

 <b>GITMO</b>	<b>GITMO</b>	<b>PROCEDURA OPERATIVA STANDARD</b>	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 1 (17)	



GRUPPO ITALIANO PER IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO, CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE E TERAPIA CELLULARE

## **FARMACOVIGILANZA**

## **NEGLI STUDI GITMO**

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

 GITMO	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 2 (17)	

Documento redatto da:

Dott.ssa Chiara Verduci

Farmacovigilanza / Trial Office GITMO



Documento controllato da:

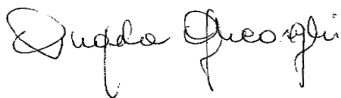
Dr. Massimo Martino

Coordinatore Trial Office GITMO e Quality Assurance GITMO



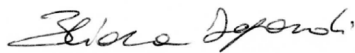
Dr.ssa Angela Gheorghiu

Segreteria Scientifica e di Presidenza



Dr.ssa Eliana Degrandi

Trial Office GITMO



Documento approvato da:

Prof. Fabio Ciceri

Presidente GITMO



Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

 GITMO	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>		Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 3 (17)

## Sommario

<b>1. ABBREVIAZIONI UTILI E GLOSSARIO.....</b>	<b>4</b>
<b>2. SCOPO.....</b>	<b>6</b>
2.1 <i>Finalità.....</i>	<i>6</i>
2.2 <i>Applicabile a.....</i>	<i>6</i>
<b>3. INTRODUZIONE.....</b>	<b>6</b>
3.1 <i>Definizioni.....</i>	<i>6</i>
3.2 <i>Responsabile della Farmacovigilanza.....</i>	<i>8</i>
<b>4. ITER DI SEGNALAZIONE.....</b>	<b>8</b>
4.1 <i>Raccolta e notifica compiti dello Sperimentatore.....</i>	<i>8</i>
4.2 <i>Raccolta e notifica compiti del Promotore.....</i>	<i>12</i>
<b>5. SISTEMA EUROPEO EUDRAVIGILANCE .....</b>	<b>14</b>
<b>6. RESPONSABILITA' .....</b>	<b>14</b>
<b>7. DSUR (Development Safety Update Reports).....</b>	<b>15</b>
<b>8. AGGIORNAMENTO E ARCHIVIAZIONE SOP .....</b>	<b>15</b>
<b>9. NORMATIVA DI RIFERIMENTO.....</b>	<b>16</b>

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

 GITMO	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 4 (17)	

## 1. ABBREVIAZIONI UTILI E GLOSSARIO

### Lista delle abbreviazioni

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AC	Autorità Competente
CE	Comitato Etico
CRF	Scheda raccolta dati
DSUR	Development Safety Update Report
IMP	Prodotto in sperimentazione
IRS	Information Reference Safety
NSAE	Evento Avverso Non Grave
SAE	Evento Avverso Grave
CC	Centro Coordinatore
CD	Consiglio Direttivo
CE	Comitato Etico
CEC	Comitato Etico Coordinatore
CI	Commissione Infermieristica
CNT	Centro Nazionale Trapianto
CRO	Organizzazione di Ricerca a Contratto (Clinical Research Organization)
CTIS	Clinical Trial Information System (EMA)
DB	Database
DSUR	Development Safety Update Report
EBMT	European Blood and Marrow Transplantation
e-CRF	Electronic Case Report Form
GCP	Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice)
GdL	Gruppi di Lavoro
GITMO	Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, Cellule staminali emopoietiche e Terapia Cellulare
IBMDR	Registro Italiano Donatori Midollo Osseo (Italian Bone Marrow Donor Registry)
IMP	Medicinale sperimentale
IRB	Institutional Review Board)
OsSC	Osservatorio delle Sperimentazioni Cliniche
PI	Principal Investigator
PIL	Principal Investigator Locale

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

 <b>GITMO</b>	<b>GITMO</b>	<b>PROCEDURA OPERATIVA STANDARD</b>	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 5 (17)	

PIN	Principal Investigator Nazionale
PM	Procedura Madre
SOP	Procedura Operativa Standard
PT	Programma Trapianto
RF	Responsabile di Farmacovigilanza
RN	Registro Nazionale GITMO
SAE	Evento Avverso Serio (Serious Adverse Event)
SG	Segreteria GITMO
SP	Segreteria di Presidenza
SUSAR	Sospetta reazione avversa seria e inattesa
TO	Trial Office GITMO
TMF	Trial Master File
IMP	Prodotto medicinale sperimentale
NIMP	Prodotto medicinale non sperimentale
EVCTM	Eudravigilance Clinical Trial Model
ReT_NIMP	(Regardless Trial NIMP) NIMP che comunque verrebbe somministrato ai pazienti anche se questi ultimi non fossero stati inclusi nella sperimentazione.
Pe-IMP	(Product Equivalent to the IMP) NIMP equivalente da un punto di vista regolatorio agli IMP che viene somministrato ai pazienti solo in virtù della partecipazione di questi ultimi alla sperimentazione

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 6 (17)	

## 2. SCOPO

### 2.1 Finalità

L'intento di questa Procedura Operativa Standard (SOP) e le modalità di gestione del sistema di Farmacovigilanza per gli studi clinici promossi dal GITMO è di definire il corretto percorso nelle segnalazioni di eventi avversi che si verificano in studi clinici con utilizzo di farmaci, descrivendo nel dettaglio gli atti formali e documentali da seguire.

### 2.2 Applicabile a

Ogni sperimentazione interventistica promossa dal GITMO.

Non è applicabile a sperimentazioni cliniche che non prevedono l'impiego di farmaci (studi interventistici non farmacologici) e agli studi osservazionali (Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, G.U. n. 76 del 31 marzo 2008) ed agli studi compassionevoli, per i quali le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee post-marketing.

## 3. INTRODUZIONE

La raccolta e notifica, da parte dei singoli Sperimentatori e da parte del Promotore, di reazioni avverse occorse a pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche con prodotti medicinali per uso umano, devono essere processate secondo quanto previsto dal Regolamento Europeo 536/2014 del 16 Aprile 2014 recepito dall'AIFA. Sarà il Promotore a notificare le SUSAR all'AC (attraverso l'inserimento diretto delle stesse in EVCTM) ed al CE del Centro coordinatore.

### 3.1 Definizioni

- “sperimentazione clinica”: qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia e anche in altri Stati membri dell'Unione Europea.
- “sperimentazione clinica multicentrica” la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i centri in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell'Unione

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

 GITMO	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 7 (17)	

Europea e/o Paesi terzi.

- “medicinale sperimentale”: una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un’autorizzazione di commercializzazione ma che sono stati 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.
- “sperimentatore”: un medico o un odontoiatra qualificato ai fini della sperimentazione, responsabile dell’esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito “sperimentatore principale”.
- “promotori della sperimentazione”: una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.
- “comitato etico”: un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull’idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato.
- “evento avverso”: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento;
- “reazione avversa”: qualsiasi reazione dannosa o indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata;
- “evento avverso serio o reazione avversa seria”: qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza di ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un’anomalia congenita o un difetto alla nascita;

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

 GITMO	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 8 (17)	

- “reazione avversa inattesa”: una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relativa al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore; se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto);
- “ReT-NIMP”: Prodotto medicinale non sperimentale (Non-Investigational Medicinal Product, NIMP);  
Prodotto non oggetto di sperimentazione clinica, con AIC in Italia, previsto dal protocollo, che sarebbe comunque stato somministrato a tutti i pazienti indipendentemente dalla loro partecipazione alla sperimentazione e dal gruppo di randomizzazione (ReTNIMP, Regardless Trial NIMP);
- “Pe-IMP”: Prodotto equivalente dal punto di vista regolatorio all’IMP (Product equivalent Investigational Medicinal Product, PeIMP). Farmaco NON oggetto della sperimentazione, ma previsto dal protocollo e necessario per la sua realizzazione e che viene somministrato ai pazienti solo perché partecipanti allo studio. Possono essere farmaci con AIC in Italia e/o all’estero, anche usati al di fuori delle condizioni autorizzative previste. Anche i “challeng agents” rientrano nella categoria. Devono essere forniti dal Promotore dello studio.

### **3.2 Responsabile della Farmacovigilanza**

Il responsabile della Farmacovigilanza viene incaricato di volta in volta dal CD/Presidente ed è studio-specifico.

## **4 ITER DI SEGNALAZIONE**

### **4.1 Raccolta e notifica compiti dello Sperimentatore**


Lo **Sperimentatore** ha il compito di registrare nella CRF e di notificare al Promotore dello studio:

- Eventi avversi gravi (SAE – serious adverse event);
- Eventi correlati:
  - errore terapeutico: situazione non intenzionale che avviene sotto il controllo di personale sanitario o del paziente e il cui processo terapeutico (produzione/confezionamento/conservazione, prescrizione, trascrizione/interpretazione, preparazione/dispensazione, somministrazione, monitoraggio/raccomandazioni) finisce al di sotto dello standard ottenibile;
  - abuso: intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici;

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------



	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 9 (17)	

- **misuso:** situazione in cui il medicinale è usato intenzionalmente e in modo inappropriato, non in accordo con le indicazioni di impiego autorizzate (indicazioni terapeutiche, via di somministrazione, posologia);
  - **uso off label:** impiego del medicinale usato intenzionalmente per finalità mediche non in accordo con le indicazioni di impiego autorizzate in scheda tecnica (indicazioni terapeutiche, via di somministrazione, posologia);
  - **overdose:** somministrazione non intenzionale di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto;
- Eventi avversi non gravi e/o risultati anormali di laboratorio reputati essenziali ai fini della sicurezza.

### NOTIFICA DEGLI EVENTI AVVERSI GRAVI

#### **Notifica Immediata**

La notifica di tutti gli eventi avversi gravi deve essere fatta immediatamente allo sponsor sempre per iscritto, tramite inserimento in eCRF, ad eccezione di quelli per i quali il protocollo, il dossier dello sperimentatore o l'IB non prevedono l'obbligo di notifica immediato.

Per notifica immediata si intende che questa debba essere fatta dallo sperimentatore entro un termine molto breve, che non deve in ogni caso superare le 24 ore dopo essere venuto a conoscenza del SAE, tutte le segnalazioni vanno fatte per iscritto e tramite inserimento in eCRF, altri metodi non hanno alcun valore.

Devono inoltre essere inviate relazioni di *follow up* per consentire allo sponsor di determinare se l'evento avverso serio richiede una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio della sperimentazione clinica, se l'informazione pertinente non è già disponibile e fornita nella notifica iniziale.

#### **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.

Lo sperimentatore davanti ad un evento avverso deve valutarne:

- Gravità dell'evento (seriousness);
- Nesso di causalità (Rapporto di causalità tra IMP e l'evento avverso)

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>		Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 10 (17)

### Valutazione della “seriousness”

La decisione di qualificare un evento avverso come serio o non serio è generalmente adottata dallo sperimentatore che effettua la notifica. Quindi lo sperimentatore ha il compito di stabilire la gravità dell’evento.

Nello specifico un evento avverso grave (SAE) o una reazione avversa seria o grave (SAR) è da considerarsi come qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, corrisponde ad uno o più dei seguenti criteri:

- Ha esito fatale,
- Mette in pericolo la vita del soggetto,
- Richiede un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso,
- Comporta un’invalidità o un’incapacità grave o prolungata,
- Comporta un’anomalia congenita o un difetto alla nascita
- Eventi che siano rilevanti dal punto di vista medico.

### Valutazione del nesso di causalità

Per la valutazione della causalità lo sperimentatore può avvalersi della supervisione del RF di GITMO.

In mancanza di informazioni sulla causalità da parte dello sperimentatore che effettua la notifica, lo sponsor deve 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.

Quindi lo sperimentatore dovrebbe stabilire il rapporto di causalità tra IMP e l’evento avverso.


A seconda che si parli di IMP o di ReT-NIMP o PeIMPs gli obblighi regolatori in materia di farmacovigilanza cambiano. Come riportato dal Artt 16-17 D.lgs 211/2033, tutto ciò che è definito nel protocollo dello studio come IMP o Pe-IMPs non deve essere inserito né nei Registri AIFA (qualora il farmaco sia sottoposto a Monitoraggio AIFA), né nella Rete Nazionale di FV perché non deve andare nel modulo post marketing di Eudravigilance ma deve essere inserito dal promotore direttamente in EV modulo clinical Trial (EVCTM).

A seconda che si parli di IMP, di ReT-NIMPs o di PeIMPs gli obblighi regolatori in materia di FV cambiano:

- IMP: le reazioni avverse devono essere processate secondo quanto previsto dal Regolamento Europeo 536/2014 del 16 Aprile 2014 recepito dall’AIFA. Sarà il Promotore a notificare le SUSAR all’AC (attraverso l’inserimento diretto delle stesse in EVCTM) ed al CE del Centro coordinatore;
- ReT-NIMPs: le reazioni avverse devono essere processate secondo quanto previsto dal D. lgs 219/2006, dalle direttive 2010/84/UE e dal Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 (G.U. nr.143 23 giugno 2015). Sarà lo sperimentatore, in qualità di operatore sanitario, a inviare qualsiasi reazione avversa sospetta (grave e non) all’AC attraverso il Responsabile di FV della struttura sanitaria di appartenenza il quale la inserirà nella RNF;

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

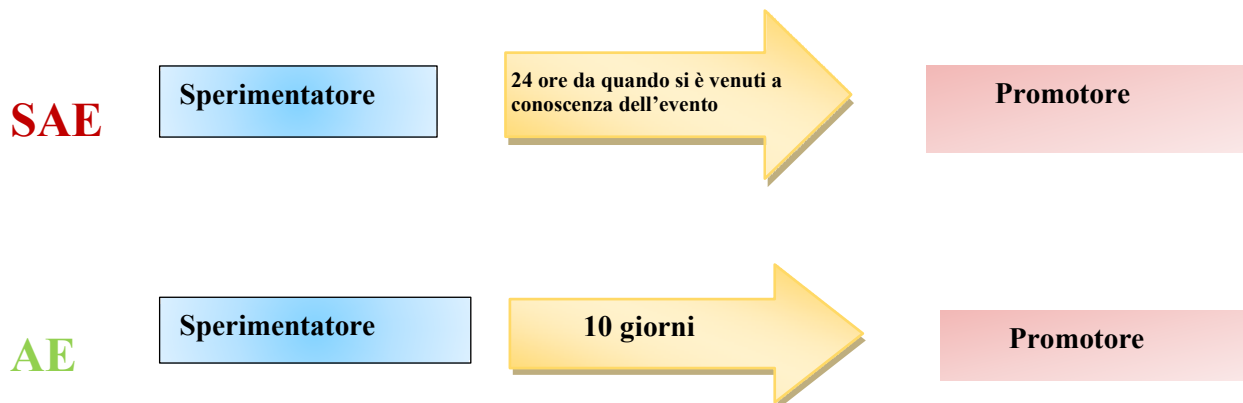
	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>		Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 11 (17)

– Pe-IMPs: le reazioni avverse devono essere processate secondo quanto previsto per gli IMP. Tutte le reazioni avverse correlate a ciò che è definito nel protocollo dello studio, come IMP o Pe-IMPs, devono essere inserite direttamente dallo Sponsor in EVCTM e segnalate al CE che ha dato il parere unico per lo studio in questione.

### LO SPERIMENTATORE:

- Invia la descrizione dettagliata delle SUSAR al promotore dello studio entro 24 ore;
- Raccoglie tutte le ADR nelle apposite Schede di Raccolta Dati (CRF) per ciascun soggetto;
- Ogni PI deve segnalare i SAE al promotore; non ai CE, né all'autorità regolatoria.

### TEMPISTICA PER LA NOTIFICA DELLE SAE/AE in eCRF



### DOCUMENTI DI RIFERIMENTO:

- IB
- RCP


Tutti gli eventi avversi per i quali, a giudizio dello Sperimentatore o del Promotore della sperimentazione clinica, vi sia un ragionevole sospetto che possa esistere un rapporto di causalità sono da considerarsi reazioni avverse. La valutazione del rapporto di causalità espressa dallo Sperimentatore non deve essere ridimensionata dal Promotore della sperimentazione clinica; qualora il Promotore sia in disaccordo con la valutazione dello Sperimentatore dovranno essere inviate entrambe le opinioni con la notifica.

Nella lettera di comunicazione andranno indicati:

- Identificazione dello studio tramite Titolo, EudraCT e acronimo;
- Identificazione del promotore;
- Codice del paziente;
- Tipologia di evento (es. morte);

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

 GITMO	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>		Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 12 (17)

- Identificazione del PI locale.

La documentazione sarà archiviata nel TMF del Centro e del Promotore.

#### 4.2 Raccolta e notifica compiti del Promotore

##### È compito del Promotore:

- Valutazione della “seriousness”; Valutazione del nesso di causalità;
- Valutazione della prevedibilità (expectedness) alla luce della IRS;
- Provvedere alla registrazione dettagliata di tutti gli AE notificati dallo Sperimentatore;
- In caso di Sospette Reazioni Avverse Serie Inattese (SUSAR), che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o mettano in pericolo di vita, il Promotore della sperimentazione garantisce che tutte le informazioni pertinenti vengano registrate e notificate al più presto all’autorità regolatoria competente (EUDRAVIGILANCE) obbligatorio dal 01/02/2014;
- La redazione di “DIL” (Dear Investigator Letter) che vengono inviate di volta in volta a tutti gli sperimentatori in casi di SUSAR particolarmente seri e servono ad allertare gli sperimentatori sull’occorrenza di queste particolari reazioni avverse;
- Registrazione tutte le SUSARs di un medicinale in fase di sperimentazione portate a sua conoscenza;
- Una volta all’anno per tutta la durata della sperimentazione clinica, fornisce al Ministero della Salute, all’Aifa e ai Comitati Etici coinvolti i DSUR o Rapporti periodici sulla sicurezza dello sviluppo volti a valutare l’evoluzione del profilo di sicurezza dei medicinali oggetto di sperimentazione;
- Deve garantire che siano notificati tutti gli eventi avversi che si sono verificati sul territorio nazionale, che:
  - Hanno una ragionevole possibilità di avere un nesso di causalità con il medicinale sperimentale;
  - Sono seri;
  - Sono inattesi;

Ovvero i cosiddetti **SUSAR** (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)


**SUSAR:** ogni sospetta reazione avversa grave e inattesa correlata all’IMP (medicinale in studio o di confronto), che si verifica nello studio.

Quindi in sintesi il Promotore ha il compito di:

- Registrare gli eventi avversi
- Notificare i SUSAR ad EUDRAVIGILANCE, al comitato etico che ha espresso il Parere Unico e al Comitato etico del centro in cui è avvenuto l’evento avverso;
- Informare periodicamente gli sperimentatori degli eventi avversi;

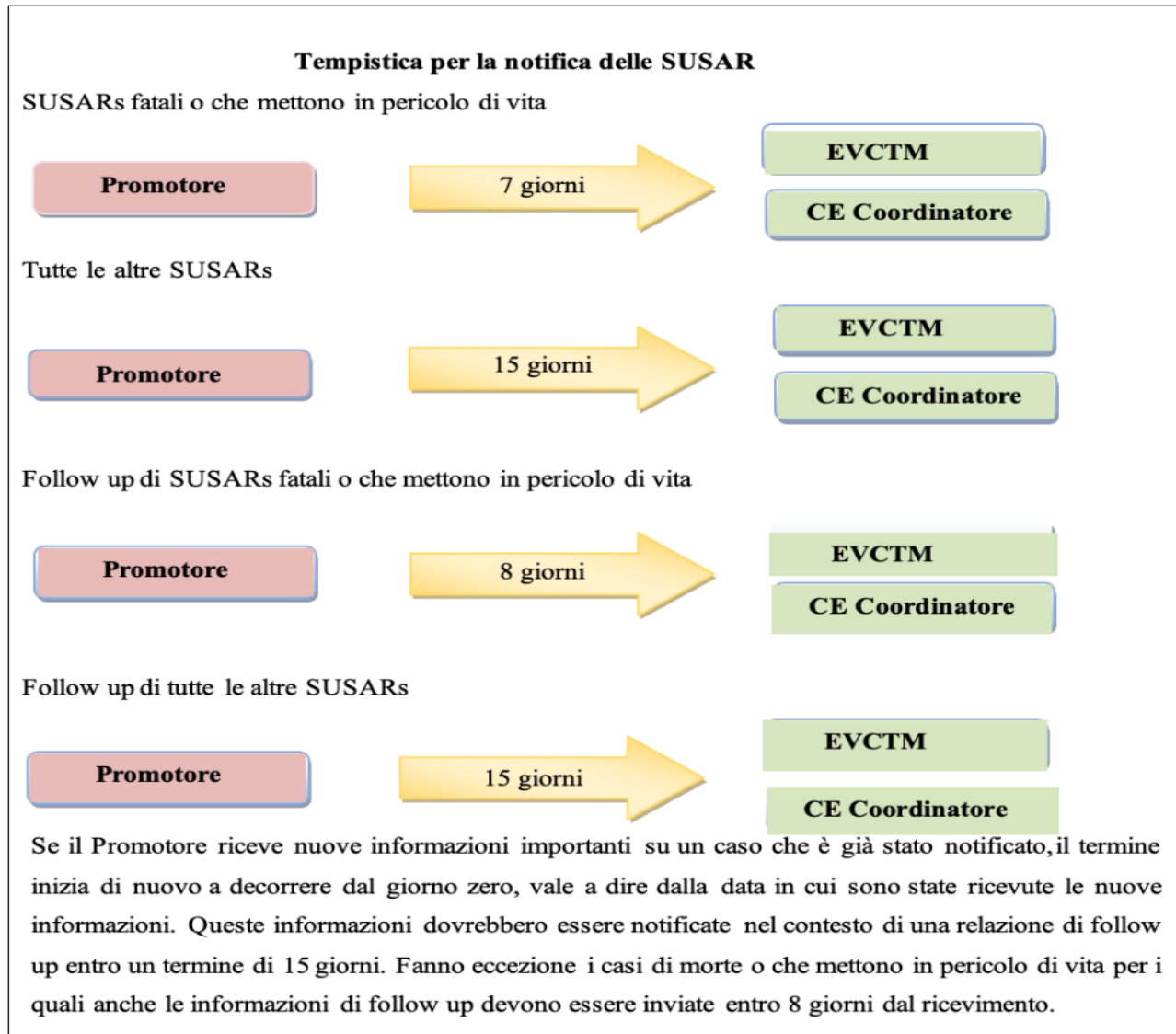
Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l’uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 13 (17)	

- Informare immediatamente gli sperimentatori su reazioni avverse particolarmente gravi;
- Elaborare una relazione annuale di sicurezza per l'autorità competente e il Comitato Etico.

Le informazioni devono 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 delle informazioni non in cieco non sia ritenuta necessaria per motivi di sicurezza.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

 GITMO	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 14 (17)	

## 5 SISTEMA EUROPEO EUDRAVIGILANCE

EudraVigilance è la banca dati europea per la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai medicinali che sono autorizzati, o che sono oggetto di studio attraverso trial clinici, nell'Area Economica Europea (European Economic Area – EEA).

Per la raccolta dei dati nel database di EudraVigilance, per quanto concerne le sperimentazioni cliniche, è a disposizione il:

- Modulo "sperimentazioni cliniche" (*Eudravigilance Clinical Trial Model- EVCTM*) che raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi ed inattese (SUSAR) segnalate da sponsor di sperimentazioni cliniche interventistiche (clinical trial).


## 6 RESPONSABILITA'

Lo sperimentatore è responsabile della comunicazione degli eventi avversi seri al promotore dello studio. Le modalità e i tempi per la segnalazione dei SAEs e dei SUSARs devono essere definite nel protocollo di studio, e conformi alle normative vigenti. La gestione dei SAE prevede per prima cosa la valutazione delle caratteristiche di severità (severity), serietà (seriousness), causalità (causality) e prevedibilità (expectedness).

I termini “severo” e “serio” non sono sinonimi. La valutazione della serietà avviene in base ai criteri definiti dalla linea guida ICH E2A. Al contrario la severità è riferita all'intensità dell'evento ed è valutata in termini di gradi di tossicità utilizzando il Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). La valutazione del nesso di causalità tra farmaco ed evento è una decisione clinica che stabilisce se l'evento avverso può essere correlato al farmaco sperimentale (Investigational Medicinal Product, IMP). Questa relazione viene stabilita dallo sperimentatore il quale fa riferimento alla storia clinica del paziente e della malattia ed è codificata e trasmessa alle autorità regolatorie dal promotore che, dopo un eventuale confronto interattivo con lo sperimentatore locale, fornisce una valutazione dell'evento. Esistono diversi termini e scale per descrivere nel modo più obiettivo possibile il grado di correlazione tra il medicinale sperimentale e un evento avverso. L'altro elemento per valutare e classificare i SAE è il criterio di prevedibilità che indica la probabilità che l'evento possa essere considerato atteso o meno. I SAE saranno quindi classificati come attesi o inattesi sulla base dell'Investigator Brochure (IB) con la Reference Safety Information (RSI) per i prodotti non ancora immessi in commercio, oppure del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RPC) per i prodotti già in commercio. In base a queste valutazioni, gli eventi, se sono stati classificati come SUSAR, saranno trasmessi in Eudravigilance. Il promotore, per ogni studio che coordina, deve inoltre presentare alle autorità competenti e ai comitati etici interessati una relazione annuale sulla sicurezza denominata Development Safety Update Report (DSUR), il cui formato e contenuto sono descritti nella linea guida ICH E2F “Note for guidance on development safety update reports”. La segnalazione elettronica è obbligatoria per

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

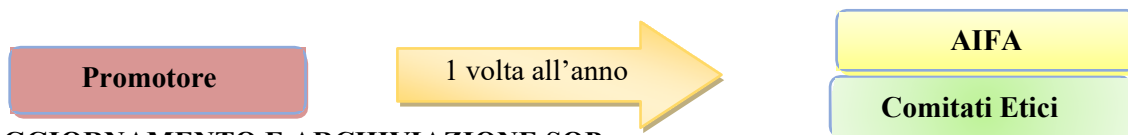
	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 15 (17)	

i promotori delle sperimentazioni cliniche e segue la linea guida dell'International Council for Harmonization (ICH) per la trasmissione degli ICSR nel formato dettato dalla ICH E2B nella sua terza revisione (R3). La gestione dei SAE nell'ambito delle sperimentazioni cliniche è regolata dalle Good Clinical Practice (GCP) (ICH E6) in cui si definisce evento avverso qualsiasi evento medico negativo occorso durante la sperimentazione che può avere o meno una relazione causale con il trattamento.

## 7 DSUR (Development Safety Update Reports)

Non vi è un obbligo normativo in vigore in Italia per la presentazione, da parte di sponsor di studi clinici, di rapporti periodici di sicurezza diversi dai Development Safety Update Report (DSUR). Lo DSUR è utilizzato per la redazione della relazione annuale di sicurezza sui farmaci in fase di sviluppo (compresi i farmaci già in commercio che sono oggetto di ulteriori studi).

I Rapporti periodici sulla sicurezza dello sviluppo (Development Safety Update Reports, DSUR) sono documenti volti a rappresentare uno standard comune per il reporting periodico sui prodotti medicinali in fase di sviluppo (tra cui i farmaci già in commercio che vengono sottoposti a ulteriori studi). Il loro obiettivo principale è quello di presentare una revisione annuale globale e una valutazione delle informazioni sullo studio pertinenti, raccolte durante il periodo del reporting, per garantire agli enti normativi che gli sponsor stiano adeguatamente monitorando e valutando l'evoluzione del profilo di sicurezza dei prodotti medicinali sperimentali. Lo sponsor fornisce agli Stati membri sul cui territorio 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 a sperimentazione clinica.



## 8 AGGIORNAMENTO E ARCHIVIAZIONE SOP

L'aggiornamento della presente procedura è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative GITMO. Si precisa che, ad ogni modo, la revisione deve essere effettuata almeno ogni 2 anni.

La SOP sarà revisionata ed eventualmente aggiornate in base a:

- Impossibilità di eseguire la Procedura descritta nella SOP o superamento della stessa;
- Richiesta del CD/Presidente/Responsabile del TO;
- Modifica della normativa;

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------

 GITMO	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 16 (17)	

- Ogni due anni;
- Quando necessario in base ad esigenze non prevedibili a priori.

#### *Archiviazione Documenti*

La SOP è archiviata in formato elettronico.

La SOP è pubblicata sul sito GITMO in apposita area riservata ai Soci e nel libro GITMO.

I documenti sono conservati sotto la Responsabilità della Segretaria di Presidenza.


## **9 NORMATIVA DI RIFERIMENTO**

- Clinical trials - Regulation EU No 536/2014
- Linea guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. attuazione della Direttiva 2001/20/CE
- EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines
- Questions and Answers to the Annual Safety Report
- Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano
- Linee Guida per la Buona Pratica Clinica: GCP → ICH E6
- Linea guida ICH E2F - Note for guidance on development safety update reports
- D. lgs 219/2006
- Direttive 2010/84/UE
- Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 (G.U. nr.143 23 giugno 2015)

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------



 <b>GITMO</b>	<b>GITMO</b>	<b>PROCEDURA OPERATIVA STANDARD</b>	<b>SOP n. 10</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmacovigilanza</b>	Revisione n. 2	Data 28 marzo 2023	Pagina 17 (17)	

**END OF DOCUMENT**

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto C. Verduci	Controllato M. Martino/A. Gheorghiu E. Degrandi	Approvato F. Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
-----------------------	--	------------------------	---------------------------------------