

## II

(Comunicazioni)

COMUNICAZIONI PROVENIENTI DALLE ISTITUZIONI, DAGLI ORGANI E  
DAGLI ORGANISMI DELL'UNIONE EUROPEA

## COMMISSIONE EUROPEA

**Comunicazione della Commissione — Linee guida dettagliate sulla domanda di autorizzazione relativa a una sperimentazione clinica di un medicinale per uso umano indirizzata alle autorità competenti, sulla notificazione di modifiche sostanziali e sulla dichiarazione di cessazione della sperimentazione («CT-1»)**

(2010/C 82/01)

## 1. INTRODUZIONE

## 1.1. Base giuridica

1. Le linee guida dettagliate riportate qui di seguito si basano sull'articolo 9, paragrafo 8, della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano <sup>(1)</sup> (in prosieguo «la direttiva 2001/20/CE»), la quale dispone che:

«La Commissione, in consultazione con gli Stati membri, elabora e pubblica indicazioni dettagliate concernenti:

- a) il modello e il contenuto della domanda di cui al paragrafo 2 [ovvero la presentazione di una domanda di autorizzazione nella forma prescritta all'autorità competente dello Stato membro nel quale (lo sponsor) intende svolgere la sperimentazione] nonché la documentazione da presentare a sostegno della domanda circa la qualità e la fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, le prove tossicologiche e farmacologiche, il protocollo e le informazioni di carattere clinico sul medicinale stesso, incluso il dossier per lo sperimentatore;
- b) il modello e il contenuto della proposta di modifica di cui all'articolo 10, lettera a) relativa alle modifiche sostanziali apportate al protocollo;
- c) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione.»

2. Le presenti linee guida trattano aspetti relativi al comitato etico unicamente nella misura in cui le disposizioni della direttiva 2001/20/CE sono identiche sia per l'autorità nazionale competente sia per il comitato etico. Le seguenti sezioni del presente testo si applicano quindi anche al comitato etico:

— aspetti procedurali della notificazione di «modifiche sostanziali» (sezioni dalla 3.1 alla 3.3 e dalla 3.5 alla 3.8); e

— dichiarazione di cessazione della sperimentazione (sezione 4).

Per quanto riguarda gli altri aspetti, si fa riferimento alle linee guida separate della Commissione basate sull'articolo 8 della direttiva 2001/20/CE.

3. A norma dell'articolo 3, paragrafo 1 della direttiva 2001/20/CE, tutte le prescrizioni nazionali in tema di sperimentazione clinica devono essere conformi alle procedure e ai tempi fissati da tale direttiva, ad esempio le procedure e i tempi per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica, la notificazione di una modifica sostanziale e la dichiarazione di cessazione della sperimentazione. Il presente documento fornisce linee guida su tali aspetti.

4. Gli Stati membri dell'UE, gli Stati appartenenti allo Spazio economico europeo («SEE») <sup>(2)</sup> e le persone che richiedono l'autorizzazione di una sperimentazione clinica («richiedenti»), che comunicano modifiche sostanziali e dichiarano la cessazione di una sperimentazione clinica nell'UE devono tenere conto delle presenti linee guida nell'applicazione della direttiva 2001/20/CE.

<sup>(1)</sup> GU L 121 del 15.2001, pag. 34.

<sup>(2)</sup> Se non indicato diversamente, ai fini del presente documento, i riferimenti all'UE, agli Stati membri UE o agli Stati membri comprendono lo SEE.

## 1.2. Ambito di applicazione

5. Le presenti linee guida riguardano le domande di autorizzazione, le modifiche e la dichiarazione di cessazione della sperimentazione clinica all'interno dell'ambito di applicazione della direttiva 2001/20/CE, il quale comprende tutte le sperimentazioni cliniche, come definite dall'articolo 2, lettera a), della direttiva stessa. Il termine «medicinali» è riferito ai medicinali per uso umano come definiti dall'articolo 1, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice UE relativo ai medicinali per uso umano <sup>(1)</sup> (in prosieguo «la direttiva 2001/83/CE»). Sono compresi anche medicinali la cui azione farmacologica, immunologica o metabolica è ancora incerta o oggetto di studio.

6. Tale termine comprende anche i medicinali disciplinati esplicitamente dalla normativa UE in tema di prodotti farmaceutici, quali i medicinali per terapia avanzata <sup>(2)</sup> o i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, come definiti all'articolo 1, paragrafo 10, della direttiva 2001/83/CE.

7. La direttiva 2001/20/CE si applica anche alle sperimentazioni cliniche interventistiche con medicinali per uso pediatrico e alle sperimentazioni cliniche interventistiche con medicinali fabbricati o ricostituiti in farmacia (ospedaliera) e destinati a essere forniti direttamente ai partecipanti alle sperimentazioni cliniche.

8. I casi di esclusione di cui all'articolo 3 della direttiva 2001/83/CE non sono pertinenti all'ambito di applicazione della direttiva 2001/20/CE e delle presenti linee guida.

9. La direttiva 2001/20/CE non si applica a:

- dispositivi medici, dispositivi medici impiantabili attivi e dispositivi medico-diagnostici in vitro quali definiti nella legislazione dell'UE <sup>(3)</sup>, <sup>(4)</sup>, <sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67, modificata.

<sup>(2)</sup> Essi sono definiti all'articolo 2, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004, GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121 (in prosieguo «il regolamento (CE) nr. 1394/2007»).

<sup>(3)</sup> Direttiva 93/42/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici (GU L 169 del 12.7.1993, pag. 1), versione modificata.

<sup>(4)</sup> Direttiva del Consiglio 90/385/CEE, del 20 giugno 1990, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi (GU L 189 del 20.7.1990, pag. 17), versione modificata.

<sup>(5)</sup> Direttiva 98/79/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 ottobre 1998, relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (GU L 331 del 7.12.1998, pag. 1), versione modificata.

- prodotti cosmetici, quali definiti nella normativa dell'UE <sup>(6)</sup>

- alimenti, quali definiti nella normativa dell'UE <sup>(7)</sup>.

10. Per tracciare il «confine» tra tali normative settoriali (ovvero medicinali/alimenti, medicinali/prodotti cosmetici, medicinali/dispositivi medici), si applicano i criteri fissati nella giurisprudenza della Corte di giustizia dell'Unione europea e si fa riferimento alle linee guida pertinenti <sup>(8)</sup>.

## 1.3. Definizioni

11. Le definizioni contenute nella direttiva 2001/20/EC e nella versione attuale dei relativi atti di esecuzione e dei documenti orientativi pertinenti si applicano anche alle presenti linee guida. Per quanto riguarda gli orientamenti di attuazione, i seguenti documenti orientativi forniscono in particolare utili definizioni supplementari:

- *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (per il termine «medicinali in fase di sperimentazione») <sup>(9)</sup>

- Allegato 13 di *Guidelines on good manufacturing practice — Manufacture of investigational medicinal products* <sup>(10)</sup>

- *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (per il termine *non-interventional trial*, sperimentazione non interventistica) <sup>(11)</sup>; e

- *Questions and Answers Document on the Clinical Trials Directive* <sup>(12)</sup>.

<sup>(6)</sup> Direttiva 76/768/CEE del Consiglio, del 27 luglio 1976, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai prodotti cosmetici (GU L 262 del 27.9.1976, pag. 169), versione modificata.

<sup>(7)</sup> Regolamento (CE) n. 178/2002 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 28 gennaio 2002, che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare (GU L 31 del 1.2.2002, pag. 1), versione modificata.

<sup>(8)</sup> Si veda ad esempio [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm)

<sup>(9)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(10)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(11)</sup> Volume 9A di *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (settembre 2008), Parte 1, punto 7.1. (pag. 90).

<sup>(12)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

12. Ai fini delle presenti linee guida, con «Stato membro interessato» si fa riferimento allo Stato membro in cui si intende svolgere la sperimentazione clinica. A una determinata sperimentazione clinica potrebbero corrispondere diversi Stati membri interessati (sperimentazioni cliniche multinazionali). Con «paese ICH» si intende un paese terzo che partecipa alla Conferenza internazionale di armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano, ovvero Stati Uniti e Giappone.

## 2. DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA

### 2.1. Aspetti procedurali

#### 2.1.1. Base giuridica

13. L'articolo 9, paragrafo 1, secondo comma e paragrafo 2, della direttiva 2001/20/CE recita:

«Lo sponsor può iniziare una sperimentazione clinica solo dopo aver ottenuto il parere favorevole del comitato etico e se le autorità competenti dello Stato membro interessato non gli abbiano comunicato obiezioni motivate. ...

Prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica lo sponsor è tenuto a presentare una domanda di autorizzazione nella forma prescritta all'autorità competente dello Stato membro nel quale intende svolgere la sperimentazione<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Si veda anche il considerando 11 della direttiva 2001/20/CE: «Di norma l'autorizzazione dovrebbe essere implicita e pertanto la sperimentazione clinica dovrebbe poter avere inizio se il comitato etico si è espresso in senso favorevole e se l'autorità competente non ha sollevato obiezioni entro un certo termine».

#### 2.1.2. Domanda di autorizzazione, termini applicabili, autorizzazione tacita

14. Il richiedente presenta una domanda di autorizzazione relativa a una sperimentazione clinica all'autorità competente dello Stato membro interessato.

15. A norma dell'articolo 9, paragrafo 4, della direttiva 2001/20/CE l'esame di una domanda di autorizzazione nella forma prescritta da parte dell'autorità nazionale competente deve concludersi quanto prima possibile e non può superare i 60 giorni.

16. Nel periodo di 60 giorni è compresa la convalida della domanda di autorizzazione. Il giorno 0 è la data di ricevimento della richiesta. Se la domanda è valida e se entro il sessantesimo giorno non sono state sollevate obiezioni motivate contro la sua accettazione, la sperimentazione clinica è autorizzata dall'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato («autorizzazione tacita»<sup>(1)</sup>).

<sup>(1)</sup> Il termine «autorizzazione» sarà utilizzato in tutto il presente documento.

17. Tuttavia, l'articolo 9 paragrafi 4, 5 e 6, della direttiva 2001/20/CE, stabilisce eccezioni importanti alle norme sui termini e sull'autorizzazione tacita per quanto riguarda determinati medicinali, compresi i prodotti medicinali il cui ingrediente attivo sia un prodotto biologico di origine umana o animale o contenga componenti biologiche di origine umana o animale o la cui produzione richieda tali componenti. Costituiscono eccezioni anche medicinali per la terapia genica, per la terapia cellulare somatica, compresa la terapia cellulare xenogenica, nonché tutti i medicinali contenenti organismi geneticamente modificati.

#### 2.1.3. Ambito di applicazione dell'autorizzazione

18. L'autorizzazione di una sperimentazione clinica concessa dall'autorità nazionale competente è valida per le sperimentazioni cliniche condotte all'interno dello stesso Stato membro. Tale autorizzazione non è da considerarsi come un parere scientifico sul programma di sviluppo del medicinale in fase di sperimentazione esaminato.

#### 2.1.4. Seguito della domanda di autorizzazione

##### 2.1.4.1. La domanda non è valida

19. Qualora la domanda non sia valida, l'autorità nazionale competente è tenuta a informare il richiedente al riguardo entro i primi 10 giorni del periodo indicato alla sezione 2.1.2. fornendo i relativi motivi.

##### 2.1.4.2. Modifiche alla documentazione presentata durante la fase di valutazione

20. In seguito alla presentazione della domanda di autorizzazione, la documentazione presentata potrebbe subire modifiche. I cambiamenti potrebbero avvenire:

— a seguito della comunicazione da parte dell'autorità nazionale competente che la domanda non è valida (si veda la sezione 2.1.4). In questo caso, il termine fissato all'articolo 9, paragrafo 4, della direttiva 2001/20/CE sarà ricalcolato dall'inizio una volta ricevuta una domanda valida

— su iniziativa del richiedente. In pratica, il richiedente potrebbe avere interesse a modificare la documentazione presentata. Ciò potrebbe avvenire in seguito al respingimento motivato della domanda da parte dell'autorità nazionale competente di un altro Stato membro o di un paese terzo interessato qualora il richiedente intenda garantire che la documentazione presentata in tutti gli Stati membri/paesi terzi interessati sia identica. In questo caso, il termine fissato all'articolo 9, paragrafo 4, della direttiva 2001/20/CE sarà ricalcolato dall'inizio; oppure

— in seguito alla notificazione dei motivi di respingimento della domanda da parte dell'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato; in tal caso si applica l'articolo 9, paragrafo 3, della direttiva 2001/20/CE.

### 2.1.4.3. Ritiro della domanda

21. Avvenimenti inattesi o informazioni supplementari potrebbero rendere necessario il ritiro della domanda di autorizzazione da parte del richiedente prima che l'autorità nazionale competente abbia raggiunto la propria decisione in merito. Il richiedente è tenuto a informare l'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato non appena decida di ritirare la propria domanda. È opportuno che il contatto iniziale avvenga tramite fax o email e che includa il numero EudraCT e altri elementi di identificazione della sperimentazione. Per motivi di rintracciabilità, qualora il primo contatto si svolga per via telefonica, esso deve essere seguito da un fax o da un'email. È opportuno che il contatto iniziale sia seguito il più presto possibile da una lettera ufficiale di ritiro contenente una breve descrizione dei motivi.

22. Qualora il richiedente desideri ripresentare domanda, deve comunicare che si tratta di una nuova presentazione della stessa domanda nella lettera di accompagnamento («lettera di nuova presentazione») e nel corrispondente campo del modulo di domanda di sperimentazione clinica. Si impiega il numero EudraCT iniziale con una lettera alla fine della sequenza numerica: A per la prima nuova presentazione, B per la seconda e così via.

### 2.1.5. Rapporto con altri requisiti di autorizzazione

23. Il richiedente è tenuto a presentare domande per soddisfare altri requisiti riguardanti le sperimentazioni cliniche con medicinali in fase di sperimentazione, se del caso. Ad esempio, se il medicinale in fase di sperimentazione è un organismo geneticamente modificato («OMG»), per il suo impiego confinato o per l'emissione deliberata potrebbe risultare necessario ottenere l'autorizzazione dall'autorità competente in materia nello Stato membro interessato, a norma della direttiva 90/219/CEE del Consiglio, del 23 aprile 1990, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati<sup>(1)</sup> oppure della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 marzo 2001, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio<sup>(2)</sup>.

### 2.1.6. Altre questioni

24. Il fascicolo relativo alla domanda deve essere presentato unicamente in versione elettronica, ovvero mediante sistema telematico (se disponibile a livello nazionale), email o CD ROM inviato per posta. L'eventuale documentazione inviata in formato cartaceo deve limitarsi alla sola lettera di accompagnamento firmata.

25. La Commissione sollecita le autorità nazionali competenti ad accettare l'impiego della lingua inglese nelle proprie comunicazioni con i richiedenti e per la documentazione non destinata al pubblico o al partecipante alla sperimentazione clinica, ad esempio la documentazione scientifica.

## 2.2. Assegnazione di un numero EudraCT

26. Prima di presentare domanda all'autorità nazionale competente, il richiedente è tenuto a munirsi di un numero EudraCT unico tramite il sistema di sperimentazioni cliniche dell'UE, *EudraCT Community Clinical Trial System*<sup>(3)</sup>, seguendo la procedura descritta nella versione attuale delle linee guida dettagliate relative alla banca dati europea delle sperimentazioni cliniche, *Detailed guidance on the European clinical trials database*<sup>(4)</sup>. Tale numero identifica il protocollo di sperimentazione, indipendentemente dal fatto che essa sia condotta in un unico o in più siti, in uno o più Stati membri. Al fine di ottenere il numero EudraCT automaticamente dalla banca dati, il richiedente sarà tenuto a fornire alcune informazioni<sup>(5)</sup>.

### 2.3. Lettera di accompagnamento

27. Il richiedente è tenuto a presentare unitamente alla domanda una lettera di accompagnamento firmata. La riga relativa all'oggetto deve contenere il numero EudraCT e il numero di protocollo invariabile dello sponsor, se disponibile, con il titolo della sperimentazione.

28. All'interno della lettera d'accompagnamento il richiedente deve richiamare l'attenzione sulle specificità della sperimentazione.

29. In tale lettera non è tuttavia necessario riprodurre le informazioni già comprese nel modulo di domanda di sperimentazione clinica. Fanno eccezione i seguenti casi:

- la popolazione coinvolta nella sperimentazione presenta caratteristiche specifiche, ad esempio se partecipano alla sperimentazione clinica persone non in grado di dare il proprio consenso informato o minori
- durante la sperimentazione viene somministrata per la prima volta una nuova sostanza attiva agli esseri umani
- esiste un parere scientifico sulla sperimentazione o sul medicinale in fase di sperimentazione fornito dall'agenzia europea per i medicinali («l'agenzia») oppure dall'autorità nazionale competente di uno Stato membro o di un paese terzo; e
- se la sperimentazione fa parte o è destinata a fare parte del piano d'indagine pediatrica di cui al titolo II, capo 3 del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico<sup>(6)</sup>. Se l'agenzia ha già emesso una decisione relativamente al piano d'indagine pediatrica, la lettera di accompagnamento deve contenere il link a tale decisione nel sito web dell'agenzia stessa (si veda anche la sezione 2.9).

<sup>(3)</sup> <https://eudract.ema.europa.eu/>

<sup>(4)</sup> Eudralex, volume 10; [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(5)</sup> Si noti che anche le sperimentazioni pediatriche comprese in un piano d'indagine pediatrica approvato ed effettuate in un paese terzo vanno inserite in EudraCT (si veda il punto 2.2.1. della comunicazione della Commissione 2009/C 28/01).

<sup>(6)</sup> GU L 378 del 27.11.2006, pag. 1.

<sup>(1)</sup> GU L 117 del 8.5.1990, pag. 1, modificata.

<sup>(2)</sup> GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1, modificata.

30. Nella lettera d'accompagnamento il richiedente deve evidenziare se il medicinale in fase di sperimentazione o il medicinale non in fase di sperimentazione sia un narcotico o uno psicotropo.
31. Il richiedente è tenuto ad indicare in che punto del fascicolo della domanda sono contenute le relative informazioni.
32. Il richiedente deve precisare nella lettera d'accompagnamento dove esattamente, all'interno del fascicolo della domanda, sono contenute le informazioni di sicurezza di riferimento, al fine di valutare se una reazione avversa dia luogo a sospetti di reazioni avverse serie inattese («SUSAR»).
33. Nel caso di una lettera di nuova presentazione (si veda la sezione 2.1.4.3), il richiedente è tenuto ad evidenziare le modifiche rispetto alla domanda precedente.

#### 2.4. Modulo di domanda di sperimentazione clinica

34. Per le sperimentazioni cliniche che rientrano nell'ambito di applicazione della direttiva 2001/20/CE, esiste un unico modulo di domanda di sperimentazione clinica a livello UE, pubblicato all'interno del volume 10 di *EudraLex* — *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(1)</sup>.
35. Alcune delle informazioni contenute nel modulo, quali quelle relative al richiedente e al nome degli sperimentatori saranno pertinenti in un solo Stato membro.
36. La firma del richiedente confermerà che lo sponsor è soddisfatto del fatto che:
- le informazioni fornite sono complete
  - i documenti allegati presentano un resoconto preciso delle informazioni disponibili
  - la sperimentazione clinica sarà condotta conformemente al protocollo; e
  - sarà effettuata la sperimentazione clinica e saranno riportati i SUSAR e le informazioni relative ai risultati, conformemente alla normativa vigente.
37. Se il modulo è presentato in forma cartacea (si veda la sezione 2.1.6), il richiedente è tenuto a salvare tutti i dati relativi al modulo di domanda di sperimentazione clinica in un file XML impiegando le apposite utility e a presentare una copia elettronica di questo file XML su CD ROM.

38. Maggiori informazioni riguardanti il modulo di domanda di sperimentazione clinica e le modalità per la sua compilazione sono disponibili nella versione attuale dei seguenti documenti:

- *Detailed guidance on the European clinical trials database* <sup>(2)</sup>
- *EudraCT User Manual* <sup>(3)</sup>; e
- *EudraCT Frequently Asked Questions* <sup>(4)</sup>.

39. Inoltre, l'agenzia dispone di un help desk per rispondere alle eventuali domande sull'EudraCT dei richiedenti <sup>(5)</sup>.
40. Una volta che l'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato abbia inserito il modulo di domanda di sperimentazione clinica nell'EudraCT, alcune informazioni in esso contenute saranno divulgate tramite la pubblicazione di alcuni campi dati di EudraCT, conformemente alle relative linee guida della Commissione <sup>(6)</sup>.

#### 2.5. Protocollo

41. A norma dell'articolo 2, lettera h), prima frase, della direttiva 2001/20/CE, il protocollo è «il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione.».
42. Il protocollo deve essere identificato dal titolo, dal codice numerico specifico di ogni versione del protocollo dello sponsor (se disponibile), da una data e dal numero di versione che sarà aggiornato a seguito di una modifica, e da un breve titolo o denominazione a esso assegnato.
43. Per il contenuto e il formato del protocollo si fa riferimento alla sezione 6 del documento *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95) <sup>(7)</sup>. In particolare il protocollo deve includere:
- una definizione chiara e priva di ambiguità della cessazione della sperimentazione in oggetto. Nella maggior parte dei casi essa corrisponderà alla data dell'ultima visita dell'ultimo paziente sottoposto alla sperimentazione. Qualsiasi eccezione deve essere giustificata nel protocollo; e

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(4)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(5)</sup> EudraCT Helpdesk, e-mail: [eudract@ema.europa.eu](mailto:eudract@ema.europa.eu); tel. +44 2075237523; fax +44 2074188669.

<sup>(6)</sup> EudraLex, volume 10, capitolo V; [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(7)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

- una descrizione del piano atto a fornire cure aggiuntive ai partecipanti una volta che la loro partecipazione alla sperimentazione sia terminata nei casi in cui tali cure differiscano dal normale trattamento per lo stato di salute del partecipante alla sperimentazione clinica.
44. Il protocollo deve trattare chiaramente gli studi particolari condotti in tutti i siti della sperimentazione o unicamente in siti specifici.
45. Il protocollo deve altresì comprendere le informazioni relative alla valutazione della sperimentazione clinica da parte del comitato etico. A tal fine, il protocollo deve includere le seguenti informazioni:
- un'analisi della pertinenza della sperimentazione clinica e della sua progettazione al fine di consentire la valutazione, a norma dell'articolo 6, paragrafo 3, lettera a), della direttiva 2001/20/CE
  - una valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili di cui all'articolo 3, paragrafo 2, lettera a) [si veda l'articolo 6, paragrafo 3, lettera b), della direttiva 2001/20/CE]
  - una giustificazione per il coinvolgimento di persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato o altre categorie speciali, ad esempio i minori (si veda l'articolo 6, paragrafo 3, lettera g), della direttiva 2001/20/CE); e
  - una descrizione dettagliata della selezione e del procedimento di consenso informato, in particolare nel caso in cui i partecipanti non siano in grado di dare il loro consenso informato [si veda l'articolo 6, paragrafo 3, lettera k), della direttiva 2001/20/CE].
46. Ulteriori informazioni dettagliate sono presenti nelle linee guida fornite separatamente dalla Commissione in base all'articolo 8 della direttiva 2001/20/CE.
47. È possibile che uno sponsor intenda condurre una sperimentazione clinica con una sostanza attiva disponibile nell'Unione europea, sotto diverse denominazioni commerciali, in una serie di medicinali con autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro interessato. Ciò potrebbe verificarsi, ad esempio, se si vogliono prendere in considerazione le prassi cliniche locali in ogni sito di sperimentazione clinica dello Stato membro interessato. In tal caso, il protocollo può definire il trattamento solo in base alla sostanza attiva o al codice anatomico, terapeutico e chimico («ATC») (livello 3-5) senza specificare la denominazione commerciale di ogni prodotto.
48. Relativamente alla notificazione di eventi avversi, il protocollo
- può identificare eventi avversi seri non soggetti ad obbligo di notificazione immediata da parte dello sperimentatore (si veda l'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE); e
  - identifica gli eventi avversi e/o i risultati di analisi anomali essenziali ai fini della sicurezza da notificare allo sponsor (si veda l'articolo 16, paragrafo 2, della direttiva 2001/20/CE).
49. In alcuni casi potrebbe risultare necessario trattare questioni relative allo smascheramento di medicinali in fase di sperimentazione nel protocollo. Per informazioni dettagliate si fa riferimento agli orientamenti sulla notificazione di reazioni avverse, pubblicate nel volume 10 di *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(1)</sup>.
50. Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche condotte per la prima volta sugli esseri umani, orientamenti aggiuntivi sono forniti nel documento *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* <sup>(2)</sup>.
51. Il protocollo deve essere accompagnato da una sintesi sul suo contenuto.
52. Esso deve essere firmato dallo sponsor e:
- dallo sperimentatore incaricato del coordinamento generale per una sperimentazione pluricentrica (anche multinazionale); oppure
  - dallo sperimentatore principale per una sperimentazione in un unico sito.
- ### 2.6. Dossier per lo sperimentatore
53. A norma dell'articolo 2, lettera g), della direttiva 2001/20/CE, il dossier per lo sperimentatore è «la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo.»
54. Una domanda di autorizzazione di sperimentazione clinica deve essere accompagnata da un dossier per lo sperimentatore o da un documento utilizzato al suo posto (si veda di seguito). Lo scopo del dossier è fornire agli sperimentatori e alle altre persone coinvolte nella sperimentazione informazioni volte a facilitare la comprensione delle ragioni che hanno determinato le caratteristiche essenziali del protocollo, quali la dose, la frequenza/l'intervallo di dose, i metodi di somministrazione e le procedure di monitoraggio della sicurezza, e ad adeguare la conformità a tali caratteristiche.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (si veda <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>).

55. Il contenuto, il formato e le procedure di aggiornamento del dossier per lo sperimentatore devono essere conformi all'articolo 8, paragrafo 1, della direttiva 2005/28/CE della Commissione che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali<sup>(1)</sup> (in prosieguo «direttiva 2005/28/CE») e al documento *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95). Il dossier per lo sperimentatore deve essere preparato impiegando tutte le informazioni e gli elementi di prova disponibili a sostegno delle ragioni alla base della sperimentazione clinica proposta e dell'utilizzo sicuro del medicinale in fase di sperimentazione durante la sperimentazione stessa. Deve essere presentato in forma di sintesi.
56. Il riassunto approvato delle caratteristiche del prodotto («RCP») può essere impiegato al posto del dossier per lo sperimentatore se il medicinale in fase di sperimentazione è autorizzato in uno degli Stati membri o in un paese ICH ed è utilizzato conformemente alle condizioni fissate nell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per quanto riguarda i paesi ICH, si impiega il documento equivalente all'RPC. Qualora le condizioni di utilizzo durante la sperimentazione clinica differiscano da quelle autorizzate, l'RCP deve essere integrato da una sintesi dei dati clinici e non clinici pertinenti che sostengono l'impiego del medicinale in fase di sperimentazione durante la sperimentazione clinica. Qualora tale medicinale sia identificato nel protocollo unicamente tramite la propria sostanza attiva, lo sponsor deve scegliere un RCP come equivalente del dossier per lo sperimentatore per tutti i medicinali che contengono quella sostanza attiva e sono utilizzati in qualsiasi sito di sperimentazione clinica.
57. Nel caso di una sperimentazione multinazionale in cui il medicinale da impiegarsi in tutti gli Stati membri è quello autorizzato a livello nazionale e l'RCP varia tra gli Stati membri, lo sponsor è tenuto a scegliere un unico RCP per sostituire il dossier per lo sperimentatore per l'intera sperimentazione clinica. Tale riassunto deve essere quello più adatto ad assicurare la sicurezza dei pazienti.
58. Il dossier per lo sperimentatore, ultima versione modificata, approvato dall'autorità nazionale competente, o documento equivalente (ad es. l'RCP per i prodotti commercializzati), ha funzione di riferimento per le informazioni di sicurezza ai fini della valutazione della prevedibilità di qualsiasi reazione avversa che si potrebbe verificare durante la sperimentazione clinica.
- 2.7. Dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione**
59. L'articolo 2, lettera d), della direttiva 2001/20/CE definisce il medicinale in fase di sperimentazione nel modo seguente:
- «principio attivo in forma farmaceutica o placebo sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento nel corso di una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione se utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in maniera diversa da quella autorizzata, o utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata».
60. Il dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione fornisce informazioni relative alla qualità di qualsiasi medicinale di questo tipo (compresi prodotto di riferimento e placebo), alla fabbricazione e al controllo del medicinale in fase di sperimentazione, e dati provenienti da studi non clinici e dal suo uso clinico. Nei molti casi in cui il medicinale in fase di sperimentazione dispone di un'autorizzazione all'immissione in commercio tale dossier non è tuttavia necessario. Si fa riferimento alla sezione 2.7.1 (riguardante la conformità alla buona prassi di fabbricazione) e alla sezione 61 (riguardante i dati relativi al medicinale in fase di sperimentazione).
- 2.7.1. Conformità alla buona pratica di fabbricazione**
61. Per quanto concerne la conformità alla buona pratica di fabbricazione, nei seguenti casi non è necessario presentare alcuna documentazione:
- il medicinale in fase di sperimentazione dispone di un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE o in un paese ICH, non è modificato ed è fabbricato nell'UE; oppure
  - il medicinale non è fabbricato nell'UE ma dispone di un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE e non è modificato.
62. Qualora il medicinale in fase di sperimentazione non disponga di un'autorizzazione all'immissione in commercio all'interno dell'UE o in un paese ICH e non sia fabbricato nell'UE, è opportuno presentare la seguente documentazione:
- una copia dell'autorizzazione di importazione a norma dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE; e
  - una certificazione rilasciata da una persona qualificata nell'UE che attesta che la fabbricazione rispetta un tipo di buona pratica di fabbricazione equivalente almeno alla buona prassi di fabbricazione nell'UE. Riguardo a questa certificazione esistono disposizioni specifiche stabilite negli accordi di riconoscimento reciproco, *Mutual Recognition Agreements*, tra l'UE e i paesi terzi<sup>(2)</sup>.
63. In tutti gli altri casi, al fine di documentare la conformità alla buona pratica di fabbricazione, come disposto dalla direttiva 2003/94/CE e dalle linee guida dettagliate di esecuzione riguardanti i medicinali in fase di sperimentazione<sup>(3)</sup>, il richiedente è tenuto a presentare una copia dell'autorizzazione di fabbricazione/importazione come stabilito dall'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE che descrive l'ambito di applicazione dell'autorizzazione di fabbricazione/importazione.
- 2.7.2. Dati relativi al medicinale in fase di sperimentazione**
- 2.7.2.1. Osservazioni preliminari**
64. Riguardo ai dati, il dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione può essere sostituito da un'altra documentazione che può essere presentata da sola o con una versione semplificata del dossier. Per informazioni dettagliate sul dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione si rimanda alla sezione 2.7.3.

<sup>(2)</sup> Ulteriori informazioni sono disponibili al seguente indirizzo: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

<sup>(3)</sup> Allegato 13 del volume 4 di *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(1)</sup> GU L 91 del 9.4.2005, pag. 13.

65. Il dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione deve essere introdotto da una tabella dettagliata e da un glossario dei termini.
66. Le informazioni riportate in tale fascicolo devono essere concise per evitare che esso sia inutilmente voluminoso. È preferibile presentare i dati utilizzando una tabella accompagnata da una breve descrizione che evidenzia i punti salienti.
67. L'agenzia fornisce orientamenti riguardo ai diversi tipi specifici di medicinali in fase di sperimentazione nel volume 3 di *Eudralex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.2. Dati qualitativi

68. È opportuno presentare i dati qualitativi in una struttura logica, utilizzata ad esempio per i titoli dell'attuale versione del documento *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(2)</sup>. Questo documento contiene inoltre linee guida riguardanti la qualità dei placebo.
69. Per quanto riguarda i medicinali biotecnologici in fase di sperimentazione, si fa riferimento al documento *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products*, versione modificata <sup>(3)</sup>.
70. In casi eccezionali in cui la presenza di impurità non è giustificata nel fascicolo di specifica, o in cui si individuano impurità inattese (ovvero non previste nel suddetto fascicolo), è opportuno allegare il certificato di analisi relativo ai prodotti sottoposti a sperimentazione. I richiedenti devono valutare la necessità di presentare un certificato EST.

#### 2.7.2.3. Dati farmacologici e tossicologici non clinici

71. Il richiedente è inoltre tenuto a fornire una sintesi dei dati farmacologici e tossicologici non clinici per ogni medicinale in fase di sperimentazione impiegato nella sperimentazione clinica. Deve altresì fornire un elenco di riferimento degli studi condotti e adeguati riferimenti bibliografici. I dati completi relativi agli studi e copie dei riferimenti devono essere resi disponibili su richiesta. Ove opportuno è preferibile presentare i dati utilizzando una tabella accompagnata da una breve descrizione che evidenzia i punti salienti. Le sintesi relative agli studi condotti devono consentire di valutare se gli studi siano adeguati o meno e di stabilire se essi siano stati effettuati in base a un protocollo accettabile.

72. È opportuno presentare i dati farmacologici e tossicologici non clinici in una struttura logica, utilizzata ad esempio per i titoli della versione attuale del modulo 4 di *Common Technical Document* <sup>(4)</sup> o del formato eCTD.
73. Si fa riferimento alle linee guida UE specifici contenuti nel volume 3 di *EudraLex* <sup>(5)</sup>, e in particolare il documento *Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*, versione modificata, (CPMP/ICH/286/95).
74. Questa sezione non deve limitarsi a una sintesi degli studi condotti, ma piuttosto fornire un'analisi critica dei dati, compresa una giustificazione per la loro omissione, e una valutazione della sicurezza del prodotto nel contesto della sperimentazione clinica proposta.

75. Ove opportuno i protocolli devono soddisfare i requisiti delle linee guida sulla buona pratica di laboratorio. Il richiedente è tenuto a fornire una dichiarazione sullo status di buona prassi di laboratorio per tutti gli studi.
76. Il materiale di prova impiegato negli studi di tossicità deve essere rappresentativo di quello proposto per l'utilizzo durante la sperimentazione clinica in termini di profili qualitativi e quantitativi di impurità. La preparazione del materiale di prova deve essere sottoposta ai controlli necessari per garantire questo risultato, e quindi contribuire alla validità dello studio.

#### 2.7.2.4. Precedenti sperimentazioni cliniche e dati sull'uso clinico

77. È opportuno presentare i dati relativi alle sperimentazioni cliniche e all'uso clinico in una struttura logica, utilizzata ad esempio per i titoli della versione attuale del modulo 5 di *Common Technical Document* <sup>(6)</sup> o del formato eCTD.
78. Questa sezione deve fornire una sintesi di tutti i dati disponibili su sperimentazioni cliniche precedenti e sull'uso clinico relativo ai medicinali in fase di sperimentazione proposti.
79. Tutti gli studi devono essere stati condotti conformemente ai principi di buona pratica clinica. A tal fine il richiedente deve presentare le seguenti informazioni:
- una dichiarazione della conformità alla buona pratica clinica delle sperimentazioni cliniche in oggetto

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 definitivo; ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(3)</sup> Rif. EMEA/CHMP/BWP/398498/2005 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/39849805enfin.pdf>).

<sup>(4)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)

<sup>(5)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm)

<sup>(6)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)

- qualora una delle sperimentazioni cliniche in oggetto sia stata effettuata in paesi terzi, un riferimento alla voce relativa a tale sperimentazione clinica all'interno di un registro pubblico, se disponibile. È necessario fornire i motivi della mancata pubblicazione di una sperimentazione clinica in un registro.
80. Non vi sono requisiti specifici per i dati relativi a studi clinici che devono essere forniti prima del rilascio di un'autorizzazione di sperimentazione clinica; in questi casi si tratta piuttosto di una valutazione caso per caso. In quest'ambito vengono fornite linee guida dal documento orientativo *General considerations for clinical trials* (CPMP/ICH/291/95) <sup>(1)</sup>.
- 2.7.2.5. Valutazione complessiva dei rischi e dei benefici
81. Questa sezione deve fornire una breve sintesi integrata atta ad analizzare criticamente i dati clinici e non clinici relativi ai rischi e ai benefici potenziali della sperimentazione proposta, a meno che tali informazioni non siano già presenti nel protocollo. In quest'ultimo caso il richiedente deve rinviare alla corrispondente sezione del protocollo. Il testo deve indicare qualsiasi studio terminato anticipatamente ed esaminarne i motivi. Qualsiasi valutazione dei rischi e dei benefici prevedibili per gli studi su minori o adulti incapaci deve tenere conto delle disposizioni stabilite agli articoli dal 3 al 5 della direttiva 2001/20/CE.
82. Ove opportuno, lo sponsor deve trattare i margini di sicurezza in termini di esposizione sistemica relativa al medicinale in fase di sperimentazione, preferibilmente fondandosi sui dati concernenti l'area sotto la curva («AUC»), oppure la concentrazione massima ( $C_{max}$ ), in base all'indicatore considerato più pertinente, piuttosto che in termini di dose applicata. Lo sponsor deve altresì illustrare l'interesse clinico di qualsiasi risultato ottenuto tramite gli studi clinici e non clinici, unitamente a qualsiasi raccomandazione sull'ulteriore monitoraggio degli effetti e della sicurezza nelle sperimentazioni cliniche.
- 2.7.3. *Versione semplificata del dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione mediante riferimenti ad altra documentazione*
83. Il richiedente può fare riferimento ad altra documentazione che può essere presentata da sola o con una versione semplificata del dossier relativo al medicinale in fase

di sperimentazione al fine di trasmettere le informazioni riportate nella tabella 1.

2.7.3.1. Possibilità di fare riferimento al dossier per lo sperimentatore

84. Il richiedente ha la possibilità di presentare il dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione separatamente oppure di rinviare al dossier per lo sperimentatore per quanto riguarda le parti precliniche e cliniche del dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione. In quest'ultimo caso, le sintesi delle informazioni precliniche e cliniche devono comprendere dati, preferibilmente presentati mediante tabelle, che forniscano informazioni sufficientemente dettagliate da consentire ai valutatori di decidere sulla tossicità potenziale del medicinale in fase di sperimentazione e sulla sicurezza del suo utilizzo nella sperimentazione proposta. Qualora vi siano aspetti particolari dei dati preclinici o clinici per cui è necessaria una spiegazione o analisi dettagliata da parte di esperti oltre agli elementi normalmente compresi nel dossier per lo sperimentatore, il richiedente è tenuto a presentare le informazioni precliniche e cliniche come parte del dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione.

2.7.3.2. Possibilità di fare riferimento all'RCP o alla valutazione del dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione in un'altra domanda di sperimentazione clinica

85. Il richiedente può presentare l'attuale versione dell'RCP (oppure, per quanto riguarda i paesi ICH, la documentazione equivalente a tale sunto) quale dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione se tale medicinale dispone di un'autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro o in un paese ICH. I requisiti esatti sono specificati nella tabella 1.
86. È possibile inoltre che il dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione sia stato presentato in precedenza dallo stesso richiedente o da un altro richiedente e che sia stato consegnato all'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato. In questi casi ai richiedenti è consentito rinviare alla domanda precedente. Qualora essa sia stata presentata da un altro richiedente, questi è tenuto a inviare una lettera atta ad autorizzare l'autorità nazionale competente ad utilizzare i dati in oggetto. I requisiti esatti sono specificati nella tabella 1.

87.

Tabella 1

**Contenuto del dossier semplificato relativo al medicinale in fase di sperimentazione**

Tipi di valutazione precedente	Dati qualitativi	Dati non clinici	Dati clinici
Il medicinale in fase di sperimentazione dispone dell'autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro UE o in un paese ICH ed è impiegato nella sperimentazione:			
	RCP		
	RCP	Ove opportuno	Ove opportuno
— alle condizioni illustrate nell'RCP			
— in un ambito più ampio rispetto alle condizioni illustrate nell'RCP	RCP	Ove opportuno	Ove opportuno
— a seguito di modifica (ad es. mascheramento)	M+A	RCP	RCP

<sup>(1)</sup> <http://www.ema.europa.eu/htms/human/ich/ichefficacy.htm>

Tipi di valutazione precedente	Dati qualitativi	Dati non clinici	Dati clinici
Un'altra forma farmaceutica o dosaggio del medicinale in fase di sperimentazione dispongono dell'autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro UE o in un paese ICH e il medicinale in fase di sperimentazione è fornito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	RCP+M+A	Sì	Sì
Il medicinale in fase di sperimentazione non dispone di autorizzazione all'immissione in commercio in nessuno degli Stati membri UE o dei paesi ICH, ma la sostanza attiva è parte di un medicinale con autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro UE ed			
— è fornita dallo stesso fabbricante	RCP+M+A	Sì	Sì
— è fornita da un altro fabbricante	RCP+S+M+A	Sì	Sì
Per il medicinale in fase di sperimentazione è stata presentata in precedenza una domanda di sperimentazione clinica a cui è seguita un'autorizzazione nello Stato membro interessato <sup>(1)</sup> . Tale domanda non è stata modificata e			
— non sono disponibili nuovi dati dall'ultima modifica della domanda di sperimentazione clinica	Riferimento alla domanda precedente		
— sono disponibili nuovi dati dall'ultima modifica della domanda di sperimentazione clinica	Nuovi dati	Nuovi dati	Nuovi dati
— il medicinale in questione è utilizzato in condizioni distinte	Ove opportuno	Ove opportuno	Ove opportuno

S: dati relativi alla sostanza attiva; M: dati relativi al medicinale in fase di sperimentazione; A: appendici alla versione attuale del documento *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Lo sponsor è tenuto a fornire una lettera di autorizzazione per rinviare ai dati presentati da un altro richiedente.

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 definitivo; ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

88. Qualora il richiedente sia il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e abbia presentato una domanda di modifica dell'RCP per cui non è stata ancora rilasciata un'autorizzazione e che risulta pertinente per la valutazione del dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione in termini di sicurezza dei pazienti, la natura della variazione e i relativi motivi devono essere spiegati.
89. Qualora il medicinale in fase di sperimentazione sia definito nel protocollo in base alla propria sostanza attiva o al codice ATC (si veda la sezione 2.5), il richiedente può sostituire il dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione con un RPC rappresentativo per ogni sostanza

attiva/sostanza attiva appartenente a quel gruppo ATC. In alternativa può fornire un documento che contenga informazioni equivalenti a quelle presenti nell'RPC rappresentativo per ogni sostanza attiva che potrebbe essere utilizzata come medicinale in fase di sperimentazione nella sperimentazione clinica.

#### 2.7.4. Dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione nel caso di placebo

90. Qualora il medicinale in fase di sperimentazione sia un placebo, i requisiti relativi alle informazioni possono essere limitati alle prescrizioni illustrate nella tabella 2.

91.

Tabella 2

#### Dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione nel caso di placebo

Dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione in caso di placebo	Dati qualitativi	Dati non clinici	Dati clinici
Il medicinale in fase di sperimentazione è un placebo	M+A	No	No
Il medicinale in fase di sperimentazione è un placebo e il placebo ha la stessa composizione del medicinale in fase di sperimentazione testato, è prodotto dallo stesso fabbricante e non è sterile	No	No	No

Dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione in caso di placebo	Dati qualitativi	Dati non clinici	Dati clinici
Il medicinale in fase di sperimentazione è un placebo ed è stato presentato in una precedente domanda di sperimentazione clinica nello Stato membro interessato	No	No	No

S: dati relativi alla sostanza attiva; M: dati relativi al medicinale in fase di sperimentazione; A: appendici alla versione attuale del documento *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

## 2.8. Medicinali non in fase di sperimentazione impiegati nella sperimentazione

92. I medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica che non rientrano nella definizione di un medicinale in fase di sperimentazione sono i medicinali non in fase di sperimentazione. Il «confine» tra i medicinali in fase di sperimentazione e i medicinali non in fase di sperimentazione viene illustrato nel documento *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* <sup>(1)</sup>.
93. Si raccomanda calorosamente di impiegare medicinali non in fase di sperimentazione che dispongano di un'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro interessato. Qualora ciò non sia possibile, è opportuno optare per medicinali non in fase di sperimentazione con autorizzazione all'immissione in commercio in un altro Stato membro. Quando anche questo non sia possibile, è opportuno optare per medicinali non in fase di sperimentazione con autorizzazione all'immissione in commercio in un paese ICH o in un paese terzo che abbia stretto un accordo di riconoscimento reciproco con l'UE <sup>(2)</sup>. Qualora anche questo non sia possibile, è opportuno optare per medicinali non in fase di sperimentazione con autorizzazione all'immissione in commercio in un altro paese terzo. Altrimenti è possibile utilizzare un medicinale non in fase di sperimentazione privo di autorizzazione all'immissione in commercio.
94. Per i requisiti concernenti il dossier relativo al medicinale non in fase di sperimentazione si fa riferimento agli orientamenti in questo ambito pubblicati nel volume 10 di *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(3)</sup>.

## 2.9. Altri documenti da presentare

95. I seguenti documenti aggiuntivi devono essere inclusi nel fascicolo relativo alla domanda presentato all'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato:
- una copia del parere del comitato etico dello Stato membro interessato non appena disponibile, se la domanda è stata presentata parallelamente o in seguito, a meno che il comitato etico informi il richiedente di avere inviato il proprio parere in copia all'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato. La presentazione di questo documento in seguito alla presentazione della domanda di autorizzazione non è

considerata una modifica della documentazione, come spiegato nella sezione 2.1.4.2;

- una copia della sintesi del parere scientifico riguardante la sperimentazione clinica emesso da uno Stato membro o dall'agenzia, se disponibile; La presentazione di questo documento in seguito alla presentazione della domanda di autorizzazione non è considerata una modifica della documentazione, come spiegato nella sezione 2.1.4.2;
  - qualora la sperimentazione clinica sia parte di un piano d'indagine pediatrica concordato, una copia della decisione dell'agenzia sull'accordo concernente tale piano e il parere del comitato pediatrico, a meno che questi documenti siano pienamente accessibili via Internet. In quest'ultimo caso è sufficiente riportare il link a tale documentazione nella lettera d'accompagnamento (si veda la sezione 2.3). La presentazione di questo documento in seguito alla presentazione della domanda di autorizzazione non è considerata una modifica della documentazione, come spiegato nella sezione 2.1.4.2;
  - il contenuto dell'etichetta del medicinale in fase di sperimentazione;
  - prova del pagamento in caso di eventuali tasse.
96. La tabella 3 contiene il quadro definitivo della documentazione da presentare.

Tabella 3

### Elenco dei documenti da inviare all'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato conformemente alle presenti linee guida dettagliate

- Lettera di accompagnamento con i contenuti di cui alla sezione 2.3
- Modulo di domanda di sperimentazione clinica
- Protocollo con i contenuti di cui alla sezione 2.5
- Dossier per lo sperimentatore o documento sostitutivo, come indicato nella sezione 2.6
- Dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione o una sua versione semplificata, come indicato nelle sezioni 2.7 e 2.7.3
- Dossier relativo al medicinale non in fase di sperimentazione, come indicato nella sezione 2.8
- Documenti supplementari, come indicato nella sezione 2.9

## 2.10. Requisiti nazionali supplementari relativi ai documenti

97. I requisiti nazionali relativi al contenuto del fascicolo di domanda di una sperimentazione clinica possono essere più ampi rispetto all'elenco di documenti presentato nella sezione 2.9 nei due seguenti casi:

<sup>(1)</sup> Si veda [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> I paesi terzi in questione sono Canada, Giappone, Svizzera, Australia e Nuova Zelanda.

<sup>(3)</sup> Si veda [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

2.10.1. *I documenti relativi alle informazioni d'interesse per i comitati etici ma esaminati in via eccezionale dalle autorità nazionali competenti a norma dell'articolo 6, paragrafo 4, della direttiva 2001/20/CE*

98. I documenti relativi alle informazioni che, a norma dell'articolo 6, paragrafo 2, della direttiva 2001/20/CE sono esaminate solamente dal comitato etico non devono essere presentate all'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato.

99. Tuttavia, qualora uno Stato membro abbia deciso, conformemente all'articolo 6, paragrafo 4, della direttiva 2001/20/CE, che la propria autorità nazionale competente è responsabile per l'esame dei seguenti elementi:

- le disposizioni previste in materia di risarcimento o indennizzo
- le assicurazioni o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore/sponsor
- le retribuzioni e risarcimenti o indennizzi dei ricercatori e dei partecipanti alla sperimentazione clinica; oppure
- il contratto tra lo sponsor e i siti di sperimentazione clinica.

La documentazione pertinente deve essere presentata all'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato.

100. Gli Stati membri che decidono di estendere l'ambito di applicazione della valutazione dell'autorità nazionale competente sono obbligati a darne comunicazione alla Commissione, agli altri Stati membri e all'agenzia. Tali Stati membri sono elencati sul sito web dedicato alle sperimentazioni cliniche della Commissione europea <sup>(1)</sup>.

2.10.2. *Documenti relativi alle informazioni su una tutela più ampia dei partecipanti alla sperimentazione clinica, conformemente all'articolo 3, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE*

101. In alcuni Stati membri potrebbero essere in vigore disposizioni più ampie concernenti la tutela dei soggetti della sperimentazione clinica rispetto a quelle della direttiva 2001/20/CE (si veda l'articolo 3, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE).

102. Al fine di consentire all'autorità nazionale competente di valutare la conformità a tali disposizioni nazionali (in prosieguo «disposizioni nazionali di base»), gli Stati mem-

bri possono richiedere la presentazione di informazioni supplementari nel fascicolo di domanda di sperimentazione clinica.

103. Tuttavia gli Stati membri possono richiedere tali informazioni supplementari solo se le disposizioni nazionali di base sono conformi alla direttiva 2001/20/CE. A tale scopo le disposizioni nazionali di base devono in particolare:

- mirare chiaramente a una tutela più ampia dei soggetti della sperimentazione clinica rispetto alla direttiva 2001/20/CE
- essere adeguate e commisurate all'obiettivo perseguito
- essere in linea con le procedure stabilite nella direttiva 2001/20/CE; e
- essere in linea con i tempi stabiliti nella direttiva 2001/20/CE.

104. La Commissione garantirà la conformità a tali requisiti delle disposizioni nazionali di base.

### 3. NOTIFICAZIONE DI MODIFICHE E MISURE CORRELATE

#### 3.1. Base giuridica e ambito di applicazione

105. L'articolo 10, lettera a), della direttiva 2001/20/CE recita:

«a sperimentazione iniziata, lo sponsor può apportare modifiche al protocollo. Qualora tali modifiche siano sostanziali e tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significative da qualsiasi altro punto di vista, lo sponsor notifica alle autorità competenti dello o degli Stati membri interessati i motivi e il contenuto delle modifiche e ne informa il comitato etico o rispettivamente i comitati etici competenti a norma degli articoli 6 ("Comitato etico") e 9 ("Inizio di una sperimentazione clinica").»

106. Alla luce delle conseguenze giuridiche identiche di una modifica «sostanziale e tale da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione» e una modifica «significativa da qualsiasi altro punto di vista», il termine «modifica sostanziale» utilizzato nelle presenti linee guida fa riferimento a entrambi i tipi di modifiche.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

107. La notificazione/presentazione di informazioni <sup>(1)</sup> è obbligatoria solo se la modifica è di tipo sostanziale. La direttiva 2001/20/CE non prescrive né la notificazione né la presentazione immediata di informazioni per le modifiche non sostanziali. Né le autorità nazionali competenti dello Stato membro interessato, né il comitato etico possono obbligare lo sponsor a presentare modifiche non sostanziali. In questo contesto si applicano le regole relative alle modifiche non sostanziali (si veda la sezione 3.6).

### 3.2. La nozione di «modifica»

108. I seguenti cambiamenti non sono considerati «modifiche» a norma dell'articolo 10, lettera a), della direttiva 2001/20/CE.

- un cambiamento nella documentazione presentata all'autorità nazionale competente nel corso della valutazione della domanda di autorizzazione da parte dell'autorità nazionale competente (per questi aspetti si veda la sezione 19); e
- un cambiamento nella documentazione presentata al comitato etico nel corso della valutazione della domanda di autorizzazione da parte del comitato etico.

109. L'articolo 10, lettera a), della direttiva 2001/20/CE fa riferimento unicamente a modifiche del protocollo approvato, che va inteso come tutta la documentazione presentata nel contesto del protocollo approvato.

110. A norma dell'articolo 17, paragrafo 2, della direttiva 2001/20/CE, la relazione annuale sulla sicurezza non costituisce di per sé una modifica e quindi non deve essere notificata come modifica sostanziale all'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato. Lo sponsor è tenuto tuttavia a verificare se i dati presentati all'interno di tale relazione richiedano un cambiamento nella documentazione presentata con la domanda di autorizzazione di una sperimentazione clinica. Qualora tale modifica sia sostanziale, ai cambiamenti si applicano le regole di notificazione delle modifiche sostanziali.

111. Il cambiamento della persona di contatto o delle informazioni relative alla persona di contatto (ad es. un cambiamento dell'indirizzo postale o e-mail) non è considerato una modifica se lo sponsor e il rappresentante legale rimangono identici. Lo sponsor è tenuto tuttavia a garantire che l'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato venga a conoscenza di tale cambiamento il più presto possibile al fine di consentire all'autorità nazionale competente di esercitare la propria funzione di vigilanza.

### 3.3. La nozione di «sostanziale»

112. Le modifiche alla sperimentazione sono considerate «sostanziali» se è probabile che influenzino significativamente:

<sup>(1)</sup> La direttiva 2001/20/CE effettua una distinzione tra *notificazione* dell'autorità nazionale competente e *informazioni* del comitato etico. Ai fini delle presenti linee guida per entrambe si impiegherà il termine «notificazione».

— la sicurezza o l'integrità mentale o fisica dei partecipanti alla sperimentazione clinica; oppure

— il valore scientifico della sperimentazione.

113. In ogni caso, una modifica deve essere considerata «sostanziale» se uno o entrambi i criteri indicati sopra sono soddisfatti.

114. È compito dello sponsor valutare se una modifica sia da ritenersi «sostanziale». Tale valutazione deve essere effettuata caso per caso in base ai criteri indicati. Se da un lato la responsabilità di tale valutazione ricade sullo sponsor, dall'altro, nei casi in cui esso consulti l'autorità nazionale competente, deve essere fornito un parere senza indugio e gratuitamente.

115. Nell'applicazione di questi criteri si deve tuttavia fare attenzione ad evitare una notificazione eccessiva. In particolare, non tutti i cambiamenti al modulo di domanda di sperimentazione clinica sono da ritenersi automaticamente modifiche «sostanziali».

116. L'aggiornamento annuale del dossier per lo sperimentatore di cui all'articolo 8 della direttiva 2005/28/CE non è di per sé una modifica sostanziale. Lo sponsor è tuttavia tenuto a verificare se l'aggiornamento è relativo a cambiamenti da considerarsi sostanziali. In tal caso, a tali cambiamenti si applica la regola di notificazione per le modifiche sostanziali.

117. Lo sponsor deve altresì valutare se la combinazione di modifiche sostanziali porta a cambiamenti nella sperimentazione clinica in misura tale da dover considerare la sperimentazione come completamente nuova; in questo caso sarebbe soggetta a una nuova procedura di autorizzazione.

### 3.4. Esempi

118. Alla luce di questi criteri i seguenti esempi hanno valore orientativo per la decisione caso per caso dello sponsor. Essi si riferiscono solo agli aspetti valutati dall'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato. Per quanto riguarda gli aspetti esaminati dal comitato etico si fa riferimento alle linee guida della Commissione basate sull'articolo 8 della direttiva 2001/20/CE.

#### 3.4.1. Modifiche riguardanti il protocollo di sperimentazione clinica

119. Relativamente al protocollo, il seguente è un elenco non esaustivo di modifiche tipicamente «sostanziali»:

- a) cambiamento dell'obiettivo principale della sperimentazione clinica;

- b) cambiamento dell'endpoint primario o secondario che probabilmente avrà un impatto significativo per la sicurezza o il valore scientifico della sperimentazione clinica;
- c) impiego di una nuova misurazione per l'endpoint primario;
- d) nuovi dati tossicologici o farmacologici oppure una nuova interpretazione dei dati tossicologici o farmacologici attuali che probabilmente influenzerà la valutazione dei rischi e dei benefici;
- e) un cambiamento nella definizione della cessazione della sperimentazione, anche se la sperimentazione in pratica è già terminata;
- f) aggiunta di un braccio della sperimentazione o di un gruppo placebo;
- g) cambiamento dei criteri di inclusione o esclusione, quali modifiche nella fascia di età, se è probabile che tali cambiamenti abbiano un impatto significativo sulla sicurezza o sul valore scientifico della sperimentazione clinica;
- h) riduzione del numero delle visite di controllo;
- i) cambiamento della procedura di diagnosi o monitoraggio medico che probabilmente avrà un impatto significativo per la sicurezza o per il valore scientifico della sperimentazione clinica;
- j) ritiro di un organismo indipendente di monitoraggio dei dati;
- k) cambiamento dei medicinali in fase di sperimentazione;
- l) cambiamento del dosaggio dei medicinali in fase di sperimentazione;
- m) cambiamento delle modalità di somministrazione dei medicinali in fase di sperimentazione;
- n) un cambiamento della progettazione dello studio che probabilmente avrà un impatto significativo sull'analisi statistica primaria o secondaria di primo piano o sulla valutazione dei rischi e dei benefici.
120. Relativamente al protocollo, il seguente è un elenco non esaustivo di modifiche tipicamente *non* «sostanziali»:
- a) cambiamenti dell'identificazione della sperimentazione (ad es. cambiamento del titolo, ecc.)
- b) l'aggiunta/eliminazione di endpoint terziari/esplorativi
- c) un leggero aumento della durata della sperimentazione (<10 % del periodo complessivo della sperimentazione);
- d) un aumento del >10 % della durata complessiva della sperimentazione, a patto che:
- non sia prolungata l'esposizione al trattamento con il medicinale in fase di sperimentazione
  - la definizione di cessazione della sperimentazione rimanga invariata; e
  - i meccanismi di monitoraggio rimangano invariati;
- e) un cambiamento nel numero dei partecipanti alla sperimentazione clinica per sito di sperimentazione qualora il numero complessivo di partecipanti nello Stato membro interessato è identico o l'aumento/la diminuzione è insignificante alla luce del numero assoluto di partecipanti;
- f) un cambiamento del numero dei partecipanti alla sperimentazione clinica nello Stato membro interessato qualora il numero complessivo di partecipanti sia identico o l'aumento/la diminuzione sia insignificante alla luce del numero assoluto di partecipanti;
- g) un cambiamento nella documentazione utilizzata dal gruppo di ricerca per la registrazione dei dati dello studio (ad esempio il modulo relativo alla relazione sul caso e quello di raccolta dei dati);
- h) monitoraggio aggiuntivo della sicurezza effettuato in via precauzionale e diverso da una misura urgente di sicurezza;
- i) piccoli chiarimenti al protocollo;
- j) correzione di errori tipografici.
- 3.4.2. *Modifiche riguardanti il dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione*
121. Il capitolo 8 del documento *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(1)</sup> contiene linee guida riguardanti i cambiamenti del dossier relativo al medicinale in fase di sperimentazione.
- 3.4.3. *Modifiche riguardanti il dossier per lo sperimentatore*
122. Relativamente al dossier per lo sperimentatore, il seguente è un elenco non esaustivo di modifiche tipicamente «sostanziali»:
- (<sup>1</sup>) CHMP/QWP/185401/2004 definitivo; ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

- a) nuovi dati tossicologici o farmacologici oppure nuova interpretazione dei dati tossicologici o farmacologici pertinenti per lo sperimentatore;
- b) modifiche alle informazioni di riferimento sulla sicurezza per la relazione annuale sulla sicurezza.
- 3.4.4. *Modifiche riguardanti altri documenti iniziali a sostegno della domanda di autorizzazione della sperimentazione clinica*
123. Relativamente agli altri documenti iniziali, il seguente è un elenco non esaustivo di modifiche tipicamente «sostanziali»:
- a) un cambiamento dello sponsor o del rappresentante legale dello sponsor;
- b) la revoca o sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale in fase di sperimentazione.
124. Relativamente agli altri documenti iniziali, il seguente è un elenco di modifiche tipicamente *non* «sostanziali»:
- a) qualsiasi sostituzione delle persone diverse dallo sponsor o dal suo rappresentante legale, per esempio il richiedente, i clinical research associate («CRA») incaricati di monitorare la sperimentazione clinica per lo sperimentatore, e le organizzazioni di ricerca clinica («CRO»). Si noti che nei confronti dell'autorità nazionale competente la responsabilità per le sperimentazioni cliniche ricade sempre sullo sponsor o sul suo rappresentante legale;
- b) qualsiasi cambiamento nelle informazioni di contatto delle persone indicate nella documentazione (tuttavia si consulti la sezione 3.2 per le informazioni relative alla persona di contatto);
- c) cambiamenti nell'organizzazione interna dello sponsor o nelle persone a cui sono stati delegati determinati compiti;
- d) cambiamenti negli aspetti logistici relativi alla conservazione e/o al trasporto dei campioni;
- e) cambiamenti nelle attrezzature tecniche;
- f) aggiunta o eliminazione di un altro Stato membro o paese terzo interessato.
125. Le modifiche sostanziali potrebbero riguardare informazioni pertinenti per la valutazione da parte dell'autorità nazionale competente, del comitato etico o di entrambi.
126. Per le modifiche sostanziali delle informazioni valutate unicamente dall'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato, lo sponsor è tenuto solamente a comunicare la modifica all'autorità nazionale competente.
127. Per le modifiche sostanziali alle informazioni che sono valutate, a norma della direttiva 2001/20/CE, unicamente dal comitato etico dello Stato membro interessato, lo sponsor è tenuto solamente a comunicare la modifica al comitato etico. Ciò risulta di particolare rilevanza per le informazioni riguardanti:
- il sito della sperimentazione clinica [articolo 6, paragrafo 3, lettera f) della direttiva 2001/20/CE]
  - le informazioni scritte da comunicare ai singoli partecipanti alla sperimentazione clinica per giungere al consenso informato [articolo 6, paragrafo 3, lettera g), della direttiva 2001/20/CE]; e
  - lo sperimentatore [articolo 6, paragrafo 3, lettera d) della direttiva 2001/20/CE].
128. Questi aspetti sono trattati nelle linee guida fornite separatamente dalla Commissione in base all'articolo 8 della direttiva 2001/20/CE.
129. Nel caso di modifiche sostanziali che influenzano le informazioni valutate sia dall'autorità nazionale competente sia dal comitato etico dello Stato membro interessato, lo sponsor è tenuto a presentare le notificazioni in parallelo.
130. Non è necessario comunicare a puro titolo informativo modifiche sostanziali a uno dei due organismi (autorità nazionale competente o comitato etico) se tali informazioni sono valutate dall'altro.
131. È necessario in pratica che l'autorità nazionale competente e il comitato etico nello Stato membro interessato comunichino tra loro al fine di garantire lo scambio di competenze o informazioni. Ciò potrebbe rivelarsi particolarmente utile ad esempio per:
- valutare informazioni scientifiche che richiedano competenze specifiche
  - garantire ispezioni efficaci dei siti di sperimentazione clinica; e
  - aggiornare le informazioni pertinenti in EudraCT.
- 3.5. **Chi deve essere informato?**

### 3.6. Modifiche non sostanziali

132. Lo sponsor non è tenuto a comunicare modifiche non sostanziali all'autorità nazionale competente o al comitato etico. Le modifiche non sostanziali devono essere tuttavia registrate e incluse nella documentazione successivamente presentata, ad esempio in una successiva notificazione di una modifica sostanziale. Ciò riguarda in particolare il modulo di domanda di sperimentazione clinica che è opportuno aggiornare interamente al verificarsi di una modifica sostanziale. Ove opportuno la documentazione di modifiche non sostanziali deve anche essere resa disponibile alla richiesta di ispezione presso il sito della sperimentazione o i locali dello sponsor.

### 3.7. Formato e contenuto della notificazione

133. La notificazione di una modifica sostanziale deve comprendere i seguenti documenti:

- a) una lettera di accompagnamento comprendente:
- nell'oggetto, il numero EudraCT e il numero di protocollo dello sponsor (se disponibile) con il titolo della sperimentazione e il codice numerico di modifica dello sponsor che consente l'identificazione unica della modifica sostanziale. Si deve fare attenzione ad impiegare il codice numerico in modo coerente
  - l'identificazione del richiedente
  - l'identificazione della modifica (codice numerico della modifica sostanziale dello sponsor<sup>(1)</sup> e data). Una modifica potrebbe riferirsi a diversi cambiamenti nel protocollo o nei documenti scientifici giustificativi
  - l'indicazione, messa in particolare rilievo, di qualsiasi questione speciale riguardante la modifica e l'indicazione del punto del fascicolo iniziale della domanda in cui si trovano le relative informazioni
  - l'identificazione di qualsiasi informazione non presente nel modulo di notificazione della modifica che potrebbe influenzare il rischio dei partecipanti alla sperimentazione
  - se del caso, un elenco contenente tutte le sperimentazioni cliniche interessate con i numeri EudraCT e i rispettivi codici numerici delle modifiche (vedi sopra);

b) il modulo di notificazione della domanda, versione modificata, pubblicato nel volume 10 di *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the*

*European Union* (2). Può essere utilizzato solo questo modulo di notificazione della modifica;

- c) una descrizione della modifica:
- un estratto dei documenti modificati che mostri la precedente e la nuova formulazione del testo mediante l'impiego della funzione revisioni, e un estratto contenente esclusivamente la nuova formulazione;
  - malgrado quanto enunciato nel punto precedente, se i cambiamenti sono così frequenti ed evidenti da giustificare una versione nuova dell'intero documento, una nuova versione dell'intero documento. In questo caso, una tabella aggiuntiva deve elencare le modifiche ai documenti. In tale elenco possono essere raggruppati i cambiamenti identici.

La nuova versione deve essere identificata con la data e un numero aggiornato della versione.

- d) ove opportuno, informazioni giustificative comprendenti:
- sintesi dei dati
  - una valutazione complessiva aggiornata dei rischi e dei benefici
  - possibili conseguenze per i soggetti già inclusi nella sperimentazione
  - possibili conseguenze per la valutazione dei risultati;
- e) se una modifica sostanziale implica cambiamenti alle voci del modulo di domanda della sperimentazione clinica, una copia rivista del file XML che comprenda i dati modificati. Se il modulo non è presentato mediante un sistema telematico, i campi interessati dalla modifica sostanziale devono essere evidenziati nel modulo rivisto (3).

134. Qualora una modifica sostanziale riguardi più di una sperimentazione clinica dello stesso sponsor e lo stesso medicinale in fase di sperimentazione, lo sponsor potrebbe effettuare una singola notificazione all'autorità nazionale competente/comitato etico dello Stato membro interessato. La lettera di accompagnamento e la notificazione devono contenere un elenco di tutte le sperimentazioni cliniche interessate con i rispettivi numeri EudraCT e i codici numerici delle modifiche. Qualora la modifica sostanziale implichi cambiamenti in molti moduli di domanda di sperimentazione clinica, tutti i moduli devono essere aggiornati (si veda la sezione 3.7).

(2) [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

(3) La sezione A4 del modulo di domanda di sperimentazione clinica deve contenere la versione e la data del protocollo inizialmente autorizzato e ciò deve rimanere invariato se il protocollo viene modificato in seguito. La sezione B4 del modulo di modifica deve contenere la versione e la data del protocollo attualmente autorizzato. Si noti che la sezione H del modulo di domanda di sperimentazione clinica non ha bisogno di essere modificata dato che riguarda lo status della domanda di sperimentazione clinica indirizzata al comitato etico al momento della presentazione di tale domanda all'autorità competente.

(1) Il codice numerico identifica la modifica e fa riferimento a tutti i documenti presentati. Lo sponsor decide quale codice impiegare. La sezione E1 del modulo di modifica deve essere compilata con la data e la versione della nuova modifica cui fa riferimento tale modulo.

### 3.8. Tempi delle risposte e attuazione

135. L'articolo 10, lettera a), secondo e terzo comma, della direttiva 2001/20/CE recita:

«In base agli elementi di cui all'articolo 6, paragrafo 3 e a norma dell'articolo 7, il comitato etico emette un parere entro 35 giorni a decorrere dalla data di ricevimento della proposta di modifica nella forma prescritta. In caso di parere negativo lo sponsor non può procedere alla modifica del protocollo.

Se il comitato si esprime favorevolmente e le autorità competenti degli Stati membri non hanno sollevato obiezioni motivate avverso tali modifiche sostanziali, lo sponsor può svolgere la sperimentazione in base al protocollo modificato. In caso contrario lo sponsor tiene conto delle obiezioni sollevate e adatta di conseguenza le modifiche del protocollo, oppure ritira la sua proposta di modifica;».

136. Di conseguenza, entro 35 giorni il comitato etico deve emettere un parere su una presentazione valida di una proposta di modifica sostanziale. Se una proposta presentata non è considerata valida dal comitato etico, esso deve darne comunicazione al richiedente entro i primi 10 giorni del suddetto periodo di 35 giorni fornendo i relativi motivi.

137. Per quanto riguarda l'autorità nazionale competente, la direttiva 2001/20/CE non stabilisce un scadenza ma, alla luce dei tempi di approvazione delle domande di autorizzazione, tale autorità è invitata a rispondere entro 35 giorni dal ricevimento di una notificazione valida di modifica. La convalida della proposta è compresa in questo periodo. Se la proposta non è valida (ad esempio il fascicolo non contiene la documentazione richiesta dalle presenti linee guida), l'autorità nazionale competente è invitata a darne comunicazione al richiedente entro i primi 10 giorni del periodo di 35 giorni fornendo i relativi motivi. Il periodo previsto per la risposta può essere esteso se la proroga è giustificata dalla natura della modifica sostanziale, ad esempio se l'autorità nazionale competente deve consultare un gruppo o una commissione di esperti. In tal caso, l'autorità nazionale competente è tenuta a comunicare allo sponsor la durata della proroga e i relativi motivi. Qualora l'autorità nazionale competente dichiari di non voler sollevare obiezioni motivate avverso le modifiche sostanziali proposte, lo sponsor può attuare i cambiamenti anche se sono trascorsi meno di 35 giorni dal momento della registrazione della modifica sostanziale.

138. Per le modifiche presentate al solo comitato etico o alla sola autorità nazionale competente, lo sponsor deve attuare la modifica quando il comitato etico emette un parere favorevole o quando l'autorità nazionale compe-

tente non ha sollevato obiezioni motivate avverso la proposta.

139. Fino ad allora la sperimentazione può andare avanti sulla base della documentazione iniziale, a meno che non si applichino le regole relative alle misure urgenti di sicurezza.

140. I richiedenti devono essere consapevoli che tali procedure puntano a garantire un'elaborazione rapida ed efficiente delle modifiche sostanziali. In questo contesto, una documentazione non soddisfacente porterà probabilmente alla non accettazione della modifica sostanziale. La non accettazione non pregiudica il diritto del richiedente a presentare una nuova domanda.

141. Ottenuta l'approvazione, è responsabilità dello sponsor garantire la comunicazione dei cambiamenti agli sperimentatori.

### 3.9. Notificazione delle misure urgenti di sicurezza

142. L'articolo 10, lettera b) della direttiva 2001/20/CE recita:

«fatta salva la lettera a) e secondo le circostanze, in particolare in caso di manifestazione di fatti nuovi relativi allo svolgimento della sperimentazione o dello sviluppo del medicinale in fase di sperimentazione, allorché questi fatti nuovi siano tali da compromettere la sicurezza dei soggetti della sperimentazione, lo sponsor e lo sperimentatore adottano le opportune misure urgenti di sicurezza per proteggere i soggetti della sperimentazione da un pericolo immediato. Lo sponsor informa immediatamente le autorità competenti di tali fatti nuovi e delle misure adottate e si assicura che contemporaneamente il comitato etico sia informato;».

143. Esempi di misure urgenti di sicurezza sono la sospensione provvisoria (si veda la sezione 3.10) di una sperimentazione per motivi relativi alla sicurezza dei partecipanti a tale sperimentazione clinica o l'adozione di misure supplementari di monitoraggio.

144. Misure urgenti di sicurezza possono essere adottate senza prima informare l'autorità nazionale competente. Lo sponsor deve tuttavia informare *ex post* ma il più presto possibile l'autorità nazionale competente e il comitato etico dello Stato membro interessato dei nuovi eventi, delle misure adottate e del piano per ulteriori azioni. Per motivi di rintracciabilità, qualora il primo contatto si svolga per via telefonica, esso deve essere seguito da un fax o da un'email. Deve essere quindi seguito da una relazione scritta.

145. La notificazione *ex post* di misure urgenti di sicurezza è indipendente dall'obbligo di comunicare:

- modifiche sostanziali (vedi sopra)
- la cessazione anticipata della sperimentazione entro 15 giorni a norma dell'articolo 10, lettera c), della direttiva 2001/20/CE (si veda la sezione 4.2.2); e
- eventi avversi e reazioni avverse serie a norma degli articoli 16 e 17 della direttiva 2001/20/CE.

### 3.10. Sospensione provvisoria di una sperimentazione

146. Una sospensione provvisoria di una sperimentazione è un'interruzione della sperimentazione, che si intende riavviare, non prevista dal protocollo approvato.

147. Una sospensione provvisoria può essere:

- una modifica sostanziale; oppure
- parte di una misura urgente di sicurezza a norma dell'articolo 10, lettera b) della direttiva 2001/20/CE. In questo caso è opportuno comunicare immediatamente la sospensione provvisoria della sperimentazione e comunque entro 15 giorni dal momento della sospensione provvisoria della sperimentazione conformemente all'articolo 10, lettera c), seconda frase, della direttiva 2001/20/CE.

148. I motivi e l'ambito di applicazione, ovvero il termine della selezione dei soggetti o l'interruzione del trattamento di quelli già inclusi, devono essere chiaramente spiegati nella notificazione (in caso di modifica sostanziale si veda la sezione 3.7) o nelle informazioni *ex post* (in caso di misure urgenti di sicurezza si veda la sezione 3.9).

149. Il riavvio della sperimentazione va trattato come una modifica sostanziale e si devono fornire prove a dimostrazione che è sicuro riavviare la sperimentazione.

150. Qualora lo sponsor decida di non riprendere la sperimentazione sospesa provvisoriamente, deve informare al riguardo l'autorità nazionale competente degli Stati membri interessati entro 15 giorni, a norma dell'articolo 10, lettera c), della direttiva 2001/20/CE (si veda la sezione 4.2).

### 3.11. Sospensione/divieto di una sperimentazione clinica da parte dell'autorità competente in caso di dubbi sul piano scientifico o della sicurezza

151. L'articolo 12, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE recita:

«Qualora uno Stato membro abbia ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della

domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, paragrafo 2 o qualora sia in possesso di informazioni che possono sollevare dubbi sul piano scientifico o della sicurezza della sperimentazione clinica, esso può sospendere o vietare la sperimentazione e ne informa lo sponsor.

Prima di adottare le proprie decisioni, lo Stato membro chiede il parere dello sponsor e/o dello sperimentatore, tranne in caso di pericolo immediato. Tale parere deve essere espresso entro un termine di una settimana.

In tal caso l'autorità competente interessata informa immediatamente le altre autorità competenti, il comitato etico interessato, l'agenzia e la Commissione della decisione di sospensione o di divieto e dei relativi motivi.»

152. Qualora la sperimentazione sia terminata a seguito di una sospensione, si applicano le norme sulla notificazione di cessazione della sperimentazione (si veda la sezione 4.2).

### 3.12. Non conformità alle norme applicabili alle sperimentazioni cliniche

153. L'articolo 12, paragrafo 2, della direttiva 2001/20/CE recita:

«Un'autorità competente, qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che lo sponsor o lo sperimentatore o chiunque altro intervenga nella sperimentazione non ottemperino più agli obblighi loro prescritti, li informa immediatamente esponendo loro il piano d'azione che essi sono tenuti a mettere in atto per rimediare a tali circostanze. L'autorità competente interessata informa immediatamente il comitato etico, le altre autorità competenti e la Commissione di tale piano d'azione.»

154. Il «piano d'azione» dell'autorità nazionale competente deve comprendere un calendario di attuazione e una data in cui lo sponsor è tenuto a informare l'autorità nazionale competente sui progressi e sul completamento dell'attuazione.

155. Lo sponsor deve garantire che il «piano d'azione» stabilito dall'autorità nazionale competente sia attuato immediatamente e deve informare l'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato dei progressi dell'attuazione e del suo completamento in linea con il calendario fissato.

156. L'autorità nazionale competente deve informare le altre autorità nazionali competenti, il comitato etico dello Stato membro interessato e la Commissione del «piano d'azione».

#### 4. DICHIARAZIONE DI CESSAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

##### 4.1. Base giuridica e ambito di applicazione

157. L'articolo 10, lettera c), della direttiva 2001/20/CE recita:

«entro 90 giorni dal termine della sperimentazione clinica lo sponsor comunica alle autorità competenti dello o degli Stati membri interessati e al comitato etico la cessazione della sperimentazione. In caso di cessazione anticipata, tale termine è ridotto a 15 giorni e lo sponsor è tenuto a comunicarne chiaramente i motivi.».

158. La definizione di «cessazione della sperimentazione» non è presente nella direttiva 2001/20/CE, essa deve essere fornita nel protocollo (per le relative indicazioni si veda la sezione 2.5). Per modifiche a tale definizione si rimanda alla sezione 3.4.1.

##### 4.2. Procedura per dichiarare la cessazione della sperimentazione

###### 4.2.1. Disposizioni generali

159. Lo sponsor è tenuto ad effettuare una dichiarazione di cessazione della sperimentazione quando la sperimentazione completata è terminata in tutti gli Stati membri/paesi terzi interessati. La cessazione della sperimentazione clinica è definita nel protocollo (si veda la sezione 4.1).

160. Tale dichiarazione deve essere indirizzata all'autorità nazionale competente e al comitato etico di tutti gli Stati membri interessati entro 90 giorni dalla cessazione della sperimentazione clinica, a questo fine va utilizzato il modulo pubblicato nel volume 10 di EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union <sup>(1)</sup>.

161. Gli Stati membri a cui è giunta tale notificazione hanno il compito di inserire le relative informazioni nella banca dati EudraCT.

###### 4.2.2. Scadenza abbreviata in caso di cessazione anticipata

162. Una cessazione anticipata della sperimentazione clinica fondata non su motivi di sicurezza ma su altri motivi, quali ad esempio una selezione più rapida del previsto, non viene considerata una «cessazione anticipata».

163. Nel caso di conclusione anticipata lo sponsor deve comunicare immediatamente, o almeno entro 15 giorni dalla sospensione, la cessazione della sperimentazione all'autorità nazionale competente e al comitato etico dello Stato membro interessato spiegando chiaramente i motivi di tale sospensione, descrivendo le eventuali misure di controllo adottate per motivi di sicurezza.

##### 4.3. Relazione sintetica della sperimentazione clinica

164. La relazione sintetica della sperimentazione clinica fa parte della notificazione di cessazione della sperimentazione, sebbene sia solitamente presentata solo successivamente rispetto alla notificazione di cessazione della sperimentazione. Per le sperimentazioni cliniche non pediatriche, lo sponsor è tenuto a fornire la relazione sintetica entro un anno dalla cessazione della sperimentazione completata. Per le sperimentazioni cliniche pediatriche i tempi sono fissati nella comunicazione della Commissione 2009/C28/01. Per quanto riguarda le regole di presentazione della relazione sintetica relativa alla sperimentazione clinica, il suo formato, contenuto e la sua accessibilità al pubblico, si fa riferimento alle comunicazioni della Commissione 2009/C28/01 e 2008/C168/02 e ai loro documenti attuativi di orientamento tecnico <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)