

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»)**

(2011/C 172/01)

1. INTRODUZIONE**1.1. Base giuridica**

1. La presente guida dettagliata si basa sull'articolo 18 della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano⁽¹⁾ (d'ora in poi la «direttiva 2001/20/CE»), che stabilisce quanto segue:

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

2. In base all'articolo 3, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE, tutte le disposizioni nazionali relative alla protezione dei partecipanti a sperimentazioni cliniche devono essere conformi alle procedure e ai termini stabiliti nella direttiva 2001/20/CE, comprese le procedure e i termini concernenti la raccolta, la verifica e la presentazione delle relazioni sulle reazioni avverse derivanti dalla sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano. Il presente documento fornisce indicazioni su questi aspetti.
3. La autorità nazionali competenti e i comitati etici degli Stati membri dell'Unione europea («UE») e degli Stati che fanno parte dello Spazio economico europeo («SEE»)⁽²⁾, i promotori e i sperimentatori nonché le persone cui sa-

ranno stati delegati compiti e funzioni collegati all'elaborazione delle relazioni sulla sicurezza, devono tenere conto delle presenti indicazioni al momento di applicare la direttiva 2001/20/CE.

1.2. Campo d'applicazione

4. La presente guida dettagliata verte sulla raccolta, la verifica e la presentazione delle relazioni sugli eventi avversi o sulle reazioni avverse che si verificano nella sperimentazione clinica che ricade nell'ambito di applicazione della direttiva 2001/20/CE, vale a dire una sperimentazione clinica così come definita in tale direttiva ed effettuata in almeno uno Stato membro dell'UE.
5. Per ulteriori dettagli sul campo d'applicazione della direttiva 2001/20/CE viene fatto riferimento al punto 1.2. delle linee guida dettagliate sulla domanda di autorizzazione relativa a una sperimentazione clinica di un medicinale per uso umano indirizzata alle autorità competenti, sulla notifica di modifiche sostanziali e sulla dichiarazione di cessazione della sperimentazione⁽³⁾ (d'ora in poi «linee guida dettagliate CT-1»).

1.3. Definizioni

6. Le definizioni che figurano nella direttiva 2001/20/CE, gli atti di applicazione da parte della Commissione e i documenti di orientamento pertinenti della Commissione nella loro versione vigente si applicano anche rispetto alla presente guida dettagliata.
7. Per quanto riguarda i termini «evento avverso», «reazione avversa», «sospette», «inattese» e «serie», si fa riferimento alle rispettive sezioni della presente guida dettagliata.

⁽¹⁾ GU L 121 del 1.5.2001, pag. 34.

⁽²⁾ Ai fini del presente documento, i riferimenti all'UE, agli Stati membri dell'UE o agli Stati membri devono intendersi come fatti anche al SEE o agli Stati che fanno parte del SEE, salvo indicazione contraria.

⁽³⁾ GU C 82 del 30.3.2010, pag. 1.

8. Ai fini della presente guida dettagliata, si intende per «Stato membro interessato» lo Stato membro nel quale la sperimentazione clinica è stata autorizzata dall'autorità nazionale competente e ha ricevuto un parere favorevole del comitato etico.

1.4. Collegamenti con altri documenti di orientamento

9. La presente guida dettagliata deve essere letta in connessione, in particolare, con:

— le linee guida dettagliate CT-1; e

— la *Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting* ⁽⁴⁾ (d'ora in poi «nota orientativa ICH E2A»).

10. Ove opportuno, la presente guida dettagliata riprende il contenuto dei documenti orientativi sopra menzionati per facilitare l'applicazione delle norme relative all'elaborazione delle relazioni sulla sicurezza.

2. COLLEGAMENTI CON LE NORME RELATIVE ALLA FARMACOVIGILANZA

11. Le norme sulla farmacovigilanza stabilite nella direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano ⁽⁵⁾ (d'ora in poi la «direttiva 2001/83/CE») e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali (d'ora in poi il «regolamento (CE) n. 726/2004») ⁽⁶⁾ non si applicano ai medicinali sperimentali e ai medicinali non sperimentali ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾.

12. Ne consegue che

— l'elaborazione delle relazioni sulla sicurezza è soggetta sia alla direttiva 2001/20/CE sia ai requisiti in materia di farmacovigilanza stabiliti nella direttiva 2001/83/CE e nel regolamento (CE) n. 726/2004. Le reazioni avverse non possono essere comunicate nel quadro dei due regimi, vale a dire la direttiva 2001/20/CE e, d'altro canto, il regolamento (CE) n. 726/2004 e la direttiva 2001/83/CE;

— una reazione avversa a un medicinale sperimentale o a un medicinale non sperimentale che si produce nel quadro di una sperimentazione clinica deve essere oggetto unicamente di una notifica o di un controllo successivo conformemente alla direttiva 2001/20/CE. È opportuno conformarsi alla presente guida dettagliata nell'applicazione di tale direttiva.

13. Di conseguenza, le responsabilità dei promotori e degli sperimentatori per quanto riguarda l'elaborazione delle relazioni sulla sicurezza sono determinate unicamente dalla direttiva 2001/20/CE.

3. RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE E DELLO SPONSOR IN MATERIA DI COMUNICAZIONE E DI ELABORAZIONE DELLE RELAZIONI SULLA SICUREZZA

14. Le responsabilità dello sperimentatore comprendono

— la presentazione allo sponsor di relazioni sugli eventi avversi (si veda la sezione 4);

— la presentazione allo sponsor di relazioni su alcuni eventi avversi non gravi e/o risultati di analisi anomali (si veda la sezione 5).

15. Le responsabilità dello sponsor comprendono

— la registrazione di eventi avversi (si veda la sezione 6);

— la notifica di sospetti di reazioni avverse serie inattese (suspected unexpected serious adverse reactions, SUSAR) all'autorità nazionale competente (sia direttamente sia attraverso lo Eudravigilance Clinical Trials Module — modulo di sperimentazioni cliniche Eudravigilance), si veda la sezione 7.4) e al comitato etico (si veda la sezione 80);

— l'informazione degli sperimentatori (si veda la sezione 7.10);

— l'elaborazione di una relazione annuale di sicurezza per l'autorità nazionale competente e il comitato etico (si veda la sezione 8).

16. Lo sponsor dovrebbe continuamente valutare i vantaggi e i rischi previsti della sperimentazione clinica ⁽⁹⁾, anche effettuando una valutazione continua della sicurezza dei medicinali sperimentali.

17. Lo sponsor dovrebbe prevedere sistemi e procedure operativi standard scritti per garantire la conformità con le norme di qualità necessarie in ciascuna fase della documentazione, della raccolta dei dati, della convalida, della valutazione, dell'archiviazione, dell'elaborazione di relazioni e di follow-up.

⁽⁴⁾ CPMP/ICH/377/95 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/037795en.pdf>).

⁽⁵⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

⁽⁶⁾ GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

⁽⁷⁾ Per indicazioni su questi termini, si veda il documento *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs)* e «non investigational medicinal products» (NIMPs) (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽⁸⁾ Articolo 3, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE. Si veda inoltre l'articolo 107, paragrafo 1, 3° capoverso, della direttiva 2001/83/CE, così come modificato dalla direttiva 2010/84/UE del 15 dicembre 2010.

⁽⁹⁾ ICH E6, sezione 2.2. — buone prassi cliniche.

18. Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche relative a medicinali sperimentali di terapia innovativa, specifiche indicazioni sono fornite negli orientamenti particolareggiati relativi all'applicazione di buone prassi cliniche per quanto riguarda specificamente i medicinali di terapia innovativa ⁽¹⁰⁾.

19. La delega di compiti non elimina la responsabilità ultima dello sponsor o dello sperimentatore nell'effettuazione di sperimentazioni cliniche conformemente alla legislazione applicabile.

4. NOTIFICA ALLO SPONSOR DI EVENTI AVVERSI SERI DA PARTE DELLO SPERIMENTATORE

4.1. Base giuridica e oggetto

20. L'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE stabilisce quanto segue:

«Lo sperimentatore notifica immediatamente lo sponsor di qualsiasi evento avverso serio, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notificazione immediata. Alla notificazione immediata seguono dettagliate relazioni scritte. In tale notificazione, come nelle relazioni successive, i soggetti della sperimentazione sono identificati tramite un codice.»

21. Tale obbligo è volto a garantire che lo sponsor disponga delle informazioni necessarie a valutare costantemente il rapporto beneficio/rischio della sperimentazione clinica, conformemente all'articolo 3, paragrafo 2, lettera a) della direttiva 2001/20/CE.

4.2. «Evento avverso serio»

4.2.1. «Evento avverso»

22. L'articolo 2, lettera m), della direttiva 2001/20/CE definisce il termine «evento avverso» come segue:

«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.»

23. 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 ⁽¹¹⁾.

4.2.2. «Evento avverso serio»

24. L'articolo 2, lettera o), della direttiva 2001/20/CE definisce il termine «evento avverso serio» come segue:

«Qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito letale, mette a repentaglio la vita del soggetto, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, o che comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, un'anomalia o una malformazione congenite o un difetto alla nascita.»

25. Queste caratteristiche/conseguenze devono essere esaminate al momento in cui l'evento si produce. Ad esempio, se si tratta di un evento che può comportare la morte, questo termine designa un evento nel corso del quale il soggetto rischiava di morire; non designa un evento che avrebbe potuto ipoteticamente provocare la morte se fosse stato più grave.

26. Alcuni eventi medici possono mettere in pericolo il soggetto o richiedere un intervento per prevenire una delle caratteristiche/conseguenze sopra menzionate. Tali eventi (d'ora in poi definiti «eventi medici importanti») devono anche essere considerati come «seri» ai sensi della definizione.

27. Occorre basarsi su un parere medico e scientifico al momento di decidere se un evento può essere qualificato come «serio» conformemente a tali criteri ⁽¹²⁾.

4.3. Termini

28. Lo sperimentatore deve immediatamente notificare allo sponsor tutti gli eventi seri indesiderati, ad eccezione di quelli per i quali il protocollo o l'opuscolo dello sperimentatore ⁽¹³⁾ non prevede un obbligo di notifica immediato.

4.3.1. Notifica immediata e relazioni di follow-up

29. La notifica immediata dovrebbe consentire allo sponsor di adottare le misure necessarie a trattare nuovi rischi potenziali nel contesto di una sperimentazione clinica. Di conseguenza, 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.

30. Le relazioni di follow-up devono 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.

4.3.2. Notifica non immediata

31. Nel caso in cui la notifica non sia richiesta immediatamente (si veda la precedente sezione 4.3) lo sperimentatore effettua la notifica entro un termine adeguato, tenendo conto delle specificità della sperimentazione e dell'evento avverso serio, nonché di eventuali indicazioni del protocollo o dell'opuscolo dello sperimentatore ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁰⁾ EudraLex, Volume 10.

⁽¹¹⁾ Sezione 2.A.1. della nota orientativa ICH E2A.

⁽¹²⁾ Alcuni esempi sono forniti nella sezione 2.B. della nota esplicativa ICH E2A.

⁽¹³⁾ Si vedano anche le sezioni 2.5. e 2.6. delle linee guida dettagliate CT-1.

⁽¹⁴⁾ Cfr. nota 13.

4.4. Inizio e fine delle notifiche di eventi avversi seri allo sponsor

32. Lo sperimentatore è incaricato di notificare allo sponsor qualunque evento avverso serio che riguarda soggetti da lui trattati nel contesto della sperimentazione clinica. 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 ⁽¹⁵⁾.
33. 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 ⁽¹⁶⁾.

5. NOTIFICA DI EVENTI AVVERSI NON SERI E/O RISULTATI DI ANALISI ANOMALI ALLO SPONSOR EFFETTUATA DALLO SPERIMENTATORE

34. L'articolo 16, paragrafo 2, della direttiva 2001/20/CE stabilisce quanto segue:

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

35. Per la definizione di «evento avverso», si veda la sezione 4.2.1.

6. TENUTA DI REGISTRI DA PARTE DELLO SPONSOR

36. L'articolo 16, paragrafo 4, prima frase della direttiva 2001/20/CE stabilisce quanto segue:

«Lo sponsor conserva i registri dettagliati di tutti gli eventi avversi notificati dal/dagli sperimentatori.»

7. NOTIFICA DA PARTE DELLO SPONSOR DI SOSPETTI DI EFFETTI AVVERSI SERI INATTESE

7.1. Base giuridica e oggetto

37. L'articolo 17, paragrafo 1, lettere a), b) e d), della direttiva 2001/20/CE stabilisce quanto segue:

«Lo sponsor garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a sospetti di reazioni avverse serie inattese, che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o siano potenzialmente letali, vengano registrate e notificate al più presto alle autorità competenti di tutti gli

Stati membri interessati, nonché al comitato etico, e comunque entro sette giorni da quando lo sponsor è venuto a conoscenza del caso, e che informazioni pertinenti sulle conseguenze siano comunicate entro otto giorni dalla prima segnalazione.

Tutti i sospetti di altre reazioni avverse serie inattese sono notificate alle autorità competenti interessate e al comitato etico interessato al più presto e comunque entro quindici giorni dal giorno in cui lo sponsor ne è venuto a conoscenza per la prima volta. [...]

Lo sponsor informa anche gli altri sperimentatori.»

38. 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.»

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

40. L'obiettivo dell'obbligo di notifica nei confronti delle autorità nazionali competenti (sia direttamente che indirettamente mediante l'EVCTM, si veda la sezione 7.4) è di sensibilizzare le autorità nazionali competenti alle SUSAR e di raccogliere informazioni di sicurezza sul profilo di sicurezza di un medicinale sperimentale; ciò darà a sua volta all'autorità nazionale competente la possibilità:

- di valutare, in rapporto alle varie SUSAR notificate, se un medicinale sperimentale presenta un rischio sconosciuto per il soggetto; e
- di adottare misure per proteggere la sicurezza dei soggetti, se necessario.

41. L'obiettivo dell'obbligo di notifica nei confronti del comitato etico (si veda la sezione 80) è di sensibilizzare il comitato etico alle SUSAR verificatesi sul territorio dello Stato membro interessato.

42. L'obiettivo dell'obbligo di notifica nei confronti dello sperimentatore (si veda la sezione 7.10) è di informare quest'ultimo sui problemi di sicurezza connessi alle SUSAR individuate.

⁽¹⁵⁾ Per i medicinali di terapia innovativa, esistono disposizioni specifiche nella sezione 8 delle linee guida dettagliate relative all'applicazione delle buone prassi cliniche per quanto riguarda specificamente i medicinali di terapia innovativa (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁶⁾ Si veda la sezione 3.E.3. della nota orientativa ICH E2A.

⁽¹⁷⁾ <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index02.asp>

7.2. Sospetti di reazione avversa seria inattesa

7.2.1. «Reazione avversa» — causalità

43. Una «reazione avversa» è definita come segue all'articolo 2, lettera n), della direttiva 2001/20/CE:

«qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata».

44. La definizione comprende anche gli errori di medicazione e le utilizzazioni non previste nel protocollo, compresa la cattiva utilizzazione o l'abuso del prodotto.
45. 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.
46. Una reazione nociva e indesiderata a un medicinale in fase non sperimentale che non risulta da un'eventuale interazione con un medicinale sperimentale non è, per definizione, una SUSAR (si veda anche la sezione 7.6). Per eventuali misure di follow-up, è opportuno riferirsi alla sezione 7.11.3.

7.2.2. Reazione avversa «seria»

47. Per quanto riguarda il criterio di «serietà», si veda la sezione 4.2.2.

7.2.3. Reazione avversa «inattesa»

7.2.3.1. Definizione

48. L'articolo 2, lettera p), della direttiva 2001/20/CE definisce come segue la reazione avversa «inattesa»:

«Reazione avversa la cui natura o gravità non concorda con le informazioni relative al prodotto (come il dossier per lo sperimentatore per un prodotto in fase di sperimentazione non autorizzato o, nel caso di un prodotto autorizzato, il foglietto illustrativo allegato al sunto delle caratteristiche del prodotto)».

49. Il termine «gravità» è qui utilizzato per descrivere l'intensità di un evento specifico. È opportuno distinguerlo dal termine «serio»⁽¹⁸⁾.
50. Le notifiche che apportano informazioni significative sulla specificità, l'aumento della frequenza o la gravità di un effetto serio indesiderato conosciuto e già documentato costituiscono eventi inattesi⁽¹⁹⁾.

⁽¹⁸⁾ Alcuni esempi sono forniti nella sezione 2.B. della nota orientativa ICH E2A.

⁽¹⁹⁾ Alcuni esempi sono forniti nella sezione 2.C.2. della nota orientativa ICH E2A.

7.2.3.2. Informazioni di riferimento sulla sicurezza

51. La prevedibilità di una reazione avversa è determinata dallo sponsor nelle informazioni di riferimento sulla sicurezza («IRS»). È opportuno basarsi sulla prospettiva di eventi previamente osservati, non sulla base di ciò che potrebbe essere previsto tenuto conto delle proprietà farmacologiche di un medicinale⁽²⁰⁾.
52. Le IRS sono incluse nell'avviso allegato al riassunto delle caratteristiche del prodotto o nell'opuscolo per lo sperimentatore⁽²¹⁾. La lettera di accompagnamento presentata insieme alla domanda all'autorità nazionale competente dovrebbe fare riferimento alle IRS⁽²²⁾.
53. Se le IRS sono inserite nell'opuscolo per lo sperimentatore, quest'ultimo dovrebbe contenere una sezione chiaramente definita a tal fine. Questa sezione dovrebbe comprendere informazioni sulla frequenza e la natura delle reazioni avverse.
54. Se il medicinale sperimentale è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio in più Stati membri interessati con diversi avvisi allegati al riassunto delle caratteristiche del prodotto, lo sponsor dovrebbe selezionare l'avviso più adeguato, in materia di sicurezza dei soggetti, come IRS⁽²³⁾.
55. Le IRS possono cambiare nel corso di una sperimentazione clinica. Si tratta generalmente di una modifica sostanziale⁽²⁴⁾. Ai fini della notifica delle SUSAR, la versione delle IRS che si applica è quella vigente al momento in cui si verificano le SUSAR⁽²⁵⁾. Di conseguenza, una modifica delle IRS ha un'incidenza sul numero di reazioni avverse da notificare come SUSAR. Per le IRS applicabili ai fini della relazione annuale di sicurezza, si veda la sezione 8.

7.3. Valutazione della serietà, del nesso causale e della prevedibilità

56. Lo sponsor deve garantire che siano notificati tutti gli eventi avversi che, cumulativamente:
- hanno una ragionevole possibilità di avere un nesso di causalità (si veda la sezione 7.2.1) con un medicinale sperimentale;

⁽²⁰⁾ Si veda la sezione 2.C. della nota orientativa ICH E2A.

⁽²¹⁾ Per ulteriori informazioni si veda la sezione 2.6. delle linee guida dettagliate CT-1.

⁽²²⁾ Per ulteriori informazioni si veda la sezione 2.3. delle linee guida dettagliate CT-1.

⁽²³⁾ Cfr. nota 21.

⁽²⁴⁾ Per ulteriori informazioni si vedano le sezioni 3.3. e 3.4. delle linee guida dettagliate CT-1.

⁽²⁵⁾ Cfr. nota 21.

— sono «seri» (si veda la sezione 7.2.2); e

— sono «inattesi» (si veda la sezione 7.2.3).

7.3.1. «Serietà»

57. La decisione di qualificare un evento come serio o non serio è generalmente adottata dallo sperimentatore che effettua la notifica (si veda la sezione 4.2.2).

7.3.2. Causalità

58. L'esistenza della possibilità ragionevole di un nesso causale è generalmente valutata dallo sperimentatore.

59. 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.

7.3.3. «Prevedibilità»

60. La valutazione della prevedibilità è generalmente effettuata dallo sponsor.

61. La «prevedibilità» di una reazione avversa seria è valutata alla luce delle IRS (si veda la sezione 7.2.3.2).

62. Se informazioni sulla prevedibilità sono state messe a disposizione dallo sperimentatore che effettua la notifica, esse devono essere prese in considerazione dallo sponsor.

7.4. SUSAR notificate all'autorità nazionale competente (direttamente o indirettamente attraverso l'EVCTM)

7.4.1. Introduzione

63. Le SUSAR devono essere notificate all'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato.

64. Inoltre, queste relazioni devono essere integrate nell'EVCTM.

65. In futuro, per semplificare i flussi di lavoro ed evitare di alimentare l'EVCTM con doppioni, la notifica delle SUSAR all'autorità nazionale competente dovrebbe essere effettuata per tutte le SUSAR attraverso l'EVCTM. A tal fine, le capacità dell'EVCTM sono attualmente migliorate conformemente alla sezione 9.3, per dotare quest'ultimo di «funzionalità migliorata». Quando le funzionalità migliorate saranno operanti, si applicheranno «misure definitive» (si veda la sezione 7.4.3). Sino ad allora, durante il periodo di transizione, si applicano «misure transitorie» (si veda la sezione 7.4.2).

66. La Commissione annuncerà pubblicamente l'adozione di tali misure definitive, dopo che queste ultime saranno

state elaborate congiuntamente dalla Commissione, dall'Agenzia europea per i medicinali (d'ora in poi «l'Agenzia») e dalle autorità nazionali competenti.

67. Per quanto riguarda la notifica all'autorità nazionale competente, è opportuno distinguere la notifica diretta dalla notifica indiretta:

— «notifica diretta»: il promotore notifica le SUSAR direttamente sotto forma di relazioni di sicurezza individuali all'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato ⁽²⁶⁾

— «notifica indiretta»/«notifica indiretta mediante l'EVCTM»: lo sponsor notifica le SUSAR sotto forma di relazioni di sicurezza individuali attraverso l'EVCTM all'autorità nazionale competente dello Stato membro interessato ⁽²⁷⁾.

7.4.2. SUSAR da notificare e modalità di notifica (misure transitorie)

68. Le misure transitorie (si veda la sezione 7.4.1) per la notifica delle SUSAR all'autorità nazionali competenti sono le seguenti:

7.4.2.1. SUSAR da notificare (misure transitorie)

69. Lo sponsor di una sperimentazione clinica effettuata in almeno uno Stato membro dovrebbe notificare le SUSAR seguenti:

— tutte le SUSAR verificatesi in occasione di tale sperimentazione clinica, siano esse apparse su un sito di prova in uno a Stato membro o su un sito di prova in un paese terzo interessato;

— tutte le SUSAR collegate alla stessa sostanza attiva (indipendentemente dalla forma e dal dosaggio farmaceutico o dall'indicazione che è oggetto di sperimentazione) nel corso di una sperimentazione clinica effettuata esclusivamente in un paese terzo o esclusivamente in un altro Stato membro, se tale sperimentazione clinica è:

— promossa dallo stesso sponsor; o

— promossa da un altro sponsor che appartiene alla stessa società madre o che elabora un medicinale congiuntamente, sulla base di un accordo formale, con questo altro sponsor ⁽²⁸⁾.

⁽²⁶⁾ Per ulteriori particolari sullo Stato membro «interessato», si veda il seguito del documento.

⁽²⁷⁾ Cfr. nota 26.

⁽²⁸⁾ La fornitura del medicinale sperimentale o di informazioni collegate alla sicurezza a un futuro potenziale titolare di autorizzazione di commercializzazione non dovrebbe essere considerata come un'elaborazione congiunta.

- 7.4.2.2. Modalità di notifica (misure transitorie)
70. Nelle misure transitorie, le modalità di notifica sono le seguenti:
- a) Notifica all'autorità nazionale competente ⁽²⁹⁾:
- le SUSAR di cui alla sezione 7.4.2.1, primo punto, sono notificate alle autorità nazionali competenti di ciascuno Stato membro nel quale l'autorità nazionale competente ha autorizzato la sperimentazione clinica
 - Le SUSAR di cui alla sezione 7.4.2.1, secondo punto, sono notificate all'autorità nazionale competente di ciascuno Stato membro nel quale l'autorità nazionale competente ha autorizzato la sperimentazione clinica che è effettuata nell'UE.
71. La notifica delle SUSAR all'autorità nazionale competente inizia a decorrere dall'autorizzazione della sperimentazione clinica da parte di questa stessa autorità ⁽³⁰⁾. Essa si conclude al completamento del trattamento di tutti i soggetti nello Stato membro interessato.
- b) Alimentazione dell'EVCTM:
72. Lo Stato membro nel quale una SUSAR si è verificata deve fare in modo che l'EVCTM sia alimentato con le SUSAR che gli sono notificate, conformemente alla presente sezione. A tal fine, Stato membro può:
- prevedere che l'autorità nazionale competente alimenti l'EVCTM
 - prevedere una notifica indiretta; o
 - lasciare allo sponsor la scelta di una notifica diretta o indiretta. In questo caso, se lo sponsor sceglie la notifica diretta, è opportuno garantire che l'EVCTM sia alimentato dall'autorità nazionale competente.
73. Se la SUSAR si è verificata in un paese terzo e se la sperimentazione clinica è effettuata anche nell'UE, lo sponsor dovrebbe effettuare la notifica indirettamente attraverso l'EVCTM o scegliere uno degli Stati membri nel quale l'autorità nazionale competente alimenta l'EVCTM ed ha autorizzato la sperimentazione clinica.
74. Se la sperimentazione clinica è esclusivamente effettuata in un paese terzo e la SUSAR è notificata all'autorità nazionale competente di uno Stato membro (si veda la sezione 7.4.2.1, secondo punto), lo sponsor dovrebbe effettuare la notifica indirettamente attraverso l'EVCTM o scegliere uno degli Stati membri nel quale l'autorità nazionale competente alimenta l'EVCTM ed ha autorizzato la sperimentazione clinica che è effettuata nell'UE.
75. Le SUSAR individuate dopo al fine della sperimentazione ⁽³¹⁾ dovrebbero a loro volta essere notificate. In questo caso, è opportuno effettuare una notifica indiretta mediante l'EVCTM.
- 7.4.3. SUSAR da notificare e modalità di notifica (misure definitive)
76. Le misure definitive (si veda la sezione 7.4.1) per la notifica delle SUSAR sono le seguenti:
- 7.4.3.1. SUSAR da notificare (misure definitive)
77. Lo sponsor di una sperimentazione clinica effettuata in almeno uno Stato membro dovrebbe notificare le seguenti SUSAR:
- tutte le SUSAR verificatesi in occasione di tale sperimentazione clinica, siano esse apparse su un sito di sperimentazione in uno Stato membro o in un paese terzo interessato; e
 - tutte le SUSAR collegate alla stessa sostanza attiva (indipendentemente dalla forma e dal dosaggio farmaceutico o dall'indicazione oggetto della sperimentazione) nel corso di una sperimentazione clinica effettuata esclusivamente in un paese terzo, se tale sperimentazione clinica è:
 - promossa dallo stesso sponsor; o
 - promossa da un altro sponsor che appartiene alla stessa società madre o che elabora un medicinale congiuntamente, sulla base di un accordo formale con questo altro sponsor ⁽³²⁾.
- 7.4.3.2. Modalità di notifica (misure definitive)
78. Le SUSAR da notificare conformemente alla sezione 7.4.3.1 sono notificate indirettamente alle autorità nazionali competenti di tutti gli Stati membri interessati mediante l'EVCTM.

⁽²⁹⁾ Un elenco di indirizzi e di basi di dati concernenti le autorità nazionali competenti è disponibile al seguente indirizzo: http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm

⁽³⁰⁾ Per quanto concerne le SUSAR verificatesi prima dell'autorizzazione, si veda la sezione 2.1.4.2. delle linee guida dettagliate CT-1.

⁽³¹⁾ Per quanto riguarda la nozione di «fine della sperimentazione» si veda la sezione 4 delle linee guida dettagliate CT-1.

⁽³²⁾ Cfr. nota 28.

79. Gli sponsor possono non disporre di risorse e di esperienza in materia di notifica indiretta. Di conseguenza, lo sponsor può:

- effettuare una notifica diretta, quando questa possibilità è offerta da uno Stato membro nel quale la SUSAR deve essere notificata
- delegare la notifica indiretta a un'altra persona. Ad esempio, quando un partner commerciale è coinvolto (come il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale sperimentale), la notifica indiretta potrebbe essergli delegata ⁽³³⁾.

80. Le SUSAR individuate dopo la fine della sperimentazione ⁽³⁴⁾ dovrebbero a loro volta essere notificate. In questo caso, è opportuno effettuare una notifica indiretta mediante l'EVCTM.

7.5. Notifica del SUSAR al comitato etico

81. I Comitati etici non hanno accesso all'EVCTM ⁽³⁵⁾.
82. Gli sponsor dovrebbero notificare al comitato etico che esprime il «parere unico» conformemente all'articolo 7 della direttiva 2001/20/CE tutte le SUSAR verificatesi in occasione della sperimentazione clinica in questione, se le SUSAR si sono verificate sul territorio dello Stato membro interessato.
83. Si raccomanda che il comitato etico e l'autorità nazionale competente restino in stretto contatto su questioni collegate alla sicurezza dei soggetti, ove necessario.

7.6. Reazioni avverse da non notificare come SUSAR

84. Le sezioni 7.4 e 7.5 contengono un elenco esaustivo delle SUSAR che devono essere notificate. In particolare, non è necessario che lo sponsor notifichi come SUSAR:
- le reazioni avverse collegate non a un medicinale sperimentale ma a un medicinale non sperimentale ricevuto dal soggetto e senza interazione col medicinale sperimentale (si veda la sezione 7.2.1)
 - le SUSAR verificatesi nel corso di una sperimentazione clinica effettuata (parzialmente o esclusivamente) nell'UE, sperimentazione per la quale non è sponsor. Queste SUSAR possono essere portate all'attenzione dello sponsor mediante relazioni individuali, pubblicazioni (come la letteratura accademica) o autorità di regolamentazione ⁽³⁶⁾

- le reazioni avverse che si verificano in un paese terzo non interessato da una sperimentazione clinica, se si tratta di un medicinale che sarebbe commercializzato in questo paese ma esclusivamente utilizzato come medicinale sperimentale nell'UE.

85. Questi casi sono altrimenti trattati mediante notifiche diverse dalle notifiche SUSAR e mediante misure di follow-up (si vedano le sezioni 7.11.3 e 7.11.4).
86. Le norme di farmacovigilanza rimangono inapplicabili in questi casi (si veda la sezione 2).

7.7. Termini applicabili alla notifica di informazioni importanti sulle SUSAR che hanno comportato o potevano comportare la morte

7.7.1. Notifica delle «informazioni importanti»

87. Lo sponsor deve notificare tutte le informazioni «importanti», vale a dire le informazioni necessarie:
- per verificare se i benefici previsti sul piano terapeutico e in materia di salute pubblica continuano a giustificare i rischi prevedibili; e
 - trattare la notifica a livello amministrativo.
88. È opportuno basarsi su un giudizio medico e scientifico per distinguere le informazioni importanti da quelle che non lo sono.
89. In particolare, le nuove informazioni amministrative che potrebbero avere un impatto sulla gestione del fascicolo devono essere considerate come «importanti». Citiamo a titolo d'esempio le informazioni che possono aiutare ad individuare eventuali doppioni (ad esempio quando lo sponsor viene a conoscenza di nuovi identificatori di casi che sono forse già stati utilizzati nel corso delle precedenti comunicazioni).
90. Dopo la notifica iniziale, può accadere che l'evento non sia una SUSAR, ad esempio in mancanza di nesso di causalità, di gravità o di prevedibilità (d'ora in poi «declassamento»). È opportuno considerare i declassamenti come informazioni pertinenti.

91. Esempi di informazioni non pertinenti comprendono cambiamenti minori di date o correzioni di errori tipografici nella versione precedente del fascicolo.

⁽³³⁾ Si veda la sezione 5.1. del modulo di domanda di sperimentazione clinica (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽³⁴⁾ Cfr. nota 31.

⁽³⁵⁾ Articolo 17, paragrafo 3, lettera a), della direttiva 2001/20/CE.

⁽³⁶⁾ La notifica di queste SUSAR provocherebbe doppioni poiché, in un sistema operativo, queste SUSAR sarebbero notificate in ogni caso.

- 7.7.2. *Termini, avvio*
92. Al momento dell'applicazione delle regole relative alla notifica delle informazioni importanti entro i termini stabiliti, è opportuno rispettare le seguenti condizioni:
93. Il termine di notifica immediata iniziale (giorno 0 = Di 0) inizia a decorrere dal momento in cui le informazioni contenenti i criteri minimi di notifica sono state ricevute dallo sponsor ⁽³⁷⁾.
94. Per quanto riguarda le SUSAR che hanno comportato o potevano comportare la morte, lo sponsor dovrebbe notificare almeno le informazioni minime quanto prima possibile e in ogni caso entro un termine massimo di sette giorni dopo essere venuto a conoscenza del fascicolo.
95. Se la notifica iniziale è incompleta, ad esempio se il promotore non ha fornito tutte le informazioni/valutazioni entro il termine di sette giorni, egli è tenuto a presentare una relazione completa basata sulle informazioni iniziali entro un termine supplementare di otto giorni. In questo caso, è opportuno non modificare la data di ricevimento rispetto alla notifica iniziale ⁽³⁸⁾.
96. Se lo sponsor riceve nuove informazioni importanti su un fascicolo 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 ⁽³⁹⁾.
97. Le informazioni minime comprendono almeno tutti i seguenti elementi:
- un numero EudraCT valido (eventualmente) ⁽⁴⁰⁾
 - il numero di studio dello sponsor ⁽⁴¹⁾
 - un soggetto identificabile codificato ⁽⁴²⁾
 - un relatore identificabile ⁽⁴³⁾
- una SUSAR ⁽⁴⁴⁾
- un medicinale sperimentale sospetto (compreso il nome-codice della sostanza attiva) ⁽⁴⁵⁾
- un nesso causale ⁽⁴⁶⁾.
98. Inoltre, affinché la notifica possa essere trattata elettronicamente in modo adeguato, devono essere fornite le seguenti informazioni amministrative:
- l'identificatore unico della relazione di sicurezza (fascicolo) del mittente ⁽⁴⁷⁾
 - la data di ricevimento delle informazioni iniziali provenienti dalla fonte primaria ⁽⁴⁸⁾
 - la data di ricevimento delle informazioni più recenti ⁽⁴⁹⁾
 - il numero di identificazione mondiale unico del fascicolo ⁽⁵⁰⁾
 - l'identificazione del mittente ⁽⁵¹⁾.
99. Per quanto riguarda la presentazione e la struttura delle informazioni, si veda la sezione 7.9.
- 7.8. Termini applicabili alle SUSAR che non hanno provocato o non potevano provocare la morte**
100. Le SUSAR che non hanno provocato o non potevano comportare la morte devono essere notificate entro un termine di 15 giorni.
101. È possibile, in alcuni casi, che una SUSAR abbia provocato o possa comportare la morte pur non essendo considerata inizialmente come evento che ha provocato o poteva provocare la morte. Le SUSAR che non hanno provocato o non potevano comportare la morte devono essere notificate quanto prima possibile, entro un termine di 15 giorni. La relazione di follow-up relativa alle SUSAR che hanno provocato o potevano provocare la morte deve essere elaborata quanto prima possibile, entro un termine massimo di sette giorni a decorrere dal momento in cui la reazione che ha provocato o poteva provocare la morte è stata osservata per la prima volta. Per quanto riguarda la relazione di follow-up, si veda la sezione 7.7.2.

⁽³⁷⁾ Se il compito è stato delegato a un'altra persona, il termine decorre dalla data di ricevimento da parte di quest'altra persona.

⁽³⁸⁾ In caso di invio elettronico della relazione di sicurezza individuale, ciò significa che la data indicata sotto l'elemento di informazione A.1.6 «Receive date» di ICH E2B(R2) deve essere identica a quella indicata sotto l'elemento di informazione A.1.7 «Receipt date» di ICH E2B(R2).

⁽³⁹⁾ In caso di invio elettronico della relazione di sicurezza individuale, ciò significa che la data indicata sotto l'elemento di informazione A.1.6 «Receive date» di ICH E2B(R2) deve essere identica alla data di ricevimento della notifica iniziale. Sotto l'elemento di informazione A.1.7 «Receipt date» di ICH E2B(R2) è opportuno indicare la data alla quale lo sponsor ha ricevuto le nuove informazioni importanti sul fascicolo.

⁽⁴⁰⁾ Da inserire sotto l'elemento di informazione A.2.3.1 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

⁽⁴¹⁾ Da inserire sotto l'elemento di informazione A.2.3.2 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

⁽⁴²⁾ Da inserire sotto la sezione B.1 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

⁽⁴³⁾ Da inserire sotto la sezione A.2 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

⁽⁴⁴⁾ Da inserire sotto la sezione B.2 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

⁽⁴⁵⁾ Da inserire sotto la sezione B.4 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

⁽⁴⁶⁾ Da inserire sotto la sezione B.4.k.18 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

⁽⁴⁷⁾ Da inserire sotto l'elemento di informazione A.1.0.1 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

⁽⁴⁸⁾ Da inserire sotto l'elemento di informazione A.1.6 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

⁽⁴⁹⁾ Da inserire sotto l'elemento di informazione A.1.7 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

⁽⁵⁰⁾ Da inserire sotto l'elemento di informazione A.1.10 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

⁽⁵¹⁾ Da inserire sotto l'elemento di informazione A.3.1.2 di ICH E2B(R2) in caso di invio elettronico.

102. Nel caso in cui una SUSAR ha provocato o avrebbe potuto provocare la morte mentre non era stata considerata inizialmente come tale da provocare la morte o da poter provocare la morte, è opportuno elaborare una relazione combinata se la notifica iniziale non è stata ancora presentata.

7.9. Struttura della relazione

7.9.1. In caso di notifica indiretta

103. Per quanto riguarda le modalità della notifica indiretta di una relazione di sicurezza individuale mediante l'EVCTM, è opportuno fare riferimento ai seguenti documenti:

- la versione attuale della nota orientativa ICH E2B *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* [d'ora in poi «ICH E2B(R2)»] ⁽⁵²⁾; e
- la versione attuale della *Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)* ⁽⁵³⁾.

104. È opportuno sottolineare che:

- lo sponsor dovrebbe fornire, prima di riempire il modulo di domanda di sperimentazione clinica ⁽⁵⁴⁾, informazioni sul medicinale sperimentale nel *EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* (dizionario dei medicinali *EudraVigilance — d'ora in poi «l'EVMPD»*) ⁽⁵⁵⁾, ⁽⁵⁶⁾;
- i dati a contenuto libero devono essere redatti in inglese;
- solo le notifiche conformi alle regole di validazione ⁽⁵⁷⁾ sono ammesse nell'EVCTM;
- i dati inseriti nelle sezioni codificate dovranno rispettare le terminologie, i formati e le norme riconosciuti a livello internazionale per l'attuazione della farmacovigilanza.

⁽⁵²⁾ <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

⁽⁵³⁾ Documento di riferimento EMA/H/20665/04/definitivo, 2a revisione, del 15 ottobre 2010 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3).

⁽⁵⁴⁾ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽⁵⁵⁾ Al fine di armonizzare le informazioni tra le domande di sperimentazione clinica e le relative SUSAR notificate alle autorità competenti, un elenco di tutte le sostanze attive che figurano nell'*EudraVigilance Medicinal Product Dictionary*, compresi i codici delle sostanze collegate allo sviluppo, sarà messo a disposizione del pubblico e sarà destinato ad essere utilizzato per riempire le parti pertinenti del formulario di domanda di sperimentazione clinica *EudraCT*.

⁽⁵⁶⁾ L'Agenzia prevederà una «funzione di assistenza» destinata agli sponsor che hanno difficoltà ad accedere alle informazioni dell'EVMPD o a introdurvi dati.

⁽⁵⁷⁾ Si veda la *Note for Guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*, doc. di rif. EMA/H/20665/04/Final Revisione 2 del 15 ottobre 2010.

105. Per quanto riguarda le iniziali o i nomi delle persone, se questi elementi sono conosciuti dal mittente ma non possono essere riferiti tenuto conto dei requisiti in materia di protezione dei dati a carattere personale, è opportuno sottolineare questo aspetto nella relazione ⁽⁵⁸⁾.

7.9.2. In caso di notifica diretta

106. Le informazioni devono essere strutturate nello stesso modo delle notifiche indirette, al fine di consentire all'autorità nazionale competente di alimentare l'EVCTM.

107. È anche opportuno applicare questo principio nel corso delle misure transitorie menzionate alla sezione 7.4.2.

7.10. Informare lo sperimentatore

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

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

110. Per quanto riguarda la somministrazione di cure mascherate, si veda la sezione 7.11.1.

7.11. Altre questioni

7.11.1. Somministrazione di cure «smascherate» ⁽⁵⁹⁾

111. In linea generale, solo le SUSAR per le quali la cura non è stata somministrata in modo mascherato al soggetto devono essere notificate dallo sponsor all'autorità nazionale competente (sia direttamente sia indirettamente mediante l'EVCTM, si veda la sezione 7.4), nonché al comitato etico (si veda la sezione 7.5).

112. Gli sperimentatori (si veda la sezione 7.10) dovrebbero ricevere unicamente informazioni mascherate, a meno che la fornitura di informazioni smascherate non sia ritenuta necessaria per motivi di sicurezza ⁽⁶⁰⁾.

113. Nel corso di una sperimentazione chimica, lo sperimentatore dovrebbe unicamente smascherare la somministrazione del trattamento se ciò risulta necessario per la sicurezza del soggetto.

⁽⁵⁸⁾ Per quanto riguarda gli elementi di informazione di ICH E2B, le sezioni dovrebbero essere alimentate secondo il principio di «CONFIDENZIALITÀ».

⁽⁵⁹⁾ Si veda anche la sezione 3.D. della nota orientativa ICH E2A.

⁽⁶⁰⁾ Per maggiori informazioni si veda la sezione 3.D. della nota orientativa ICH E2A.

114. Per quanto riguarda lo sponsor, quando un evento può essere una SUSAR, egli dovrebbe procedere allo smascheramento solo per il soggetto interessato. Il mascheramento dovrebbe essere mantenuto per le persone incaricate della realizzazione dello studio (come i membri della direzione, i verificatori e gli sperimentatori) e per i soggetti incaricati dell'analisi dei dati e dell'interpretazione dei risultati al termine dello studio, come il personale incaricato della biometria. 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») ⁽⁶¹⁾, o alle persone che effettuano in permanenza valutazioni di sicurezza durante la sperimentazione.

115. Tuttavia, per le sperimentazioni concernenti malattie che generano elevati tassi di morbilità e di mortalità, nelle quali i criteri di efficacia possono essere anche SUSAR o quando la mortalità o un'altra conseguenza «grave» (che può essere potenzialmente notificata come SUSAR) rappresenta il criterio di efficacia di una sperimentazione clinica, l'intera sperimentazione clinica può essere compromessa se si procede sistematicamente allo smascheramento. In tali circostanze, lo sponsor dovrebbe pervenire, durante la procedura di autorizzazione, a un accordo sugli eventi gravi che saranno trattati come se fossero collegati alla malattia e non saranno soggetti ad uno smascheramento sistematico e a una notifica immediata ⁽⁶²⁾.

116. Per questo tipo di sperimentazione, si raccomanda fortemente agli sponsor di designare DSMB indipendenti al fine di riesaminare regolarmente i dati sulla sicurezza di una sperimentazione in corso e, se necessario, raccomandare allo sponsor di continuare o modificare la sperimentazione o di porvi termine. La composizione e il funzionamento del DSMB dovrebbero essere descritti nel protocollo.

117. In tutti i casi, dopo lo smascheramento, se l'evento risulta essere una SUSAR (ad esempio per quanto riguarda la prevedibilità), si applicano le regole di notifica delle SUSAR (si vedano le sezioni precedenti). Per i casi nei quali le SUSAR emergono solo dopo la conclusione della sperimentazione, si faccia riferimento alla sezione 7.4.

7.11.2. SUSAR associate a un medicinale di raffronto attivo o a un placebo

118. I medicinali di raffronto attivo e i placebo sono medicinali sperimentali ⁽⁶³⁾. Di conseguenza, alle SUSAR associate a un medicinale di raffronto si applicano gli stessi requisiti in materia di notifica di quelli vigenti per i medicinali

sperimentali. Gli eventi associati a un placebo non soddisferranno generalmente i requisiti applicabili a una SUSAR e quindi a una notifica immediata. Tuttavia, quando delle SUSAR sono associate a un placebo (ad esempio una reazione dovuta a un eccipiente o a una impurità) lo sponsor dovrebbe notificare questi casi ⁽⁶⁴⁾.

7.11.3. Reazioni avverse collegate a medicinali non sperimentali

119. Una reazione avversa seria collegata non a un medicinale sperimentale ma a un medicinale non sperimentale non è una SUSAR e non deve essere notificata come tale (si veda la sezione 7.2.1).

120. Mentre gli obblighi legali contenuti nelle norme di farmacovigilanza così come stabilite nella direttiva 2001/83/CE e nel regolamento (CE) n. 726/2004 non si applicano (si veda la sezione 2) alle reazioni avverse a medicinali sperimentali o non sperimentali, nel caso in cui il medicinale non sperimentale è un medicinale autorizzato, gli sperimentatori e gli sponsor sono incoraggiati a notificare i sospetti di reazioni avverse a tale medicinale alle autorità nazionali competenti o al titolare di un'autorizzazione alla commercializzazione.

7.11.4. Questioni di sicurezza che non rientrano nella definizione di SUSAR — altre misure

121. Nel corso di una sperimentazione clinica, possono prodursi eventi che non rientrano nella definizione di SUSAR e che non sono pertanto soggetti ai requisiti di notifica relativi alle SUSAR, anche se possono risultare utili per la sicurezza dei soggetti. Elenchiamo di seguito alcuni esempi ⁽⁶⁵⁾:

— nuovi eventi collegati alla realizzazione di una sperimentazione o all'elaborazione di un medicinale sperimentale suscettibile di influenzare la sicurezza dei soggetti partecipanti, come:

— un evento avverso serio che potrebbe essere associato alle procedure della sperimentazione e che potrebbe alterare l'esecuzione della sperimentazione

— un pericolo importante per i soggetti partecipanti come la mancanza di efficacia di un medicinale sperimentale utilizzato per il trattamento di una malattia che mette in pericolo la vita del paziente

— una scoperta importante in materia di sicurezza, originata da un nuovo studio realizzato su animali (concernente ad esempio la carcinogenicità)

— la cessazione temporanea di una sperimentazione per motivi di sicurezza se tale sperimentazione è realizzata ricorrendo agli stessi medicinali sperimentali in un altro paese dallo stesso sponsor,

⁽⁶¹⁾ Per quanto riguarda i DSMB, si vedano anche le indicazioni particolareggiate dell'EMA sui comitati di controllo dei dati, documento di riferimento EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

⁽⁶²⁾ Si veda la sezione 2.5. delle linee guida dettagliate CT-1.

⁽⁶³⁾ Si veda l'articolo 2, lettera d), della direttiva 2001/20/CE.

⁽⁶⁴⁾ L'ingrediente sospettato del placebo dovrebbe essere precisato sotto l'elemento di informazione ICH E2B(R2) di B.4.k.2.2. «denominazione della sostanza attiva».

⁽⁶⁵⁾ Alcuni esempi sono forniti nella sezione 3.A.2 della nota orientativa ICH E2A.

- eventuali raccomandazioni del DSMB, se risultano pertinenti per la sicurezza dei soggetti partecipanti
 - nel caso dei medicinali sperimentali di terapie innovative, informazioni pertinenti in materia di sicurezza concernenti l'approvvigionamento o il donatore.
122. Tali eventi/osservazioni non sono notificati come SUSAR ma possono richiedere altre misure, come:
- misure di sicurezza urgenti e la loro notifica [articolo 10, lettera b), della direttiva 2001/20/CE; si veda anche la sezione 3.9. delle linee guida dettagliate CT-1]
 - modifiche sostanziali [articolo 10, lettera a), della direttiva 2001/20/CE; si veda anche la sezione 3.7. delle linee guida dettagliate CT-1]; o
 - una conclusione anticipata della sperimentazione [articolo 10, lettera c), della direttiva 2001/20/CE; si veda anche la sezione 4.2.2. delle linee guida dettagliate CT-1].
123. Si raccomanda inoltre allo sponsor di informare l'autorità nazionale competente e il comitato etico in merito alle questioni di sicurezza che potrebbero materialmente alterare la valutazione attuale del rapporto benefici/rischi di un medicinale sperimentale, ma che non corrispondono alle misure sopra menzionate.
- 8. PRESENTAZIONE DI UNA RELAZIONE ANNUALE DI SICUREZZA DA PARTE DELLO SPONSOR ALL'AUTORITÀ NAZIONALE COMPETENTE E AL COMITATO ETICO**

124. L'articolo 17, paragrafo 2, della direttiva 2001/20/CE stabilisce quanto segue:

«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.»

125. La relazione è inviata all'autorità nazionale competente e al comitato etico dello Stato membro interessato.
126. La relazione dovrebbe essere sottoposta unicamente all'autorità nazionale competente e al comitato etico se il trattamento dei soggetti partecipanti è sempre in corso nello Stato membro interessato ⁽⁶⁶⁾.

⁽⁶⁶⁾ Si veda la sezione 2.3. della nota orientativa ICH E2F.

127. Per ulteriori particolari concernenti la redazione della relazione annuale di sicurezza, comprese le regole relative allo smascheramento, si vedano le indicazioni particolareggiate ICH Topic E2F — *Development Safety Update Report* ⁽⁶⁷⁾ («DSUR», d'ora in poi «nota orientativa ICH E2F»). Una serie di «modelli di DSUR» sono stati pubblicati in occasione della Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH). Questi «modelli di DSUR» tengono conto dei diversi livelli di conoscenza concernenti un medicinale, a seconda che lo sponsor sia titolare o no dell'autorizzazione di immissione in commercio ⁽⁶⁸⁾.
128. La relazione dovrebbe presentare in allegato, le IRS disponibili all'inizio del periodo di notifica (si veda la sezione 7.2.3.2; si vedano anche le sezioni 2.6. e 3.20 della nota orientativa ICH E2F).
129. Le IRS disponibili all'inizio del periodo di notifica fungeranno da IRS nel corso dello stesso periodo ⁽⁶⁹⁾.
130. Gli eventuali cambiamenti significativi apportati alle IRS durante il periodo di notifica devono essere indicati nella relazione annuale sulla sicurezza ⁽⁷⁰⁾, ⁽⁷¹⁾. Inoltre, in questo caso, le IRS modificate dovrebbero essere presentate in allegato alla relazione ⁽⁷²⁾, oltre alle IRS disponibili all'inizio del periodo di notifica (vedi sopra). Nonostante i cambiamenti apportati alle IRS, le IRS disponibili all'inizio del periodo di notifica fungeranno da IRS nel corso dello stesso periodo ⁽⁷³⁾.

9. FUNZIONALITÀ DELL'EVCTM

9.1. Introduzione

131. L'EVCTM ha le seguenti finalità:

- mettere a disposizione una presentazione generale delle SUSAR che è opportuno prendere in considerazione per la sorveglianza delle sperimentazioni cliniche nell'insieme dell'UE e in ciascuno Stato membro
- semplificare la notifica alle autorità nazionali competenti mediante una notifica indiretta, in particolare nel caso di sperimentazioni multinazionali
- semplificare la comunicazione delle SUSAR tra le autorità nazionali competenti, la Commissione e l'Agenzia.

⁽⁶⁷⁾ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽⁶⁸⁾ <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

⁽⁶⁹⁾ Si veda la sezione 2.6. della nota orientativa ICH E2F.

⁽⁷⁰⁾ Si veda la sezione 3.4. della nota orientativa ICH E2F.

⁽⁷¹⁾ In linea generale, si tratta anche di modifiche sostanziali; si veda la sezione 3.4.3.b. delle linee guida dettagliate CT-1.

⁽⁷²⁾ Cfr. nota 69.

⁽⁷³⁾ Ciò significa che le IRS sulle quali si basa la relazione annuale possono non essere identiche alle IRS modificate sulle quali si basa la notifica SUSAR (si veda la sezione 7.2.3.2).

132. I dati contenuti nell'EVCTM non sono accessibili a soggetti diversi dalle autorità nazionali competenti, dall'Agenzia e dalla Commissione ⁽⁷⁴⁾.

133. L'EVCTM funziona sulla base di elenchi di selezione, di elenchi scorrevoli e di dizionari o codici o ancora testi generati automaticamente. Si ammette che alcuni dizionari non saranno disponibili in tutte le lingue ufficiali e potranno inizialmente essere consultabili solo in inglese. Le traduzioni dei dizionari saranno utilizzate solo quando gli autori di dizionari avranno reso disponibili le ultime versioni complete.

9.2. Funzionalità di base

134. Le funzionalità di base dell'EVCTM consentono:

- una notifica indiretta basata sulla versione attuale dei formati riconosciuti a livello internazionale;
- la produzione di relazioni specifiche che integrano metodi statistici di individuazione di segnali dotati di un'opzione di filtraggio primario per paese di origine, tipo di notifica, caratteristiche del medicinale, numero della base europea di dati sulle sperimentazioni cliniche EudraCT (numero EudraCT), organismo mittente (autorità nazionali competenti, sponsor), data di notifica;
- Domande concernenti
 - il numero di SUSAR notificate per uno o più medicinali sperimentali o sostanze attive
 - il numero di SUSAR notificate per categorie di età o per indicazione (se precisata) per uno o più medicinali sperimentali o sostanze attive

— il numero di SUSAR notificate per una sperimentazione clinica data sulla base di uno o più numeri EudraCT

— elenchi dettagliati di casi individuali di reazioni raggruppate a tutti i livelli di classificazione del MedDRA per uno o più medicinali sperimentali o sostanze attive

— relazioni di controllo di reazione statica per uno o più medicinali sperimentali o sostanze attive dati.

9.3. Funzionalità migliorate

135. Dopo le misure transitorie (sezione 7.4.1), l'EVCTM disporrà di funzionalità migliorate in collegamento con EudraCT e ciò consentirà alle autorità nazionali competenti di ricevere:

- messaggi regolari sulle nuove SUSAR relative a tutti i medicinali sperimentali/sperimentazioni cliniche importanti
- allarmi in materia di SUSAR importanti per gli Stati membri per alcuni tipi di reazioni, di sperimentazioni o di popolazioni, o in materia di medicinali sperimentali che presentano particolare interesse; e
- relazioni basate su una serie di sezioni pertinenti dell'ICH E2B e di EudraCT.

136. Saranno pubblicati in un altro documento requisiti tecnici particolareggiati e un programma di applicazione concernente le funzionalità migliorate.

⁽⁷⁴⁾ Si veda l'articolo 17, paragrafo 3, lettera a) della direttiva 2001/20/CE.