

Gruppo di Lavoro AICRO - OsSC

Nuovo Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione clinica dei medicinali OsSC- documento di discussione delle criticità emerse dopo la partecipazione dei rappresentanti delle CRO (Profilo Richiedente) al Corso AIFA sull'utilizzo del nuovo sistema.

I rappresentanti dei dipartimenti regolatori delle aziende associate all'AICRO hanno organizzato un gruppo di lavoro sulla nuova versione dell'Osservatorio che ha l'obiettivo di discutere/condividere i risultati dei quattro corsi tenuti da AIFA sull'utilizzo del nuovo sistema e di procedere con azioni concrete e determinate al fine di risolvere le criticità che, dal punto di vista delle CRO, si sono evidenziate durante la partecipazione a tali corsi.

Molti dubbi nascono dal fatto che la presentazione in AIFA non è stata completamente esaustiva per ragioni di tempo e perché il sistema di fatto è ancora in fase di rodaggio. E' quindi probabile che alcune criticità che saranno di seguito evidenziate siano di facile soluzione o siano teoriche.

Questo documento predisposto dal gruppo OsSC-AICRO desidera porre l'attenzione sugli argomenti che le CRO ritengono di maggiore rilevanza e interesse non solo delle CRO stesse ma di tutti i "Richiedenti" e che potrebbero, se non adeguatamente valutati prima della attivazione del nuovo sistema, compromettere la corretta gestione delle sperimentazioni cliniche in Italia con l'effetto di una possibile esclusione del nostro Paese dalle sperimentazioni.

La prima osservazione riguarda la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI MEDICINALI PER USO UMANO E CHE ABROGA LA DIRETTIVA 2001/20/CE firmato dal Consiglio e dal Parlamento Europeo lo scorso 16 aprile.

Considerando la nuova procedura centralizzata di sottomissione della CTA in Europa vorremmo ricevere da AIFA un'anticipazione di come si pensa configurare nella normativa italiana l'attività da svolgersi da parte dei Richiedenti nel nuovo Osservatorio dato che il Regolamento prevede "la presentazione di un solo fascicolo di domanda a tutti gli Stati membri interessati mediante un unico portale" che "dovrebbe evitare la presentazione multipla di informazioni in gran parte identiche" a partire dal 28 maggio 2016.

In attesa di questo chiarimento indichiamo di seguito le nostre osservazioni sul nuovo OsSC.

Problematiche di carattere generale riscontrate nella struttura del nuovo OsSC ritenute di maggior rilievo per i Richiedenti

- **Processo di validazione-valutazione di una CTA nel sistema e flussi autorizzativi**

Il richiedente, dopo la sottomissione, potrà vedere lo stato lavorativo della CTA sia da parte di AIFA sia del CEC che prevede i seguenti passaggi:

1) IN ISTRUTTORIA



Validazione

2) IN VALUTAZIONE



Seduta

3) VALUTATA

Considerando che il processo indicato deve proseguire in parallelo, ci aspettiamo che i tempi di validazione saranno gli stessi per entrambi, anche in caso di richieste di integrazioni/modifiche/chiarimenti (a maggior ragione se tali richieste riguardano la documentazione "core" e quella visibile solo dall'Agenzia e dal CEC), in modo che venga valutata la stessa documentazione, evitando così successivi emendamenti sostanziali per uniformare le versioni.

Nel caso una delle due parti, AIFA o CEC, non validi la CTA nei tempi previsti (7 giorni dalla ricezione della sottomissione) e non vi siano richieste di integrazione della documentazione, si chiede di confermare che il sistema validerà automaticamente la CTA form in modo da permettere il passaggio "parallelo" alla fase di valutazione.

La data di validazione è fondamentale per il Richiedente per il conteggio dei 60gg (per richiesta autorizzazione CTA) / 35gg (emendamento) previsti per il "silenzio-assenso" di AIFA. E' importante sottolineare che, da come è strutturato il nuovo sistema, appare chiaro che la procedura di "silenzio-assenso", in assenza di obiezioni motivate, diventerà fittizia in quanto AIFA di fatto emetterà un parere. Chiediamo di chiarire se la normativa in vigore sarà modificata in tal senso o se è previsto che il sistema rilasci automaticamente l'autorizzazione alla scadenza dei termini previsti dalla normativa.

Resta poco chiaro il flusso del processo di valutazione, le maggiori perplessità sono relative alla sovrapposizione di CA e CEC nella valutazione dei documenti core e i rispettivi vincoli elettronici con conseguente possibile allungamento dei tempi autorizzativi o, in caso una delle parti autorizzi lo studio prima che l'altra emetta una serie di richieste di modifica dei documenti core sia necessariamente obbligatorio per il richiedente procedere a un emendamento sostanziale per approvazione che riallinei la CTA form autorizzata in Italia.

Si ritiene che questa seconda possibilità (molto probabile) avrà un potenziale impatto disastroso per le tempistiche di attivazione delle sperimentazioni nel nostro Paese.

Non dimentichiamo che il processo di sottomissione elettronica dovrà anche comprendere le sottomissioni centro specifiche ai Comitati Etici dei centri collaboratori.

Si richiede di considerare, come inizialmente previsto, e possibilmente integrare nel sistema prima della riapertura la possibilità di svincolare le sezioni di documentazione "centro specifica" dalla CTA form "core" sottomessa inizialmente per permettere al Richiedente di completarle in un secondo tempo ed inviarle al CE interessato per completare la sua valutazione della fattibilità locale della sperimentazione. Nel frattempo il CE locale potrà seguire la fase autorizzativa centrale di competenza solo di AIFA e CEC comunicando loro le sue eventuali osservazioni.

NOTA: Per quanto riguarda la valutazione dell'Autorità Competente come viene gestita in OsSC in caso il Promotore ricorresse alla VHP?

- **Sottomissione sequenziale degli emendamenti sostanziali**

La procedura prevista dal nuovo sistema di sottomissione rigidamente sequenziale di tutti gli emendamenti sostanziali inevitabilmente metterà a dura prova i Comitati Etici per l'attuale inadeguata organizzazione interna a sveltire OdG/mensile e per i Richiedenti (CRO) che dovranno bloccare il flusso di lavoro con ritardi sulle richieste da parte degli Sponsor. (Altissimo rischio di uscire dalle CT). Non è possibile allineare tutti gli attori, quando le tempistiche di approvazione sono così disomogenee.

Ci aspettiamo che un nuovo sistema informatico a sottomissione esclusivamente elettronica, così come sarà il nuovo Osservatorio, oltre ad ottemperare a quanto previsto dalla normativa corrente, ci agevoli nella gestione delle richieste di autorizzazione e non sia invece uno strumento che aggiunga problematiche. Chiediamo pertanto di svincolare gli emendamenti dall'approvazione di tutti i centri partecipanti, così come già previsto dal sistema nel caso di primo Emendamento allo studio che può essere inviato appena si ottiene autorizzazione da parte dell'Autorità Competente alla sperimentazione e Parere Unico del Comitato etico del centro coordinatore.

Alla luce di quanto suggerito sopra si richiede fortemente di prevedere sul nuovo sistema Osservatorio la possibilità di selezionare il tipo di emendamento o 1) per approvazione o 2) per notifica: l'emendamento inviato per notifica (e si pensa anche all'emendamento urgente di sicurezza che al momento si prevede vada gestito tramite Forum) permetterebbe di "duplicare" la CTA form e di allegare i documenti notificati direttamente e contestualmente alla notifica. Ci aspettiamo con questo scenario che un emendamento inviato per notifica non preveda approvazione nel sistema. In questo modo sarebbero tracciati e registrati anche gli emendamenti non sostanziali, producendo così davvero uno storico completo della sperimentazione clinica sul portale, cosa che ci sembra mancare nel caso in cui tutto ciò venga gestito tramite Forum.

Aggiunta centro nuovo sperimentale: fattibile solo all'apertura di un nuovo emendamento sostanziale con l'inserimento in CTA form del nuovo centro (e CE di competenza) solo dopo approvazione dell'emendamento. Questo caso rientra nelle notifiche, non dovrebbe essere vincolato ad un'approvazione formale, si chiede di prevedere una soluzione alternativa, come descritto sopra.

- **Verbali di approvazione del Comitato Etico quali Parere Unico- Accettazione Parere Unico, Parere Favorevole agli emendamenti** (Appendice 6- Appendice 8- Appendice Parere Emendamenti)

Si richiede che i verbali di approvazione dei Comitati Etici vengano caricati sul sistema firmati, così come ai Promotori/CRO è richiesto di caricare obbligatoriamente la CTA form firmata e datata prima dell'invio al sistema. In caso diverso si richiede che AIFA rilasci una nota scritta in cui si dichiara che il verbale da parte dei Comitati Etici è da considerarsi valido una volta inserito nel sistema anche in assenza di firma e contestualmente fornisca prova scritta della validazione del nuovo sistema elettronico tramite il suo provider informatico (così come accade per altri sistemi simili, ad es in Spagna).

- **Calendario elettronico e agenda del CE**

E' fondamentale per il richiedente avere visione dei calendari dei singoli CE per effettuare la pianificazione delle sottomissioni e delle approvazioni. Si propone di predisporre, se non fattibile direttamente in OsSC, il caricamento delle informazioni relative a procedure, tariffe con modalità di pagamento e calendari aggiornati e confermati di tutti i CE accreditati nel Portale Ricerca Clinica (tutte le informazioni dovrebbero essere inserite in moduli/schede uguali per tutti i CE e con campi di inserimento obbligatori in modo da avere tutti i dati completi ed armonizzati per ogni CE e non informazioni parziali come in passato). Si richiede inoltre conferma che i Richiedenti riceveranno comunque all'atto della sottomissione in OsSC un riscontro via email con la data della seduta del CE in cui lo studio/emendamento verrà valutato.

- **Comunicazioni tramite Forum**

Deve essere chiarito l'utilizzo del Forum per le comunicazioni. Tale strumento pensato per essere di utilità e per agevolare la comunicazione rischia di diventare una "scappatoia" per le problematiche del sistema. Potrebbero verificarsi problematiche in sede di audit, perché non essendo questo uno strumento legalmente riconosciuto e non avendo la possibilità di stamparne i contenuti se non facendo screenshot diventa difficile riuscire a dimostrare la tempistica di sottomissione nelle tempistiche di legge. Come CRO, siamo coinvolti nella gestione del Trial Master File per conto degli Sponsor e vista l'importanza che assume la piattaforma Forum nella gestione di pratiche importanti (es.: emendamenti urgenti, rettifiche verbali, emendamenti non sostanziali), le comunicazioni fatte tramite forum devono essere stampabili in modo che rimangano indicati chiaramente data, mittente ed elenco con dettaglio degli eventuali allegati. Questo è fondamentale per la tracciabilità dei documenti sottomessi nell' archiviazione nel TMF.

Pre-requisiti ritenuti essenziali dalle CRO per l'attivazione del nuovo OsSC

- **Delega del Promotore alla CRO/Revoca CRO non prevista sul nuovo sistema elettronico**

Si ritiene fondamentale garantire che il Promotore possa accedere quanto meno in lettura alle sue sperimentazioni e che due CRO/CRO e Sponsor possano lavorare sul medesimo studio, svolgendo mansioni diverse.

- **Rilascio del nuovo sistema**

Consideriamo fattore imprescindibile che il nuovo sistema Osservatorio sia aperto SOLO QUANDO TUTTI I COMITATI ETICI E REGIONI si saranno ri-organizzati e registrati. L'apertura infatti del sistema con attori indispensabili come i Comitati Etici non presenti, ci impedirebbe come Sponsor/CRO di sottomettere uno studio e registrare tutti i nuovi Comitati Etici.

La nuova versione dell'Osservatorio non è ancora completata nonostante le tempistiche di legge abbondantemente superate, è importante che AIFA fornisca entro breve delle tempistiche più precise sul rilascio della piattaforma e il riscontro alle numerose richieste di modifica e di chiarimenti espresse (magari con una sezione Q&A sul sito AIFA o sul Portale Ricerca Clinica, da implementare in tempi rapidi).

- **Certificazione dal Portale (es. Certificazione ISO per i sistemi elettronici)**

Si richiede l'indicazione sul portale dell'OsSC delle Certificazioni del sistema rispetto alle norme internazionali previste per i portali che generano documenti ufficiali emessi da pubbliche istituzioni, riconoscibili anche da terzi es. Aziende private.

Osservazioni di carattere tecnico/pratico e domande

- Si richiede la disponibilità di un **"Manuale di utilizzo"** del nuovo sistema OsSC che sia il più possibile dettagliato ed esauriente nell'aiutare, un qualsiasi nuovo utente, al corretto utilizzo del sistema.
- Si richiede la disponibilità di un **Help Desk** sia telefonico che via email che sia operativo da subito con specifiche tempistiche di risposta.
- Si riconferma che sarebbe molto utile per gli studi multinazionali, avere la possibilità di **caricare i file XML creati mediante EudraCT** per inserire in automatico in Osservatorio tutti i dati "core" della CTA form in inglese e viceversa (scaricare il file XML dal OsSC per poterlo caricare in EudraCT facilitando la compilazione delle CTA form per altri Paesi EU e per i Paesi Terzi - rif. PIP). Tali procedure, infatti, sono già in uso da tempo in EudraCT e danno la possibilità di inserire i dati relativi ad una sperimentazione una sola volta, modificando solo quelli Paese-specifici.

In vista del futuro database europeo per la gestione delle sperimentazioni cliniche, ci si interroga se questo sarà effettivamente compatibile con l'OsSC per poter effettuare le operazioni di cui sopra..

- Nella nuova versione del OsSc mancano alcuni dettagli presenti nel nell'attuale EudraCT, quali:
 - nel menu a tendina "PAESE" della sezione relativa alla fonte di finanziamento/supporto alla sperimentazione, non è presente 'EUROPEAN UNION'
 - non c'è la possibilità di clonare una sezione intera relativa ad un IMP.
- Gestione delle sperimentazioni e degli emendamenti presenti nel precedente Osservatorio e quelli avviati durante periodo transitorio dovranno essere registrati nel nuovo OsSC?
- Ogni Ente registrato in Osservatorio può registrare più utenti abilitati a lavorare nel sistema con credenziali personali (indirizzo email personale). Le notifiche email che il sistema invierà automaticamente all'Ente (es. per i Richiedenti, email con la conferma della validazione della sottomissione, conferma della valutazione da parte di un CE ecc.) a quale indirizzo email saranno spedite? A tutti gli utenti abilitati per l'Ente? O al contatto della singola sperimentazione indicato nella sezione C.3.2 della CTA form? La soluzione migliore potrebbe essere inoltrare le email al contatto per l'Ente inserito nel CTA form ed al Referente OsSC.
- Si chiede conferma del vincolo di firma della CTA form da parte la *persona di riferimento* indicata al punto C.3.2 del CTA form. Per procedura interna di molti Richiedenti e anche per il ruolo connesso alle due diverse azioni le due figure non necessariamente coincidono a livello aziendale. E' possibile inserire due nominativi diversi?
- Non è chiaro come il sistema voglia gestire l'invio di alcuni documenti che compongono il submission package quali ad esempio il certificato assicurativo, che viene inviato per

aggiornamento solo ai Comitati Etici a rinnovo della polizza assicurativa. Se viene inviato ad esempio tramite Forum il documento non sarà inserito/aggiornato nell'archivio documenti in vigore per la sperimentazione. In questo modo il sistema non sembra tracciare completamente il ciclo regolatorio di uno studio clinico.