



La Sicurezza nei trial clinici

Cinzia Cupani
Ufficio Sperimentazione Clinica

Catania, 12 Luglio 2019

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Cinzia Cupani**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Regolamento (UE) 536/2014



- Scelta di un Regolamento e non di una Direttiva per una armonizzazione fra gli Stati membri
- Ridotti al minimo gli ambiti di autonomia normativa a livello nazionale
- Necessità di assicurare la produzione di dati affidabili e robusti, di alto livello scientifico, garantendo la sicurezza del paziente
- Verso una trasparenza sempre maggiore sui risultati dei trials clinici

Open Access

Research

BMJ Open Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study)

Marta Gehring,¹ Rod S Taylor,² Marie Mellody,³ Brigitte Casteels,⁴ Angela Piazzi,³ Gianfranco Gensini,⁵ Giuseppe Ambrosio⁶

Novità principali (1/2)



- 1 UNICO Portale e DB europeo
- 1 UNICO sportello di accesso per la CTA submission
- 1 UNICA decisione europea



UN LAVORO CONDIVISO FRA STATI MEMBRI

- Interazione prevista fra tutte le Autorità Competenti (AC)
- Coinvolgimento dei Comitati Etici (CE) nella procedura di valutazione
- Modalità di interazione AC/CE lasciate alle decisioni degli Stati membri
- Tempistiche di valutazione ridotte (45 giorni per SC, 38 per ES)
- Ancora il silenzio-assenso ☹ ☹ ☹

Novità (2/2)



- Maggiore trasparenza sulle informazioni e risultati dei CTs
- Risultati disponibili anche nella versione per il pubblico (lay person)
- Previste sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza
- Considerate altre popolazioni vulnerabili (minori, soggetti incapaci, donne in gravidanza e allattamento, persone private della libertà personale)
- Introdotta il concetto di co-sponsorizzazione
- Obbligo per lo SM di garantire l'esistenza di sistemi di risarcimento danni

UE PORTAL



- Piattaforma nazionale e multinazionale
- Workflow per NCA e gestione domande di autorizzazione
- Database/repository
- Interfaccia con i sistemi nazionali
- Portale di accesso per il pubblico (informazioni sui trial in corso, trasparenza e pubblicazione dei risultati)
- Funzionalità NON ILLIMITATE

- Necessità di garantire l'interfaccia informatica tra il portale e le piattaforme nazionali: dictionary e anagrafiche corrispondenti.
- La pianificazione dei tempi indica anche le tempistiche per l'adeguamento dell'interfaccia nazionale



Dettaglio UAT

2015				2016					2017				2018				2019																					
Q4				Q1		Q2		Q3		Q4		Q1		Q2		Q3		Q4																				
O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
				UAT 1 ➔ Feb - Mar '16		UAT 2 ➔ May - Jun '16		UAT 3 ➔ Aug - Sep '16		UAT 4 ➔ Oct - Dec '16		UAT 5 ➔ Jan - Mar '17		UAT 6 ➔ Apr - May '17		UAT 7 ➔ Jul - Aug '17		UAT 8 ➔ Oct - Nov '17		UAT 9 ➔ Jan - Feb '18		UAT 10 ➔ Apr - May '18		UAT continues ➔														

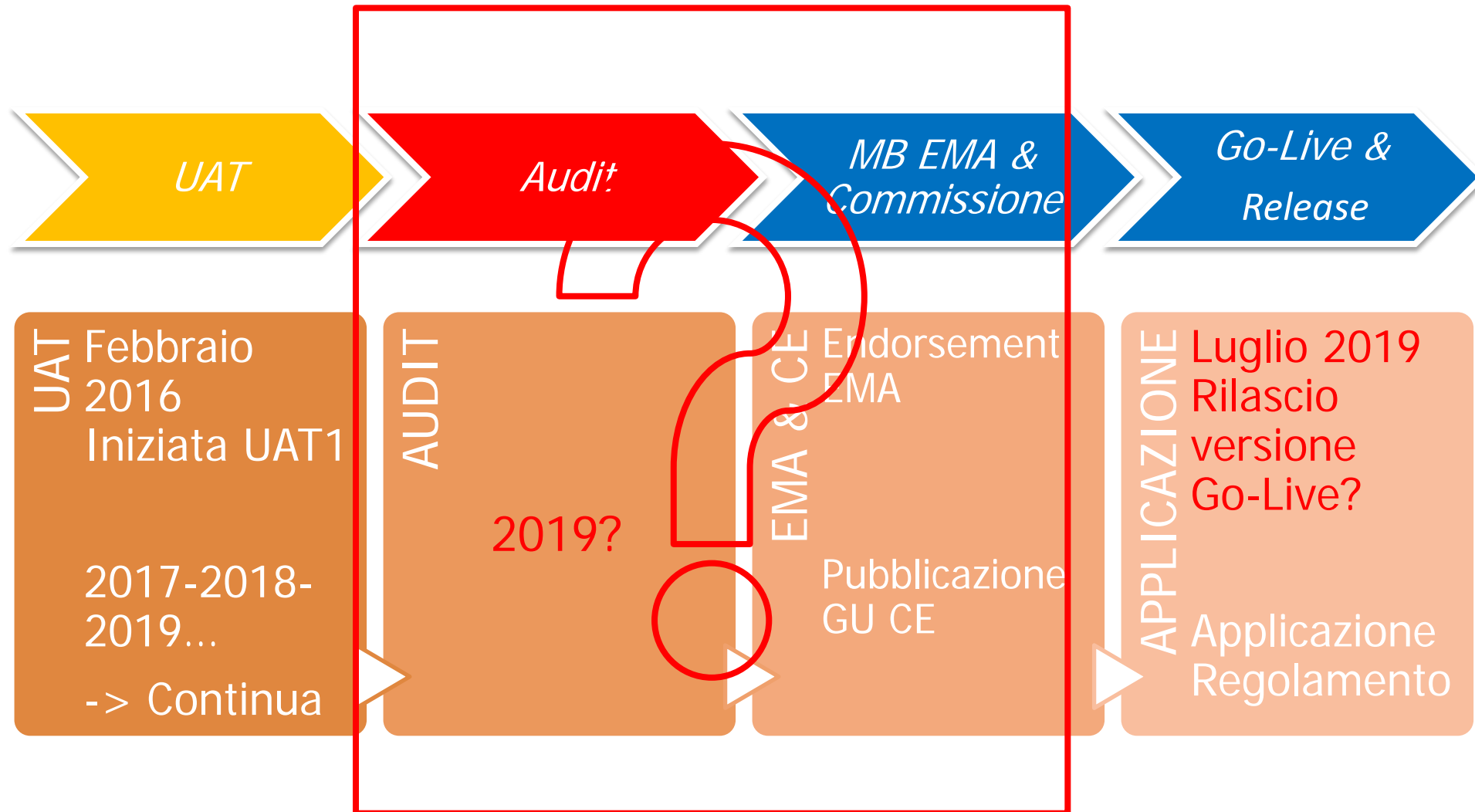
UAT 6

- ~~29 May to Friday 02 June~~
- 6-29 November 2017
- On Site Testing at EMA Facilities
- Off Site Testing at AIFA
- Contributo AIFA
- 1 on site tester
- 14 Off Site Testers Group

Issue category	Number of issues raised*
Bugs	242
CT change	214
Total	456



TEMPISTICHE Portale & Database UE



La procedura di valutazione



- 1 REPORTING Member State – Stato membro RELATORE con funzione di coordinare la valutazione (AR)
- n... “CONCERNED” Member State(s) – più Stati membri INTERESSATI
- 3 steps nella procedura: convalida/valutazione/decisione
- PARTE I della relazione di valutazione => entra nel merito tecnico-scientifico qualità, non-clinica e clinica. Stato delle conoscenze, quesito clinico, ipotesi da testare, rilevanza clinica, obiettivi, endpoint, misure di sicurezza, rischio/beneficio.
- PARTE II della relazione di valutazione => aspetti etici e di fattibilità locale: informazione al paziente/consenso informato, lettera medico curante, modalità arruolamento, assicurazione, idoneità PI e Centro clinico, eventuali rimborsi..

Team di valutazione (assessors)



- No conflitti di interesse
- Dichiarazione annuale su interessi finanziari
- Indipendenza dal Promotore, dal Centro di sperimentazione, da sperimentatori coinvolti e finanziatori
- Lo SM deve garantire una pluralità di opinioni: valutazione congiunta di un numero ragionevole di persone con qualifiche ed expertise adeguate
- Alla valutazione partecipa almeno un non addetto ai lavori (lay person)

Esito della valutazione

Decisione finale comunicata entro 10 giorni al Promotore dalla data di valutazione come:

- AUTORIZZAZIONE
- AUTORIZZAZIONE a CONDIZIONE (se le condizioni non possono essere soddisfatte al momento della domanda)
- RIFIUTO



CONDITIONS



=> Valutazione negativa sulla Parte I: vale in TUTTI gli SM

=> Valutazione negativa Parte II: trial non viene autorizzato in quello SM

Procedura di valutazione in contemporanea AC/CE



«Low intervention clinical trial» SC a basso livello d'intervento



DEFINIZIONE: deve soddisfare tutte le seguenti condizioni:

- I medicinali in fase di sperimentazione sono autorizzati;
- In base al protocollo:
 - i medicinali sono utilizzati in accordo all'AIC
oppure
 - l'uso del IMP è *evidenced based* supportato da evidenze scientifiche di sicurezza e efficacia in un qualsiasi SM
- Le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in un qualsiasi SM interessato.

«Low intervention clinical trial»

- SC a basso livello di intervento non significa necessariamente a basso rischio!
- Rispetto alla tempistica proposta inizialmente per la valutazione (10 giorni) sono state accordate timelines di valutazione standard (45gg)
- Non definito in dettaglio un livello minimo di evidenza richiesto (es. risultati positivi pubblicati da studi almeno di fase II)
- Questa classificazione potrebbe creare contenziosi e carico di lavoro addizionale per gli SM, nell' argomentare con il Promotore laddove non si sia in accordo con la classificazione *low intervention trial*
- *Vantaggi: potrebbero non aver bisogno di copertura assicurativa, monitoraggio e tracciabilità del farmaco ridotte*

Protezione dei soggetti e CI: novità

- Possibilità di richiedere un consenso allargato (BROAD) per ulteriori analisi future, che il paziente potrà in qualunque momento revocare
- CLUSTER TRIALS: trial che paragonano trattamenti standard (autorizzati), differenti approcci terapeutici. La randomizzazione non è per paziente ma per Centro clinico. Ammesso un CI semplificato
- Sperimentazioni in situazioni di EMERGENZA: acquisizione del consenso potrebbe non essere possibile al momento del primo atto previsto dal protocollo (già autorizzato), per mancanza del rappresentante legale e considerato lo stato del paziente (incosciente)
- Necessaria la situazione di emergenza (es infarto, stroke, traumi), giudizio sul beneficio atteso CLINICAMENTE RILEVANTE per il SOGGETTO e solo un rischio minimo aggiuntivo per le procedure rispetto allo standard

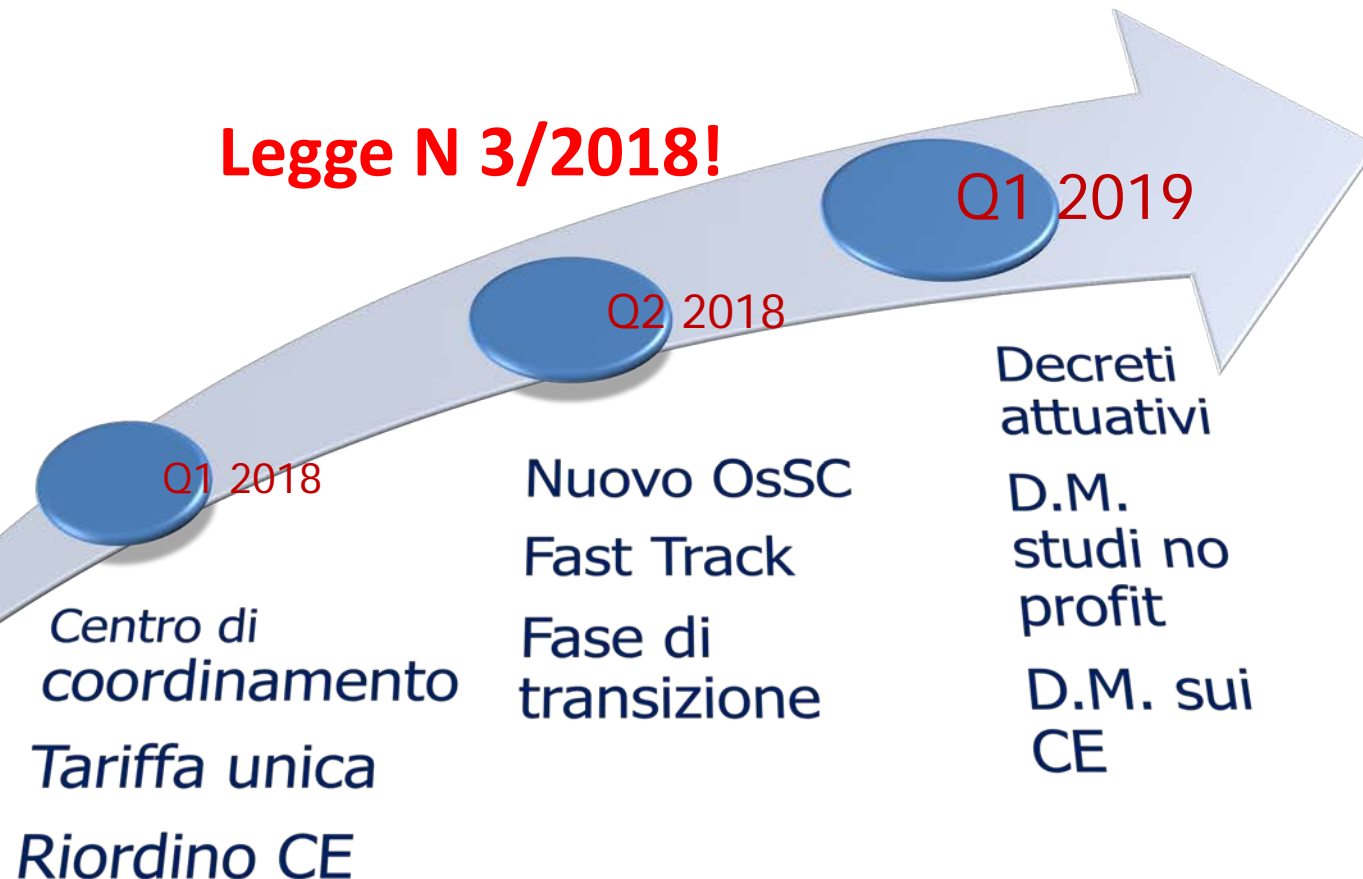
Meccanismo d'indennizzo



- La Direttiva 2001/20/ CE aveva introdotto un sistema di assicurazione obbligatorio che aveva portato ad un incremento dei costi ed oneri amministrativo-burocratici nella gestione delle SC (si parla dell'800%..)
- La materia è lasciata ai singoli SM. **Art 76 – Risarcimento Danni**
“Gli SM garantiscono l'esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti...sotto forma di assicurazione , garanzia o di meccanismi analoghi....commisurati alla natura e portata del rischio”
- Il nuovo Regolamento adotta un approccio proporzionato al rischio: per le SC “a basso livello di intervento”gli SM non richiedono una assicurazione supplementare se già coperte da un sistema di risarcimento applicabile già esistente (non necessaria una doppia assicurazione)

Implementazione nazionale

Legge N 3/2018!



LEGGE n. 3/2018 LORENZIN

Delega al Governo in materia di **sperimentazione clinica** di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute.



Legge 3/2018 punti principali

Art. 1

Delega al Governo per il **riassetto e la riforma della normativa** in materia di sperimentazione clinica

- Previsti entro 12 mesi uno o più **decreti legislativi**
- Specifico riferimento alla **medicina di genere** e all'età **pediatrica**
- Individuazione dei **requisiti dei Centri** autorizzati alla conduzione delle SC di tutte le fasi
- Sostegno e attivazione di **Centri per la fase I** sia su volontari che pazienti e presenza più omogenea sul territorio nazionale
- Introdotta l'obbligo di **includere i pazienti** nelle fasi di valutazione e disegno delle sperimentazioni cliniche
- Particolare **attenzione alle malattie rare**



Legge 3/2018 punti principali

Prevede

- **La definizione dei compiti e delle finalità dei comitati etici locali**
- Introduzione di **meccanismi di ritorno economico** rispetto alle attività di ricerca svolte per i centri sperimentali stessi e l'accademia, al fine di valorizzarne ulteriormente il contributo alla ricerca

Ribadisce

- **i principi di indipendenza dello sperimentatore**, di mancanza di conflitti di interesse e di trasparenza sulle sperimentazioni cliniche, inclusi gli aspetti di natura finanziaria

Menziona specificatamente

- Le **professionalità peculiari che operano nella sperimentazione clinica** e che attualmente non trovano riconoscimento normativo (ad es. *data manager, study coordinator, infermiere di ricerca*)

LEGGE 3/2018: revisione normativa



Registro Studi
Osservazionali

Revisione della normativa relativa agli **studi clinici senza scopo di lucro** e agli **studi osservazionali**, al fine di facilitarne e sostenerne la realizzazione, in particolare per le sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento, anche prevedendo forme di coordinamento tra i promotori, con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica e di acquisire informazioni rilevanti a seguito dell'immissione in commercio dei medicinali



Riordino della normativa di cui al decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22 febbraio 2005, in particolare modificando l'articolo 1, comma 2, lettera d), nel senso di **prevedere la possibilità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione all'azienda farmaceutica e la loro utilizzazione a fini di registrazione**, per valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca, e di stabilire che l'azienda farmaceutica rimborsi le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione nonché le mancate entrate conseguenti alla qualificazione dello studio come attività senza fini di lucro.

LEGGE 11 gennaio 2018, n.3 IMPORTANZA DELLA FORMAZIONE

Individuazione, di criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici **percorsi formativi** in materia di **metodologia della ricerca clinica e conduzione e gestione degli studi clinici e sperimentazione dei farmaci.**



Programmi obbligatori di **formazione continua in medicina** e che l'aggiornamento periodico del personale operante presso le strutture sanitarie e socio-sanitarie impegnato nella sperimentazione clinica dei medicinali sia realizzato attraverso il conseguimento di crediti formativi su percorsi assistenziali multidisciplinari e multiprofessionali e su percorsi formativi di partecipazione diretta a programmi di ricerca clinica multicentrici.



Situazione attuale italiana

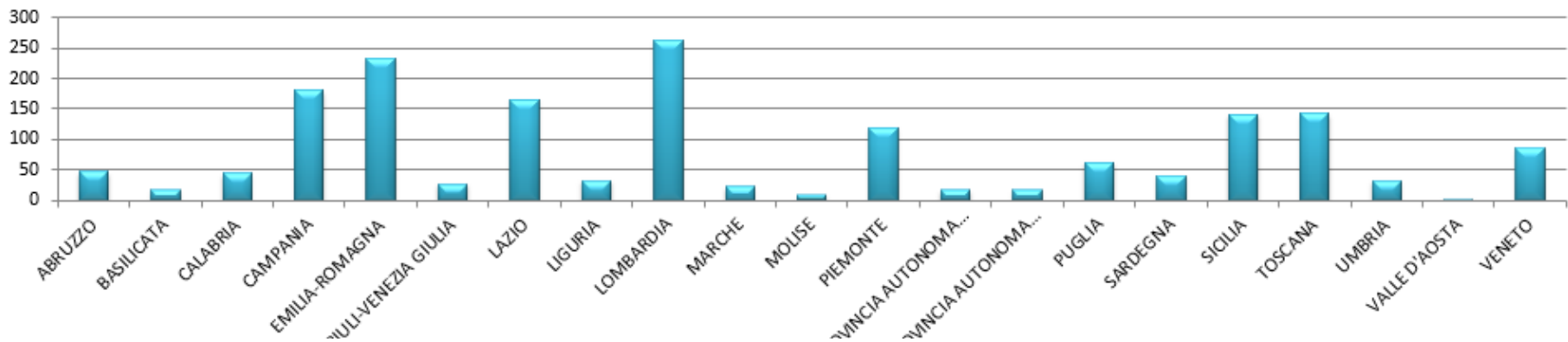
Centri clinici vs Comitati etici per Regione*

Regioni	Totale Centri Clinici	Totale Comitate Etici
ABRUZZO	48	2
BASILICATA	17	1
CALABRIA	45	3
CAMPANIA	181	7
EMILIA-ROMAGNA	234	3
FRIULI-VENEZIA GIULIA	27	1
LAZIO	165	11
LIGURIA	33	1
LOMBARDIA	263	20
MARCHE	23	2
MOLISE	9	2
PIEMONTE	120	6
PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO	17	1
PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	17	1
PUGLIA	63	6
SARDEGNA	41	2
SICILIA	141	8
TOSCANA	143	4
UMBRIA	33	1
VALLE D'AOSTA	1	1
VENETO	86	6
Totale	1707	89

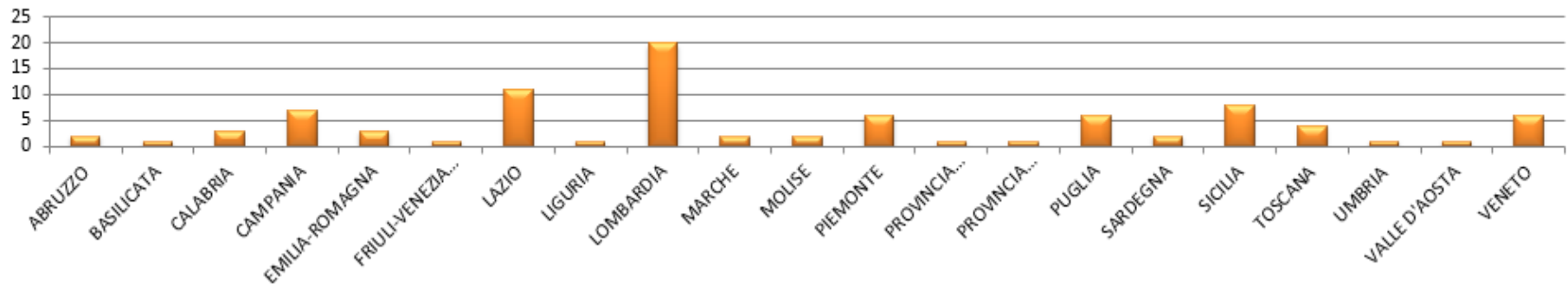
*data di riferimento 15 maggio 2018

Centri clinici vs Comitati etici per Regione*

Totale Centri Clinici per Regione



Totale Comitati Etici per Regione



*data di riferimento 15 maggio 2018

Decreti attuativi *in progress*

- Tariffa Unica e gettone di presenza/rimborso spese
- Fase Transitoria
- Comitati Etici riordino compiti e funzioni

Il Ministero della Salute sta raccogliendo i contributi tecnici

Legge 11 gennaio 2018, n. 3

Decreto Tariffa Unica

Presupposto necessario: **esercizio di costing** da parte di Aifa, Regioni e Comitati etici

AIFA ha già fornito il suo contributo al Ministero della Salute

Legge 11 gennaio 2018, n. 3

Art. 2, comma 5

Con decreto del Ministro della salute [...] è determinata una **tariffa unica**, a carico del promotore della sperimentazione, da applicare in modo **uniforme su tutto il territorio nazionale** all'atto della presentazione della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica o di modifica sostanziale di una sperimentazione, e sono stabilite le modalità di versamento della stessa.

Il predetto decreto definisce altresì **l'importo del gettone di presenza e l'eventuale rimborso delle spese di viaggio** per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento e a quelle dei comitati etici territoriali.

Riordino e riorganizzazione dei Comitati etici

Legge 11 gennaio 2018, n. 3

- 1 Centro di Coordinamento Nazionale (CCN) dei Comitati Etici territoriali
- 40 Comitati etici territoriali
- 3 Comitati etici a valenza nazionale

Riorganizzazione dei Comitati etici

Legge 11 gennaio 2018, n. 3

Art. 2, comma 1

È istituito il **Centro di coordinamento** con funzioni di **coordinamento, di indirizzo e monitoraggio** delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali

Riorganizzazione dei Comitati etici

Legge 11 gennaio 2018, n. 3

Art. 2, comma 4

Il **Centro di coordinamento** è composto da un massimo di **quindici componenti**, di cui **due** indicati dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome e **almeno due** indicati dalle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale. [...]

I componenti del Centro di coordinamento **sono nominati con decreto del Ministro della salute**

Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

Decreto recante “Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3”.

Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

Art. 1

(Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici)

- 1) D.ssa Maria Luisa Moro, designata dalla Conferenza delle Regioni e delle Province autonome;
- 2) D.ssa Maria Rosaria Romano, designata dalla Conferenza delle Regioni e delle Province autonome;
- 3) Sig.ra Sabrina Nardi, Vice coordinatore nazionale del Tribunale per i diritti del malato e Direttore del Coordinamento nazionale associazioni malati cronici di Cittadinanzattiva;
- 4) Sig.ra Tommasina Iorno, nella qualità di Presidente dell'Uniamo - Federazione Italiana Malattie Rare Onlus;
- 5) Architetto Angelo Ricci, nella qualità di Presidente della FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Onco-ematologia pediatrica;
- 6) Dott. Carlo Petrini, Responsabile dell'Unità Bioetica dell'Istituto Superiore di Sanità;
- 7) Dott.ssa Patrizia Popoli, Direttore del Centro nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci dell'Istituto Superiore di Sanità;
- 8) Prof. Raffaele Landolfi, Direttore Area Medicina interna del Policlinico Universitario A. Gemelli;
- 9) Dott.ssa Luisa Minghetti, Direttore del Servizio di coordinamento e supporto alla ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità;
- 10) Prof. Franco Locatelli, Direttore del Dipartimento di pediatria ematologia e oncologica dell'IRCCS Ospedale Bambino Gesù;
- 11) Prof.ssa Graziella Pellegrini, Professore Ordinario di Biologia applicata, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia.
- 12) Prof. Giulio Maira, Neurochirurgo *Senior Consultant* presso l'Istituto Humanitas di Milano;
- 13) Dott. Roberto Ieraci, Direttore UOC Vaccinazioni Internazionali Attività vaccinali, ASL Roma E;
- 14) Prof. Carlo Balduini, Professore Ordinario di medicina interna, Università di Pavia;
- 15) Prof. Mario Luppi, Professore Ordinario di ematologia clinica sperimentale, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia;

Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

Alle riunioni partecipano di diritto i **Presidenti**

- del Comitato nazionale di bioetica
- del Comitato nazionale per la biosicurezza, le biotecnologie e le scienze della vita
- dell'Istituto Superiore di Sanità
- Il **Direttore Generale dell'Agenzia** Italiana del Farmaco, che assicura anche il coordinamento con l'Ufficio della medesima Agenzia a cui è attribuita la funzione di **Segreteria** del medesimo Centro.

I componenti del Centro di coordinamento durano **in carica 3 anni** e possono essere rinominati.

Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

Art. 3

(Funzioni del Centro di coordinamento)

1. Il Centro di coordinamento svolge funzioni di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali.
2. Sono, altresì, attribuite al Centro di coordinamento le seguenti funzioni:
 - a) supporto e consulenza, su richiesta dei singoli comitati etici territoriali, anche in materia di valutazione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano per gli aspetti etici, compresi nella parte II della relazione di valutazione di cui all'articolo 7 del regolamento (UE) n. 536/2014, richiamato in premessa;
 - b) definizione di direttive di carattere generale finalizzate a garantire l'uniformità procedurale e il rispetto dei termini per la valutazione, da parte dei comitati etici territoriali, delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV, con riferimento agli aspetti etici, compresi nella parte II della relazione di valutazione, di cui all'articolo 7 del regolamento (UE) n. 536/2014;
 - c) monitoraggio delle attività svolte dai comitati etici territoriali e segnalazione ai coordinatori dei comitati etici dei casi di mancato rispetto, da parte dei comitati stessi, dei termini prescritti dal regolamento (UE) n. 536/2014;

Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

Art. 3

(Funzioni del Centro di coordinamento)

- d) proposta di soppressione al Ministro della salute di un comitato etico territoriale, nei casi di inerzia o nei casi di mancato rispetto dei termini prescritti dal regolamento (UE) n. 536/2014 da parte dello stesso;
- e) individuazione del contenuto minimo del contratto relativo alla sperimentazione clinica stipulato fra il promotore ed il centro clinico coinvolto nella sperimentazione, finalizzato a garantire l'omogeneità degli aspetti amministrativi, economici e assicurativi di cui all'articolo 76 del citato regolamento (UE) n. 536/2014;
- f) espressione del parere, su richiesta dell' Agenzia Italiana del Farmaco, per gli studi clinici che richiedono una revisione a seguito della segnalazione di eventi avversi;
- g) individuazione del comitato etico territoriale incaricato della valutazione dell'istanza in caso di mancata indicazione dello stesso da parte del promotore;
- h) riferimento nazionale e coordinamento dei comitati etici territoriali in relazione ai controlli disposti dall'Unione europea.

Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

Art. 4

(Oneri e spese)

1. Ai componenti del Centro di coordinamento non sono corrisposti compensi o emolumenti, comunque denominati diversi da quelli indicati al comma 2.
2. Ai componenti del Centro di coordinamento spettano il gettone di presenza e l'eventuale rimborso delle spese di viaggio per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento, nei termini e nei limiti previsti dall'articolo 2, comma 5, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.

Riorganizzazione dei Comitati etici Legge 11 gennaio 2018, n. 3



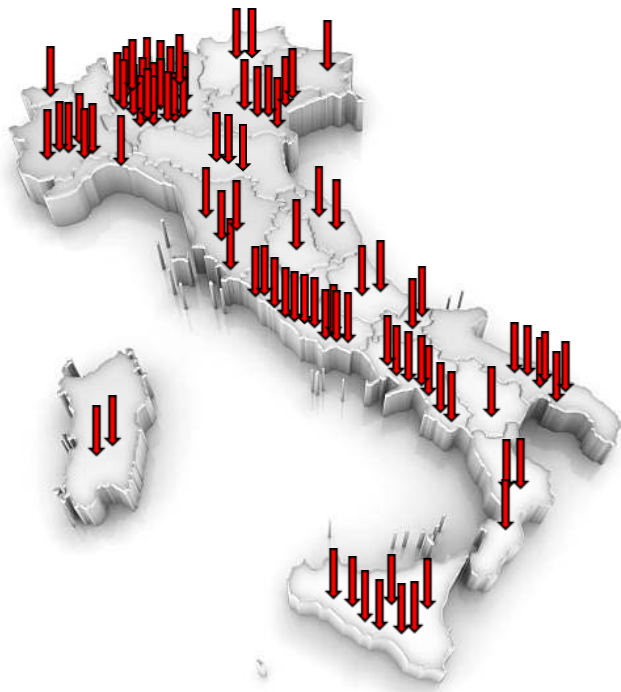
Art. 2, comma 7

Sono individuati i **comitati etici territoriali** fino a un numero **massimo di quaranta**.

Nell'individuazione dei comitati etici territoriali si deve tenere conto dei seguenti criteri:

- a) la presenza di **almeno un comitato etico** per ciascuna regione;
- b) **l'avvenuta riorganizzazione dei comitati etici**, prevista dall'articolo 12, commi 10 e 11, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, **nei termini previsti** dalla citata normativa;
- c) **il numero di sperimentazioni** valutate in qualità di **centro coordinatore** nel corso **dell'anno 2016**.

Riorganizzazione dei Comitati etici Legge 11 gennaio 2018, n. 3



89 Comitati Etici



Massimo 40 Comitati Etici

Riorganizzazione dei Comitati etici

Legge 11 gennaio 2018, n. 3

Art. 2, comma 8

La **nomina dei componenti** di ciascun comitato etico territoriale è di **competenza regionale**.

Art. 2, comma 9

Sono individuati i **comitati etici a valenza nazionale** nel numero **massimo di tre**, di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico.

I comitati etici individuati ai sensi del presente comma svolgono le **medesime funzioni** dei comitati etici territoriali.

Riorganizzazione dei Comitati etici Legge 11 gennaio 2018, n. 3

Art. 2, comma 10

I comitati etici territoriali sono competenti per la valutazione delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV per gli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione, di cui all'articolo 7 del citato regolamento (UE) n. 536/2014.

D.Lgs 24 giugno 2003, n. 211

Articoli in abrogazione

Art. 6 - Comitato etico

Definisce le tempistiche di emissione del parere (commi 1, 3, 4 e 5), le competenze (comma 2) del Comitato etico e stabilisce le parti contrattuali della convenzione.

Art. 7 - Parere unico

Definisce le tempistiche di emissione del parere da parte del Comitato etico coordinatore, dei Comitati etici dei centri collaboratori (commi 1, 2, 3 e 4) e le competenze di quest'ultimi (comma 3).

D.Lgs 24 giugno 2003, n. 211

Articoli in abrogazione

Art. 8 - Modalità di presentazione della domanda per il parere del comitato etico (commi 1 e 2)

Art. 9 - Inizio di una sperimentazione clinica

Comma 9 - Definisce le finalità di l'utilizzo delle tariffe versate dal richiedente l'autorizzazione: *«Le relative entrate saranno utilizzate dal Ministero della salute, ai fini dell'attività di controllo sulla sperimentazione clinica dei medicinali».*

Comma 10 -Definisce la modalità di gestione delle tariffe: *«Le entrate sono versate all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnate ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute».*

In sintesi quali cambiamenti?



- Numero dei CE (40+3) allineato agli altri Stati Membri EU
- Tariffa Unica nazionale per SC ed ES
- Valutazione dei CE focalizzata sugli aspetti della parte II della Relazione di valutazione secondo CTR (aspetti etici)
- Semplificazione e snellimento procedure autorizzative
- Armonizzazione documentazione (contratto, assicurazione)
- CCN CE: attività di indirizzo, monitoraggio e consulenza
- Nuova piattaforma OsSC e attivazione progetto Fast Track
- Partecipazione attiva di AIFA alla scrittura dei Decreti attuativi e ai lavori del Portale & DB EMA



COMUNICAZIONE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO Emendamenti al modulo di consenso informato inerenti informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali (*General Data Protection Regulation 216/679 - GDPR*)

In seguito all'entrata in vigore del GDPR a partire dal 25 maggio 2018, si ritiene opportuno chiarire che eventuali emendamenti al modulo del consenso informato inerenti informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali in accordo al GDPR rientrano, ai fini delle procedure di gestione degli emendamenti, nella categoria degli emendamenti non sostanziali, trattandosi dell'applicazione *tout court* della nuova disciplina trasversale sulla protezione dei dati in base alla quale i documenti destinati ai soggetti in sperimentazione vanno coerentemente aggiornati.

Si ricorda che, qualora invece le modifiche al modulo di consenso informato riguardino in dettaglio anche i contenuti del medesimo, deve essere sottomessa una richiesta di autorizzazione di emendamento sostanziale al Comitato etico, deputato alla valutazione della documentazione relativa ai soggetti in sperimentazione come previsto dalla Determina AIFA n.1/2013

(https://www.agenziafarmaco.gov.it/ricclin/sites/default/files/files_wysiwyg/files/Normativa/Determina%20AIFA%201-2013%20del%2007.01.2013%20in%20GU.pdf)

Si allega di seguito il link ai documenti di Guidance predisposti dalla Commissione Europea in relazione al GDPR: https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection_en.

In sintesi

- Prezioso strumento di interazione tra tutti i rappresentanti istituzionali che gestiscono le sperimentazioni, nato dall'esigenza di risolvere la complessità dei meccanismi propedeutici al corretto avvio delle sperimentazioni cliniche in Italia
- Sistema per rafforzare il dialogo tra i diversi attori e generare proposte condivise di soluzioni alle criticità emerse
- Lo scopo del progetto è assicurare un processo armonico che garantisca massima efficienza, trasparenza e programmazione delle tempistiche necessarie per la valutazione e l'avvio delle sperimentazioni, rendendo il sistema Italia maggiormente attrattivo e competitivo"

Change management nella ricerca clinica in Italia

Centro di coordinamento nazionale CE
Riorganizzazione CE

Accreditamento dei Centri
Procedure dei siti sperimentali (contratto per attivazione centro)

Procedure condivise linee guida e best practice (Centro coordinamento nazionale e network CE)

Programmi di formazione AIFA
Formazione universitaria e per i ricercatori (L.3/2018)

Documentazione (contratto unico, assicurazioni)
Studi osservazionali e studi no-profit

Contenuti

- Documenti di riferimento
- Definizioni
- Responsabilità dell'Investigator
- Responsabilità dello Sponsor
- Segnalazione SUSARS
- DSUR

Documenti di riferimento

Direttiva 2001/20/C concernente l'implementazione delle norme di buona pratica clinica nella conduzione dei clinical trials sui medicinali per uso umano

Riferimenti di farmacovigilanza nei clinical trial:

art. 16 Notifica degli eventi avversi

art. 17 Notifica di reazioni avverse serie

art. 18 Indicazioni relative alle segnalazioni

Documenti di riferimento

Art. 18

'La Commissione, in consultazione con l'Agenzia, con gli Stati membri e con le parti interessate, elabora e pubblica indicazioni dettagliate sulla raccolta, sulla verifica e sulla presentazione delle relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse, nonché sulle modalità di decodificazione riguardo alle reazioni avverse serie inattese'

EudraLex - Volume 10 Lineaguida sui Clinical Trials

Il volume 10 delle pubblicazioni "Le norme che disciplinano i medicinali nell'Unione europea" contiene documenti orientativi applicabili alle sperimentazioni cliniche:

<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>



The screenshot shows the European Commission's Public Health website. The breadcrumb trail is: European Commission > DG Health & Consumers > Public health > News and updates on pharmaceuticals > Eudralex > Vol 10: Clinical Trials. The main heading is "News and updates on pharmaceuticals". Below it, there is a "Useful links" section with "EudraLex" and "Community Register". The main content area features the title "EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines" and a description: "Volume 10 of the publications 'The rules governing medicinal products in the European Union' contains guidance documents applying to clinical trials." The page also includes a search bar, a print version link, and social media icons.

II

(Information)

INFORMATION FROM EUROPEAN UNION INSTITUTIONS, BODIES, OFFICES AND AGENCIES

EUROPEAN COMMISSION

Communication from the Commission — Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3')

(2011/C 172/01)

Documenti di riferimento

Le Autorità Competenti Nazionali, i Comitati etici, gli Sponsors e gli Investigators, così come tutte le figure professionali a cui sono stati delegati compiti e funzioni relativi alle segnalazioni di sicurezza, devono considerare questa normativa quando si applica la Direttiva 2001/20/EC : *CT3 sezione 1 (3)*

Documenti di riferimento

Deve essere letta congiuntamente a:

- ✓ CT1 (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 - Rev. 3)
- ✓ ICH E2A (Linea guida sulla gestione dei dati clinici di sicurezza: definizioni e standard per la segnalazione accelerata)

CT3 section 1 (9)

Documenti di riferimento

Studio interventistico vs studio non interventistico

- Clinical trials interventistici
 - Direttiva 2001/20/EC
 - Volume 10 Eudralex-CT3/ICH E2F
- Clinical trials Non Interventistici (studi osservazionali)
 - Direttiva 2010/83/EU, modificata dalla Direttiva 2010/84/EU
 - Regolamento (EC) 726/2004 modificato dal Regolamento (EU) 1235/2010
 - Norme di Buona Farmacovigilanza (GVP)

Definizioni

Evento avverso

Qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto partecipante in una sperimentazione clinica al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve avere necessariamente una relazione causale con tale trattamento.

Direttiva 2001/20/EC, art. 2 (m)

Un evento avverso (AE) può' quindi essere un qualsiasi segno (compreso un risultato anomalo di laboratorio), sfavorevole o non voluto, sintomo oppure una malattia associata all'impiego del prodotto medicinale (in sperimentazione) per coincidenza temporale, sia essa correlata o meno al prodotto medicinale (in sperimentazione)

CT3, Section 4 (23)

Definizioni

Reazione avversa

Tutte le risposte nocive e non volute ad un prodotto medicinale, correlate ad un qualsiasi dosaggio

Direttiva 2001/20/EC, art.2 (n)

La definizione comprende anche gli errori di medicazione e le utilizzazioni non previste nel protocollo, compresa la cattiva utilizzazione o l'abuso del prodotto.

La definizione suggerisce la ragionevole eventualità di un nesso causale tra l'evento e il medicinale sperimentale. Ciò significa che esistono fatti (prove) o argomenti che suggeriscono un nesso di causalità.

CT3, Section 7 (43-45)

Definizioni

Eventi avversi seri o Reazioni avverse serie

qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose:

- ha esito letale,
- mette a repentaglio la vita del soggetto,
- impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso,
- comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata,
- comporta un'anomalia o una malformazione congenite o un difetto alla nascita

Directive 2001/20/EC art. 2 (o)

- Importanti eventi medici

CT-3, Section 4 (26)

Definizioni

Reazione avversa inattesa

Reazione avversa la cui natura o severità non concorda con le informazioni relative al prodotto (il termine severità è usato qui per descrivere l'intensità di uno specifico evento. Deve essere distinto dal termine «serio»):

- Il dossier per lo sperimentatore (IB) per un prodotto in fase di sperimentazione non autorizzato
- O il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per un investigational product autorizzato

Directive 2001/20/EC art.2 (p)-CT3, Section 7 (48-55)

Definizioni

SUSAR

Ogni Sospetta Reazione Avversa Seria Inattesa
(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)
correlata all'IMP che si verifica durante un CT
interventistico

Gestione AEs/ARs/SUSARs

- Responsabilità dell'Investigator
- Responsabilità dello Sponsor

Responsabilità dell'Investigator

Gli **eventi avversi** e/o i risultati di analisi anomali che il protocollo reputa essenziali ai fini della sicurezza sono notificati allo sponsor in conformità degli obblighi di segnalazione e nei tempi fissati nel protocollo.

Directive 2001/20/EC, art. 16 (2)
CT-3, Section 5 (34)

Responsabilità dell'Investigator

- Lo sperimentatore notifica immediatamente lo sponsor di qualsiasi evento avverso serio, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notificazione immediata
- La segnalazione immediata dovrebbe essere fatta dallo sperimentatore entro un periodo di tempo molto breve e, in nessun caso, dovrebbe eccedere le 24 ore dopo che sia venuto a conoscenza dell'evento avverso serio.

Directive 2001/20/EC, art.16 (1) ;CT-3, Section 3 (14), Section 4 (20-28 -29)

Responsabilità dell'Investigator

Nel caso in cui la notifica non sia richiesta immediatamente, lo sperimentatore effettua la notifica entro un termine adeguato, tenendo conto delle specificità della sperimentazione e dell'evento avverso serio, nonché di eventuali indicazioni del protocollo o dell'opuscolo dello sperimentatore

CT-3, Section 4 (31)

Responsabilità dell'Investigator

- Lo sperimentatore non è tenuto a seguire attivamente i soggetti per individuare eventi avversi dopo la conclusione della sperimentazione, fatte salve indicazioni contrarie nel protocollo.
- Gli eventi avversi seri subiti da un soggetto dopo la fine del trattamento devono essere notificati allo sponsor se lo sperimentatore ne viene a conoscenza

CT-3, Section 4 (32-33)

Responsabilità dell'Investigator

- Valutazione “serietà”
- Valutazione “causalità”

CT-3, Section 7 (57-58)

Responsabilità dello Sponsor

- Valutazione “serietà”
- Valutazione “causalità”

In mancanza di informazioni sulla causalità da parte dello sperimentatore che effettua la notifica, lo sponsor dovrebbe consultare quest'ultimo e incoraggiarlo ad esprimere un parere in merito.

L'importanza del nesso causale stabilito dallo sperimentatore nella sua valutazione non dovrebbe essere minimizzata dallo sponsor. Se lo sponsor si trova in disaccordo con la valutazione di causalità fornita dallo sperimentatore, il parere dello sperimentatore e quello dello sponsor dovrebbero essere entrambi espressi nella relazione.

- La valutazione della **prevedibilità** è fatta sulla base della RSI

CT-3, Section 7 (57-59-60-61)

Valutazione Causalità

Valutazione dell'Investigator	Valutazione dello Sponsor	Causalità Regulatoria
Non correlata	Non correlata	Non correlata
Correlata	Correlata	Correlata
Non correlata	Correlata	Correlata
Correlata	Non correlata	Correlata

Responsabilità dello sponsor

- Lo sponsor conserva i registri dettagliati di tutti gli eventi avversi
Directive 2001/20/EC, art.16 (4),CT-3, sections 3 (15) and 6 (36)
- Lo Sponsor garantisce la segnalazione delle sospette reazioni avverse serie e inattese (*SUSARs*) alle Autorità Competenti e ai Comitati Etici coinvolti
- Lo Sponsor garantisce una valutazione annuale di sicurezza da inviare all'Autorità Nazionale Competente e al Comitato Etico

Directive 2001/20/EC, art.17

CT-3, sections 3 (15) and 7 (63-123), 8 (124-130)

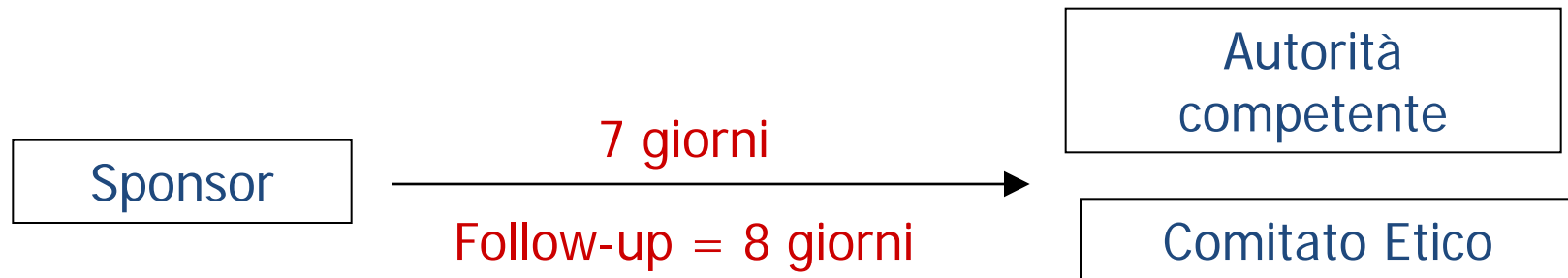
Responsabilità dello sponsor

- Deve informare tutti gli Investigators
- Le informazioni dovrebbero essere concise e pratiche. Di conseguenza, le informazioni sulle SUSAR dovrebbero per quanto possibile essere raggruppate in una enumerazione di SUSAR per periodo, come richiesto dalla natura del progetto di ricerca/progetto di sviluppo clinico e dal volume di SUSAR generato.
- Tale enumerazione dovrebbe essere accompagnata da un breve riassunto dell'evoluzione del profilo di sicurezza del medicinale sperimentale.

Directive 2001/20/EC, art.17 (1)
CT-3, section 3 (15), section 7 (108-109)

Responsabilità dello sponsor

SUSARs fatali o che mettono in pericolo la vita:



Tutte le altre Susars



Directive 2001/20/EC art 17 (1)

CT3 section 7 (37)

Come segnalare?

SUSAR format

E' necessario usare il format CIOMS, usato in maniera standard per le segnalazioni rapide.

<http://www.cioms.ch/index.php/cioms-form-i>

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT									
I. REACTION INFORMATION									
1. PATIENT INITIALS <small>(incl. last)</small>	2. COUNTRY	3. DATE OF ONSET <small>(Day Month Year)</small>			4. AGE <small>Years</small>	5. SEX	6. DURATION OF ONSET <small>(Day Month Year)</small>		8.1. OTHER ADJ. APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION <input type="checkbox"/> CONCURRENT DRUG <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED EXPOSURE <input type="checkbox"/> INVOLVED FORM NOT OF SIGNIFICANT ORIGIN OR PURITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING
7. DISCUSS REACTION(S) including relevant history - onset									
II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION									
14. SUSPECT DRUG(S) include generic name(s)								20. DID REACTION RESEMBLE OTHER REACTION(S) <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA	
15. DAILY DOSE(S)				16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION					
17. INDICATION(S) FOR USE								21. DID REACTION RESEMBLE ANY OTHER REACTION(S) <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA	
18. THERAPEUTIC CLASSIFICATION						19. THERAPY OUTCOME			
III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY									
22. CONCOMITANT DRUG(S) AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION include those used to treat reaction(s)									
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnosis, allergies, pregnancy within last month of period, etc.)									
IV. MANUFACTURER INFORMATION									
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER									
24b. IDENTIFICATION NO.									
25a. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER					24c. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL				
DATE OF THIS REPORT					25b. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP				

Responsabilità dello Sponsor

- Una volta all'anno per tutta la durata della sperimentazione clinica, lo sponsor fornisce agli Stati membri sul cui territorio essa si svolge e al comitato etico un elenco di tutte le sospette reazioni avverse serie inattese osservate nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.

Directive 2001/20/EC art 17 (6) Section 8 (124-130)

Relazioni di sicurezza annuali

Directive 2010/20/EC, art.17 (2)

DSUR

CT3 section 8 (124-130), ICH E2F

La relazione aggiornata sulla sicurezza dello sviluppo (DSUR) è inteso come uno standard comune per la comunicazione periodica sui farmaci in fase di sviluppo (compresi i farmaci commercializzati che sono oggetto di ulteriori studi) tra le regioni ICH.

Il DSUR, presentato ogni anno, rispetterà i requisiti nazionali e regionali attualmente già soddisfatti dalla relazione annuale IND degli Stati Uniti e dalla relazione annuale sulla sicurezza dell'UE, rispettivamente, e può quindi sostituire le relazioni esistenti.

Obiettivi del DSUR

La linea-guida ICH E2F definisce il contenuto e il formato raccomandato per un DSUR e fornisce uno schema di punti da considerare nella preparazione e sottomissione del documento.

L'obiettivo principale di un DSUR è presentare una revisione annuale completa e ponderata e la valutazione delle informazioni di sicurezza pertinenti, raccolte durante il periodo di riferimento e relative a un farmaco oggetto della sperimentazione, indipendentemente dal fatto che sia commercializzato o meno.

Le informazioni minime della segnalazione in SC

- almeno tutti i seguenti elementi:
 - un numero EudraCT valido (eventualmente)
 - il numero di studio dello sponsor
 - un soggetto identificabile codificato
 - un relatore identificabile
 - una SUSAR
 - un medicinale sperimentale sospetto (compreso il nome-codice della sostanza attiva)
 - un nesso causale

Le informazioni minime della segnalazione nel post-marketing

Informazioni su sospensione della somministrazione/ risomministrazione (dechallenge e rechallenge)

Luogo (ad esempio ospedale, day-hospital, casa, casa di cura)

Esito: informazioni sulla guarigione e qualsiasi postumo;
in caso di esito fatale, causa del, quando disponibile, ogni referto autoptico o rapporto post-mortem (inclusa la relazione del medico legale)

Altre informazioni: qualunque informazione: come anamnesi possibili su allergie, abuso di alcool o droghe; anamnesi familiare; risultati di accertamenti particolari

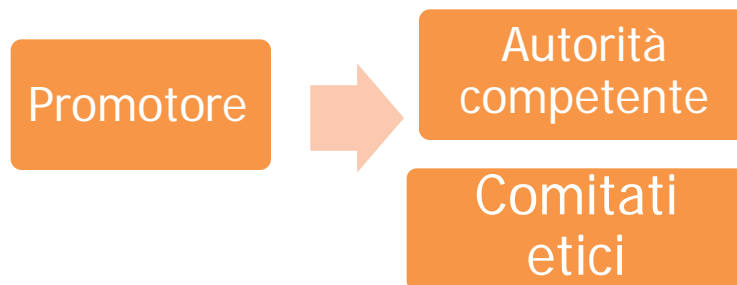
DSUR

Development Safety Update Reports

- Una volta all'anno
- per tutta la durata della sperimentazione clinica

lo sponsor fornisce agli Stati membri sul cui territorio essa si svolge e al comitato etico un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese osservate nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte a sperimentazione clinica.

D.Lvo 211/2003, art 17 (6), CT-3 sez.8, ICH E2F



PSUR

Periodic Safety Update Report

- Semestrale per i primi due anni successivi all'AIC
- Annuale per i due anni successivi
- e poi ogni tre anni

E' la raccolta di tutte le informazioni relative alla sicurezza "globale" del medicinale, dal momento della sua autorizzazione, accompagnata da una valutazione critica del rapporto beneficio/rischio: è un obbligo per il titolare dell'AIC anche per prodotti non commercializzati



Q&A DSUR 2011.pdf - Adobe Acrobat Reader DC

File Modifica Vista Finestra ?

Home Strumenti Q&A DSUR 2011.pdf x Accedi

1 / 8 169%

Clinical Trial Facilitation Group
CTFG

22 December 2011

Questions and Answers to the Annual Safety Report
Frequently asked questions regarding the Development Safety Update Report (DSUR)

	Question	Answer
1	DSUR Start-Stop	
1.1	When to start preparing and where to submit a DSUR?	<p>A DSUR should be prepared after the first authorisation of a clinical trial worldwide (see question 2.1, DIBD (Development International Birth Date)).</p> <p>A copy of the DSUR should be submitted to each concerned European Member State (MS) if a clinical trial is authorised in , this MS for this investigational drug (still using the DIBD).</p> <p>Therefore, the first DSUR can be submitted to a concerned MS earlier than 1 year, but the covered reporting period should not be longer than 1 year.</p>

Esporta PDF
Crea PDF
Modifica PDF
Commento
Combinare i file
Organizza pagine
Compila e firma
Invia per firma
Invia e traccia
Altri strumenti

Archiviazione e condivisione di file in Document Cloud
[Ulteriori informazioni](#)

10:41
10/07/2018

ICH E2F DSUR 2011.pdf - Adobe Acrobat Reader DC

File Modifica Vista Finestra ?

Home Strumenti Q&A DSUR 2011.pdf ICH E2F DSUR 2011... x

1 / 30 169%



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

September 2010
EMA/CHMP/ICH/309348/2008
Committee for medicinal products for human use (CHMP)

ICH guideline E2F
Note for guidance on development safety update reports
Step 4

Transmission to CHMP	June 2008
Adoption by CHMP for release for consultation	June 2008

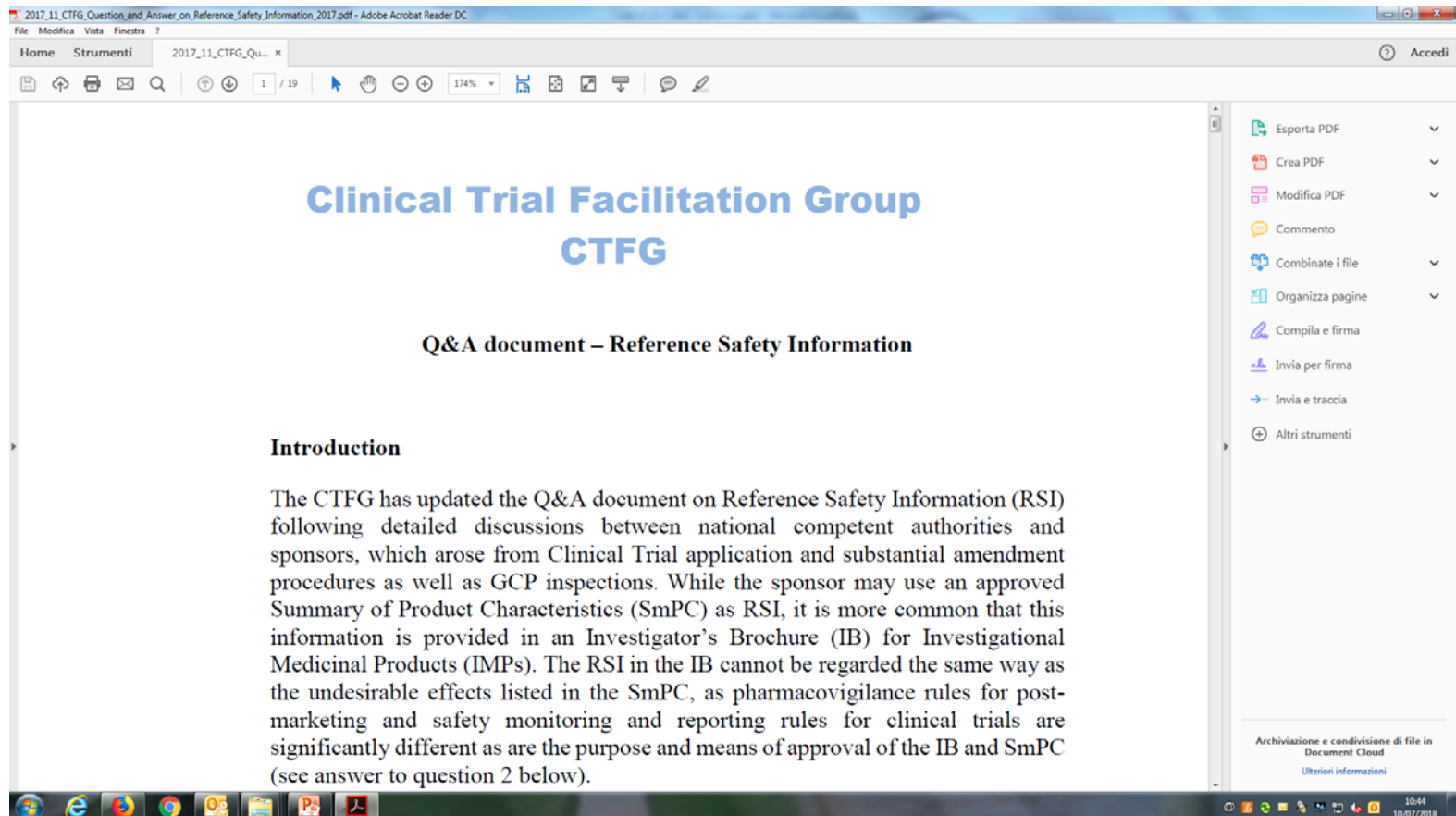
Esporta PDF
Crea PDF
Modifica PDF
Commento
Combinare i file
Organizza pagine
Compila e firma
Invia per firma
Invia e traccia
Altri strumenti

Archiviazione e condivisione di file in Document Cloud
Ulteriori informazioni

10:42
10/07/2018

DSUR- RSI

REFERENCE SAFETY INFORMATION



2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_Reference_Safety_Information_2017.pdf - Adobe Acrobat Reader DC

File Modifica Vista Finestra ?

Home Strumenti 2017_11_CTFG_Qu... x

Esporta PDF
Crea PDF
Modifica PDF
Commento
Combinare i file
Organizza pagine
Compila e firma
Invia per firma
Invia e traccia
Altri strumenti

Clinical Trial Facilitation Group CTFG

Q&A document – Reference Safety Information

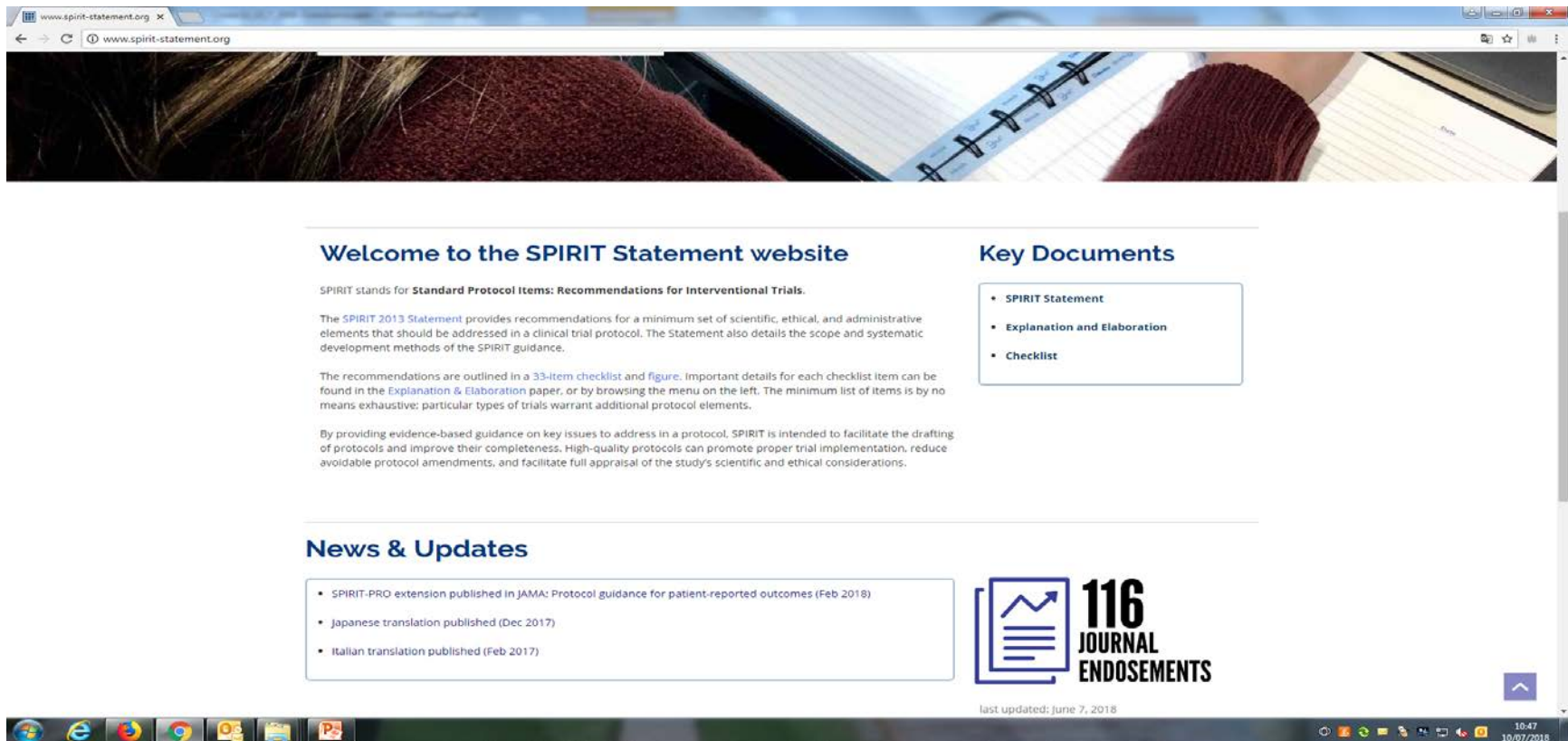
Introduction

The CTFG has updated the Q&A document on Reference Safety Information (RSI) following detailed discussions between national competent authorities and sponsors, which arose from Clinical Trial application and substantial amendment procedures as well as GCP inspections. While the sponsor may use an approved Summary of Product Characteristics (SmPC) as RSI, it is more common that this information is provided in an Investigator's Brochure (IB) for Investigational Medicinal Products (IMPs). The RSI in the IB cannot be regarded the same way as the undesirable effects listed in the SmPC, as pharmacovigilance rules for post-marketing and safety monitoring and reporting rules for clinical trials are significantly different as are the purpose and means of approval of the IB and SmPC (see answer to question 2 below).

Archiviazione e condivisione di file in Document Cloud
[Ulteriori informazioni](#)

10:44
10/07/2018

Per chi volesse cimentarsi a scrivere un protocollo



The screenshot shows a web browser window displaying the SPIRIT Statement website. The browser's address bar shows the URL www.spirit-statement.org. The website features a header image of a person's hands writing in a notebook. The main content is organized into three sections: a welcome message, key documents, and news & updates. The 'Key Documents' section lists three items: SPIRIT Statement, Explanation and Elaboration, and Checklist. The 'News & Updates' section lists three recent publications. A '116 JOURNAL ENDOSEMENTS' badge is visible on the right side of the page, along with a 'last updated: June 7, 2018' note. The Windows taskbar is visible at the bottom of the screenshot.

Welcome to the SPIRIT Statement website

SPIRIT stands for **Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials**.

The [SPIRIT 2013 Statement](#) provides recommendations for a minimum set of scientific, ethical, and administrative elements that should be addressed in a clinical trial protocol. The Statement also details the scope and systematic development methods of the SPIRIT guidance.

The recommendations are outlined in a [33-item checklist](#) and [figure](#). Important details for each checklist item can be found in the [Explanation & Elaboration](#) paper, or by browsing the menu on the left. The minimum list of items is by no means exhaustive; particular types of trials warrant additional protocol elements.

By providing evidence-based guidance on key issues to address in a protocol, SPIRIT is intended to facilitate the drafting of protocols and improve their completeness. High-quality protocols can promote proper trial implementation, reduce avoidable protocol amendments, and facilitate full appraisal of the study's scientific and ethical considerations.

Key Documents

- [SPIRIT Statement](#)
- [Explanation and Elaboration](#)
- [Checklist](#)

News & Updates

- [SPIRIT-PRO extension published in JAMA: Protocol guidance for patient-reported outcomes \(Feb 2018\)](#)
- [Japanese translation published \(Dec 2017\)](#)
- [Italian translation published \(Feb 2017\)](#)

116 JOURNAL ENDOSEMENTS

last updated: June 7, 2018

<http://www.spirit-statement.org/>



www.aifa.gov.it



Contatti:

Cinzia Cupani

Ufficio Sperimentazione Clinica

c.cupani@aifa.gov.it

sperimentazione.clinica@aifa.gov.it

www.aifa.gov.it

