

**NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA:
A CHE PUNTO SIAMO E COSA BISOGNA FARE**

Roma, 14 novembre 2018

**IL PROGETTO VHP
L'ESPERIENZA DI UN CE**



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

annarita.vestri@uniroma1.it



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I**



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
SANT'ANDREA**

Regolamento 536/2014/CE



La VHP (Voluntary Harmonization Procedure) è una procedura applicabile, su base volontaria, per gli studi clinici di fase I-IV, multicentrici, che sono svolti in più Stati Membri dell'UE.

Lo scopo è consentire una valutazione/autorizzazione coordinata, in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione, evitando procedure nazionali separate e difformi.

- Utilizza procedure semplificate (circolazione dei documenti in formato elettronico fra le autorità nazionali competenti (NCA);
- definisce una lista di documenti chiara ed armonizzata per tutte le procedure;
- stabilisce tempi definiti per la valutazione scientifica ed etica dello studio;
- offre un'unica valutazione scientifica a cui partecipano tutte le NCAs degli Stati membri coinvolti.

Dal 2016 uno sponsor che vuole effettuare uno studio in più paesi in Europa ha due alternative:

- Presentare una CTA (Clinical Trial Application) in ogni paese
- Adottare l'iter VHP (Voluntary Harmonization Procedure)

La VHP è una procedura volontaria, sia per lo sponsor che per le AC (Autorità Competenti) che vogliono aderire.

Lo sponsor può presentare una CTA alle autorità competenti di riferimento **contemporaneamente** in più paesi.

- Valutazione coordinata da parte di AIFA e dei CE (Comitati Etici) dei trials
- evidenziare eventuali criticità

La fase di autorizzazione nazionale dovrebbe procedere in tempi molto **più rapidi**, poiché le autorità competenti **nazionali** sono già passate attraverso il processo VHP.

Nel caso in cui lo sponsor voglia usufruire della valutazione congiunta AIFA/CE, una volta richiesta la valutazione tramite VHP al **VHP-coordinator**, dovrà selezionare uno dei CEC (Comitati Etici Coordinatori) che hanno aderito al progetto (nel 2016 erano 16 nella lista, ad oggi sono 60).

Lo sponsor dovrà anche inviare ad AIFA la richiesta di partecipazione al progetto pilota.

Documentazione:

- *Informazioni generali (Cover Letter contenente EudraCT number, CTA form, Lista delle NCAs coinvolte)*
- *Informazioni relative al Protocollo: Protocollo comprensivo di sinossi in lingua inglese*
- *Informazioni relative all'IMP: IMPD, IB*
- *Informazioni relative ai NIMP*
- *Additional information: Scientific advices e PIP summary report (se applicabile)*

La documentazione centro specifica non è oggetto della VHP, non viene valutata.

Tutti i documenti saranno inviati da AIFA al CE tramite Eudralink.

Durante l'iter VHP lo sponsor sceglie una **Reference NCA** (ref.NCA) che eseguirà tutte le valutazioni tecnico scientifiche e redigerà poi un **Assessment Report (AR)** che verrà spedito a tutte le altre **NCAp** (NCA degli stati coinvolti).

Tale documento è composto dalla valutazione dell'autorità competente reference e dai commenti dei CE tramite l'uso di BOX dedicati.

L'**AR** in fase finale è corredato da una lista di “query”, obiezioni e criticità: le **Grounds for Non Acceptance (GNAs)**.

Possono partecipare alla stesura delle GNAs anche le NCAp e i CE ma la lista finale verrà inviata allo sponsor dalla ref.NCA.

Se i CE non si pronunciano, il loro parere viene ritenuto favorevole.

La lista di obiezioni, una volta accettata dalle autorità competenti nazionali che partecipano alla procedura, sarà inviata allo sponsor dal VHP-coordinator.

Tale lista è definitiva e **non è possibile sollevare GNAs aggiuntive rispetto a quelle dell'autorità competente reference.**

Lo sponsor ha 10 giorni di tempo per redigere un documento di risposta alle obiezioni sollevate nella lista, pena la non approvazione del suo studio.

Una volta reso disponibile dal VHP-coordinator, tale documento con le risposte dello sponsor verrà inviato da AIFA al CE.

L'autorità competente reference nei **7 giorni** successivi, fornirà la sua valutazione delle risposte dell'applicant e proporrà l'esito della valutazione che l'AIFA invierà al CE.

Il CE si impegna a fornire il proprio parere sulla valutazione della Ref.NCA e sulla proposta di conclusione della procedura entro 7 giorni.

Emendamento sostanziale in VHP

Non è possibile sollevare GNAs aggiuntive rispetto a quelle dell'autorità competente reference durante la valutazione di emendamenti sostanziali presentati in VHP.

Le GNAs nell'ambito della valutazione VHP di emendamenti sostanziali non prevedono risposte da parte dello Sponsor, ma portano direttamente al diniego dell'approvazione dell'emendamento. Sono consentite richieste di piccole spiegazioni o ulteriori chiarimenti entro il day 20.

Una VHP può avere uno dei seguenti esiti:

a) **parere positivo** di tutte le autorità competenti. Il VHP-coordinator informa lo Sponsor della conclusione positiva della valutazione. Lo Sponsor può procedere entro **20 giorni** alla presentazione della richiesta di autorizzazione a livello nazionale.

b) **parere negativo** di tutte le autorità competenti. Il VHP-coordinator informa lo Sponsor della conclusione negativa della valutazione. Lo Sponsor non può procedere alla presentazione della richiesta di autorizzazione a livello nazionale, ma può ripresentare (re-submission) la richiesta di valutazione in VHP, avendo risolto le problematiche che hanno provocato il diniego dell'approvazione.

c) **parere positivo a una o più condizioni** a cui lo sponsor deve ottemperare prima della chiusura della procedura. In questo caso è prevista l'estensione della tempistica e lo sponsor dovrà fornire la risposta alle condizioni entro i **10 giorni**. L'NCA reference fornisce la sua opinione sull'adempimento delle condizioni entro **5 giorni**.

Il CE SAPIENZA ha aderito al progetto il 17/12/2016

Ha partecipato a due progetti VHP come Centro satellite

- VHP 1088 studio di fase III, in qualità di Comitato Etico Collaboratore
- Emendamento sostanziale VHP1088/SA1 modifiche IB
- VHP 1134 studio di fase IIb, in qualità di Comitato Etico Collaboratore. Le GNAs accettate dallo Sponsor hanno prodotto un protocollo modificato, nel quale tutti i punti richiesti sono stati evidenziati.
- Emendamento Sostanziale VHP1134/SA1 la procedura è stata veloce, nonostante le modifiche apportate fossero inerenti al disegno dello studio.

1 progetto VHP1179 AOU Sant'Andrea Centro coordinatore

- Comitato Etico Lazio 1
- Comitato Etico dell'Università "Sapienza" (Policlinico Umberto I)
- Comitato etico regionale della Liguria
- Comitato etico interaziendale AOU Novara
- Comitato Etico Brianza
- Comitato Etico regione Toscana
- Comitato Etico IRCCS Centro San Giovanni di Dio - Fatebenefratelli di Brescia
- Comitato Etico Interaziendale AOU Citta' Della Salute e della Scienza Di Torino
- Comitato Etico Regionale (CER) delle Marche
- Comitato Etico dell'Università Cattolica del Sacro Cuore
- Comitato Etico delle Province di Chieti e Pescara
- Comitato Etico provinciale di Modena

La tempistica relativa alla procedura VHP1179 è stata la seguente:

Step		
Confirmation of receipt to Sponsor	14.10.2017	-5
Date informing NCA on VHP/VHP-Dossier location in VHP area	14.10.2017	-5
Final acknowledgement of receipt to Sponsor	19.10.2017	0
DAR/GNAs to be stored in VHP-area/VHP-Database by Ref.-NCA	08.11.2017	20
Statement on ASR/GNAs by P-NCAs and additional GNA to be entered in VHP-DB	13.11.2017	25
Date of consolidated List of GNAs by Ref-NCA in VHP-Database due by	16.11.2017	28
Date acceptance P-NCA of consolidated list of GNA	17.11.2017	29
TC on GNA before	18.11.2017	30
Info of Sponsor on GNAs by	20.11.2017	32
Response on GNA by sponor due by	30.11.2017	42
Assessment of response by Ref.-NCA in VHP-area / VHP-Database by	07.12.2017	49
Response of P-NCAs on assessment by Ref.-NCA in VHP-Database by	14.12.2017	56
Final ASR by Ref-NCA to be stored in VHP-area by	15.12.2017	57
TC on unsolved GNA before	16.12.2017	58
End of VHP / final info to Sponsor	18.12.2017	60
National applications by Sponsor	07.01.2018	80
National approvals	17.01.2018	90

CRONOLOGIA effettiva VHP 1179

I Fase di valutazione che prevede **solo la Documentazione core**

12 OTTOBRE 2017: richiesta AIFA al CE Sapienza di partecipazione alla VHP come Centro coordinatore nazionale. Non viene fornito il calendario

19 ottobre: la Segreteria CE risponde positivamente alla richiesta all'AIFA senza conoscere il PI

20 ottobre: il Promotore invia elenco dei centri coinvolti ma non il calendario. Vengono contattati tutti i CE satelliti

25 ottobre: Si richiede all'AIFA il calendario del progetto

27 ottobre: Si inviano all'AIFA le adesioni dei Centri Satelliti coinvolti

2 novembre: AIFA invia il calendario

3 novembre CE Sapienza riceve dallo Sponsor richiesta di valutazione dello studio in procedura VHP, lo studio è il terzo studio di fase III a fini registrativi, estensione di uno studio madre

6 novembre: AIFA invia il DAR da compilare che viene inoltrato a tutti i CE partecipanti → la tempistica è stata rigorosamente rispettata

13 novembre: i CE partecipanti inviano i rispettivi DAR che vengono aggregati in un'unica versione inviata ad AIFA → tempistica rispettata

14 novembre: AIFA invia al CE il documento DAR con i commenti. Alcune osservazioni vengono respinte in quanto già valutate nel primo round europeo. Le altre vengono inoltrare al Promotore.

15 novembre: si inoltrano le risposte dell'AIFA ai CE partecipanti. Nessun commento pervenuto

1 dicembre: AIFA invia le risposte del Promotore alle osservazioni sollevate nel DAR.

13 dicembre: il CE Sapienza risponde all'AIFA circa le osservazioni e ritiene approvabile la procedura in VHP 1179 → tempistica rispettata

18 dicembre: AIFA comunica l'esito positivo dello studio che verrà presentato in Italia

Fine VHP 1179

Valutazione centro specifica non è coinvolta per la procedura in VHP

La documentazione centro specifica:

- rimane competenza del CE coordinatore e dei CE collaboratori
- la valutazione da parte dei CE in parallelo alla valutazione in VHP fornita in anticipo vs la sottomissione nazionale in modo da limitare il rischio di ritardare i tempi della ratifica dell' approvazione in fase nazionale

PROBLEMI A LIVELLO CENTRO SPECIFICO

24 novembre 2017: Viene sollevato dal CE il problema della franchigia dell'Assicurazione

15 dicembre: viene inviata la valutazione del CE per l'assicurazione al Promotore

18 dicembre: AIFA comunica l'esito positivo dello studio che verrà presentato in Italia

3 gennaio 2018: Lo studio viene caricato dal Promotore sul sito AIFA

9 gennaio: rilascio Nulla Osta aziendale

Sedute CE 31 gennaio e 8 febbraio: studio valutato positivamente per la fase VHP viene demandato alla direzione delle singole aziende (S.Andrea e Policlinico Umberto I) la soluzione del problema della Franchigia nell'Assicurazione.

INIZIO DELLA PROCEDURA

Il Promotore dello studio invia lettera di presentazione al CE (03.11.2017):

Nella valutazione iniziale della presente domanda è stata impiegata la procedura VHP, con il Regno Unito come Autorità nazionale competente di riferimento. Come garanzia di coerenza, si richiede che il Regno Unito continui a essere l'Autorità nazionale competente di riferimento. I Paesi partecipanti alla VHF iniziale, oltre al Regno Unito, erano: Belgio, Germania, Ungheria, Francia, Spagna e Polonia. Anche il Comitato etico spagnolo ha preso parte alla procedura.

L'e-mail di approvazione relativa alla procedura VHP iniziale è allegata alla presente domanda di autorizzazione.

Lo Sponsor conferma che non esistono differenze tra i documenti approvati attraverso la procedura VHP e quelli già presentati nell'ambito del secondo ciclo di VHP.

A completamento della domanda, tuttavia, vengono presentati dei documenti aggiuntivi che costituiscono degli emendamenti non sostanziali a tre degli addendi approvati in precedenza e che contengono la correzione di errori relativi alla numerazione dei criteri di inclusione/esclusione contenuti negli addendi approvati in precedenza.

Ad oggi, non sono stati presentati emendamenti sostanziali per questo studio.

Italia e Romania non erano state incluse nella procedura VHP iniziale poiché non tutti i centri partecipanti allo studio precedente XXXX in Italia e Romania erano stati avviati e, di conseguenza, non era possibile procedere con la valutazione etica per lo studio di estensione.

Per questo studio é stata ottenuta la consulenza scientifica (Scientific Advice) del CHMP in data 19 novembre 2015.

Una copia della consulenza del CHMP è contenuta nella Sezione 5 (Informazioni aggiuntive) della presente domanda di autorizzazione.

Il presente studio non fa parte di un piano di investigazione pediatrica (PIP).

PRECLINICAL/CLINICAL/STATISTICAL/REGULATORY ASSESSMENT REPORT
1 ADMINISTRATIVE INFORMATION

CT number	
Title of the study	A Randomized, Double-Blind, ...
Name of sponsor(s)	
Trial category	Category 1 <input type="checkbox"/> Category 2 <input type="checkbox"/> Category 3 <input type="checkbox"/>
Trial category- low intervention trial	Yes <input type="checkbox"/> , No <input checked="" type="checkbox"/>
IMPs (repeat for PR1, PR2.....)	Substance (name/ code): Strength: Pharmaceutical form: Route of administration: Marketing authorisation status (MA number, MS where authorised etc): Modified in relation to MA: Max Dosage: Duration of use: <i>Note, information above is from the application form to be completed by a quality assessor.</i>

First in man , Phase I , II , III , IV ; Agreement with proposed phase Yes , No

See section 5.1 if disagreement

Date/version/number of the protocol		
Date/version/number of IMPD(s) (subsection)	Subsection	Date/version
	S.x	
	P.x	
Date/version/number of the IB(s)		
Date/version/number of the RSI	SmPC <input type="checkbox"/> Subsection of IB <input type="checkbox"/>	Date/version
The reference to the previous applications	Resubmission of the same CT	EU trial number for the previous clinical trial:
	Reference to the previous application made by the same sponsor for different CT	
	Reference to a previous application made by a different sponsor	

2 INFORMATION ON THE Procedure

Ref-NCA <input type="checkbox"/> Con-NCA <input type="checkbox"/>	Name of NCA: UK
P-NCAs	List all: BELGIUM, FRANCE, Germany BfArM, HUNGARY, POLAND, SPAIN and UNITED KINGDOM
Draft AR <input checked="" type="checkbox"/> Updated AR with consolidated list of GNAs <input type="checkbox"/> Final AR <input type="checkbox"/> Final AR with assessment of conditions <input type="checkbox"/>	Date: 21 st February 2017.
SA 1 <input type="checkbox"/> Q/S/E SA 2 <input type="checkbox"/> Q/S/E SA 3 <input type="checkbox"/> Q/S/E SA 4 <input type="checkbox"/> Q/S/E	Date:

TABLE OF CONTENTS

1 ADMINISTRATIVE INFORMATION

2 INFORMATION ON THE Procedure

3 QUALITY ASSESSMENT

4 PRE-CLINICAL ASSESSMENT

5 CLINICAL ASSESSMENT

6 STATISTICAL/METHODOLOGICAL ASSESSMENT

7 REGULATORY ASSESSMENT

8 CONCLUSION OF THE RMS

**9 DRAFT LIST OF CONSIDERATIONS (requests for additional information)
PROPOSED BY THE RMS**

10 GNAs + COMMENTS FROM P-NCA

**11 FINAL LIST OF GNA SENT TO THE SPONSOR (AFTER THE CONSOLIDATION WITH
P-NCA)**

12 ASSESSMENT OF GNA BY REF-NCA AFTER THE RESPONSE OF THE SPONSOR

13 FINAL OVERALL CONCLUSION OF THE REF- NCA

14 ASSESSMENT OF CONDITIONS

15 ASSESSMENT OF SUBSTANTIAL AMENDMENT

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Popolazioni speciali e pazienti vulnerabili

L'inclusione di popolazioni speciali o soggetti vulnerabili è accettabile Si No N/A

Commento (solo se l'inclusione di popolazioni speciali o soggetti vulnerabili non è accettabile)

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Criteri di inclusione

La selezione dei criteri di inclusione è adeguata Si No

Commento (solo se l'uso La selezione dei criteri di inclusione non è accettabile)

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Criteri di Esclusione

La selezione dei criteri di esclusione è adeguata Si No

Commento (solo se l'uso La selezione dei criteri di esclusione non è accettabile)

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Placebo/Comparator/NIMP

L'uso del Placebo/Comparator/NIMP è accettabile Si No

Commento (solo se l'uso del Placebo/Comparator/NIMP non è accettabile)

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Misure contraccettive

La selezione delle misure contraccettive è accettabile Si No

Commento (solo se la selezione delle misure contraccettive non è accettabile)

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Criteri di interruzione dello studio

La selezione dei criteri di interruzione dello studio è accettabile Si No

Commento (solo se la selezione dei criteri di interruzione dello studio non è accettabile)

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Frequenza delle visite e follow-up

La frequenza delle visite proposta è accettabile Si No

La durata del follow-up è accettabile Si No

Commento (solo se la Frequenza delle visite e/o la durata del follow-up non sono accettabili)

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Valutazione del rapporto beneficio/rischio

La descrizione de rapporto beneficio/rischio per il paziente è adeguata Si No

Il rapporto beneficio/rischio è favorevole Si No

Commento sul rapporto beneficio/rischio dell'IMP per i pazienti in studio

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Dati di clinica

Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studio Si No

List of questions (Clinica)

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Disegno dello studio

Il disegno dello studio è adeguato e accettabile Si No

Commento (solo se il disegno dello studio non è accettabile)

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico (Facoltativo)

Disegno statistico

Il disegno statistico dello studio è adeguato Si No

Commento (solo se il disegno statistico no è considerato adeguato):

The list of CONSIDERATIONS(GNA) should be included in section 9 of the AR.

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico (Facoltativo)

Dati di farmacologia non clinica e tossicologia

Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studio Si No

List of questions (non-clinical)

Il CEC e altri 7 CE rispondono Sì; quello di Novara risponde No: No data are still available in the documentation regarding any interim analysis for the feeder trial AZY. Also, as noted by the assessors, a pivotal study for another BACE inhibitor has been terminated recently due to "virtually no chance of finding a positive clinical effect".

AIFA: La sezione è relative ai dati di non-clinica mentre la GNA sollevata è relativa alla parte clinica. La GNA viene riproposta più avanti. Si veda commento di seguito.

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Disegno dello studio

Il disegno dello studio è adeguato e accettabile Si No

Commento (solo se il disegno dello studio non è accettabile)

IL CEC SAPIENZA risponde NO e rileva: From statistical point of view, in principle study planned design is acceptable. However to evaluate the disease modifying effects the PI should be justify better the duration of the study. We also think that the ED rate is too high to demonstrate the treatment efficacy.

Di 8 CES 5 CE rispondono Si. Gli altri 3 rispondono No e cioè:

CE CEAVNO: The following paragraph should be restored "Continued Access. DRUG may be made available to patients who have completed the study and are still receiving benefit from study treatment until DRUG becomes commercially available in the host country of the patient. Safety data may be collected during this time period" since no security issues are raised and it would not seem ethical to deprive the patient of the possibility of "continuous treatment" if, in the opinion of the clinician, it is a benefit.

CE NOVARA: No data is still available in the documentation regarding any interim analysis for the feeder trial AZY. Also, as noted by the assessors, a pivotal study for another BACE inhibitor has been terminated recently due to "virtually no chance of finding a positive clinical effect". The sponsor should therefore strengthen the rationale for developing the hypothesis "that patients originally randomised to receive placebo in the double-blind feeder Study AZY and switched to DRUG at the start of Study AZW do not "catch up" on the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog13)". Indeed, the idea that patients receiving placebo in the feeder trial need to catch up assumes that there has been a benefit in the previous trial. In addition, data for safety and efficacy from interim analyses of the feeder trial should be provided. Once data to support the switch of patients on placebo to the investigational drug is provided, the sponsor should also re-assure in his documents that the "cross-over" will not impinge on the possibility of gathering conclusive data in the placebo-controlled AZY trial by depletion of the control arm.

CE GEMELLI - Roma: You need to know the data from the AZY study. If this previous study had demonstrated a substantial ineffectiveness of the experimental drug, the prospective proposal would in part be of futility.

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Le seguenti caratteristiche dell'IMP sono accettabili:

Dose Si No

Durata del trattamento Si No

Via di somministrazione Si No

Regime del trattamento Si No

Commento (solo se una o più caratteristiche dell'IMP non sono accettabili)

Il CEC Sapienza e altri 8 CES rispondono Sì.

CE CEAVNO risponde NO al punto Durata del trattamento: It does not appear justified the 52-week treatment period for the extension study

AIFA: Obiezione rigettata. L'Applicant in una delle risposte alle GNA sollevate nella prima fase, chiarisce che lo studio parentale ha un interim analysis per futilità e che l'eventuale interruzione di questo studio o di una delle dosi porterebbe all'interruzione anche di questo studio di estensione. Inoltre questo è uno studio di estensione in roll-over su una patologia che richiede un trattamento a lungo termine.

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Placebo/Comparator/NIMP

L'uso del Placebo/Comparator/NIMP è accettabile

Si No NA **X**

Commento (solo se l'uso del Placebo/Comparator/NIMP non è accettabile)

Di 9 CE 5 CES rispondono NA; di questi il CES di CHIETI E PESCARA commenta: The comparison is between two different dose of the same drug

2 CES rispondono No; e cioè: CES BRESCIA e CES NOVARA.

In particolare il CES NOVARA commenta: the AZW patients will be exposed to treatment without having a comparator, since controls are now also exposed to treatment. This can be acceptable only after a careful balance between benefits and harms, to be conducted as an interim analysis, that is not planned by the protocol.

AIFA: Obiezione rigettata. Gli studi di estensione di solito non prevedono interim analysis dal momento che la finalità è quella di raccogliere dati di efficacia e sicurezza a lungo termine. Inoltre lo Sponsor chiarisce in una risposta a GNA precedenti che l'analisi a interim è prevista nello studio parentale e che un'eventuale interruzione dello studio o dell'arruolamento in un o dei bracci di questo porterà alla relativa interruzione anche del presente studio.

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico

Dati di clinica

Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studio Si No

List of questions (Clinica)

Il CEC e altri 8 CES rispondono Sì. In particolare il CE CHIETI E PESCARA risponde SI e

commenta: In the protocol the Sponsor should integrate information of IMP with data on probable clinically relevant benefit available from the preliminary studies (fase II) and/or ongoing feeder study (AZY)

AIFA: Obiezione rigettata. I dati relativi a studi precedenti sono correttamente presenti nell'IB.

CE di BRESCIA risponde NO e commenta: See comments page 20. At this time, no results of AZY trial on the efficacy of DRUG in Early Alzheimer's Disease. If AZY trial efficacy results (even if preliminary) would demonstrated the effect of DRUG, the AZW trial would be supported by a robust background. The choice to treat all patients with the IMP would suggest a positive effect, however, this is a speculation that need to be confirmed

AIFA: Obiezione rigettata. La GNA è stata già sollevata nella fase iniziale. La risposta fornita dall'Applicant è stata considerata adeguata dal Reference MS nel primo round. Risollevarla porterebbe alla medesima risposta da parte dell'Applicant. Inoltre non è permesso in VHP ripetere GNA considerate già risolte in precedenti procedure. Se il CE non condivide la posizione del Ref-MS e degli altri Stati può esprimere parere negativo ma sulla base della risposta già fornita dall'Applicant.

Spazio riservato ai commenti del Comitato Etico (Facoltativo)

Disegno statistico

Il disegno statistico dello studio è adeguato Si No

Commento (solo se il disegno statistico no è considerato adeguato):

Il CEC Sapienza e il CES Novara rispondono No. In particolare:

il CEC SAPIENZA commenta: The sample size calculation is based on the number of eligible patients completing feeder Study AZY. However, to evaluate the appropriateness of the sample size it is necessary the sample size assumption (clinically meaningful difference, type I error, power) of AZY study that they are missing. Furthermore, the ED rate (40%) seems to be high according to the duration of the study. To evaluate the appropriateness of the sample size calculation the AZY study sample size assumptions should be provide and the ED rate should be better justified. To demonstrate a disease modifying effect the Cy proposed a non inferiority testing procedure (Liu-Seifert et al 2015. PLoS One) that is not a consolidated method to be used in this context. It should be noted that new statistical methods are generally discouraged as primary analysis in the regulatory context. Furthermore, the statistical approach used to support a claim of disease modification do not seems adequate. MMRM may not be the most appropriate method to demonstrate the efficacy due the withdrawal rate in the study. An alternative approach, as slope analysis should be considered (EMA Guideline: Draft guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias). The Applicant should discuss.

AIFA: Commento modificato come obiezione e accettato

il CES NOVARA commenta: Given that control patients enrolled in the AZY will be randomized to the 2 doses of treatment at the 102th week, and patients in the intervention arm will continue the previous treatment, there are at least to methodological criticisms: 1) to test the first hypothesis, only the data coming from the 104 weeks of the AZY will be used. Patients on the intervention group of AZY, in the subsequent 52 weeks of the AZW will be exposed to treatment without having a comparator, since controls are now also exposed to treatment. This can be acceptable only after a careful balance between benefits and harms, to be conducted as an interim analysis, that is not planned by the protocol. 2) to test the second hypothesis, the outcomes of the delayed treatment patients at the end of the study (52th week) have to be compared to the outcomes of the early treatment arm at the 52th week of the AZY. But the two populations are no longer comparable, due to a selection effect, because the control group underwent two years of attrition, as well as they aged two years.

AIFA: obiezione accettata

il CES Regionale MARCHE risponde SI e commenta: Clarification on sample size determination: 1) the expected ADAS-Cog13 values of μ_1 and μ_2 used in sample size determination should be reported; 2) the function 'pwr.t2n.test' of R package calculates the power estimate for two-sample t-test and not for noninferiority test, as reported in the protocol.

AIFA: obiezione accettata

Second round Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for Study AZW Date of Questions: 21 November 2017

(pervenuta al CE 1 dicembre)

4.1. Question 1: Clinical – Symptomatic Treatments

Patients with disease progression are not immediately withdrawn from the trial, but the patient continues the trial and the physician could initiate an AD drug therapy with cholinesterase inhibitors or memantine. The Applicant should discuss the benefit/risk ratio for these patients.

Internal GNA Number = 7

Globally, Alzheimer's disease (AD) constitutes one of the largest unmet medical needs, as currently approved therapies only provide symptomatic relief. To date, no safety issues have been identified that would create an unfavourable potential benefit-risk ratio for DRUG.

The Applicant therefore wishes to continue investigation of DRUG in Study AZW as currently proposed.

RISPOSTA ACCETTATA

4.2. Question 2: Statistics – Discontinuation Rate and Delayed-Start

Internal GNA Number = 8

4.3. Question 3: Statistics – Interim Analyses and Attrition

Internal GNA Number = 9

4.4. Question 4: Statistics – Sample Size

Internal GNA Number = 10

12 dicembre 2017

Gentile Dottoressa,

in riferimento alla valutazione dell' "Applicant response to GNAs", Il Comitato Etico dell'Università Sapienza, coordinatore del Progetto in procedura VHP, segnala la seguente frase:

"From the clinical point of view the high discontinuation rate seems acceptable. Also the effect size considered in the sample size calculation is reasonable"

Il CE considera accettabile, data la patologia e l'assenza di cure, un errore alpha =0.1 (in genere si fissa <0.05).

Rimane però la contraddizione sull'uso dei modelli statistici rispetto allo Scientific Advice citato e anche il calcolo della sample size che, con i dati forniti, non torna usando il programma R indicato.

12 dicembre

Gentile Dr.ssa Pulvirenti,

presa visione del commento da lei inviato la pregherei di fornire indicazioni sull'esito da proporre sulla base delle informazioni aggiuntive fornite dallo sponsor e sulla base della vostra valutazione.

A questo punto della procedura il trial deve essere approvato, rigettato e approvato a condizione.

Nel caso in cui si intenda proporre una approvazione a condizione, la condizione deve essere chiara e non presupporre una valutazione aggiuntiva da parte degli stati membri ma dovrebbe essere tale da richiedere solo un rapido check della documentazione revisionata dall'Applicant sulla base di quanto richiesto dalle AC; non possiamo richiedere chiarimenti o informazioni aggiuntive che necessitino di ulteriore valutazione.

In merito allo specifico caso pertanto, le chiedo di chiarire la valutazione complessiva delle risposte.

In attesa di un cortese riscontro la ringrazio per la collaborazione.

Cordiali saluti,

Marilena Lastella

13 dicembre 2017

Spett.le AIFA,

in riferimento alla valutazione dell' "*Applicant response to GNAs*", il Comitato Etico dell'Università Sapienza coordinatore ritiene approvabile il VHP1179.

Il Comitato ritiene che non ci sia un impatto diretto, a breve termine, sul rischio/beneficio per il paziente, anche se l'Applicant non ha risposto in modo esaustivo alle obiezioni sollevate.

Punti di forza:

- collaborazione con gli altri CE
- comunicazione rapida con AIFA e Promotore
- processo relativamente efficiente

Punti di debolezza:

- non programmazione delle richieste
- Tempistiche ristrette, template già predisposto
- documentazione non completa dello studio
- rigidità della procedura

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!