



Q&A Generali

1 E-CRF

Q&A 1.1

Quali caratteristiche devono avere le CRF elettroniche utilizzate per sperimentazioni cliniche?

La e-CRF deve offrire le medesime garanzie della copia in cartaceo in particolare per quanto riguarda la qualità e tracciabilità dei dati. A tal fine le modifiche apportate alla CRF devono essere adeguatamente tracciate (audit trail). La versione che deve essere archiviata al centro sperimentale a fine studio deve essere una copia navigabile della e-CRF, completa dei metadati e deve permettere allo sperimentatore (o al personale ispettivo delle Agenzie Regolatorie) di verificare, in qualsiasi momento, tutti i dati inseriti, le relative date e le modifiche apportate.

A tal riguardo si deve tener conto della Linea Guida predisposta dall'EMA sull'utilizzo di sistemi elettronici nell'ambito di sperimentazioni cliniche "09 June 2010 - EMA/INS/GCP/454280/2010 - GCP Inspectors Working Group (GCP IWG) - Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials " e della linea guida PICs "Good practices for computerised systems in regulated "GXP" environments - PIC/S Guidance PI 011-3, 25 September 2007".

2 Farmacovigilanza nelle sperimentazioni cliniche

Q&A 2.1

Come ed a chi devono essere notificate le SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions), verificatesi sul territorio italiano, ed i DSUR (Development Safety Update Reports) nel corso di una sperimentazione clinica?

In riferimento al D.Lgs. 211/2003, alla Determinazione AIFA 20 settembre 2012 recante "Adozione delle linee guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE, delle linee guida ICH E2F (settembre 2011) e istituzione di una banca dati nazionale relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica", si informa che:

relativamente agli obblighi di notifica ai Comitati Etici, tutte le SUSAR verificatesi sul territorio italiano nel corso della sperimentazione clinica, devono essere trasmesse al Comitato Etico che ha espresso il parere unico favorevole, i DSUR invece devono essere inviati a tutti i Comitati Etici coinvolti nella sperimentazione.

L'AIFA e il Comitato Etico, che esprime il parere unico, si raccordano sulle questioni inerenti il monitoraggio della sicurezza ove necessario. I Comitati Etici satelliti possono comunicare al Comitato Etico che esprime il parere unico, eventuali osservazioni sulle questioni inerenti la sicurezza. Resta inteso che le SUSAR verificatesi in un centro sperimentale debbano essere sempre notificate anche al Comitato Etico di riferimento di quel centro. Relativamente agli obblighi di notifica all'AIFA, ai sensi del Comunicato inerente le "Misure per l'attuazione della

determinazione AIFA N.9/2012 relative al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica” del 28 gennaio 2014 e pubblicato sul sito dell’AIFA, è resa obbligatoria per i promotori delle sperimentazioni cliniche la registrazione ad Eudravigilance per l’adempimento agli obblighi di legge inerenti la segnalazione delle SUSAR. Pertanto a decorrere dal 01 febbraio 2014, i Promotori, o le organizzazioni a contratto da questi delegate, sono tenuti ad inviare le SUSAR esclusivamente ad Eudravigilance Clinical Trial Module (EVCTM).

Resta invariata per i Promotori delle sperimentazioni cliniche, o le organizzazioni di ricerca a contratto da queste delegate, la modalità di trasmissione dei DSUR annuali ad AIFA, tramite Posta Elettronica alla casella: dsur@aifa.gov.it.

Relativamente agli obblighi di notifica agli sperimentatori facenti parte di una sperimentazione multicentrica, ai sensi del D.Lgs. 211/2003, art. 17 e linea guida CT3 paragrafo 109, il promotore informa gli sperimentatori tramite l’invio delle informazioni sulle SUSAR, raggruppate in una lista per periodo, come richiesto dalla natura della sperimentazione e dal volume di SUSAR generato. Tale lista deve essere accompagnata da un breve riassunto dell’evoluzione del profilo di sicurezza del medicinale sperimentale.

Q&A 2.2

Nel caso di uno studio sperimentale, che prevede due bracci di trattamento in monoterapia vs standard of care, le eventuali segnalazioni di sicurezza relative ai pazienti arruolati nel braccio “standard of care”, devono essere trattate come quelle dei farmaci post-marketing oppure devono seguire le norme che si applicano ai farmaci sperimentali (D.Lgs. 211/2003 e CT3)?

Nel caso dovessero essere gestiti come farmaci in sperimentazione, quali sono le azioni da intraprendere per i farmaci monitorati nel registro AIFA e inseriti in protocolli sperimentali come standard of care?

In questo caso, se dovesse presentarsi una tossicità al farmaco, il clinico la deve inserire nel registro di monitoraggio? Il responsabile di Farmacovigilanza la deve inserire nella rete nazionale?

In una sperimentazione clinica i farmaci di confronto sono classificati come IMP.

Alcuni protocolli clinici prevedono l’uso di medicinali che non sono IMP e che non vengono definiti nel D.Lgs. 211/2003, ma sono definiti nel D.M.21 dicembre 2007 come NIMP e precisamente:

ReT-NIMPs (Regardless Trial NIMPs) cioè NIMPs che comunque sarebbero stati somministrati ai pazienti, anche se non inclusi nella sperimentazione;

Pe-IMPs (Products equivalent to the IMP), ossia NIMPs equivalenti da un punto di vista regolatorio agli IMPs, che vengono somministrati ai pazienti solo in virtù della partecipazione di questi ultimi alla sperimentazione (costi a carico del promotore).

A seconda si parli di IMP o di ReT-NIMPs o Pe-IMPs gli obblighi regolatori in materia di farmacovigilanza cambiano:

IMP e Pe-IMPs: le reazioni avverse correlate agli IMP, devono essere notificate secondo quanto previsto dal D.Lgs. 211/2003 e dalla CT3, sarà il promotore a notificare tramite EVCTM all’Autorità competente e al Comitato Etico le SUSAR (gravi e nel contempo inattese). Le segnalazioni di sicurezza degli IMP o Pe-IMPs devono essere inserite nei Registri AIFA.

ReT-NIMPs: le reazioni avverse correlate ai ReT-NIMPs devono essere notificate secondo quanto previsto dal D.M. del 30 Aprile 2015 e dalla legge del 24 Dicembre 2012, n.228. Lo sperimentatore in qualità di operatore sanitario dovrà inviare qualsiasi sospetta reazione avversa (grave e non) al Responsabile di FV della struttura sanitaria di appartenenza.

Q&A 2.3

Esiste un requisito normativo in vigore in Italia per la presentazione da parte di promotori di sperimentazioni cliniche di rapporti periodici di sicurezza diverse dallo DSUR?

È ancora in vigore il requisito di presentare line listing periodici semestrali in considerazione dell'attuazione dei DSUR?

Non vi è un obbligo normativo in vigore in Italia per la presentazione, da parte di promotori di sperimentazioni cliniche, di rapporti periodici di sicurezza diversi dallo DSUR.

È richiesto solo l'invio del DSUR annuale (per le sperimentazioni cliniche di durata ≥ 12 mesi) all'AIFA ed a tutti i Comitati Etici.

La trasmissione dei DSUR dovrà essere presentata tramite Posta Elettronica alla casella: dsur@aifa.gov.it. Si precisa che non è più richiesto di presentare il line listing periodico semestrale all'AIFA ed ai Comitati etici coinvolti.

3 Prodotto in sperimentazione (IMP)

Q&A 3.1

Il farmacista può eseguire operazioni di confezionamento primario e secondario e di presentazione solo nel caso in cui tali farmaci servissero per una "sperimentazione non a fini di lucro" o anche nel caso in cui la sperimentazione venisse sponsorizzata da un'azienda farmaceutica?

Quanto stabilito dall'art. 8, comma 3, del D.Lgs. n.200/2007 si applica sia alle sperimentazioni non ai fini industriali o commerciali (DM 17 dicembre 2004) sia a quelle a fini industriali o commerciali.

Q&A 3.2

L'importazione in Italia, da paesi dell'Unione Europea o da Paesi terzi, di medicinali destinati alla sperimentazione clinica va subordinata al rilascio del NOS da parte dell'USMAF competente?

Non è necessario il rilascio del Nulla Osta Sanitario in caso di importazione di farmaci per sperimentazioni cliniche provenienti da Stati membri dell'Unione Europea. Per le importazioni di farmaci per sperimentazioni cliniche provenienti da Paesi terzi, senza interposizione di altro Stato Membro per l'ingresso nel territorio comunitario, resta invariata la procedura in vigore che prevede la necessità di rilascio di Nulla Osta Sanitario.

Q&A 3.3

Quale normativa, in Italia, regola la distruzione del farmaco sperimentale utilizzato o scaduto? Può quest'ultimo, in Italia, essere importato/esportato per la distruzione?

In Italia la normativa che regola la distruzione del farmaco sperimentale è la seguente:

1. Linee guida GCP ICH 5.14.4

Il Promotore deve avere una procedura per la distruzione dell'IMP, che deve essere documentata.

Il farmaco non utilizzato o restituito dal soggetto può essere distrutto:

- Presso il centro sperimentale
- Presso la sede del Promotore
- Presso un terzista

In ogni caso deve essere disponibile un documento di conferma di invio alla distruzione / avvenuta distruzione con la data e lista di quanto distrutto, che deve essere archiviato nel TMF (e se eliminato al centro anche nell'ISF).

Sono necessarie POS sulla distruzione (contabilità, riconciliazione, autorizzazione).

2. Eudralex Vol.4-GMP-ANNEX 13.

Il Promotore è responsabile della distruzione dell'IMP inutilizzato o restituito. E' necessaria l'autorizzazione del Promotore per la distruzione.

Prima della distruzione è necessaria una contabilità dettagliata di:

- Quantitativi di IMP spediti/usati/non usati/ritornati per ogni centro, già verificata dal Monitor.
- La distruzione può avvenire solo dopo che le eventuali discrepanze nella contabilità siano state chiarite e risolte.
- Il certificato di distruzione deve riportare i numeri di lotto e/o i codici paziente e la quantità distrutta.

In merito al quesito relativo alla movimentazione del farmaco sperimentale scaduto, in Italia, la normativa che regola lo smaltimento dei farmaci scaduti è disciplinata dal DPR 254/2003 che alla lettera c) del comma 1 dell'art. 16 abroga l'articolo 45 del Decreto Legislativo 22/1997 "Ronchi" relativo ai rifiuti sanitari. Il DPR 254/2003 all'art. 2 classifica i farmaci scaduti come "rifiuti sanitari che richiedono particolari sistemi di gestione".

Per quanto attiene lo smaltimento, il DPR 254/2003, all'art. 14, prescrive le modalità di smaltimento di tale tipologia di rifiuti.

Non sono riportate in nessuna norma, disposizioni relative alle importazioni/esportazioni di farmaco sperimentale scaduto e pertanto in questo caso deve essere seguito quanto disposto per i farmaci già in commercio.

Per l'importazione di farmaco sperimentale si deve fare riferimento al D.Lgs. 200/2007 CAPO III.

Q&A 3.4

Come deve essere considerato (IMP o NIMP) un farmaco che è stato autorizzato per

l'indicazione oggetto dello studio e che viene dato in associazione al farmaco sperimentale fermo restando che per lo stesso non si vogliono ottenere nuove informazioni sulla forma autorizzata?

Dipende dal protocollo di studio, in accordo al DM 21/12/2007, Allegato 1, Paragrafo 3, se il farmaco è un trattamento che viene usato dal paziente a prescindere dalla sua partecipazione allo studio, si deve considerare un NIMP.

Q&A 3.5

Se un farmaco è considerato NIMP, chi decide a quale ulteriore tipologia appartiene questo NIMP: ReT-NIMP e Pe-IMP?

È il Promotore che classifica la tipologia dei medicinali in sperimentazione clinica.

Q&A 3.6

Se un farmaco è considerato un Pe-IMP, da decreto risulta equivalente dal punto di vista regolatorio ad un IMP. Cosa comporta questa specifica? In particolare il Pe-IMP, dovrà essere considerato nel fascicolo per la richiesta di autorizzazione (appendice 5) da inviare all'AIFA come un IMP?

Sì, il Pe-IMP dovrà essere considerato nel fascicolo per la richiesta di autorizzazione da inviare all'AIFA come un IMP e i suoi costi sono a carico del promotore dello studio.

Q&A 3.7

In uno studio di fase II in aperto, in pazienti che ricevono il farmaco sperimentale associato al farmaco xx in commercio, in cui l'obiettivo dello studio è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione, come viene considerato il farmaco xx in questa associazione? IMP, Pe-IMP o ReT-NIMP?

Il farmaco xx in questa associazione viene considerato IMP.

Q&A 3.8

Nell'ambito di una farmacia ospedaliera, come devono essere gestiti l'Importazione e distribuzione del Farmaco Sperimentale?

La Farmacia ospedaliera può essere autorizzata all'importazione dei medicinali sperimentali, limitatamente agli studi no-profit, in base all'Art. 15, comma 2 del D.Lgs. 200/2007. A tal fine dovrà trasmettere all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti necessari, richiesti dal comma 1 del suddetto Articolo, almeno 60 giorni prima dell'avvio dell'importazione del medicinale. Se il farmaco proviene da un paese comunitario ed è in commercio con regolare AIC, il farmacista ospedaliero può importarlo senza ulteriori controlli dando per scontato il rispetto dei requisiti comunitari, tuttavia deve stabilire un accordo (agreement) con la Ditta produttrice per la comunicazione di eventuali problemi relativi ai lotti di produzione.

Non è necessario il rilascio del Nulla Osta Sanitario in caso di importazione di farmaci per sperimentazioni cliniche provenienti da Stati membri dell'Unione Europea.

Il farmacista ospedaliero ai sensi dell'art. 13, comma 4, terzo e quarto periodo del D.Lgs. 211/2003 deve attestare in un registro che ogni lotto di farmaco importato sia conforme alle disposizioni dell'articolo 13 del medesimo decreto.

Una volta ricevuto il farmaco, il farmacista ospedaliero, dovrà apporre l'etichetta in italiano conformemente all'annex 13 delle GMP, operazione consentita ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettera b) del D.Lgs. 200/2007, nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia. In accordo all'articolo 8, comma 4, del medesimo decreto il farmacista deve redigere un rendiconto di tale operazione.

Per quanto riguarda i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, anche se per sperimentazione clinica, essi sono soggetti ai controlli di stato ai sensi dell'art. 1 del DM 13 maggio 1999 e del DM 31 marzo 2008. In base a quest'ultimo decreto sono riconosciuti i controlli di Stato effettuati da parte dei laboratori ufficiali degli Stati facenti parte dell'UE.

In merito alla distribuzione del medicinale sperimentale, tale procedura, oltre a dover seguire i principi presenti nelle linee guida GCP-ICH che, al riguardo, richiamano le linee guida GMP, deve seguire anche quanto esposto nella linea guida del 7 marzo 2013 sulle *"buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano"*, basata sull'articolo 84 e 85 ter della Direttiva 2001/83/CE.

L'eventuale distributore del farmaco sperimentale, dovrà pertanto essere in possesso di un'autorizzazione rilasciata dalla regione o dalla provincia autonoma ovvero dalle altre Autorità competenti, individuate dalla legislazione delle regioni.

4 Etichettatura Farmaci sperimentali

Q&A 4.1

In Italia l'etichettatura dei Farmaci Sperimentali deve essere conforme ai requisiti standard Europei o deve soddisfare dei requisiti aggiuntivi?

In Italia l'etichettatura dei Farmaci Sperimentali deve rispecchiare i requisiti comunitari previsti dal Volume 4 di Eudralex *"Good Manufacturing Practice"*, Annex 13, art. 26-33.

Non sono previsti requisiti addizionali, ad eccezione del fatto che i contenuti delle indicazioni, esposte sull'imballaggio esterno, siano riportate in lingua italiana. In mancanza del confezionamento esterno tali indicazioni vanno riportate sul confezionamento primario, così come previsto dall'art. 14 del D.Lgs. 211/2003.

Q&A 4.2

Come deve essere l'etichettatura di un IMP/PeIMP con AIC e utilizzato nell'ambito delle indicazioni previste?

In questi casi, in accordo all'Annex 13 (art.32), in caso di utilizzo di un farmaco nell'ambito di una sperimentazione clinica (IMP/PeIMP), e secondo le indicazioni all'utilizzo previste dall'AIC, occorre integrare le informazioni già presenti sul confezionamento primario e secondario (lotto e data di scadenza), con nome del Promotore/CRO/Sperimentatore e numero/nome del trial che

consentano l'identificazione dello studio, del centro, dello sperimentatore. Anche se il farmaco è già in commercio, le informazioni aggiuntive previste dall'art.32 dell'Annex 13, sono fondamentali nel corso di uno studio clinico ai fini della tracciabilità, contabilità del farmaco e compliance al trattamento da parte del singolo paziente.

Q&A 4.3

Nel caso di un IMP/Pe-IMP con AIC ma utilizzato al di fuori delle indicazioni registrate, quali informazioni inserire? Occorre riscrivere lotto e scadenza anche se già indicate sul confezionamento secondario? Occorre etichettare anche il confezionamento primario?

Nel caso di una sperimentazione clinica con IMP/Pe-IMP con AIC ma utilizzato al di fuori delle indicazioni registrate, l'etichetta segue quanto esplicitato nei punti 26-30 dell'Annex 13. Resta la possibilità di semplificazione in accordo al punto 32 dell'Annex 13 nei casi previsti dall'art. 14 della Direttiva 2001/20/EC. Si precisa che dovranno essere aggiunte solo le informazioni richieste dall'Annex 13, non già presenti sul confezionamento del medicinale (ad es. lotto e scadenza non ci si aspetta vengano riscritti).

Q&A 4.4

Il cambio di denominazione del Promotore di uno studio clinico, deve essere comunicato tramite emendamento sostanziale notificato o è sufficiente una lettera informativa? In questo caso è necessario rietichettare tutto il farmaco già in uso nella sperimentazione, oppure si può utilizzare il farmaco già confezionato fino ad esaurimento e implementare il cambio di denominazione nei confezionamenti successivi?

In accordo al DM 21/12/2007, Appendice 4 Sez. 4, la variazione del Promotore è un emendamento sostanziale da notificare all'Autorità Competente e ai Comitati Etici interessati. Ciò premesso, nulla osta che il medicinale sperimentale possa essere riutilizzato purché ciò sia documentato e tracciato con la massima chiarezza ed in conformità all'Annex 13 – Vol 4 GMP. In particolare, per quanto riguarda l'etichettatura, questa dovrà riportare i riferimenti aggiornati e potrà essere effettuata da un farmacista presso il centro, in accordo al D.Lgs. 200/2007, Art. 8, Comma 3, lettera b).

5 Laboratori

Q&A 5.1

Un laboratorio privato di analisi chimica può svolgere analisi su campioni da sperimentazione clinica?

Per poter effettuare le analisi su campioni biologici in corso di sperimentazione clinica di fase II e III, l'eventuale centro necessita, in quanto struttura privata, di avere il riconoscimento di idoneità alla sperimentazione ai sensi del DM del 19 marzo 1998 "Riconoscimento di idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali". Tale riconoscimento deve essere rilasciato dalla ASL competente per il territorio. Pertanto è alla ASL che va fatta richiesta e che provvederà a rilasciare apposito riconoscimento, previa visita ispettiva che verrà ripetuta ogni 3 anni e previa approvazione da parte del Comitato Etico della ASL o di riferimento. Si fa presente che per approvazione da parte del Comitato Etico pubblico di riferimento è da intendersi il parere del CE

che ha approvato la sperimentazione. Si ricorda inoltre che la struttura deve essere accreditata all'SSN.

Ottenuta la delibera di riconoscimento di idoneità alla sperimentazione, questa deve essere notificata all'AIFA per l'inserimento nel registro dei laboratori idonei alla sperimentazione clinica. Per i laboratori che effettuano analisi per sperimentazioni cliniche di fase I è necessario seguire quanto previsto dalle Determine 809/2015 e 451/2016.

I laboratori privati non possono partecipare a sperimentazioni di fase IV.

6 Comitati Etici (CE)

Q&A 6.1

Per uno studio internazionale di Fase III, è stata trasmessa a tutti i Comitati Etici coinvolti e ad AIFA la prima comunicazione urgente per un emendamento.

L'implementazione dell'emendamento è stata immediata, senza una precedente autorizzazione da parte dell'Autorità Competente o parere del Comitato Etico (DM 21-Dic-2007, §4.2.8), al fine di garantire la protezione dei pazienti che partecipano allo studio. Adesso si è in procinto di completare la documentazione necessaria come da normativa, al fine di perfezionarne la relativa sottomissione alle parti di competenza.

Tra i nuovi documenti che verranno sottomessi, figura anche il documento di Consenso Informato.

Il Consenso Informato aggiornato in base all'emendamento, può essere nell'immediato sottoscritto dai pazienti che ad oggi sono già stati arruolati nello studio, senza aver ancora ottenuto autorizzazione da parte dell'Autorità Competente o parere del Comitato Etico?

Il consenso informato, quale parte integrante dell'emendamento urgente di safety, deve essere implementato nell'immediato senza aver ancora ottenuto autorizzazione da parte dell'Autorità Competente o parere del Comitato Etico in quanto deve essere considerato parte delle misure urgenti a tutela della sicurezza dei pazienti.

L'informazione ai pazienti deve essere fornita senza indugio, mediante il consenso stesso o con qualsiasi altro sistema che il promotore giudichi idoneo a salvaguardare i pazienti, senza attendere, in tale fase di urgenza, le autorizzazioni. Si ribadisce che ai sensi dell'art. 10, comma 1 lettera b) del D.Lgs. 211/2003, comunque, "Il promotore della sperimentazione informa immediatamente le autorità competenti e i comitati etici di tali fatti nuovi e delle misure adottate". Adeguata documentazione dovrà essere mantenuta al fine di attestare l'immediatezza di tale informazione.

Resta inteso che il promotore dovrà successivamente tener conto di tutte le richieste e determinazioni che il Comitato Etico e l'Autorità Competente potrebbero avanzare in fase di definitiva autorizzazione dell'emendamento.

7 Varie

Q&A 7.1

Qual'è la normativa di riferimento e la tipologia di documentazione da presentare all'autorità competente in Italia, nel caso in cui si voglia avviare uno studio clinico che preveda una dieta a basso contenuto calorico con l'assunzione di un integratore alimentare?

In Italia, l'AIFA è l'Autorità competente per le sperimentazioni cliniche dei medicinali e il Ministero della Salute è l'Autorità competente per gli integratori alimentari.

Per informazioni è possibile rivolgersi a "Ministero della salute, Direzione generale per l'igiene, la sicurezza alimentare e la nutrizione, Viale Giorgio Ribotta, 5-00144 Roma" (e-mail: sicurezza.alimenti@sanita.it).