



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

UFFICIO SPERIMENTAZIONE CLINICA

CORSO

“CTA - Clinical Trial Application”

Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007

Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.

13 - 16 maggio 2008

Sede: AIFA - Via della Sierra Nevada, 60 - Roma

Partecipanti: Promotori no profit,
Promotori Aziende farmaceutiche e CROs

PROGRAMMA

- | | | |
|------|---|------------|
| 9.00 | Registrazione dei partecipanti | |
| 9.30 | Saluto del Direttore Generale dell'AIFA | N. Martini |
| 9.45 | Presentazione del corso | C. Tomino |

Il decreto ministeriale CTA, cosa cambia

- | | | |
|-------|---|-----------------------|
| 10.00 | Il Decreto Ministeriale CTA:
articolato, base legale, finalità e definizioni di IMP / NIMP | C. Tomino |
| 10.30 | Il modulo di domanda della sperimentazione (CTA form)
(<i>Appendice 5</i>) | A. Galluccio |
| 11.00 | Documentazione a supporto della CTA
Lista I.a e IMPD (<i>Appendici 1, 2, 3</i>). Lista I.b | A. Galluccio |
| 11.30 | Discussione generale | Collegiale |
| 11.45 | <i>Coffee break</i> | |
| 12.00 | Avvisi pubblici, informazioni ai soggetti, dichiarazione conflitto di
interessi sperimentatore (<i>Appendici 13, 14, 15</i>) | M. E. Russo |
| 12.15 | Il parere unico: rilascio e accettazione/rifiuto da parte del CE del
centro collaboratore (<i>Appendici 6, 8</i>) | P. Aita |
| 12.30 | Definizione di emendamento sostanziale, modulo e contenuto
dell'emendamento (<i>Appendici 4, 9</i>). Emendamenti urgenti | A. Misticoni Consorti |
| 13.00 | Revoca del parere del comitato etico (<i>Appendici 7, 8</i>) | A. Misticoni Consorti |
| 13.15 | Informazioni ricevute dal CE in merito all'avvio, conclusione e
interruzione della sperimentazione (<i>Appendici 10, 11, 12</i>) | M. E. Russo |
| 13.30 | Discussione generale | Collegiale |
| 13.45 | <i>Pausa pranzo</i> | |

Presentazione dei nuovi flussi informativi

- | | | |
|-------|--|------------------|
| 14.30 | OsSC – Infrastruttura tecnologica e nuovi flussi informativi | CINECA, SISS |
| 14.50 | Gestione telematica della CTA (Clinical Trial Management System) | AIFA, Ufficio SC |
| 15.10 | Esercitazione guidata: il DM CTA e l'OsSC;
guida alla compilazione della modellistica disponibile on-line | AIFA, Ufficio SC |
| 16.45 | Discussione generale | Collegiale |
| 17.30 | Conclusione del corso | |

RELATORI

Aita Paola, Ufficio Sperimentazione Clinica – AIFA
Contino Giulio, Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità – CINECA
Domenichini Irene, Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità – CINECA
Galluccio Antonio, Ufficio Sperimentazione Clinica – AIFA
Martini Nello, Direttore Generale – AIFA
Misticoni Consorti Adele, Ufficio Sperimentazione Clinica – AIFA
Ramenghi Alice, Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità – CINECA
Ronchetti Federica, Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità – CINECA
Russo Maria Elena, Ufficio Sperimentazione Clinica – AIFA
Tomino Carlo, Ufficio Sperimentazione Clinica – AIFA

Sommario

Corso Decreto Ministeriale “Clinical Trial Application”

13 - 16 maggio 2008
AIFA - Via della Sierra Nevada, 60 - Roma

Il decreto ministeriale CTA, cosa cambia

Il Decreto Ministeriale CTA: articolato, base legale, finalità e definizioni di IMP / NIMP	<i>pag.</i> 7
Il modulo di domanda della sperimentazione (CTA form) <i>Appendice 5</i>	<i>pag.</i> 23
Documentazione a supporto della CTA Lista I.a e IMPD (<i>Appendici 1, 2, 3</i>). Lista I.b	<i>pag.</i> 35
Avvisi pubblici, informazioni ai soggetti, dichiarazione conflitto di interessi sperimentatore <i>Appendici 13, 14, 15</i>	<i>pag.</i> 47
Il parere unico: rilascio e accettazione/rifiuto da parte del CE del centro collaboratore <i>Appendici 6, 8</i>	<i>pag.</i> 61
Definizione di emendamento sostanziale, modulo e contenuto dell'emendamento <i>Appendici 4, 9</i> Emendamenti urgenti	<i>pag.</i> 79
Revoca del parere del comitato etico <i>Appendici 7, 8</i>	<i>pag.</i> 99
Informazioni ricevute dal CE in merito all'avvio, conclusione e interruzione della sperimentazione <i>Appendici 10, 11, 12</i>	<i>pag.</i> 111
OsSC – Infrastruttura tecnologica e nuovi flussi informativi	<i>pag.</i> 123
Gestione telematica della CTA (Clinical Trial Management System)	<i>pag.</i> 143

Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007

Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.

Supplemento Ordinario n. 51 alla Gazzetta Ufficiale n. 53 del 3 marzo 2008

Il Decreto Ministeriale CTA:

***articolato, base legale,
finalità e definizioni
di IMP / NIMP***

Carlo Tomino - AIFA

Corso decreto ministeriale "Clinical Trial Application"
13 - 16 maggio 2008, Roma - AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

L'assetto normativo della Sperimentazione Clinica

1998	DM Comitati Etici
1999	DM Centri Privati (integ.)
2000	DD OsSC
2001	DM MMG e PLS e DPR Fase I
2002	Circ. Studi Osservazionali
2003	DLvo 211/2003
2004	DM studi no profit
2005	
2006	DM Comitati Etici
2007	DLvo 200/2007
2008



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

..... 2008

Il completamento del contesto LEGISLATIVO

-  **DM CTA form**
-  **LG Studi Osservazionali**
-  **DM CRO**
-  **DM Assicurazioni**
-  **DM SUSAR**



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

AIFA - Ufficio Sperimentazione Clinica

Paola Aita, M. Federica Barchetti, Sergio Caciolli, Roberta Coppari, Simona de Gregori, Luca De Nigro, Antonio Galluccio, Fulvia Guglielmi, Marisa Marchetti, Adele Misticoni Consorti, Simonetta Raimondo, Maria Elena Russo, Laura Scarchilli, Entela Xoxi

AIFA - Ufficio GCP

Umberto Filibeck, Angela Del Vecchio, M. Antonietta Antonelli, Elena Giovani, Paola Franco Di Gregorio, Fabrizio Galliccia

AIFA - Ufficio Affari Amministrativi

Giovanna Romeo

Ministero della Salute – DG Farmaci e Dispositivi medici

Claudio De Giuli, Monica Capasso, Valentina Fossa

Ministero della Salute – Ufficio Legislativo

Raffaele Tamiozzo, Maria Lina Rita Cannata

Regioni, Università, Ricercatori, CE, DG, Farmaindustria, Aziende

DM CTA



“Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all’Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.”



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Le aspettative degli operatori

- + Guida a supporto del processo di preparazione della CTA – Clinical Trial Application (*Promotori/CRO*)
- + Omogeneità dell'attività istruttoria del CE (*Segreteria Tecnico-Scientifica*)
- + Riduzione di richieste di documentazione “varia” da parte dei singoli CE
- + Maggiore “compliance” con le tempistiche previste dal D.L.vo n. 211 per la valutazione delle domande



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Basi legali

- + D.Lvo 24 giugno 2003 n. 211, articoli 8 e 9
- + Linee guida della Commissione Europea:
 1. *Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial (October 2005)*
 2. *Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products (Feb. 2006)*
 3. *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in clinical trials (May 2007)*



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Schema del decreto

✚ Articolato (basi legali + 10 articoli)

✚ Glossario

✚ 2 Allegati:

1. Guida per la richiesta di autorizzazione all'AC
2. Guida per la richiesta di parere al CE

✚ 15 Appendici



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il testo del DM – Articolo 1

Articolo 1

Il modello e il contenuto della domanda di autorizzazione, il modello e il contenuto della proposta di emendamenti, la dichiarazione di conclusione o di cessazione della sperimentazione di cui all'articolo 9, comma 11 del D.Lvo 211/2003, da inoltrare all'Autorità competente, devono essere presentati conformemente a quanto viene indicato nell'allegato 1 al presente decreto.



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il testo del DM – Articolo 2

Articolo 2

La domanda di cui all'articolo 8, comma 1 del D.Lvo 211/2003, da inoltrare al Comitato etico per ottenere il relativo parere deve essere presentata conformemente a quanto viene indicato nell'allegato 2 al presente decreto.



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il testo del DM – Articolo 3

Articolo 3

L'AC (locale) può delegare totalmente o parzialmente la valutazione della documentazione di cui all'allegato 1 al CE di riferimento; tuttavia il modulo di domanda debitamente compilato, Appendice 5 al presente decreto, deve essere sempre presentato all'Autorità competente.



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il testo del DM – Articolo 4

Articolo 4

Ai fini delle necessità operative dell'OsSC, i promotori e le segreterie dei CE trasmettono all'OsSC medesimo i dati di propria competenza di cui alle relative appendici del presente decreto, nei tempi ivi indicati.

Le segreterie dei CE che esprimono il parere unico sono responsabili della convalida dei dati notificati dal promotore all'OsSC.



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il testo del DM – Articolo 4

Articolo 4

L'AIFA o l'ISS, per le sperimentazioni per le quali sono AC, sono responsabili della convalida dei dati notificati dal promotore all'OsSC.

I dati notificati all'OsSC sono trasferiti a cura dell'AIFA alla banca dati europea EudraCT in accordo a quanto previsto dalle linee guida comunitarie.



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il testo del DM – Articolo 5

Articolo 5

I dati e la documentazione trasmessi alle AC e ai CE devono essere trattati in maniera confidenziale e non devono essere accessibili a personale non coinvolto nella gestione, nell'esecuzione e nel controllo della sperimentazione.



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il testo del DM – Articolo 6

Articolo 6

Ai fini dell'importazione dei medicinali da utilizzare per le sperimentazioni, il dossier di importazione deve essere corredato di copia del parere unico del CE nonché dell'autorizzazione rilasciata dall'AIFA o dall'ISS, nei casi in cui questa è prevista.



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il testo del DM – Articolo 7

Articolo 7

I medicinali occorrenti alla SC devono essere inviati dal promotore alla farmacia della struttura sanitaria sede della sperimentazione dove si provvederà alla registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore.



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il testo del DM – Articolo 8

Articolo 8

- ✚ Le appendici 1-15 sono parte integrante del DM
- ✚ Le appendici sono disponibili sull'OsSC
- ✚ Gli aggiornamenti degli allegati e delle appendici sono stabiliti dall'AIFA nel rispetto delle disposizioni comunitarie



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il testo del DM – Articolo 9

Articolo 9

Sono abrogate:

- la circolare 5 ottobre 2000, n. 15
- la circolare 10 luglio 1997, n. 8



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il testo del DM – Articolo 10

Articolo 10

Il presente DM entra in vigore il **centoventesimo giorno** successivo alla sua pubblicazione in GU.

Viene fatta salva la documentazione già presentata alle AC e ai CE entro il suddetto termine anche se non ancora valutata.

Periodo transitorio tra il 60° e il 120° giorno.



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Finalità del decreto

- ✚ Identifica moduli e documentazioni richiesti per la preparazione della CTA
- ✚ Dettaglia le procedure per richiedere il parere del CE e l'autorizzazione iniziali, per apportare un emendamento sostanziale, per notificare la conclusione a termine o conclusione anticipata/interruzione di una SC
- ✚ Definisce gli Investigational Medicinal Products (IMPs) e Non Investigational Medicinal Products (NIMPs)
- ✚ Si applica a tutte le fasi e tipologie di studi, compresa la Fase I (*first in humans*)



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Definizioni

IMP

Investigational
Medicinal
Product



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

IMP - Medicinale sperimentale

- ✚ La terminologia utilizzata fa riferimento alle definizioni contenute nel decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.
- ✚ L'articolo 2, comma 1, lettera d) del succitato decreto legislativo definisce il “**medicinale sperimentale**” (da ora in poi denominato “IMP”): *“una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata”*.



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Alcuni protocolli clinici prevedono l'uso di medicinali che non sono IMP e che non vengono definiti nel decreto legislativo, quali ad es.:

- ✚ i medicinali per la terapia di base standard della patologia oggetto di studio che vengono somministrati a tutti i pazienti indipendentemente dalla loro partecipazione alla sperimentazione e dal gruppo di randomizzazione (terapia di **background**). Inoltre, il protocollo potrebbe richiedere che il farmaco in studio (IMP) in associazione al trattamento standard venga confrontato con un farmaco di confronto attivo o il placebo (che sono considerati comunque IMP) in associazione alla terapia standard;
- ✚ **terapie concomitanti**, ossia prodotti impiegati come terapia standard di una condizione che non è l'indicazione per la quale si sta testando l'IMP e non è pertanto l'obiettivo dello studio;
- ✚ **terapie di supporto**;
- ✚ prodotti impiegati per indurre una risposta fisiologica (**challenge agents**);
- ✚ prodotti che concorrono con l'IMP alla valutazione dell'**end point** in una sperimentazione;
- ✚ farmaci necessari per prevenire e curare reazioni connesse con la terapia standard, come anche previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto.



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Definizioni

NIMP

Non
Investigational
Medicinal
Product



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

I NIMPs si suddividono dal punto di vista regolatorio e finanziario in due tipologie:

- 1) **ReTNIMPs (Regardless Trial NIMPs)** ossia NIMPs che comunque sarebbero stati somministrati ai pazienti, anche se questi ultimi non fossero stati inclusi nella sperimentazione;

Si tratta di prodotti medicinali non sperimentali, con AIC in Italia, che vengono impiegati in sperimentazioni cliniche, secondo quanto previsto dal RCP, per motivi di prevenzione, diagnosi o cura e/o per garantire che ai soggetti venga prestata una adeguata assistenza sanitaria.

*I ReTNIMPs saranno forniti **a carico del SSN**, se previsto, a tutti i pazienti che partecipano alla sperimentazione e che comunque ne avrebbero fatto uso, indipendentemente dalla loro partecipazione alla sperimentazione.*



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

I NIMPs si suddividono dal punto di vista regolatorio e finanziario in due tipologie:

2) PeIMPs (Products equivalent to the IMP)

ossia NIMPs equivalenti da un punto di vista regolatorio agli IMP che vengono somministrati ai pazienti solo in virtù della partecipazione di questi ultimi alla sperimentazione

Costi a carico del promotore



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Riepilogo oneri finanziari

IMP	NIMP	
	ReTNIMP	PeIMP
Oneri finanziari a carico del promotore	Oneri finanziari a carico del SSN (ai sensi delle norme sulla classificazione e rimborsabilità)	Oneri finanziari a carico del promotore



Agenzia Italiana del Farmaco – Sperimentazione Clinica

Il modulo di domanda della sperimentazione (CTA form)

Appendice 5

Antonio Galluccio - AIFA

Corso decreto ministeriale "Clinical Trial Application"
13 - 16 maggio 2008, Roma - AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Il modulo di domanda

- Il modulo di domanda (Clinical Trial Application form) identifica la sperimentazione in modo univoco e indica i riferimenti chiave per la conduzione dello studio (organizzazioni e responsabili)
- La firma della CTA form da parte del richiedente conferma che tutte le informazioni contenute si basano sugli stessi dati del dossier della sperimentazione inviato al comitato etico (CE) e all'Autorità competente (AC)
- La CTA form è comprensiva della lista di controllo riassuntiva dalla documentazione allegata (lista Ia o Ib)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Il modulo di domanda

- La CTA form è identica per tutti i Comitati Etici (CE) e le Autorità Competenti (AC), sia locali (es. direttore generale) che centrali (AIFA e ISS), eccetto che per la lista di controllo (Ia o Ib)
- La lista di controllo (Ia o Ib) riassume la documentazione inviata, che varia a seconda del ruolo dell'AC e del CE
- L'AC locale riceve sempre la CTA form debitamente compilata anche nel caso abbia delegato al CE attraverso delibera "una tantum" la valutazione totale della documentazione



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Il modulo di domanda

- Pagina di copertina
- Sezione A – Identificazione della sperimentazione
- Sezione B – Identificazione del promotore
- Sezione C – Identificazione del richiedente (applicant)
- Sezione D – Informazioni sui medicinali sperimentali (IMP/PeIMP)
- Sezione E – Informazioni generali sulla sperimentazione
- Sezione F – Popolazione dei soggetti della sperimentazione
- Sezione G – Centri clinici, sperimentatori, strutture tecniche centrali e di controllo
- Sezione H – Firma del richiedente
- Allegati (lista Ia o Ib)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Pagina di copertina

MODULO DI DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALLE AUTORITA' COMPETENTI E DI PARERE AI COMITATI ETICI PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI AD USO UMANO

*Il presente modulo è stato compilato e stampato dal sito internet dell'OsSC:
<http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>*

Parte riservata all'Autorità competente e al Comitato etico:

Data di ricezione della presente domanda: Data della richiesta di informazioni per renderla valida: Data della domanda presentata nella forma prescritta: Data di avvio della procedura:	Data richiesta di ulteriori informazioni: Data di ricezione di informazioni aggiuntive / emendate: 	<input type="radio"/> Obiezioni motivate/parere negativo: Data: <input type="radio"/> Autorizzazione/parere favorevole: Data:
---	---	--

Pagina di copertina

Numero di protocollo o equivalente, attribuito alla pratica: _____	<input type="radio"/> Ritiro della domanda: Data: _____
---	--

Da compilare a cura del richiedente

DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALLA AUTORITÀ COMPETENTE: ☐

DOMANDA DI PARERE AL COMITATO ETICO: ☐

Il medicinale sperimentale è utilizzato unitamente ad un dispositivo medico? ☐ Sì ☐ No ☐

Se SI, il dispositivo medico è marcato CE ☐ Sì ☐ No ☐

Se non è marcato CE, sono state ottenute le relative autorizzazioni che disciplinano le sperimentazioni dei dispositivi medici ☐ Sì ☐ No ☐

In caso negativo, il promotore si impegna ad ottenerle prima dell'avvio della sperimentazione.

Sezione A – Identificazione della sperimentazione

- Numero EudraCT
- Titolo completo della sperimentazione
- Codice, versione e data del protocollo
- Denominazione o titolo abbreviato, se disponibile
- Numero ISRCTN *, se disponibile

* International Standard Randomised Controlled Trial Number è un identificativo internazionale che alcuni promotori possono volere utilizzare per esempio per l'identificazione di studi che si svolgono anche in Paesi terzi. Fa riferimento al registro internazionale a pagamento "Current Controlled Trials", <http://www.controlled-trials.com/isrctn>



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sezione B – Identificazione del promotore

- Dati identificativi del promotore (denominazione, persona di riferimento, recapiti telefono / fax / e-mail)
- Dati identificativi del Rappresentante legale del promotore nell'UE, se applicabile (art. 20 del decreto legislativo n.211/2003)
- Tipologia dello studio (commerciale / non commerciale)

Per uno studio non commerciale:

- Dichiarazione della conformità della sperimentazione ai requisiti del DM 17/12/2004 (DM 'non profit')
- Dichiarazione sulle misure previste per l'assicurazione di qualità: 1. ad hoc; 2. o dal sistema di qualità della struttura



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sezione C – Identificazione del richiedente

Il richiedente (o applicant) è l'organizzazione a cui fa capo il responsabile che presenta la domanda di sperimentazione al comitato etico e all'Autorità competente (via OsSC e in cartaceo).

Il richiedente può essere:

- Il promotore
- Individuo od organizzazione autorizzata dal promotore (es. CRO)

Il referente per l'Osservatorio (profilo promotore o CRO) ha il compito di indicare la persona di riferimento per questa sperimentazione (contatto per il comitato etico e l'Autorità competente).

Tale persona, che firma il modulo di domanda, può essere il referente per l'Osservatorio stesso (scelta automatica del sistema) o altra persona specificata dal referente OsSC al momento della stampa della CTA form.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sezione D – Informazioni sul medicinale sperimentale (IMP/PelIMP)

Questa sezione deve essere compilata per ogni IMP/PelIMP test e di confronto. Ogni presentazione di medicinale impiegato costituisce un ulteriore IMP/PelIMP (es. cpr 5,10,20 mg).

INFORMAZIONI SULL'IMP/PelIMP

- Informazioni relative allo status AIC del prodotto 'bulk' impiegato (in Italia, nell'EEA, in Paesi terzi)
- Dossier IMP inviato (IMPD): completo, semplificato, RCP
- Precedenti utilizzi autorizzati dell'IMP nell'EEA
- Definizione quale medicinale orfano (Reg. CE 141/2000)
- Eventuale 'scientific advice' ricevuto

continua...



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sezione D – Informazioni sul medicinale sperimentale (IMP/PelIMP)

- Tipo di IMP (natura chimica o biologica/biotecnologica)
- Categoria dell'IMP (terapia cellulare, genica, radiofarmaco, medicinale immunologico, plasma derivato, etc)
- Tipo di prodotto biologico/biotecnologico (Estrattivo, ricombinante, vaccino, OGM, plasma derivato)
- Terapia cellulare (origine e tipologia cellule)
- Terapia genica (*in vivo/ex vivo*, tipo di prodotto per il trasferimento genico, origine delle cellule geneticamente modificate)
- Informazioni sul placebo specifico per l'IMP/PelIMP



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sezione D.8 – Sito dove la persona qualificata certifica il rilascio del lotto dell'IMP/PelIMP

Questa sezione è riservata ai medicinali sperimentali finiti, ossia pronti per l'uso nella sperimentazione a seguito di adeguato mascheramento, confezionamento, etichettatura e certificazione per l'uso sperimentale.

La sezione NON DEVE ESSERE COMPILATA per un IMP che soddisfa **tutte** le seguenti condizioni:

- ha una AIC nell'Unione europea
- proviene dal Mercato dell'Unione europea
- viene utilizzato senza subire modificazioni (es. *re-incapsulazione*)
- viene confezionato ed etichettato solo per uso locale ai sensi dell'articolo 9.2 della Direttiva 2005/28/CE (d.lvo 200/2007)

continua...



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sezione D.8 – Sito dove la persona qualificata certifica il rilascio del lotto dell'IMP/PelIMP

Informazioni sul sito di rilascio del lotto:

- Qualifica (Produttore e/o Importatore)
- Nome della struttura
- Indirizzo
- Numero di autorizzazione



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sezione E – Informazioni generali sulla sperimentazione

- Condizione clinica o patologia (testo libero + classificazione MedDRA)
- Obiettivi principali/secondari
- Sottostudi (titolo, data e versione, obiettivi)
- Qualifica di malattia rara (secondo i criteri della linea guida EMEA, COMP/436/01)
- Principali criteri di inclusione ed esclusione
- End – point primari(o)
- Finalità della sperimentazione (diagnosi, profilassi, terapia, sicurezza, efficacia, farmacocinetica, farmacodinamica, etc)
- Tipo e fase dello studio: *fase I* ('first in man', bioequivalenza, altro) / *fase II* (valutazione terapeutica) / *fase III* (conferma terapeutica) / *fase IV* (Uso terapeutico)

continua..



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sezione E – Informazioni generali sulla sperimentazione

- Disegno della sperimentazione (controllato, randomizzato, aperto, cieco/doppio cieco, gruppi paralleli, cross-over, altro)
- Definizione del comparatore (altro medicinale, placebo, altro)
- tipologia monocentrica/multicentrica e numero centri coinvolti in Italia
- Setting (ospedaliero e/o MMG/PLS)
- Paesi EEA coinvolti e numero centri
- Partecipazione Paesi terzi (si/no)
- Stima iniziale della durata della sperimentazione (in Italia e globalmente)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sezione F - Popolazione dei soggetti della sperimentazione

- Per fascia di età (<18 / 18-44 / 45-65 / >65)
- Per sesso (M/F)
- Per tipologia (volontari sani/pazienti)
- Per popolazioni vulnerabili:
 - Donne in età fertile*
 - Donne in età fertile che fanno uso di contraccettivi*
 - Donne in gravidanza*
 - Donne durante l'allattamento*
 - Pazienti in condizioni di emergenza*
 - Soggetti incapaci di dare validamente il proprio consenso*
- Numero soggetti coinvolti (Italia/EEA/in tutta la sperimentazione)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sezione G - Centri clinici, sperimentatori, strutture tecniche centrali e di controllo

Centri partecipanti

- Nome, cognome e qualifica 'principal investigator'
- Denominazione e indirizzo del centro

Strutture tecniche centrali

- Denominazione, indirizzo e persona di riferimento (tel.)
- Misurazioni o esami centralizzati effettuati
(Patologia/Chimica/Ematologia/Microbiologia clinica, Istopatologia, Sierologia/Endocrinologia, Chimica analitica, ECG, Diagnostica per immagini - Raggi X, RM, Ultrasuoni, Esami di endpoint, Altre funzioni)

Strutture per il controllo della sperimentazione

- Denominazione, indirizzo e persona di riferimento (tel.)
- Compiti delegati dal promotore (Monitoraggio, Procedure regolatorie, Segnalazione SUSARs, Analisi statistica, etc)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sezione H – Firma del richiedente

H		FIRMA DEL RICHIEDENTE	
H.1	Il richiedente attesta / attesta per conto del promotore (cancellare la voce non pertinente) che		
	<ul style="list-style-type: none"> le informazioni contenute nella presente domanda sono esatte; la sperimentazione sarà effettuata in conformità al protocollo, alle normative vigenti e alle Norme di buona pratica clinica; è del parere che la sperimentazione clinica proposta è ragionevole; si impegna a inoltrare le segnalazioni delle sospette reazioni avverse gravi e inattese, e i rapporti di sicurezza, secondo la normativa in vigore; provvederà ad inviare per via telematica all'Osservatorio una sintesi dei risultati della sperimentazione clinica, non appena questa sarà disponibile e comunque entro dodici mesi dalla conclusione dello studio in tutti i Paesi partecipanti. 		
H.2	Richiedente che inoltra la domanda		
H.2.1	Data	18/03/2008	
H.2.2	Firma	Franca Rossi	
H.2.3	Nome	Franca	
H.2.4	Cognome	Rossi	



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Documentazione a supporto della CTA

Lista I.a e IMPD (*Appendici 1, 2, 3*) Lista I.b

Antonio Galluccio - AIFA

Corso decreto ministeriale "Clinical Trial Application"
13 - 16 maggio 2008, Roma - AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - [Sperimentazione Clinica](#)

Lista di controllo del dossier CTA (I.a o I.b)

- *La lista di controllo (I.a o I.b) è parte integrante del modulo di domanda (CTA form)*
- *I documenti della lista I.a sono spediti al CE che rilascia il parere unico e all'Autorità Competente centrale, ove previsto*
- *I documenti della lista I.a sono trasmessi anche in versione elettronica all'OsSC (protocollo, IB, IMPD, consenso informato, etc)*
- *I documenti della lista I.b sono inviati al CE collaboratore che accetta/rifiuta il parere unico*



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Procedura per richiedere il parere unico e l'autorizzazione iniziale

Modulo di domanda (CTA form) + documentazione "Lista I.a", da inviare a:

- CE del centro che rilascia parere unico e AC locale (responsabile legale) o
- AIFA e CE del centro che rilascia parere unico (terapie geniche/cellulari/prodotti OGM) o
- ISS e CE del centro che rilascia parere unico (fasi I)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Procedura per richiedere l'accettazione del parere unico e l'autorizzazione nel centro collaboratore

Modulo di domanda (CTA form) + documentazione “Lista I.b” da inviare a :

- ai CE dei centri collaboratori
- alle rispettive AC locali (responsabile legale) per l'autorizzazione



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Lista I.a e I.b

Informazioni generali

Pagina di copertina OsSC e lettera di trasmissione

Modulo di domanda (*CTA form*)

Se il richiedente non è il promotore, lettera di autorizzazione del promotore (delega)

Lista di Autorità Competenti di altri Paesi coinvolti e relative decisioni (informazione da comunicare al solo CE che esprime il parere unico)

Copia o riassunto di eventuale “scientific advice” (informazione da comunicare al solo CE che esprime il parere unico)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Lista I.a e I.b

Informazioni relative ai soggetti

Modulo per il consenso informato

Foglietto informativo

Disposizioni per il reclutamento

Materiali da consegnare ai soggetti (diari, questionari, lettera per il medico curante)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Lista I.a e I.b

Informazioni relative al protocollo

Protocollo di studio

Sinossi in italiano

Peer review dello studio, se disponibile

Valutazione etica della sperimentazione

Valutazione rischio-beneficio, rischio previsto dei trattamenti e delle procedure da attuare (compreso dolore, disagio, rispetto del diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e mezzi per evitare e/o gestire eventi imprevisti o indesiderati), motivazione per l'inclusione di gruppi vulnerabili (minori, soggetti con incapacità temporanea o permanente, ecc.)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Lista I.a e I.b

Informazioni relative all'IMP/PelIMP

- Investigator's Brochure - IB (RCP per prodotti autorizzati e utilizzati secondo AIC)
- IMPD* completo/semplificato (RCP per prodotti autorizzati e utilizzati secondo AIC)

**Al CE collaboratore non vanno inviate le informazioni dell'IMPD su qualità e sicurezza (appendici 1 e 2)*

Il CE collaboratore riceve comunque (nel formato dell'IMPD o tramite l'IB) le informazioni relative a precedenti studi clinici / dati sull'uso clinico (appendice 3) e alla valutazione del rischio-beneficio assoluto



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Lista I.a

Informazioni relative all'IMP/PelIMP valutate dal solo CE che esprime il parere unico

1. Descrizione sperimentazioni in corso con l'IMP
2. Per IMP prodotti in EEA senza AIC:
copia autorizzazione alla fabbricazione
3. Per IMP prodotti extra EEA e senza AIC in EEA:
 - a) certificazione GMP del sito di produzione o certificazione dei controlli/analisi/test di ogni lotto di produzione (certificazione della 'persona qualificata')
 - b) copia all'importazione in uno Stato membro e copia autorizzazione alla fabbricazione
 - c) Status GMP sostanza attiva (per prodotti biologici)

continua..



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Lista I.a

4. Esempi di etichetta in italiano

Inoltre, dove applicabile:

- Certificato di analisi prodotto test (qualora le impurezze non sono giustificate nelle specifiche o sono inattese)
- Studi sulla sicurezza virale
- Certificato di idoneità TSE



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Lista I.a e I.b

Informazioni relative a strutture e personale

Strutture per l'esecuzione dello studio
CV sperimentatore
Informazioni sul personale ausiliario

Informazioni relative alle questioni finanziarie

Disposizioni in materia di risarcimento e di assicurazione
Eventuali indennità per i volontari sani / rimborso spese
Proposta di contratto tra promotore e centro clinico



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Lista I.a – L'IMP dossier (IMPD)

IMPD completo

Dati relativi all'IMP forniti secondo le tematiche elencate nel Notice to Applicants, vol. 2b - Common Technical Document* relative a:

- a) dati di qualità – appendice 1
- b) dati non clinici di farmacologia / tossicologia – appendice 2
- c) precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico – appendice 3
- d) valutazione del rischio e beneficio assoluto

**Informazioni dettagliate e aggiornate sono accessibili dal sito web della Commissione europea: <http://pharmacos.eudra.org>*



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Appendice 1 Dati di qualità

2.1.S Principio attivo

- 2.1.S.2 *Produzione*
- 2.1.S.3 *Caratterizzazione*
- 2.1.S.4 *Controllo del principio attivo*
- 2.1.S.5 *Sostanze standard o materiali di riferimento*
- 2.1.S.6 *Sistemi di chiusura dei contenitori*
- 2.1.S.7 *Stabilità*

2.1.P Prodotto medicinale

- 2.1.P.1 *Descrizione e composizione del prodotto medicinale*
- 2.1.P.2 *Sviluppo farmaceutico*
- 2.1.P.3 *Produzione*
- 2.1.P.4 *Controllo degli eccipienti*
- 2.1.P.5 *Controllo del prodotto medicinale*
- 2.1.P.8 *Stabilità*
- 2.1.P.6 *Sostanze standard o materiali di riferimento*
- 2.1.P.7 *Sistemi di chiusura dei contenitori*

2.1.A Supplementi

- 2.1.A.1 *Impianti e attrezzature*
- 2.1.A.2 *Valutazione della sicurezza degli agenti avventizi*
- 2.1.A.3 *Nuovi eccipienti*
- 2.1.A.4 *Solventi per ricostituzione e diluenti*



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Appendice 1

Laddove applicabile il richiedente deve fare riferimento alla linea guida della Commissione europea del marzo 2006 "Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning IMP in clinical trials" (CHMP/QWP/185401 final)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Appendice 2

Dati non clinici di farmacologia/tossicologia

2.2.1 Farmacodinamica

- 2.2.1.1 Breve riassunto
- 2.2.1.2 Farmacodinamica primaria
- 2.2.1.3 Farmacodinamica secondaria
- 2.2.1.4 Sicurezza farmacologica
- 2.2.1.5 Interazione farmacodinamica
- 2.2.1.6 Discussione e conclusioni

2.2.2 Farmacocinetica

- 2.2.2.1 Breve riassunto
- 2.2.2.2 Metodi di analisi
- 2.2.2.3 Assorbimento
- 2.2.2.4 Distribuzione
- 2.2.2.5 Metabolismo
- 2.2.2.6 Escrezione
- 2.2.2.7 Interazioni farmacologiche farmacocinetiche
- 2.2.2.8 Altri studi di farmacocinetica
- 2.2.2.9 Discussione e conclusioni comprendenti valutazioni di tossicocinetica

2.2.3 Tossicologia

- 2.2.3.1 Breve riassunto
- 2.2.3.2 Tossicità per singola dose
- 2.2.3.3 Tossicità per dose ripetuta
- 2.2.3.4 Genotossicità
 - 2.2.3.4.1 *In vitro*
 - 2.2.3.4.2 *In vivo*
- 2.2.3.5 Carcinogenicità
- 2.2.3.6 Tossicità della riproduzione e dello sviluppo
- 2.2.3.7 Tollerabilità locale
- 2.2.3.8 Altri studi di tossicità
- 2.2.3.9 Discussione e conclusioni



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Appendice 3

Sperimentazioni cliniche e precedenti uso nell'uomo

2.3.1 Farmacologia clinica

- 2.3.1.1 Breve riassunto
- 2.3.1.2 Meccanismo di azione primaria
- 2.3.1.3 Effetti farmacologici secondari
- 2.3.1.4 Interazioni farmacodinamiche

2.3.2 Farmacocinetica clinica

- 2.3.2.1 Breve riassunto
- 2.3.2.2 Assorbimento
- 2.3.2.3 Distribuzione
- 2.3.2.4 Eliminazione
- 2.3.2.5 Farmacocinetica dei metaboliti attivi
- 2.3.2.6 Relazione concentrazione plasmatica-effetto
- 2.3.2.7 Dosaggio e tempo-dipendenza
- 2.3.2.8 Popolazioni speciali di pazienti
- 2.3.2.9 Interazioni

2.3.3 Esposizione nell'uomo

- 2.3.3.1 Breve riassunto
- 2.3.3.2 Panoramica su sicurezza ed efficacia
- 2.3.3.3 Studi su volontari sani
- 2.3.3.4 Studi su pazienti
- 2.3.3.5 Precedenti esperienze nell'uomo

2.3.4 Determinazione dei rischi e dei benefici

3. Appendici



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Valutazione del beneficio e del rischio assoluto

Questa sezione deve prevedere un breve riassunto integrato sui dati non clinici e clinici in relazione ai potenziali benefici e rischi dello studio.

Devono essere citati gli studi conclusi prematuramente e le motivazioni.

Il promotore deve integrare tutti i dati disponibili, analizzare le azioni farmacologiche e tossicologiche dell'IMP e, in base ai risultati, suggerire i possibili meccanismi e l'esposizione necessaria per produrli. Ove appropriato, questi dati devono descrivere i margini di sicurezza in termini di esposizione sistemica relativa all'IMP.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

L'IMPD semplificato

IMPD semplificato

Un IMPD semplificato può essere utilizzato qualora le informazioni sull'IMP siano state valutate quale parte di una AIC in un Paese UE oppure in una precedente richiesta di autorizzazione all'AC (ci si riferisce all'AC presso il CE che rilascia parere unico o all'AIFA / ISS per sperimentazioni di competenza centrale)

IMPD per prodotti commercializzati

L'RCP sostituisce l'IMPD, nel caso l'IMP abbia una AIC in un qualsiasi Stato membro della Comunità europea e sia utilizzato secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Informazioni previste per un IMPD semplificato

Tipi di valutazioni precedenti	Dati di qualità da presentare	Dati non clinici da presentare	Dati clinici da presentare
L'IMP ha una AIC in UE ed è usato nello studio:			
1. nell'ambito delle condizioni dell'RCP	RCP	RCP	RCP
2. al di fuori di quanto previsto dall'RCP	RCP	IMPD oppure IB, se contiene i dati relativi all'uso sperimentale previsto	IMPD oppure IB, se contiene i dati relativi all'uso sperimentale previsto
3. L'IMP è stato mascherato	Appendice 1 (P+A)	Come indicato ai punti 1 e 2 a seconda del caso	Come indicato ai punti 1 e 2 a seconda del caso



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Informazioni previste per un IMPD semplificato

Tipi di valutazioni precedenti	Dati di qualità da presentare	Dati non clinici da presentare	Dati clinici da presentare
4. L'IMP è di forma farmaceutica o dosaggio diversi da quelli previsti dalla AIC in un qualsiasi Stato membro UE ed è fornito dal titolare AIC	Appendice 1 (P+A)	IMPD	IMPD
5. L'IMP è un placebo	Appendice 1 (P+A)	No	No



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

La segreteria tecnico-scientifica del comitato etico

- Riceve 5 copie cartacee della CTA
- Ha 7 giorni lavorativi per la validazione formale
- Il CE che rilascia parere unico può richiedere informazioni integrative una sola volta, qualora si riscontrino carenze della documentazione prevista dal decreto (art.6, comma 4, decreto legislativo n.211/2003)
- Il CE collaboratore che riceve una domanda nella forma prescritta può richiedere solo modifiche alla formulazione del consenso informato (art. 7, comma 3, decreto legislativo n.211/2003)
- Il parere sulla sperimentazione è rilasciato al massimo entro 60 giorni dal ricevimento di una CTA valida (30 giorni CE coord. + 30 giorni CE satellite) – art. 7, decreto legislativo n.211/2003



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Avvisi pubblici
Informazioni ai soggetti
Dichiarazione conflitto di
interessi sperimentatore
Appendici 13, 14, 15

Maria Elena Russo - AIFA

Corso decreto ministeriale "Clinical Trial Application"
13 - 16 maggio 2008, Roma - AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Appendici di riferimento

Appendice 13	Avvisi pubblici di reclutamento dei soggetti dello studio e ulteriori procedure da comunicare ai comitati etici
Appendice 14	Contenuto delle informazioni ai soggetti
Appendice 15	Modello di dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi dello sperimentatore



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

DM modello e documentazione domanda per AC e CE

Allegato 2

Guida dettagliata sul contenuto della domanda e dei documenti da inviare ad **un comitato etico** per la **richiesta di parere** per una sperimentazione clinica su prodotti medicinali ad uso umano



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

DM modello e documentazione domanda per AC e CE Allegato 2 - Schema

INDICE




- omissis*.....
6. Modello e contenuti della domanda di parere al CE
- 6.1 **Prima** dell'inizio della SC
- omissis*.....
- 6.1.2.4 Metodologia di arruolamento (App.13)**
- 6.1.2.5 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato (App.14)
- 6.1.2.6 Qualifiche dello sperimentatore (App.15)
- omissis*.....
- 6.2 **Durante** la conduzione della SC
- 6.3 **A seguito** della conclusione o dell'interruzione della SC
- omissis*.....



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Metodologia di arruolamento e avvisi pubblici (1/5) paragrafo 6.1.2.4 dell'allegato 2

Appendice 13

-  di riferimento
-  non esaustiva
-  da adattare a seconda dello studio



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Metodologia di arruolamento e avvisi pubblici (2/5)

paragrafo 6.1.2.4 dell'allegato 2

Appendice 13

Le procedure per l'arruolamento dei soggetti devono essere descritte in dettaglio nel protocollo di studio.



Copia del materiale utilizzato deve essere allegato al resto della documentazione, compreso ogni stampato e registrazione audio e/o video.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Metodologia di arruolamento e avvisi pubblici (3/5)

paragrafo 6.1.2.4 dell'allegato 2

Avvisi pubblici

- Devono essere approvati preventivamente dal comitato etico della struttura



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Metodologia di arruolamento e avvisi pubblici (4/5) paragrafo 6.1.2.4 dell'allegato 2

Avvisi pubblici



Se materiale destinato all'arruolamento tramite informazione pubblica viene divulgato tramite mezzi di comunicazione ad ampia diffusione:

- Valutazione a cura del CE del centro coordinatore
- Il CE del centro collaboratore è tenuto ad approvare il materiale utilizzato localmente, all'interno delle strutture sanitarie di competenza.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Metodologia di arruolamento e avvisi pubblici (5/5) paragrafo 6.1.2.4 dell'allegato 2

Ulteriori procedure da comunicare ai comitati etici

- Gestione delle risposte agli avvisi pubblici
- Assistenza pazienti non idonei a partecipare alla SC
- Procedura indennità mancato guadagno (volontari sani)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

DM modello e documentazione domanda per AC e CE Allegato 2 - Schema

INDICE

<i>omissis</i>
6. Modello e contenuti della domanda di parere al CE
6.1 Prima dell'inizio della SC
<i>omissis</i>
6.1.2.4 Metodologia di arruolamento (App.13)
6.1.2.5 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato (App.14)
6.1.2.6 Qualifiche dello sperimentatore (App.15)
<i>omissis</i>
6.2 Durante la conduzione della SC
6.3 A seguito della conclusione o dell'interruzione della SC
<i>omissis</i>



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato *paragrafo 6.1.2.5 dell'allegato 2*

1/6

Appendice 14

- ✚ di riferimento
- ✚ non esaustiva
- ✚ esempi sui contenuti da prendere in considerazione




Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

**Informazione dei soggetti e procedure per
il consenso informato**2/6
paragrafo 6.1.2.5 dell'allegato 2

Tutte le informazioni relative alla sperimentazione devono essere fornite al soggetto e/o ai genitori/al rappresentante legale PRIMA della decisione di partecipare o meno alla sperimentazione e devono essere presentate insieme con il modulo per il consenso informato


Linguaggio conciso chiaro e comprensibile

 Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

**Informazione dei soggetti e procedure per
il consenso informato**3/6
paragrafo 6.1.2.5 dell'allegato 2

Appendice 14

- 📄 Informazioni studio specifiche
- 📄 Informazioni non studio specifiche


 Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

**Informazione dei soggetti e procedure per
il consenso informato**
paragrafo 6.1.2.5 dell'allegato 2

4/6

Informazioni studio specifiche

- ✚ Informazioni richieste dalle GCP (*paragrafo 4.8.10 All.1 DM 15 luglio 1997*)
- ✚ Nomi e gli indirizzi degli sperimentatori, del personale infermieristico dedicato allo studio, dei responsabili dell'assistenza dei soggetti inclusi nello studio
- ✚ Procedure di *follow-up* dopo la conclusione dello studio e/o ogni ulteriore programma di assistenza che potrebbe risultare necessario in seguito ai risultati di *follow-up*
- ✚ Parere favorevole del comitato etico locale


 Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

**Informazione dei soggetti e procedure per
il consenso informato**
paragrafo 6.1.2.5 dell'allegato 2

5/6

Informazioni non studio specifiche

- ✚ Diritto di tutela della privacy del soggetto, le misure adottate per assicurare la protezione dei dati personali in accordo alla normativa vigente in materia (codice privacy)
- ✚ Diritto dei soggetti (o dei genitori o del rappresentante legale) ad ottenere informazioni aggiornate dei dati registrati come pure il diritto di richiedere correzioni di errori
- ✚ Specifica che, nel caso di ritiro del consenso di partecipazione allo studio, nessun dato aggiuntivo verrà inserito nel database e che il soggetto (o i genitori o il rappresentante legale) potrà richiedere la distruzione di tutti i campioni biologici precedentemente identificabili conservati, al fine di prevenire ulteriori analisi

 Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato

6/6

paragrafo 6.1.2.5 dell'allegato 2

- ✚ Diritto del soggetto (o dei genitori o del rappresentante legale) di essere informato in merito ad ogni programma di nuove analisi su campioni già prelevati e codificati, non previste al momento in cui il soggetto ha acconsentito a partecipare allo studio. In questo caso, lo sperimentatore dovrà richiedere un nuovo consenso e il soggetto avrà facoltà di rifiutare ulteriori analisi
- ✚ Disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

DM modello e documentazione domanda per AC e CE Allegato 2 - Schema

INDICE


- omissis*.....
6. Modello e contenuti della domanda di parere al CE
- 6.1 **Prima** dell'inizio della SC
- omissis*.....
- 6.1.2.4 Metodologia di arruolamento (App.13)
- 6.1.2.5 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato (App.14)
- 6.1.2.6 Qualifiche dello sperimentatore (App.15)**
- omissis*.....
- 6.2 **Durante** la conduzione della SC
- 6.3 **A seguito** della conclusione o dell'interruzione della SC
- omissis*.....




Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica


Qualifiche dello sperimentatore
paragrafo 6.1.2.6 dell'allegato 2

1/4

 Curriculum Vitae

- qualifiche PI
- esperienza nel settore scientifico oggetto della ricerca
- esperienza nell'ambito di SC e assistenza pazienti

 Interessi economici che potrebbero influenzare l'imparzialità dello sperimentatore principale (appendice 15 al DM: [modello di dichiarazione sul conflitto di interessi](#))

 Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Qualifiche dello sperimentatore
Appendice 15

2/4

MODELLO DI DICHIARAZIONE PUBBLICA SUL
CONFLITTO DI INTERESSI DELLO SPERIMENTATORE

Nome (<i>stampatello</i>)	Mario
Cognome (<i>stampatello</i>)	Rossi
Qualifica	oncologo
Ente di appartenenza	Istituto Europeo di Oncologia (IEO)

 Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

3/4

Impiego nell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni¹:
Elencare ogni eventuale interesse nell'industria farmaceutica (se necessario, utilizzare più moduli)

▪ Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

- Nome dell'industria:
- Tipo di azioni:
- Numero di azioni:

▪ Altri rapporti con l'industria farmaceutica²:
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti che si ritiene debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi quelli relativi ai componenti del proprio nucleo familiare (i componenti del nucleo familiare sono: coniuge, il/la compagno/a e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato):
(non è necessario menzionare il nome di tali persone)
.....

Il/la sottoscritto/a dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede, *4 marzo 2008*

Data *Mario Rossi*



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Qualifiche dello sperimentatore paragrafo 6.1.2.6 dell'allegato 2

4/4

Cosa valuta il comitato etico:

- CV del PI
- Idoneità struttura
- Adeguatezza delle risorse, del personale e dei laboratori

IMPORTANTE ai fini dell'Idoneità del sito sperimentale

Verbali ispettivi e relativa lettera riassuntiva dell'AIFA o di altri Ispettorati, comprensiva di eventuali prescrizioni, ricevuti nell'ultimo triennio.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Griglia riassuntiva

Fac simile	Appendice	Tempistica	Telematico	Cartaceo ad AIFA
Avvisi pubblici	N°13	Contestualmente alla richiesta di parere al CE	no	no
Informazione soggetti e consenso informato	N°14	Contestualmente alla richiesta di parere al CE	File consenso informato OsSC	no
Conflitto interesse PI	N°15	Contestualmente alla richiesta di parere al CE	no	no



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

**Il parere unico:
rilascio e accettazione/rifiuto
da parte del CE del centro
collaboratore**

Appendici 6, 8

Paola Aita - AIFA

Corso decreto ministeriale "Clinical Trial Application"
13 - 16 maggio 2008, Roma - AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Il parere unico

✚ Riferimenti normativi

- ✚ Procedura di **rilascio** e di **accettazione/rifiuto del parere unico** da parte dei Comitati etici (D. L.vo 211/2003)
- ✚ **Comunicazione** al Promotore **del parere unico** da parte del Comitato etico coordinatore (D.M. 21.12.07, Allegato 2, Appendice 6) **e dell'accettazione/rifiuto dello stesso** da parte dei Comitati etici collaboratori (D.M. 21.12.07, Allegato 2, Appendice 8)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Il parere unico

✚ Riferimenti normativi



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Riferimenti normativi (1)

D.L.vo 24 giugno 2003 n. 211

Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico

Linea guida Europea

Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use (February 2006)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Riferimenti normativi (2)

D.M. 21 dicembre 2007

Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico

(attuativo del D.L.vo 211/2003)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Riferimenti normativi (3)

Di cui, in particolare:

➤ Allegato 2

Guida dettagliata sul contenuto della domanda e dei documenti da inviare ad un comitato etico per la richiesta di parere per una sperimentazione clinica su prodotti medicinali ad uso umano



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Riferimenti normativi (4)

Di cui, in particolare:

➤ Appendice 6

Modello di comunicazione del parere unico favorevole o sfavorevole

➤ Appendice 8

Modello di comunicazione al promotore della decisione del comitato etico del centro collaboratore relativa al parere unico (accettazione o rifiuto o revoca dell'accettazione)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Il parere unico

- ✚ Procedura di **rilascio e di accettazione/rifiuto del parere unico** da parte dei **Comitati etici** (D. L.vo 211/2003)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica


Cosa deve acquisire il promotore prima di avviare una sperimentazione clinica


- ✚ Autorizzazione da parte della Commissione preposta presso l'I.S.S. in base agli accertamenti dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione (DPR 439/2001) e per tutte le sperimentazioni di fase I (D.L.vo 200/2007) o dell'Agenzia Italiana del Farmaco (Terapia Cellulare Somatica, Terapia Genica o Farmaci derivanti da OGM) o del responsabile della struttura sanitaria (Direttore Generale) ove si vuole condurre la sperimentazione (D.L.vo 211/2003)
- ✚ Parere unico sul protocollo clinico sperimentale da parte del Comitato etico (per studi monocentrici) o del Comitato Etico coordinatore (per studi multicentrici) (D.L.vo 211/2003)
- ✚ Contratto economico del responsabile della struttura sanitaria (Direttore Generale) ove si vuole condurre la sperimentazione (D.L.vo 211/2003) (se applicabile)




Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

D.L.vo 211/2003
Art. 6 - Comitato etico






Il Comitato etico deve emettere il proprio **parere** prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.


 Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

D.L.vo 211/2003
Art. 6 - Comitato etico





Il Comitato etico nel caso di **sperimentazioni monocentriche**, entro **60 giorni** dalla data di ricevimento della domanda presentata dal promotore della sperimentazione nella forma prescritta, comunica al promotore stesso, al Ministero della salute e all'Autorità competente, il proprio **parere motivato**. Nel caso di sperimentazioni multicentriche si applica quanto disposto dall'articolo 7.

 Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

D.L.vo 211/2003
Art. 7 - Parere unico



- Il **parere unico favorevole** (espresso dal CE coordinatore **entro 30 gg** dal ricevimento della domanda nella forma prescritta) può essere solo **accettato ovvero rifiutato nel suo complesso dai Comitati etici degli altri centri italiani** partecipanti alla sperimentazione stessa; i Comitati etici di tutti i centri in cui è effettuata la sperimentazione possono modificare la formulazione del consenso informato limitatamente ai soggetti in sperimentazione presso il proprio centro, e subordinare all'accettazione di tali modifiche la partecipazione alla sperimentazione.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

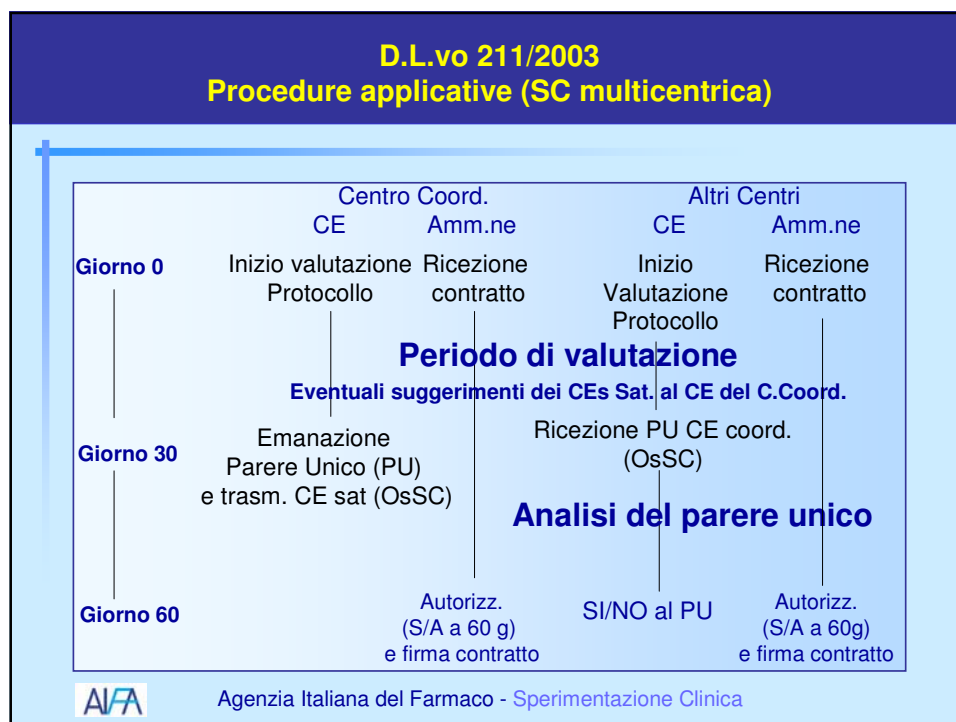
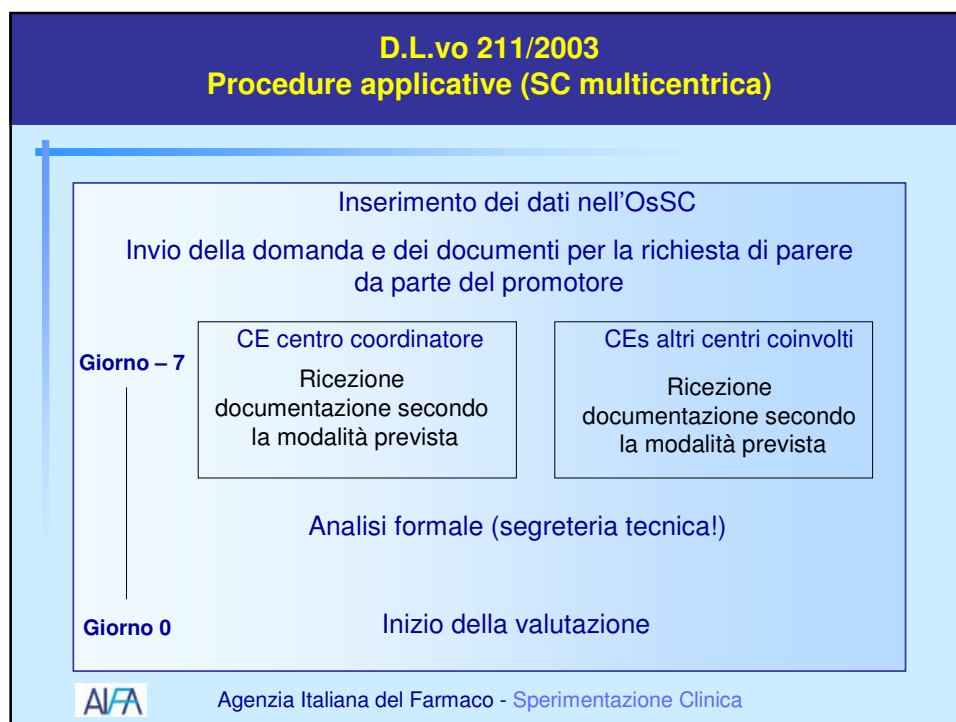
D.L.vo 211/2003
Art. 7 - Parere unico



- I Comitati etici dei centri partecipanti hanno competenza nel giudicare tutti gli aspetti del protocollo. L'**accettazione o il rifiuto del parere** del Comitato del centro coordinatore, adeguatamente motivati, debbono essere **comunicati** dai Comitati dei centri collaboratori al promotore della sperimentazione, agli altri Comitati dei centri partecipanti e alle Autorità competenti **entro** un massimo di **30 giorni** a partire da quello in cui hanno ricevuto detto parere unico.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica



Il parere unico

- ✚ Comunicazione al Promotore del **parere unico** da parte del Comitato etico coordinatore (D.M. 21.12.07, Allegato 2, Appendice 6) e dell'**accettazione/rifiuto dello stesso** da parte dei Comitati etici collaboratori (D.M. 21.12.07, Allegato 2, Appendice 8)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Novità introdotte dal nuovo Decreto Ministeriale "Clinical Trial Application" (D.M. 21 dicembre 2007)

- ✚ Unica domanda per CEs
- ✚ Possibilità di stampare le domande dall'OsSC
- ✚ Futuro invio delle domande tramite l'OsSC
- ✚ Modulistica per la comunicazione e per l'accettazione/rifiuto del parere unico



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Cosa si invia al CE:
domanda e documentazioni

- ✚ Modulo di domanda (Clinical Trial Application form) per richiedere il parere iniziale del CE (e l'autorizzazione dell'AC)
- ✚ Descrizione dettagliata e liste di controllo riassuntive dei documenti da allegare alla domanda

NB

Il modulo di domanda è unico per tutte le AC e CE, compresi AIFA e ISS

La documentazione da allegare varia a seconda del ruolo dell'AC e del CE



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Cosa si invia al CE del centro coordinatore in relazione all'IMP

Informazioni relative al medicinale sperimentale da sottoporre al comitato etico del centro coordinatore:

- ✚ Dossier dello sperimentatore (IB);
- ✚ Dossier del medicinale sperimentale (IMPD) oppure IMPD semplificato per prodotti noti oppure RCP per prodotti con AIC in UE;
- ✚ Esempi di etichette in italiano;
- ✚ Descrizione di tutti gli studi in corso con quel prodotto sperimentale
- ✚ Copia di autorizzazione alla fabbricazione, importazione e certificazione GMP dell'IMP



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Cosa si invia al CE del centro collaboratore in relazione all'IMP

Informazioni relative al prodotto sperimentale da sottoporre al comitato etico del centro collaboratore:

- Dossier dello sperimentatore (IB)
- Dati di precedenti studi clinici e uso clinico (se non compresi nell'IB)
- Valutazione rischio/ beneficio (se non compresi nell'IB)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Che cosa riceve il CE del centro coordinatore per il rilascio del parere unico (flusso parallelo alle autorità competenti)

Modulo di domanda + Documentazione completa, compreso il dossier dell'IMP, a:

- AC e CE del centro coordinatore* oppure
- AIFA e CE del centro coordinatore* (per SC di competenza AIFA) oppure
- ISS e CE del centro coordinatore* (per SC di competenza ISS)

* del centro clinico in caso di SC monocentrica



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Che cosa riceve il CE del centro collaboratore per l'accettazione o il rifiuto del parere unico (flusso parallelo alle autorità competenti)

Modulo di domanda + Documentazione semplificata ai **CE dei centri collaboratori** per l'accettazione del parere unico e alle rispettive AC per l'autorizzazione

Non e' richiesto, ad esempio, l'invio di:

- dati sulla qualità e sicurezza dell'IMP
- documentazione su autorizzazione alla produzione e importazione / certificazione GMP

E' richiesto l'invio di:

- dati su precedenti sperimentazioni cliniche
- dati sull'uso clinico
- una valutazione critica del rischio – beneficio assoluto



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

La valutazione del CE nell'ambito dei flussi informativi dell'OsSC

CE coordinatore

- Rilascio del Parere Unico*

CE collaboratore

- Accettazione o Rifiuto del Parere Unico

* Trasmissione telematica e cartacea all'AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Documenti stampabili dall'OsSC per l'interazione richiedente - CE

Al Comitato etico:

- Modulo di domanda iniziale e liste di controllo dei documenti allegati alla domanda, da inoltrare al CE a cura del richiedente (per la [valutazione](#))

Dal Comitato etico:

- Modulo di comunicazione del parere unico favorevole o sfavorevole - revoca del parere unico, da notificare a cura del CE che ha rilasciato il parere unico (per la [comunicazione della propria decisione](#))



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Ruolo della Segreteria tecnico-scientifica del CE nella gestione dell'OsSC

- ✚ Convalida dei dati notificati dal richiedente (CE che esprime il parere unico)
- ✚ Trasmissione dati di competenza: [pareri favorevoli/sfavorevoli](#), aggiornamento del registro del CE (tutti i CE)
- ✚ Designazione al suo interno di un referente responsabile per l'OsSC, per il profilo di promotore non – commerciale, per la comunicazione elettronica dei dati richiesti dalla normativa (modulo di domanda, emendamenti sostanziali, avvio e conclusione dello studio, conclusione *in toto*)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Modelli utilizzati dal CE per rilasciare o accettare/rifiutare il parere unico al termine della valutazione

Appendice 6 Modello di comunicazione del parere unico favorevole o sfavorevole

Appendice 8 Modello di comunicazione di accettazione/rifiuto o revoca dell'accettazione del parere unico da parte del CE collaboratore



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Parere unico: rilascio (Appendice 6)

MODELLO DI COMUNICAZIONE DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE O SFAVOREVOLE¹

Compilare e stampare il presente modello nel sito Internet dell'OsSC:
<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>

Parte riservata all'AIFA:

Numero AIFA di protocollo in entrata:

Data di ricezione: | | | | | | | |

Da completare a cura del comitato etico che ha rilasciato il Parere Unico:

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE	
A.1	<u>Numero EudraCT</u>
A.2	<u>Titolo completo della sperimentazione</u>
A.3	<u>Codice, versione e data del protocollo sperimentale</u>
B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE) (costituito ai sensi del DM 12 maggio 2006)	
B.1	<u>Denominazione del CE</u>



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Parere unico: rilascio (Appendice 6)

Modello di comunicazione del parere unico favorevole o sfavorevole

- A. **Identificazione della sperimentazione** (nr EudraCT, titolo, codice-versione-data del protocollo)
- B. **Identificazione del Comitato etico** (denominazione, anagrafica, nome e cognome del Presidente)
- C. **Identificazione dello sperimentatore coordinatore** (se monocentrica, dello sperimentatore principale)
- D. **Documentazione esaminata** (lettera di trasmissione della domanda, eventuali informazioni integrative, CTA form, documentazione riportata nella lista di controllo la del modulo di domanda, fascicolo della sperimentazione in OsSC)
- E. **Elementi valutati** (dati di qualità-farmacologia non clinica e tossicologia-clinici dell'IMP, protocollo, aspetti etici, informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato, aspetti economici e informazioni relative a strutture/personale)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Parere unico: rilascio (Appendice 6)

Modello di comunicazione del parere unico favorevole o sfavorevole

- F. **Decisione del Comitato etico** (parere unico favorevole/non favorevole, struttura presso la quale verrà condotta la sperimentazione, nr di pazienti previsti nel centro)
- G. **Commenti su aspetti particolari dello studio considerati nel rilascio del parere unico favorevole**
- H. **Motivazioni del parere unico non favorevole** (protocollo, informazione di soggetti e procedure per il consenso informato, aspetti etici, dati di qualità-di farmacologia non clinica e tossicologia-clinici dell'IMP, necessità di accertamenti dell'ISS ai sensi del DPR 439/2001)
- I. **Descrizione delle motivazioni del parere unico non favorevole**
- L. **Seduta del Comitato etico** (data, nr del registro dei pareri del CE, componenti del CE presenti e qualifiche, consulenti esterni presenti e qualifiche, componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione)
- M. **Firma del Presidente del Comitato etico**



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Parere unico: accettazione/rifiuto (Appendice 8)

Appendice 8

MODELLO DI COMUNICAZIONE AL PROMOTORE
DELLA DECISIONE DEL COMITATO ETICO DEL CENTRO COLLABORATORE
RELATIVA AL PARERE UNICO
(ACCETTAZIONE O RIFIUTO O REVOCA DELL'ACCETTAZIONE¹)

Compilare e stampare il presente modello nel sito Internet dell'OSSC:
<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>

Da compilare e stampare a cura del comitato etico del centro collaboratore che ha
accettato/rifiutato il parere unico o che ha revocato una precedente accettazione del parere unico:

A.	IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
A.1	<u>Numero EudraCT</u>
A.2	<u>Titolo completo della sperimentazione</u>
A.3	Codice, versione e data del protocollo sperimentale



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Parere unico: accettazione/rifiuto (Appendice 8)

Modello di comunicazione al promotore della decisione del
Comitato etico del centro collaboratore relativa al parere unico
(accettazione o rifiuto o revoca dell'accettazione)

- A. Identificazione della sperimentazione (nr EudraCT, titolo, codice-
versione-data del protocollo)
- B. Identificazione del Comitato etico (denominazione, anagrafica, nome e
cognome del Presidente)
- C. Identificazione dello sperimentatore principale
- D. Documentazione esaminata (lettera di trasmissione della domanda,
CTA form, documentazione riportata nella lista di controllo Ib del
modulo di domanda)
- E. Decisione del Comitato etico (riferimenti del parere unico, accettazione
o rifiuto del parere unico, revoca dell'accettazione del parere unico
precedentemente espressa, struttura presso la quale verrà condotta
la sperimentazione, nr di pazienti previsti nel centro)
- F. Aspetti particolari dello studio considerati dal Comitato etico
collaboratore nell'accettazione del parere unico



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Parere unico: accettazione/rifiuto (Appendice 8)

Modello di comunicazione al promotore della decisione del Comitato etico del centro collaboratore relativa al parere unico (accettazione o rifiuto o revoca dell'accettazione)

- G. Motivazioni del Comitato etico collaboratore che hanno determinato il rifiuto del parere unico o la revoca dell'accettazione del parere unico (protocollo, informazione di soggetti e procedure per il consenso informato, aspetti etici, dati di qualità-di farmacologia non clinica e tossicologia-clinici dell'IMP)
- H. Descrizione delle motivazioni del Comitato etico collaboratore che hanno determinato il rifiuto del parere unico o la revoca dell'accettazione del parere unico
- I. Seduta del Comitato etico (data, nr del registro dei pareri del CE, componenti del CE presenti e qualifiche, consulenti esterni presenti e qualifiche, componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione)
- L. Firma del Presidente del Comitato etico



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Definizione di emendamento sostanziale, modulo e contenuto dell'emendamento

Appendici 4, 9

Emendamenti urgenti

Adele Misticoni Consorti - AIFA

Corso decreto ministeriale "Clinical Trial Application"
13 - 16 maggio 2008, Roma - AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - [Sperimentazione Clinica](#)

Emendamenti – Riferimenti nel testo

Allegato 1: § 4.2

Allegato 2: § 6.2

Appendice 4

Esempi di elementi caratterizzanti le sperimentazioni per i quali è probabile che gli emendamenti abbiano la caratteristica di sostanziali.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Emendamenti



Emendamenti sostanziali

impatto significativo sullo studio



Emendamenti non sostanziali

irrilevanti per il buon andamento dello studio



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Differenza di procedura

Emendamenti sostanziali

da sottoporre a valutazione di Autorità competenti e Comitati etici per poter essere applicati (**eccetto** gli emendamenti urgenti e gli emendamenti alla gestione dello studio)

Emendamenti non sostanziali




da notificare ai CE che devono registrarli e renderli disponibili per eventuali ispezioni



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Emendamenti sostanziali

Possono scaturire da:

-  modifiche al protocollo
oppure
-  nuove informazioni di carattere scientifico
oppure
-  modifiche alla gestione dello studio



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Chi ne stabilisce il carattere di 'sostanzialità'?

Il **promotore** della sperimentazione stabilisce, caso per caso, se l'emendamento da apportare alla sperimentazione rientra tra gli emendamenti sostanziali oppure tra gli emendamenti non sostanziali.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Secondo quali criteri?

Probabile impatto su uno o più aspetti fra i seguenti:

- ✚ La sicurezza o l'integrità fisica o mentale dei soggetti e gli aspetti etici
- ✚ Il valore scientifico dello studio
- ✚ La conduzione o la gestione dello studio
- ✚ La qualità o la sicurezza di ogni IMP utilizzato



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Come?

Consultando l' **Appendice 4** che:

- + fornisce alcuni esempi di elementi che potrebbero essere oggetto di emendamenti sostanziali
- + suddivide gli emendamenti sostanziali in 4 gruppi in base alle procedure



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Appendice 4 – I Gruppo

+ Emendamenti al protocollo

+ Variazioni allo studio clinico e ai dati sull'uso clinico con riferimento alle modificazioni della valutazione del rapporto rischio beneficio

Il CE del **centro coordinatore** esprime un parere entro 20 giorni dal ricevimento.

Gli altri CE **accettano o rifiutano** detto parere entro ulteriori 15 giorni.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Emendamenti al protocollo

- riduzione del numero delle visite cliniche
probabile impatto sulla **sicurezza** dei soggetti
- introduzione di nuova procedura di monitoraggio
probabile impatto sulla **conduzione e gestione** dello studio
- utilizzo di una nuova misurazione per l'**endpoint**
probabile impatto sul **valore scientifico** dello studio
- modifica della procedura per ricostituzione o somministrazione dell'IMP
probabile impatto sulla **sicurezza d'uso** dell'IMP



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Variazioni allo studio clinico e ai dati sull'uso clinico

Modifiche ad informazioni precedentemente sottoposte ai CE dovute per esempio a:

- Risultati di nuovi test farmacologici clinici
- Nuove interpretazioni di test farmacologici clinici esistenti
- Risultati di nuovi studi clinici
- Nuove interpretazioni di dati da studi clinici esistenti



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Appendice 4 – Il gruppo

- ✚ Emendamenti relativi all'IMP
- ✚ Variazioni di farmacologia e tossicologia non clinica se rilevanti
- ✚ Variazione dello sperimentatore coordinatore

Si esprimono solamente il CE e l'AC del **centro coordinatore** oppure **AIFA** o **ISS** nei casi di competenza.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Emendamenti relativi all'IMP

Possono riguardare per esempio:

- Nome o codice
- Produzione
- Dati di qualità
- Processo di produzione o produttori del principio attivo
- Specifica di eccipienti
- Procedure di test del principio attivo



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Variazioni di farmacologia e tossicologia non clinica

Modifiche ad informazioni precedentemente sottoposte ai CE dovute per esempio a:

- Risultati di nuovi test farmacologici
- Nuove interpretazioni di test farmacologici esistenti
- Risultati di nuovi test di tossicità
- Risultati di nuovi studi di interazione



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Appendice 4 – III gruppo

- Variazione dello sperimentatore principale

Si esprimono solamente il CE e l'AC del **centro** interessato.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Appendice 4 – IV Gruppo

- + Emendamenti alla gestione dello studio

- + Emendamenti urgenti

Da **notificare** a AC e CE



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Emendamenti alla gestione dello studio

- Promotore della sperimentazione
- Rappresentante legale del promotore in UE
- C. R. O.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Emendamenti urgenti

Si riferiscono a misure urgenti che il promotore e lo sperimentatore adottano per problemi di sicurezza o per mancanza di efficacia.

Da comunicare ai CE e alle AC il più presto possibile o entro 15 giorni utilizzando il modulo Appendice 9.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Emendamenti urgenti

Sospensione temporanea della sperimentazione

✚ interruzione del trattamento dei soggetti già inclusi

oppure

✚ interruzione del reclutamento di nuovi soggetti



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Sospensione – interruzione sperimentazione

Una sperimentazione sospesa può essere:

- ✚ ripresa in seguito a richiesta del promotore (Appendice 9) e a parere favorevole del CE

oppure

- ✚ interrotta definitivamente e, quindi, conclusa



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Sospensione - interruzione sperimentazione

Inoltre, una sperimentazione autorizzata può essere sospesa o interrotta da:

- ✚ **Autorità competente locale** per il proprio centro;
- ✚ **Autorità competente centrale** (AIFA o ISS) che ha autorizzato;
- ✚ **AIFA** anche se non è autorità competente che ha autorizzato.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Riepilogo

E. S. da **sottoporre** a

■ AC/CE coordinatore
+
AC/CE collaboratori

■ AC/CE coordinatore

■ AC/CE collaboratore

E. S. da **notificare** a

■ AC/CE coinvolti



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Procedura di richiesta autorizzazione degli emendamenti sostanziali e relativa documentazione (1)

- ✚ Inserimento dei dati nell'OsSC
- ✚ Stampa del modulo (fac-simile Appendice 9) da inviare firmato insieme a:
 - a. lettera** di trasmissione
 - b. estratto** dei documenti modificati con traccia degli elementi emendati
 - c. nuova versione** dei documenti modificati, se applicabile



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Procedura di richiesta autorizzazione degli emendamenti sostanziali e relativa documentazione (2)

d. informazioni di supporto, se applicabile

- riassunto dati;
- valutazione aggiornata del rapporto rischio/beneficio;
- possibili conseguenze per i soggetti già inclusi nello studio e per la valutazione dei risultati.

e. modulo di domanda aggiornato (CTA form), con le modifiche evidenziate, se applicabile.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Emendamenti – Riferimenti nel testo

Allegato 1: § 4.2

Allegato 2: § 6.2

Appendice 9






Modello di domanda di autorizzazione alle Autorità competenti e di parere ai comitati etici per un emendamento sostanziale



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la domanda di autorizzazione dell'emendamento (Appendice 9)





Formato da 10 sezioni:

-  A. Identificazione della sperimentazione
-  B. Identificazione del promotore
-  C. Identificazione del richiedente
-  **D. Identificazione dell'emendamento (codice, versione e data)**
-  **E. e F. Spazio per breve descrizione sintetica dell'emendamento e delle variazioni**



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la domanda di autorizzazione dell'emendamento (Appendice 9)

-  G. Cambio dello sperimentatore coordinatore/centro clinico
-  H. Modifica ai dati forniti nella CTA form per ricevere un *feed back* dal database europeo EudraCT
-  I. Check list dei documenti allegati
-  L. Firma del richiedente



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la domanda di autorizzazione dell'emendamento (Appendice 9)

Tramite la sottosezione D. 2 si può:

- ✚ definire il **tipo** di emendamento



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la domanda di autorizzazione dell'emendamento (Appendice 9)

Specificare se la modifica riguarda:

- ✚ informazioni della CTA form iniziale
- ✚ protocollo
- ✚ altri documenti allegati alla CTA form
- ✚ altri documenti
- ✚ introduzione di misure urgenti
- ✚ sospensione temporanea dello studio
- ✚ ripresa dello studio dopo la sospensione



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la domanda di autorizzazione dell'emendamento (Appendice 9)

Tramite la sezione D. 3 si può:

- ✚ specificare il **motivo** dell'emendamento



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la domanda di autorizzazione dell'emendamento (Appendice 9)

Specificare se i motivi riguardano:

- ✚ Sicurezza, diritti, benessere dei soggetti
- ✚ Diversa interpretazione della documentazione scientifica
- ✚ Modifiche alla qualità dell'IMP



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la domanda di autorizzazione dell'emendamento (Appendice 9)

- ✚ Modifiche nell'esecuzione/gestione dello studio
- ✚ Sostituzione dello sperimentatore principale, coordinatore
- ✚ Sostituzione del promotore, del rappresentante legale, del richiedente
- ✚ Trasferimento dei principali connessi alla sperimentazione



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la domanda di autorizzazione dell'emendamento (Appendice 9)

Tramite la sezione D. 4 si forniscono dettagli sulla sospensione temporanea :




- ✚ data
- ✚ interruzione dell'arruolamento
- ✚ interruzione del trattamento
- ✚ numero dei pazienti in trattamento
- ✚ giustificazione:
 - sicurezza
 - mancanza di efficacia
 - altro



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la domanda di autorizzazione dell'emendamento (Appendice 9)

Descrizioni a testo libero:

-  Giustificazione
-  Trattamento proposto per i pazienti in terapia all'epoca della sospensione
-  Valutazione delle conseguenze della sospensione sull'interpretazione dei risultati e sul rapporto rischio/beneficio



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Revoca del parere del comitato etico

Appendici 7, 8

Adele Misticoni Consorti - AIFA

Corso decreto ministeriale "Clinical Trial Application"
13 - 16 maggio 2008, Roma - AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - [Sperimentazione Clinica](#)

Revoca del parere unico - riferimenti nel testo

Allegato 2

§ 6.2.3

Appendice 7

Modello di comunicazione di revoca del parere unico.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Revoca del parere unico

Il CE coordinatore può revocare un parere unico favorevole se:

- ✚ riscontra dei cambiamenti rispetto alle condizioni della domanda iniziale;
- ✚ viene a conoscenza di informazioni che possono sollevare dubbi sul piano etico e scientifico e della sicurezza.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Revoca del parere unico

Tranne in caso di pericolo immediato, il CE deve informare il promotore e deve richiedere le valutazioni del promotore e dello sperimentatore.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Revoca del parere unico

La revoca può essere:

✚ temporanea

✚ definitiva



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Notifica

La revoca deve essere notificata a:

- + promotore
- + sperimentatori
- + autorità competente del centro
- + comitati etici degli altri centri partecipanti
- + ISS, se autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione scritta iniziale
- + AIFA per via **telematica** (OsSC) e **cartacea**



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Conseguenze

- + l'Autorità competente revoca la propria autorizzazione;
- + l'accettazione del parere degli altri comitati etici decade;
- + la sperimentazione viene conclusa in anticipo (comunicata tramite Appendice 12).



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Procedura della notifica

- ✚ inserimento dati della revoca nell'apposita sezione dell'OsSC;
- ✚ stampa del modulo elettronico (Appendice 7) e conseguente invio all'AIFA entro 30 giorni dalla decisione.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la comunicazione della revoca del parere unico (Appendice 7)




Formato da 8 sezioni:

- ✚ A. Identificazione della sperimentazione
- ✚ B. Identificazione del comitato etico
- ✚ C. Identificazione dello sperimentatore
- ✚ D. Seduta del comitato etico
- ✚ E. Documentazione esaminata



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la comunicazione della revoca del parere unico (Appendice 7)







-  **F. Motivazione della revoca del parere unico**
-  **G. descrizione delle motivazioni della revoca (testo libero)**
-  **H. Firma del presidente del comitato etico**



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la comunicazione della revoca del parere unico (Appendice 7)

Motivazione della revoca del parere unico può riguardare:

-  il protocollo
-  informazioni ai soggetti e le procedure per il consenso informato
-  aspetti etici
-  dati clinici
-  dati di farmacologia non clinica e tossicologia
-  dati di qualità



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Revoca di accettazione del parere unico – riferimenti nel testo

Allegato 2 **§ 6.2.3**

Appendice 8

Modello di comunicazione al promotore della decisione del comitato etico del centro collaboratore relativa al parere unico (accettazione o rifiuto o revoca dell'accettazione).



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Revoca di accettazione del parere unico

Il CE collaboratore può revocare la propria accettazione del parere unico favorevole se:

- ✚ riscontra dei cambiamenti rispetto alle condizioni della domanda iniziale;
- ✚ viene a conoscenza di informazioni che possono sollevare dubbi sul piano etico e scientifico.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Notifica

La revoca dell'accettazione deve essere notificata a:

- + promotore
- + sperimentatori
- + autorità competente del centro
- + comitato etico del centro coordinatore
- + ISS, se autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione scritta iniziale
- + AIFA

solo per via telematica (OsSC)



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Conseguenze

Conseguenze sono limitate al centro:

- + l'Autorità competente revoca la propria autorizzazione;
- + la sperimentazione viene conclusa in anticipo nel centro (comunicazione tramite Appendice 11).



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Procedura della notifica







Inserimento dati della revoca dell'accettazione del parere unico nell'apposita sezione dell'OsSC entro 30 giorni dalla decisione.



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la comunicazione della revoca dell'accettazione del parere u. (Appendice 8)





Formato da 8 sezioni:

-  A. Identificazione della sperimentazione
-  B. Identificazione del comitato etico
-  C. Identificazione dello sperimentatore
-  D. Seduta del comitato etico
-  E. Documentazione esaminata
-  F. Aspetti particolari considerati nello studio per l'accettazione



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la comunicazione della revoca dell'accettazione del parere (Appendice 8)

-  **G. Motivazioni del rifiuto o revoca**
-  **H. Descrizione motivazioni (testo libero)**
-  L. Seduta del comitato etico
-  L. Firma del presidente



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la comunicazione della revoca dell'accettazione del parere (Appendice 8)







E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO	
E.1 Riferimenti del parere unico	
E.2 Accettazione del parere unico	<input type="checkbox"/>
E.2.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile)	____/____/____
E.2.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti del DM 17 dicembre 2004 ²	<div> <div>si</div> <div><input type="checkbox"/></div> <div>no</div> <div><input type="checkbox"/></div> </div>
E.3 Rifiuto del parere unico	<input type="checkbox"/>
E.3.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile)	____/____/____
E.4 Revoca dell'accettazione del parere unico precedentemente espressa	<input type="checkbox"/>
E.5 Sperimentazione da condurre presso:	
E.5.1 Stessa struttura	<input type="checkbox"/>
E.5.2 Altra struttura	<input type="checkbox"/>
E.6 Numero di pazienti previsto nel centro	



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

Modulo per la comunicazione della revoca dell'accettazione del parere u. (Appendice 8)

Motivazione della revoca del parere unico può riguardare:

-  il protocollo
-  informazioni ai soggetti e le procedure per il consenso informato
-  aspetti etici
-  dati clinici
-  dati di farmacologia non clinica e tossicologia
-  dati di qualità



Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Sperimentazione Clinica

**Informazioni ricevute dal CE
in merito all'avvio,
conclusione e interruzione
della sperimentazione**

Appendici 10, 11, 12

Maria Elena Russo - AIFA

Corso decreto ministeriale "Clinical Trial Application"
13 - 16 maggio 2008, Roma - AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Appendici di riferimento

Appendice 10	Modello di dichiarazione di apertura del singolo centro clinico
Appendice 11	Modello di dichiarazione di conclusione della sperimentazione nel singolo centro clinico
Appendice 12	Modello di dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

DM modello e documentazione domanda per AC e CE

Allegato 1

Guida dettagliata per la **richiesta di autorizzazione** di una sperimentazione clinica su un prodotto medicinale ad uso umano, comunicazione di **emendamenti** sostanziali e dichiarazione di **conclusione** all'**Autorità competente**.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

DM modello e documentazione domanda per AC e CE Allegato 1 - Schema

INDICE



omissis.....

4. Modello e contenuto della domanda e delle informazioni da comunicare
5. Accesso ai dati delle sperimentazioni cliniche da parte di Regioni e Province autonome
- 6. Notifiche ulteriori da trasmettere tramite l'Osservatorio**



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Notifiche ulteriori da trasmettere tramite l'Osservatorio

-  *Apertura del singolo centro*
-  *Conclusione nel singolo centro*



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Apertura del singolo centro

Definizione

Data di avvenuto espletamento delle procedure organizzative che consentono l'avvio del reclutamento successivamente all'ottenimento delle autorizzazioni necessarie

Tempistica

Entro 30 giorni dall'apertura del centro

Appendice di riferimento

Appendice 10 —————> solo via OsSC



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Apertura nel singolo centro

SC →

Centro →

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE	
A.1	Numero EudraCT
A.2	Titolo completo della sperimentazione
A.3	Codice, versione e data del protocollo sperimentale
B. IDENTIFICAZIONE DEL CENTRO CLINICO	
B.1	Denominazione
B.2	Indirizzo
B.3	Comitato etico di riferimento
B.4	Identificazione dello sperimentatore principale
B.4.1	Nome
B.4.2	Cognome
B.4.3	Qualifica (<i>Dott.</i>)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Apertura del singolo centro

D. APERTURA DEL CENTRO² <i>(da compilare solo se il comitato etico locale ha approvato la sperimentazione)</i>			
D.1 Il centro è stato aperto			si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.1.1	Se sì, specificare:		
D.1.1.1	data di apertura	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
D.1.1.2	data dell'autorizzazione dell'Autorità competente locale o della scadenza dei termini di silenzio-assenso, ove applicabile	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
D.1.1.3	data di stipula del contratto tra promotore e centro clinico, ove applicabile	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
D.1.2	Se no, specificare:		
D.1.2.1	il motivo della mancata apertura del centro		
D.2 E' stato arruolato il primo soggetto <i>(firma del consenso informato)</i>			si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.2.1	Se sì, specificare la data	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
D.3 Numero di soggetti previsti nel centro			



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Notifiche ulteriori da trasmettere tramite l'Osservatorio



Apertura del singolo centro



Conclusione nel singolo centro



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Conclusione nel singolo centro

Definizione

- Data dell'ultima visita dell'ultimo soggetto nel centro
(se diversamente da specificare nel protocollo)
- Data in cui il richiedente ha chiuso formalmente il centro
(nel caso di mancato arruolamento nel centro)

Tempistica

Entro 30 giorni dalla chiusura del centro

Appendice di riferimento

Appendice 11 → solo via OsSC



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Conclusione nel singolo centro

SC →

Centro →

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE	
A.1	Numero EudraCT
A.2	Titolo completo della sperimentazione
A.3	Codice, versione e data del protocollo sperimentale
B. IDENTIFICAZIONE DEL CENTRO CLINICO	
B.1	Denominazione
B.2	Indirizzo
B.3	Comitato etico di riferimento
B.4	Identificazione dello sperimentatore principale
B.4.1	Nome
B.4.2	Cognome
B.4.3	Qualifica (Dott.)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Conclusione nel singolo centro

C. CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE				
C.1 Data di conclusione			[][]/[][]/[][][][]	
C.2 Modalità di chiusura				
	C.2.1	Fine regolare della sperimentazione	sì	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	C.2.2	La sperimentazione è terminata in anticipo Se sì, specificare i motivi:	sì	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	C.2.2.1	ragioni di sicurezza	sì	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	C.2.2.2	manca di efficacia	sì	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	C.2.2.3	arruolamento completato in anticipo	sì	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	C.2.2.4	difficoltà di arruolamento	sì	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	C.2.2.5	rinuncia dello sperimentatore	sì	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	C.2.2.6	altro, specificare:		
C.3 Conclusione dell'arruolamento				
	C.3.2	Numero di soggetti arruolati nel centro (inclusi nello studio)		



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

DM modello e documentazione domanda per AC e CE Allegato 1 - Schema

INDICE

omissis.....

4. Modello e contenuto della domanda e delle informazioni da comunicare
 - 4.1 Richiesta di autorizzazione
 - 4.2 Comunicazione o notifica degli emendamenti
 - 4.3 Dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica
 - 4.1.1 Base legale e finalità
 - 4.3.2 Procedure per dichiarazione conclusione SC**
 - 4.3.2.1 Conclusione anticipata

omissis.....



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Conclusione in toto

Definizione di conclusione:

- Data dell'ultima visita dell'ultimo paziente nell'ultimo centro
(se diversamente da specificare nel protocollo)
- Data in cui il richiedente ha chiuso formalmente l'ultimo centro
(nel caso non sia stato arruolato nessun paziente)
- Data decisione del richiedente di non procedere con lo studio in Italia
(nel caso lo studio non sia mai iniziato malgrado PUCE e/o aut. AIFA/ISS)

Tempistica

- Entro 90 giorni —→ per fine regolare dello studio
Entro 15 giorni —→ in caso di conclusione anticipata o
interruzione

Appendice di riferimento

- Appendice 12 —→ trasmissione telematica/cartacea



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Conclusione in toto Trasmissione cartacea

Trasmissione cartacea conclusione in toto AIFA
SEMPRE

Trasmissione cartacea conclusione in toto AC e ai CE
SOLO in caso di interruzione o conclusione anticipata



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Conclusione in toto

SC →	A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE	
	A.1	Numero EudraCT
	A.2	Titolo completo della sperimentazione
	A.3	Codice, versione e data del protocollo sperimentale
Richiedente →	B. IDENTIFICAZIONE DEL RICHIEDENTE	
	B.1	Promotore <input type="checkbox"/>
	B.2	Organizzazione autorizzata dal promotore a presentare la domanda <input type="checkbox"/>
	B.3	Rappresentante legale del promotore nella UE ai fini della presente sperimentazione <input type="checkbox"/>
	B.4	Dati anagrafici
	B.4.1	Ente
	B.4.2	Nome e cognome della persona di riferimento
	B.4.3	Indirizzo
	B.4.4	Numero di telefono
	B.4.5	Numero di fax
	B.4.6	E-mail



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Dichiarazione di conclusione della SC

C.	CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE	
C.1	Data di conclusione in Italia ²	___/___/___
C.1.1	Conclusione dell'arruolamento (data di arruolamento dell'ultimo paziente)	___/___/___
C.1.2	Numero di soggetti arruolati in Italia (inclusi nello studio)	
C.2	La sperimentazione è terminata in tutti gli altri Paesi interessati	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
C.2.1	Data della conclusione nel mondo (o data prevista)	___/___/___
C.3	La sperimentazione è terminata in anticipo	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
C.3.1	Se sì, indicare la data:	___/___/___
C.3.2	Motivazioni della conclusione anticipata:	
	C.3.2.1	ragioni di sicurezza si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	C.3.2.2	manca di efficacia si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	C.3.2.3	manca inizio della sperimentazione si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	C.3.2.4	revoca definitiva dell'autorizzazione da parte dell'AIFA si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Dichiarazione di conclusione della SC

			<u>C.3.2.5</u>	revoca definitiva dell'autorizzazione da parte dell'ISS	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>
			<u>C.3.2.6</u>	revoca definitiva del parere unico	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>
			<u>C.3.2.7</u>	altro	si	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>
			<u>C.3.2.8</u>	se si è risposto "sì" a una delle precedenti domande, descrivere:				
			<u>C.3.2.8.1</u>	il motivo della conclusione prematura della sperimentazione (<i>breve testo</i>)				
			<u>C.3.2.8.2</u>	il numero di pazienti in Italia ancora sottoposti a terapia al momento dell'interruzione anticipata della sperimentazione e il trattamento proposto per tali pazienti (<i>breve testo</i>)				
			<u>C.3.2.8.3</u>	le conseguenze della conclusione anticipata sulla valutazione dei risultati e sul rapporto rischio/beneficio complessivo del medicinale in fase di sperimentazione (<i>breve testo</i>)				



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Griglia riassuntiva

Comunicazione	Appendice	Tempistica (giorni)	Telematico	Cartaceo
Apertura singolo centro	N°10	30	si	no
Conclusione singolo centro	N°11	30	si	no
Conclusione in toto	N°12	90 15 *	si	si *

*AIFA, CE e AC in caso di interruzione o conclusione anticipata



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali

Infrastruttura tecnologica e nuovi flussi informativi

Giulio Contino – CINECA
Irene Domenichini – CINECA
Alice Ramenghi – CINECA
Federica Ronchetti – CINECA

Corso decreto ministeriale “Clinical Trial Application”
13 - 16 maggio 2008, Roma - AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali

Infrastruttura tecnologica e nuovi flussi informativi

Corsi di formazione sul nuovo Decreto Ministeriale "Clinical Trial Application"
Roma, 13-16 maggio 2008

Giulio Contino
Irene Domenichini
Alice Ramenghi
Federica Ronchetti



 Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Il sistema

L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) dell'AIFA è un sistema ICT (Information Communication Technology) a supporto delle **attività regolatorie** nell'ambito della conduzione delle sperimentazioni cliniche sui farmaci a livello nazionale.

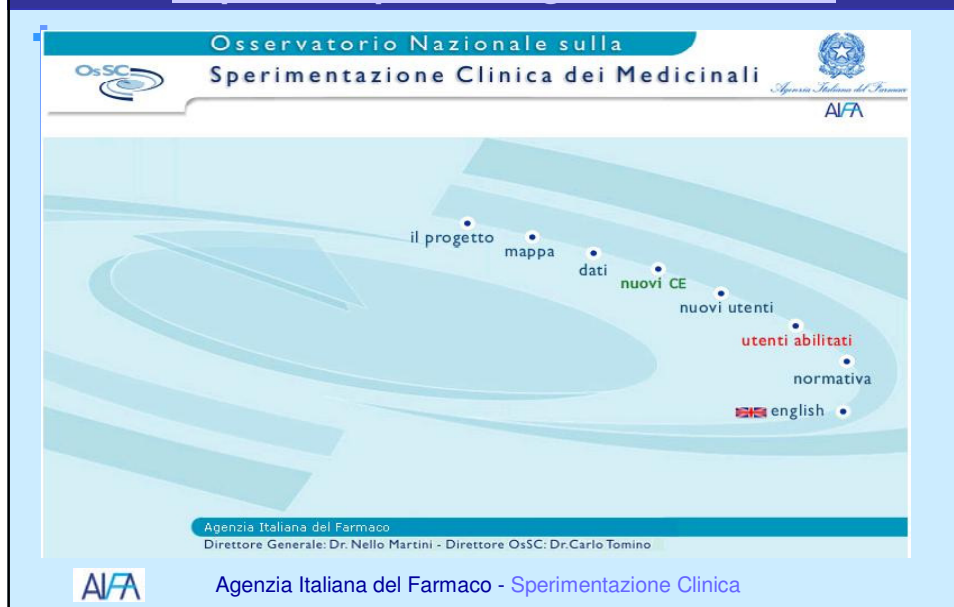
Attraverso l'OsSC si è costituito un **network** per facilitare la comunicazione e lo scambio di informazioni tra tutti i partecipanti alla sperimentazione.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Home Page

<http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>



OsSC – Obiettivi

✚ Consentire alle autorità regolatorie locali, nazionali ed europee di **monitorare l'intero processo** della sperimentazione clinica al fine di valutare l'andamento e la qualità della ricerca clinica in Italia, attraverso l'impiego delle più avanzate tecnologie ICT.

✚ **Accelerare** l'intero processo delle sperimentazioni cliniche, dalla fase di approvazione dello studio da parte dei Comitati etici alla pubblicazione dei risultati dello studio, con raccolta delle informazioni direttamente attraverso la rete e con il controllo centrale dell'Agenzia.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – La storia

- 🚩 **1999:** rilascio I° versione dell’OsSC aperta a Promotori, Comitati etici e Ministero della Salute
- 🚩 **2001:** pubblicazione del I° Rapporto Nazionale sulla sperimentazione clinica in Italia
- 🚩 **2003:** rilascio della II° versione dell’OsSC: i flussi informativi sono l’esatta replicazione di quelli reali
- 🚩 **2004:** integrazione informativa dell’OsSC con il sistema europeo EudraCT e recepimento del DL 211 del giugno 2003
- 🚩 **2005:** adeguamento del fascicolo elettronico alla Clinical Trial Application Form (CTA) e stampa dei moduli ad essa correlati
- 🚩 **2005:** apertura dei dati dell’OsSC al pubblico
- 🚩 **2006:** nuovo sistema di accreditamento e ricostituzione dei Comitati etici
- 🚩 **2007:** gestione delle sperimentazioni in MMG/PLS e di fase I
- 🚩 **2008:** adeguamento dell’OsSC al Decreto CTA pubblicato il 3 marzo



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – I flussi informativi (1)

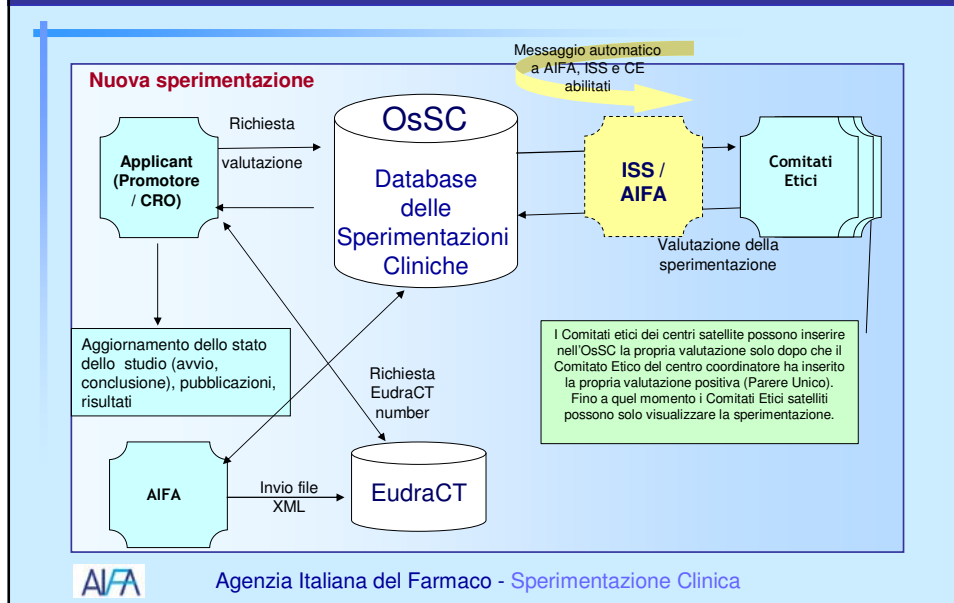
I flussi informativi sono un’esatta replicazione di quelli reali:

- 🚩 Sono i promotori ad avviare il processo di richiesta di autorizzazione alla sperimentazione, inserendo nell’OsSC tutte le informazioni necessarie relative al protocollo di studio (CTA form elettronica) e ai centri partecipanti
- 🚩 Per le sperimentazioni di fase I o per categorie speciali di farmaci, l’autorità centrale di competenza (ISS/AIFA) inserisce i dati relativi alla propria autorizzazione
- 🚩 Il Comitato Etico del centro coordinatore inserisce i dati relativi alla propria valutazione (parere unico) ed abilita i Comitati etici dei centri satelliti ad inserire i dati relativi alla valutazione nel proprio centro (accettazione/non accettazione del parere unico)
- 🚩 Il promotore aggiorna lo stato della sperimentazione inserendo i dati di avvio, di conclusione, i risultati e le pubblicazioni



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica










OsSC – I flussi informativi (2)



OsSC – Le informazioni raccolte

- ✚ Dati descrittivi della sperimentazione/domanda (CTA form)
- ✚ Dati di valutazione dell'autorità competente centrale AIFA/ISS
- ✚ Dati di valutazione dei Comitati etici nei singoli centri
- ✚ Dati di apertura e conclusione dello studio nei singoli centri
- ✚ Dati di conclusione in toto della sperimentazione
- ✚ Risultati e Pubblicazioni

OsSC – Profili utente



-  Promotori
-  C.R.O.
-  Comitati etici
-  ASL (per sperimentazioni in MMG/PLS)
-  Direttori Generali di ASL e strutture ospedaliere
-  Assessorati Regionali
-  AIFA
-  Istituto Superiore di Sanità (per sperimentazioni di fase I)
-  Data Review Committees (oncologia, cardiologia)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Strumenti

Il sistema mette a disposizione di tutti gli utenti una suite di strumenti a supporto del processo di gestione della sperimentazione clinica e delle comunicazioni e scambio di informazioni tra i diversi attori che fanno parte del network:

-  strumenti per **l'accesso alle informazioni**
-  strumenti di **comunicazione**



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Strumenti per l’accesso alle informazioni

Ogni utente può accedere a **tutte** le informazioni relative alle sperimentazioni cliniche di propria competenza attraverso un insieme di **strumenti per la consultazione e l’analisi dei dati**:

- 📊 Progress Report (monitoraggio stato di avanzamento dello studio)
- 🔍 Ricerca avanzata delle informazioni (per parametri di selezione e per parola chiave)
- 📄 Reportistica predefinita
- 📊 Report di controllo qualità dei dati



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Trasparenza delle informazioni

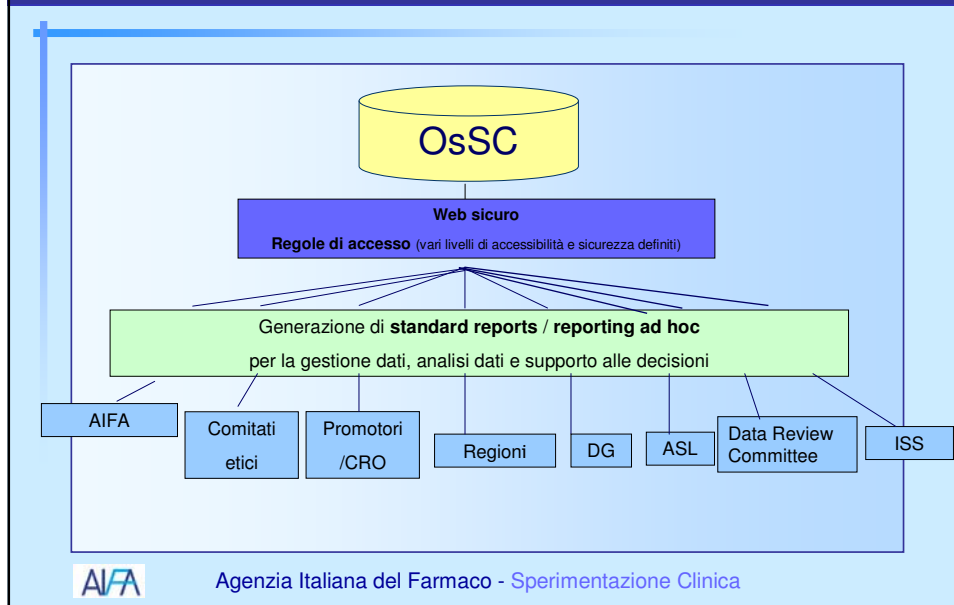
Ogni utente autorizzato ha la possibilità di accedere ad un **set minimo di informazioni** relative alle sperimentazioni presenti in OsSC (con parere unico positivo) attraverso una maschera di ricerca semplificata che consente la selezione di alcuni parametri di consultazione.

Anche gli utenti esterni al network (**pubblico**) possono accedere alla consultazione di un set minimo di informazioni relative alle sperimentazioni cliniche autorizzate a partire da Gennaio 2004 (DL 211).



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Accesso alle informazioni



OsSC – Sicurezza e riservatezza delle informazioni

Il sistema implementato utilizza una Infrastruttura Tecnologica avanzata completamente basata su Internet (web), conforme alle norme nazionali ed internazionali di **sicurezza e riservatezza delle informazioni** (D.L.196 del 30.06.2003) e seguendo le linee guida europee.

Il sistema di gestione della **qualità** è certificato UNI EN ISO 9001:2000 e il sistema di gestione della **sicurezza** delle informazioni è certificato ISO 27001:2005.

OsSC – Strumenti di comunicazione

- ✚ Forum (uno spazio in cui inserire messaggi e quesiti di interesse per tutti gli utenti dell'Osservatorio)
- ✚ Sezione “Contatti” (sistema per la comunicazione tra i diversi utenti del network)
- ✚ Sistema di messaggistica automatica



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Recepimento delle linee guida europee e dei decreti nazionali

- ✚ Sistema per la ricostituzione dei Comitati etici (DM 12 maggio 2006)
- ✚ Nuovi flussi informativi previsti dal decreto CTA
- ✚ Altri aggiornamenti al sistema per il recepimento del decreto CTA



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Ricostituzione dei Comitati etici

In ottemperanza al Decreto del 12 Maggio 2006 è stato implementato il **Nuovo Registro Nazionale dei Comitati etici**.

Ciascun Comitato etico ha a disposizione tutte le funzionalità per comunicare gli estremi della ricostituzione, la nuova composizione e l'elenco delle strutture per le quali opera.

Ogni Regione è stata coinvolta nel processo di ricostituzione, attraverso la creazione di un Registro Regionale dei Comitati etici validati.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Nuovi flussi informativi previsti dal decreto CTA

- ✚ Richiesta di **emendamenti sostanziali** (appendice 9) da parte dell'applicant e rilascio dell'autorizzazione da parte di AC
- ✚ Notifica di emendamenti **non sostanziali**
- ✚ **Revoca** temporanea o definitiva del **parere** unico (appendice 7) e dell'autorizzazione di AC
- ✚ **Ritiro della domanda** prima del rilascio del parere unico
- ✚ **Resubmission** della domanda



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Gestione degli emendamenti sostanziali (appendice 9) – Richiesta (1)

L'applicant (promotore/CRO) potrà:

- ✚ selezionare la tipologia di emendamento e il flusso di autorizzazione
- ✚ compilare il modulo di domanda elettronico (appendice 9)
- ✚ apportare alla CTA form elettronica della domanda iniziale le variazioni introdotte dall'emendamento (nel caso di emendamento alla domanda/protocollo)
- ✚ inviare la richiesta di emendamento in OsSC rendendola visibile alle AC e CE competenti



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Gestione degli emendamenti sostanziali (appendice 9) – Richiesta (2)

Osservatorio Nazionale sulla
Sperimentazione Clinica dei Medicinali

Agenzia Italiana del Farmaco

> Utenti abilitati
Area Promotore
FIDIA

> Emendamenti
> Fascicolo
emendamento
> **Fascicolo
emendamento
sostanziale**

Fascicolo Emendamento sostanziale		
Modulo di richiesta emendamento sostanziale		
Modifiche alla domanda iniziale (CTA form)		
Elementi identificativi della richiesta di autorizzazione	<input type="radio"/>	
Terapie in sperimentazione	<input type="radio"/>	
<input checked="" type="radio"/> Siti per certificazione del rilascio del lotto	<input type="radio"/>	
Protocollo di studio	<input type="radio"/>	
Uso di dispositivi medici	<input type="radio"/>	
Documentazione	<input type="radio"/>	
Sottostudi	<input type="radio"/>	
Disegno dello studio	<input type="radio"/>	
Popolazione in studio	<input type="radio"/>	
<input checked="" type="radio"/> Strutture tecniche centrali	<input type="radio"/>	
<input checked="" type="radio"/> Strutture per il controllo della sperimentazione	<input type="radio"/>	
<input checked="" type="radio"/> Richiesta di una copia formato xml della domanda	<input type="radio"/>	
Visualizza facsimile della domanda di emendamento		
Chiusura/Invio Fascicolo		

Dal fascicolo riportato qui a fianco è possibile compilare il modulo di richiesta dell'emendamento sostanziale.

Una volta compilato il modulo di domanda, nel caso di emendamento al protocollo e/o alla domanda iniziale (CTA form) è necessario accedere alle singole schede del fascicolo della sperimentazione e apportare le modifiche e integrazioni introdotte dall'emendamento, completando tutte le schede previste dalla nuova CTA form

OsSC – Gestione degli emendamenti sostanziali (appendice 9) – Richiesta (3)

A seguito dell'invio in banca dati del "fascicolo emendamento", l'applicant (promotore/CRO) potrà:

- ✚ stampare il modulo di domanda dell'emendamento (appendice 9) per la firma e l'invio cartaceo alle AC e ai CE competenti
- ✚ stampare il modulo di domanda iniziale (CTA form) emendata (ove previsto)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Gestione degli emendamenti sostanziali (appendice 9) – Richiesta (4)

Osservatorio Nazionale sulla
Sperimentazione Clinica dei Medicinali

AIFA

> Utenti abilitati
Area Promotore
PHARMA
> Stampa
> **Stampa**
Richiesta di
emendamento
sostanziale al
Comitato etico

Elenco delle richieste di emendamento sostanziale

Ordina per:

- ☐ Codice Emendamento
- ☒ Fase
- ☐ Codice protocollo
- ☐ Eudract Number
- ☐ Data di invio in BD dell'emendamento

Eudract Number: 2006-111111-01
Fase: Fase I
Codice protocollo: prova 2 fase I
Titolo del protocollo: asd
Codice emendamento: 12432432
Data di invio in BD dell'emendamento: 17/04/2008
Centro coordinatore: AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO S. ORSOLA - MALPIGHI - BOLOGNA (BO)
CE competente: COMITATO ETICO DEL POLICLINICO S.ORSOLA - MALPIGHI DI BOLOGNA

Il responsabile della firma di questa richiesta di autorizzazione è il referente OsSC CONTINO,GIULIO ?
☒ Si ☐ No

Stampa modulo di domanda dell' emendamento sostanziale:

scarica il file (Pdf) scarica il file (Zip)

Stampa CTA Form emendata:

scarica il file (Pdf) scarica il file (Zip)

Questa sezione consente di visualizzare le richieste di emendamento sostanziale inviate in Banca Dati centrale.

Cliccare su "**Codice protocollo**" per consultare il fascicolo relativo alla sperimentazione.

Cliccare su "**Stampa modulo di domanda dell' emendamento sostanziale**" per stampare la richiesta di autorizzazione dell'emendamento sostanziale alle autorità competenti.

Cliccare su "**Stampa CTA Form emendata**" per stampare il modulo di domanda iniziale (CTA form) emendata.

OsSC – Gestione degli emendamenti sostanziali (appendice 9) – Autorizzazione

Le autorità competenti (AIFA/ISS/CE) potranno:

- ✚ accedere alla consultazione degli emendamenti sostanziali notificati (ad esempio emendamenti urgenti)
- ✚ accedere alle richieste di emendamento sostanziale da autorizzare e inserire i dati della propria valutazione
- ✚ inviare la propria valutazione dell'emendamento in OsSC e renderla visibile all'applicant e alle altre autorità competenti

Le variazioni alla CTA form iniziale introdotte dall'emendamento diverranno esecutive in seguito all'autorizzazione da parte del Comitato etico del centro coordinatore.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Gestione degli emendamenti non sostanziali

Il sistema consentirà la comunicazione da parte dell'applicant degli **emendamenti non sostanziali**, per cui non è richiesto l'inoltro della domanda di autorizzazione (appendice 9).

Tali emendamenti saranno **notificati** alle autorità competenti.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Gestione degli emendamenti sostanziali e non – Tracking delle variazioni

Il sistema consentirà la storicizzazione di tutte le variazioni apportate alla CTA form elettronica in seguito a emendamenti sostanziali e non.

Sarà possibile visualizzare lo **storico degli emendamenti** (tracking) e il collegamento delle singole variazioni all'evento/richiesta che le hanno introdotte (ad esempio emendamento urgente notificato il 12/06/2008, emendamento sostanziale autorizzato il 15/07/2008, ecc).



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Revoca dell'autorizzazione dell'AC e del parere unico

Le autorità competenti (AIFA/ISS/CE) potranno inserire nell'OsSC i dati relativi alla revoca temporanea o definitiva dell'autorizzazione.

Il Comitato etico che ha rilasciato il **parere unico** dovrà compilare il modulo elettronico di revoca del parere (appendice 7) e inviare il modulo stampato e firmato alle AC e all'applicant.

Nel caso di **revoca definitiva**, il promotore dovrà comunicare la conclusione anticipata dello studio (appendice 12).

Nel caso di **revoca temporanea**, il promotore potrà richiedere la ripresa della sperimentazione solo tramite resubmission della CTA form per una nuova richiesta di valutazione da parte delle autorità competenti.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Ritiro della domanda

L'applicant (promotore/CRO) disporrà di un sistema per il ritiro della domanda prima del rilascio del parere unico (anche se è stata data l'autorizzazione dell'AC centrale AIFA/ISS, ove previsto).

I Comitati etici dei centri partecipanti saranno avvisati del ritiro della domanda e verrà disabilitata la possibilità di inserimento delle proprie valutazioni.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Resubmission della domanda

L'applicant (promotore/CRO) disporrà di un sistema per effettuare una **resubmission della domanda** (CTA form) per una **rivalutazione della sperimentazione** da parte delle autorità competenti.

La resubmission della domanda potrà avvenire a seguito di uno dei seguenti eventi:

- 🚩 domanda ritirata dall'applicant prima del rilascio parere unico
- 🚩 sospensione della valutazione da parte di AIFA/ISS o CE del centro coordinatore
- 🚩 autorizzazione AIFA/ISS negativa e/o parere unico negativo
- 🚩 revoca temporanea dell'autorizzazione AIFA/ISS o del parere unico



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

OsSC – Altri aggiornamenti al sistema per il recepimento del decreto CTA

📌 **Nuova CTA Form (appendice 5)**, già disponibile in OsSC dal 18 gennaio 2008

📌 Aggiornamento delle modalità di dichiarazione di **conclusione della SC nel singolo centro** (appendice 11) **e in toto** (appendice 12), già disponibile in OsSC da metà marzo

📌 Aggiornamento delle modalità di **rilascio del parere unico** (appendice 6) e di accettazione o rifiuto del parere unico da parte dei CE dei centri satelliti (appendice 8)

📌 Aggiornamento del sistema di gestione delle **sospensioni** delle valutazioni da parte di AIFA, ISS e Comitati etici

📌 Aggiornamento delle modalità di dichiarazione di **apertura/ritiro** del singolo centro clinico (appendice 10)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Nuova CTA form (appendice 5)

La nuova CTA Form (appendice 5) è disponibile nell'OsSC dal 18 gennaio 2008.

Le principali novità rispetto alla precedente versione, sono relative a:

- 📌 introduzione di **nuove schede**:
 - Sito dove la persona qualificata certifica il rilascio del lotto
 - Uso di dispositivi medici
 - Richiesta di una copia formato xml della domanda
- 📌 aggiornamento di alcune schede (in particolare la scheda "Documentazione" con tutti i documenti previsti dalla lista Ia/Ib allegata alla domanda)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Conclusione della sperimentazione (appendici 11 e 12) (1)

Le nuove modalità di comunicazione della conclusione nei singoli centri e in toto sono disponibili nell'OsSC dal 13 marzo 2008.

Le principali novità rispetto alla precedente versione, sono relative a:

- classificazione delle **motivazioni** di una conclusione anticipata
- sistema di **alerts** (via mail) alle autorità competenti AIFA/ISS e ai Comitati etici in caso di conclusione anticipata dello studio
- disponibilità del **modulo stampabile** (appendice 12) per l'inoltro della documentazione cartacea alle AC.



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Conclusione della sperimentazione (appendici 11 e 12) (2)



Osservatorio Nazionale sulla
Sperimentazione Clinica dei Medicinali



> Utenti abilitati
Area Promotore
PHARMA
> Stampe
> Stampa Modulo
di conclusione in
toto
> **Elenco
Sperimentazioni**

Elenco delle Sperimentazioni concluse in toto

Ordina per: ☒ Fase
☐ Codice protocollo
☐ Eudract Number

Eudract Number: 2008-001234-11
Tipologia: Sperimentazione in Medicina Generale/Pediatria di Libera Scelta
Fase: Fase I
Codice protocollo: PROT 1 PHARMA
Titolo del protocollo: PROT 1 PHARMA

Visualizza i dati della conclusione in toto 

Il responsabile della firma di questa richiesta di autorizzazione è il referente OsSC ROSSI, MARIO ?
☒ Sì ☐ No

Stampa Modulo di conclusione/interruzione in toto:

 scarica il file
(Pdf) (Zip)

Questa sezione consente di visualizzare i dati relativi alle sperimentazioni in accordo alla normativa **DL211** in vigore dal 01/01/2004.

Cliccare su "**Codice protocollo**" per consultare il fascicolo relativo alla sperimentazione.

Cliccare su **Stampa Modulo di conclusione/interruzione in toto** per stampare il modello di dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica.

OsSC – Ringraziamenti e contatti

Grazie dell'attenzione.

Per contattare lo Staff Cineca:

ossc_help@cineca.it

051-6171841



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Gestione telematica della CTA (Clinical Trial Management System)

Paola Aita – AIFA
Antonio Galluccio – AIFA
Adele Misticoni Consorti – AIFA
Maria Elena Russo – AIFA
Laura Scarchilli – AIFA

Corso decreto ministeriale “Clinical Trial Application”
13 - 16 maggio 2008, Roma - AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - [Sperimentazione Clinica](#)

OsSC 1999-2008

Evoluzione dell'Osservatorio

- 1999, nascono i 'registri telematici' delle sperimentazioni cliniche
- 2003, i flussi delle informazioni replicano i flussi autorizzativi reali
- 2008, gestione completa della sperimentazione tramite OsSC (*Clinical Trial Management System*)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Il registro europeo EudraCT

e in Europa ?

- 2004, nasce EudraCT (registro accessibile alle 'National Competent Authorities' dei Paesi membri, alla Commissione UE e all'EMA)
- 2006, viene attivato un servizio di notifica di messaggi di allerta (EudraCT alert system)
- 2008, una delle priorità di sviluppo è la condivisione in EudraCT delle documentazioni riferite alle attività di autorizzazione/rilascio del parere del CE e di ispezione delle sperimentazioni (report di valutazione, lettera di autorizzazione, parere del comitato etico, Report ispettivi, etc)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Il sistema di allerta

- Nel periodo giugno 2006 – febbraio 2008 EudraCT ha inviato n. 845 segnalazioni di allerta agli Stati membri
- I messaggi originano in seguito alla segnalazione di un singolo Stato membro
- Le condizioni che originano un messaggio di allerta via EudraCT sono:
 - a) interruzione - sospensione di una SC per motivi di sicurezza/mancanza di efficacia/aspetti di qualità dell'IMP
 - b) rifiuto dell'autorizzazione o parere unico negativo del CE
 - c) ritiro di una Clinical Trial Application



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Il sistema di allerta

Una sperimentazione clinica autorizzata può essere sospesa o interrotta definitivamente dall'AIFA qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione oppure sia in possesso di informazioni che possano sollevare dubbi sul piano scientifico o sulla sicurezza di sperimentazioni cliniche già autorizzate, rispettivamente ne revoca l'autorizzazione in maniera temporanea o definitiva, determinando quindi la sospensione temporanea o definitiva della sperimentazione (**DM 21.12.2007**)

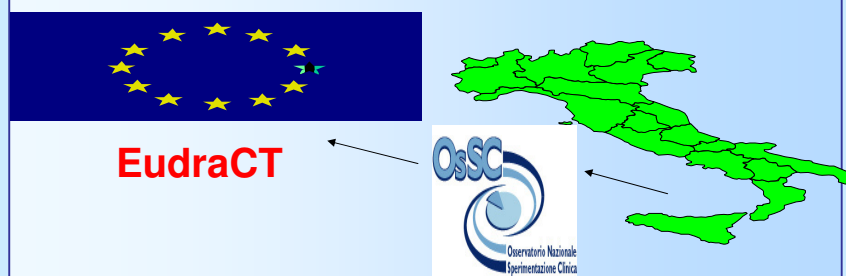


Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Direttiva 2001/20/CE (4/4/2001)
Art. 11 - Banca Dati Centrale Europea

➤ **Banca Dati Centrale Europea**

- l'invio dei dati avviene a cura dell'AIFA dopo estrazione dall'OsSC



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Finalità del CT management system
Disporre di informazioni sulla sperimentazione in ogni suo stato

Prima del parere unico

- In fase di approvazione (first submission)
- Ritirata prima del Parere Unico (PU)
- Nuova CTA dopo un ritiro
- Sospesa durante l'istruttoria dal CE coordinatore
- PU favorevole
- PU favorevole dopo ricezione di chiarimenti scritti
- PU favorevole dopo un emendamento alla CTA richiesto dal CE coordinatore
- PU sfavorevole
- In attesa valutazione CE coord dopo PU sfavorevole
- Secondo PU favorevole/sfavorevole



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Finalità del CT management system

Disporre di informazioni sulla sperimentazione in ogni suo stato

Dopo il Parere unico

- Emendamento sostanziale richiesto
- Emendamento sostanziale approvato/rifiutato dal CE coordinatore
- Emendamento sostanziale approvato/rifiutato CE satellite
- Sospensione per motivi di sicurezza
- Ripresa dopo sospensione temporanea

Conclusione

- Conclusa prima del termine
- Conclusa a termine
- Risultati
- Eventuali Pubblicazioni



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Finalità del CT management system

Gestire comunicazioni, notifiche e fasi istruttorie

- Domande (CTA form, emendamento sostanziale)
- Notifiche (dichiarazione di avvio/conclusione/interruzione, emendamenti non sostanziali)
- Attività di istruttoria iniziale del CE coordinatore e AC centrale (richiesta chiarimenti e/o documentazione integrativa; richiesta di emendamento e resubmission CTA)
- Rilascio nell'OsSC del Parere del comitato etico/autorizzazione dell'Autorità competente centrale
- Stampa dei Pareri del comitato etico (appendici 6,7,8)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Ruolo della Segreteria tecnico scientifica del CE nella gestione telematica della CTA

- Predispone il parere unico e l'accettazione del parere unico nel formato standard OsSC attraverso gli strumenti a disposizione nel sito OsSC, per la firma del Presidente del CE (entro 30 giorni)
- Rilascia il parere nell'OsSC sugli emendamenti sostanziali valutati (entro 30 giorni)
- La Segreteria scientifica del CE che esprime il parere unico verifica che ogni sperimentazione venga approvata ed emendata sulla base delle informazioni preventivamente notificate all'OsSC (convalida)
A tal fine la Segreteria verifica che le domande (CTA form ed emendamento sostanziale) siano complete, valide e consistenti con la documentazione fornita dal richiedente (lista Ia)
- La Segreteria di ogni CE verifica che l'avvio/conclusione nel proprio centro sia stato notificato all'OsSC



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sviluppi dell'Osservatorio

**Entro luglio 2008
(entrata in vigore del decreto)**

Sviluppi OsSC in corso secondo le seguenti priorità:

- CTA form (modulo di domanda iniziale) – disponibile da gennaio 2008
- Dichiarazione di conclusione/interruzione (da marzo 2008)
- Apertura/Ritiro del centro clinico (entro luglio 2008)
- Emendamento sostanziale, modulo (appendice 9) e scheda di valutazione (entro luglio 2008)
- Parere unico (entro luglio 2008)
- Accettazione del parere unico (entro luglio 2008)



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica

Sviluppi dell'Osservatorio

2008 -2009

- Gestione dell'istruttoria prima del rilascio del parere unico (caso a: richiesta di emendamento e resubmission CTA; caso b: richiesta chiarimenti – documentazione integrativa)
- Ritiro/Resubmission della CTA prima del parere/autorizzazione
- Revoca temporanea/definitiva parere CE/autorizzazione
- Gestione emendamenti non sostanziali
- Ricerche e Reportistica
- Messaggi automatici
-



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione Clinica