

Sperimentazioni Cliniche

Ruolo e responsabilità dello Sponsor

Silvia Michelagnoli

Clinical Research Operation Manager

Clinical Research Unit
Italia



La ricerca

Scoprire, sviluppare e commercializzare prodotti innovativi per prevenire e curare le malattie e migliorare la qualità della vita





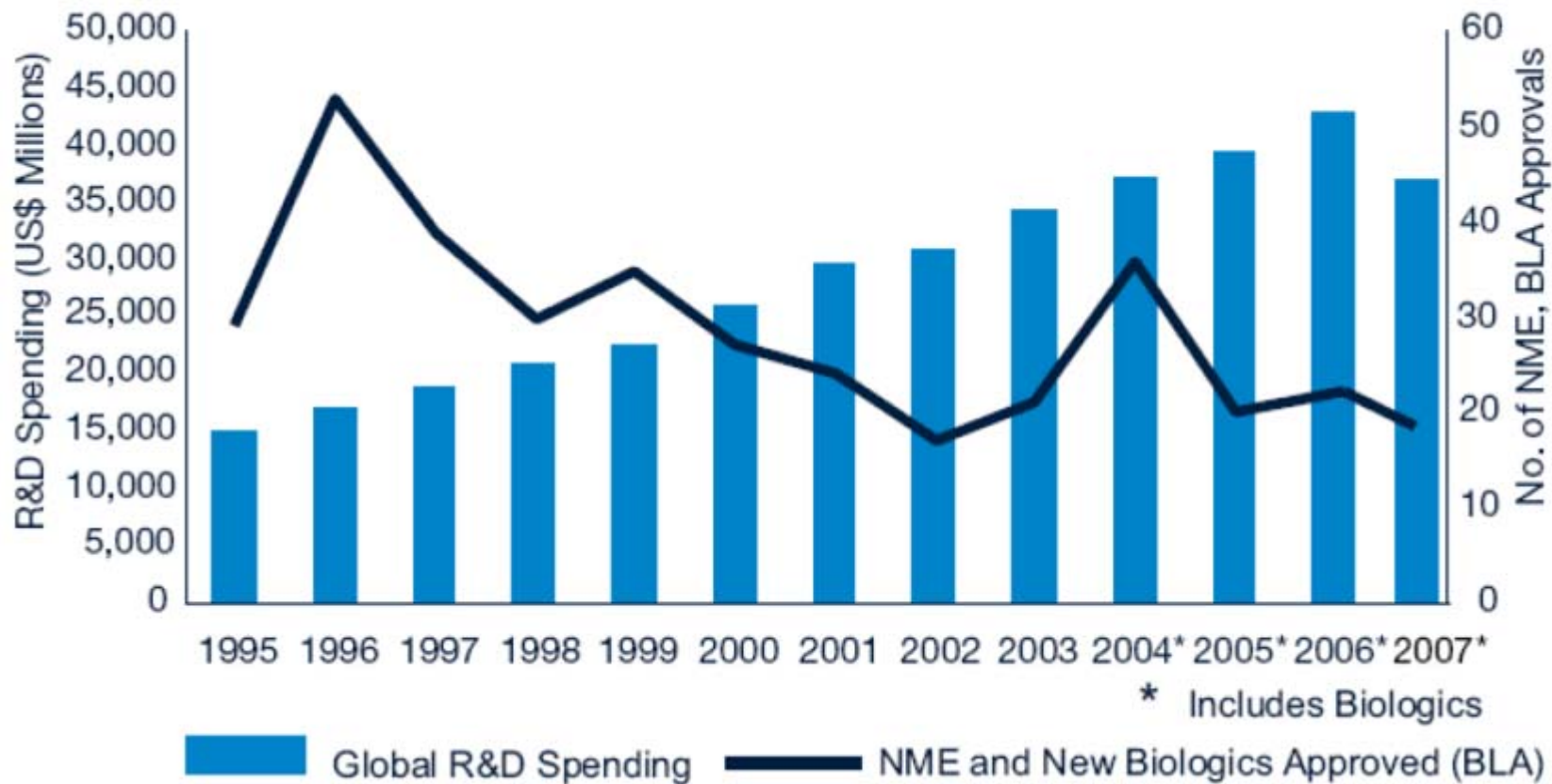
I costi della Ricerca e Sviluppo

- **Tempo medio di sviluppo:**
circa 8-10 anni (5-7 anni in clinica).
- **Costo medio di sviluppo:**
circa 900 milioni di Euro.
- **Probabilità di successo:**
ogni 5000 molecole valutate in laboratorio solo 5 vengono studiate nell'uomo e solo una entra in farmacia.





Costi e produttività di R&D





INNOVAZIONE TERAPEUTICA

● INNOVAZIONE TERAPEUTICA:

Un farmaco che apre una nuova classe terapeutica e offre al paziente un beneficio clinico superiore rispetto al trattamento esistente

● Indicazioni

- ▶ bisogni assoluti
- ▶ bisogni residuali

● Popolazioni

- ▶ selezionate

● Variabili

- ▶ rilevanti

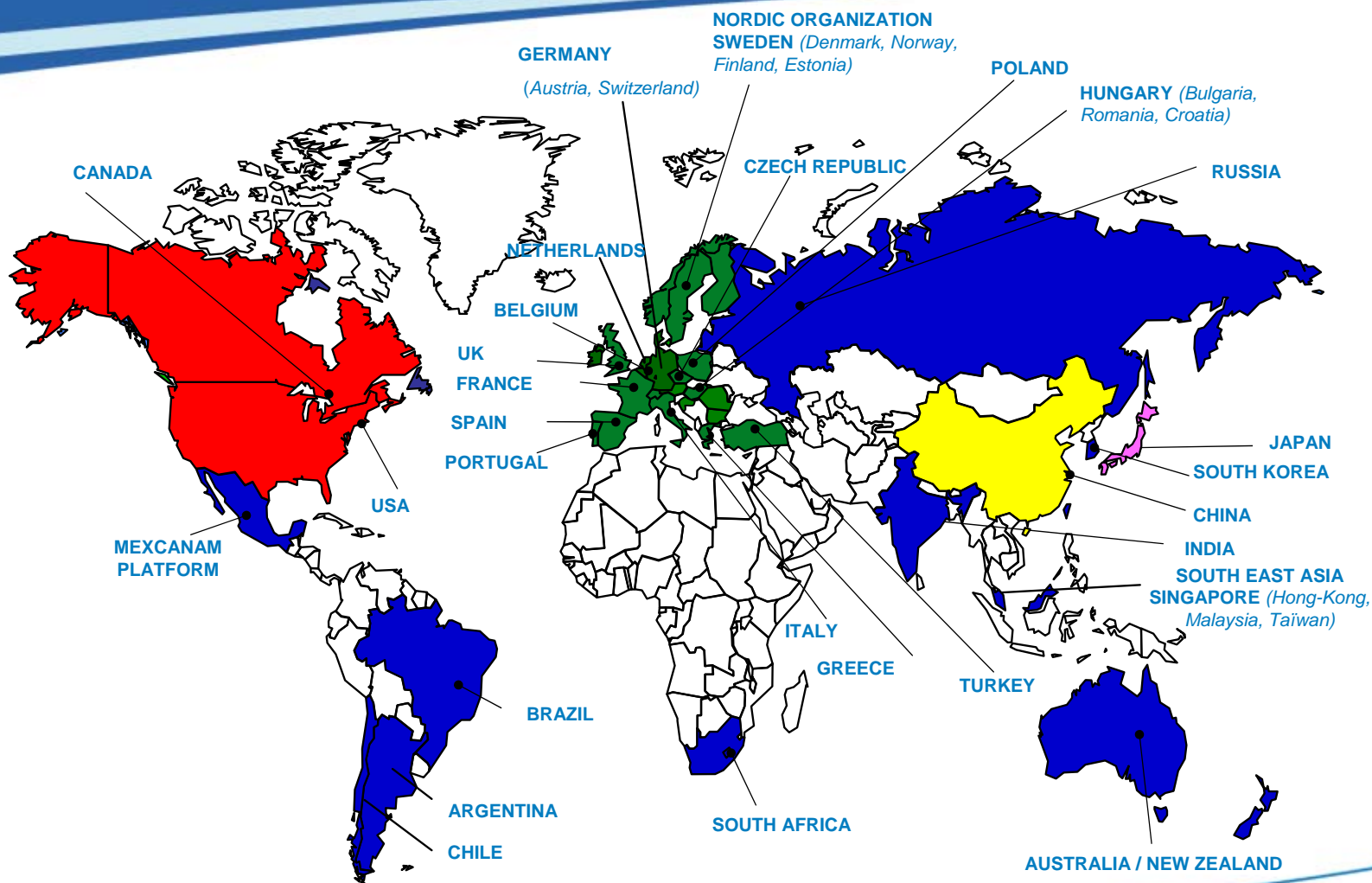
● Confronti

- ▶ terapia di riferimento
- ▶ superiorità





R&D: a worldwide organization





CRU: a worldwide competition....

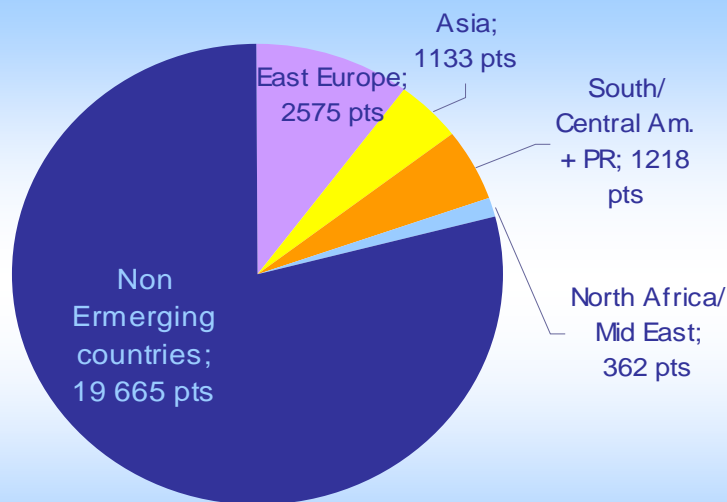
Proportion of treated patients by area

Emerging countries

21%

5288 pts

2007



Eastern Europe
North Africa/Middle East

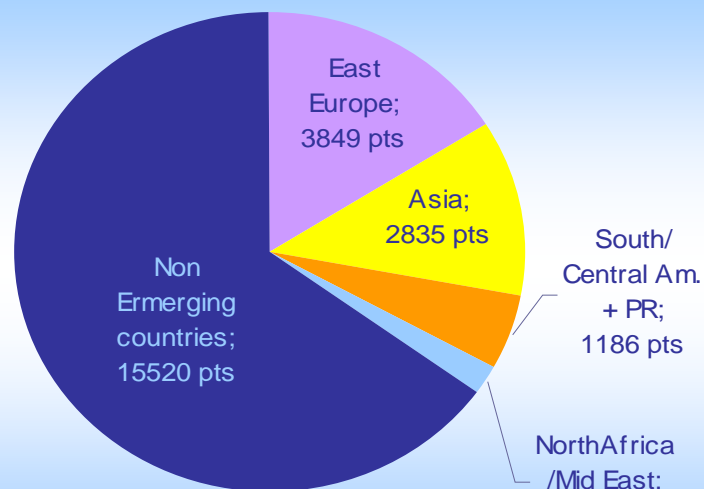
Asia
Non emerging countries

Emerging countries

35%

8348 pts

2008



South/Central America + US (PR)

North Africa /Mid East;



Le aree della competizione

AFFIDABILITA'

QUANTITA'
n° di pazienti
studiati

QUALITA'
dei dati
prodotti

TEMPI
di esecuzione
delle ricerche





Decreto Legislativo 24 giugno 2003, N. 211

I risultati delle sperimentazioni condotte
in difformità alle
norme di buona pratica clinica
non sono presi in considerazione
ai fini dell'autorizzazione all'immissione in
commercio”





ICH-GCP 5. SPONSOR

- 5.1 Quality Assurance e Controllo di Qualità
- 5.2 Organizzazione di Ricerca a Contratto (CRO)
- 5.3 Consulenza Medica
- 5.4 Progettazione dello Studio
- 5.5 Gestione dello Studio, Gestione dei Dati e Conservazione della Documentazione e comitato indipendente
- 5.6 Selezione dello Sperimentatore
- 5.7 Attribuzione delle Responsabilità
- 5.8 Indennizzo per i Soggetti e per gli Sperimentatori
- 5.9 Accordi Finanziari
- 5.10 Notifica/Domanda di Autorizzazione alle Autorità Regolatorie
- 5.11 Conferma della Revisione da parte dell'IRB/IEC
- 5.12 Informazioni sul/i Prodotto/i in Studio
- 5.13 Produzione, Confezionamento, Etichettatura e Codifica del/i Prodotto/i in Studio
- 5.14 Fornitura e Gestione del/i Prodotto/i in Studio
- 5.15 Accesso alla Documentazione
- 5.16 Informazioni sulla Sicurezza
- 5.17 Segnalazione delle Reazioni Avverse da Farmaci
- 5.18 Monitoraggio
- 5.19 Verifica
- 5.20 Non Conformità
- 5.21 Conclusione Anticipata o Sospensione dello Studio
- 5.22 Rapporti su Sperimentazione/Studio Clinico
- 5.23 Studi Multicentrici





Assicurazione & controllo di qualità

5.1 Assicurazione e Controllo di Qualità

5.1.1 Lo sponsor ha la responsabilità di adottare e mantenere sistemi di assicurazione della qualità e di controllo di qualità per mezzo di SOP scritte, al fine di garantire che le sperimentazioni siano condotte ed i dati vengano prodotti, documentati (registrati) e riportati conformemente a quanto stabilito dal protocollo, dalla GCP e dalle disposizioni normative applicabili.

5.1.2 Lo sponsor ha la responsabilità di assicurare il rispetto degli accordi sottoscritti con tutte le parti interessate, al fine di garantire l'accesso diretto (vedi 1.21) in tutte le sedi della sperimentazione ai dati/documenti originali ed ai rapporti dello studio, allo scopo di consentire la funzione di monitoraggio e di verifica da parte dello sponsor stesso e l'ispezione da parte delle autorità regolatorie nazionali ed estere.

5.1.3 Il controllo di qualità deve essere effettuato durante ogni fase della gestione dati al fine di garantire l'attendibilità e la corretta elaborazione degli stessi.

5.1.4 Gli accordi sottoscritti dallo sponsor con lo sperimentatore/istituzione e qualsiasi altra parte coinvolta nella sperimentazione clinica devono essere per iscritto nel protocollo o in un accordo separato.



Assicurazione di qualità (QA) & Controllo di qualità (QC)

Cosa si intende per qualità ?

● **“Qualità significa conformità a requisiti”**

Crosby 1979

Quali sono i requisiti per la qualità nella sperimentazione clinica ?

● **Protocollo clinico, GCP, legislazione vigente**



Assicurazione di qualità (QA) & Controllo di qualità (QC)

- E' responsabilità dello Sponsor adottare e mantenere sistemi di **assicurazione di qualità e di controllo di qualità** per mezzo di **PROCEDURE OPERATIVE STANDARD** scritte (SOP) che garantiscano che le sperimentazioni cliniche siano condotte e i dati prodotti, registrati e riportati in conformità a quanto stabilito nel PROTOCOLLO, GCP, legislazione vigente

Che differenza c'è tra Quality Assurance e Quality Control ?

1.46 Assicurazione della Qualità (QA)

Tutte quelle azioni pianificate e sistematiche che vengono predisposte per garantire che lo studio sia condotto e che i dati siano prodotti, documentati (registrati), e comunicati nel rispetto della GCP e delle disposizioni normative applicabili.

1.47 Controllo di Qualità (QC)

Le tecniche e le attività operative realizzate nell'ambito del sistema di assicurazione della qualità per verificare che vengano rispettati i requisiti di qualità nelle attività relative allo studio.



anofi aventis

Because health matters



Quality assurance: SOPs in S-A

- **84 SOPs Internazionali** sullo sviluppo clinico
- **20 Local SOPs italiane**





PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

Displayed rows: 12

ICD	Monitoring					search	
Function	Domain		Quality Document Title	Information Letter	Effective Date	QD Reference	SD
ICD	Monitoring		Selecting Potential Investigators and Study Sites	03 27 39	08-DEC-2008	QSOP-002100 WW-CLIN-MO-SOP-0003	▶
ICD	Monitoring		Performing the Study Site Initiation	50	28-JAN-2010	QSOP-002101 WW-CLIN-MO-SOP-0004	▶
ICD	Monitoring		Conducting and Reporting a Routine Monitoring Visit	03 39 51	01-FEB-2010	QSOP-002102 WW-CLIN-MO-SOP-0005	▶
ICD	Monitoring		Closing a Clinical Trial at a Study Site	44	29-JUL-2009	QSOP-002103 WW-CLIN-MO-SOP-0006	▶
ICD	Monitoring		Preparing, Approving and Dispatching a Monitoring Plan	47	09-NOV-2009	QSOP-002104 WW-CLIN-MO-SOP-0074	▶
ICD	Monitoring		Focused and Random Source Data Verification in all Clinical Trials		30-OCT-2008	QSOP-002099 WW-CLIN-MO-GUI-0104	
ICD	Monitoring		Focused and Random Source Data Verification in all Clinical Trials UPDATED	56	01-AUG-2010	QSOP-002099 WW-CLIN-MO-GUI-0104	▶
ICD	Monitoring		CRO Study Site Selection Process For Clinical and Exploratory Pharmacology Trials	49	10-DEC-2009	QSOP-002106 WW-CLIN-MO-SOP-0101	▶
ICD	Monitoring		Organizing Monitoring Team Training & Investigator's Meetings	52	01-MAR-2010	QSOP-002105 WW-CLIN-MO-SOP-0094	▶
ICD	Monitoring		Monitoring Activities and Tools	51	01-FEB-2010	QGUI-002098 WW-CLIN-MO-GUI-0096	▶
ICD	Monitoring		Set up and Support Activities for e-CRF Clinical Trials		28-APR-2008	QSOP-002107 WW-CLIN-MO-SOP-0152	▶
ICD	Monitoring		Guideline for Monitoring Activities for Clinical and Exploratory Pharmacology (CEP)	52	01-MAR-2010	QGUI-002989	▶



Quality assurance & quality Control

- Lo sponsor ha la responsabilità di assicurare **accordi scritti** tra le parti al fine di **garantire l'accesso diretto** ai dati/documenti originali ed ai rapporti dello studio allo scopo di consentire il **MONITORAGGIO, GLI AUDIT e le ISPEZIONI NAZIONALI ED ESTERE** in qualsiasi momento dello studio
- Gli accordi scritti possono essere nel protocollo, nel contratto con l'ospedale, in altri accordi (per il paziente nel consenso informato).





Organizzazioni di ricerca a contratto

5.2. Organizzazione di Ricerca a Contratto (CRO)

5.2.1 Lo sponsor può demandare alcuni o tutti i compiti e le funzioni a lui spettanti in materia di sperimentazione ad una CRO facendosi comunque carico della responsabilità finale per la qualità e l'integrità dei dati relativi alla sperimentazione stessa. La CRO ha il compito di adottare sistemi di assicurazione della qualità e di controllo di qualità. **Responsabilità finale: Sponsor**

5.2.2 Tutti i compiti e le funzioni inerenti la sperimentazione demandati ed assunti da una CRO devono essere specificati per iscritto. **Accordi scritti**

5.2.3 Tutti i compiti e le funzioni inerenti la sperimentazione che non vengono specificatamente demandati ed assunti da una CRO sono di competenza dello sponsor stesso.

5.2.4 Ogni riferimento allo sponsor nella presente linea guida è egualmente applicabile ad una CRO laddove questa abbia assunto i compiti e le funzioni dello sponsor inerenti la sperimentazione.

La CRO ha gli stessi obblighi



Nuovo decreto per le CRO

28-11-2008

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 279

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 31 marzo 2008.

Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Decreta:

Art. 1.

Ambito di applicazione

1. Il presente decreto stabilisce i requisiti minimi di cui devono essere in possesso le organizzazioni private di cui all'art. 20, comma 3 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, di seguito definite organizzazioni di ricerca a contratto (CRO).





Personale qualificato per

5.3 Consulenza Medica

Lo sponsor deve reclutare personale qualificato facilmente accessibile per ottenere consulenza riguardo a questioni o problematiche di carattere medico concernenti la sperimentazione. Qualora necessario, consulenti esterni possono essere nominati a tal proposito.

5.4 Progettazione dello Studio

5.4.1 Lo sponsor deve reclutare personale qualificato (ad esempio esperti in biostatistica, farmacologi clinici e medici) nella misura necessaria, durante tutte le fasi della sperimentazione, dalla progettazione del protocollo e delle CRF, dalla pianificazione delle analisi all'esame ed alla redazione di rapporti intermedi e finali riguardanti la sperimentazione.

5.5 Gestione dello Studio, Gestione dei Dati e Conservazione della Documentazione

5.5.1 Lo sponsor deve avvalersi di personale qualificato per la supervisione dell'effettuazione della sperimentazione, della gestione e verifica dei dati, per lo svolgimento di analisi statistiche e per la preparazione di rapporti sulla sperimentazione.





Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC)

5.5.2 Lo sponsor può prendere in considerazione l'istituzione di un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC) per valutare l'andamento di una sperimentazione clinica, ivi inclusi i dati relativi alla sicurezza e gli esiti di efficacia critici ad intervalli idonei, e consigli lo sponsor su proseguire, modificare o interrompere una sperimentazione. L'IDMC deve disporre di procedure scritte e conservare registrazioni scritte di tutte le sue riunioni.

Timelines for next Data Monitoring Committee (DMC) meeting #3




The 3rd DMC meeting is planned on **8 June 2009**. For the purpose of this DMC meeting:

-  The Safety DMC reports will include all randomized patients with at least one cycle completed on March 23, 2009.
-  All DRFs must be resolved in the e-CRF by **15 May 09** to allow a **Database extraction on Monday, 18 May 09**.

Key study milestone: **Interim Analysis (IA)** of Overall survival



As per protocol, this **IA** is planned when **205 Death events** have occurred.

-  Based on current statistical prediction of occurrence of 205th death, data cut off for IA ~ **Mid-May / Early June 2009**

Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC)

Outcome of Data Monitoring Committee (DMC) meeting held on June 8



DMC members reviewed the unblinded safety data of the first 328 patients treated at the time of cut-off date (Mar 23rd 2009) and recommended to **continue the study without study protocol amendment**.



Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC)

Study

COMPOUND:

A Multinational, Randomized, Double-Blind Study, Comparing the Efficacy t Once Every 2 Weeks versus Placebo in Patients Treated with Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer

Dear Investigator of study,

As announced in the last Newsletter, the meeting of the Data Monitoring Committee (DMC) for the interim analysis (IA) of study has been held on 9 Sep 2009. As per study protocol, this IA was performed for the purpose of futility and overwhelming efficacy based on the occurrence of 205 death events (40% information fraction).

The DMC members reviewed the preliminary unblinded efficacy data of the first 427 patients randomized at the time of cut-off date (23 May 2009). Unblinded safety data of the first 393 treated patients was also reviewed.

The DMC members recommended to stop the trial for futility based on the predefined boundary rules.

The DMC recommendation includes to stop the study randomization and to unblind the patients' treatment. The IVRS is being inactivated for randomization today and consequently no more patient will be enrolled in study.



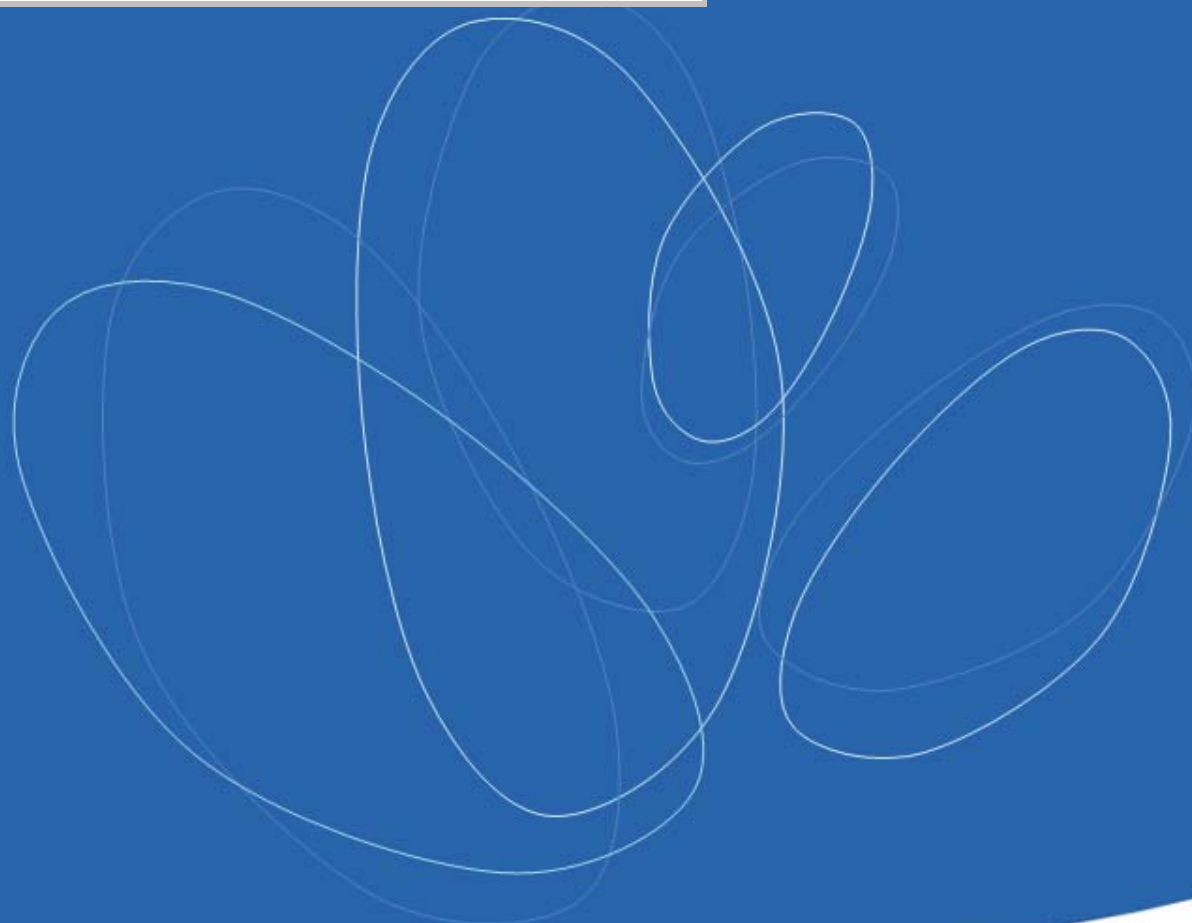


Gestione dello studio, dei dati, dei documenti

- **Per i sistemi elettronici di elaborazione dei dati, di inserimento a distanza lo sponsor deve garantire:**
 - ▶ Che il sistema sia validato (precisione, completezza e affidabilità)
 - ▶ SOP per l'utilizzazione del sistema
 - ▶ Audit trail (tenere traccia di tutte le modifiche)
 - ▶ Accesso riservato solo a persone autorizzate
- **Lo sponsor deve utilizzare un codice di identificazione univoco che permetta l'identificazione di tutti i dati riportati per il singolo soggetto**



Selezione del centro



5.6 Selezione del centro



- **Fornire adeguate informazioni e dare il tempo necessario**
 - ▶ Protocollo di studio
 - ▶ Brochure del Farmaco (IB)
- **Valutare l'adeguatezza e l'organizzazione del centro, e/o identificare i problemi del centro, le possibili soluzioni**
- **Verificare la possibilità di un adeguato reclutamento ed ottenere una stima realistica del numero di pazienti**
- **Ottenere l'accordo scritto su:**
 - ▶ Conduzione dello studio nel rispetto di GCP, Protocollo, normative
 - ▶ Permettere il monitoraggio, audit e ispezioni,
 - ▶ Conservazione documenti essenziali fino a nuova disposizione dello sponsor (Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200)



Selezione del centro

DISPONIBILITA'
di pazienti

QUALITA'
dei dati prodotti

TEMPI
di esecuzione
delle ricerche





Selezione del centro

GLI ELEMENTI CHIAVE

LO STAFF DEDICATO

Ruoli, responsabilità e deleghe

I PROCESSI

Rapporti con il Comitato Etico
i Medici di Base,
gli altri reparti, il CRA (r)

GLI STRUMENTI A DISPOSIZIONE

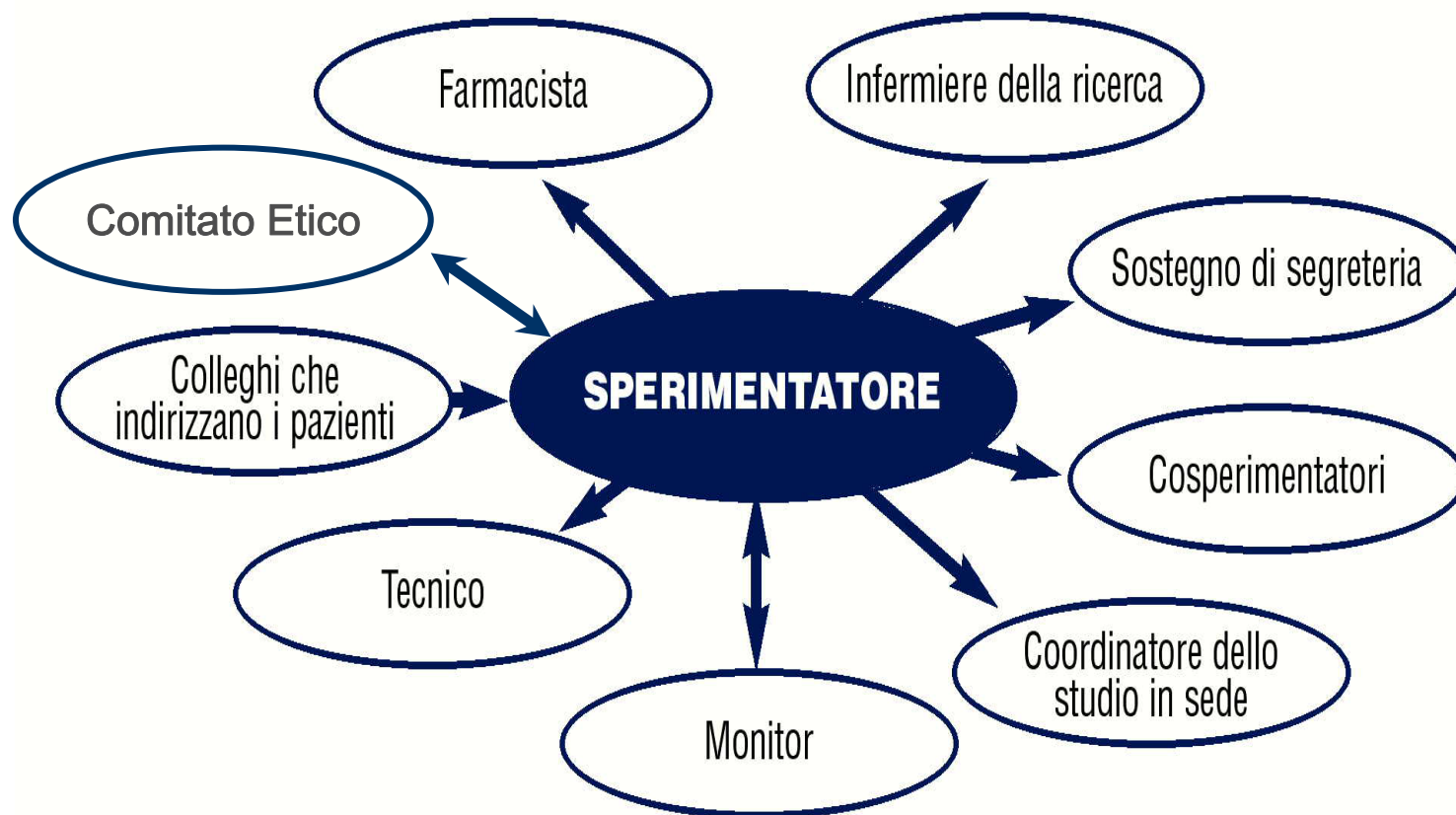
Adeguati, utilizzati e controllati





Selezione del centro

IL TEAM DI RICERCA





Selezione del centro

● **Strutture adeguate:**

Spazio per

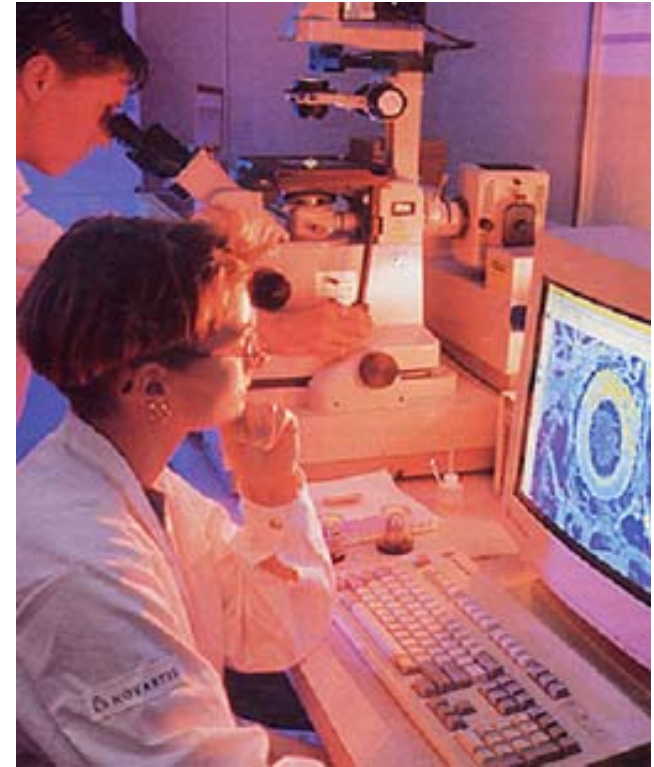
- ✓ Colloqui con i pazienti, CRA, Audit
- ✓ Fare prelievi o altri esami richiesti
- ✓ Compilazione CRF, ecc
- ✓ Archiviazione documenti
- ✓ Conservazione del farmaco



Criteri per l' idoneità di un centro ad una sperimentazione

● Strumentazioni

- Ci sono e sono funzionanti
- Chi le gestisce e le mantiene
- Utilizzo fuori orario
- Liason con altri reparti



● Linee telefoniche per:

- ☑ E-CRF
- ☑ IVRS
- ☑ Palmari





Selezione del centro

● **Esami di Laboratorio/ Strumentali**

- ☑ **Chi li esegue ?**
- ☑ **Quanto dista il laboratorio ?**
- ☑ **Quanto durano gli esami ?**
- ☑ **Come rientrano le informazioni allo sperimentatore ?**





Selezione del centro

Quali sono i criteri per valutare l'idoneità del centro?

- Qualifiche dello sperimentatore
- Training ed esperienza
- Risorse adeguate: Staff, Tempo
- Interesse e motivazione
- Strutture adeguate
- Strumentazione e Funzioni di supporto
- Casistica



● Debarment List

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/FDADebarmentList/default.htm>





Department list / declaration

- **Lo Sperimentatore assicura e garantisce, anche ai sensi dell'Art. 6.1.2.6 dell'Allegato 1 del DM 21/12/2007, che, né lui né i Collaboratori si trovino in una qualsiasi delle seguenti situazioni:**
 - ▶ sotto indagine o procedura
 - ▶ dequalificati, radiati, esclusi, espulsi o interdetti dalla conduzione di una sperimentazione clinica
 - ▶ giudicati colpevoli di negligenza professionale nella condotta di sperimentazioni cliniche.
- **Lo Sperimentatore conferma che non sussiste alcun conflitto d'interessi tra lui ed il Promotore**
- **In ottemperanza al succitato DM 21/12/2007, ai disposti della FDA lo Sperimentatore ed i Collaboratori devono compilare e consegnare al Promotore la dichiarazione di assenza d'interesse finanziario (*Financial Disclosure*)**





Selezione del centro

Come ottenere una stima realistica dei pazienti?

- il piano di attivazione ed il tempo a disposizione per l'arruolamento
- la tipologia di pazienti (es. de novo) e criteri di inclusione ed esclusione
- la patologia: acuta/cronica
- I trattamenti standard utilizzati dal centro
- la gravità della patologia
- la stagionalità della patologia
- i periodi di ferie con le visite da protocollo
- le possibili strategie di arruolamento
- i registri o i database a disposizione nel reparto
- il network interno all'ospedale e sul territorio
- la competizione con altri studi





Reclutamento dei pazienti

E' IMPORTANTE SAPERE CHE...

...l'incapacità di arruolare i pazienti può invalidare un intero studio e pregiudicare la partecipazione del centro e quella dell'Italia a studi futuri





Selezione del centro

5.6 Selezione dello Sperimentatore

5.6.1 Lo sponsor è responsabile della selezione dello sperimentatore/istituzione. Ogni sperimentatore deve essere qualificato, per preparazione ed esperienza e deve possedere le risorse necessarie (vedi 4.1, 4.2) per poter condurre adeguatamente la sperimentazione per la quale è stato selezionato. Qualora si organizzi un comitato di coordinamento e/o si proceda alla selezione di uno sperimentatore coordinatore in sperimentazioni multicentriche, l'organizzazione e/o la selezione è di competenza dello sponsor.

5.6.2 Prima di sottoscrivere un accordo con uno sperimentatore/istituzione per la effettuazione di una sperimentazione, lo sponsor deve fornire allo sperimentatore/istituzione il protocollo e la versione aggiornata del Dossier per lo Sperimentatore e deve lasciare allo stesso il tempo necessario per esaminare il protocollo e tutte le informazioni fornite.

5.6.3 Lo sponsor deve ottenere l'accordo dello sperimentatore/istituzione su:

- a) effettuare la sperimentazione conformemente a quanto stabilito dalla GCP, dalle disposizioni normative applicabili (vedi 4.1.3) e dal protocollo concordato con lo sponsor e che ha ricevuto approvazione/parere favorevole dall'IRB/IEC (vedi 4.5.1);
- b) rispettare le procedure in materia di registrazione/trasmissione dei dati;
- c) permettere il monitoraggio, la verifica e le ispezioni (vedi 4.1.4) e
- d) conservare i documenti essenziali riguardanti la sperimentazione fino a quando lo sponsor non informi lo sperimentatore/istituzione che tale documentazione non gli è più necessaria (vedi 4.9.4 e 5.5.12).

Lo sponsor e lo sperimentatore/istituzione devono firmare il protocollo o un documento alternativo al fine di confermare tale accordo.



sanofi aventis

Because health matters



Attribuzione delle responsabilità

5.7 Attribuzione delle Responsabilità

Prima di dare inizio ad uno studio, lo sponsor deve definire, stabilire e ripartire tutti gli obblighi e le funzioni relativi alla sperimentazione stessa.

Position	Name	Location	Phone number	From (date)	To (date)
Clinical Study Director		Croix-de-Berny France		17-nov-09	
Business Support		Croix-de-Berny France		17-nov-09	
International Clinical Trial Manager(s)		Croix-de-Berny France		17-nov-09	
Business Support		Croix-de-Berny France		17-nov-09	30-dic-09
Business Support		Croix-de-Berny France		05-gen-10	
Study Data Manager					
Study Data Manager					
Record Manager					
Global Safety Officer					
Clinical Area Support Officer					
Project Leader (Biostat)					
Study Biostatistician					
Study Biostat programmer					
Clinical Study Planner or Clinical Planning Manager for CEP trials					
Supply Chain Trial Manager					
Regulatory Development Representative					
Regulatory Development Representative					
Regulatory Development Representative					
DMPK representative					
Project Leader (BSI-201)		Great Valley US		16-feb-10	
Others					

Country	Position	Name	Phone number	Fax number	From (date)	To (date)
ITALY	Regional CPL				19-gen-10	
ITALY	Local Study Monitor				20-gen-10	
ITALY	Monitor/ CRA					
ITALY	Business support/ Secretary					
ITALY	Investigational Product Manager				17-nov-09	
ITALY	CTA Regulatory Manager (if applicable)					
ITALY	Clinical Safety Officer (CSO)				9-feb-10	

Master per coordinatori di sperimentazioni cliniche / data manager
13 luglio 2010



sanofi aventis

Because health matters



Delegation of Duties & Authorized Signatures Form



QSD-002056

Page 1 of 2

Product Code:	<input type="text"/>	Study Site Reference:	<input type="text"/>
Study Code / Name:	<input type="text"/>	Country:	<input type="text"/>

I, the undersigned , have understood that I can delegate any of the following duties although I acknowledge that I remain ultimately responsible for the conduct of the clinical trial at my site.

Principal Investigator Signature:	<input type="text"/>	Date:	<input type="text"/>
--	----------------------	--------------	----------------------

I delegate the following trial-related duties:	
1. Fully informing the subject of all pertinent aspects of the study and obtaining informed consent	8. Signing the Case Report Form and DRF, if any
2. Making trial-related medical decisions	9. Collecting/ reporting AE and SAE information
3. Performing critical trial-related procedures	10. If other, please specify
4. Instructing each subject on the correct use of the Investigational Product	11. If other, please specify
5. Handling Investigational Product and keeping records	12. If other, please specify
6. Sampling blood or urine and handling biological samples	13. If other, please specify
7. Entering data on the Case Report Form and DRF	14. If other, please specify

Study Code / Name:		Study Site Reference:								
Name	Function	Trial-related duties	Involvement		Initials / signature*		Curriculum vitae		Principal Investigator's initials / signature	
			From	to			YES	NO		

Master per coordinatori di sperimentazioni cliniche / data manager
13 luglio 2010





Indennizzo per i soggetti e gli sperimentatori

5.8 Indennizzo per i Soggetti e per gli Sperimentatori

5.8.1 Lo sponsor deve, se stabilito dalle disposizioni normative applicabili, provvedere ad assicurare o a garantire (mediante copertura legale e finanziaria) lo sperimentatore/istituzione contro richieste di indennizzo derivanti dalla conduzione della sperimentazione, con l'esclusione di quei reclami imputabili a imperizia, imprudenza e/o negligenza.

5.8.2 Le polizze e le procedure assicurative dello sponsor devono contemplare, secondo quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili, i costi per il trattamento medico dei soggetti sottoposti a sperimentazione qualora si verificassero complicanze causate dalla sperimentazione.

5.8.3 Quando i soggetti dello studio ricevono l'indennizzo spettante loro, il metodo e le modalità di pagamento dovranno essere conformi a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili.





DECRETO 14 luglio 2009 n. 213.

Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

- Definisce il modello standard di certificato assicurativo da presentare al comitato etico, redatto in lingua italiana, che faccia esplicito riferimento allo studio proposto
- Definisce i massimali
- Esclude la franchigia opponibile a terzi danneggiati
- Specifica che il risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, per l'intero periodo della stessa, deve coprire la responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore, senza esclusione dei danni involontariamente cagionati in conseguenza di un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza o imperizia, purché si siano manifestati entro i periodi indicati.





DECRETO 14 luglio 2009 n. 213.

Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

- Definisce i termini previsti per la manifestazione dei danni non possono essere inferiori rispettivamente a 24 e 36 mesi dalla data di conclusione della sperimentazione. Per le sperimentazioni su minori, terapie geniche, terapie cellulari e radiofarmaci, tale estensione deve prevedere una copertura di almeno 10 anni.
- Definisce i danni oggetto della copertura assicurativa





Accordi Finanziari

5.9 Accordi Finanziari

Gli aspetti finanziari riguardanti la sperimentazione devono essere documentate in un accordo sottoscritto tra lo sponsor e lo sperimentatore/istituzione.

Gli accordi finanziari devono essere stipulati prima dell'inizio della sperimentazione presso il centro.

DL n. 200 Novembre 2007

- Per le sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al presente decreto non sono consentiti accordi finanziari diretti tra il promotore e lo sperimentatore. Tali accordi possono essere stipulati solo con l'amministrazione della struttura ove opera lo sperimentatore





Notifica/domanda di autorizzazione

5.10 Notifica/Domanda di Autorizzazione alle Autorità Regolatorie

Prima di dare inizio alla sperimentazione clinica lo sponsor (o lo sponsor ed lo sperimentatore, se stabilito dalle disposizioni normative applicabili) deve sottoporre tutte le richieste necessarie all'attenzione delle autorità regolatorie affinché queste possano esaminarla, accettarla e/o dare l'autorizzazione ad iniziare la sperimentazione, secondo quanto richiesto dalle disposizioni normative applicabili. Qualsiasi notifica/presentazione deve essere datata e deve contenere le informazioni sufficienti per l'identificazione del protocollo.

5.11 Conferma della Revisione da parte dell'IRB/IEC

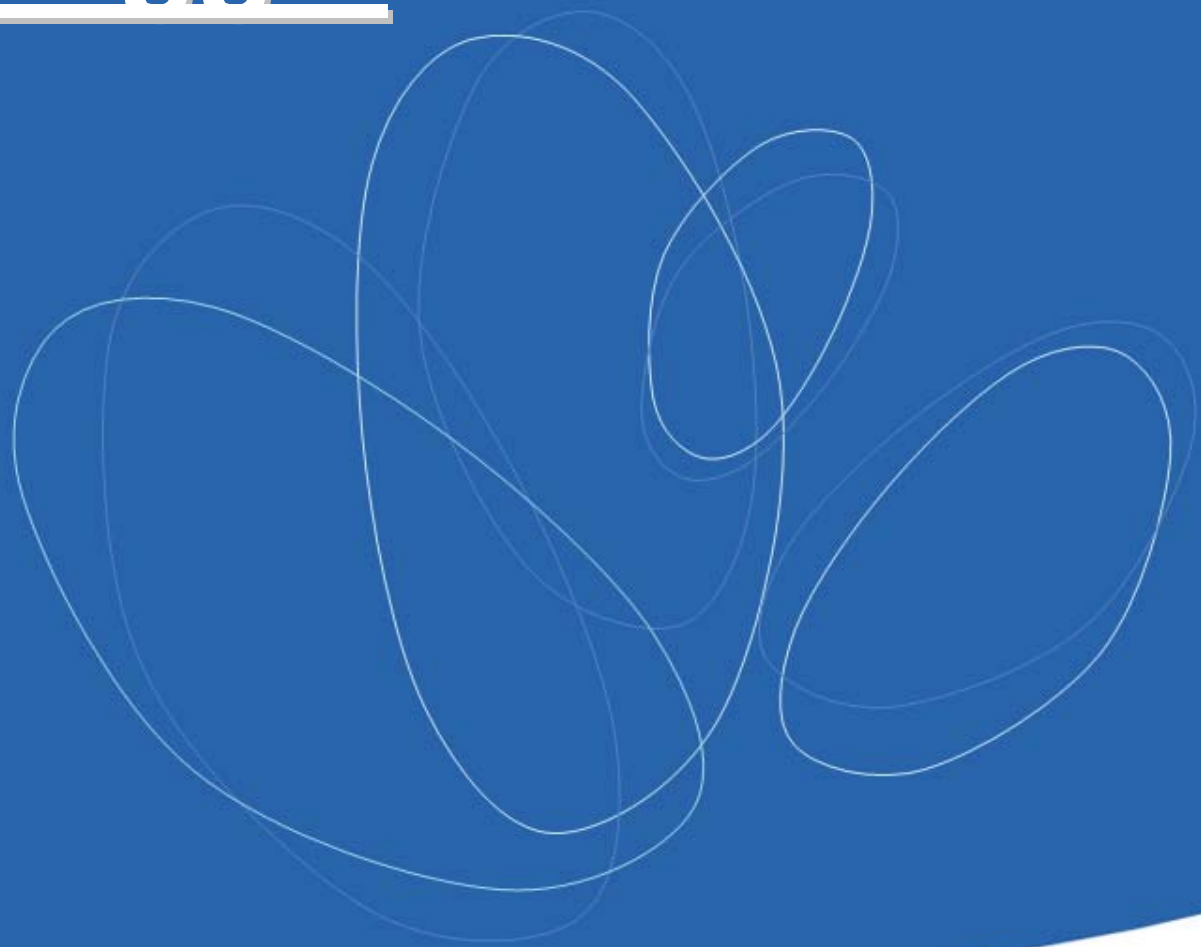
5.11.1 Lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione:

- a) Il nome e l'indirizzo dell'IRB/IEC dello sperimentatore/istituzione.
- b) La dichiarazione emessa dall'IRB/IEC riguardo alla propria conformità, da un punto di vista organizzativo ed operativo, alla GCP, alle leggi e alle disposizioni normative applicabili.
- c) L'approvazione/opinione favorevole documentata dell'IRB/IEC e, qualora venga richiesto dallo sponsor, una copia del protocollo vigente, il/i modulo/i per il consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta da fornire ai soggetti, le procedure per il reclutamento degli stessi, la documentazione relativa ai pagamenti ed ai risarcimenti dei quali possono avvalersi i soggetti e qualsiasi altro documento che l'IRB/IEC possa aver richiesto.

5.11.2 Qualora l'IRB/IEC vincoli la propria approvazione/opinione favorevole alla/e modifica/che di qualsiasi aspetto della sperimentazione, come ad esempio la/e modifica/che del protocollo, del modulo per il consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta da fornire ai soggetti e/o altre procedure, lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione una copia della/e modifica/che apportata/e e dovrà conoscere la data in cui l'approvazione/opinione favorevole è stata espressa dall'IRB/IEC.



Il monitoraggio



Lo scopo del monitoraggio è verificare che:

I diritti e la salute
dei soggetti
siano protetti



I dati dello studio
siano accurati,
completi e
verificabili dai
documenti
originali

La conduzione dello studio sia in accordo con il
protocollo, le GCP e le normative vigenti



Il monitoraggio

IL RESPONSABILE DEL MONITORAGGIO (CRA)

- Deve essere nominato dallo sponsor
- Aver avuto un training appropriato
- Avere conoscenze scientifiche e cliniche adeguate
- Conoscere approfonditamente:
 - GCP
 - SOPs
 - Tutti gli aspetti dello studio
 - Tutte le norme regolatorie richieste



Il monitoraggio

Quanto frequenti devono essere le visite al centro?

- Prima dell'inizio dello studio (pre-studio e inizio studio)
- Durante lo studio, periodicamente, in base all'obiettivo, la finalità, la complessità di studio ed alla velocità di arruolamento
- Al termine dello studio (Visita di chiusura)



Dopo ogni visita il CRA è tenuto a fare:

- **UN RAPPORTO DI MONITORAGGIO** → revisione dello sponsor
- **UNA COMUNICAZIONE UFFICIALE** allo sperimentatore su deviazioni dal protocollo, GCP e normative non compliance, indicando possibili azioni correttive per prevenire il ripetersi delle deviazioni.



Il monitoraggio

- All'inizio dello studio solitamente il responsabile del monitoraggio (CRA) riceve un documento scritto con le attività di monitoraggio

MONITORING PLAN

- PATIENT RECRUITMENT
- SITE SELECTION REQUIREMENTS
- MONITORING TEAM AND SITE STAFF TRAINING
- SITE INITIATION REQUIREMENTS
- MONITORING VISIT FREQUENCY
- STUDY-SPECIFIC MONITORING GUIDELINES AND PRIORITIES
- SOURCE DATA VERIFICATION (SDV)
- CENTRALIZED TRIAL ACTIVITIES
- SAFETY REQUIREMENTS
- CASE REPORT FORM (CRF)
- INVESTIGATIONAL PRODUCT (IP)





Visita di monitoraggio

Quando ?

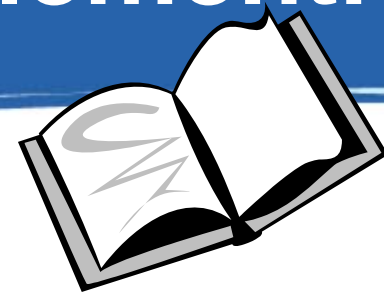
Subito dopo l'arruolamento del primo paziente

- **Consensi informati**
- **Criteri di eleggibilità**
- **CRF e Source Data Verification**
- **Eventi avversi/Eventi avversi seri**
- **Gestione del Farmaco**
- **Documentazione (Investigator's File)**





Il monitoraggio: elementi del Consenso



- Consenso informato ed informazioni, versione approvata dal CE
- Firmato e datato dal soggetto o da un suo rappresentante legale
- Datato e firmato dallo sperimentatore o delegato
- Compilato per quanto riguarda i recapiti per informazioni
- Accertarsi che una copia sia stata consegnata al paziente
- Verificare che il consenso sia stato firmato prima di qualsiasi procedura richiesta dallo studio
- Nessuna coercizione o influenza, tempo per decidere

Il processo dell'ottenimento del CI deve essere documentato sulla cartella clinica (spiegazione del protocollo, data della firma del consenso, consegna di una copia, presenza testimone imparziale, ecc).



Il monitoraggio: eleggibilità dei soggetti

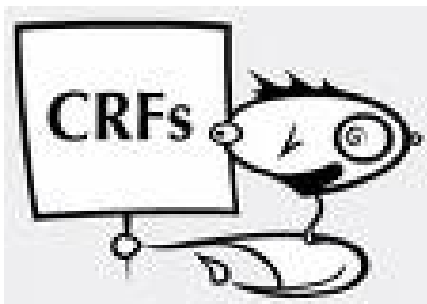
- criteri di inclusione ed esclusione
- le procedure di randomizzazione
- la lista di screening e di identificazione dei pazienti
- Rilevare e documentare le eventuali deviazioni di protocollo





CRF (Case Report Form/Scheda Raccolta Dati) COSA SONO

- Strumento tramite il quale lo Sponsor acquisisce informazioni sui pazienti relative allo studio
- Strumento che riporta in modo schematico i dati presenti sui documenti originali, per consentire l'invio allo Sponsor e quindi la loro raccolta e l'analisi statistica





Source Data Verification (SDV)

I MUST

- Tutti I dati in CRF devono avere il corrispettivo dato nella cartella clinica
- Tutte le informazioni rilevanti devono essere inserite in CRF
- I source documents sono la chiave per la ricostruzione dei dati dello studio e attestano l'autenticità dei dati.



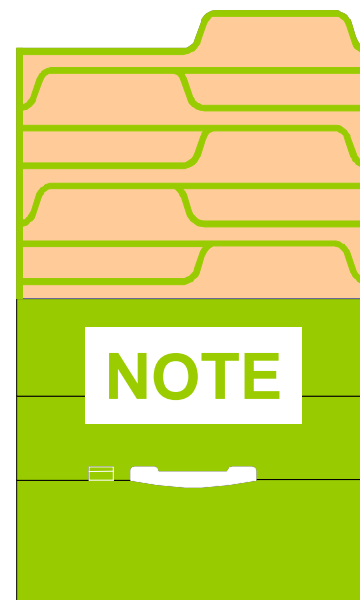


Il monitoraggio: SDV

- Per assicurare la completezza, l'accuratezza della registrazione dei dati e l'aderenza
- Deve essere fatta durante il corso dello studio e non può essere posposta

E' necessario avere

- Accesso diretto ai documenti originali
- Printouts firmati e datati
- Risultati di laboratorio o di altra diagnostica
- La CRF può essere un documento originale per alcuni dati solo se espressamente documentato nel protocollo



Il Monitoraggio: I Source Documents

- Sono le Cartelle ospedaliere, registri clinici o amministrativi, referti di laboratorio, diari dei pazienti, questionari di valutazione, dati registrati mediante strumentazione automatizzata, microfiches, negativi di fotografie, radiografie, registrazioni conservate in farmacia o nei laboratori, moduli di distribuzione del farmaco,
- copie o trascrizioni certificate dopo verifica dell'aderenza all'originale, copia firmata di esami svolti in altri ospedali (es. in seguito a SAE), Fax di conferma IVRS

Sono i documenti dove il dato viene riportato per la prima volta



Source Documents

✓ Must be “**ALCOA**”, i.e.:

↳ **A**ccurate

↳ **L**egible

↳ **C**ontemporaneous (the information was entered in a contemporaneous manner, ie timely entry)

↳ **O**riginal

↳ **A**ttributable



Il monitoraggio: SDV

I dati presenti nei SD devono dimostrare:

- **L'esistenza del paziente**
- **Che il paziente soffre della patologia in studio**
- **Che i criteri di inclusione/esclusione sono rispettati**
- **Che il soggetto partecipa allo studio**
- **Eventi avversi**
- **Farmaco in studio**
- **Terapie concomitanti e patologie concomitanti**
- **Data di arruolamento e date delle visite di controllo**
- **Parametri di efficacia e di safety**
- **Tutti i dati presenti in CRF**





Il monitoraggio: SDV

Estensione della SDV

- **Può non essere fatta per il 100% dei dati e dei pazienti**
- **L'estensione deve essere documentata nel piano di monitoraggio**

- **Solitamente si fa per il 100% dei dati dei primi 2 soggetti e se la qualità è adeguata si può ridurre l'estensione della SDV, secondo una lista randomizzata**

- **Per tutti i soggetti è necessario almeno verificare sempre:**
 - ☑ **Consenso informato**
 - ☑ **Criteri di inclusione/esclusione**
 - ☑ **AE/SAE**
 - ☑ **Farmaco**





Il monitoraggio: inserimento e correzioni dei dati in CRF

- **Da personale autorizzato (lista delle firme) e opportunamente istruito**
- **Nel caso di e-CRF utilizzare in modo riservato la propria password di accesso**
- **Correzioni, aggiunte o cancellature eseguite in modo appropriato**





Il monitoraggio: CRF elettroniche

Sperimentatore/delegato

- Data Entry tempestivo
- Risoluzione Queries ongoing



CRA

Monitoraggio periodico dei dati a distanza

- ▶ Verifica l'arruolamento e l'inserimento dei dati in CRF
- ▶ La qualità dei dati, la risoluzione delle Queries, gli AE
- ▶ Contatta il centro in caso di problemi

Data Manager/statistico

- Revisione dei dati in tempo reale
- Emissione Queries





Il monitoraggio: farmaco



Farmaco Sperimentale

- ▶ Utilizzato solo in conformità al protocollo
- ▶ Conservato come specificato
- ▶ Somministrato ai soli pazienti arruolati e da loro correttamente assunto
- ▶ **Tracciabilità completa del farmaco** relativa a:
 - 【 ricezione e inventario del prodotto (date, quantità, n. lotto, scadenze, numeri di trattamento)
 - 【 uso del prodotto da parte di ciascun soggetto
 - 【 restituzione allo Sponsor del prodotto non utilizzato /distruzione documentata al centro
 - 【 NB: documentare le eventuali discrepanze rispetto a quanto ricevuto e utilizzato

“Verificare che esista adeguata documentazione che:

- dimostri che i soggetti abbiano ricevuto le dosi specificate dal protocollo***
- permetta la ricostruzione quantitativa della destinazione di tutto il farmaco sperimentale***



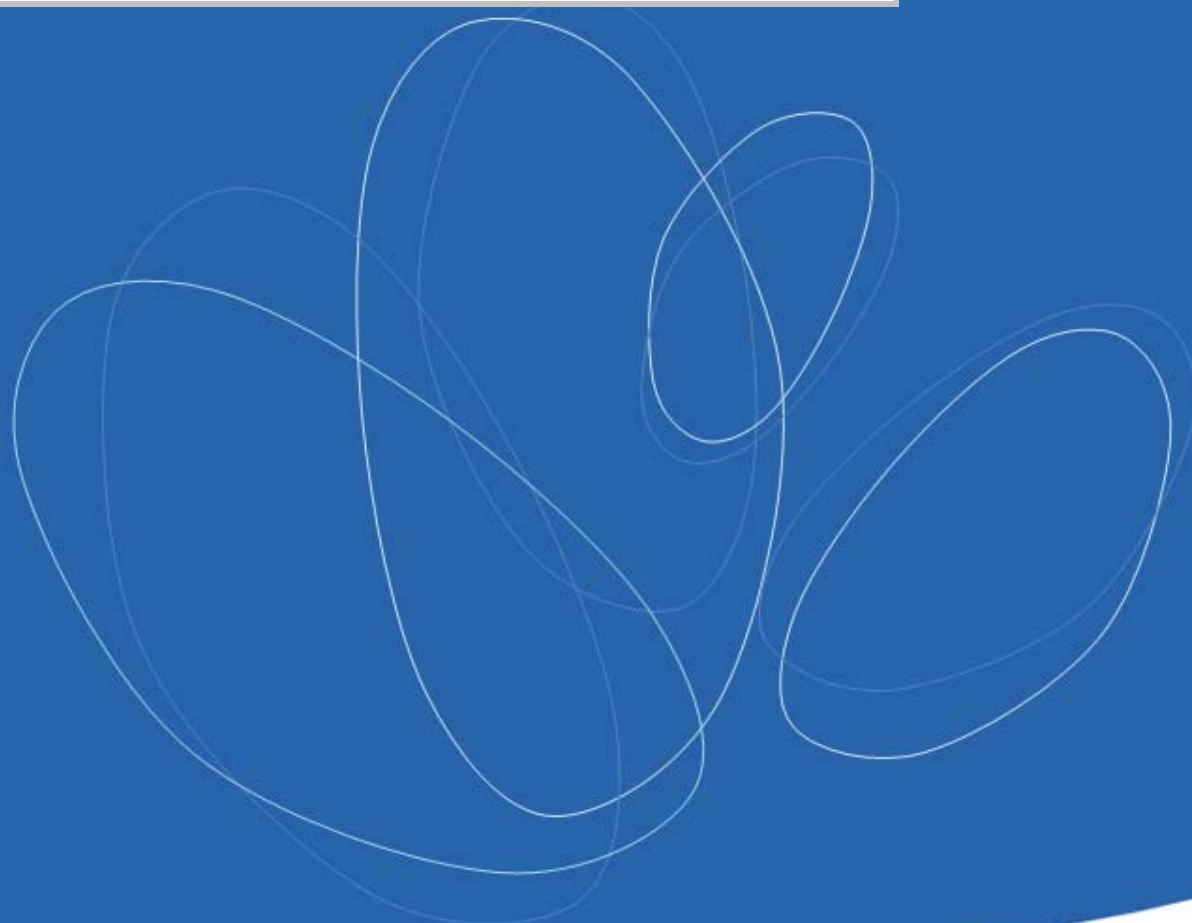


Il monitoraggio: documentazione

- **Responsabilità del CRA è di verificare che al centro tutti i documenti essenziali siano completi, correttamente conservati ed archiviati fino a comunicazione dello sponsor**



Il farmaco sperimentale



Il farmaco sperimentale

- **Lo sponsor è tenuto a fornire al centro il farmaco in sperimentazione**
- **Il farmaco potrà essere fornito al centro e dare così inizio formale alla sperimentazione clinica non prima di avere ottenuto tutta la documentazione necessaria (approvazione EC, HA, contratto, ecc)**





Il farmaco sperimentale

● Check list per verifica documenti necessari prima dell'invio del farmaco:

“green light”

Study Code / Name:	<input type="text"/>
Investigator Name:	<input type="text"/>
Country Name:	Italy
Study Site Reference:	<input type="text"/>

		Not Applicable
The following documents have been completed & are acceptable:		
1. Signed Letter of Interest and Data Privacy.	<input checked="" type="checkbox"/>	
2. Investigator's Brochure (IB) acknowledgement of receipt.	<input checked="" type="checkbox"/>	
3. Abbreviated Principal Investigator's Curriculum Vitae (and sent to Corporate for Submission to FDA).	<input checked="" type="checkbox"/>	
4. Signed Form FDA 1572 (for IND studies only) (and sent to Corporate for Submission to FDA).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5. Regulatory Authorities authorization/ approval / notification according to local legislation.	<input checked="" type="checkbox"/>	
6. Written and dated approval / favorable opinion from the Ethics Committee (IRB/IEC) for the Final Version of the protocol and the Informed Consent Form, CRF (if applicable) and any other document given for approval.	<input checked="" type="checkbox"/>	
7. Written and dated approval / favorable opinion from the Ethics Committee (IRB/IEC) for the Protocol Amendment(s) prior to initiation (if any).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8. Ethics Committee (IRB/IEC) composition (membership list or other equivalent documentation), when not included in the written approval / favorable opinion.	<input checked="" type="checkbox"/>	
9. Statement that the Ethics Committee (IRB/IEC) operates under Good Clinical Practices (and local regulations, if applicable).	<input checked="" type="checkbox"/>	
10. Protocol Agreement Form signed by the Principal Investigator.	<input checked="" type="checkbox"/>	
11. Protocol Amendment(s) Agreement Form signed by the Principal Investigator prior to initiation (if any).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
12. Signed Financial Disclosure Form for the Principal Investigator ⁽¹⁾ .	<input checked="" type="checkbox"/>	
13. Financial agreement (s) signed by the Investigator/Institution (For CEP trials, at sites with Master Service agreement, the study contract must signed before first subject screened).	<input checked="" type="checkbox"/>	
14. Dated normal laboratory values / ranges and laboratory certification, or other validation (if not provided by a central laboratory).	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Insurance certificate/ statement.	<input checked="" type="checkbox"/>	

Il farmaco sperimentale: IMP / NIMP

definizione secondo DL Dicembre 2007

E' necessario fornire tutti i tipi di farmaco che il paziente assume durante lo studio?

IMP	ReTNIMP	NIMP	PeIMP
Farmaco in studio e farmaco di confronto, compreso placebo (v. definizione fornita a p. 8).	<p>a) Farmaco non oggetto di sperimentazione, con AIC in Italia, previsto dal protocollo, che comunque sarebbe stato somministrato a tutti i pazienti indipendentemente dalla loro partecipazione alla sperimentazione e dal gruppo di randomizzazione (ad esempio terapie di <i>background</i>, terapie concomitanti, farmaci necessari per prevenire e curare reazioni connesse con la terapia standard, come anche previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto);</p> <p>b) Farmaco non oggetto di sperimentazione, con AIC in Italia, previsto dal protocollo per il trattamento dei casi di inefficacia dell'IMP (terapie di supporto).</p>	Farmaco non oggetto di sperimentazione ma previsto dal protocollo che si può configurare come:	<p>a) farmaco con AIC in Italia, usato secondo le condizioni autorizzative indicate nell'AIC, obbligatoriamente previsto dal protocollo come trattamento necessario per la corretta realizzazione della sperimentazione (es. prodotti impiegati per valutare l'<i>end-point</i> in una sperimentazione), inclusi gli eventuali trattamenti necessari per prevenire e curare reazioni connesse con l'IMP;</p> <p>b) farmaco con AIC in Italia ma utilizzato al di fuori delle condizioni autorizzative previste;</p> <p>c) farmaco senza AIC in Italia ma con AIC in un paese EEA o nei Paesi in nota, anche se utilizzato al di fuori delle condizioni autorizzative previste;</p> <p>d) <i>challenge agents</i>, cioè sostanze utilizzate per produrre reazioni fisiologiche necessarie alla realizzazione della sperimentazione e che possono anche essere senza AIC, purché di uso consolidato nella prassi clinica.</p>



Il farmaco sperimentale

● LO SPONSOR DEVE:

- **Garantire che sia preparato, codificato ed etichettato in accordo alle GMP**
- **Definire temperature di conservazione e modalità di trasporto**
- **Dare precise istruzioni per la preparazione**
- **Fornire adeguata documentazione (certificato di analisi, di rilascio)**
- **Garantire la possibilità rapida e sicura di decodifica, di richiamo**
- **Raccogliere e conservare documentazione di tutti i passaggi del farmaco, spedizione, ricezione, contabilità, restituzione e distruzione**



Contabilità del farmaco al centro

FOUO N°	CENTER NUMBER _ _ _ _ _ _	RECEIPT DATE	NB OF VIALS: 20 NB OF BOXES: 2 Received or carried over the same Packaging Number
	PACKAGING N°:	EXPIRY DATE	

DATE DRUG DISPENSED	PT NUMBER	TOTAL DOSE (mg)	NUMBER OF DISPENSED VIALS	NUMBER OF REMAINING VIALS	DESTROYED ON SITE (D) or RETURN TO THE SPONSOR (R)				COMMENTS
					NB VIALS	DATE	D/R	MT verification (initials)	
7/7/2010	001		2	18					
7/7/2010	002		2	16					
4/7/2010	001		2	14					

DISPENSER (Investigator or Pharmacist) Name/Signature/date (dd/mmm/yy)	Monitoring Team Representative Name/Signature/date (dd/mmm/yy)	Page of ...
--	--	---------------------



Informazioni in corso di studio

- **LO SPONSOR:**
- **Deve fornire informazioni sul prodotto aggiornando il Dossier per lo sperimentatore con tutte le nuove informazioni disponibili (circa 1 anno)**
- **E' responsabile per la continua valutazione della sicurezza del prodotto in sperimentazione**
- **E' responsabile di informare CE, sperimentatore, autorità regolatorie di ogni nuova informazione che potrebbe pregiudicare la sicurezza dei pazienti o a mutare l'approvazione del Ce.**





Segnalazioni Reazioni Avverse da Farmaci

Lo sponsor deve notificare prontamente tutte le reazioni avverse da farmaci (ADR) serie e inattese

Quale è la definizione di ADR?

Tutte le risposte nocive e non volute ad un prodotto medicinale correlate ad un qualsiasi dosaggio devono essere considerate reazioni avverse da farmaci

Per “risposte ad un prodotto medicinale” si intende che vi sia almeno una ragionevole possibilità di una correlazione causale tra un prodotto medicinale e un evento avverso, cioè che tale correlazione non possa essere esclusa





Segnalazioni Reazioni Avverse da Farmaci

DL 211/03

- **Specifica i tempi di invio al comitato etico:**

- ▶ Entro 7 giorni: Serie ed inattese che abbiano avuto esito letale o mettano in pericolo di vita
- ▶ Entro 15 giorni: tutte le altre

- **Le stesse informazioni devono essere inviate a tutti gli sperimentatori coinvolti nello studio**

- **1 volta all'anno è richiesto l'invio di un elenco di tutte le ADR ed una relazione sulla sicurezza del farmaco (ASR)**

