

La farmacovigilanza in sperimentazione clinica

Dott.ssa Anna Marra

Indice

- Documenti di riferimento
- Definizioni
- Responsabilità degli stakeholders
 - Sperimentatore
 - Promotore
 - Comitato Etico
 - Autorità Regulatoria
- 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 EudraLex website interface. At the top, the European Commission logo and the text "PUBLIC HEALTH" are visible. Below this, a navigation 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 (Facebook, Twitter, LinkedIn) are also present. The main content area features a banner with the text "News and updates on pharmaceuticals" and a grid of images including a person, pills, and a hand. Below the banner, a "Useful links" section contains buttons for "EudraLex" and "Community Register". The main heading "EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines" is followed by a brief 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 visible.

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

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)

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)

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

CT3, Sez 7 (43-45)

Reazione avversa inattesa

reazione avversa la cui natura o **severità** (severity-termini usati 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.

D.Lvo 211/2003. art.2 (r)

CT3, Sez 7 (48)

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 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

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

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

CT-3, Sezione 7 (57-59)

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

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

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

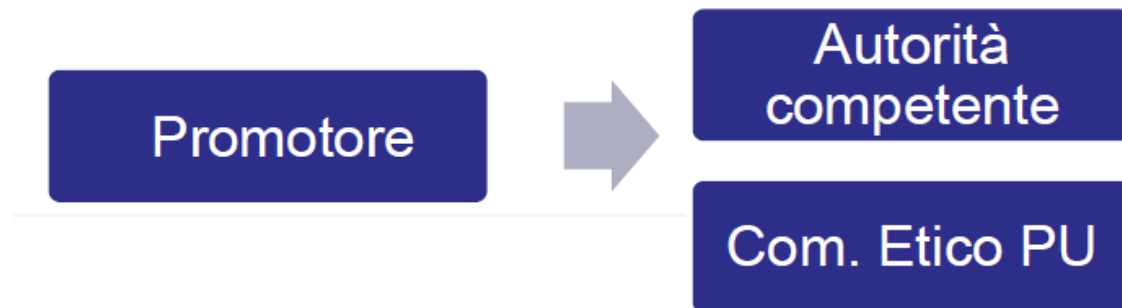
SUSAR

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**

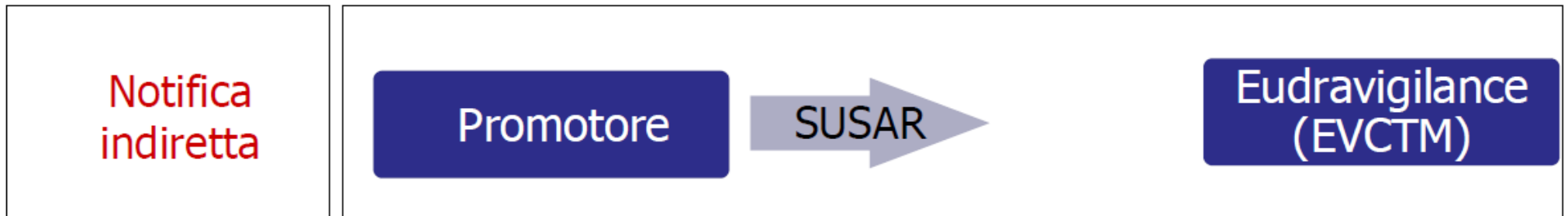
Responsabilità del promotore

- 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)



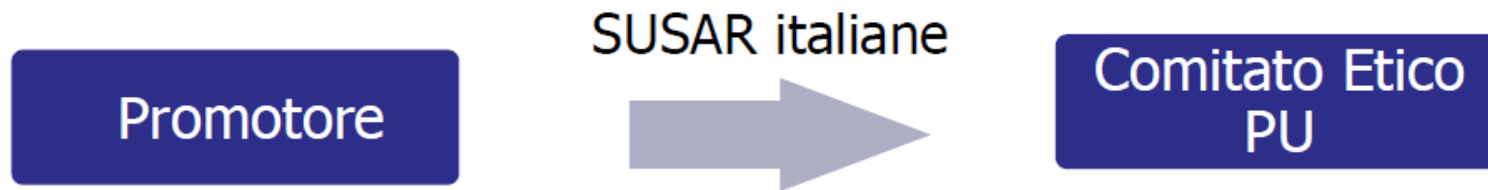
Responsabilità del promotore

- Notifica all'autorità nazionale competente:



Responsabilità del promotore

- Notifica al Comitato Etico che ha espresso parere unico favorevole

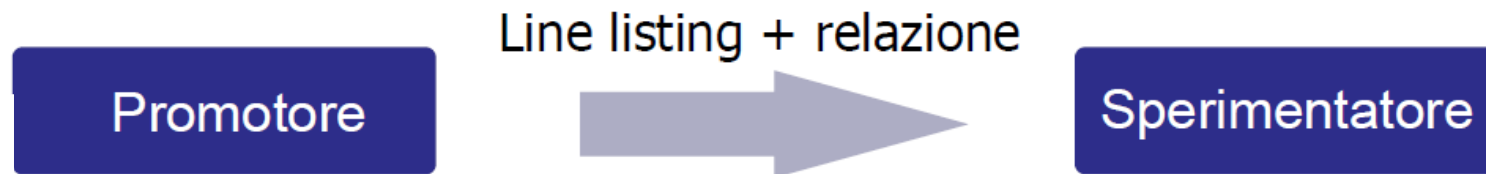


Il promotore informa anche gli altri sperimentatori:

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**.



CT-3, Sezione 7 (108-109)

- 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.

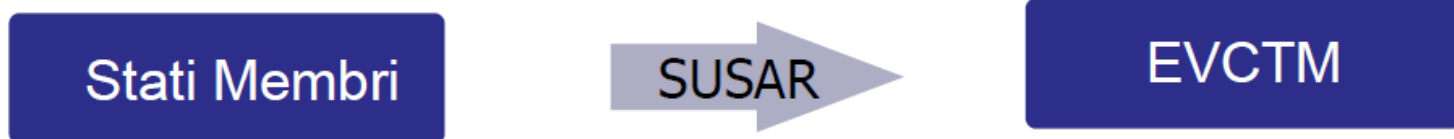
Sarebbe preferibile mantenere la cecità del trattamento di tutti i pazienti fino all'analisi finale della sperimentazione clinica. Tuttavia, quando un evento avverso grave può essere una reazione avversa grave inattesa o comunque giudicata tale da dover essere notificata con procedura d'urgenza, si raccomanda 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.

Responsabilità dell'autorità competente nazionale

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

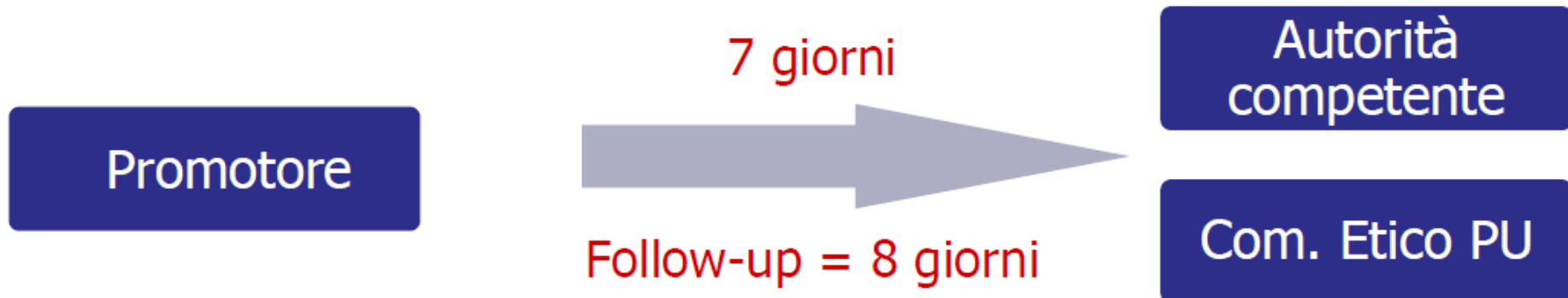
«Ciascuno Stato membro provvede a che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di cui lo Stato è venuto a conoscenza vengano immediatamente inseriti in una banca dati europea alla quale, a norma dell'articolo 11, paragrafo 1, hanno accesso esclusivamente le autorità competenti degli Stati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



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

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT										
I. REACTION INFORMATION										
1. PATIENT INITIALS (incl. last)	2a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH (Day Month Year)			3. AGE (Years)	4. SEX	5. ADMIN. (DAY MONTH YEAR)			6. POSSIBLE ASSESSMENT TO ADVERSE REACTION <input type="checkbox"/> INSTANT DRUG <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PREVIOUSLY REACTION HOSPITALIZATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PRIOR DRUG OR SIGNIFICANT CHANGING OF DRUGS <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING
7. + 10. DESCRIBE REACTION(S) (including relevant test/lab result)										
II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION										
14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)							20. DRUG REACTION MADE AFTER (CLINICAL USE?) <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA			
15. DRUG CODE(S)				16. ROUTE OF ADMINISTRATION			21. DRUG REACTION REPEATED AFTER REPEATED EXPOSURE? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA			
17. INDICATION(S) FOR USE							18. THERAPY COURSE			
19. THERAPY DATES (month)										
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, allergies, pregnancy within last month of period, etc.)										
IV. MANUFACTURER INFORMATION										
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER										
24b. BSN CONTROL NO.										
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER				24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL						
DATE OF THIS REPORT				25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP						

Informazioni da inserire
nella segnalazione di SUSARS

Le informazioni minime comprendono

- almeno tutti i seguenti

- un numero

- il numero

- un soggetto

- un relatore identificabile

- una SUSAR

- un medicinale sperimentale sospetto (compreso il nome-codice della sostanza attiva)

- un nesso causale

EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials) is the European [Clinical Trials Database](#) of all [clinical trials](#) of investigational medicinal products with at least one site in the [European Union](#) commencing 1 May 2004 or later. The EudraCT database has been established in accordance with [Directive 2001/20/EC](#). The EudraCT Number is unique and is needed on other documents relating to the trials (e.g. [SUSAR reports](#)).

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT												

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS <i>(first, last)</i>	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE Years	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year			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)

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

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	

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



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.

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