



**Regolamento (EU) n. 536/2014:
modalità di gestione degli studi sulla
piattaforma CTIS**

Eleonora De Paola
16 giugno 2025



CEtRA incontra UdA

16-06-2025



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	☐	☐	☐ facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	X	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	X	☐	☐	☐ facoltativo
10. Gravi ragioni di convenienza	X	☐	☐	☐ facoltativo

* **Eleonora De Paola**, secondo il Regolamento per la prevenzione e gestione dei conflitti di interessi all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato con Delibera CdA n.9 del 12 febbraio 2025.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso.

REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
del 16 aprile 2014
sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE
(Testo rilevante ai fini del SEE)

Entrato in vigore il 31 gennaio 2022

30 gennaio 2025

Fine del periodo di transizione

March 2025

The rules governing medicinal products in the European Union
VOLUME 10 - Guidance documents applying to clinical trials

CLINICAL TRIALS REGULATION (EU) No 536/2014

QUESTIONS & ANSWERS

VERSION 7.1



Processo autorizzativo congiunto, unico con tempistiche certe



Presentazione attraverso un portale (CTIS) di un solo fascicolo di domanda a tutti gli Stati membri interessati



In Italia lavoro congiunto
AIFA e Comitati etici



Tempistiche certe



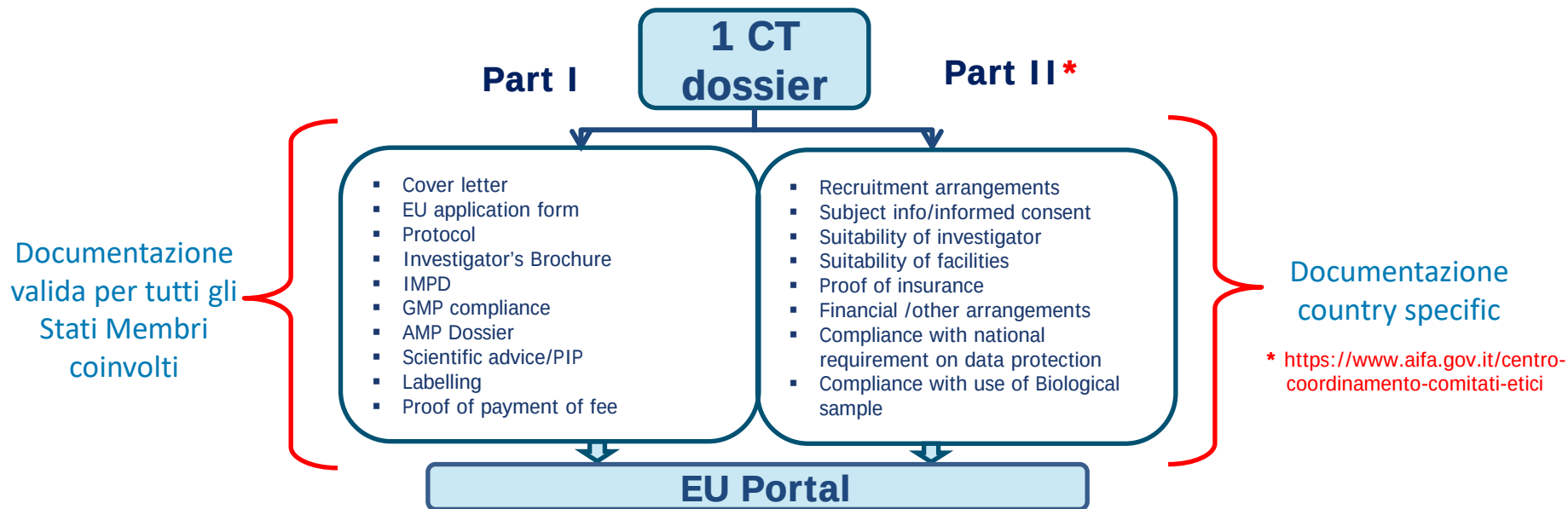
Tariffa Unica



Unica decisione finale



Presentazione attraverso un portale (CTIS) di un solo fascicolo di
domanda a tutti gli Stati membri interessati



Presentazione attraverso un portale (CTIS) di un solo fascicolo di domanda a tutti gli Stati membri interessati

L 158/54

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

27.5.2014

ALLEGATO I

FASCICOLO DI DOMANDA INIZIALE

B. LETTERA DI ACCOMPAGNAMENTO

6. La lettera di accompagnamento indica il numero UE della sperimentazione e il numero universale di registrazione della sperimentazione e richiama l'attenzione sulle eventuali caratteristiche specifiche della sperimentazione clinica.
7. In tale lettera non è tuttavia necessario ripresentare le informazioni già comprese nel modulo di domanda UE, con le seguenti eccezioni:
 - a) caratteristiche specifiche della popolazione coinvolta nella sperimentazione clinica, ad esempio soggetti incapaci di fornire il proprio consenso o minori e donne in gravidanza o allattamento;
 - b) durante la sperimentazione clinica è somministrata per la prima volta agli esseri umani una nuova sostanza attiva;
 - c) l'Agenzia, uno Stato membro o un paese terzo ha fornito una consulenza scientifica sulla sperimentazione clinica o sul medicinale sperimentale, nonché
 - d) la sperimentazione clinica fa parte o è destinata a far parte di un piano d'indagine pediatrica (PIP) di cui al titolo II, capo 3, del regolamento (CE) n. 1901/2006 (se l'Agenzia ha già emanato una decisione sul piano d'indagine pediatrica, la lettera di accompagnamento contiene un link alla decisione nel sito dell'Agenzia stessa);
 - e) i medicinali sperimentali o i medicinali ausiliari sono narcotici, psicotropi o radiofarmaci;
 - f) i medicinali sperimentali sono o contengono uno o più organismi geneticamente modificati;
 - g) il promotore ha ottenuto la qualifica di orfano per il medicinale sperimentale per una condizione clinica orfana;
 - h) un elenco esaustivo, che comprenda lo status normativo, di tutti i medicinali sperimentali e un elenco di tutti i medicinali ausiliari; e

D. PROTOCOLLO

14. Il protocollo descrive l'obiettivo, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici, lo scopo e l'organizzazione della sperimentazione clinica.
15. Il protocollo è identificato da:
 - a) titolo della sperimentazione clinica;
 - b) numero UE della sperimentazione;
 - c) numero di protocollo attribuito dal promotore, specifico per tutte le versioni del protocollo (se pertinente);
 - d) data e numero della versione, da aggiornare in caso di modifica;
 - e) titolo o denominazione abbreviati assegnati al protocollo; e
 - f) nome e indirizzo del promotore, nonché nome e funzione del rappresentante o dei rappresentanti del promotore autorizzati a firmare il protocollo o eventuali modifiche sostanziali del protocollo.
16. Il protocollo, ove possibile, è scritto in un formato di facile accesso e consultazione, piuttosto che attraverso immagini scannerizzate.
17. Il protocollo comprende almeno:
 - a) una dichiarazione indicante che la sperimentazione clinica deve essere condotta in conformità al protocollo, al presente regolamento e ai principi di buona pratica clinica;
 - b) un elenco esaustivo di tutti i medicinali sperimentali e di tutti i medicinali ausiliari;
 - c) una sintesi dei risultati di studi non clinici che potenzialmente hanno importanza clinica e di altre sperimentazioni cliniche rilevanti ai fini della sperimentazione clinica;
 - d) una sintesi dei rischi e dei benefici noti e potenziali, compresa una valutazione dei benefici e dei rischi attesi ai fini della valutazione a norma dell'articolo 6; per soggetti in sperimentazione clinica in una situazione di emergenza, devono essere documentati i motivi scientifici per ritenere che la partecipazione di tali soggetti alla sperimentazione sia potenzialmente in grado di recare al soggetto un beneficio diretto clinicamente rilevante;
 - e) nel caso in cui i pazienti siano coinvolti nel disegno della sperimentazione clinica, una descrizione del loro coinvolgimento;

Presentazione attraverso un portale (CTIS) di un solo fascicolo di domanda a tutti gli Stati membri interessati

Articolo 80

Portale UE

L'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, istituisce e gestisce un portale a livello di Unione che funge da unico punto di accesso per la presentazione dei dati e delle informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche in conformità al presente regolamento. Il portale UE è di livello tecnico avanzato e di facile uso, e consente di evitare lavoro non necessario.



Clinical trials

[Clinical trials](#) [Notices & alerts](#) [Tasks](#) [Ad hoc assessments](#) [User administration](#) [Annual safety reporting](#) [BI reports](#) [Inspections](#) [Union control](#) [Member states calendars](#) [Services Status](#)

Clinical Trials

SEARCH

[Trial Advanced Search](#)

[Application Advanced Search](#)

Reg (UE) 536/2014

LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3.

Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute.

Per attuare il Regolamento Europeo 536/2014 sulla sperimentazione clinica in Italia, sono state redatte le nuove disposizioni dettate dalla Legge Lorenzin, che adeguano la disciplina Italiana alla normativa europea

DECRETO 30 novembre 2021.

Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.

Decreto No profit

Il decreto, come del resto evidenziato dal titolo, prevede misure volte a favorire la sperimentazione clinica senza scopo di lucro

DECRETO 26 gennaio 2023.

Individuazione di quaranta comitati etici territoriali.

DECRETO 30 gennaio 2023.

Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali.



Ministero della Salute (Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici)

DECRETA:

Art. 1

Comitati etici territoriali

Comitati etici a valenza nazionale

Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici

DECRETO 30 gennaio 2023.

Determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei comitati etici territoriali e dei comitati etici a valenza nazionale.

Tariffa Unica

DECRETO 26 gennaio 2023.

Individuazione di quaranta comitati etici territoriali.

DECRETO 30 gennaio 2023.

Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali.

Il Promotore deve sempre indicare nella lettera di trasmissione (cover letter) il CET e il CEN che avrà in carico la sperimentazione.

In mancanza di tale indicazione il CET sarà assegnato d'ufficio

- ✓ Le nuove richieste di valutazione di sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico che coinvolgono esclusivamente soggetti pediatrici (0-17) devono essere sottomesse al CEN pediatrico; per le sperimentazioni miste, che includono soggetti pediatrici e soggetti adulti è lasciata facoltà al promotore l'indicazione del Comitato etico.
- ✓ Le nuove richieste di valutazione di sperimentazioni cliniche che coinvolgono prodotti medicinali di terapia avanzata devono essere sottomesse al CEN ATMP.
- ✓ Le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano in ambito pediatrico che coinvolgano prodotti medicinali di terapia avanzata sono di competenza del CEN ATMP

DECRETO 30 novembre 2021.

Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.

REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 16 aprile 2014

sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE

(Testo rilevante ai fini del SEE)

Art. 2. Agevolazioni e copertura spese – comma 2

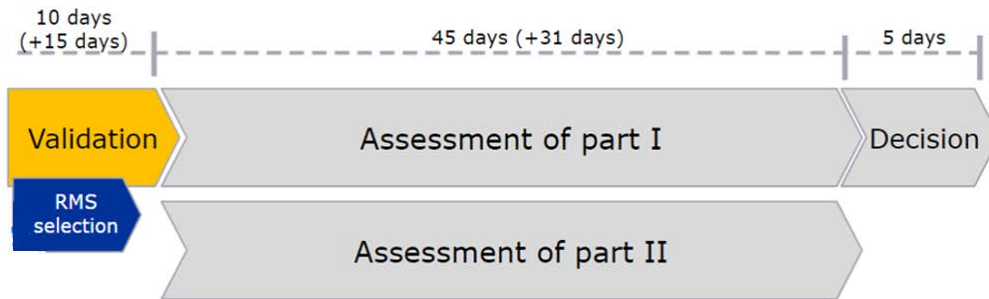
2. Le spese per medicinali dotati di A.I.C. che vengono utilizzati per sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro, per indicazioni a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN), sono sostenute da quest'ultimo, fatti salvi i casi in cui la fornitura dei medicinali avvenga a titolo gratuito.

Articolo 76 Risarcimento danni

3. Gli Stati membri non richiedono al promotore l'uso supplementare dei sistemi di cui al paragrafo 1 per sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento se ogni possibile danno che un soggetto può subire a causa dell'utilizzo del medicinale sperimentale conformemente al protocollo della specifica sperimentazione clinica sul territorio di tale Stato membro è coperto dal sistema di risarcimento applicabile già esistente.

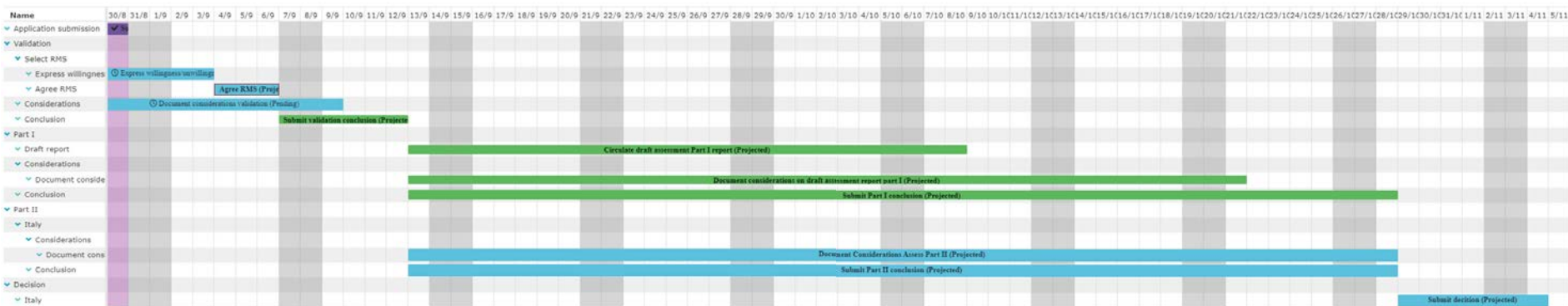
Il promotore può avvalersi del sistema di compensazione del danno previsto per la normale pratica clinica

Tempistiche certe di valutazione



da un minimo di 60 gg a massimo 106 gg



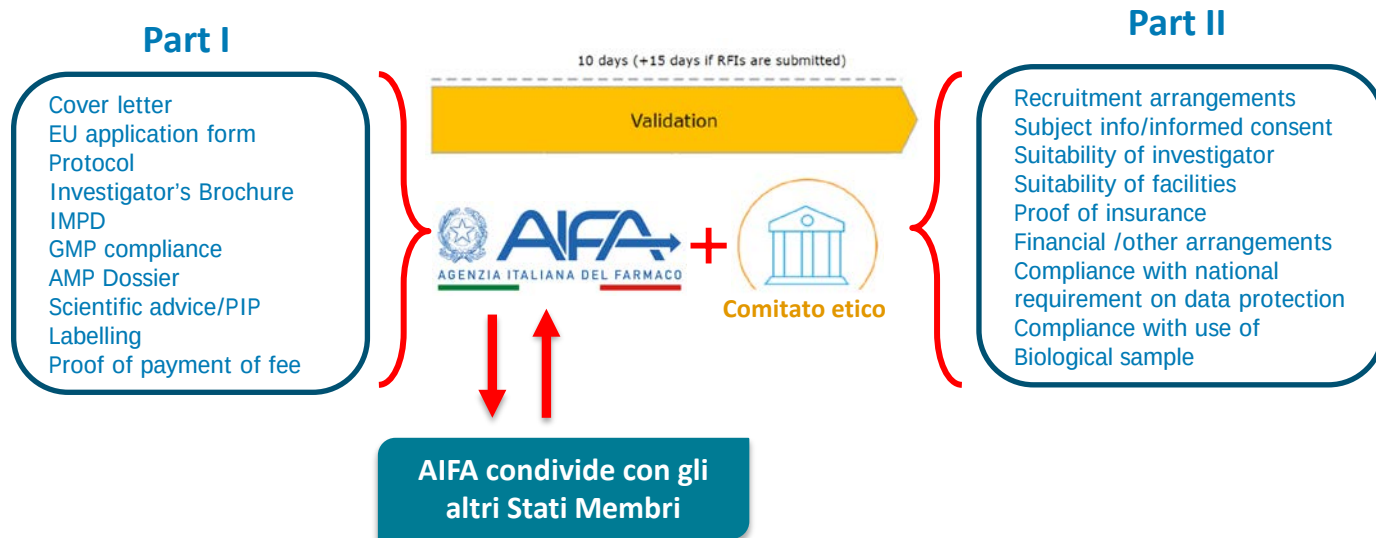


**Il processo di valutazione per un CT sottomesso il 30 agosto
si concluderà il 4 novembre se nessun richiesta di
informazione (RFI) sarà sollevata**

60 giorni

In Italia lavoro congiunto AIFA e Comitati etici

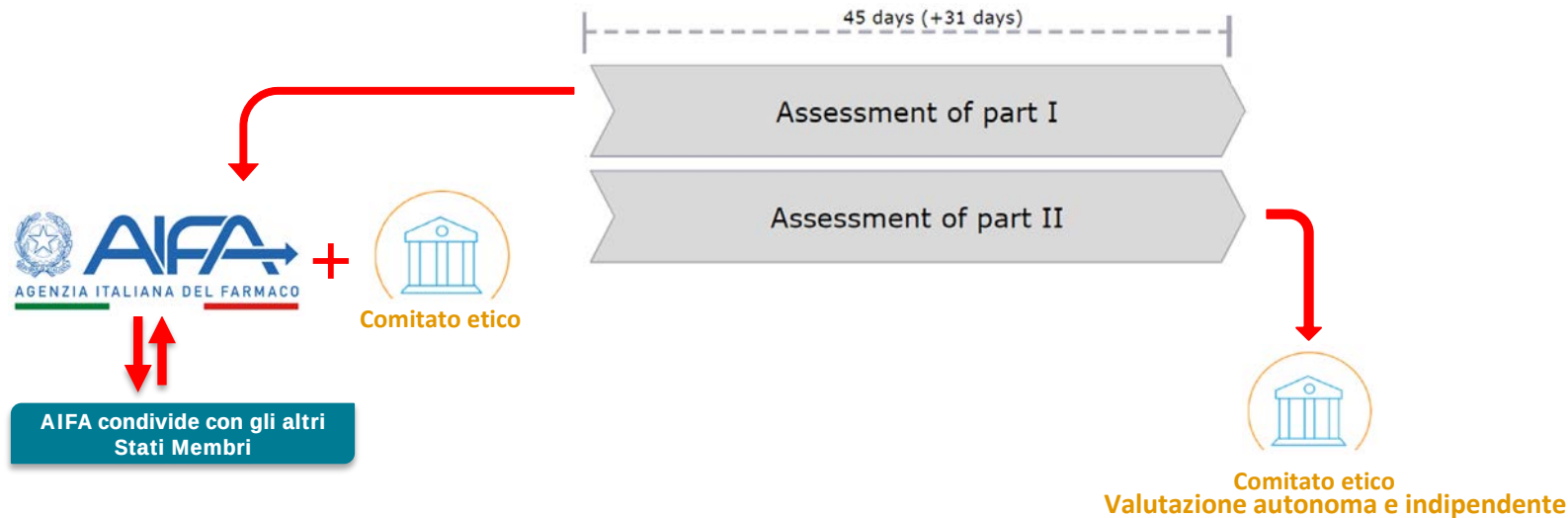
Validazione



Il promotore ha 10 giorni per rispondere a eventuali richieste di informazione. Il tempo massimo totale entro cui la validazione si chiude è di 25 giorni

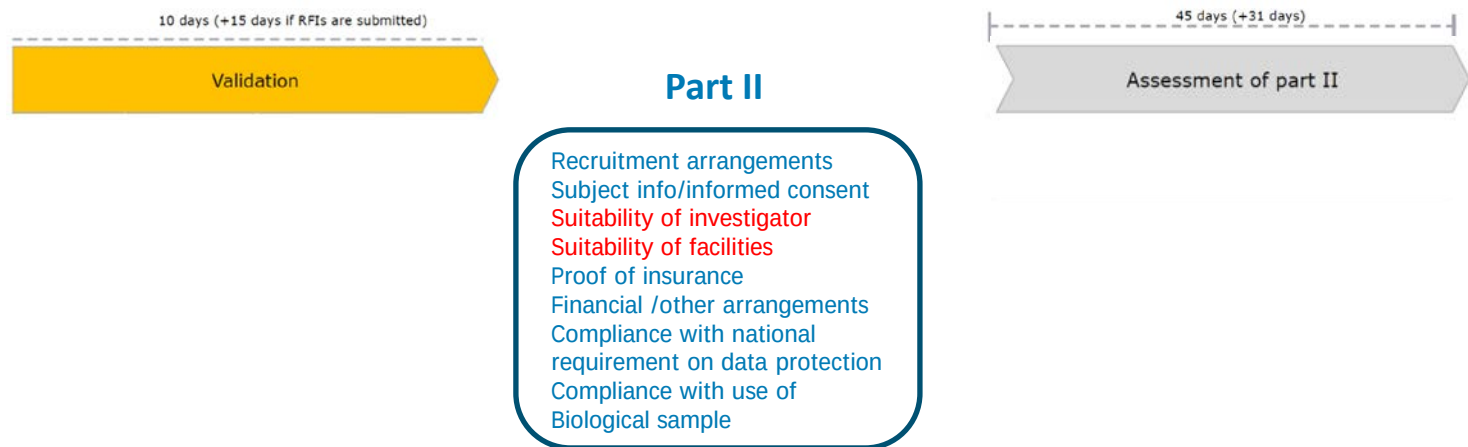
In Italia lavoro congiunto AIFA e Comitati etici

Valutazione



Il promotore ha 12 giorni per rispondere a eventuali richieste di informazione. Il tempo massimo totale entro cui la valutazione si chiude è di 76 giorni

Ruolo del Principal investigator



La dichiarazione di fattibilità locale è un documento di parte II di diretta responsabilità del centro.

Se il promotore riceve richieste di informazioni su tale documentazione è necessario essere pronti nel collaborare: la risposta deve essere fornita entro 10 giorni in validazione e 12 giorni se in valutazione

DM 30 gennaio 2023 - Determinazione della tariffa unica

TIPOLOGIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE E MODIFICHE SOSTANZIALI	TARIFFA UNICA (€)	Quota comitato etico	Quota AIFA ¹	Quota ISS
SC fase I	20.000	6.000	2.100	11.900
SC fase II e III				
da 1 a 15 centri di sperimentazione coinvolti	17.000	7.500	9.500	
oltre 15 centri di sperimentazione coinvolti	19.000	9.500	9.500	
SC fase IV				
da 1 a 15 centri di sperimentazione coinvolti	12.500	6.800	5.700	
oltre 15 centri di sperimentazione coinvolti	14.500	8.800	5.700	
MS fase I ²	9.000	2.500	3.500	3.000
MS fase II, III e IV	6.000	2.500	3.500	
Italia RMS - maggiorazione SC – MS	4.500	1.000	3.500	
Italia SaMS - Annual Safety Report ³	3.500	500	3.000	

LEGENDA:

SC (Sperimentazioni Cliniche) / MS (Modifiche Sostanziali) / RMS (Reference Member State) / SaMS (Safety assessing Member State)

E' obbligatorio l'assolvimento dell'imposta di bollo per le richieste di autorizzazione di una application per cui non si applica il pagamento della tariffa di valutazione?

Sì, l'assolvimento dell'imposta di bollo è dovuto trattandosi di istanza volta all'emanazione di un provvedimento (anche ove questo sia in forma tacita), fermo restando che alla richiesta di autorizzazione di una application non si applica il pagamento della tariffa di valutazione. Ogni richiesta di autorizzazione deve essere munita di regolare assolvimento del bollo, che può essere effettuato dal delegato del promotore (ad esempio CRO), anche se il richiedente in CTIS è il promotore stesso: per le modalità applicative si rinvia al comunicato AIFA del 3 maggio 2021

(https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1495665/comunicazione_agg_mod_SC-ES_2021_05_03.pdf).

Il bollo è escluso per gli enti iscritti nel terzo Registro e per le Onlus riconosciute, ai sensi della normativa indicata nel Comunicato AIFA del 3 maggio 2021, previa autocertificazione del possesso dei requisiti di esenzione (da indicare con precisione) resa dall'ente che chiede di avvalersi di tale requisito.

LINEA GUIDA IN MATERIA DI SEMPLIFICAZIONE REGOLATORIA ED ELEMENTI DI
DECENTRALIZZAZIONE AI FINI DELLA CONDUZIONE DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI
MEDICINALI IN CONFORMITÀ AL REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014

Fornitura diretta dei medicinali sperimentali e dispositivi al domicilio dei partecipanti

Di norma i medicinali e i dispositivi utilizzati nella sperimentazione sono inviati dal promotore alla farmacia del sito sperimentale che provvederà al loro controllo, registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore.

Considerando che il Regolamento (UE) n. 536/2014 all'articolo 51 impone la completa tracciabilità del medicinale sperimentale, ma non pone limiti in merito alla fornitura, è possibile prevederne la consegna direttamente al domicilio indicato dal partecipante.

La consegna può essere effettuata tramite la farmacia ospedaliera, farmacia territoriale delegata, deposito o fornitore di servizi, ove giustificato, sulla base di uno specifico *risk assessment* (es. disegno dello studio, condizioni del partecipante, necessità di decentralizzazione, etc.), e tipologia di farmaco, quando le condizioni, modalità di trasporto e conservazione lo consentano.

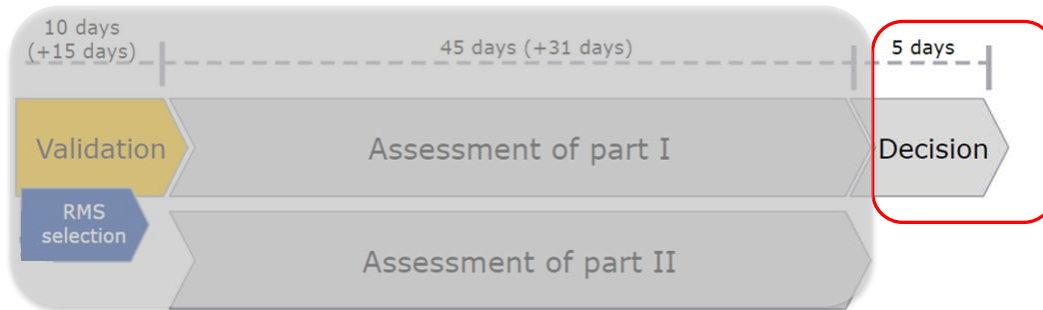


LINEA GUIDA IN MATERIA DI SEMPLIFICAZIONE REGOLATORIA ED ELEMENTI DI
DECENTRALIZZAZIONE AI FINI DELLA CONDUZIONE DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI
MEDICINALI IN CONFORMITÀ AL REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014

Il costo di nessun medicinale sperimentale o ausiliario, dispositivo medico o procedure previste dal protocollo di sperimentazione deve essere addebitato al soggetto, al SSN o al sito sperimentale, nel rispetto del principio secondo cui nessuna spesa aggiuntiva deve essere posta a carico dei partecipanti allo studio o delle finanze pubbliche.

In base alla LG è consentito che il centro acquisti o predisponga gli IMP (anche il placebo) per essere poi rimborsato dallo sponsor.

Unica decisione finale



AIFA emette il provvedimento di decisione valida per tutti i siti sperimentali

Home > Ricerca e sperimentazione clinica > Sperimentazione clinica dei farmaci > Informazioni e materiale di formazione di EMA messo a disposizione per supportare i promotori

Informazioni e materiale di formazione di EMA messo a disposizione per supportare i promotori no-profit con la presentazione di sperimentazioni cliniche in CTIS

Si comunica che al fine di supportare i promotori, e in particolare quelli a carattere no-profit, con la presentazione di domande di autorizzazione di sperimentazioni cliniche con base legale Regolamento (UE) n. 536/2014 (CTR) nel sistema Clinical Trials Information System (CTIS), AIFA ha collaborato con EMA per rendere disponibile un elenco di informazioni e una selezione di materiale di formazione dedicato.

Vengono pubblicati due documenti, una checklist con i pre-requisiti necessari per poter operare nel sistema CTIS (**CTIS pre-requisites: checklist**), e un elenco di collegamenti a informazioni e materiale di formazione (moduli di training, documenti, video) resi disponibili da EMA per la formazione dedicata dei promotori no-profit (**CTIS - useful information for non-commercial sponsors**).

Pubblicato il: 11 dicembre 2023

Documenti Correlati

CTIS pre-requisites: checklist [0.26 Mb] [PDF] >



CTIS - useful information for non-commercial sponsors [0.39 Mb] [PDF] >



SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Quesiti su applicazione **REGOLAMENTO EUROPEO 536/2014** o notifiche relative a sperimentazioni cliniche in procinto di essere sottomesse:

✉ reg.eu.sperimentazioni@aifa.gov.it

Problematiche relative alle sperimentazioni cliniche sottomesse in **CTIS** (ad uso esclusivo dei Promotori di sperimentazioni cliniche sottomesse in CTIS):

✉ ctr@aifa.gov.it

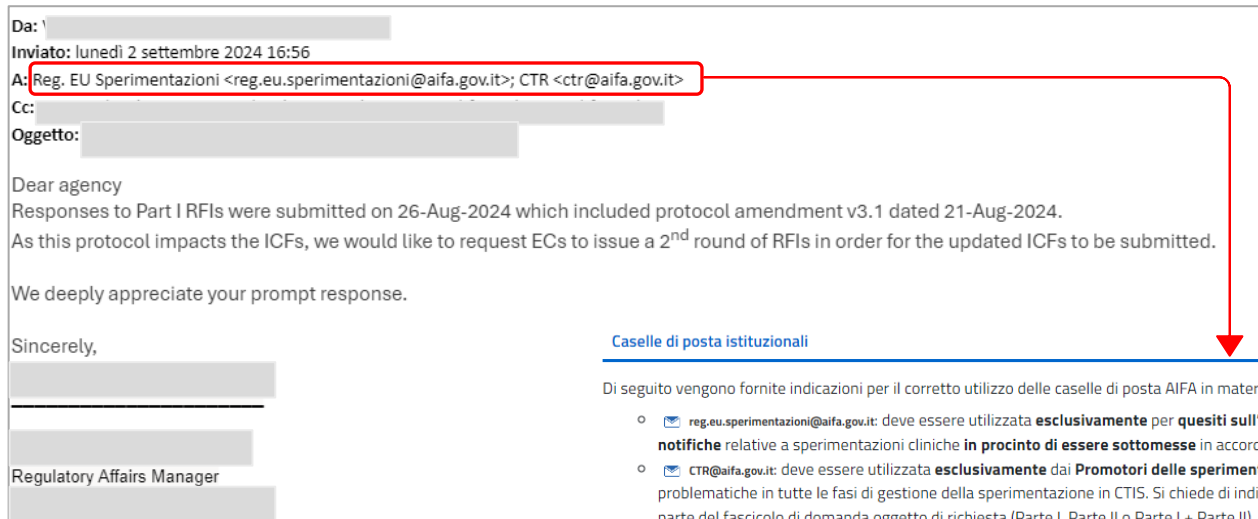
Quesiti o notifiche relative a sperimentazioni cliniche ancora in corso sotto la **DIRETTIVA 2001/20/CE**:

✉ sperimentazione.clinica@aifa.gov.it

Questioni relative a **STUDI OSSERVAZIONALI**:

✉ info_rso@aifa.gov.it

Esempio di comunicazione errata



La richiesta dovrebbe essere indirizzata al CET/CEN con in copia ctr@aifa.gov.it

Caselle di posta istituzionali

Di seguito vengono fornite indicazioni per il corretto utilizzo delle caselle di posta AIFA in materia di sperimentazione clinica:

- ✉ reg.eu.sperimentazioni@aifa.gov.it: deve essere utilizzata **esclusivamente** per **quesiti sull'applicazione del Regolamento europeo 536/2014** o eventuali **notifiche** relative a sperimentazioni cliniche **in procinto di essere sottomesse** in accordo allo stesso.
- ✉ CTR@aifa.gov.it: deve essere utilizzata **esclusivamente** dai **Promotori delle sperimentazioni cliniche sottomesse in CTIS** in merito a specifiche problematiche in tutte le fasi di gestione della sperimentazione in CTIS. Si chiede di indicare nell'oggetto le seguenti informazioni: **EU CT number**, la parte del fascicolo di domanda oggetto di richiesta (Parte I, Parte II o Parte I + Parte II), se **in validazione o in valutazione**. Questa casella di posta è infatti utilizzata per scambi di e-mail tra gli Stati Membri su questioni relative a specifici clinical trial sottmessi su CTIS (pubblicata sul sito della Commissione europea: EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines, Chapter V - Additional documents, List of national contact points - https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en).
- ✉ sperimentazione.clinica@aifa.gov.it: deve essere utilizzata **esclusivamente** per **quesiti o eventuali notifiche** relative a **sperimentazioni cliniche ancora in corso sotto la Direttiva 2001/20/CE**.
- ✉ info_rso@aifa.gov.it: deve essere utilizzata **esclusivamente** per questioni relative a **studi osservazionali**.

Al fine di ottimizzare la gestione delle richieste, si chiede cortesemente di non inserire come destinatari di una e-mail i sopracitati indirizzi contemporaneamente, né di inviare la medesima e-mail separatamente agli stessi.

Monitoring the European clinical trials environment

A deliverable of the ACT EU Priority Action 2

January-March 2025

The data set for this report shows data for the months January-March 2025, as of 31 March 2025, as well as cumulative numbers since the launch of CTIS on 31 January 2022

Member State	Multinational Trials		Mononational Trials	Total number of Initial CTAs
	MSC	Of which as RMS		
Austria	379	62	52	431
Belgium	761	126	252	1013
Bulgaria	392	6	34	426
Croatia	130	0	1	131
Cyprus	6	0	1	7
Czechia	587	104	56	643
Denmark	416	140	251	667
Estonia	70	8	7	77
Finland	162	50	45	207
France	1318	194	545	1863
Germany	1358	441	382	1740
Greece	368	3	18	386
Hungary	527	35	29	556
Iceland	10	0	1	11
Ireland	140	14	18	158
Italy	1277	160	200	1477
Latvia	76	6	5	81
Lithuania	90	13	3	93
Luxembourg	3	0	1	4
Netherlands	653	145	402	1055
Norway	173	32	62	235
Poland	1066	125	88	1154
Portugal	294	27	79	373
Romania	338	12	42	380
Slovakia	199	18	2	201
Slovenia	33	3	2	35
Spain	1673	473	430	2103
Sweden	325	73	125	450

Grazie

Eleonora De Paola

Ufficio Sperimentazione Clinica
Agenzia Italiana del Farmaco
Via del Tritone, 181 - 00187 Roma
e-mail: e.depaola@aifa.gov.it
www.aifa.gov.it

aifa.gov.it

