



**CORSO SIFO UNDER 40. AGGIORNAMENTO
PROFESSIONALE PER IL FARMACISTA
IN MEMORIA DI STEFANO FEDERICI
Milano, 21 Settembre – 23 Novembre 2016**

La Sperimentazione Clinica

Francesca Venturini

Direttore UOC Farmacia

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico



Sistema Socio Sanitario
Regione
Lombardia

OUTLINE

- Sperimentazione clinica e Farmacia Ospedaliera
- Le tematiche emergenti
 - ACCREDITAMENTO FASE I
 - SPERIMENTAZIONI TERAPIA GENICA
 - IL NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO

PERCHE' ci interessa la sperimentazione clinica...

IN FASE DI...	... COME:
IDEAZIONE	Principal investigator/ Investigator
VALUTAZIONE	Componente del Comitato Etico Segreteria Scientifica del Comitato Etico
ESECUZIONE	Gestione campioni sperimentali Allestimento Randomizzazione e cieco Informazione e consegna al paziente Farmacovigilanza in sperimentazione clinica
MONITORAGGIO	Monitoraggio sperimentazioni no profit
UTILIZZO RISULTATI	Segreteria scientifica Commissioni Farmaci e DM Valutazioni HTA

Update: The Clinical Pharmacist as Principal Investigator

ACCP

American College of Clinical Pharmacy

Michael E. Burton, Pharm.D, Mark A. Munger, Pharm.D., FCCP, FACC,
Edward M. Bednarczyk, Pharm.D., FCCP, Lisa E. Davis, Pharm.D., George A. Davis Pharm.D.,
Mary E. Elliott, Pharm.D., Ph.D., Julie Oki Maurey, Pharm.D., FCCP Terry L. Seaton, Pharm.D., FCCP,
Daniel R. Touchette, Pharm.D., M.A., and Jennifer Zimmer-Young, Pharm.D., CCRP

Table 1. Trials at www.ClinicalTrials.gov by category, with the number and percent including the search term (*Pharm.D. OR Pharm.D OR PharmD*)^a

Funding Source or Sponsor	Total of All Studies in the United States.	Total No. with <i>Pharm.D.</i> Search Phrase	Total % with <i>Pharm.D.</i> Search Phrase
Clinical research network	2206	14	0.6
Industry	15,423	307	2.0
NIH	13,462	79	0.5
U.S. federal agency excluding NIH	1776	14	0.8
Universities/organizations	18,357	231	1.3
Total	39,169	523	1.4

^aSite accessed April 6, 2009.

NIH = National Institutes of Health.

Il farmacista come P.I.



COMPONENTE COMITATO ETICO



IL COMITATO ETICO

Il Comitato Etico è un organismo indipendente al quale sono attribuite le competenze sulla sperimentazione clinica sui medicinali, ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relativa allo studio di prodotti alimentari sull'uomo, generalmente rimessa, per prassi internazionale, alla valutazione dei comitati.

I Comitati Etici hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela.

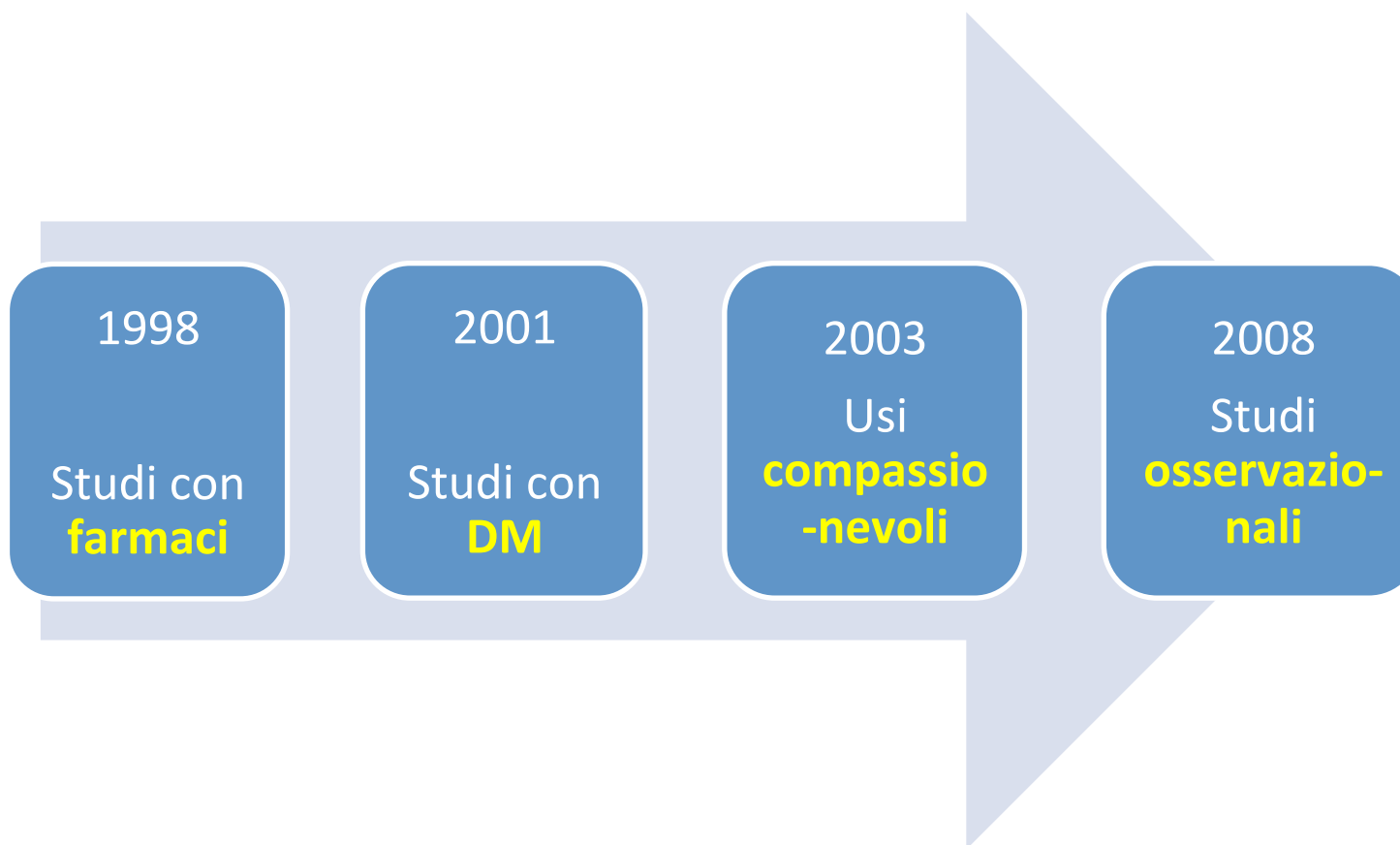
Ove non già attribuita a specifici organismi, i Comitati Etici possono svolgere anche funzioni consultive in relazione a funzioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona.

I Comitati Etici, inoltre, possono proporre iniziative di formazione di operatori sanitari relativamente a temi in materia di bioetica.

*Decreto Ministeriale 8/2/2013
Legge 8/11/2012 n. 189 (Balduzzi)*



Competenze dei Comitati Etici per la Sperimentazione



Lo spartiacque: D.M. 18 18

Pre- 1998

- Valutazione **centralizzata**
- Italia **poco** attrattiva per i clinical trial
- Tempi **lunghi** di valutazione

Post- 1998

- Valutazione **locale**: 1 CE per ogni ASL/AO
- **Aumento** della attrattività/ numero clinical trial
- Tempi di valutazione **ridimensionati**

La concentrazione delle valutazioni

- **Parere unico (come centro coordinatore)**
 - ▶ Su 245 CE, 162 (66,1%) ha rilasciato almeno un parere unico
 - ▶ Di questi, 19 CE (7,8% del totale) ha rilasciato almeno un parere unico al mese
- **Parere**
 - ▶ Su 241 CE, 116 hanno rilasciato una valutazione almeno una volta al mese (48,1%)

Quadriennio 2007-2010, 10° rapporto Nazionale

- **Parere unico (come centro coordinatore)**
 - ▶ Su 243 CE, 110 (45,3%) ha rilasciato almeno un parere unico

Quadriennio 2007-2010, 10° rapporto Nazionale

D.L. Balduzzi (13/9/2012 n. 158) conv in legge 8/11/2012 n. 189

10. Entro il 30 giugno 2013 ciascuna delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano provvede a riorganizzare i comitati etici costituiti nel proprio territorio, attenendosi ai seguenti criteri:

SCADENZA

a) a ciascun comitato etico e' attribuita una competenza territoriale di una o piu' province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti, fatta salva la possibilita' di prevedere un ulteriore comitato etico, con competenza estesa a uno o piu' istituti di ricovero e cura a carattere scientifico;

1 M ab (+ IRCSS)

b) la scelta dei comitati da confermare tiene conto del numero dei pareri unici per sperimentazione clinica di medicinali emessi nel corso dell'ultimo triennio;

CRITERIO: N. PU

c) la competenza di ciascun comitato puo' riguardare, oltre alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relativa allo studio di prodotti alimentari sull'uomo generalmente rimessa, per prassi internazionale, alle valutazioni dei comitati;

COMPETENZA

d) sono assicurate l'indipendenza di ciascun comitato e l'assenza di rapporti gerarchici tra diversi comitati.

INDIPENDENZA

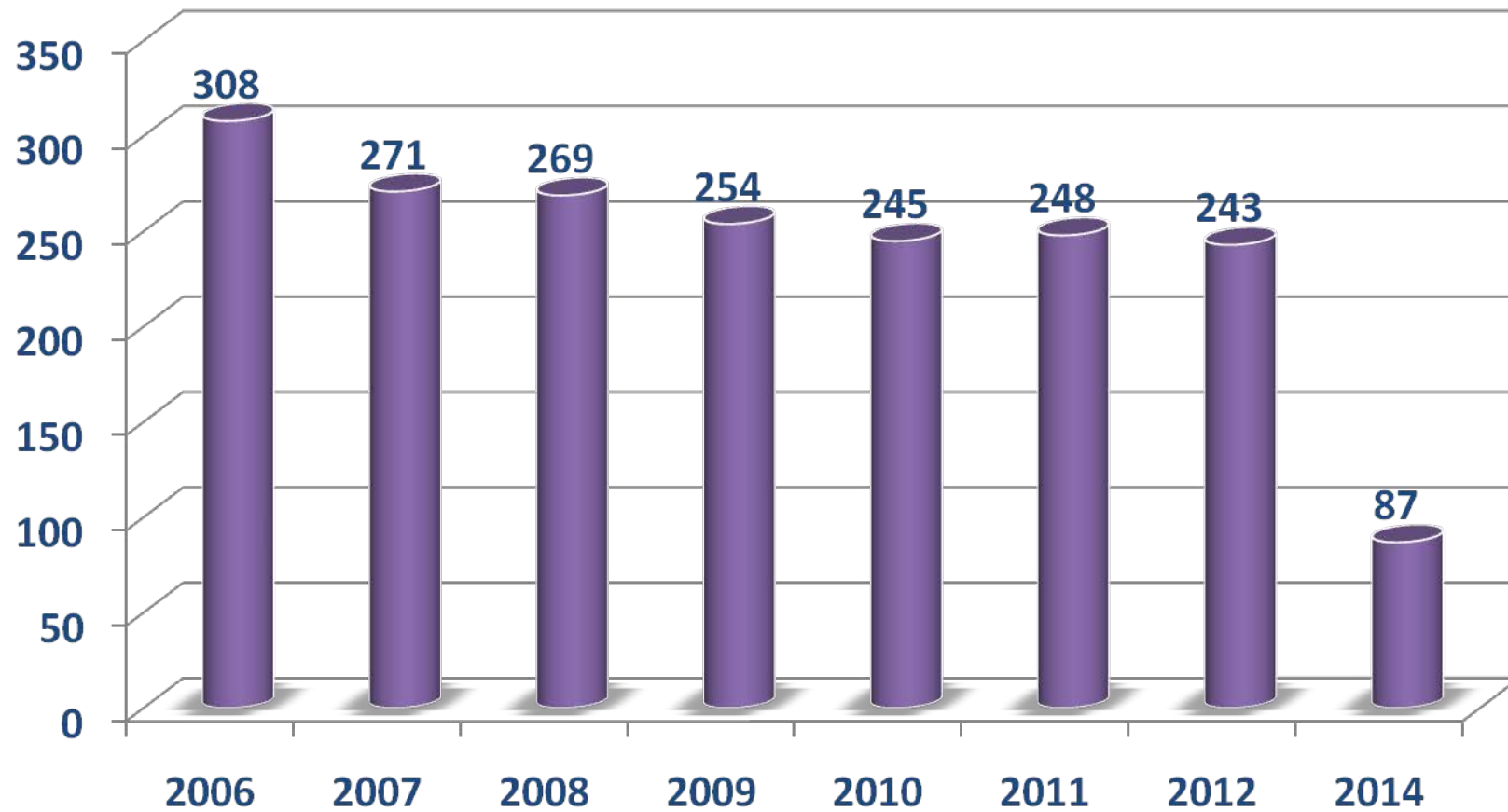
11. Con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA per i profili di sua competenza, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono dettati criteri per la composizione dei comitati etici e per il loro funzionamento. Fino alla data di entrata in vigore del predetto decreto continuano ad applicarsi le norme vigenti alla data di entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto.

COMPOSIZIONE

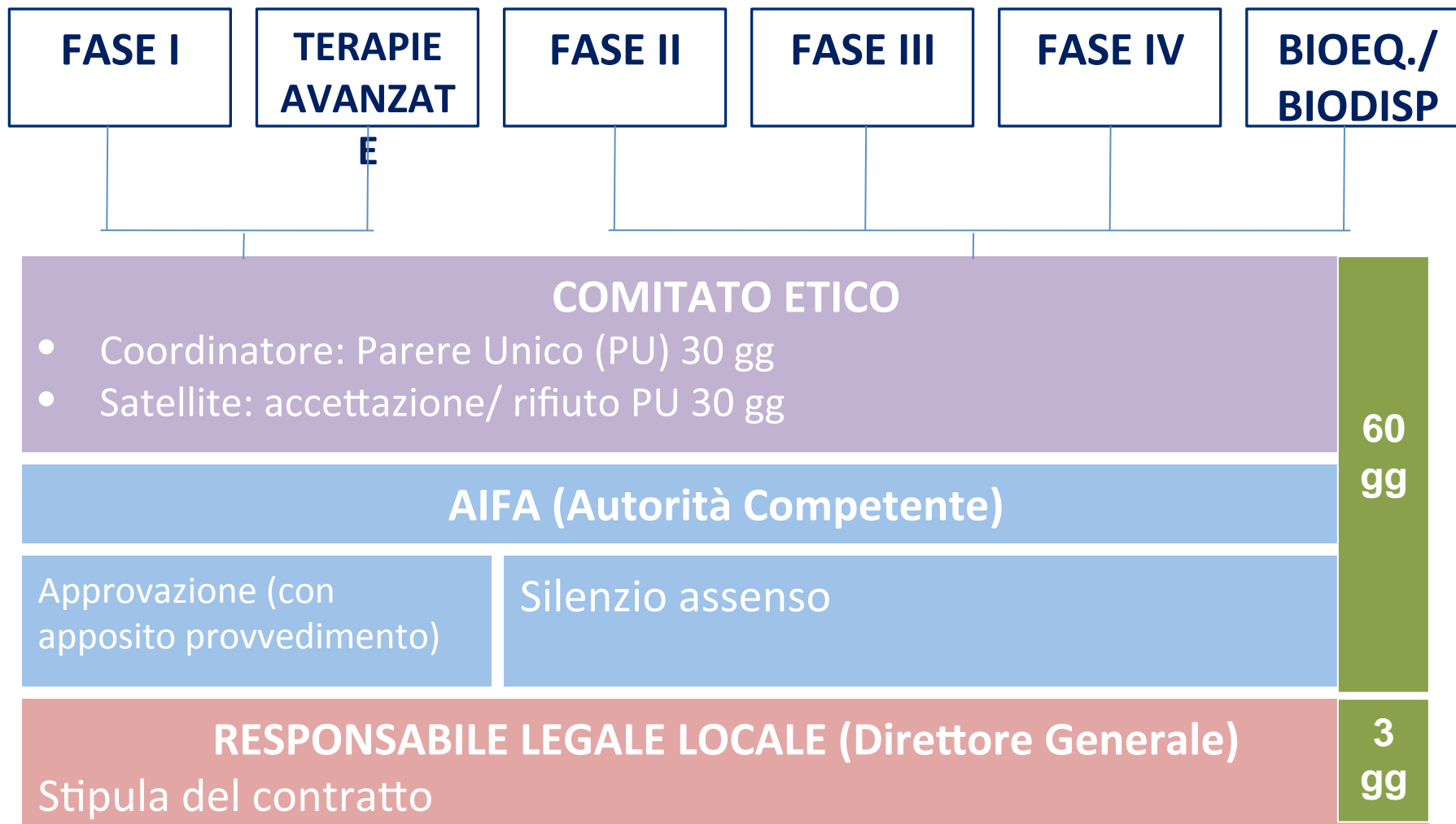
12. A decorrere dal 1° luglio 2013, la documentazione riguardante studi clinici sui medicinali disciplinati dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, e' gestita esclusivamente con modalita' telematiche, attraverso i modelli standard dell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dell'AIFA.))

INVIO TELEMATICO

Numero Comitati Etici Locali 2006 - 2014



Valutazione sperimentazioni cliniche con farmaci



Valutazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci

	Prima del 1998	Dal 1998	Dal 2012 (decreto Balduzzi*)
Fase I	Istituto Superiore di Sanità	ISS (accertamenti) + CE locale	AIFA + CE locale
Fasi II-IV	Ministero della Sanità	Ministero della Sanità + CE locale	AIFA + CE locale

*Decreto Legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, L. 8 novembre 2012, n. 189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute, (S.O. Gazzetta Ufficiale del 10 novembre 2012)



Valutazione delle sperimentazioni cliniche con DISPOSITIVI MEDICI

TIPOLOGIA

- **Impiantabili attivi:** (1) attivo: DM legato per il suo funzionamento ad una fonte di energia elettrica o a qualsiasi altra fonte di energia diversa da quella prodotta direttamente dal corpo umano o dalla gravità. (2) impiantabile: DM destinato ad essere impiantato interamente o parzialmente mediante intervento chirurgico o medico nel corpo umano o mediante intervento medico in un orifizio naturale e destinato a restarvi dopo l'intervento. Medico
- **Altri**

CLASSE DI RISCHIO

(non impiantabili attivi)
I DM sono stati classificati nelle seguenti 4 classi in base al rischio che essi presentano per il paziente e/o l'operatore sanitario

- **Classe I:** basso rischio di danno, non invasivi, uso a breve termine. Classe Ia non sterile, classe Ib sterile. C
- **Classe IIa:** limitato rischio di danno, invasivi, uso temporaneo o breve termine.
- **Classe IIb:** moderato rischio di danno, attivi, invasivi, uso temporaneo, breve o lungo termine.
- **Classe III:** alto rischio di danno, invasivi, uso temporaneo, breve o lungo termine

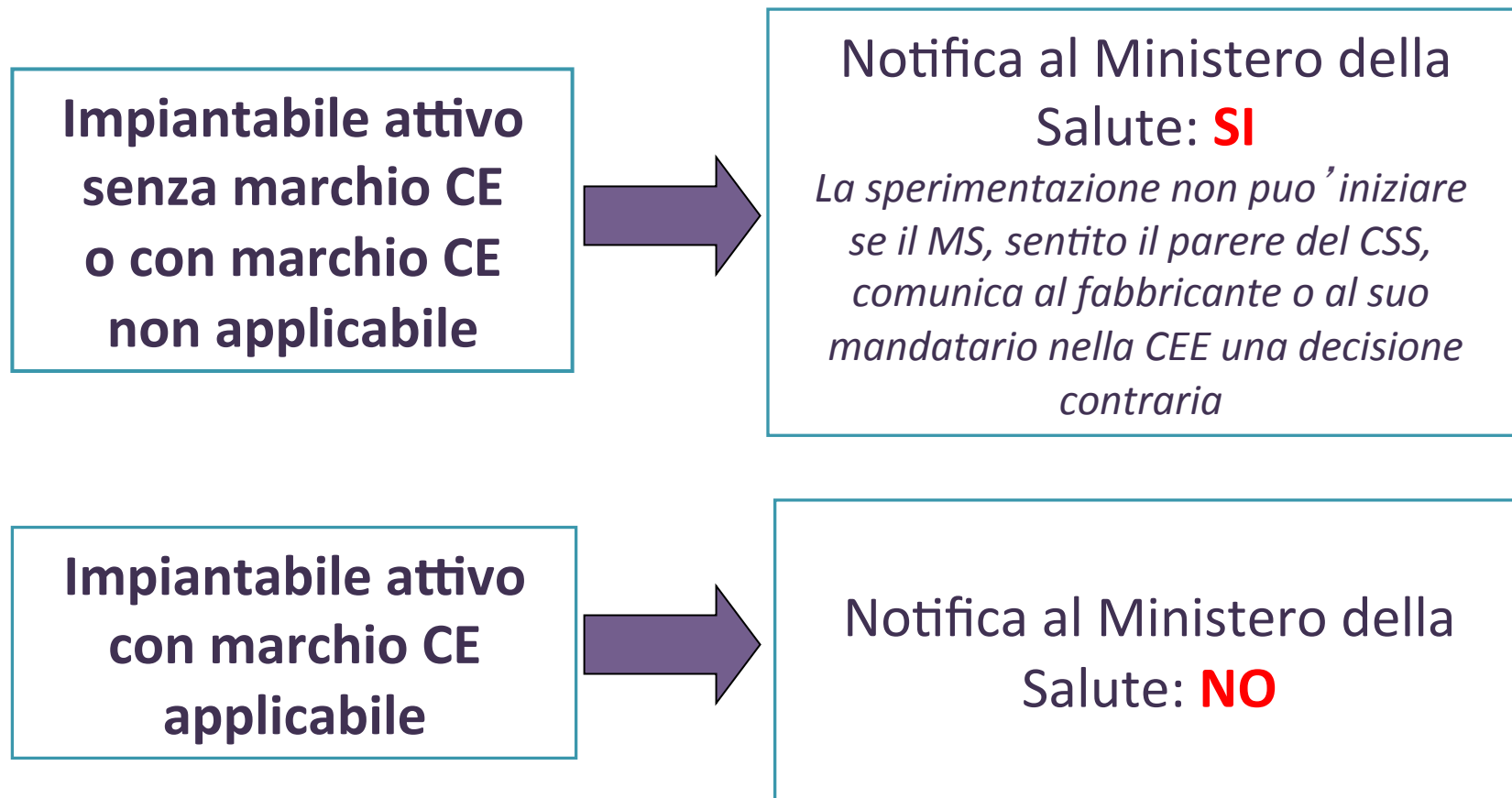
MARCHIO CE

- ◆ **Presente**
- ◆ **Assente**

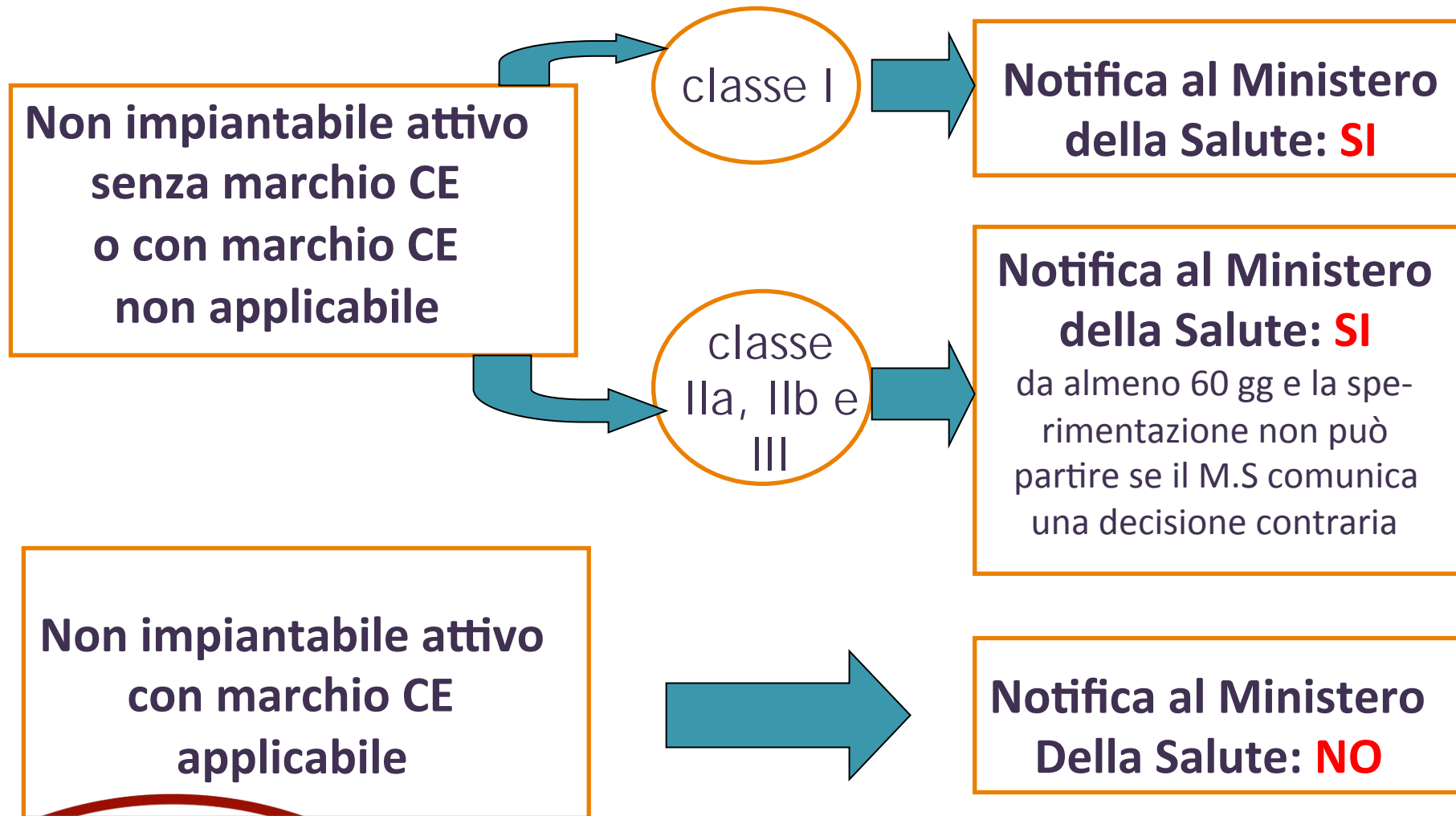
Conformità ai requisiti essenziali previsti dalle norme armonizzate comunitarie e dalle norme nazionali che le recepiscono

E' necessario verificare che il marchio CE sia relativo alla stessa destinazione d'uso oggetto della sperimentazione clinica

Autorizzazioni ministeriali: DM impiantabili attivi



Autorizzazioni ministeriali: DM non impiantabili attivi



Composizione Comitati Etici: LE REGIONI

Lombardia

- Genetista obbligatorio
- In relazione agli studi svolti nella propria sede, **il farmacista della struttura sanitaria** coinvolta nello studio clinico in valutazione è obbligatorio

Veneto

- Da 3 ad un massimo di 6 clinici
- Da 1 ad un massimo di 2 MMG
- Da 1 ad un massimo di 2 biostatistici
- Da 1 ad un massimo di **2 farmacisti**
- Da 1 ad un massimo di 2 farmacologi
- Ulteriori figure ritenute necessarie
- In relazione agli studi svolti nella propria sede, **il farmacista della struttura sanitaria** coinvolta nello studio clinico in valutazione

IL FARMACISTA COMPONENTE CE

- Sanitario con specifica competenza nel campo dei farmaci e dispositivi medici, tecnicamente adeguato per valutare il protocollo clinico con riferimento agli obiettivi, al disegno dello studio, alla conduzione e alla valutazione dei risultati
- Verifica della fattibilità a livello locale:
 - Predisporre per il CE le informazioni di carattere **tecnico** e **legislativo** su farmaci e dispositivi medici
 - Valuta l'impatto **economico** del nuovo trattamento (consumi dei farmaci della medesima categoria)
 - Gestisce la **continuità terapeutica** al termine della sperimentazione
 - Costituisce il collegamento con la **Commissione Terapeutica**
 - Segnala gli usi sperimentali **"off-label"** rilevati nella normale attività di acquisto e distribuzione
 - **Istruisce**, come gli altri componenti, **pratiche** assegnate dalla Segreteria



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

UOC Farmacia

Direttore: Dr.ssa Francesca Venturini

Tel. 02 55032223 - Fax 02 55032220 - mail: servizio.farmacia@policlinico.mi.it

VALUTAZIONE DEL COINVOLGIMENTO DELLA UOC FARMACIA NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

ID	3190	
Titolo	Supplementazione di Vitamina D durante le procedure di Fecondazione in Vitro (IVF): studio controllato randomizzato ed analisi dei meccanismi biologici coinvolti	
Codice	Codice: RF-2013-02358757	
Sperimentatore	Dott. Edgardo Somigliana	
Natura del promotore	<input type="checkbox"/> Profit	<input checked="" type="checkbox"/> No profit U.O. PMA, Fondazione Ca' Granda
Nr. Pazienti da arruolare nel Centro	A livello globale dello studio: 630 A livello del centro sperimentale locale: 315	

Documentazione disponibile

Documento	Disponibile	Non disponibile
Protocollo	x	
Bozza di contratto		x
Pharmacy manual		x
Lettera d'intenti (del promotore)	x	

Nota:



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico



Sistema Socio Sanitario
Regione
Lombardia



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

UOC Farmacia

Direttore: Dr.ssa Francesca Venturini

Tel. 02 55032223 - Fax 02 55032220 - mail: servizio.farmacia@policlinico.mi.it

Note:

TIPOLOGIA DELLO STUDIO: farmacologico, prospettico randomizzato: colecalciferolo 600.000 UI versus placebo. Fase IV

Multicentrico, da svolgere nei seguenti 2 centri:

- U.O. PMA, Fondazione Ca' Granda,
- Centro Scienze Natalità Fondazione San Raffaele, Milano

Il presente progetto di ricerca mira a determinare se la supplementazione di vitamina D (colecalciferolo) nelle donne appartenenti a coppie infertili abbia influenza sul risultato delle procedure di fecondazione in vitro (IVF).

Si tratta di uno studio multicentrico controllato randomizzato a doppio cieco che coinvolgerà l'UOSD Centro Sterilità della Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico e l'unità operativa Ostetricia e Ginecologia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele. Le pazienti disponibili a partecipare allo studio saranno randomizzate 2-6 settimane prima di iniziare la stimolazione ovarica, e sarà loro somministrato *per os* il preparato di vitamina D (600,000 IU di colecalciferolo-vitamina D₃) o il placebo: in entrambi i casi si tratta di un'unica somministrazione orale data al momento stesso della randomizzazione dagli operatori del centro. Gli obiettivi secondari saranno volti a stabilire l'effetto della supplementazione di vitamina D su: 1) parametri clinici ed embriologici; 2) qualità ovocitaria ed endometriale.

Un sottogruppo di 50 pazienti a buona prognosi e appaiate per età verrà sottoposto anche all'analisi dei livelli di espressione genica nelle cellule della granulosa, del contenuto proteico del liquido follicolare e del profilo citochinico del liquido endometriale



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico



Sistema Socio Sanitario
Regione
Lombardia

Farmaco/i sperimentale/i utilizzato/i

Farmaco	Forma farmaceutica Via di somministrazione	Condizioni di conservazione	Fornito gratuitamente si/no	Braccio (sperimentale/ controllo?)
<i>DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile</i> una fiala contiene: colecalfiferolo (vitamina D3) 7,5 mg pari a 300.000 U.I.	Soluzione iniettabile; – soluzione orale; – gocce orali, soluzione.	Temp ambiente	no	sperimentale
Placebo olio di oliva raffinato	1kg olio di oliva raffinato	Temp ambiente	no	controllo

E' previsto l'utilizzo di altri farmaci impiegati secondo indicazioni ministeriali che non vengono forniti dallo sponsor? Se si chi procede all'acquisto (presenza in PTO)

Si

No

Note:



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

UOC Farmacia

Direttore: Dr.ssa Francesca Venturini

Tel. 02 55032223 - Fax 02 55032220 - mail: servizio.farmacia@policlinico.mi.it

Coinvolgimento della Farmacia

Attività	Si	No	Note
Randomizzazione	x		Il Centro sarà in cieco quindi ci occuperemo noi della randomizzazione. La proposta condivisa da entrambe le parti è quella di fornire loro un quantitativo mensile di farmaco/placebo con una lista di randomizzazione.
Mantenimento del cieco	x		
Ricezione del farmaco			
Contabilità del farmaco	x		
Conferma IVRS			
Allestimento	x		Il Dibase dovrà essere trasferito in un contenitore flaconcino di vetro ambrato: € 0,15/pz, come stabilità si propone di dare 7 giorni. Per il placebo useremo olio di oliva raffinato, abbiamo chiesto l'offerta alla ditta Fagron (1 kg Euro 12,83). Ci viene richiesto di allestire anche per il San Raffaele.
Rietichettatura	x		Vedi proposta etichetta
Riconfezionamento	x		
Smaltimento del farmaco			Non menzionato ma sicuramente di nostra competenza

Note:



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico



Sistema Socio Sanitario
Regione
Lombardia

ETICHETTA

Sponsor: Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico
Via F. Sforza, 28 – 20122 Milano
Centro: H. San Raffaele, UO Ostetricia e Ginecologia
Sperimentatore: Dr./Prof. Paola Viganò Nr. Tel.: 02.26434311

Studio: RF-2013-02358757 - SunDRO

Colecalciferolo (Vitamina D) 600.000 U.I. / Placebo – 2 ml
Soluzione per somministrazione orale
Conservare a temperatura ambiente

Data di preparazione: XX/XX/XX
Nr di kit: XXX

Validità: X giorni
Codice paziente:

Bozza di registro:

Nr Kit	Lotto di preparazione	Data di preparazione	Validità	Contenuto	Lotto (prodotto si partenza)	Scadenza (prodotto di partenza)	Destinazione
001	001/2016	20/01/2016	7 giorni	Dibase	xxx	xxx	OMP
002	001/2016	20/01/2016	7 giorni	Dibase	xxx	xxx	SR
003	002/2016	20/01/2016	7 giorni	Dibase	yyy	yyy	OMP
004	003/2016	20/01/2016	7 giotni	Placebo	zzz	zzz	SR





Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

UOC Farmacia

Direttore: Dr.ssa Francesca Venturini

Tel. 02 55032223 - Fax 02 55032220 - mail: servizio.farmacia@policlinico.mi.it

E' prevista una remunerazione economica aggiuntiva per la farmacia (in particolare se è coinvolta in attività diverse rispetto alla sola ricezione e contabilità del farmaco)?

Si ma non è specificato il compenso della farmacia . La farmacia è coinvolta sia nella preparazione che nell'acquisto.

Per le fonti si dovrebbe attingere dalla Ricerca Finalizzata, progetti ordinari clinico-assistenziali, bando 2013. (sarà bene far istituire un conto economico per l'acquisto delle materie prime)

No

Note:

La UO Laboratorio centrale effettuerà i dosaggi sierici di vitamina D. Sono previsti per il laboratorio della Fondazione 630 dosaggi, per un costo totale di $16.89 \text{ €} \times 630 = 10640 \text{ €}$



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico



Sistema Socio Sanitario
Regione
Lombardia

SEGRETERIA TECNICO SCIENTIFICA CE

La Segreteria tecnico-scientifica del CE

- Verifica la completezza ed adeguatezza dei documenti e degli atti
- Raccoglie ed archivia i documenti
- Invia la documentazione, gli o.d.g, e le convocazioni del CE a tutti I componenti
- Adempie alle richieste di AIFA
- Risponde alle richieste di informazione che pervengono da sperimentatori e aziende relativamente all'iter burocratico ed amministrativo
- Redige I verbali delle riunioni
- Gestisce le comunicazioni dei pareri del CE

La Segreteria tecnico-scientifica del CE: il Farmacista

- Istruttoria pratiche durante le sedute del CE
- Stesura protocolli no profit, con particolare riguardo agli aspetti farmacologici e normativi
- Attività di consulenza e/o assistenza agli Sperimentatori
- Segnalazione di eventuali problematiche inerenti ai farmaci a Sperimentatori e Sponsor
- Gestione farmacovigilanza e ADR

GESTIONE CAMPIONI SPERIMENTALI

La sperimentazione di un nuovo farmaco nell'uomo
richiede l'applicazione di una metodologia
internazionalmente codificata e aderente alle normative
regolatorie nazionali ed internazionali



Strumento di base:
GCP

La buona pratica clinica
“Good Clinical Practice” o “GCP”
è uno standard internazionale di etica e di qualità necessario :

- Alla progettazione
 - Alla conduzione
 - Alla registrazione
 - Alle modalità di relazione
-
- Degli studi clinici che interessano soggetti umani

La “gestione” del farmaco sperimentale significa...

■ Produzione

■ Confezionamento

■ Contabilità

■ Allestimento

■ Conservazione

■ Somministrazione

■ Archiviazione della documentazione

■ Assicurazione integrità scientifica dello studio

■ Monitoraggio

- ◆ Ricezione campioni
- ◆ Verifica autorizzazione (CE/Dir. Gen.)
- ◆ Informazioni di minima sul protocollo
- ◆ Controllo integrità campioni
- ◆ Registrazione in entrata (quantità, scadenza, lotto)
- ◆ Conservazione campioni (temperature indicate, distinti dagli altri farmaci)
- ◆ Conferma ricevimento al promotore
- ◆ Distribuzione campioni
 - personalizzata
 - per quantità complessiva
- ◆ Controllo scadenze campioni gestiti
- ◆ Restituzione campioni allo sponsor

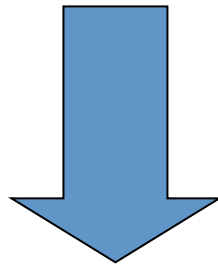
Approvazione CE



Delibera/ contratto

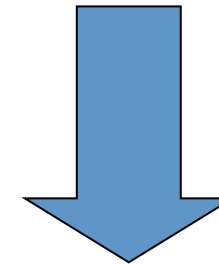


Invio campioni



PROFIT

✳ Da ditta o entità delegata



NO PROFIT

- ✳ Da Ospedale – IRCCS che funge da coordinatore
- ✳ Da ditta (fornisce farmaco gratuito ma non è sponsor)
- ✳ Da magazzino farmacia (sottomagazzino farmaci sperimentali)

Gestione e/o conservazione del farmaco sperimentale

GCP 2.12 I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo (manuale operativo che descrive dettagliatamente lo studio) approvato.

GCP 2.13 Devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio

Le procedure scritte devono contenere le istruzioni alle quali lo sperimentatore/istituzione deve attenersi per:

-la gestione

-la conservazione del prodotto in sperimentazione e della documentazione relativa

Le procedure devono riguardare un'adeguata e sicura **ricezione del prodotto, la gestione, la conservazione, la distribuzione, il recupero** del prodotto inutilizzato da parte dei soggetti e **la restituzione** allo Sponsor del prodotto in sperimentazione rimasto inutilizzato (o lo smaltimento alternativo se autorizzato dallo Sponsor ed in conformità a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili)

GCP 4.6.1 La responsabilità dell'affidabilità del prodotto in sperimentazione spetta allo sperimentatore.

GCP 4-6-2 Nei casi in cui sia consentito/richiesto, lo sperimentatore può delegare alcuni o tutti i compiti per l'affidabilità del prodotto in studio **ad un farmacista** o ad un'altra persona competente.

Allo scopo di evitare il deterioramento, la perdita o il danneggiamento dei farmaci sperimentali, devono essere predisposte aree specifiche di stoccaggio.

Il prodotto deve essere stoccato secondo le condizioni di conservazione dettate dallo Sponsor e/o produttore del IMP



LE GCP IMPONGONO IL MONITORAGGIO DELLA TEMPERATURA CHE DEVE ESSERE DOCUMENTATO E DISPONIBILE PER VERIFICHE/AUDIT

POTENZIALI PROBLEMATICHE

Qualora non fosse possibile risalire alla temperatura di conservazione:

- Rischio di utilizzo di farmaco deteriorato (grave)

Qualora il farmaco venga conservato fuori range di temperatura:

- messa in quarantena del farmaco (fino al rilascio o ritiro da parte dello Sponsor): il paziente ritarda eventuali somministrazioni per impossibilità di utilizzo del farmaco (grave)
- motivazione della problematica al Monitor/Sponsor con conseguente eventuale chiusura del centro per inadeguatezza a condurre sperimentazioni (grave)

Gestione e/o conservazione del farmaco sperimentale

I farmaci sperimentali devono essere conservati secondo le istruzioni dello Sponsor ed in conformità con la normativa vigente.

Nel caso lo studio richieda un intervento specifico della Farmacia, è necessario prevederlo nel protocollo ed è fondamentale che il *Principal Investigator* (PI) ne abbia discusso con la farmacia prima dell'avvio dello studio clinico, e di questo contatto deve essere presente traccia tramite firma della persona contattata

La presa in carico (carico) del farmaco dalla Farmacia e la consegna (scarico) dello stesso in seguito a prescrizione del PI, o di un suo delegato presente nella Delegation Form, vengono effettuate negli orari di servizio della Farmacia.

La contabilità del farmaco relativa al singolo paziente (quantità somministrata, consegnata e restituita) va sempre registrata anche nella cartella clinica/ambulatoriale del paziente e sulle *Case Report Form* (CRF) (Riconciliazione farmaco sperimentale) sotto diretta responsabilità del P.I.

La contabilità del farmaco relativa al singolo paziente (quantità somministrata, consegnata e restituita) va sempre registrata anche nella cartella clinica/ambulatoriale del paziente e sulle CRF

PROCEDURE OPERATIVE STANDARD PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA – IRCCS NEUROLOGICO CARLO BESTA, MI

Servizio di Ricerca e Sviluppo Clinico
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

Appendice 7: Riconciliazione Farmaco.

Form per la contabilità del Farmaco Sperimentale

Codice Protocollo:	Titolo:		
Sperimentatore:	Promotore:	Centro n.:	
Nome Farmaco:	Dose:	Forma farmaceutica:	

Lotto	Data Scadenza	Unità ricevute	Data	Unità consegnate o Quantità somministrate al paziente	Data consegna o somministrazione	Numero Paziente	Unità residue o Quantità non somministrata	Unità restituite dal paziente (se applicabile)	Unità restituite allo Sponsor o distrutte		Note
									n.	data	

Drug Accountability

All Clinical Trials of Investigational Medicinal Products (CTIMPs) are legally required to comply with the International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP) guidelines, the Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 and associated amendments. Failure to account for and manage trial drugs is considered non-compliance and could affect the acceptability of the trial data generated.

Patient safety is the main concern when conducting clinical trials and section 2.11 of GCP states that investigational products must be manufactured, handled and stored in accordance with applicable Good Manufacturing Practice (GMP) and should be used in accordance with the approved protocol.

A drug accountability process should be implemented for any trial using an IMP. The Principal Investigator (PI) is responsible for drug accountability and proper security and storage of the IMP at each trial site. However, this is frequently delegated to a Pharmacist. Complete and accurate records of how and when the drug was received, dispensed and disposed of must be maintained. The PI must ensure that the trial team understands the procedures necessary to maintain drug accountability and that the trial protocol is followed.

Drug accountability records are part of the regulatory documents and are therefore subject to inspection from the MHRA. Accurate records demonstrate that the trial drug was shipped, received, dispensed, returned and/or disposed of according to the protocol.

Ideally, all IMPs should be stored and dispensed by the pharmacy at each site and local practices should be utilised where possible. IMPs may be stored in a locked cupboard in other areas e.g. clinics or wards, as determined by the sponsor and documented in the protocol.

A drug accountability log is required to detail:

- Name of site and PI
- Subject identification code
- Drug name and batch number
- Date and dose/quantity dispensed
- Date and dose/quantity returned by subject
- Date and quantity returned to sponsor or destroyed (as applicable)
- Date and initials of team member responsible for checking each stage

WARWIK Warwick Clinical Trials Unit, Warwick Medical School
University of Warwick, Coventry, CV4 7AL, UK

Dati etichetta (Annex 13)

Farmaco: STABEN
Ditta: Eulife
Scadenza 3/2017
...

- a) Nome, indirizzo, n. di telefono dello sponsor, CRO o sperimentatore
- b) Forma farmaceutica, via di somministrazione, quantità della dose unitaria e in caso di studio in aperto, principio attivo e dosaggio
- c) N. di lotto
- d) Codice dello studio, sito sperimentale
- e) N. di identificazione del soggetto partecipante allo studio/n. del trattamento e, laddove necessario, il n. della visita
- f) Nome dello sperimentatore (*se non riportato in a) o d)*)
- g) Modalità di somministrazione (*anche con riferimento ad un eventuale foglietto informativo*)
- h) “Da utilizzarsi solo per studi clinici” o frasi simili
- i) Condizioni di conservazione
- j) Periodo di validità
- k) “Tenere fuori dalla portata dei bambini” (*eccetto quando il prodotto è destinato all'esclusivo utilizzo in ospedale*)

Dati etichetta

Farmaco: STABEN
Ditta: Eulife
Scadenza 3/2017
...

Confezionamento primario: solo i dati da a) ad e)

Confezionamento secondario: tutti i dati da a) a k)

- Nel caso di confezionamento primario destinato a rimanere sempre assieme al confezionamento secondario
- Nel caso di confezionamenti primari sotto forma di blister o piccole unità quali le ampolline sulle quali tutti i dati non possono essere riportati.



Dati etichetta

Farmaco: STABEN
Ditta: Eulife
Scadenza 3/2006
...

Etichetta addizionale per cambio di validità:

- Periodo di validità modificato
- N. di lotto
- Può mascherare il precedente periodo di validità ma non il n. di lotto originale
- Da apporre nel centro di produzione o, laddove giustificato, nel sito sperimentale da un farmacista o sotto la sua supervisione
- Documentata in modo appropriato e nella documentazione dello studio clinico e nella registrazione dei lotti

Esempio etichettatura farmaco

BALANCE Trial Medication

Solo per uso sperimentale. Confezione non vendibile.

Le capsule non utilizzate devono essere restituite a: Dr Andrea Cipriani
Ospedale Policlinico,
Piazzale Scuro 10, 37134 Verona

EudraCT No. 2004-001981-41

TENERE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Depakote Compresse 250mg

Assumere cpr la mattina e cpr la sera
INGERIRE INTERE SENZA MASTICARE

LOTTO: 14 SCAD: 07/2007

NOME PAZIENTE

Referente BALANCE: Dr A Cipriani +39-045-807.4441



I compiti del farmacista: integrità scientifica studio



- ◆ Confezionamento di regimi terapeutici in cieco
- ◆ Randomizzazione e allestimento in cieco

Randomizzazione e allestimento in cieco

A phase III, multicenter, randomized, double blind study of the safety and efficacy of an AmBisome loading dose regimen vs. a standard AmBisome regimen for the initial treatment of invasive aspergillosis and other filamentous fungal infections in immunocompromised patients.

- ◆ Lo studio è in **doppio cieco**
- ◆ Il **colore** e l' **aspetto** delle due dosi sono diversi
- ◆ Chi randomizza e prepara il farmaco **NON** deve essere personale di reparto

PAZIENTE ELEGGIBILE (M)



RANDOMIZZAZIONE (F)



ALLESTIMENTO (F)



COPERTURA SACCA (F)



CONSEGNA REPARTO (F)

Randomizzazione e allestimento in cieco

Linezolid vs. vancomycin for the treatment of febrile neutropenia in cancer patients.

- ◆ Lo studio è in **doppio cieco**
- ◆ Il linezolid è in **sacca pronta**, la vanco è **polvere** da diluire
- ◆ Chi randomizza e prepara il farmaco **NON** deve essere personale di reparto

PAZIENTE ELEGGIBILE (M)



RANDOMIZZAZIONE (F)



ALLESTIMENTO vanco (F)



COPERTURA SACCA (F)





CONSEGNA REPARTO (F)

FARMACOVIGILANZA E DISPOSITIVOVIGILANZA IN SPERIMENTAZIONE CLINICA



Farmacovigilanza in Sperimentazione Clinica

EVENTO AVVERSO (AE)	REAZIONE AVVERSA (ADR)	SUSAR
<p>Qualsiasi evento clinico sfavorevole che si manifesti in un paziente o in un soggetto coinvolto in una s.c. in cui è stato somministrato un medicinale, e che non abbia necessariamente un rapporto causale con questo trattamento</p>	<p>Tutte le risposte nocive e non volute ad un prodotto medicinale che abbiano una correlazione causale</p>	<p>Sospetti di reazioni avverse serie ed inattese</p>
		
<p>Lo sperimentatore inserisce in CRF o cartella elettronica. No invio comunicazione al CE</p>	<p>Lo sperimentatore inserisce in CRF o cartella elettronica. No invio comunicazione al CE</p>	<p>STUDIO PROFIT: Lo sperimentatore segnala allo sponsor che registra su Eudravigilance e notifica al CE e agli altri sperimentatori STUDIO NO PROFIT: il Promotore del Centro Coordinatore registra su Eudravigilance e notifica al CE e agli altri sperimentatori</p>

Farmacovigilanza in Sperimentazione Clinica:

Policlinico di Milano

LA FARMACO VIGILANZA	FARMACI IN SPERIMENTAZIONE CLINICA CON SPONSOR Regolamento 536/2014; D. Lgs 211/03 art. 16-17-18; Determinazione n.9 AIFA 20/09/2012 (Linea guida CT-3; Linea guida ICH E2F)	FARMACI IN STUDI CLINICI Condotti ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria. (Decreto 17/12/2004) (Studi no profit)
COSA segnalare	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospetti di reazioni avverse serie inattese (SUSAR- Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) 2. Gli eventi avversi gravi (SAE- Serious Adverse Event) 3. Eventi avversi non gravi (NSAE) e/o risultati anomali di laboratorio reputati dal protocollo 4. Gli eventi avversi gravi (SAE- Serious Adverse Event) subiti da un soggetto dopo la fine del trattamento qualora lo sperimentatore ne venga a conoscenza 	
CHI segnala	Sperimentatore	
MODALITA'	Nel caso 1 con Modulo CIOMS (Council for International Organisations of Medical Sciences). Nel caso 2-3-4 attraverso modello indicato dal protocollo	
A CHI segnala	Al promotore della sperimentazione (Sponsor) che poi notifica la segnalazione all'autorità competente.	<u>Nel caso di monocentriche o multicentriche nelle quali Fondazione è centro coordinatore:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Al responsabile di Farmacovigilanza (in veste di Promotore) c/o Servizio di Farmacia che trasmette la scheda all'autorità competente (Eudravigilance) ed al Comitato Etico che ha espresso parere unico <u>Nel caso di multicentriche nelle quali Fondazione è centro partecipante:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Al Promotore dello studio no profit
TEMPI	Nel caso 1 e 2: notifica immediata entro le 24 ore dopo che si è venuti a conoscenza, per tutti gli eventi seri indesiderati ad eccezione di quelli per i quali il protocollo non richiede un obbligo di notifica immediata che rimane comunque entro un termine adeguato considerando la specificità della sperimentazione e dell'evento avverso serio, nonché di eventuali indicazioni del protocollo o del dossier dello sperimentatore. Informazioni di follow-up: <ul style="list-style-type: none"> • SUSARs fatali o che mettano in pericolo di vita: entro 15 gg dalla segnalazione • Tutte le altre SUSAR: appena possibile 	

Promotori della sperimentazione = Persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT	
---------------------------------	--

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY Denmark	2. DATE OF BIRTH Day Month Year	2a. AGE Years	3. SEX Female	4-6 REACTION ONSET Day Month Year	8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION <input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)						

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)	20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
17. INDICATION(S) FOR USE	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER Nobel Company	
24b. MFR CONTROL NO. DK-NOBEL-2011-24	24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER 23/05/2011
24d. REPORT SOURCE <input checked="" type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP
DATE OF THIS REPORT	

Suspect Adverse Reaction Report		Test Case 1a - Initial	
I. REACTION INFORMATION			
1. PATIENT INITIALS	1a. COUNTRY Denmark	2. DATE OF BIRTH 22/05/2011	2a. AGE 3
			3. SEX Female
			4. WEIGHT (kg) 3
			5. HEIGHT (cm) 40
7+13. DESCRIBE REACTIONS(S) (including relevant tests/lab data)			8-12. CHECK ALL ITEMS APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION <input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING <input checked="" type="checkbox"/> CONGENITAL ANOMALY/ BIRTH DEFECT <input type="checkbox"/> MEDICALLY IMPORTANT EVENT
<p>Verbatim Term: Cleft lip and cleft palate Reaction / Event (MedDRA II): Cleft palate and cleft lip (10009271) Outcome of Reaction: not recovered/not resolved Verbatim Term: Atrioventricular septal defect Reaction / Event (MedDRA II): Atrioventricular septal defect (10063836) Outcome of Reaction: not recovered/not resolved Verbatim Term: Hypoglycaemia Reaction / Event (MedDRA II): Hypoglycaemia (10020993) Outcome of Reaction: recovered/resolved</p> <p>Case Narrative: On the 25th of May 2011 our company received the following information: Study report from "double blind study Product A + Methotrexate versus Infliximab + Methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis" (EudraCT number: 2009-015738-31). Female neonate born at 40 weeks of gestation. She presented cleft palate and cleft lip. Hypoglycaemia at 0.65 g/L noted at birth which lasted for 3 days. Atrioventricular septal defect detected on echocardiography. Mother 38 years old with active rheumatoid arthritis since May 2006 treated with methotrexate alone. She was included in study 12345A in April 2010.</p>			

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER Nobel Company	REPORTER: PRIVACY The General Hospital, Rheumatology, Copenhagen Denmark
24b. MFR CONTROL NO. DK-NOBEL-2011-24	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER 23/05/2011	24d. REPORT SOURCE <input checked="" type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input checked="" type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL

Suspect Adverse Reaction Report		Test Case 1a - Initial	
I. REACTION INFORMATION			
1. PATIENT INITIALS	1a. COUNTRY Denmark	2. DATE OF BIRTH 22/05/2011	2a. AGE 3
			3. SEX Female
			4. WEIGHT (kg) 3
			5. HEIGHT (cm) 40
7+13. DESCRIBE REACTIONS(S) (including relevant tests/lab data)			8-12. CHECK ALL ITEMS APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION <input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING <input checked="" type="checkbox"/> CONGENITAL ANOMALY/ BIRTH DEFECT <input type="checkbox"/> MEDICALLY IMPORTANT EVENT
<p>Verbatim Term: Cleft lip and cleft palate Reaction / Event (MedDRA II): Cleft palate and cleft lip (10009271) Outcome of Reaction: not recovered/not resolved Verbatim Term: Atrioventricular septal defect Reaction / Event (MedDRA II): Atrioventricular septal defect (10063836) Outcome of Reaction: not recovered/not resolved Verbatim Term: Hypoglycaemia Reaction / Event (MedDRA II): Hypoglycaemia (10020993) Outcome of Reaction: recovered/resolved</p> <p>Case Narrative: On the 25th of May 2011 our company received the following information: Study report from "double blind study Product A + Methotrexate versus Infliximab + Methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis" (EudraCT number: 2009-015738-31). Female neonate born at 40 weeks of gestation. She presented cleft palate and cleft lip. Hypoglycaemia at 0.65 g/L noted at birth which lasted for 3 days. Atrioventricular septal defect detected on echocardiography. Mother 38 years old with active rheumatoid arthritis since May 2006 treated with methotrexate alone. She was included in study 12345A in April 2010.</p>			

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER Nobel Company	REPORTER: PRIVACY The General Hospital, Rheumatology, Copenhagen Denmark
24b. MFR CONTROL NO. DK-NOBEL-2011-24	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER 23/05/2011	24d. REPORT SOURCE <input checked="" type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input checked="" type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL
DATE OF THIS REPORT 21/06/2011	25a. REPORT TYPE <input checked="" type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP



Dispositivovigilanza in Sperimentazione Clinica

- ✓ In analogia a quanto previsto per i medicinali, i campioni sperimentali di DM devono transitare per il Servizio di Farmacia, dove vengono opportunamente registrati.
- ✓ Tutti gli eventi avversi gravi che si verificano nel corso di indagini cliniche di dispositivi devono essere registrati ed immediatamente comunicati al Ministero della Salute ed ai Comitati Etici.



Dispositivovigilanza in Sperimentazione Clinica **PREMARKETING**

- ✓ Le disposizioni relative alle procedure di vigilanza in merito a sperimentazioni cliniche pre-marketing sono riportate nelle LG europee MEDDEV 2.7.3

Compiti dello Sperimentatore

- ✓ deve segnalare allo Sponsor l'incidente con tempistiche accettabili e comunque non oltre 3 giorni da quando l'evento si è verificato;
- ✓ inoltra copia della segnalazione anche al Servizio di Farmacia per conoscenza.

Compiti del Servizio di Farmacia

- ✓ Il Servizio di Farmacia riceve, per conoscenza, la segnalazione da parte dello Sperimentatore

Compiti dello Sponsor

- ✓ Riceve la segnalazione da parte dello Sperimentatore. Lo Sponsor deve quindi implementare un sistema che garantisca che la segnalazione degli eventi venga effettuata dallo Sperimentatore con tempistiche accettabili e comunque non oltre 3 giorni da quando l'evento si è verificato;
- ✓ in caso di evento avverso grave (SAE) deve segnalare l'accaduto all'Autorità Competente Nazionale immediatamente e comunque non oltre 2 giorni da quando ne viene al corrente;
- ✓ per gli altri eventi deve segnalare l'accaduto all'Autorità Competente Nazionale immediatamente e comunque non oltre 7 giorni da quando ne viene al corrente.



Dispositivovigilanza in sperimentazioni cliniche **POST-MARKETING**

- ✓ Quando si svolgono indagini post-marketing con DM già marcati CE, i SAE devono essere comunicati al:
 - Ministero della Salute ed ai
 - Comitati Eticiivi inclusi gli eventi relativi ai dispositivi di confronto

- ✓ Nelle indagini multicentriche, i SAE occorsi in altri Paesi ove si svolge l'indagine devono essere segnalati a tutte/i:
 - Autorità Competenti
 - Comitati Etici competenti

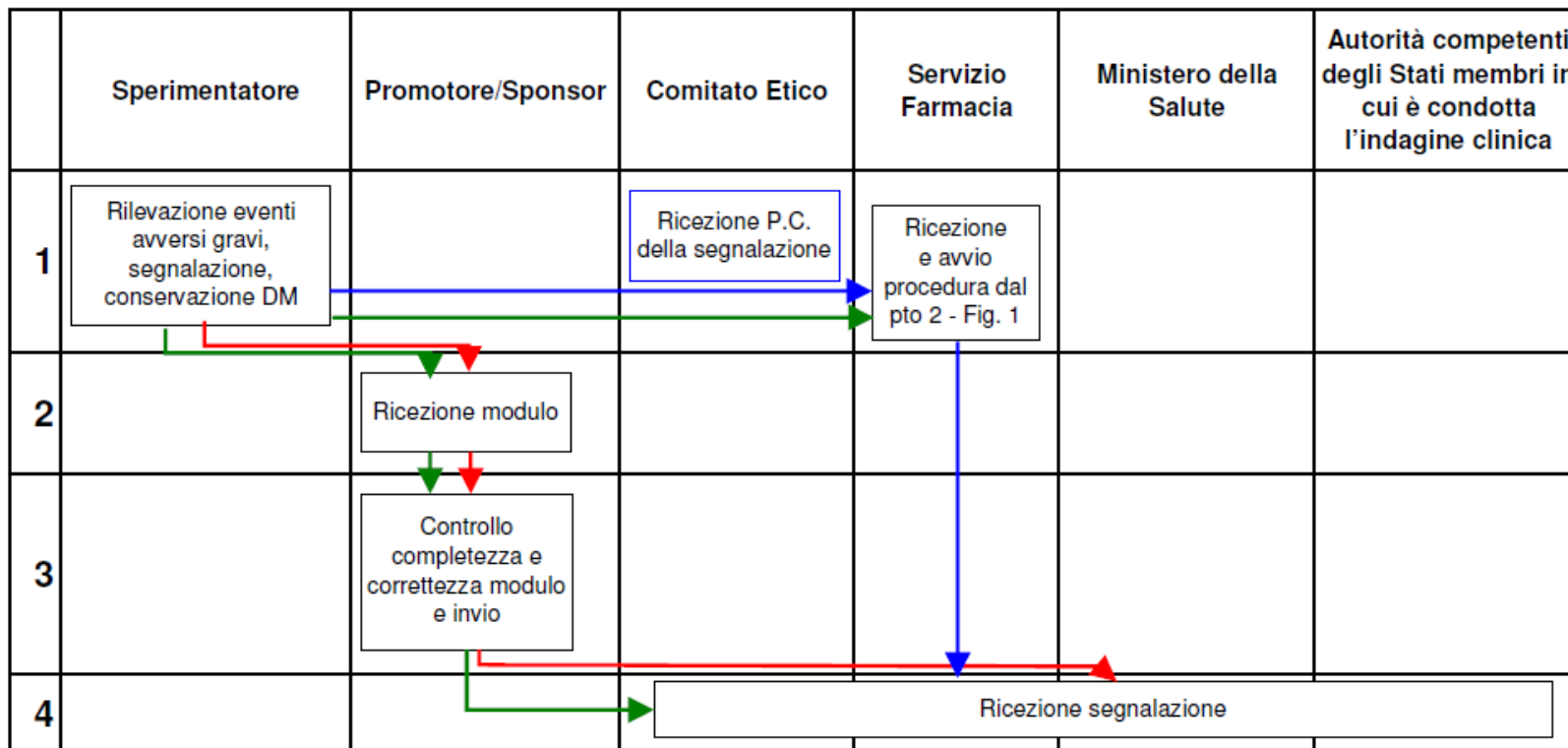
in quanto tali eventi forniscono elementi informativi utili per la tutela della salute dei soggetti trattati in tutti i Paesi in cui si svolge lo studio






Pre-marketing Marchio CE

- ✓ Se durante un'indagine *pre-marketing* il dispositivo ottiene la marcatura CE, le LG MEDDEV prevedono la segnalazione dei SAE fino alla conclusione della indagine clinica, rendendo necessarie la compilazione dei report SAE relative anche per i pazienti che saranno trattati con dispositivi marcati
- ✓ Tuttavia quando un dispositivo oggetto di un'indagine pre-marketing viene marcato CE, si applicano anche le disposizioni previste per i prodotti commercializzati (segnalazione di incidente)

DM vigilanza in SC: Il Percorso



Legenda	
	DM impiegati in sperimentazioni cliniche pre-marketing: SAE
	DM impiegati in sperimentazioni cliniche post-marketing: SAE + Incidente
	Percorso DM che acquisiscono il marchio CE nel corso della sperimentazione: SAE + Incidente

LE TEMATICHE EMERGENTI



FASE I: ACCREDITAMENTO CENTRI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 19 giugno 2015.

Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. (Determina n. 809/2015).

DETERMINA 29 marzo 2016.

Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I ai sensi dell'articolo 3, commi 1 e 2 della determina 19 giugno 2015. (Determina n. 451).

FASE I: IL CENTRO E LA FARMACIA OSPEDALIERA

1. Deve avere un locale dedicato ed adeguatamente attrezzato per la ricezione, conservazione e gestione del farmaco sperimentale (IMP) e, se del caso, del prodotto di confronto. Se non c'è Farmacia Ospedaliera (es centro privato) la struttura deve avere requisiti equivalenti a quelli di una f.o. ai sensi del DM 21/12/2007 art. 7
2. Il personale in servizio presso l'unità deve avere almeno una persona con laurea in farmacia o CTF incaricata di provvedere alla gestione dei farmaci
3. Strutture e apparecchiature:
 1. Frigoriferi allarmati
 2. Carrello delle emergenze con farmaci delle emergenze
 3. antidoti
4. Contratto deve dettagliare le responsabilità e le procedure per la comunicazione di nuovi dati di sicurezza/tossicità

SPERIMENTAZIONI CON TERAPIA GENICA



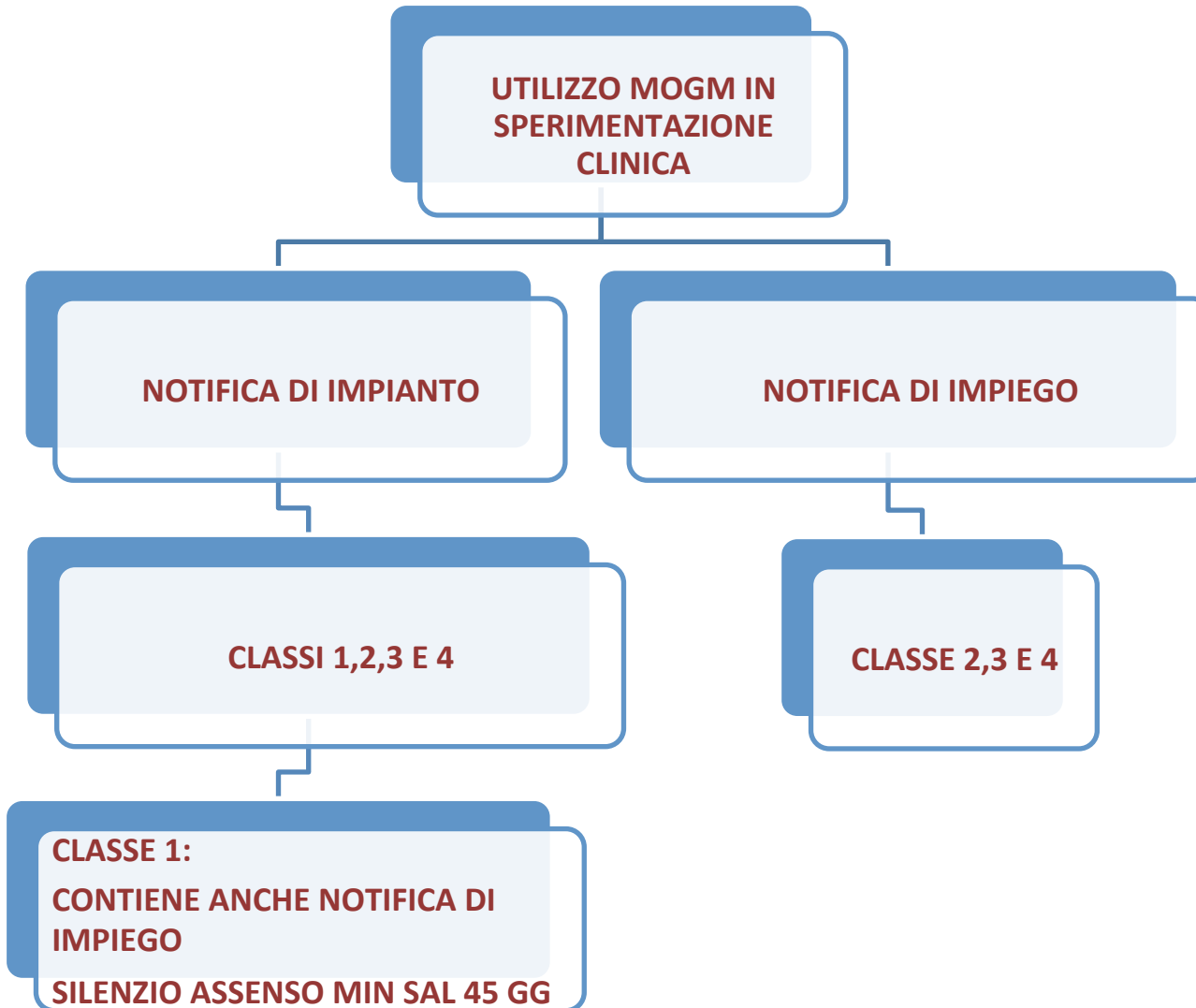
Gene-therapy medicinal product - definition

- an active substance consisting of or containing a recombinant nucleic acid, aiming to add, regulate, repair, substitute or delete a genetic sequence
- The therapeutic, prophylactic or diagnostic effect is directly due to this recombinant nucleic acid
- *Exemption: drugs, which fulfill both criteria above, but are intended to be used as vaccines against infectious diseases, are not considered a gene-therapy medicinal product*
- Environmental Risk Assessment (ERA) necessary for deliberate release approval: assessment of the potential harmful effects (direct/indirect, immediate/ delayed) of a GMO for humans, animals, plants, microorganisms and the environment at large

CLASSI DI IMPIEGO MOGM

CLASSE 1	impieghi confinati che presentano rischi nulli o trascurabili, ovvero operazioni per le quali un livello 1 di contenimento è adeguato a proteggere la salute umana e l'ambiente
CLASSE 2	impieghi confinati a basso rischio, ovvero operazioni per le quali un livello 2 di contenimento è adeguato a proteggere la salute umana e l'ambiente
CLASSE 3	impieghi confinati che presentano un rischio moderato, ovvero operazioni per le quali un livello 3 di contenimento è adeguato a proteggere la salute umana e l'ambiente
CLASSE 4	impieghi confinati ad alto rischio, ovvero operazioni per le quali un livello 4 di contenimento è adeguato a proteggere la salute umana e l'ambiente

MOGM: AUTORIZZAZIONI



TERAPIA GENICA

- Sicurezza
- Percorso del prodotto
- Fasi di “produzione” (allestimento)
- Smaltimento
- Formazione del personale



Il nuovo Regolamento Europeo sulla sperimentazione clinica

I punti di discussione – il punto di vista del CE

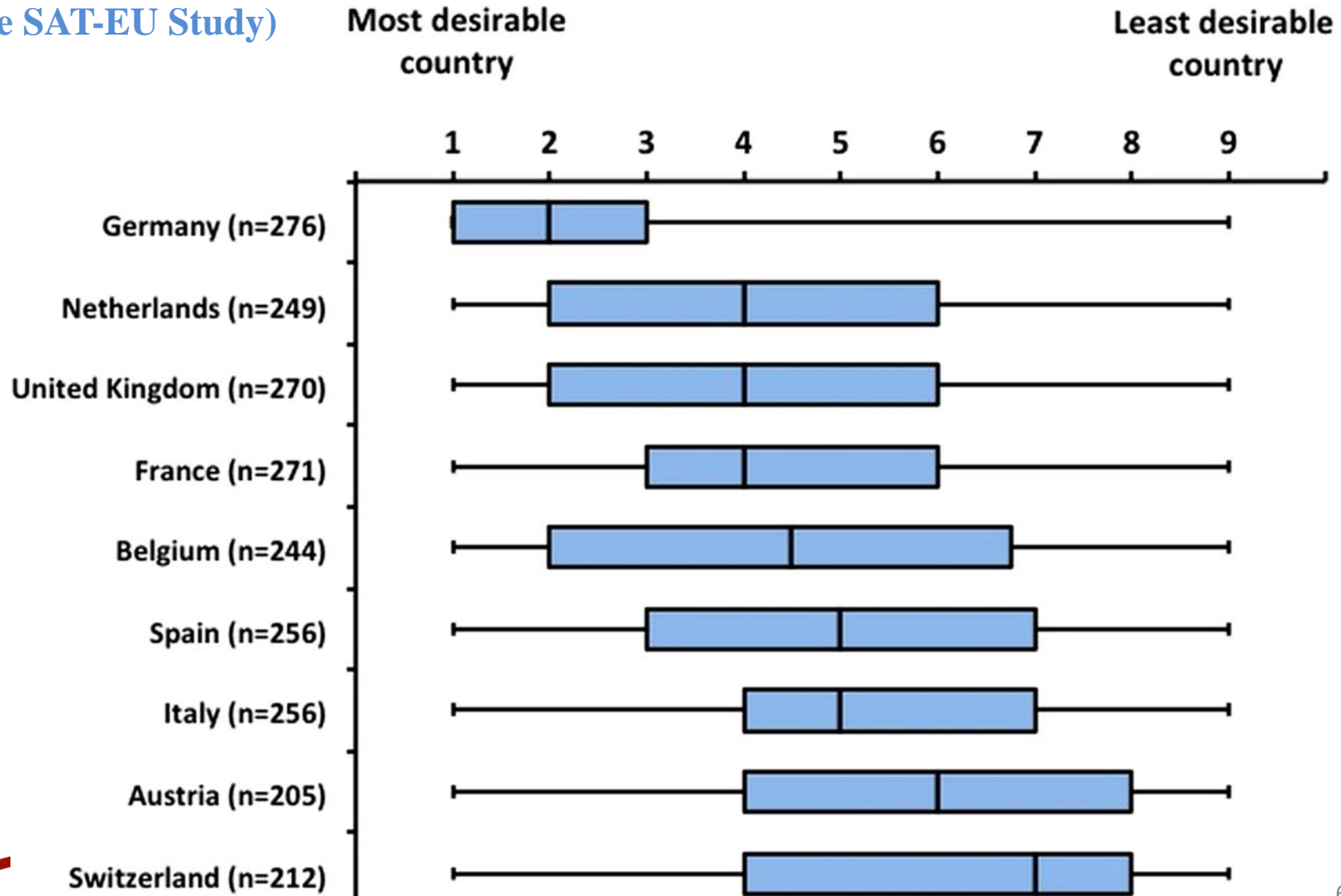
1. Procedura coordinata
2. Portale unico
3. Sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento
4. Nuove norme sul consenso informato
5. Trasparenza
6. Obbligo per lo SM di garantire l'esistenza di sistemi risarcimento danni
7. Safety reports

Dalla **Direttiva 2001/20/CE (CTD)** al **Regolamento 536/2014/CE (CTR)**

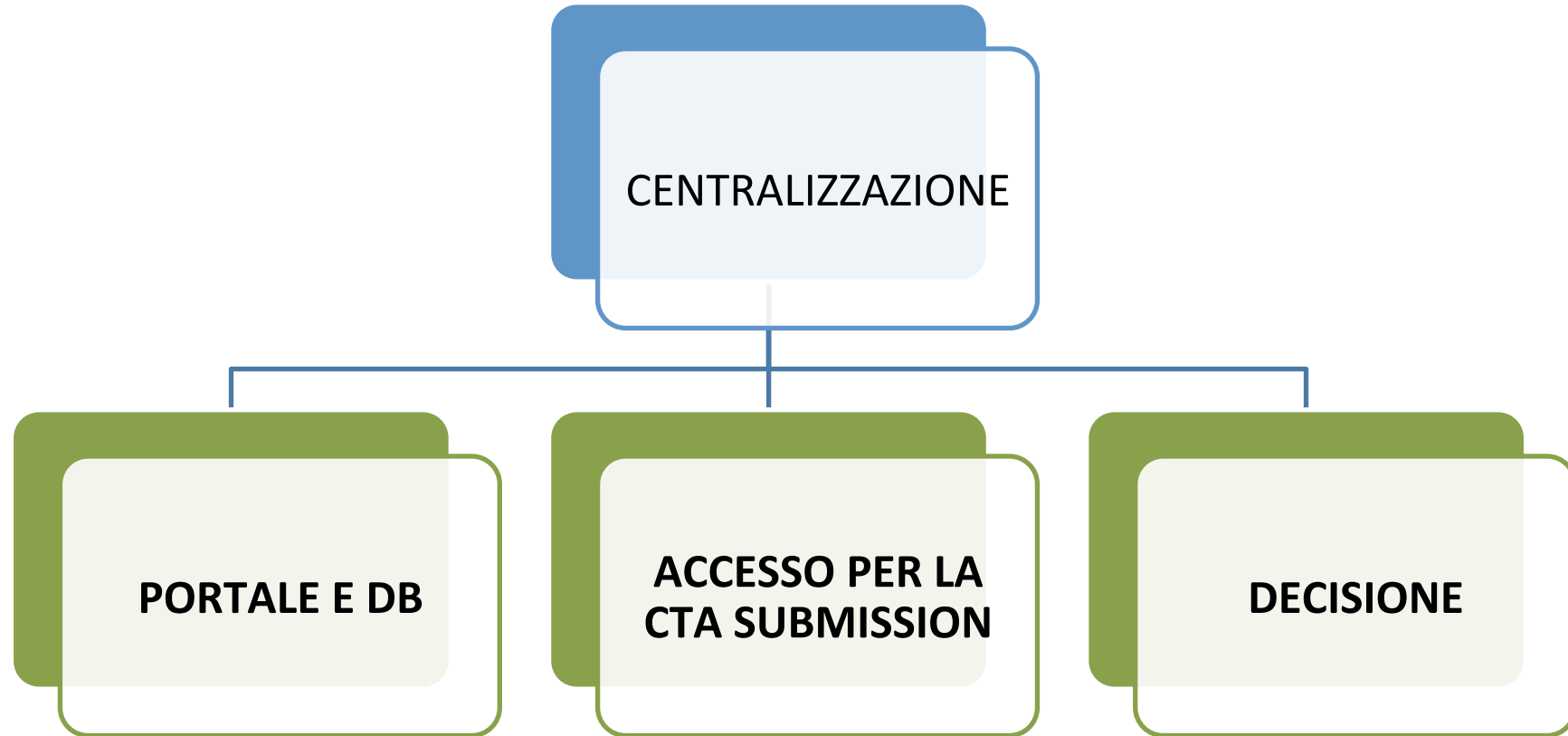
- Risultato della Direttiva 2001/20/CE:
 - Armonizzazione parziale
 - Applicazione personalizzata
 - Tempistiche variabili
 - Revisioni multiple
- Dalla Direttiva (**flessibile**) al regolamento (**vincolante**)
- Riduzione al minimo degli ambiti di autonomia normativa a livello nazionale
- Necessità di rendere competitiva l'EU nella ricerca clinica
- Necessità di assicurare la produzione di dati affidabili e robusti, di alto livello scientifico, garantendo la sicurezza del paziente
- Assicurare la trasparenza sui risultati dei trials clinici

Trial site desirability by country.

Factors influencing clinical trial site Selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study)



Principali novità



Procedura coordinata di valutazione e definizione dei tempi di autorizzazione: PROCESSO

- **Inizio:** lo sponsor presenta la domanda di valutazione attraverso il portale UE
- **I parte:** lo SM relatore valuta gli elementi comuni
- **II parte:** gli stati membri interessati valutano gli elementi “nazionali”
- **Decisione finale:** gli stati membri notificano allo Sponsor attraverso il portale EU: autorizzazione, autorizzazione condizionata, rigetto

Procedura coordinata di valutazione e definizione dei tempi di autorizzazione: CONTENUTI

Unico dossier

PART I - GENERAL

Aspetti terapeutici e benefici di salute pubblica
Rischi ed inconvenienti per i soggetti
Produzione/ importazione degli IMPs/ AMPs
Etichettatura
Investigator's Brochure

PART II - NATIONAL

Consenso informato
Compenso per i pazienti
Modalità di reclutamento
Aspetti di protezione dei dati
Adeguatezza dei ricercatori e dei centri di ricerca
Risarcimento per danno
Campioni biologici

EU PORTAL



Procedura coordinata di valutazione e definizione dei tempi di autorizzazione: TEMPISITICHE

Fase di Valutazione della parte I: tempistiche

Aspetti generali e scientifici (tipo di sperimentazione, benefici terapeutici, statistica, criteri di inclusione, end point, etichettatura, ecc)

45 giorni (data convalida -> relazione finale)	Tempistiche
<ul style="list-style-type: none"> Fase di valutazione iniziale dello SMR (26g) Fase di revisione coordinata con SMI (12g) Fase di consolidamento (7g) 	55 giorni (10 + 45)



Se richieste informazioni aggiuntive al Promotore

76 (45 + 31) giorni (data convalida -> relazione finale)	Tempistiche finali
<ul style="list-style-type: none"> Fase di valutazione iniziale dello SMR (26g) Fase di revisione coordinata con SMI (12g) Fase di consolidamento (7g) <p style="text-align: center;">+</p> <ul style="list-style-type: none"> Promotore presenta informazioni richieste (12g) Revisione congiunta SMR + SMI delle informazioni (12g) Consolidamento (7g) 	101 giorni (25 +76)



Procedura coordinata di valutazione e definizione dei tempi di autorizzazione: TEMPISITICHE

Fase di Valutazione della parte II: tempistiche

Aspetti etici (consenso informato, modalità di retribuzione o indennizzo, conformità alle modalità di arruolamento previste)

45 giorni
(data convalida -> relazione finale)

tempistiche finali
55 giorni (10 + 45)



Se richieste informazioni aggiuntive al Promotore

76 (45 + 31) giorni
(data convalida -> relazione finale)

Tempistiche finali

- | | |
|---|---------------------------------------|
| 45 giorni
+ | 101 giorni
(25 + 76) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Promotore presenta informazioni richieste (12g) • Revisione congiunta SMR + SMI delle informazioni (19g) | |



Procedura coordinata di valutazione e definizione dei tempi di autorizzazione: IL COMITATO

ETICO

Capo II art. 4

- Una sperimentazione clinica è soggetta ad una revisione scientifica ed etica e deve essere autorizzata secondo quanto previsto dal presente regolamento
- La revisione **etica** è realizzata da un **comitato etico conformemente al diritto dello Stato membro interessato**. La revisione da parte del CE indipendente può comprendere, per ciascun SM interessato, a seconda dei casi, aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica di cui all'articolo 6 e alla parte II di tale relazione di valutazione ai sensi dell'articolo 7.
- Gli **stati membri garantiscono** l'allineamento tra la **tempistica** e le **procedure** per la revisione **da parte del comitato etico** con la tempistica e le procedure per la valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica di cui al presente regolamento.

Procedura coordinata di valutazione e definizione dei tempi di autorizzazione: il ruolo del Comitato Etico

- Coinvolgimento dei CE
 - Parte I (scientific assessment): **possono** essere coinvolti
 - Parte II (aspetti etici, CI, fattibilità locale e aspetti economici, eventuale retribuzione sperimentatori e soggetti, modalità di arruolamento dei pazienti): **devono** essere coinvolti
- Tempistiche: dovranno riunirsi più frequentemente e rispettare tempi e procedure previste nel Regolamento
 - Riunioni almeno settimanali?
- Accesso al CT portal
- Pagamento: uno SM non impone, per una valutazione di SC ed emendamenti, pagamenti multipli a favore dei diversi organismi coinvolti in tale valutazione: **fee dei CE?**



LIBERA SCELTA AGLI SM SUL GRADO DI COINVOLGIMENTO DEI

Procedura coordinata di valutazione e definizione dei tempi di autorizzazione: il team di valutazione

- No conflitti di interesse
- Dichiarazione annuale su interessi finanziari
- **Indipendenza** dal promotore, dal centro di sperimentazione, da sperimentatori coinvolti e da finanziatori
- Lo SM deve garantire una pluralità di opinioni: valutazione congiunta di un numero ragionevole di persone con qualifiche ed expertise adeguate
- Alla valutazione partecipa almeno un non addetto ai lavori (lay person)



Lo spartiacque: D.M. 18 18

Pre- 1998

- Valutazione **centralizzata**
- Italia **poco** attrattiva per i clinical trial
- Tempi **lunghi** di valutazione

Post- 1998

- Valutazione **locale**
- **Aumento** della attrattività/
numero clinical trial
- Tempi di valutazione **ridimensionati**

D.L. Balduzzi (13/9/2012 n. 158) conv in legge 8/11/2012 n. 189

10. Entro il 30 giugno 2013 ciascuna delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano provvede a riorganizzare i comitati etici istituiti nel proprio territorio, attenendosi ai seguenti criteri:

SCADENZA

a) a ciascun comitato etico e' attribuita una competenza territoriale di una o piu' province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti, fatta salva la possibilita' di prevedere un ulteriore comitato etico, con competenza estesa a uno o piu' istituti di ricovero e cura a carattere scientifico;

1 M ab (+ IRCSS)

b) la scelta dei comitati da confermare tiene conto del numero dei pareri unici per sperimentazione clinica di medicinali emessi nel corso dell'ultimo triennio;

CRITERIO: N. PU

c) la competenza di ciascun comitato puo' riguardare, oltre alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relativa allo studio di prodotti alimentari sull'uomo generalmente rimessa, per prassi internazionale, alle valutazioni dei comitati;

COMPETENZA

d) sono assicurate l'indipendenza di ciascun comitato e l'assenza di rapporti gerarchici tra diversi comitati.

INDIPENDENZA

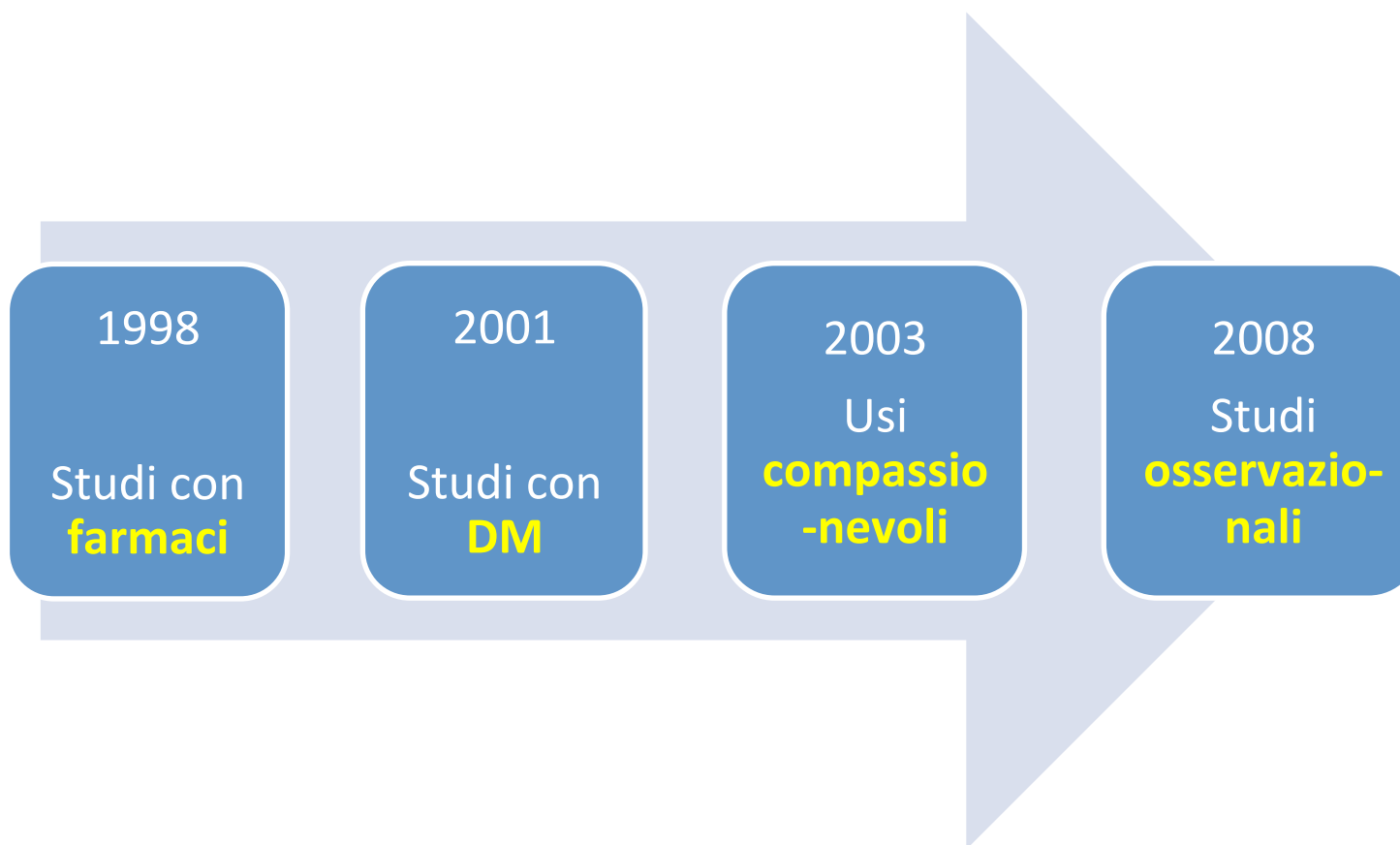
11. Con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA per i profili di sua competenza, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono dettati criteri per la composizione dei comitati etici e per il loro funzionamento. Fino alla data di entrata in vigore del predetto decreto continuano ad applicarsi le norme vigenti alla data di entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto.

COMPOSIZIONE

12. A decorrere dal 1° luglio 2013, la documentazione riguardante studi clinici sui medicinali disciplinati dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, e' gestita esclusivamente con modalita' telematiche, attraverso i modelli standard dell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dell'AIFA.))

INVIO TELEMATICO

Competenze dei Comitati Etici per la Sperimentazione



Valutazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci

	Prima del 1998	Dal 1998	Dal 2012 (decreto Balduzzi*)
Fase I	Istituto Superiore di Sanità	ISS (accertamenti) + CE locale	AIFA + CE locale
Fasi II-IV	Ministero della Sanità	Ministero della Salute + CE locale	AIFA + CE locale

- AIFA assume il ruolo di Autorità Competente per tutte le Sperimentazioni Cliniche con Farmaco
- Entro 30 giugno 2013 le Regioni e le Province Autonome devono provvedere alla riorganizzazione dei Comitati Etici secondo questi Criteri:
 - 1 CE/1.000.000 abitanti
 - Scelta sulla base dei PU emessi nell'ultimo triennio

*Decreto Legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, L. 8 novembre 2012, n. 189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute, (S.O. Gazzetta Ufficiale del 10

... in alcune regioni dopo il Decreto Balduzzi

REGIONE	Numero CE ai sensi del DM 1998	Numero CE ai sensi del DM 2006	Numero CE ai sensi della Legge n. 189/2012 + DM 08/02/2013
VENETO	22	11	6
LOMBARDIA	61	58	11

Il trend internazionale

Tabella 6

Sperimentazioni per anno: confronto Unione europea e Italia

Anno	SC in UE	SC in Italia	% Italia / UE
2008	4.759	880	18,5
2009	4.609	761	16,5
2010	4.153	670	16,1
2011	4.127	676	16,4
2012	3.943	697	17,7

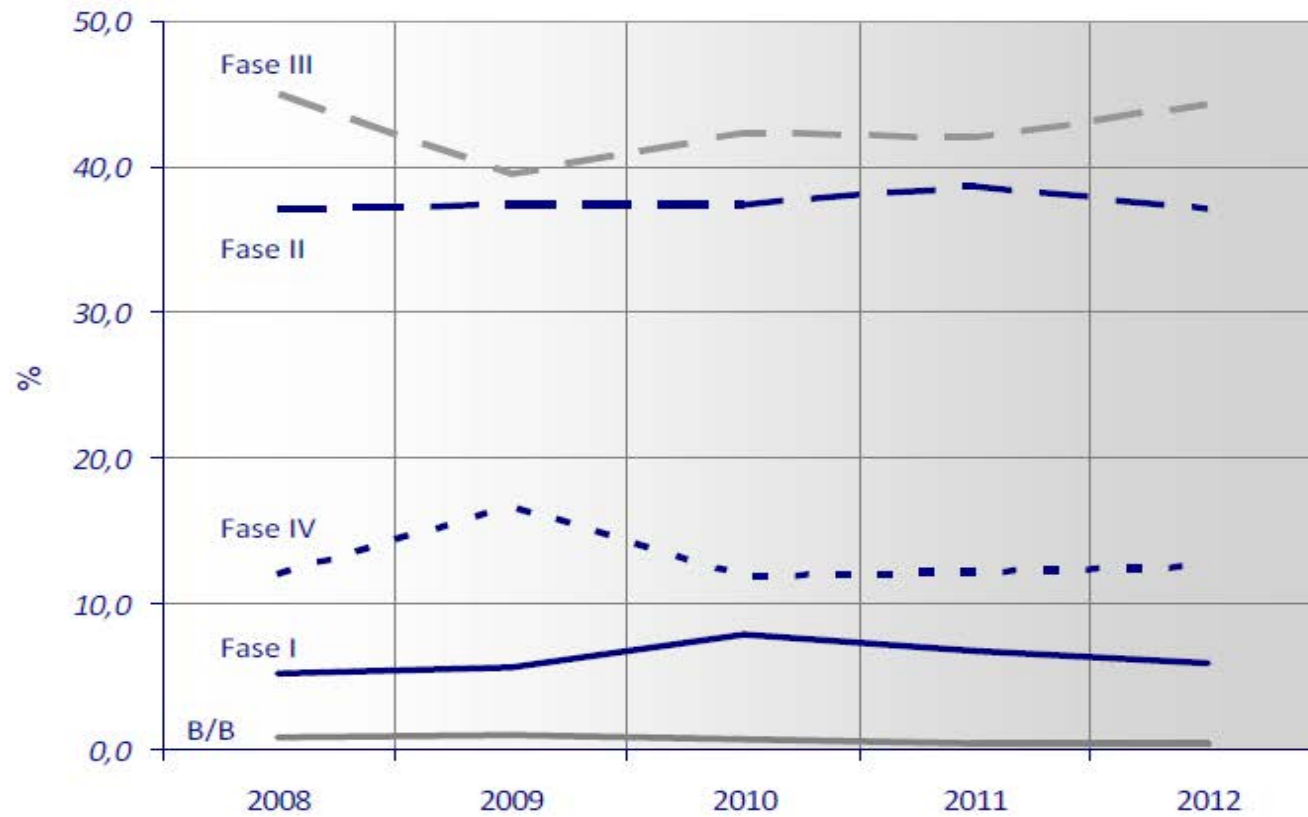
Il numero di sperimentazioni cliniche nell'Unione europea è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT ("EudraCT supporting documentation – "EudraCT statistics", <https://eudract.ema.europa.eu/document.html>).

Il numero di sperimentazioni cliniche in Italia è tratto dall'OsSC al 31 dicembre 2012 ed è relativo alle sperimentazioni con parere unico favorevole rilasciato dal Comitato etico del centro coordinatore.

La tipologia della ricerca

Figura A

Sperimentazioni per anno e fase
SC totali: 3.684



Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16/4/2014

- **Comitato etico:** un organismo indipendente istituito in uno Stato membro a norma del diritto di tale Stato membro e incaricato di fornire pareri ai fini del presente regolamento **che tenga conto della prospettiva dei non addetti ai lavori**, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni



Ruolo del CE e DL 211/03

Art. 2 comma 1 (Definizione)

Un organismo **indipendente**, composto da personale **sanitario e non**, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei **diritti**, della **sicurezza** e del **benessere dei soggetti** in sperimentazione e di fornire **pubblica garanzia** di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul **protocollo** di sperimentazione, **sull'idoneità degli sperimentatori**, sull'adeguatezza delle **strutture** e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenere il **consenso informato**.

Ruolo del CE e DL 211/03

Art. 6 (Parere del Comitato Etico)

Espresso in base a:

- **Pertinenza** e **rilevanza** della sperimentazione
- **Benefici e rischi** per i pazienti
- **Importanza scientifica** del protocollo e congruità del dossier dello sperimentatore
- **Idoneità dello sperimentatore**, del suo staff e della struttura
- **Modalità di reclutamento dei pazienti**, contenuto del testo di consenso informato, modalità per informare il soggetto e ottenere il libero consenso
- **Condizioni di risarcimento** per eventuali danno subiti dai pazienti
- **Copertura assicurativa**
- **Entità di eventuali retribuzioni/compensi** agli sperimentatori e di rimborsi spese ai pazienti, aspetti contrattuali con la struttura

Definizione di Institutional Review Board (IRB)

(g) Institutional Review Board (IRB) means any board, committee, or other group formally designated by an institution to review, to approve the initiation of, and to conduct periodic review of, biomedical research involving human subjects. The primary purpose of such review is to assure the protection of the rights and welfare of

(a) Each IRB shall have at least five members, with varying backgrounds to promote complete and adequate review of research activities commonly conducted by the institution. The IRB shall be sufficiently qualified through the experience and expertise of its members, and the diversity of the members, including consideration of race, gender, cultural backgrounds, and sensitivity to such issues as community attitudes, to promote respect for its advice and counsel in safeguarding the rights and welfare of human subjects. In addition to possessing the professional competence necessary to review the specific research activities, the IRB shall be able to ascertain the acceptability of proposed research in terms of institutional commitments and regulations, applicable law, and standards of professional conduct and practice. * * * The IRB shall therefore include persons knowledgeable in these areas. If an IRB regularly reviews research that involves a vulnerable category of subjects, such as children, prisoners, pregnant women, or handicapped or mentally disabled persons, consideration shall be given to the inclusion of one or more individuals who are knowledgeable about and experienced in working with those subjects.

Procedura coordinata di valutazione e definizione dei tempi di autorizzazione: **QUALE** ruolo per il CE

- Meglio pochi CE o tanti CE?
- Meglio valutazione parte II o entrambe?
- Chi può realmente valutare la **fattibilità locale**?
- CE? Segreterie? Strutture a supporto?
- **Esiste un modello di valutazione della fattibilità?**
 - Capacità di ricerca del centro
 - Afferenza della tipologia di pazienti al centro
 - Compliance con le GCP
 - Conoscenza della sperimentazione
 - Modalità di ottenimento del CI
 - Monitoraggio e sicurezza

Le altre strutture a supporto

- **Lombardia:** “le strutture afferenti dovranno nominare un referente qualificato per tutti i contatti con il Comitato referente e, ove ritenuto necessario, potranno istituire proprie segreterie o commissioni che provvedano ad una pre-istruttoria delle sperimentazioni da svolgersi presso le loro strutture”

Decreto n. 5493 del 25/6/2013

- **Veneto:** ciascuna azienda ULSS, AO, IRCCS, ospedale privato accreditato istituisca al proprio interno un “Nucleo per la Ricerca Clinica (NRC), al fine di garantire una presenza locale che sia di supporto ai ricercatori, sostenere la ricerca indipendente e assicurare una gestione organica degli studi

DGR 1066 del 28/6/2013

La formazione dei CE

- AIFA ha tenuto corsi (non obbligatori) di formazione per componenti dei CE: è il momento di prevederne l'obbligo?

GUIDE FOR RECs MEMBERS

1. Ethical principles
2. Legal aspects
3. Research Ethics Committees (RECs)
4. Independent REC examination of a research project
5. Persons not able to consent
6. Research in specific situations
7. Transnational research
8. Biological material of human origin



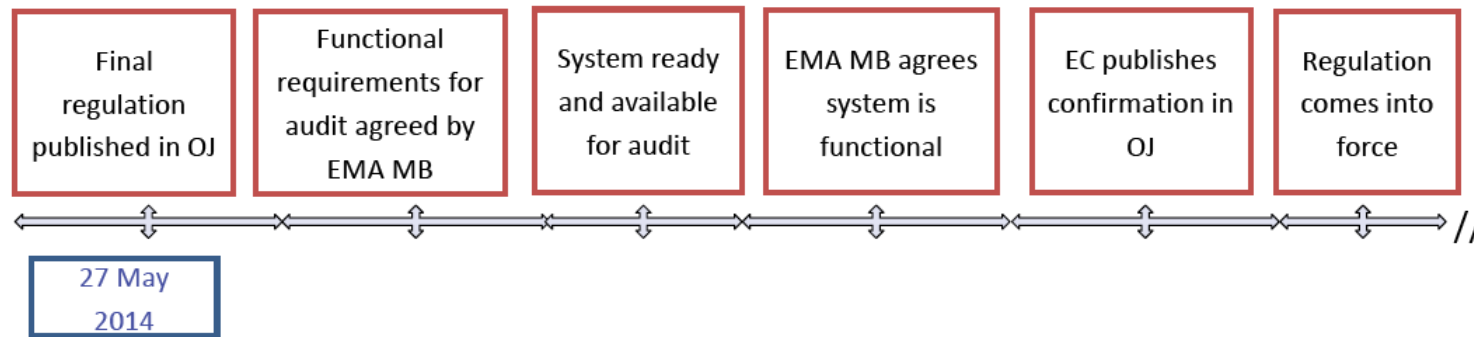
Guide for Research Ethics Committee Members

Steering Committee on Bioethics



PORTALE UNICO EU PORTAL AND EU DATABASE

CT regulation key milestones



The regulation will come into force no earlier than 2 years after publication in the OJ (27 May 2016 at the earliest)

- Gestito da EMA
- The *EU Clinical Trials Regulation* sarà applicata solo dopo che l'audit su *The EU portal and the EU database* ha dimostrato che i sistemi sono completamente funzionanti.
- L'audit si baserà sulle specifiche funzionali concordate
- EudraCT verrà assorbito dal nuovo sistema

PORTALE UNICO

EU PORTAL AND EU DATABASE

EMA groups on the Union Portal: in corso tavoli tecnici per lo sviluppo del portale e del db con esperti/stakeholders/MSs

COMITATI ETICI

Avranno un profilo ad hoc o il loro profilo/ livello di accesso verrà definito dai singoli MSs?

Sarà uniforme per la parte II e personalizzato/ lasciato ai MSs per la parte I?

- 1 10 October 2014
- 2 EMA/42176/2014 Corr.*¹

- 3 Draft Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited
- 4
- 5

Draft prepared with the clinical trials information system expert group	23 July 2014
Agreement for release for public consultation by the MS	11 September 2014
Agreement for release for public consultation by the European Commission	09 October 2014
Consultation of the EU Telematics Governance bodies	September/October 2014
Start of public consultation	10 October 2014
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2014
Consultation of the final document by the European Commission	Planned for November 2014
Consultation of the final document by the Member States	Planned for November 2014
Endorsement by EMA Management Board	Planned for December 2014
Sign off by Executive Director	Planned for December 2014

6

Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to GCP@ema.europa.eu

7

¹ A correction has been made to ensure the box entitled 'Interface with MSs CT systems' in figure 1 is properly aligned.



Sperimentazione clinica “a basso livello di intervento”

- Deve soddisfare tutte le seguenti condizioni:
 - a) I medicinali in fase di sperimentazione, ad esclusione del placebo, **sono autorizzati**
 - b) In base al protocollo della SC,
 - i. I medicinali sperimentali sono utilizzati **in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio**; o
 - ii. L'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli SM interessati; e
 - c) Le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo **rischi** o oneri aggiuntivi **minimi** per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi SM interessato

Sperimentazione clinica “a basso livello di intervento”: IL COMITATO ETICO

DECRETO 17 dicembre 2004.

Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.

SEMPLIFICAZIONI E DIFFERENZE

- Non sono necessari sistemi di risarcimento danni subiti dal soggetto da parte degli SM
- Consenso informato ottenibile tramite modalità semplificate (se il farmaco sperimentale è utilizzato secondo l'AIC)
- Monitoraggio e tracciabilità del farmaco sperimentale sono semplificati
- Il promotore propone come SM relatore uno di quelli in cui l'impiego del medicinale è basato su evidenze (se il farmaco sperimentale è usato al di fuori della AIC)

INTERROGATIVI

- **Quale livello** di evidenza scientifica è sufficiente per qualificare una SC “a basso livello di intervento”?
- Quale il ruolo degli **off label** singoli (legge Di Bella), degli usi off label sistematici (legge 648/96)?
- Può una SC “a basso livello di intervento” costituire parte di un **dossier** **registrativo** per una nuova indicazione?

Consenso informato: BROAD CONSENT

- Possibilità di richiedere, in determinate circostanze, al soggetto di acconsentire all'uso dei suoi dati **al di fuori di quanto previsto nel protocollo della sperimentazione clinica** esclusivamente per fini scientifici.
- Il soggetto (o il rappresentante legale) può **revocare** tale consenso in qualunque momento.
- La ricerca scientifica che utilizzi i dati al di fuori di quanto previsto nel protocollo della sperimentazione clinica è condotta in conformità del diritto applicabile in materia di protezione dei dati.
- Necessario che tali progetti siano **preventivamente** sottoposti a valutazioni adeguate.

Consenso informato: SC IN SITUAZIONI DI EMERGENZA

- La **Direttiva 2001/20/CE** non trattava il caso specifico in cui, a causa dell'urgenza della situazione, sia impossibile ottenere il consenso libero e informato del soggetto o del rappresentante legale

Sperimentazioni in situazioni di emergenza:

- Il CI può essere acquisito dopo la decisione di includere il soggetto nella SC a condizione che la decisione sia presa in occasione del primo intervento sul soggetto, secondo il protocollo, e che tutte le seguenti applichino:
 - Il soggetto non è in grado di fornire il CI a causa dell'urgenza della situazione, pericolo di vita o condizione clinica grave
 - Vi sono motivi scientifici per ipotizzare un beneficio diretto clinicamente rilevante, traducibile in un miglioramento misurabile in termini di salute
 - Non è possibile ottenere il CI nell'ambito della finestra terapeutica
 - La SC pone un rischio ed un onere minimo per il soggetto rispetto al tratt. standard
 - In seguito all'intervento, si cerca di ottenere il CI successivamente
 - Soggetti incapaci o minori: lo sperimentatore cerca di ottenere il CI dal rappresentante legale senza indebito ritardo, così come gli altri soggetti
 - Coinvolgere il soggetto (se inizialmente coinvolto il rappresentante legale) prima

Consenso informato: MODALITA' SEMPLIFICATA

- Si deve trattare di “**cluster trial**”: la metodologia della SC presuppone la designazione di gruppi di soggetti piuttosto che di soggetti singoli per la somministrazione di diversi medicinali sperimentali
- Condotta in **un solo** SM
- Le modalità semplificate per l’acquisizione del CI non sono in contraddizione con il diritto nazionale dello SM interessato
- La SC appartiene alla categoria “**a basso livello di intervento**” e i medicinali sperimentali sono utilizzati **in conformità alla AIC**
- Non vi sono trattamenti diversi dal trattamento standard dei soggetti interessati
- **Il protocollo giustifica i motivi** per la acquisizione del CI secondo modalità semplificate e descrive la portata delle informazioni fornite ai soggetti nonché le modalità per fornire tali informazioni
- Lo sperimentatore **documenta tutti i rifiuti e i ritiri** e assicura che per la SC non siano raccolti dati relativi a soggetti che si rifiutano di parteciparvi o che si sono ritirati da essa



SEMPLIFICAZIONE: LE INFORMAZIONI FORNITE AL SOGGETTO POSSONO NON
PREVEDERE UN COLLOQUIO PRELIMINARE CON UN MEMBRO DEL GRUPPO DI
SPERIMENTAZIONE

TRASPARENZA

- (25) In order to increase **transparency** in the area of CT, data from a CT should only be submitted in support of a CTA if that CT has been recorded in a publicly accessible and free of charge database which is a primary or partner registry of, or a data provider to, the international clinical trials registry platform of the World Health Organization (WHO ICTRP).
- (67) In order to ensure a sufficient level of **transparency** in the CT, the EU database should contain all relevant information as regards the clinical trial submitted through the EU portal. The EU database should be publicly accessible and data should be presented in an easily searchable format, with related data and documents linked together by the EU trial number and with hyperlinks, for example linking together the summary, the layperson's summary, the protocol and the clinical study report of one CT, as well as linking to data from other CT which used the same investigational medicinal product. All clinical trials should be registered in the EU database prior to being started. As a rule, the start and end dates of the recruitment of subjects should also be published in the EU database. No personal data of data subjects participating in a clinical trial should be recorded in the EU database. The information in the EU database should be public, unless specific reasons require that a piece of information should not be published, in order to protect the right of the individual to private life and the right to the protection of personal data, recognised by Articles 7 and 8 of the Charter. Publicly available information contained in the EU database should contribute to protecting public health and fostering the innovation capacity of European medical research, while recognising the legitimate economic interests of sponsors.

TRASPARENZA

- I risultati dei CT vengono inseriti nel portale EMA, sia positivi che negativi, non appena disponibili
- I dati individuali con approccio “stepwise”, su base volontaria
- Dopo accettazione/ rifiuto di MA (o dopo withdrawal) è obbligatorio mettere sul portale il Clinical Study Report (CSR) entro 1 anno

QUALI LIMITI ALLA TRASPARENZA

- Commercial Confidential Information (CCI): non è chiaro e definito univocamente cosa costituisce informazione commercialmente confidenziale (lista di esempi modificabile nel tempo)
- Non disponibili i dati sui singoli pazienti: approccio stepwise



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2 October 2014
EMA/240810/2013

European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use

POLICY/0070
Status: Adopted
Effective date: 1 January 2015
Review date: No later than June 2016
Supersedes: Not applicable

1. Introduction and purpose

The aim of the European Medicines Agency ('the Agency') is to protect and foster public health. Transparency is a key consideration for the Agency in delivering its service to patients and society.

Although the Agency since its creation has launched several initiatives to increase transparency of information on medicinal products, there is growing demand from stakeholders for additional transparency, not only about the Agency's deliberations and actions, but also about the clinical data on which regulatory decisions are based. The Agency is committed to continuously extend its approach to transparency and has, therefore, taken the initiative to develop a policy on publication of clinical data, in accordance with article 80 of Regulation (EC) No 726/2004¹. Consultations with a broad range of stakeholders and European Union (EU) bodies have taken place in drafting this policy. It should be noted that this policy is without prejudice to Regulation (EC) No 1049/2001², and, therefore, it does not replace the existing 'Policy on access to documents (related to medicinal products for human and veterinary use)' (POLICY/0043) ([EMA/110196/2006](#)), which came into effect in December 2010. Moreover, the provisions of this policy are not intended in any manner to limit the application or the rights given by Regulation (EC) No. 1049/2001. Any natural or legal person may continue to submit a request for access to documents to the Agency independently of the proactive publication mechanisms established by this policy.

¹ Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.

² Regulation (EC) No 1049/2001 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents.



RISARCIMENTO DANNI E MECCANISMO DI INDENNIZZO

La **Direttiva 2001/20/CE** aveva introdotto la assicurazione **obbligatoria**

- Incremento dei costi e degli oneri amministrativo-burocratici nella gestione delle SC



Il **Regolamento 536/2014** (art. 76)

- Gli SM garantiscono l' esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti da un soggetto a causa della partecipazione a una SC condotta nel loro territorio sotto forma di assicurazione, garanzia o di meccanismi analoghi che siano equivalenti, quanto a finalità, e **commisurati alla natura e portata del rischio**
- Il Promotore e lo Sperimentatore utilizzano i sistemi di cui al paragrafo 1 nella forma adeguata per lo stato membro interessato in cui è condotta la SC
- Gli SM **non richiedono** al promotore l'uso supplementare dei sistemi di cui al paragrafo 1 **per SC a basso livello di intervento** se ogni possibile danno che un soggetto può subire a causa dell'utilizzo del medicinale sperimentale conformemente al protocollo della specifica SC sul territorio di tale SM è coperto dal sistema di risarcimento applicabile già esistente

COPERTURA ASSICURATIVA

Problemi aperti a livello nazionale

(da D. Gramaglia – AIFA – 7/11/2014)

- Impensabile un meccanismo di indennizzo nazionale per tutti i trials come da proposta originale di Regolamento 7/2012
- La materia è lasciata ai singoli SM
- L' ITALIA ha proposto di considerare un sistema centrale europeo di copertura assicurativa gestito dalla EC e co-finanziato proporzionalmente da ogni MS: questo eviterebbe disomogeneità nelle garanzie di copertura assicurativa nei 28 diversi SM anche considerando che non c'è condivisione sui parametri negli indennizzi

I Rapporti sulla sicurezza

- Segnalazione al promotore di EA e EAG da parte dello sperimentatore (art 41)
- Segnalazione a EMA di SUSAR da parte del promotore (art 42)
- Relazione annuale a EMA da parte del promotore
 - Tramite Eudravigilance
 - Relazione unica, dati aggregati ed anonimi
- Valutazione relazione annuale da parte degli stati membri
 - Trasmissione da EMA per via elettronica
 - Gli SM cooperano alla valutazione
 - Il CE responsabile partecipa alla valutazione delle informazioni se ciò è previsto dal diritto nazionale dello SM interessato

Considerazioni/ 1

- Procedura di domanda semplificata tramite un **unico** punto di ingresso
- Un portale della UE contenente un'**unica** banca dati di tutti gli studi clinici condotti in Europa. La registrazione tramite il portale sarà un prerequisito per la valutazione di qualsiasi domanda
- Una procedura **unica** di autorizzazione per tutti gli studi clinici che permetta una valutazione più veloce e completa da parte di tutti gli SM interessati, garantendo un esito di valutazione unico e l'autorizzazione per ciascun SM
- L'estensione del principio del tacito accordo per l'intero processo di autorizzazione che darà maggior certezza legale a sponsor e ricercatori (...)
- Miglioramento delle condizioni per lo svolgimento di studi clinici multinazionali, fondamentali per malattie rare e gravi
- Rafforzamento delle norme in materia di tutela dei pazienti e consenso informato
- Maggiore trasparenza sul comportamento e sui risultati della SC, grazie alla registrazione obbligatoria preventiva sul portale dell'UE e possibilità per la commissione di condurre controlli negli SM e paesi terzi per **assicurare che le regole siano adeguatamente controllate ed applicate**

Considerazioni/2

- Una procedura di valutazione flessibile e rapida
- Un meccanismo chiaro per designare uno “Stato membro relatore” (**anche se controverso per la concentrazione delle scelte da parte dello Sponsor**)
- Una chiara distinzione fra gli aspetti in relazione ai quali gli SM cooperano nell’ambito della valutazione e gli aspetti di carattere intrinsecamente etico o nazionale/locale sui quali la valutazione è effettuata individualmente da ciascun SM
- Spetta a ciascun SM definire l’assetto organizzativo e le competenze interne ai fini della valutazione della autorizzazioni alla SC a condizione che siano osservati gli orientamenti internazionali sull’indipendenza dei valutatori
- Una procedura rapida per estendere una SC ad altri SM
- Se una SC è modificata dopo aver ricevuto l’autorizzazione, tale modifica è soggetta ad autorizzazione se, e solo se, essa ha un notevole impatto sulla sicurezza o sui diritti dei soggetti o sull’affidabilità e sulla solidità dei dati ottenuti dalla SC: emendamenti

Considerazioni/3

- Chiara distinzione fra gli aspetti in relazione ai quali gli SM cooperano nella valutazione della domanda di autorizzazione a una SC e quelli su cui ciascun SM effettua la propria valutazione singolarmente (articolo 7). Questi ultimi comprendono aspetti di carattere intrinsecamente nazionale (ad es. la responsabilità civile), etico (es. consenso informato) o locale (es. idoneità del centro di SC)
- Questa distinzione non incide sull'organismo che, in uno SM, procede alla valutazione
- La proposta non interferisce con l'organizzazione interna, ad opera degli SM, degli organismi incaricati di deliberare se autorizzare una SC. Spetta agli SM definire la struttura organizzativa nel rispetto della procedura di autorizzazione di cui al regolamento
- **Grazie alla mozione di 5 SM tali organismi sono stati individuati nei CE**
- Il regolamento dispone che qualsiasi domanda di autorizzazione a una SC:
 - Vada valutata congiuntamente da un numero ragionevole di persone indipendenti, che possgano collettivamente le qualifiche e l'esperienza necessarie in tutti i settori di interesse, includendo il punto di vista dei “non addetti ai lavori”

Considerazioni/4

- La proposta si mantiene quindi in sintonia con gli orientamenti internazionali e garantisce un'approfondita ed indipendente valutazione di alta qualità di una domanda di autorizzazione ad una SC in tutta l'UE, senza invadere l'ambito delle competenze degli SM a organizzare il proprio processo decisionale interno in merito a una domanda di autorizzazione a una SC
- Il regolamento lascia libera scelta agli SM in merito al coinvolgimento dei CE nel processo di valutazione (nel rispetto dei tempi stabiliti): art. 6 (Valutazione – parte I) e art. 7 (valutazione – parte II)
- E' stato ribadito dalla Commissione che da parte del Ce ci si aspetta comunque una valutazione sulla "fattibilità locale", considerato che l'autorizzazione viene espressa centralmente.

GRAZIE DELL'ATTENZIONE

