

# La farmacovigilanza in sperimentazione clinica

Cinzia Cupani

Catania, 6-7 dicembre 2013



# 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	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	x				
Consulenza per una società	x				
Consulente strategico per una società	x				
Interessi finanziari	x				
Titolarità di un brevetto	x				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	x				
Sperimentatore	x				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x				

\* **Cinzia Cupani**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



# Indice

- Documenti di riferimento
- Definizioni
- Responsabilità degli stakeholders
  - Sperimentatore
  - Promotore
  - Comitato Etico
  - Autorità Regolatoria
- SUSAR reporting
- DSUR



# Documenti di riferimento

1) Direttiva Europea 2001/20/CE



2) Decreto legislativo n° 211 (24 giugno 2003)



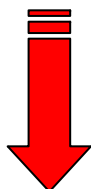
Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico

Riferimenti alla farmacovigilanza in SC:

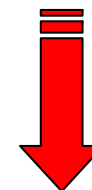
- art. 16      Notifica eventi avversi
- art. 17      Notifica delle reazioni avverse gravi
- art. 18      Indicazioni relative alle relazioni

*!! Non si applica agli studi osservazionali  
(D.Lvo 219/2006)*

3) Linea guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE



4) Linea guida ICH E2F (settembre 2010) Note for guidance on development safety update reports



5) Determinazione AIFA 20 settembre 2012 (Determinazione n.9/2012 – GU n. 228 del 29/9/2012)



Adozione delle linee guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE, delle linee guida ICH E2F (settembre 2011) e istituzione di una banca dati nazionale relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica.

## II

*(Comunicazioni)*COMUNICAZIONI PROVENIENTI DALLE ISTITUZIONI, DAGLI ORGANI E  
DAGLI ORGANISMI DELL'UNIONE EUROPEA

## COMMISSIONE EUROPEA


Comunicazione della Commissione — Guida dettagliata sulla raccolta, sulla verifica e sulla presentazione delle relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse derivanti dalla sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano («CT-3»)





6) Misure per l'attuazione della determinazione AIFA n.9/2012 relative al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica (Portale AIFA, 21 dicembre 2012 ) 

Disposizioni transitorie sugli obblighi di notifica delle SUSAR e dei DSUR all'Eudravigilance, all'AIFA e ai Comitati Etici

7) Proroga del periodo di validita' delle misure per l'attuazione della determinazione aifa n.9/2012 relative al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica (Portale AIFA, 25 giugno 2013 ) 



## 8) DM 17 dicembre 2004

Prescrizioni e condizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria

Art.3-nei casi di multicentriche il promotore unico è responsabile per i compiti di farmacovigilanza. Deve segnalare al titolare AIC/sponsor gli eventi e reazioni di cui agli art.16 e 17 DLvo 211/2003

Art.4-le Aziende devono rendere disponibili al promotore unico i dati di farmacovigilanza per le comunicazioni del promotore al CE e per le decisioni di propria competenza

## 9) EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines

Volume 10 of the publications "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance documents applying to clinical trials.

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



The screenshot displays the European Commission's Public Health website. The header includes the European Commission logo and the text 'PUBLIC HEALTH'. The breadcrumb trail reads: 'European Commission > DG Health & Consumers > Public health > News and updates on pharmaceuticals > EudraLex > Vol 10: Clinical Trials'. A search bar and social media icons are visible. The main content area features a banner with the text 'News and updates on pharmaceuticals' and a grid of images. Below the banner, a 'Useful links' section contains 'EudraLex' and 'Community Register'. The main heading is 'EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines', followed by a description: 'Volume 10 of the publications "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance documents applying to clinical trials.' A 'Go back to' link is also present.

## 10) Questions and Answers to the Annual Safety Report



Frequently asked questions regarding the Development Safety Update Report (DSUR) of the Clinical Trial Facilitation Group (CTFG)  
22 December 2011

# Definizioni



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Sperimentazione clinica o clinical trial o studio di tipo interventistico

qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a

- scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione e/o a
- individuare qualsiasi tipo di reazione avversa nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o
- a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accertarne l'innocuità e/o l'efficacia.

# Sperimentazione clinica o clinical trial o studio di tipo interventistico

- Prospettico: un partecipante o soggetto è seguito da un determinato momento in poi (tempo zero o baseline)
- Un intervento è testato verso un gruppo di controllo (comparator)
  - Placebo
  - Intervento alternativo
  - Standard of care

# Studio interventistico vs non interventistico

Qualsiasi studio che non soddisfa tutte e 4 le condizioni degli studi clinici di tipo non interventistico (non-iT) è uno studio clinico interventistico (iCT)



# Studio non interventistico (non-iT)

## Condizione n. 1:

- lo studio nel cui ambito i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate nell'autorizzazione di commercializzazione.

# Studio non interventistico (non-iT)

## Condizione n. 2:

- L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica

# Studio non interventistico (non-iT)

## Condizione n. 3:

- la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.

# Studio non interventistico (non-iT)

## Condizione n. 4:

- Ai pazienti non deve essere applicata nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per quanto riguarda l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici

medicinali prescritti  
conformemente all'aic

inclusione del paziente in una  
determinata strategia terapeutica  
non è decisa in anticipo dal  
protocollo di sperimentazione, ma  
rientra nella normale pratica clinica

Studio non-iT

decisione di prescrivere il  
medicinale è del tutto indipendente  
da quella di includere il paziente  
nello studio

Ai pazienti non deve essere  
applicata nessuna procedura  
supplementare di diagnosi o  
monitoraggio e per quanto riguarda  
l'analisi dei dati raccolti sono  
utilizzati metodi epidemiologici



# Studio interventistico vs non interventistico

- Studi clinici interventistici (iCT)
  - Direttiva 2001/20/CE
  - Volume 10
- Studi non interventistici (osservazionali) (non-iT)
  - Direttiva 2001/83/CE emendata dalla Direttiva 2010/84/EU
  - Reg. 726/2004 emendato dal Reg. (EU) 1235/2010
  - Good Pharmacovigilance Practice (GVP)

Gli studi clinici di tipo **non interventistico** sono esclusi dallo scopo della Direttiva 2001/20/CE perché essi hanno un rischio più basso rispetto agli studi di tipo **interventistico** (clinical trials)



# Fasi della Sperimentazione clinica

Studi pre clinici	In vitro e in vivo
Fase 0	Studi de micro dosi
Fase I	Sicurezza, tollerabilità, farmacologia
Fase II	Prova del "concept"
Fase III	Sicurezza ed efficacia
Fase IV	Post-autorizzazione, studi possono essere sia interventistici o non interventistici

# Evento avverso

qualsiasi evento clinico **dannoso** che si manifesta in un paziente o in un soggetto della sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e **che non ha necessariamente un rapporto causale** con questo trattamento

*Direttiva 2001/20/CE, art. 2 definizioni*

Un evento avverso può pertanto essere un **segno nocivo e non desiderato** (compreso un risultato anomalo di esami di laboratorio), un sintomo o una malattia concomitanti all'impiego di un medicinale, ma **non necessariamente collegati al medicinale**

*CT3, Sez 4 (23)*

# Reazione avversa

qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, indipendentemente dalla dose somministrata,

*D.Lvo 211/2003, art.2 (p)*

compresi 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, Sez 7 (43-45)*

# Reazione avversa inattesa

reazione avversa la cui natura o **severità** (severity-termine usato per indicare l'intensità dell'evento) o gravità non concorda con le informazioni applicabili sul medicinale:

- il dossier per lo sperimentatore per un medicinale in sperimentazione non autorizzato all'immissione in commercio;
- o il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per un medicinale autorizzato e che viene utilizzato in conformità alle condizioni di tale autorizzazione.

# Evento avverso o Reazione avversa seria

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

- ha esito fatale,
- mette in pericolo di vita il soggetto,
- richiede un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso,
- comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata,
- è un'anomalia congenita o un difetto alla nascita,

*Direttiva 2001/20/CE art. 2 definizioni (q)*

- Importante evento clinico

*CT-3, Sezione 4*

# SUSAR

## Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

- Ogni sospetta reazione avversa grave e inattesa (**Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction - SUSAR**) correlata all'IMP (medicinale in studio o di confronto), che si verifica in uno studio clinico interventistico

## Altre definizioni

- Medicinale sperimentale (IMP): una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i medicinali che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione, ma
  - che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata,
  - o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate
  - o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata.

*Direttiva 2001/20/CE art. 2 definizioni*



## Altre definizioni

- Sperimentatori: il medico o la persona che esercita una professione riconosciuta nello Stato membro ai fini della ricerca a causa delle conoscenze scientifiche e dell'esperienza in materia di trattamento dei pazienti che richiede. Lo sperimentatore è responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato sito. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso sito, lo sperimentatore è il responsabile del gruppo e può essere pertanto definito «sperimentatore principale»
- Promotore: una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

## Altre definizioni

- Il promotore non necessariamente deve essere situato in uno Stato Membro dell'UE ma deve avere un legale rappresentante nella UE o EEA

*Art 19 della Direttiva 2001/20/CE*

- Lo sperimentatore e il promotore possono essere la stessa persona

*Art 7 Direttiva 2005/28/CE*

- Il promotore può delegare alcune o tutte delle sue responsabilità e funzioni a una persona, azienda, istituzione o organizzazione.
- Ciò che viene delegato deve essere specificato per iscritto ancor prima di iniziare la sperimentazione

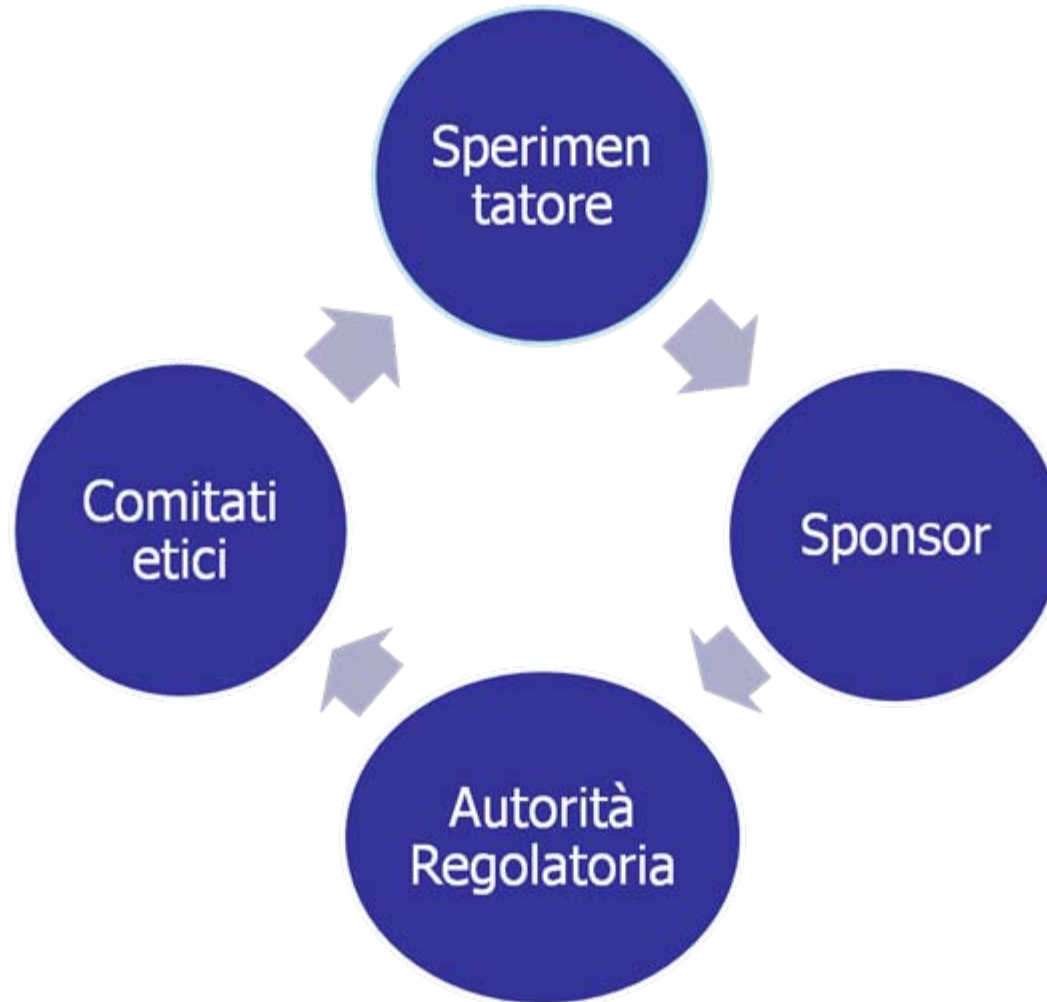
*Volume 10 – Questions & Answers*  
*Version 10.0 (april 2012)*

## Altre definizioni

- Dossier per lo sperimentatore: la raccolta dei dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione, pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto, RCP: scheda tecnica del medicinale, autorizzato all'immissione in commercio, e utilizzato in sperimentazione secondo le condizioni di autorizzazione .

*Direttiva 2001/20/CE art. 2 definizioni*

# Responsabilità degli stakeholders



# Responsabilità dello sperimentatore

- Presentazione al promotore degli eventi avversi :
- Eventi avversi gravi (*SAE – serious adverse event*)
- Eventi avversi non gravi e/o risultati anomali di laboratorio reputati essenziali ai fini della sicurezza

*D.Lvo 211/2003, art.16 (1) CT-3, Sezione 3 (14), Sezione 4 (20-28 -29)*

Sperimentatore



Promotore

# Responsabilità dello sperimentatore

## Notifica immediata dei SAE

- Lo sperimentatore deve immediatamente notificare allo sponsor tutti gli **eventi seri indesiderati**, ad eccezione di quelli per i quali il protocollo o il dossier dello sperimentatore non prevede un obbligo di notifica immediato.
- la notifica immediata dovrebbe essere effettuata dallo sperimentatore entro un termine molto breve, che non deve in ogni caso superare le **24 ore** dopo che sia venuto a conoscenza dell'evento avverso serio

*CT-3, Sezione 4 (28-29)*



# Responsabilità dello sperimentatore

- Invio delle relazioni di **follow-up** per consentire allo sponsor di determinare se l'evento avverso serio richiede una rivalutazione del rapporto beneficio/rischio della sperimentazione clinica, se l'informazione pertinente non era già disponibile e fornita nella notifica iniziale

*CT-3, Sezione 4 (30)*

# Responsabilità dello sperimentatore

## Notifica non immediata dei SAE

- 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 del dossier dello sperimentatore

*CT-3, Sezione 4 (31)*

# Responsabilità dello sperimentatore

- 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, Sezione 4 (32-33)*

# Responsabilità dello sperimentatore

## Notifica dei NSAE e/o risultati anomali

- Gli eventi avversi non seri e/o risultati di analisi anomali che il protocollo reputa essenziali ai fini della sicurezza sono notificati allo sponsor in conformità agli obblighi di segnalazione e ai tempi stabiliti nel protocollo

*D.Lvo 211/2003, art. 16 (2)*  
*CT-3, Sezione 4 (34)*

# Responsabilità dello sperimentatore

- Valutazione della "seriousness"

La decisione di qualificare un evento come serio o non serio è generalmente adottata dallo sperimentatore che effettua la notifica

- Valutazione del nesso di 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.

# Responsabilità del promotore

- Valutazione della “seriousness”
- Valutazione del nesso di 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
- Valutazione della prevedibilità (expectedness) alla luce delle IRS

# Valutazione del nesso di causalità

Valutazione dello Sperimentatore	Valutazione del Promotore	Causalità ai fini regolatori
Non correlato	Non correlato	Non correlato
Correlato	Correlato	Correlato
Non correlato	Correlato	Correlato
Correlato	Non correlato	Correlato



# Responsabilità del promotore

Lo sponsor deve garantire che siano notificati (all'autorità competente e al Comitato etico PU) tutti gli eventi avversi che, cumulativamente:

- hanno una ragionevole possibilità di avere un **nesso di causalità** con un medicinale sperimentale;
- sono «**seri**»; e
- sono «**inattesi**»

SUSAR

# SUSAR

## Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

- Ogni sospetta reazione avversa grave e inattesa (**Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction - SUSAR**) correlata all'IMP (medicinale in studio o di confronto), che si verifica nello studio in questione.
- **Notifica con procedura di urgenza**

# Responsabilità del promotore

- la registrazione di eventi avversi  
(D.Lvo 211/2003, art. 16 (4), CT-3, sez. 15 e 36)
- la notifica di sospetti di reazioni avverse serie inattese (*suspected unexpected serious adverse reactions, SUSAR*) all'autorità nazionale competente e al comitato etico che ha espresso il parere unico
- l'informazione degli sperimentatori
- l'elaborazione di una relazione annuale di sicurezza per l'autorità competente e il comitato etico

*D.Lvo 211/2003, art. 17 , CT-3, Sezione 3 (15), 7 (63-123), 8 (124-130)*

Promotore



Autorità  
competente

Com. Etico PU

# Responsabilità del promotore

- Notifica all'autorità nazionale competente:

Notifica  
indiretta

Promotore

SUSAR

Eudravigilance  
(EVCTM)

Fino al 31/10/2013 per promotori no profit non registrati a EV:

Notifica  
diretta

Promotore

SUSAR

AIFA

SUSAR\_ITA@aifa.mailcert.it

EVCTM

# Responsabilità del promotore

- Notifica al **Comitato Etico che ha espresso parere unico favorevole**

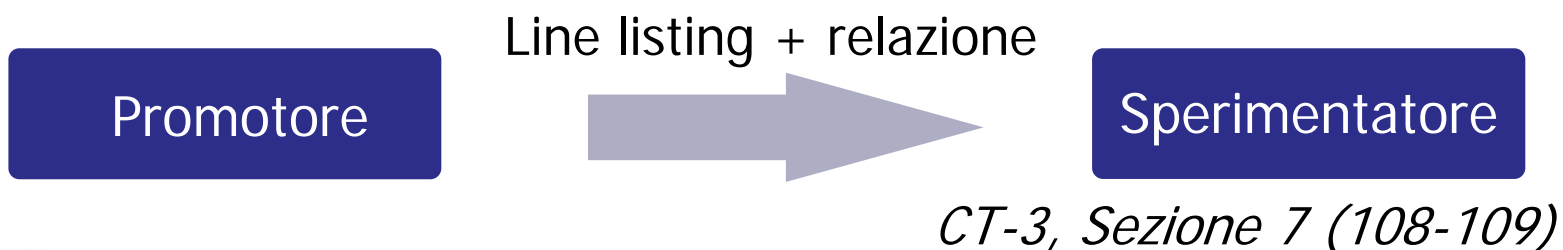


Il promotore informa anche gli altri sperimentatori:

*CT-3, Sezione 7 (108-109)*

# Informare lo sperimentatore

- L'articolo 17, paragrafo 1, lettera d), della direttiva 2001/20/CE stabilisce che «**lo sponsor informa anche gli altri sperimentatori**».
- 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 (line listing)**, 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**.



- Gli sperimentatori dovrebbero ricevere unicamente informazioni mascherate (in cieco), a meno che la fornitura di informazioni smascherate non sia ritenuta necessaria per motivi di sicurezza
- Nel corso di una sperimentazione chimica, lo sperimentatore dovrebbe unicamente smascherare la somministrazione del trattamento se ciò risulta necessario per la sicurezza del soggetto.





# Gestione degli eventi avversi/reazioni avverse in sperimentazioni cliniche condotte in cieco

Come regola generale, i **codici di randomizzazione** riguardanti il trattamento devono essere **aperti dal Promotore** della sperimentazione clinica **prima di segnalare una SUSAR** all'AIFA, all'EMA e ai Comitati etici interessati.

Sarebbe preferibile mantenere la cecità del trattamento di tutti i pazienti fino all'analisi finale della sperimentazione clinica. Tuttavia, quando un evento avverso grave può essere una reazione avversa grave inattesa o comunque giudicata tale da dover essere notificata con procedura d'urgenza, si raccomanda che il **codice del cieco sia aperto dal Promotore della sperimentazione clinica soltanto per quel paziente specifico**, anche se lo Sperimentatore non ha aperto il codice del cieco.

# Gestione degli eventi avversi/reazioni avverse in sperimentazioni cliniche condotte in cieco

Si raccomanda inoltre che, laddove possibile e appropriato, si **mantenga la cecità per tutte quelle persone**, quali ad esempio il personale dell'unità biometrica, che siano responsabili dell'**analisi dei dati e dell'interpretazione dei risultati** alla conclusione dello studio.

Le informazioni smascherate dovrebbero essere accessibili solo alle persone che devono necessariamente partecipare all'elaborazione delle notifiche di sicurezza indirizzate alle autorità nazionali competenti (sia direttamente, sia indirettamente mediante l'EVCTM), ai comitati etici e ai comitati di controllo in materia di salvaguardia dei dati («DSMB»), o alle persone che effettuano in permanenza valutazioni di sicurezza durante la sperimentazione.



Nel caso di studio clinico in cieco, si raccomanda che il caso sia valutato per

- la gravità,
- se è atteso o inatteso
- e per il rapporto di causalità,

assumendo che la reazione sia stata causata dall'IMP in sperimentazione.

Se il caso risulta essere una SUSAR, il cieco deve essere aperto.

Quindi devono essere prese in considerazione tre possibilità risultanti dalla procedura di apertura del cieco:

- **Se il medicinale somministrato al soggetto è l'IMP** oggetto di studio, il caso deve essere segnalato come SUSAR all'AIFA, all'EMA e ai Comitati etici interessati;
- **Se il medicinale somministrato al soggetto è un medicinale di confronto con un'AIC**, la reazione avversa deve essere rivalutata per stabilire se è attesa o inattesa in base al RCP incluso nel protocollo dello studio. Se la reazione avversa è inattesa, allora la SUSAR deve essere notificata con procedura d'urgenza; altrimenti si tratta di una reazione avversa seria attesa, da non notificare con procedura d'urgenza;
- **se il prodotto somministrato al soggetto è il placebo**, non è necessaria alcuna notifica, salvo che non sia correlata all'eccipiente.

# Responsabilità dell'autorità competente nazionale

L'articolo 17, paragrafo 3, lettera a), della direttiva 2001/20/CE stabilisce quanto segue:

«Ciascuno Stato membro provvede a che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di cui lo Stato è venuto a conoscenza vengano immediatamente inseriti in una banca dati europea alla quale, a norma dell'articolo 11, paragrafo 1, hanno accesso esclusivamente le autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione.»

La «banca dati europea» di cui all'articolo 17 della direttiva 2001/20/CE è la Eudravigilance Clinical Trials Module («EVCTM»)

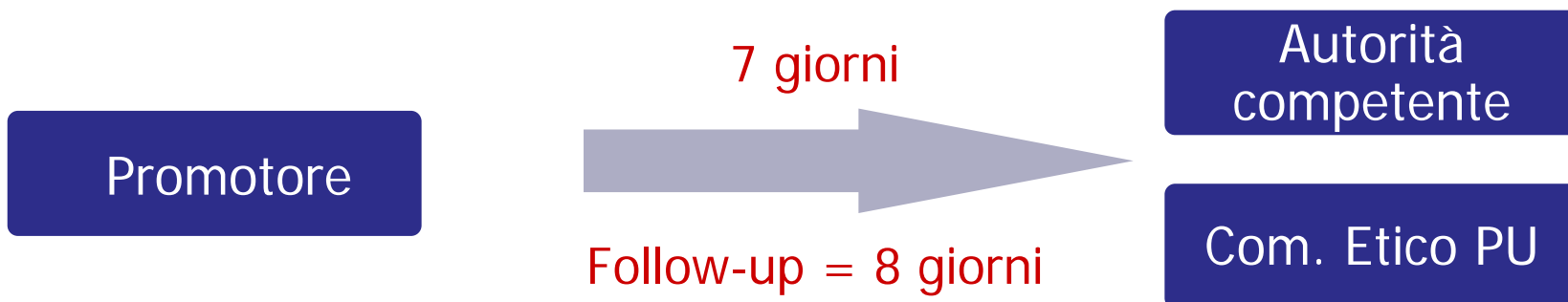
Stati Membri

SUSAR

EVCTM

# Tempistica per la notifica delle SUSAR

## SUSARs fatali o che mettono in pericolo di vita



## Tutte le altre SUSARs





Se lo sponsor riceve nuove informazioni importanti su un caso che è già stato notificato, il termine inizia di nuovo a decorrere dal giorno zero, vale a dire dalla data in cui sono state ricevute le nuove informazioni. Queste informazioni dovrebbero essere notificate nel contesto di una relazione di follow-up entro un termine di 15 giorni



# Quali SUSAR notificare?

- Tutte le **SUSAR** di una specifica sperimentazione clinica sia se occorse in un paese UE sia in un paese terzo
- Tutte le **SUSAR** collegate alla stessa sostanza attiva (anche se diversa forma farmaceutica, diverso dosaggio, diversa indicazione) se occorse in un paese terzo solo se:

CT promosso dallo stesso sponsor

CT promosso da uno sponsor della stessa casa madre o con cui esiste un accordo di sviluppo per l'IMP

## Cosa non deve essere segnalato?

La notifica con procedura d'urgenza da parte dello sponsor non è necessaria per:

- le reazioni gravi, ma attese correlate all'IMP;
- le reazioni avverse non gravi, sia attese che inattese correlate all'IMP.

Non è necessario notificare con procedura d'urgenza gli eventi considerati **non** correlati all'IMP.

# In sintesi le responsabilità del promotore sono:

1. Registrazione degli **eventi avversi**
2. Registrazione delle **SUSARs** agli Stati Membri e Comitati Etici
3. **Informare** tutti gli stakeholders circa le più importanti modifiche nella valutazione beneficio/rischio e successivo piano di azione
4. Predisposizione e presentazione dei **DSUR** agli Stati Membri e CE

# IMP e NIMP

Alcuni protocolli clinici prevedono l'uso di medicinali che non sono IMP e che non vengono definiti nel decreto legislativo 211/2003, ma sono definiti nel D.M.CTA : **NIMP**:

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

**PeIMPs** (Products equivalent to the IMP) ossia NIMPs equivalenti da un punto di vista regolatorio agli IMPs\* che vengono somministrati ai pazienti solo in virtù della partecipazione di questi ultimi alla sperimentazione (costi a carico del promotore)

# Responsabilità regolatorie

IMP	NIMP	
	<i>ReTNIMP</i>	<i>PeIMP</i>
Segnalazione SUSAR a carico del <u>promotore</u>	Segnalazione ADR a carico dello <u>sperimentatore</u> , in qualità di operatore sanitario (ai sensi del Tit. IX del D.Lvo 219/2006)	Segnalazione SUSAR a carico del <u>promotore</u>



# Come segnalare

## Formato delle segnalazioni di SUSAR

E' necessario utilizzare il **formato CIOMS**, standard ampiamente accettato per la notifica con procedura d'urgenza di reazioni avverse

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

CIOMS FORM

I. REACTION INFORMATION		SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT	
-------------------------	--	---------------------------------	--

II. REACTION INFORMATION										
1. PATIENT SEX (M/F)	2. COUNTRY	3. DATE OF ONSET			4. AGE	5. SEX	6. REPORTED BY (PROF.)			8. WOULD YOU RECLASSIFY THIS AS A SUSPECT ADVERSE REACTION?
		Day	Month	Year	Years		Day	Month	Year	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> INVOLVED OR SUSPECTED IN A SUSPECT ADVERSE REACTION <input type="checkbox"/> INVOLVED FROM ONSET OR SIGNIFICANT CHANGE IN COURSE <input type="checkbox"/> CASE TYPICAL
7. DESCRIBE REACTION(S) (including relevant medical history)										

III. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION			
14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION RESEMBLE OTHER REACTIONS?	
15. DRUG DOSE		19. ROUTE OF ADMINISTRATION	
17. INDICATION(S) FOR USE		21. DID REACTION RESEMBLE ANY OTHER ADVERSE REACTION CONCERN?	
16. THERAPY DATES (start/end)		18. THERAPY COMPLETION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY	
22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (include those used to treat reaction)	
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnosis, illness, pregnancy within last month of onset, etc.)	

IV. MANUFACTURER INFORMATION			
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		24b. INN CONTROL NO.	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER		24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL	
24e. DATE OF THE REPORT		24f. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP	



# Informazioni da inserire nella segnalazione di SUSARS



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



# Le informazioni minime comprendono

- 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



**CIOMS FORM**

<b>SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT</b>												

**I. REACTION INFORMATION**

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year	Years		Day	Month	Year	
										<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										

## II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20 DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	



---

### III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)

Light blue shaded area for input.

23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.)

Light blue shaded area for input.



#### IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER [REDACTED]		
	24b. MFR CONTROL NO. [REDACTED]	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER [REDACTED]	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT [REDACTED]	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP	



## 1) Identificativo della sperimentazione clinica :

identificativo della sperimentazione clinica, (numero EudraCT o dove non applicabile numero di protocollo della sperimentazione attribuito dal Promotore)

## 2) Dati personali del soggetto:

- codice di identificazione dato dal Promotore della sperimentazione clinica
- iniziali (di nome e cognome), se applicabile
- sesso
- età e/o data di nascita
- peso
- altezza



### 3) Prodotto/i medicinale/i sperimentale/i sospetto/i:

- a) nome del medicinale in sperimentazione o nome commerciale come riportato
- b) denominazione internazionale (International Non-proprietary Name - INN)
- c) numero di lotto
- d) indicazione/i per cui il medicinale in sperimentazione è stato prescritto o testato
- e) forma farmaceutica e dosaggio
- f) dose giornaliera e regime di somministrazione (specificare le unità di misura, ad esempio mg, ml, mg/kg)
- g) via di somministrazione
- h) data e ora di inizio





### 3) Prodotto/i medicinale/i sperimentale/i sospetto/i:

- i) data e ora di interruzione oppure durata del trattamento
- j) apertura del cieco: sì/no/non applicabile; risultati:
- k) valutazione del rapporto di causalità da parte dello Sperimentatore
- l) valutazione del rapporto di causalità da parte del Promotore della sperimentazione clinica
- m) commenti, se rilevanti (ad esempio la valutazione del rapporto di causalità quando quella del Promotore della sperimentazione clinica non coincide con quella del segnalatore; terapie concomitanti che si sospetta possano svolgere un ruolo nelle reazioni direttamente o per interazione; indicazione trattata con il/i farmaco/i sospetto/i)

#### 4) Altro/i trattamento/i:

- Per i medicinali concomitanti (ivi inclusi medicinali senza obbligo di prescrizione medica/medicinali da banco) e per le terapie non farmacologiche, fornire le stesse informazioni come sopra elencate per il medicinale in sperimentazione sospetto.

## 5) Informazioni dettagliate sulla/e sospetta/e reazione/i avversa/e:

- Descrizione completa della/e reazione/i, ivi incluse localizzazione e serietà, nonché il criterio (o i criteri) sulla base dei quali la reazione deve essere considerata grave. Oltre alla descrizione dei segni e sintomi segnalati, laddove possibile si deve tentare di stabilire una diagnosi specifica per la reazione
- Reazione/i secondo la terminologia MedDRA (applicare sistematicamente il Lowest Level Term)
- Data (e ora) di inizio della reazione
- Data (e ora) di scomparsa della reazione o durata della reazione

## 5) Informazioni dettagliate sulla/e sospetta/e reazione/i avversa/e:

- 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; tipo di analisi specifiche e/o trattamenti richiesti e relativi risultati; in caso di esito fatale, causa del decesso e un commento sulla sua possibile relazione con la reazione sospetta. Deve inoltre essere fornito, quando disponibile, ogni referto autoptico o rapporto post-mortem (inclusa la relazione del medico legale)
- Altre informazioni: qualunque informazione pertinente che faciliti la valutazione del caso, quali l'anamnesi del paziente, incluse le informazioni su allergie, abuso di alcool o droghe; anamnesi familiare; risultati di accertamenti particolari



## 6) Dettagli sul segnalatore dell'evento avverso/reazione avversa:

- nome e cognome
- indirizzo
- Telefono
- professione (specializzazione)

## 7) Informazioni amministrative e sul Promotore della sperimentazione clinica:

- Data della segnalazione
- Fonte della segnalazione: da una sperimentazione clinica (fornire dettagli se non inserita in EudraCT), dalla letteratura (fornire copia), spontanea, altro
- Data della prima ricezione della segnalazione dell'evento da parte del Promotore della sperimentazione clinica
- Paese in cui si è verificata la reazione
- Tipo di segnalazione inviata alle Autorità: segnalazione iniziale o di follow-up (primo, secondo, etc.)



## 7) Informazioni amministrative e sul Promotore della sperimentazione clinica:

- Nome e indirizzo del Promotore della sperimentazione clinica /produttore/azienda
- Nome, indirizzo, numero telefonico e numero di fax della persona da contattare relativamente alla segnalazione presso il Promotore della sperimentazione clinica
- Codice di identificazione regolatorio o numero del dossier relativo all'AIC o della pratica di sperimentazione clinica relativi al medicinale sospetto (ad esempio codice IND, codice NDA)
- Codice di riferimento del caso (codice identificativo del Promotore della sperimentazione clinica/produttore per quel caso) (questo codice deve essere lo stesso per le segnalazioni iniziali e di follow-up relative allo stesso caso).





Per eventuali quesiti in generale sulla FV in sperimentazione clinica è possibile inviare richieste di chiarimenti alla seguente casella di posta elettronica:

[info\\_susar@aifa.gov.it](mailto:info_susar@aifa.gov.it)

# Development Safety Update Reports (DSUR)

- 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*

Promotore



Autorità  
competente

Comitati etici

# Objectives of the DSUR

The main objective of a DSUR is to present a comprehensive, thoughtful **annual review and evaluation of pertinent safety information** collected during the reporting period related to a drug under investigation, whether or not it is marketed,

- (1) **examining** whether the information obtained by the sponsor during the reporting period is in accord with previous knowledge of the investigational drug's safety;
- (2) **describing** new safety issues that could have an impact on the protection of clinical trial subjects;
- (3) **summarising** the current understanding and management of identified and potential risks;
- (4) and **providing** an update on the status of the clinical investigation/development programme and study results.



# Scope of the DSUR - 1

DSUR focuses on:

- Clinical trials of investigational drugs (including vaccines and biologics)
- Other findings that impact the safety and welfare of clinical trial subjects (e.g., non-clinical studies, observational studies)

## Scope of the DSUR - 2

DSUR should:

- focus on the investigational drug, providing information on comparators where relevant to the safety of trial participants;
- be concise and provide information to assure regulators that sponsors are adequately monitoring and evaluating the safety profile of the investigational drug.

- Sponsor overseeing more than one clinical trial of a single investigational product should prepare one DSUR
- With single Data Lock Point (DLP)



# Single DSUR

In order to promote a comprehensive analysis and presentation of the safety profile of the investigational drug, a sponsor should prepare a single DSUR with data pertinent to

- all dosage forms and strengths,
- all indications,
- and all patient populations under study with the investigational drug, wherever feasible.

If this is not possible (e.g., when the data are not available to the sponsor), an explanation should be provided in the introduction section of the DSUR.

If more than one sponsor is involved in drug development, particularly in a co-development or other contractual agreement, a single DSUR can be submitted



# Periodicity

- An annual report with the data lock point based on the Development International Birth Date (DIBD)
- DIBD: the date of the first authorization to conduct an interventional clinical trial in any country
- Regulatory Authorities: DSUR; within 60 days from the DIBD

# DSUR and PSUR

- When clinical trials continue after receiving market approval, both DSUR and PSUR are needed separately.
- DSUR data lock point (DIBD) can coincide with the International Birth Date (IBD) if desired by sponsor (DSUR and PSUR can be synchronized)
- During synchronization, the period covered by next DSUR should not be longer than 1 year



# Reference Safety Information

- Single document containing reference safety information to assess the changes in the safety profile of investigational drug.
- Reference Safety Information = Investigators Brochure in effect at the start of the period.
- Local product label should be used as Reference Safety Information when IB is not required.

# Content of DSUR (1 of 3)

- Title page, Executive Summary, Table of Contents
- 1. Introduction
- 2. Worldwide Marketing Approval Status
- 3. Actions Taken in the Reporting Period for Safety Reasons
- 4. Changes to Reference Safety Information
- 5. Inventory of Clinical Trials Ongoing and Completed during the Reporting Period
- 6. Estimated Cumulative Exposure
  - 6.1 Cumulative Subject Exposure in the Development Programme
  - 6.2 Patient Exposure from Marketing Experience



# Actions Taken for Safety Reasons

- Description of significant actions related to safety in the reporting period
  - taken by sponsor, regulators, DSMB, IEC, etc.
  - could have an impact on the conduct of clinical trial(s)
  - including significant actions due to safety with the marketed drug
  - including advice from regulatory authorities that
  - involves a constraint on development
- Changes to the Reference Safety Information should be discussed separately



# Content of DSUR (2 of 3)

## 7. Data in Line Listings and Summary Tabulations

- 7.1 Reference Information
- 7.2 Line Listings of Serious Adverse Reactions during the Reporting Period
- 7.3 Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events

## 8. Significant Findings from Clinical Trials during the Reporting Period

- 8.1 Completed Clinical Trials
- 8.2 Ongoing Clinical Trials
- 8.3 Long-term Follow-up
- 8.4 Other Therapeutic Use of Investigational Drug
- 8.5 New Safety Data Related to Combination Therapies





# Content of DSUR (3 of 3)

9. Safety Findings from Non-interventional Studies
  10. Other Clinical Trial/Study Safety Information
  11. Safety Findings from Marketing Experience
  12. Non-clinical Data
  13. Literature
  14. Other DSURs
  15. Lack of Efficacy
  16. Region-Specific Information
  17. Late-Breaking Information
  18. Overall Safety Assessment
    - 18.1. Evaluation of the Risks
    - 18.2 Benefit-risk Considerations
  19. Summary of Important Risks
  20. Conclusions
- Appendices to the DSUR



# Executive Summary

- Summary of the important information contained in the DSUR
- Serve as a “stand-alone” document for submission to stakeholders (e.g., Ethics Committees)
- Includes:
  - Introduction
  - Investigational drug
  - Estimated clinical trial exposure (cumulative)
  - Marketing authorization status
  - Summary of overall safety assessment
  - Summary of important risks
  - Actions taken for safety reasons including changes to IB
  - Conclusion



# Other Information

- Include relevant findings from:
  - Non-interventional, observational and epidemiologic studies
  - Marketing experience
  - Other sources/data:
    - Non-clinical data
    - Long-term follow-up
    - Literature
    - Other DSURs
    - Lack of efficacy



# Overall Safety Assessment

Concise integrated assessment of all new clinical information, non-clinical information and epidemiological information

- Evaluation of the risks
  - Changes in previously identified risks
  - New safety issues
  - Interactions
  - Experiences during pregnancy
  - Other risks
- Benefit Risk considerations
- Conclusions



# Summary of important risks

- Cumulative summary list of important identified and potential risks – those that might lead to Warnings, Precautions, or Contraindications in labeling, including:
  - Ongoing risks
  - Fully addressed or resolved risks
- This information could provide the basis for the Safety Specification of a risk management plan (ICH E2E).



Grazie dell'attenzione

**CONTATTI**

**06 5978 4343**

**c.cupani@aifa.gov.it**

**[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)**