

**PROGETTO PILOTA VHP PER LA VALUTAZIONE CONGIUNTA AIFA E
COMITATI ETICI**

**Linea guida sulle modalità operative del progetto ad uso dei Comitati
Etici e degli Sponsor che vogliono aderire al progetto pilota.**

Versione 1.0

1. INTRODUZIONE

Il 16 aprile 2014 è stato pubblicato sulla Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea il Regolamento n. 536/2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, che abroga la direttiva 2001/20/CE. Secondo il nuovo schema, la valutazione degli studi clinici sarà coordinata da una singola autorità competente nazionale che farà da referente e che fornirà una prima valutazione dello studio, sulla base della quale le autorità competenti degli altri Stati membri forniranno i propri commenti e la loro decisione finale sull'autorizzazione.

L'obiettivo del nuovo Regolamento è snellire e semplificare le procedure, che saranno integrate e coordinate a livello europeo. Ciò si tradurrà anche in un vantaggio concreto per i pazienti, infatti gli studi clinici multicentrici e multinazionali comportano un miglioramento dell'assistenza sanitaria, consentendo ai pazienti coinvolti un accesso precoce a farmaci innovativi, con ricadute positive anche per il Servizio Sanitario Nazionale.

Per favorire l'adeguamento a tale modello, gli Stati europei hanno già dato il via ad un progetto pilota per la valutazione armonizzata dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'UE, dal nome *Voluntary Harmonization Procedure* (VHP). La VHP si applica su base volontaria agli studi clinici di fase I-IV multicentrici che vengono svolti in diversi Stati membri dell'UE e che permette la valutazione coordinata degli studi clinici in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione. Alla valutazione coordinata segue una fase nazionale che consiste sostanzialmente nella ratifica da parte delle autorità competenti nazionali della decisione presa in VHP. Il modello valutativo della VHP si basa quindi su quanto previsto dal Regolamento 536/2014, escludendo tuttavia il parere dei Comitati Etici, che viene recepito solo in fase nazionale.

A dimostrazione delle capacità di AIFA nel suo ruolo di Autorità Competente, nell'anno 2015 l'Italia ha partecipato alla valutazione di circa il 90% delle sperimentazioni in cui è stata coinvolta in ambito VHP (oltre 100 studi), per 19 delle quali ha agito come autorità competente referente, posizionandosi al quarto posto in Europa per numero di volte in cui un'autorità competente è stata referente, dopo Gran Bretagna, Germania e Spagna. In considerazione di questi dati, e per rafforzare il ruolo leader dell'Italia nel processo valutativo in ambito europeo, ed al fine di arrivare già pronti alle novità normative e procedurali alla data di implementazione del nuovo Regolamento sulle sperimentazioni cliniche, AIFA ha proposto il *Progetto pilota VHP per la valutazione congiunta AIFA e CE* (di seguito chiamato solo "progetto pilota") che vede il coinvolgimento anche dei Comitati Etici (CE) nella valutazione delle procedure VHP a partire dal 2016, già nella fase di valutazione armonizzata a livello europeo.

Lo scopo di questo progetto è quello di testare il modello di valutazione coordinata AIFA/CE delle sperimentazioni cliniche e di evidenziare eventuali criticità in modo tale da essere pronti quando il nuovo regolamento sulle sperimentazioni cliniche entrerà in vigore. Inoltre tale progetto vuole colmare la lacuna lasciata dal sistema VHP dovuta al mancato coinvolgimento dei CE nella valutazione della documentazione presentata secondo tale procedura e che porta ad inevitabili ritardi nella fase successiva di autorizzazione nazionale. A causa del mancato coordinamento tra l'Agenzia e i CE, infatti, le richieste di valutazione di trial clinici che vengono presentate tramite VHP con coinvolgimento dell'Italia subiscono un grave ritardo nell'inizio della sperimentazione perché alla rapida concessione dell'autorizzazione dell'AIFA non corrisponde una altrettanto rapida emissione del parere unico da parte dei CE, che seguono la tempistica tradizionale.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente linea guida descrive il modello di valutazione congiunta AIFA/CE e si applica solo agli studi per i quali viene richiesta la valutazione tramite VHP e che coinvolgono l'Italia come Autorità Competente nazionale. Per le informazioni relative alla VHP si rimanda alla specifica linea guida redatta dal Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) e di seguito allegata (Allegato 1). La documentazione che viene valutata nell'ambito del progetto pilota è solo quella presentata in VHP e di seguito riportata:

- Informazioni generali (Cover Letter contenente EudraCT number, CTA form, Lista delle NCAs coinvolte)
- Informazioni relative al Protocollo: Protocollo comprensivo di sinossi in lingua inglese
- Informazioni relative all'IMP: IMPD, IB
- Informazioni relative ai NIMP
- Additional information: Scientific advices e PIP summary report (se applicabile)

Si rende noto che solo questa documentazione è oggetto della valutazione in VHP, pertanto solo questa sarà oggetto della valutazione di AIFA e CE coordinatore nell'ambito del progetto pilota. La documentazione centro-specifica non è oggetto della VHP e pertanto non verrà valutata nell'ambito del progetto pilota. Si rimanda alla sezione 4.4 "Ruolo dei CE collaboratori" per le informazioni relative alla gestione della documentazione centro-specifica.

3. PRINCIPI GENERALI

Il progetto è stato condiviso in via preliminare con i CE e le regioni e con gli stakeholder rappresentativi degli sponsor profit, che rappresentano oltre il 90% degli sponsor in VHP. In caso di eventuale partecipazione di uno sponsor no profit, sarà cura di AIFA chiedere l'adesione al progetto per la specifica procedura. Al progetto parteciperanno solo i CE e gli sponsor che avranno esplicitamente aderito.

Le adesioni al progetto possono essere comunicate ad AIFA in qualsiasi momento fino a conclusione del progetto, che sarà stabilita in base ai monitoraggi periodici sull'andamento del progetto stesso. AIFA condividerà con i partecipanti e renderà pubbliche le adesioni, partecipazioni e statistiche relative al progetto su base periodica.

Tutti i partecipanti si impegnano ad applicare a rispettare la confidenzialità dei documenti presentati in fase di valutazione VHP.

4. MODELLO DI VALUTAZIONE CONGIUNTA

4.1 Ruolo dello Sponsor

Nel caso in cui lo Sponsor voglia usufruire della valutazione congiunta AIFA/CE, una volta richiesta la valutazione tramite VHP al VHP-coordinator¹, dovrà selezionare uno dei CE che hanno aderito al progetto e che sono elencati nell'Allegato 2 quale CE coordinatore. Lo Sponsor dovrà inviare ad AIFA la richiesta di partecipazione al progetto pilota per la sperimentazione e l'informazione relativa alla scelta del CE coordinatore tramite e-mail al seguente indirizzo VHP-IT@aifa.gov.it entro

un giorno dalla richiesta di valutazione tramite VHP in modo da permettere la validazione della documentazione e il coordinamento con il CE coordinatore nel rispetto dei tempi stabiliti dalla VHP per la candidatura e l'accettazione della procedura.

Nel caso in cui siano coinvolti CE collaboratori, lo Sponsor invierà ai singoli centri la documentazione di competenza dei CE collaboratori relativa alla valutazione in VHP e, non appena disponibile, la documentazione centro-specifica, ma sempre in corso di procedura. Questi, a loro volta, si interfaceranno direttamente con il CE coordinatore durante la procedura VHP e nella successiva fase nazionale. Lo Sponsor nelle fasi successive seguirà la procedura come stabilito dalla specifica linea guida del CTFG.

4.2 Ruolo dell'AIFA

L'AIFA, in quanto autorità competente per la valutazione e autorizzazione degli studi clinici, mantiene i contatti con il VHP-coordinator e con le altre autorità competenti europee coinvolte nella valutazione degli studi clinici tramite VHP. L'autorità competente è infatti l'unico organismo autorizzato ad avere accesso al VHP-database² (DB) tramite il quale vengono scambiati i documenti e i commenti relativi alla valutazione degli studi clinici tra le autorità competenti nazionali che aderiscono al progetto VHP. L'AIFA pertanto, oltre a svolgere la normale attività legata alla valutazione degli studi clinici in VHP, raccoglierà obiezioni, commenti e il parere del CE coordinatore sugli studi clinici e li integrerà nel proprio assessment o lista di obiezioni da trasmettere alle altre autorità competenti europee.

Parte I: Inizio della procedura

L'AIFA, una volta ricevuta la notifica del coinvolgimento dell'Italia in una procedura VHP e una volta ricevuta dallo sponsor l'informazione relativa alla scelta del CE coordinatore, trasmetterà a tale CE la richiesta di partecipazione alla valutazione congiunta dello studio clinico e la tempistica relativa alla procedura, comprensiva della data di inizio procedura (day 0), tramite posta elettronica. Il CE dovrà rispondere all'invito, tramite e-mail, entro la data di inizio procedura (day 0). Il mancato invio di adesione alla proposta entro i termini stabiliti sarà considerato come rifiuto per quella specifica procedura. Solo dopo la ricezione della risposta recante la volontà del CE di partecipare alla valutazione congiunta, AIFA invierà la documentazione relativa alla sperimentazione clinica. Nel caso in cui il CE rifiutasse di partecipare alla valutazione o non fornisse l'adesione nei tempi stabiliti, la procedura verrà comunque valutata da AIFA seguendo il normale iter valutativo delle VHP. I CE riceveranno la documentazione quando lo Sponsor presenterà la richiesta di autorizzazione a livello nazionale.

Parte II: Valutazione della Sperimentazione clinica

Dopo 20 giorni dalla data di inizio procedura (day 20) AIFA invierà al CE l'Assessment Report³ redatto dall'autorità competente reference⁴ (che potrebbe essere anche AIFA stessa), secondo il modello presentato ai CE in fase di programmazione del progetto pilota. Tale documento sarà completo della valutazione dell'autorità competente reference e dei box dedicati ai commenti dei CE. Il CE invierà ad AIFA il documento completo dei propri commenti entro i 5 giorni successivi

(day 25, h:15.00). Sarà cura del CE definire le proprie modalità operative al fine di fornire il proprio contributo di valutazione entro la tempistica stabilita. AIFA provvederà ad integrare i commenti del CE nella lista di commenti da inviare all'autorità competente reference e alle altre autorità competenti che partecipano alla valutazione della procedura, o ad integrare il contributo del CE nel proprio assessment report . Una volta ottenuto il feedback dall'autorità competente reference sui commenti inviati (day 28), o i commenti integrativi da parte delle altre autorità competenti al proprio assessment, AIFA invierà il relativo documento al CE. La lista di obiezioni, una volta accettata dalle autorità competenti nazionali che partecipano alla procedura, sarà inviata allo sponsor dal VHP-coordinator (day 30). Nel solo caso in cui AIFA sia Ref-NCA sarà inoltre possibile avere scambi di pareri tra AIFA e CE in via preventiva tramite e-mail anche durante la fase di valutazione dei 20 giorni.

Parte III: Valutazione delle risposte dello Sponsor

Lo sponsor ha 10 giorni di tempo per redigere un documento di risposta alle obiezioni sollevate nella parte II (Day 40). Una volta reso disponibile dal VHP-coordinator, tale documento verrà inviato da AIFA al CE. L'autorità competente reference (che può essere anche AIFA), nei 7 giorni successivi, fornirà la sua valutazione delle risposte dell'Applicant e proporrà l'esito della valutazione (day 47). AIFA invierà al CE il documento con i commenti dell'autorità competente reference; il CE si impegna a fornire il proprio parere sulla valutazione del reference e sulla proposta di conclusione della procedura entro 7 giorni (Day 54 h: 15.00).

Parte IV: Conclusione della VHP

Come descritto nella specifica linea guida, una VHP può avere uno dei seguenti esiti:

- a.** VHP approvabile. La procedura si chiude con il parere positivo di tutte le autorità competenti. Il VHP-coordinator informa lo Sponsor della conclusione positiva della valutazione. Lo Sponsor può procedere entro 20 giorni alla presentazione della richiesta di autorizzazione a livello nazionale. AIFA informerà il CE coordinatore dell'esito della VHP.
- b.** VHP da non approvare. La procedura si chiude con il parere negativo di tutte le autorità competenti. Il VHP-coordinator informa lo Sponsor della conclusione negativa della valutazione. Lo Sponsor non può procedere alla presentazione della richiesta di autorizzazione a livello nazionale, ma può ripresentare (re-submission) la richiesta di valutazione in VHP, avendo risolto le problematiche che hanno provocato il diniego dell'approvazione. AIFA informerà il CE coordinatore dell'esito della VHP.
- c.** VHP approvabile con condizione. La procedura si chiude con il parere positivo di tutte le autorità competenti, ma l'approvazione in VHP è subordinata a una o più condizioni a cui lo Sponsor deve ottemperare prima della chiusura della procedura. In questo caso è prevista l'estensione della tempistica. Il VHP-coordinator informa lo Sponsor della posizione delle autorità competenti che hanno partecipato alla procedura e fornisce il dettaglio delle condizioni poste. Lo Sponsor dovrà fornire la risposta alle condizioni entro i 10 giorni successivi. L'autorità competente reference fornisce la sua opinione sull'adempimento delle condizioni entro 5 giorni. Le altre autorità

competenti forniranno il proprio parere entro i successivi 3 giorni. Una volta disponibili AIFA invierà al CE coordinatore il documento con le risposte dello Sponsor alle condizioni e il parere dell'autorità competente reference, nel rispetto delle tempistiche VHP. Il CE coordinatore allo stesso modo fornirà il proprio parere entro le ore 15.00 del terzo giorno dalla ricezione della valutazione dell'autorità competente reference.

N.B. Il flusso delle informazioni da AIFA verso il CE saranno gestite tramite *Eudralink*⁵.

4.3 Ruolo del Comitato Etico coordinatore

Il CE coordinatore, una volta fornita la propria adesione tramite posta elettronica al seguente indirizzo: VHP-IT@aifa.gov.it, nel rispetto dei tempi stabiliti (vedi sezione 4.2), parteciperà attivamente alla valutazione della documentazione inviata mediante VHP, secondo il modello di Assessment condiviso da AIFA. Il CE potrà prendere visione della documentazione nei 20 giorni che precedono l'invio da parte di AIFA del Draft Assessment Report redatto dall'autorità competente reference. Nei 5 giorni successivi (day 20-25) il CE si impegna a fornire eventuali commenti e/o obiezioni (sotto forma di Grounds for non acceptance⁶ – GNA) aggiuntive a quelle già sollevate dall'autorità competente reference, all'AIFA, a mezzo posta elettronica agli indirizzi sopra indicati entro le ore 15.00 del day 25. I commenti e le eventuali GNA aggiuntive dovranno essere inseriti nel documento inviato al day 20 nei box rossi predisposti per i commenti del CE. Il draft assessment report template predisposto per i commenti del CE già condiviso in precedenza viene allegato alla presente linea guida (allegato 3). Le obiezioni dovranno essere formulate sotto forma di GNA e redatte in lingua inglese. Il CE ha inoltre, la facoltà di commentare le obiezioni sollevate dall'autorità competente reference. Tali commenti dovranno essere inseriti nel draft assessment report. L'AIFA provvederà a caricare nel VHP-DB eventuali GNA aggiuntive o eventuali commenti alle GNA già sollevate dall'autorità competente reference. AIFA invierà al CE la lista consolidata di GNA redatta dall'autorità competente reference che verrà inviata allo Sponsor.

Nella fase successiva il CE parteciperà alla valutazione delle risposte dello Sponsor alle GNA sollevate in corso di procedura. Il CE potrà prendere visione delle risposte dello Sponsor una volta disponibili (day 40) e della valutazione dell'autorità competente reference (day 47). Tali documenti saranno inviati da AIFA al CE tramite eudralink. Il CE si impegna a fornire il proprio parere sulla valutazione dell'autorità competente reference alle risposte dello sponsor e sulla proposta di conclusione della VHP, entro le ore 15.00 del settimo giorno successivo all'invio del documento relativo alla valutazione dell'autorità competente reference alle risposte dello Sponsor (day 54). Eventuali commenti dovranno essere inseriti nel draft assessment report. L'AIFA provvederà a caricare nel VHP-Database eventuali commenti proposti dal CE.

Nel caso in cui la VHP si concluda con un'approvazione a condizione (vedi sezione 4.2 punto c), AIFA invierà al CE il documento di risposta alle obiezioni redatto dallo sponsor e dopo 5 giorni il documento contenente la valutazione dell'autorità competente reference relativa all'adempimento delle condizioni poste. Il CE, entro 3 giorni, dovrà esprimere il proprio parere circa l'adempimento di tali condizioni. Tale parere dovrà essere inviato ad AIFA tramite posta elettronica entro le ore

15.00 del 3 giorno successivo alla ricezione del documento redatto dall'autorità competente reference.

Il Comitato Etico Coordinatore inoltre farà da raccordo tra AIFA e i CE collaboratori che hanno aderito al progetto pilota e che vogliono partecipare alla valutazione congiunta. Il CE coordinatore raccoglierà e trasmetterà ad AIFA solo le informazioni relative alla documentazione valutata in VHP. L'invio dei commenti dovrà seguire fedelmente la tempistica VHP, precedentemente illustrata.

La documentazione centro specifica rimane competenza dei CE collaboratori e del CE coordinatore. Si raccomanda tuttavia la valutazione di questa documentazione da parte dei CE collaboratori in parallelo alla valutazione in VHP. Lo Sponsor fornirà in anticipo ai CE collaboratori la documentazione centro-specifica in modo da limitare il rischio di ritardare i tempi della ratifica dell'eventuale approvazione in fase nazionale.

N.B. Il mancato invio da parte dei CE (coordinatore o collaboratori) dei commenti nei tempi stabiliti dalla tempistica VHP, o il mancato rispetto delle scadenze, verranno interpretati come mancanza di decisione definitiva. In questi casi i CE usciranno dalla valutazione congiunta e la relativa procedura non sarà conteggiata tra quelle inserite nel progetto pilota. In questi casi i CE procederanno alla valutazione dello studio separatamente, quando lo Sponsor presenterà la richiesta di autorizzazione a livello nazionale, come da normativa vigente. L'AIFA si riserva il diritto di escludere dal progetto pilota i CE coordinatori non adempienti alle tempistiche definite dalla procedura VHP.

4.4 Ruolo dei Comitati Etici collaboratori

Lo Sponsor, secondo le tempistiche di cui al punto 4.1., dovrà inviare tramite e-mail al CE coordinatore e al seguente indirizzo VHP-IT@aifa.gov.it la lista dei centri coinvolti nello studio che hanno aderito al progetto. Il CE coordinatore contatterà i CE collaboratori indicati dallo Sponsor chiedendo la disponibilità a partecipare al progetto pilota per la sperimentazione. I CE dovranno rispondere all'invito, tramite e-mail al CE coordinatore e all'indirizzo di cui sopra, entro la data di inizio procedura (day 0). Il mancato invio di adesione alla proposta entro i termini stabiliti sarà considerato come rifiuto per quella specifica procedura.

I Comitati Etici collaboratori che aderiscono al progetto pilota possono intervenire nella valutazione della documentazione fornendo i propri commenti e/o pareri sulla documentazione di propria competenza direttamente al CE coordinatore nel rispetto della tempistica VHP.

Il CE coordinatore si occuperà dell'invio ad AIFA mediante posta elettronica, secondo modelli e tempistiche della VHP, come già chiarito nel punto 4.3, i propri commenti ed eventuali commenti dei CE satellite.

La documentazione centro-specifica rimane competenza dei CE collaboratori e del CE coordinatore. Si raccomanda tuttavia la valutazione di questa documentazione da parte dei CE collaboratori in parallelo alla valutazione in VHP.

La documentazione relativa alla valutazione in VHP di competenza dei CE collaboratori sarà inviata ai CE collaboratori direttamente dallo Sponsor (secondo modalità definita dallo Sponsor stesso), in parallelo alla presentazione della stessa in VHP. Lo Sponsor invierà al CE coordinatore e ai CE collaboratori anche la documentazione centro-specifica (consenso informato, lettera per il medico curante, CV dello sperimentatore, proposta di contratto, certificato assicurativo, materiale per il paziente, etc.), non appena disponibile, in modo da accorciare i tempi della ratifica dell'eventuale approvazione in fase nazionale.

N.B. Il mancato invio da parte dei CE collaboratori dei commenti nei tempi stabiliti dalla tempistica VHP, o il mancato rispetto delle scadenze verranno interpretati come mancanza di decisione definitiva. In questi casi i CE collaboratori usciranno dalla valutazione congiunta e procederanno alla valutazione dello studio separatamente, quando lo Sponsor presenterà la richiesta di autorizzazione a livello nazionale, come da normativa vigente. L'AIFA si riserva il diritto di escludere dal progetto pilota i CE non adempienti alle tempistiche definite dalla procedura VHP.

5. La presentazione della domanda a livello nazionale.

Una volta ottenuta l'approvazione in VHP, lo Sponsor procederà entro 20 giorni dalla chiusura della procedura, alla presentazione della richiesta di autorizzazione della sperimentazione clinica a livello nazionale. Tale richiesta e la documentazione relativa verrà inviata a AIFA e CE tramite OsSC e sarà conforme a quella approvata in VHP.

Secondo la linea guida VHP, le autorità competenti devono procedere alla validazione e autorizzazione della sperimentazione clinica entro 10 giorni, in quanto di fatto la valutazione della documentazione relativa alla sperimentazione è stata già effettuata in corso di VHP. L'AIFA e i CE si impegnano a rispettare la tempistica VHP e, rispettivamente, ad approvare lo studio clinico precedentemente valutato congiuntamente in VHP o a rilasciare il parere unico entro i 10 giorni previsti dalla linea guida CTFG sulle VHP.

6. Gli emendamenti Sostanziali.

Uno studio clinico che è stato valutato positivamente tramite VHP può essere oggetto di Emendamenti sostanziali, che possono essere valutati attraverso la procedura VHP, con il medesimo approccio volto ad ottenere una decisione armonizzata in tempi stabiliti per tutti gli Stati Membri che partecipano alla valutazione, così da mantenere lo stesso protocollo in tutti gli Stati. Per il dettaglio della procedura di valutazione degli emendamenti sostanziali tramite VHP si rimanda alla specifica linea guida (allegato 1).

I comitati etici che hanno partecipato alla valutazione dello studio in VHP attraverso il progetto pilota, possono partecipare anche alla valutazione degli emendamenti sostanziali congiuntamente con AIFA. La procedura di valutazione coordinata ricalca sostanzialmente quella già descritta per gli studi clinici (Vedi Paragrafo 4).

6.1 Procedura di valutazione coordinata degli Emendamenti Sostanziali

Una volta ricevuta la richiesta di valutazione tramite VHP di un emendamento sostanziale da parte del VHP-coordinator, AIFA controllerà se lo studio clinico per cui si richiede l'emendamento è approvato in seguito a valutazione in VHP, alla quale anche il CE coordinatore ha preso parte; in caso affermativo AIFA provvederà ad inviare la richiesta di partecipazione alla valutazione coordinata nell'ambito del progetto pilota, completa della data di inizio procedura (day 0) e della tempistica relativa alla valutazione in VHP. Il CE coordinatore deve inviare il proprio consenso a partecipare alla valutazione entro la data di inizio procedura. Solo in seguito alla ricezione di tale conferma, AIFA invierà al CE la documentazione riguardante l'emendamento sostanziale.

L'Autorità competente reference entro 20 giorni dall'inizio della procedura (day 20) renderà disponibile l'Assessment report originario della procedura con la descrizione dell'emendamento sostanziale, i suoi commenti e la il proprio parere sull'esito della procedura di valutazione dell'emendamento. AIFA invierà tale documento al CE il quale dovrà fornire il suo parere entro 7 giorni (day 27).

Come descritto nella specifica linea guida, cui si rimanda per ulteriori dettagli (allegato 1), non è possibile sollevare GNA aggiuntive rispetto a quelle dell'autorità competente reference durante la valutazione di emendamenti sostanziali presentati in VHP. Le GNA nell'ambito della valutazione VHP di emendamenti sostanziali non prevedono risposte da parte dello Sponsor, ma portano direttamente al diniego dell'approvazione dell'emendamento. Sono consentite richieste di piccole spiegazioni o ulteriori chiarimenti entro il day 20. L'autorità competente reference deciderà se inoltrare tale richiesta allo Sponsor. Nel caso in cui il CE voglia fare richiesta di chiarimenti, tale richiesta dovrà essere inviata a AIFA entro le ore 15.00 del day 19. AIFA provvederà ad inviare tale richiesta all'autorità competente reference attraverso il VHP-Database. Lo sponsor è tenuto a fornire un documento contenente i chiarimenti richiesti entro 4 giorni; tale documento dovrebbe essere valutato entro 3 giorni dall'autorità competente reference (day 27). L'AIFA invierà il documento al CE, il quale si impegna a fornire il proprio commento alla valutazione dell'autorità competente refence entro le ore 15.00 del day 29.

6.2 Conclusione della valutazione di un emendamento sostanziale in VHP.

Come descritto nella specifica linea guida, un emendamento sostanziale presentato in VHP può avere uno dei seguenti esiti:

a. Approvabile. La procedura si chiude con il parere positivo di tutte le autorità competenti al day 27. Il VHP-coordinator informa lo Sponsor della conclusione positiva della valutazione. Lo Sponsor può procedere entro 10 giorni alla presentazione della richiesta di autorizzazione a livello nazionale. AIFA informerà il CE coordinatore dell'esito della VHP.

b. Rifiutato. La procedura si chiude con il parere negativo di tutte le autorità competenti. Il VHP-coordinator informa lo Sponsor della conclusione negativa della valutazione, fornendo i motivi che hanno portato all'esito negativo (GNA). Lo Sponsor non può procedere alla presentazione della richiesta di emendamento sostanziale autorizzazione a livello nazionale, ma può ripresentare (resubmission) la richiesta di emendamento sostanziale tramite VHP, avendo risolto le

problematiche che hanno provocato il diniego dell'approvazione. AIFA informerà il CE coordinatore dell'esito della VHP.

c. **Approvabile con condizione.** La procedura si chiude con il parere positivo di tutte le autorità competenti, ma l'approvazione dell'emendamento sostanziale è subordinata a una o più condizioni a cui lo Sponsor deve ottemperare prima della chiusura della procedura. In questo caso è prevista l'estensione della tempistica. Il VHP-coordinator informa lo Sponsor della posizione delle agenzie regolatorie che hanno partecipato alla procedura e fornisce il dettaglio delle condizioni poste. Lo Sponsor dovrà fornire la risposta alle condizioni entro i 10 giorni successivi. L'autorità competente reference fornisce la sua opinione sull'adempimento delle condizioni entro 5 giorni. Le altre autorità competenti forniranno il proprio parere entro i successivi 2 giorni. Una volta disponibili AIFA invierà al CE coordinatore il documento con le risposte dello Sponsor alle condizioni e il parere dell'autorità competente reference, nel rispetto delle tempistiche VHP. Il CE coordinatore allo stesso modo fornirà il proprio parere entro le ore 15.00 del secondo giorno dalla ricezione della valutazione dell'autorità competente reference. Il mancato invio di tale parere entro i termini stabiliti sarà considerato come parere positivo per silenzio/assenso.

6.3. La presentazione della domanda di emendamento sostanziale a livello nazionale.

Una volta ottenuta l'approvazione in VHP, lo Sponsor procederà entro 10 giorni dalla chiusura della procedura, alla presentazione della richiesta di autorizzazione della sperimentazione clinica a livello nazionale. Tale richiesta e la documentazione relativa verrà inviata a AIFA e CE tramite OsSC e sarà conforme a quella approvata in VHP.

Secondo la tempistica VHP le autorità competenti devono procedere alla validazione e autorizzazione della sperimentazione clinica entro 7 giorni, in quanto di fatto la valutazione della documentazione relativa alla sperimentazione è stata già effettuata in corso di VHP. L'AIFA e i CE si impegnano a rispettare la tempistica VHP e approvare lo studio clinico precedentemente valutato congiuntamente in VHP entro i 7 giorni previsti dalla linea guida CTFG sulle VHP.

Note

1. VHP-coordinator. Autorità competente che si occupa delle relazioni con gli Sponsor, della gestione delle procedure e del VHP-DB. Attualmente il coordinamento della VHP è in carico all'agenzia regolatoria tedesca (Germany PEI).
2. VHP-database. Software al quale possono accedere solo le autorità competenti, ed attraverso il quale vengono scambiati documenti e commenti relativi alle sperimentazioni valutate in VHP. Il database è anche un archivio di tutte le VHP.
3. Assessment Report. Documento redatto dall'autorità competente reference, contenente tutte le informazioni relative alla parte di qualità, preclinica, clinica e statistica necessarie alla valutazione della sperimentazione clinica che viene presentata tramite VHP. L'assessment report riporta anche i commenti dell'autorità competente reference e le eventuali GNA. Un modello dell'assessment report al quale sono stati aggiunti i box per i commenti del CE è allegato alla presente linea guida.
4. Autorità competente reference. Si tratta dell'autorità competente che su base volontaria si occupa della valutazione della sperimentazione clinica. Le altre autorità competenti che partecipano alla valutazione esprimono pareri di accordo o disaccordo con quanto stabilito dall'autorità competente reference. Inoltre manterrà la gestione della sperimentazione clinica anche per le successive procedure di emendamento sostanziale tramite VHP.
5. Eudralink. E' un sistema di trasmissione dati che permette l'invio in maniera sicura di pacchetti documentali molto grandi attraverso la posta elettronica. Sarà il sistema utilizzato da AIFA per inviare la documentazione relativa alle sperimentazioni cliniche ai CE.
6. Grounds for non acceptance (GNA). Costituiscono le obiezioni motivate che precludono se non risolte dallo Sponsor, precludono l'autorizzazione alla sperimentazione clinica. Devono essere redatte in modo tale da prevedere la possibile risposta dello Sponsor e rigorosamente in lingua inglese. Se la risposta dello Sponsor alle GNA non viene considerata adeguata lo studio clinico non otterrà l'approvazione in VHP.

Le GNA che vengono sollevate nell'ambito di emendamenti sostanziali non prevedono la risposta dello Sponsor, ma una volta sollevata non consentono l'approvazione dell'emendamento sostanziale in VHP.