COMMISSIONE
EUROPEA

Strasburgo, 16.12.2025
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

ALLEGATI

della

Proposta di

REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

che istituisce un quadro di misure per rafforzare i settori delle biotecnologie e della biofabbricazione dell'Unione, in particolare in ambito sanitario, e che modifica i regolamenti (CE) n. 178/2002, (CE) n. 1394/2007, (UE) n. 536/2014, (UE) 2019/6, (UE) 2024/795 e (UE) 2024/1938 (regolamento europeo sulle biotecnologie)

{SWD(2025) 1055 final}

ALLEGATO I

Prodotti biotecnologici che destano preoccupazione

1. Apparecchiature da banco per la sintesi degli acidi nucleici

Qualsiasi strumento progettato, commercializzato o configurato per sintetizzare *de novo* acidi nucleici (DNA, RNA) o loro analoghi per appaiamento di basi, compresi LNA, PNA e XNA, con mezzi chimici o enzimatici per l'uso da parte di un singolo utilizzatore, laboratorio o impianto.

2. Sequenze che destano preoccupazione

Molecole di acidi nucleici polimerici che sono state sintetizzate *de novo* (senza modello), compreso l'RNA o il DNA a singolo o doppio filamento di lunghezza pari ad almeno 50 nucleotidi, o la corrispondente sequenza di amminoacidi con almeno 17 amminoacidi, e che soddisfano almeno uno dei criteri seguenti:

a) sono la corrispondenza esatta o la migliore corrispondenza della sequenza di un agente figurante in elenchi di controllo riconosciuti a livello internazionale che è i) specifica per un virus elencato o ii) specifica per un batterio elencato che, di per sé o attraverso i suoi prodotti trascritti o tradotti, rappresenta un pericolo significativo per la salute umana, animale o vegetale. Questo criterio esclude i casi in cui la sequenza corrispondente è un elemento non nocivo di cui è dimostrabile la presenza in un agente non regolamentato, compresi i geni housekeeping senza funzione patogena;

b) ci si attende ragionevolmente, sulla base di standard internazionali, prove scientifiche attuali e migliori pratiche del settore per prevedere la funzione biologica dalla sequenza, che possano aumentare la capacità di un agente biologico di essere utilizzato per provocare deliberatamente malattie o la morte, contribuendo alla patogenicità, alla tossicità o ad altri criteri, anche se non derivano da un agente elencato;

c) possono essere assemblate in una sequenza di lunghezza pari ad almeno 200 nucleotidi e che soddisfa le lettere a) o b) se combinata con altri acidi nucleici sintetici forniti dallo stesso operatore economico al cliente in questione in un unico ordine o in più ordini nei 12 mesi precedenti.

ALLEGATO II

Gli allegati del regolamento (UE) n. 536/2014 sono così modificati:

1) l'allegato I è sostituito dal seguente:

"Allegato I

Parte I

A. INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

1. Se del caso, il promotore fa riferimento a eventuali domande precedenti. Se tali domande sono state presentate da un altro promotore, è presentato l'accordo scritto di quest'ultimo.

2. Se una sperimentazione clinica ha più di un promotore, si presentano nel fascicolo di domanda informazioni dettagliate sulle responsabilità di ciascun promotore.

3. La domanda è firmata dal promotore o da un suo rappresentante. La firma conferma che il promotore ha accertato che:

   a) le informazioni fornite sono complete;

   b) i documenti allegati presentano un resoconto preciso delle informazioni disponibili;

   c) la sperimentazione clinica sarà condotta conformemente al protocollo; e

   d) la sperimentazione clinica sarà condotta conformemente al presente regolamento.

4. Il fascicolo di domanda relativo a una domanda limitata alla parte I della relazione di valutazione di cui all'articolo 11 si limita alle sezioni da B a J e alla sezione Q del presente allegato.

5. (soppresso)

B. LETTERA DI ACCOMPAGNAMENTO

6. La lettera di accompagnamento indica il numero UE della sperimentazione e il numero universale della sperimentazione e richiama l'attenzione sulle eventuali caratteristiche specifiche della sperimentazione clinica.

7. In tale lettera non è tuttavia necessario ripresentare le informazioni già comprese nel modulo di domanda UE, con le seguenti eccezioni:

   a) caratteristiche specifiche della popolazione coinvolta nella sperimentazione clinica, ad esempio soggetti non in grado di fornire il proprio consenso informato, minori e donne in gravidanza o allattamento;

   b) durante la sperimentazione clinica è somministrata per la prima volta agli esseri umani una nuova sostanza attiva;

   c) l'Agenzia, uno Stato membro o un paese terzo ha fornito una consulenza scientifica sulla sperimentazione clinica o sul medicinale sperimentale;

   d) la sperimentazione clinica fa parte o è destinata a far parte di un piano d'indagine pediatrica (PIP) di cui al titolo II, capo 3, del regolamento (CE) n. 1901/2006 (se l'Agenzia ha già emanato una decisione sul PIP, la lettera di accompagnamento contiene il link alla decisione nel sito dell'Agenzia stessa);

e) i medicinali sperimentali o i medicinali ausiliari sono narcotici, psicotropi o radiofarmaci;

f) i medicinali sperimentali sono o contengono uno o più organismi geneticamente modificati;

f bis) i medicinali sperimentali sono o contengono uno o più organismi geneticamente modificati e, ove applicabile, rientrano in una o più categorie elencate all'articolo 4 bis, paragrafo 1, lettere da a) a d), del regolamento (CE) n. 1394/2007;

g) il promotore ha ottenuto la qualifica di orfano per il medicinale sperimentale per una condizione clinica orfana;

h) un elenco esaustivo, che comprenda lo status normativo, di tutti i medicinali sperimentali e un elenco di tutti i medicinali ausiliari; e

i) un elenco dei dispositivi medici che sono oggetto della sperimentazione clinica ma che non sono parte del medicinale sperimentale o dei medicinali sperimentali, unitamente a una dichiarazione indicante se i dispositivi medici presentano la marcatura CE per l'uso previsto.

8. La lettera di accompagnamento indica in che punto del fascicolo di domanda sono contenute le informazioni elencate al paragrafo 7.

9. La lettera di accompagnamento indica se il promotore considera la sperimentazione clinica a minimo o basso livello di intervento e contiene la relativa motivazione dettagliata.

10. La lettera di accompagnamento indica se la metodologia della sperimentazione clinica presuppone la designazione di gruppi di soggetti piuttosto che di singoli soggetti per la somministrazione di diversi medicinali sperimentali e, di conseguenza, se il consenso informato sarà ottenuto mediante modalità semplificate.

11. La lettera di accompagnamento precisa in che punto del fascicolo di domanda siano contenute le informazioni necessarie per valutare se una reazione avversa costituisca una sospetta reazione avversa grave e inattesa, vale a dire le informazioni di riferimento sulla sicurezza.

12. Nel caso si tratti di una nuova presentazione della domanda, la lettera di accompagnamento indica il numero UE della sperimentazione per la precedente domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica, evidenzia le modifiche rispetto alla presentazione precedente e, se del caso, specifica come sono state affrontate eventuali questioni irrisolte nella prima domanda di autorizzazione.

12 bis. La lettera di accompagnamento comprende una sintesi delle attività il cui svolgimento è previsto al di fuori dei siti di sperimentazione tradizionali, rese possibili da tecnologie digitali, procedure a distanza e modelli di somministrazione alternativi nelle sperimentazioni cliniche.

C. MODULO DI DOMANDA UE

13. Il modulo di domanda UE è debitamente compilato.

D. PROTOCOLLO

14. Il protocollo descrive l'obiettivo, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici, lo scopo e l'organizzazione della sperimentazione clinica.

15. Il protocollo è identificato da:

    a) titolo della sperimentazione clinica;

    b) numero UE della sperimentazione;

    c) numero di protocollo attribuito dal promotore, specifico per tutte le versioni del protocollo (se pertinente);

    d) data e numero della versione, da aggiornare in caso di modifica;

    e) titolo o denominazione abbreviati assegnati al protocollo; e

    f) nome e indirizzo del promotore, nonché nome e funzione del rappresentante o dei rappresentanti del promotore autorizzati a firmare il protocollo o eventuali modifiche sostanziali del protocollo.

16. Il protocollo, ove possibile, è scritto in un formato di facile accesso e consultazione, da preferire a immagini scannerizzate.

17. Il protocollo comprende almeno:

    a) una dichiarazione indicante che la sperimentazione clinica deve essere condotta conformemente al protocollo, al presente regolamento e ai principi di buona pratica clinica;

    b) un elenco esaustivo di tutti i medicinali sperimentali e di tutti i medicinali ausiliari;

    c) una sintesi dei risultati di studi non clinici che potenzialmente hanno rilevanza clinica e di altre sperimentazioni cliniche rilevanti ai fini della sperimentazione clinica;

    d) una sintesi dei rischi e dei benefici noti e potenziali, compresa una valutazione dei benefici e dei rischi attesi ai fini della valutazione a norma dell'articolo 6; per soggetti in sperimentazione clinica in una situazione di emergenza, devono essere documentati i motivi scientifici per ritenere che la partecipazione di tali soggetti sia potenzialmente in grado di recare un beneficio diretto clinicamente rilevante;

    e) nel caso in cui i pazienti siano coinvolti nel disegno della sperimentazione clinica, una descrizione del loro coinvolgimento;

    f) una descrizione e giustificazione del dosaggio e della posologia, della via e modalità di somministrazione e della durata del trattamento per tutti i medicinali sperimentali e i medicinali ausiliari;

    g) una dichiarazione che indichi se i medicinali sperimentali e i medicinali ausiliari utilizzati nella sperimentazione clinica sono autorizzati; qualora siano autorizzati, deve essere dichiarato se sono destinati a essere utilizzati nella sperimentazione clinica conformemente alle condizioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio; qualora non siano autorizzati, deve essere fornita una giustificazione dell'utilizzo nella sperimentazione clinica di medicinali ausiliari non autorizzati;

    h) una descrizione dei gruppi e dei sottogruppi di soggetti che partecipano alla sperimentazione clinica, indicante, se presenti, i gruppi di soggetti

con esigenze specifiche, ad esempio per età, per genere, per il fatto che i soggetti siano volontari sani o soggetti con malattie rare e ultrarare;

i) riferimenti bibliografici e dati pertinenti alla sperimentazione clinica e che ne descrivono il contesto;

j) un'analisi della rilevanza della sperimentazione clinica ai fini della valutazione a norma dell'articolo 6;

k) una descrizione del tipo di sperimentazione clinica da effettuare e un'analisi del disegno della sperimentazione (comprendente una rappresentazione schematica del disegno, delle procedure e delle fasi dello studio, se del caso);

l) una specificazione degli endpoint primari e degli endpoint secondari, se presenti, da misurare nel corso della sperimentazione clinica;

m) una descrizione delle misure adottate per ridurre al minimo le distorsioni, tra cui i metodi di randomizzazione e mascheramento, se del caso;

n) una descrizione della durata prevista della partecipazione dei soggetti e una descrizione della sequenza e della durata di tutte le fasi della sperimentazione clinica, compreso il follow-up, se del caso;

o) una definizione chiara e priva di ambiguità della conclusione della sperimentazione clinica in questione e, se non corrisponde alla data dell'ultima visita dell'ultimo soggetto, una specificazione della data stimata della conclusione e la relativa giustificazione;

p) una descrizione dei criteri per la sospensione di parti della sperimentazione clinica o dell'intera sperimentazione clinica;

q) le modalità per assicurare il mantenimento dei codici di randomizzazione del trattamento oggetto della sperimentazione clinica e le procedure per l'apertura dei codici, se del caso;

r) una descrizione delle procedure per l'identificazione dei dati da registrare direttamente nelle schede raccolta dati da considerare come dati originali;

s) una descrizione delle modalità per assicurare il rispetto delle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici dei soggetti in sperimentazione clinica, ove applicabile, salvo nei casi in cui è contenuta in un documento separato;

t) una descrizione delle modalità di tracciabilità, conservazione, distruzione e restituzione del medicinale sperimentale e del medicinale ausiliario non autorizzato a norma dell'articolo 51;

u) una descrizione dei metodi statistici da utilizzare, tra cui, qualora opportuno:

- la tempistica di tutte le eventuali analisi intermedie programmate e il numero dei soggetti che si prevede di arruolare,
- le ragioni della scelta delle dimensioni del campione,
- i calcoli della potenza della sperimentazione clinica e la rilevanza clinica,
- il livello di significatività da applicare,

– i criteri per la conclusione della sperimentazione clinica,

– le procedure per giustificare dati mancanti, non utilizzati e spuri e per comunicare eventuali deviazioni dal piano statistico originale, e

– la selezione dei soggetti da includere nelle analisi;

v) una descrizione dei criteri per l'inclusione e l'esclusione dei soggetti, compresi i criteri per ritirare singoli soggetti dal trattamento o dalla sperimentazione clinica;

w) una descrizione delle procedure relative al ritiro dei soggetti dal trattamento o dalla sperimentazione clinica, comprese le procedure per la raccolta di dati concernenti i soggetti ritirati, le procedure per la loro sostituzione e il follow-up dei soggetti che si sono ritirati dal trattamento o dalla sperimentazione clinica;

x) una giustificazione dell'inclusione di soggetti incapaci di fornire il proprio consenso informato o di altre popolazioni particolari, come i minori;

y) una giustificazione della scelta del genere e dell'età dei soggetti e, nel caso in cui un determinato gruppo di genere o di età sia escluso dalle sperimentazioni cliniche o vi risulti sottorappresentato, una spiegazione dei motivi e una giustificazione dei criteri di esclusione;

z) una descrizione dettagliata della procedura di arruolamento e di acquisizione del consenso informato, in particolare nei casi in cui i soggetti siano incapaci di fornire il proprio consenso informato;

aa) una descrizione dei trattamenti, compresi i medicinali, che sono consentiti o non consentiti, prima o durante la sperimentazione clinica;

ab) una descrizione delle procedure di attribuzione delle responsabilità per la fornitura e la somministrazione di medicinali ai soggetti, compreso il mantenimento del mascheramento, ove applicabile;

ac) una descrizione delle procedure per monitorare l'aderenza dei soggetti, ove applicabile;

ad) una descrizione delle modalità di monitoraggio della conduzione della sperimentazione clinica;

ae) una descrizione delle modalità per fornire cure ai soggetti alla conclusione della loro partecipazione alla sperimentazione clinica, qualora a seguito della partecipazione alla sperimentazione clinica siano necessarie cure aggiuntive e tali cure differiscano da quelle normalmente previste per la condizione clinica in questione;

af) una specificazione dei parametri di efficacia e di sicurezza nonché dei metodi e dei tempi per la valutazione, la registrazione e l'analisi di tali parametri;

ag) una descrizione delle considerazioni etiche relative alla sperimentazione clinica, qualora non siano state già descritte altrove;

ah) una dichiarazione del promotore (nel protocollo o in un documento separato) che confermi che gli sperimentatori e le istituzioni coinvolte nella sperimentazione clinica consentiranno monitoraggio, audit e

ispezioni regolatorie relativi alla sperimentazione clinica, anche fornendo accesso diretto a dati e documenti originali;

ai) una descrizione delle regole di pubblicazione;

aj) motivazioni debitamente documentate relative alla presentazione della sintesi dei risultati della sperimentazione clinica a distanza di oltre un anno;

ak) una descrizione delle modalità per la conformità alle norme applicabili in materia di protezione dei dati personali, in particolare delle modalità organizzative e tecniche che saranno attuate per evitare l'accesso non autorizzato, la rivelazione, la diffusione, la modifica o la perdita delle informazioni e dei dati personali trattati;

al) una descrizione delle misure che verranno attuate per garantire la riservatezza dei dati e dei dati personali dei soggetti;

am) una descrizione delle misure che saranno attuate in caso di violazioni della sicurezza dei dati per attenuarne i possibili effetti negativi;

an) una giustificazione della decisione di consentire una somministrazione diretta di un medicinale sperimentale al soggetto;

ao) deve essere fornita una descrizione dettagliata della gestione dei medicinali sperimentali o ausiliari direttamente somministrati al soggetto ("somministrazione diretta al soggetto") comprendente gli aspetti relativi alla tutela della vita privata e alla riservatezza. Devono essere incluse informazioni su come garantire che il prodotto raggiunga il destinatario previsto (ad esempio il partecipante o il suo delegato) e sul mantenimento dell'integrità e della qualità del medicinale (ad esempio mascheramento, conservazione) lungo tutta la catena di approvvigionamento;

ap) deve essere fornita una giustificazione dell'inclusione di soggetti che possono fornire il proprio consenso informato esclusivamente per via elettronica;

aq) se il promotore ha utilizzato uno strumento di IA, una chiara spiegazione della finalità specifica dell'uso di tale strumento e una descrizione dei processi in cui è utilizzato. Se uno strumento di IA è certificato a norma del regolamento (UE) 2024/1689 che stabilisce regole armonizzate sull'intelligenza artificiale, il promotore deve fornire le informazioni contenute nel certificato.

18. Se una sperimentazione clinica viene condotta con una sostanza attiva disponibile nell'Unione europea sotto diverse denominazioni commerciali in vari medicinali autorizzati, il protocollo può definire il trattamento semplicemente in base alla sostanza attiva o al codice ATC (anatomico-terapeutico-clinico) (livello 3-5) senza specificare la denominazione commerciale di ogni medicinale.

19. Per quanto concerne la notifica degli eventi avversi, il protocollo individua le categorie:

a) degli eventi avversi o dei risultati di laboratorio anomali che sono cruciali ai fini delle valutazioni della sicurezza e che devono essere comunicati dallo sperimentatore al promotore; e

b) degli eventi avversi gravi non soggetti a obbligo di comunicazione immediata da parte dello sperimentatore al promotore.

20. Il protocollo descrive le procedure per:

a) il rilevamento e la registrazione degli eventi avversi da parte dello sperimentatore e la comunicazione al promotore di eventi avversi rilevanti da parte dello sperimentatore;

b) la comunicazione al promotore da parte dello sperimentatore degli eventi avversi gravi che sono stati identificati nel protocollo come non soggetti ad obbligo di notifica immediata;

c) la comunicazione da parte del promotore alla banca dati Eudravigilance di sospette reazioni avverse gravi e inattese; e

d) il follow-up dei soggetti in seguito a reazioni avverse, compresi il tipo e la durata del follow-up.

21. Nel caso in cui il promotore intenda presentare una relazione unica sulla sicurezza relativa a tutti i medicinali sperimentali utilizzati nella sperimentazione clinica, conformemente all'articolo 43, paragrafo 2, il protocollo ne indica le ragioni.

22. Se necessario, il protocollo descrive le questioni inerenti all'etichettatura e allo smascheramento dei medicinali sperimentali.

23. Il protocollo è accompagnato dallo statuto Carta del comitato di monitoraggio della sicurezza dei dati, ove applicabile.

24. Il protocollo è accompagnato da una sua sintesi.

E. DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE (*INVESTIGATOR'S BROCHURE* — IB)

25. Deve essere presentato un IB, elaborato conformemente alle più recenti conoscenze scientifiche e agli orientamenti internazionali.

26. Lo scopo dell'IB è fornire agli sperimentatori e alle altre persone coinvolte nella sperimentazione clinica informazioni volte a facilitare la comprensione del ragionamento alla base delle caratteristiche essenziali del protocollo, quali la dose, la frequenza/l'intervallo di dosaggio, i metodi di somministrazione e le procedure di monitoraggio della sicurezza, e ad agevolare il rispetto di tali caratteristiche.

27. Le informazioni contenute nell'IB sono presentate in forma concisa, semplice, obiettiva, equilibrata e non promozionale in modo tale da consentire al medico o allo sperimentatore di comprenderle e di effettuare una valutazione imparziale — sotto il profilo dei rischi e dei benefici — dell'adeguatezza della sperimentazione clinica proposta. L'IB deve essere elaborato includendo tutte le informazioni e gli elementi di evidenza disponibili che avvalorano il ragionamento alla base della sperimentazione clinica proposta e la sicurezza dell'uso del medicinale sperimentale durante la sperimentazione clinica stessa, e deve essere presentato in forma di sintesi.

28. Se il medicinale sperimentale è autorizzato e impiegato conformemente alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il riassunto delle

caratteristiche del prodotto (RCP) approvato costituisce l'IB. Qualora le condizioni d'uso nella sperimentazione clinica differiscano da quelle autorizzate, l'RCP è integrato da una sintesi dei dati clinici e non clinici pertinenti a sostegno dell'impiego del medicinale sperimentale nel quadro della sperimentazione clinica. Qualora il medicinale sperimentale sia identificato nel protocollo unicamente tramite la sostanza attiva, il promotore sceglie un RCP come documento equivalente all'IB per tutti i medicinali contenenti quella sostanza attiva e utilizzati in qualsiasi sito di sperimentazione clinica.

29. Nel caso di una sperimentazione clinica multinazionale in cui il medicinale da impiegare in ciascuno Stato membro interessato sia autorizzato a livello nazionale e l'RCP sia diverso tra gli Stati membri interessati, il promotore sceglie un unico RCP per l'intera sperimentazione clinica. L'RCP scelto è quello più adatto a garantire la sicurezza dei pazienti.

30. Se non è un RCP, l'IB deve contenere una sezione chiaramente identificabile denominata "informazioni di riferimento sulla sicurezza" (IRS). Conformemente all'allegato III, paragrafi 10 e 11, le IRS contengono le informazioni sul medicinale sperimentale e sulle modalità per identificare quali reazioni avverse devono essere considerate reazioni avverse attese, fornendo anche informazioni sulla frequenza e sulla natura di tali reazioni avverse.

F. DOCUMENTAZIONE RELATIVA ALLA CONFORMITÀ ALLE BUONE PRASSI DI FABBRICAZIONE (GMP) PER I MEDICINALI SPERIMENTALI

31. Per quanto riguarda la documentazione relativa alla conformità alle GMP, si applicano le seguenti disposizioni.

32. Non è necessario presentare alcuna documentazione qualora il medicinale sperimentale sia autorizzato e non sia modificato, indipendentemente dal fatto che sia fabbricato nell'Unione.

33. Se il medicinale sperimentale non è autorizzato, non è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da un paese terzo che aderisce al consiglio internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH) e non è fabbricato nell'Unione, deve essere presentata la seguente documentazione:

    a) una copia dell'autorizzazione di cui all'articolo 61; e

    b) una certificazione rilasciata dalla persona qualificata nell'Unione che attesti che la fabbricazione rispetta GMP almeno equivalenti alle GMP nell'Unione, salvo disposizioni specifiche previste da accordi di mutuo riconoscimento tra l'Unione e paesi terzi.

34. In tutti gli altri casi deve essere presentata una copia dell'autorizzazione di cui all'articolo 61.

35. Per le operazioni relative ai medicinali sperimentali, stabilite all'articolo 61, paragrafo 5, che non sono soggette ad autorizzazione a norma dell'articolo 61, deve essere presentata la documentazione che attesta la conformità ai requisiti di cui all'articolo 61, paragrafo 6.

G. DOSSIER DEL MEDICINALE SPERIMENTALE (*INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER* — IMPD)

36. L'IMPD fornisce informazioni relative alla qualità di qualsiasi medicinale sperimentale, alla sua fabbricazione e al suo controllo, nonché dati ottenuti da studi non clinici e dal suo uso clinico.

36 bis. Ove applicabile, nel caso di medicinali sperimentali per terapie avanzate, una dichiarazione del promotore, conformemente all'articolo 4 bis, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1394/2007.

36.1. Dati relativi al medicinale sperimentale

Introduzione

37. Per quanto riguarda i dati, l'IMPD può essere sostituito da altra documentazione che può essere presentata come documentazione a sé stante o con un IMPD semplificato. Per informazioni dettagliate sull'IMPD semplificato si rimanda alla sezione 1.2 "IMPD semplificato con rinvio ad altra documentazione".

38. Ciascuna sezione dell'IMPD inizia con un indice dettagliato e un glossario dei termini.

39. Le informazioni riportate nell'IMPD sono concise. L'IMPD non deve essere inutilmente voluminoso. È preferibile presentare i dati in tabelle accompagnate da una breve descrizione che evidenzi i principali punti salienti.

Dati qualitativi

40. I dati qualitativi sono presentati secondo una struttura logica analoga al formato previsto dal modulo 3 del documento tecnico comune dell'ICH.

Dati non clinici di farmacologia e tossicologia

41. L'IMPD contiene anche una sintesi dei dati non clinici di farmacologia e tossicologia di ogni medicinale sperimentale impiegato nella sperimentazione clinica, conformemente agli orientamenti internazionali. Esso fornisce un elenco di riferimento degli studi condotti e adeguati riferimenti bibliografici. Ove opportuno, è preferibile presentare i dati in tabelle accompagnate da una breve descrizione che evidenzi i principali punti salienti. Le sintesi degli studi condotti devono consentire di valutare l'adeguatezza dello studio e se lo studio è stato condotto sulla base di un protocollo accettabile.

42. I dati non clinici di farmacologia e tossicologia sono presentati secondo una struttura logica analoga al formato previsto dal modulo 4 del documento tecnico comune dell'ICH.

43. L'IMPD non si limita a una semplice sintesi fattuale degli studi condotti, ma fornisce piuttosto un'analisi critica dei dati, compresa una giustificazione di loro omissioni, e una valutazione della sicurezza del medicinale nel contesto della sperimentazione clinica proposta.

44. L'IMPD deve contenere una dichiarazione attestante il rispetto dei principi della buona pratica di laboratorio o di norme equivalenti, di cui all'articolo 25, paragrafo 3.

45. Il materiale di prova impiegato negli studi di tossicità è rappresentativo di quello utilizzato nella sperimentazione clinica in termini di profili qualitativi e quantitativi delle impurezze. Per garantire ciò e avvalorare quindi la validità

dello studio, la preparazione del materiale di prova deve essere sottoposta ai controlli necessari.

▼B

Dati ottenuti da precedenti sperimentazioni cliniche e dall'esperienza di impiego sugli esseri umani

46. I dati ottenuti da precedenti sperimentazioni cliniche e dall'esperienza di impiego sugli esseri umani sono presentati secondo una struttura logica analoga al formato previsto dal modulo 5 del documento tecnico comune dell'ICH.

47. Questa sezione fornisce una sintesi di tutti i dati disponibili ottenuti da precedenti sperimentazioni cliniche e dall'esperienza di impiego sugli esseri umani dei medicinali sperimentali.

Essa deve altresì contenere una dichiarazione attestante la conformità di tali sperimentazioni cliniche precedenti alla buona pratica clinica e un riferimento al registro pubblico di cui all'articolo 25, paragrafo 6.

Valutazione complessiva dei rischi e dei benefici

48. Questa sezione fornisce una breve sintesi integrata che analizza criticamente i dati clinici e non clinici relativi ai rischi e ai benefici potenziali del medicinale sperimentale nella sperimentazione clinica proposta, a meno che tali informazioni non siano già enunciate nel protocollo. In quest'ultimo caso la sezione contiene un rinvio alla corrispondente sezione del protocollo. Il testo cita eventuali studi conclusi anticipatamente e ne esamina i motivi. Relativamente agli studi su minori o adulti incapaci, qualsiasi valutazione dei rischi prevedibili e dei benefici attesi tiene conto delle disposizioni specifiche del presente regolamento.

49. Se del caso, i margini di sicurezza sono descritti in termini di esposizione sistemica relativa al medicinale sperimentale, preferibilmente sulla base dei dati considerati più pertinenti tra quelli dell'area sotto la curva (AUC) e quelli del picco di concentrazione (C_{max}), piuttosto che in termini di dose applicata. Deve inoltre essere trattata la rilevanza clinica dei risultati degli studi clinici e non clinici, anche con eventuali raccomandazioni su un ulteriore monitoraggio degli effetti e della sicurezza nella sperimentazione clinica.

49.1. IMPD semplificato con rinvio ad altra documentazione

50. Il richiedente può fare riferimento ad altra documentazione presentata come documentazione a sé stante o con un IMPD semplificato.

Possibilità di rinvio all'IB

51. Il richiedente ha la possibilità di presentare un IMPD a sé stante oppure di rinviare all'IB per quanto riguarda le informazioni di riferimento sulla sicurezza e le sintesi delle parti preclinica e clinica dell'IMPD. In quest'ultimo caso, la sintesi delle informazioni precliniche e cliniche comprende dati, presentati preferibilmente sotto forma di tabelle, sufficientemente dettagliati da consentire ai valutatori di pronunciarsi sulla tossicità potenziale del medicinale sperimentale e sulla sicurezza del suo utilizzo nella sperimentazione clinica proposta. Qualora vi siano aspetti particolari dei dati preclinici o clinici per i quali sia necessaria una spiegazione o un'analisi dettagliata da parte di esperti

al di là di quanto normalmente illustrato nell'IB, le informazioni precliniche e cliniche costituiscono un elemento integrante dell'IMPD.

Possibilità di rinvio all'RCP

52. Se il medicinale sperimentale è autorizzato, il richiedente può presentare, come IMPD, la versione dell'RCP valida al momento della domanda. I requisiti precisi sono specificati nella tabella 1. Gli eventuali nuovi dati forniti sono chiaramente identificati.

▼B

Tabella 1: contenuto dell'IMPD semplificato

Tipi di valutazione precedente	Dati qualitativi	Dati non clinici	Dati clinici
Il medicinale sperimentale è autorizzato oppure è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio in un paese ICH ed è utilizzato nella sperimentazione clinica:			
— alle condizioni illustrate nell'RCP	RCP		
— al di fuori delle condizioni illustrate nell'RCP	RCP	Se appropriato	Se appropriato
— previa modifica (ad esempio mascheramento)	P+A	RCP	RCP
Il medicinale sperimentale è in una forma farmaceutica diversa o in un dosaggio diverso dal medicinale che è autorizzato o che è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio in un paese ICH e il medicinale sperimentale è fornito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	RCP+P+A	Sì	Sì
Il medicinale sperimentale non è autorizzato e non è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio in un paese ICH, ma la sostanza attiva è contenuta in un medicinale autorizzato, ed			
— è fornita dallo stesso fabbricante	RCP+P+A	Sì	Sì
— è fornita da un altro fabbricante	RCP+S+P+A	Sì	Sì

Il medicinale sperimentale è stato oggetto di una precedente domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica, è stato autorizzato in almeno due Stati membri, non è stato modificato e — non sono disponibili nuovi dati dall'ultima modifica della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica	Riferimento alla documentazione precedente		
— sono disponibili nuovi dati dall'ultima modifica della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica	Nuovi dati	Nuovi dati	Nuovi dati
	Se appropriato	Se appropriato	Se appropriato

(S: dati relativi alla sostanza attiva; P: dati relativi al medicinale sperimentale; A: altre informazioni riguardanti gli impianti e le attrezzature, la valutazione di sicurezza degli agenti avventizi, i nuovi eccipienti, i solventi per la ricostituzione e i diluenti)

53. Qualora il medicinale sperimentale sia definito nel protocollo in base alla sostanza attiva o al codice ATC (cfr. il paragrafo 18), il richiedente può sostituire l'IMPD con un RCP rappresentativo di ogni sostanza attiva/sostanza attiva appartenente a quel gruppo ATC. In alternativa il richiedente può fornire un documento che raggruppa informazioni equivalenti a quelle dell'RCP rappresentativo di ogni sostanza attiva utilizzabile come medicinale sperimentale nella sperimentazione clinica.

1.3. IMPD nel caso di placebo

54. Qualora il medicinale sperimentale sia un placebo, gli obblighi di informazione si limitano ai dati qualitativi. Non è necessaria alcuna documentazione ulteriore se il placebo ha la stessa composizione del medicinale sperimentale oggetto della sperimentazione (fatta eccezione per la sostanza attiva), è fabbricato dallo stesso fabbricante e non è sterile.

G bis – DOSSIER PRINCIPALE

54 bis. Il dossier principale del medicinale sperimentale come strumento a sostegno dello sviluppo di tale medicinale deve raccogliere informazioni pertinenti ai processi normativi. Tale dossier principale deve descrivere l'ambito di applicazione dell'uso autorizzato nelle sperimentazioni cliniche, compresi le popolazioni previste, le vie e le modalità di somministrazione, gli intervalli di dosaggio, gli intervalli di esposizione, le fasi di sviluppo e, se del caso, i parametri pertinenti che ne determinano l'applicabilità alle sperimentazioni cliniche.

Il dossier principale del medicinale sperimentale contiene dati e informazioni specifici per prodotto di cui all'IB e all'IMPD in linea con l'allegato I, lettere E e G. Può essere inclusa documentazione relativa alle GMP conformemente all'allegato I, lettera F.

Quando utilizza un riferimento a un dossier principale approvato in una domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica, il promotore deve confermare che la corrispondente sperimentazione clinica prevista rientra nel suo ambito di applicazione di cui al primo comma.

Informazioni complementari specifiche per la sperimentazione clinica possono essere fornite nel fascicolo di domanda della corrispondente sperimentazione clinica.

G TER – POSSIBILITÀ DI RIFERIMENTO ALL'IMPD SIMPLIFICATO

54 ter. Possibilità di fare riferimento al fascicolo permanente (*master file*) di una sostanza attiva, a un fascicolo permanente supplementare, a un fascicolo permanente della tecnologia di piattaforma o a un certificato corrispondente, oppure a un certificato che confermi che la qualità della sostanza è adeguatamente controllata dalla pertinente monografia della Farmacopea europea, o a un fascicolo permanente della tecnologia di piattaforma certificato di cui alla [direttiva 2001/83/CE RIVEDUTA]. Se del caso, anziché presentare tutte le informazioni pertinenti sulla qualità della sostanza attiva o di qualsiasi altra sostanza presente o utilizzata nella fabbricazione del medicinale sperimentale, il promotore può includere nella sezione relativa alla qualità dell'IMPD il fascicolo permanente di una sostanza attiva (ASMF), qualsiasi altro fascicolo permanente supplementare relativo alla qualità o un certificato corrispondente valido, oppure un certificato che confermi che la qualità della sostanza è adeguatamente controllata dalla pertinente monografia della Farmacopea europea o, se del caso, un fascicolo permanente della tecnologia di piattaforma certificato di cui alla [direttiva 2001/83/CE riveduta], a condizione che la sostanza attiva sia prodotta conformemente al fascicolo permanente o al suo certificato. Se la sostanza non è fabbricata dal promotore, tale riferimento deve essere accompagnato da una lettera di accesso rilasciata dal fabbricante della sostanza. Il fabbricante o il titolare del certificato deve tuttavia comunicare al promotore tutti i dati che possano essere necessari affinché quest'ultimo si assuma la responsabilità del medicinale. Il fabbricante deve confermare per iscritto al promotore di garantire l'omogeneità tra i lotti. I titolari dei fascicoli permanenti o dei relativi certificati non devono modificare i dati del fascicolo permanente senza informarne il promotore. I documenti e le precisazioni a sostegno di una tale domanda di modifica devono essere forniti alle autorità competenti e al promotore, a seconda dei casi. Il promotore deve includere nell'IMPD semplificato tutti i dati pertinenti alla sostanza attiva o alla sua fabbricazione che non sono contemplati nel fascicolo permanente o nel certificato di riferimento. Devono inoltre essere forniti tutti i dati qualitativi relativi al medicinale sperimentale e alla sua fabbricazione, unitamente ai dati clinici e non clinici.

H. DOSSIER DEL MEDICINALE AUSILIARIO

55. Fatto salvo quanto disposto dall'articolo 65, gli obblighi in materia di documentazione di cui alle sezioni F e G si applicano anche ai medicinali ausiliari. Tuttavia, se il medicinale ausiliario è autorizzato nello Stato membro interessato, non è richiesta documentazione aggiuntiva.

I. CONSULENZA SCIENTIFICA E PIANO D'INDAGINE PEDIATRICA (PIP)

56. Se disponibile, deve essere presentata una copia della sintesi della consulenza scientifica sulla sperimentazione clinica fornita dall'Agenzia o da uno Stato membro o paese terzo.

57. Se la sperimentazione clinica fa parte di un PIP approvato, deve essere presentata una copia della decisione dell'Agenzia che approva il PIP e del parere del comitato pediatrico, salvo che tali documenti siano pienamente accessibili via internet. In quest'ultimo caso è sufficiente riportare il link a tale documentazione nella lettera di accompagnamento (cfr. la sezione B).

J. CONTENUTO DELL'ETICHETTA DEI MEDICINALI SPERIMENTALI

58. È fornita una descrizione del contenuto dell'etichetta del medicinale sperimentale conformemente all'allegato VI.

Parte II

Principio generale

Fatti salvi gli articoli 26 e 69 riguardanti le traduzioni dei documenti della parte I, il fascicolo relativo a una domanda limitata alla parte II della relazione di valutazione di cui all'articolo 11 e il fascicolo relativo a una domanda di cui all'articolo 14 si limitano alle sezioni da K a S del presente allegato.

K. MODALITÀ DI ARRUOLAMENTO (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

59. Un documento a sé stante descrive in dettaglio le procedure di inclusione dei soggetti, a meno che non siano descritte nel protocollo, e indica chiaramente qual è il primo atto dell'arruolamento.

60. Se l'arruolamento dei soggetti avviene attraverso un annuncio pubblicitario, occorre presentare il materiale pubblicitario, compresi stampati e registrazioni audio o video. Devono essere illustrate le procedure proposte per gestire le risposte all'annuncio pubblicitario. Devono essere presentate copie delle comunicazioni utilizzate per invitare i soggetti a partecipare alla sperimentazione clinica e si deve tra l'altro precisare come si intende fornire informazioni o consulenza ai soggetti che hanno risposto all'annuncio, ma che sono risultati non idonei all'inclusione nella sperimentazione clinica.

L. INFORMAZIONE DEI SOGGETTI, MODULO PER IL CONSENSO INFORMATO E PROCEDURA DI ACQUISIZIONE DEL CONSENSO INFORMATO (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

61. Devono essere presentate tutte le informazioni che i soggetti (o, all'occorrenza, i loro rappresentanti legalmente designati) hanno ricevuto prima di decidere di partecipare o di astenersi dal partecipare, come pure il modulo di consenso informato scritto o altri strumenti alternativi ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 1, per registrare il consenso informato. Se sono utilizzati mezzi elettronici, il promotore garantisce che i sistemi utilizzati abbiano livelli di sicurezza proporzionati e che siano predisposte garanzie in materia di riservatezza.

62. Deve essere presentata una descrizione delle procedure di acquisizione del consenso informato per tutti i soggetti e in particolare:

a) nelle sperimentazioni cliniche con minori o soggetti incapaci, devono essere descritti le procedure per ottenere il consenso informato dei rappresentanti legalmente designati e il coinvolgimento del minore o del soggetto incapace;

b) se la procedura è tale per cui l'acquisizione del consenso comporta la presenza di un testimone imparziale, devono essere fornite le pertinenti informazioni riguardanti il motivo del ricorso al testimone imparziale, la scelta del medesimo e la procedura di acquisizione del consenso informato;

c) nelle sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza di cui all'articolo 35, deve essere descritta la procedura di acquisizione del consenso informato del soggetto o del rappresentante legalmente designato alla continuazione della sperimentazione clinica;

d) nelle sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza di cui all'articolo 35, devono essere descritte le procedure seguite per individuare e documentare la situazione di urgenza;

e) in caso di sperimentazioni cliniche la cui metodologia presuppone l'assegnazione di gruppi di soggetti, piuttosto che di singoli soggetti, alla somministrazione di diversi medicinali sperimentali, ai sensi dell'articolo 30, e se il consenso informato sarà quindi ottenuto mediante le modalità semplificate, tali modalità devono essere descritte;

f) se si ricorre al consenso informato elettronico, una descrizione del sistema elettronico e della procedura per informare e per ottenere, documentare e conservare il consenso informato.

63. Nei casi di cui al paragrafo 62, sono presentate le informazioni comunicate al soggetto e al suo rappresentante legalmente designato.

M. IDONEITÀ DELLO SPERIMENTATORE (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

64. Devono essere presentati un elenco dei siti presso cui è in programma la sperimentazione clinica, il nome e la funzione degli sperimentatori principali e il numero dei soggetti che si prevede di coinvolgere presso i siti di sperimentazione.

65. La qualifica degli sperimentatori è descritta in un curriculum vitae aggiornato e in altra documentazione pertinente. Deve essere descritta ogni precedente formazione sui principi della buona pratica clinica o qualsiasi esperienza lavorativa nel campo delle sperimentazioni cliniche e dell'assistenza dei pazienti.

66. Sono illustrate le situazioni, come gli interessi economici e le affiliazioni istituzionali, che potrebbero condizionare l'imparzialità degli sperimentatori.

N. IDONEITÀ DELLE STRUTTURE (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

67. Deve essere presentata una dichiarazione scritta debitamente giustificata relativa all'idoneità dei siti di sperimentazione clinica, adattata alla natura e all'uso del medicinale sperimentale, che comprenda una descrizione dell'idoneità delle strutture, delle attrezzature, delle risorse umane e una descrizione delle competenze, rilasciata dal direttore del centro clinico/dell'istituzione che accoglie il sito di sperimentazione clinica o un altro responsabile, a seconda del sistema proprio dello Stato membro interessato.

O. CERTIFICAZIONE DELLA COPERTURA ASSICURATIVA O DEL MECCANISMO DI INDENNIZZO (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

68. Ove applicabile, deve essere presentata una certificazione della copertura assicurativa, della garanzia o di un simile meccanismo.

P. ASPETTI FINANZIARI E ALTRE DISPOSIZIONI (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

69. Deve essere presentata una breve descrizione del finanziamento della sperimentazione clinica.

70. Devono essere presentate informazioni sulle operazioni finanziarie e sulle indennità corrisposte ai soggetti e allo sperimentatore/al sito per la partecipazione alla sperimentazione clinica.

71. Deve essere illustrato ogni altro accordo tra il promotore e il sito.

Q. RICEVUTA DEL PAGAMENTO DELLE TARIFFE (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

72. Deve essere presentata una ricevuta del pagamento, ove applicabile.

R. DICHIARAZIONE CHE I DATI SARANNO TRATTATI CONFORMEMENTE AL DIRITTO DELL'UNIONE IN MATERIA DI PROTEZIONE DEI DATI

73. Il promotore o il suo rappresentante presentano una dichiarazione secondo cui i dati saranno raccolti e trattati conformemente alla direttiva 95/46/CE.

S. EVENTUALI TRADUZIONI DI DOCUMENTI DI CUI ALL'ALLEGATO I BIS RICHIESTE NELLA LINGUA NAZIONALE DELLO STATO MEMBRO INTERESSATO conformemente agli articoli 26 e 69

Tale documentazione può tra l'altro comprendere, a seconda dei requisiti dello Stato membro interessato, la lettera di accompagnamento, la sintesi scientifica, il riassunto divulgativo, le etichette e i documenti rivolti al paziente di cui alla parte I del fascicolo di domanda.".

ALLEGATO III

L'allegato II del regolamento (UE) 2019/6 è così modificato:

1) la sezione I.1.8 è soppressa;

2) alla sezione IIIa.2C2.1, il punto 7 è soppresso;

3) la sezione IIIa.3A6 è così modificata:

   i) il titolo IIIa.3A6.1 è soppresso;

   ii) al punto 1 è aggiunto il comma seguente:

   "Occorre fornire i particolari della valutazione del rischio ambientale conformemente agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia. Qualora i rischi ambientali di un medicinale veterinario siano già stati valutati, può essere fornita una giustificazione pertinente per la mancata presentazione di una nuova valutazione del rischio ambientale.";

   iii) al punto 2, la parte introduttiva è sostituita dalla seguente:

   "La valutazione del rischio ambientale deve seguire un approccio graduale. Nella prima fase è necessario valutare la potenziale esposizione dell'ambiente al prodotto e il livello di rischio associato a tale esposizione, in particolare tenendo conto degli aspetti seguenti:";

   iv) al punto 3, il primo comma è sostituito dal seguente:

   "Se le conclusioni della prima fase indicano un significativo rischio potenziale per l'ambiente, il richiedente deve procedere alla seconda fase. Nella seconda fase è necessario effettuare ulteriori indagini specifiche per quanto riguarda il destino del prodotto e i suoi effetti su ecosistemi particolari, conformemente agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia. Occorre tenere conto del grado di esposizione del prodotto all'ambiente nonché delle informazioni disponibili sulle proprietà fisiche/chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche delle sostanze interessate, inclusi i metaboliti in caso di rischio individuato, ottenute nel corso delle altre prove e sperimentazioni richieste dal presente regolamento.";

   v) è aggiunto il punto 4 seguente:

   "La valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati deve esaminare gli elementi seguenti, basati sui principi generali di cui all'allegato II della direttiva 2001/18/CE:

   a) descrizione dell'organismo geneticamente modificato, delle modifiche introdotte e delle caratteristiche del prodotto finito[1]; è accettabile un riferimento incrociato ad altre parti della domanda;

   b) individuazione e caratterizzazione dei pericoli per l'ambiente, gli animali e la salute umana;

   c) caratterizzazione dell'esposizione, valutando la possibilità o la probabilità che i pericoli individuati si concretizzino;

[1] È possibile un riferimento incrociato ad altre parti della domanda.

d) caratterizzazione del rischio, tenendo conto dell'entità di ciascun pericolo possibile e della possibilità o probabilità che tale effetto negativo si concretizzi;

e) strategie di minimizzazione del rischio proposte per affrontare i rischi individuati.";

vi) la sezione IIIa.3A6.2 è soppressa;

4) alla sezione IIIb.2C2.1, il punto 5 è soppresso;

5) la sezione IIIb.3D è così modificata:

i) al punto 1 è aggiunto il comma seguente:

"Occorre fornire i particolari della valutazione del rischio ambientale conformemente agli orientamenti pubblicati dall'Agenzia. Qualora i rischi ambientali di un medicinale veterinario siano già stati valutati, può essere fornita una giustificazione pertinente per la mancata presentazione di una nuova valutazione del rischio ambientale.";

ii) al punto 2, la parte introduttiva è sostituita dalla seguente:

"La valutazione del rischio ambientale deve seguire un approccio graduale. Nella prima fase è necessario valutare la potenziale esposizione dell'ambiente al prodotto e il livello di rischio associato a tale esposizione, in particolare tenendo conto degli aspetti seguenti:";

iii) il punto 5 è sostituito dal seguente:

"La valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati deve esaminare gli elementi seguenti, basati sui principi generali di cui all'allegato II della direttiva 2001/18/CE:

a) descrizione dell'organismo geneticamente modificato, delle modifiche introdotte e delle caratteristiche del prodotto finito; è accettabile un riferimento incrociato ad altre parti della domanda;

b) individuazione e caratterizzazione dei pericoli per l'ambiente, gli animali e la salute umana;

c) caratterizzazione dell'esposizione, valutando la possibilità o la probabilità che i pericoli individuati si concretizzino;

d) caratterizzazione del rischio, tenendo conto dell'entità di ciascun pericolo possibile e della possibilità o probabilità che tale effetto negativo si concretizzi;

e) strategie di minimizzazione del rischio proposte per affrontare i rischi individuati.";

6) la sezione IIIb.3E è soppressa;

7) la sezione V.1.3.2 è soppressa.