



Oggetto: Richiesta parere su studio clinico, [REDACTED].

Con la presente si riscontra la nota in oggetto relativa allo studio clinico "Eryaspase" (Protocol GRSPANIC 2018-01), "con particolare riferimento agli aspetti normativi, regolatori, operativi, alla natura del farmaco e alle modalità di conduzione dello studio da un punto vista trasfusionale".

In premessa si rappresenta che lo studio clinico oggetto della richiesta di parere è un trial clinico randomizzato di fase 3 (TRYbeCAN, *Trial of erYaspase in pancreatic Cancer*), approvato da AIFA (EudraCT number 2018-000572-15), che prevede il trattamento di seconda linea di pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas con Asparaginasi incapsulata in eritrociti allogeneici (Eryaspase) in associazione con chemioterapia standard verso chemioterapia da sola.

Eryaspase è un prodotto medicinale preparato singolarmente, per ciascun paziente arruolato e randomizzato nello specifico braccio dello studio, nel sito produttivo di Erytech Pharma di Lione (Francia) per gli studi che si svolgono presso i centri europei. Gli eritrociti concentrati allogeneici, impiegati per la preparazione del farmaco, sono forniti dall'*Etablissement Français du Sang* (EFS, *French National Blood Service*) o da altra *blood bank* che opera sotto la sua responsabilità, sono selezionati sulla base dei criteri di compatibilità immunoematologica con il singolo paziente e sono qualificati in conformità alle direttive europee in materia di sangue e emocomponenti.

Per quanto premesso, appare indiscutibile l'assunto che Eryaspase, nonostante presenti caratteristiche peculiari di confezionamento legate all'impiego degli eritrociti concentrati quali *carrier* del principio attivo, sia a tutti gli effetti un farmaco e come tale il suo impiego nell'ambito dello studio clinico in oggetto sia soggetto alle norme farmaceutiche in tema di sperimentazione clinica e di farmaco-vigilanza.

In relazione agli specifici quesiti posti dal richiedente, si esplicita di seguito il parere dello scrivente Centro nazionale.

In relazione al coinvolgimento, definito "del tutto ancillare dei servizi trasfusionali, su cui graverebbe la responsabilità della accettazione, gestione e assegnazione del farmaco", si rappresenta che il titolare della sperimentazione clinica circostanza in modo molto preciso, nell'*Investigation medicinal product (IMP) manual*, i compiti e le relative responsabilità del *Principal Investigator (PI)* e degli "*authorized investigators*" (AI), cioè dei clinici partecipanti al trial. A questi ultimi è assegnata la responsabilità di formulare l'ordine

prescrittivo del farmaco, fornendo al PI le informazioni sul peso e sulle caratteristiche immunoematologiche del paziente arruolato, nei tempi adeguati a consentire la preparazione individuale del farmaco Eryaspase. Non vi è dubbio che il servizio trasfusionale di riferimento dell'unità clinica partecipante è la struttura autorizzata per legge a svolgere le suddette indagini immunoematologiche, comprensive della determinazione del gruppo ABO, del fenotipo Rh completo, del fenotipo Kell e della ricerca di anticorpi anti-eritrocitari irregolari. In caso di paziente con esito positivo della ricerca di alloanticorpi anti-eritrocitari, l'informazione deve essere trasferita al PI, al quale deve anche essere inviato un campione di sangue del paziente, qualora non già disponibile, per l'effettuazione di appropriate indagini immunoematologiche volte a selezionare eritrociti compatibili per la preparazione del farmaco.

L'IMP *manual* prevede, nella sezione 5 "*Serological crossmatch*", che il servizio trasfusionale locale, cioè di riferimento dell'unità clinica partecipante allo studio, effettui il *crossmatch* prima della somministrazione di ciascuna unità (*bag*) di Eryaspase, utilizzando un segmento dell'unità stessa opportunamente identificato, in accordo alle proprie procedure operative (il solo controllo *bed-site* non è autorizzato), dandone immediata comunicazione dell'esito all'AI. È responsabilità dell'AI espletare le azioni successive secondo le indicazioni formulate dal PI nel suddetto manuale.

Le attività sopra descritte attengono pienamente ai compiti istituzionali del servizio trasfusionale. Tali attività, che devono essere documentate attraverso la specifica modulistica prevista dal PI nell'ambito della sperimentazione, non sottostanno agli obblighi di tracciabilità previsti in materia di attività trasfusionali se non limitatamente agli esami effettuati sui pazienti arruolati nello studio.

In merito al quesito "*se il farmaco mantenga, almeno in parte, le caratteristiche originarie di emocomponente*", si ritiene che questo possa essere escluso. Infatti il farmaco Eryaspase, seppur sotto forma di unità di eritrociti concentrati, non è soggetto ad alcun procedimento di autorizzazione all'importazione, come invece previsto per gli emocomponenti. L'unità di farmaco presenta un'etichetta che risponde ai requisiti del *labeling* previsto per i farmaci, fatta eccezione per le indicazioni relative al gruppo ABO, al fenotipo Rh e al Kell. I dati identificativi del paziente a cui il farmaco è destinato sono riportati attraverso un *Patient ID*, noto solo agli sperimentatori, e una data di nascita espressa solo attraverso mese e anno; non ci sono in etichetta indicazioni relative ai test di qualificazione biologica degli emocomponenti, che peraltro rispondono ai requisiti di cui alle direttive europee.

Inoltre, il PI dichiara, alla pagina 7/29 dell'IMP *manual* che Eryaspase è etichettato in conformità ai requisiti vigenti e con un'etichetta approvata dall'autorità competente del paese di produzione. Il PI dichiara anche che nessuna modifica dell'etichettatura o apposizione di nuova etichetta è autorizzata. Pertanto, non vi è la necessità che il servizio trasfusionale prenda in carico e distribuisca l'Eryaspase trattandosi di farmaco e non di emocomponente.

In relazione alle modalità di trasporto del farmaco, queste risultano garantite e documentate dal produttore in conformità a requisiti di temperatura che non corrispondono a quelli previsti per gli emocomponenti ma a quelli richiesti per molti tipi di farmaci. Ne consegue che le farmacie ospedaliere sono in grado di assolvere a tale conservazione nei tempi massimi indicati nell'IMP *manual*. In ogni caso il produttore contempla la possibilità che la conservazione venga effettuata da un servizio trasfusionale, in deroga al DM 21 dicembre 2017, come anche rappresentato da AIFA.

Si rappresenta infine che l'insorgenza di alloimmunizzazione nel corso del trattamento con Eryaspase, rilevata attraverso la regolare (prima di ogni somministrazione) ricerca degli anticorpi eritrocitari irregolari, rientra nelle informazioni di interesse del PI nell'ambito di pertinenza della farmacovigilanza. Analogo debito informativo non è previsto nell'ambito dell'emovigilanza se non quando l'alloimmunizzazione è generata da un errore trasfusionale.

Il Direttore generale del Centro nazionale sangue
Dott. Giancarlo Maria Liumbruno

Referenti:

Dott.ssa Simonetta Pupella
Direttore Area Sanitaria e Sistemi Ispettivi
simonetta.pupella@iss.it

Dott. Giuseppe Marano
Referente Emovigilanza e Sorveglianza Epidemiologica
g81.marano@iss.it

Dott.ssa Stefania Vaglio
Responsabile Settore Ricerca e Formazione Scientifica
stefania.vaglio@uniroma1.it

Dott.ssa Patrizia Fetta
Responsabile Affari giuridici e legali
patrizia.fetta@iss.it