

I manuali SIFO

**Ricerca clinica e
farmacista ospedaliero
Insieme per essere competitivi
a livello europeo**



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie





Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

I manuali SIFO

Ricerca clinica e farmacista ospedaliero

**Insieme per essere competitivi
a livello europeo**

FARMACISTI GDL SIFO REGIONE LOMBARDIA

Referente del GdL

Anna Esposito

Daria Bettoni
Elisabetta Bucci detto Bussi
Sophia Elizabeth Campbell Davies
Paola Donde
Luisa Gervasio
Ester Guarnone
Giulia La Torre
Claudia Panico
Chiara Panciroli
Mariagrazia Piacenza
Giulia Rebagliati
Federica Taurasi
Andrea Zovi

Felice Accattatis
Vincenza Azzarra
Claudia Bacci
Valerio Dacrema
Roberto Langella
Ivana Lisotti
Maria Rita Magri
Teo Silvia
Francesca Vecchione

ISBN 978-8-86528-493-3

© 2019 by Edizioni Il Campano
Via Cavalca, 67, 56126 Pisa
Tel. 050 580722
info@edizioniilcampano.it
www.edizioniilcampano.it

Sommario

Prefazione	
di Anna Esposito e Marco Gambera.....	7
Indagine clinica del dispositivo medico con marchio CE.....	9
Introduzione al documento redatto dal GDL SIFO	
Sperimentazione Clinica	13
Indicazioni terapeutiche.....	17
Indagine clinica del dispositivo medico privo di marchio CE.....	27
Breve Focus sugli aggiornamenti normativi	
di impatto per il farmacista	33
La gestione del farmaco ai sensi del Decreto 7/9/2017	37
L'uso compassionevole di dispositivi medici senza autorizzazione	
CE per la destinazione d'uso richiesta	49

Prefazione

di Anna Esposito e Marco Gambera

Il ruolo della sperimentazione clinica e della ricerca ha subito profondi cambiamenti nel corso degli ultimi anni.

Il farmacista ospedaliero è un punto di riferimento in questa attività con un ruolo di Farmacista di Ricerca nella gestione tecnico-logistica dello studio sperimentale e di Farmacista Ricercatore nel promuovere studi sulla real life.

Il farmacista ospedaliero è da sempre componente del Comitato Etico come una figura sanitaria specialista per le sue competenze tecnico e scientifiche nonché responsabile della gestione del campione sperimentale.

Nel corso degli anni i cambiamenti normativi in atto (Regolamento Europeo 536/2004, Decreto 7/9/2017, Legge 11 gennaio 2018) hanno richiesto la formazione di figure professionali dedicate al tema della ricerca clinica al fine di garantire non solo i requisiti di qualità per la conduzione degli studi clinici secondo GCP ma anche per una maggiore attrazione del Paese Italia alla ricerca clinica e quindi di competitività a livello europeo.

Il GdL Sifo Regione Lombardia sulla Sperimentazione Clinica nel 2016 si costituisce per proporre dei percorsi uniformi in merito a problematiche comuni in ambito di ricerca clinica.

Nonostante il Decreto 21/12/2007 abbia delineato dal punto di vista normativo alcune tematiche già richiamate nel precedente Dl.vo 211 del 2003 emerge, ancora oggi, una notevole difficoltà nella più complessa classificazione dei farmaci sperimentali, spesso classificazione in capo allo Sponsor.

Questo è uno dei primi temi trattati e condivisi dal GdL; una interpretazione normativa sfocia inevitabilmente a difformità di valutazione dei protocolli clinici e di fattibilità a livello locale anche da un duplice punto di vista economico (fornitura e latenza di tempi di approvazioni degli studi promossi).

Nel corso del 2017 si è assistito anche ad un cambio normativo sempre

nell'ambito di ricerca clinica con il DM 7/9/2017 relativo alla Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.

Il GdL ha quindi proposto di raccogliere in un breve manuale la sintesi dei principali temi riguardanti la sperimentazione clinica, affrontando per ogni sezione aspetti normativi e tecnici a supporto di tutte le figure professionali chiamate ad operare in questo ambito .

I risultati del GdL sono stati presentati al Convegno del 21/02/2019 promosso da SIFO Regione Lombardia e ospite l'ASST Niguarda, ospedale dalla cura alla ricerca .

La ricerca clinica è in continua evoluzione sia dal punto di vista della ricerca intesa come nuovi modelli di studi (studi basket case, ombrello trials) per facilitare sempre più l'accesso alle terapie innovative o target sia dal punto normativo con l'obiettivo di uniformare, semplificare i processi a livello europeo e nazionale .

Riteniamo che solo investendo anche dal punto di vista professionale in figure sanitarie quali il farmacista ospedaliero si possa davvero puntare ad una competitività fortemente richiamata sia dalle Autorità Competenti degli Stati Membri che da sponsor e ricercatori .

Si ringraziano tutti i colleghi del GdL che hanno contribuito alla costituzione di questa rete di collaborazione permettendo di costruire delle basi per la creazione di percorsi uniformi nell'ambito della ricerca e alla pubblicazione del manuale quale strumento utile di informazione .

Indagine clinica del dispositivo medico con marchio CE

INTRODUZIONE

L'avvio di una indagine clinica con dispositivo medico con marchio CE con destinazione d'uso conforme alla marcatura da parte di Promotori (quali fabbricanti, mandatari, altri soggetti) deve essere comunicata al Ministero della Salute.

La valutazione clinica post market, continua dopo la fase pre-commercializzazione, per la conferma della sicurezza e delle prestazioni del dispositivo medico, dell'accettabilità del rapporto rischio beneficio e della identificazione di eventuali rischi che possono emergere dall'impiego del prodotto.

MODALITÀ DI INVIO DELL'AVVIO DELLA INDAGINE CLINICA

L'invio della comunicazione deve essere fatta utilizzando i moduli di "Comunicazione di avvio di indagini cliniche post market".

Si tratta di un modulo elettronico presente sul sito del Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it>).

L'invio del modulo può avvenire quando:

- è stato acquisito il parere favorevole dei Comitato Etici di ogni centro clinico;
- il Dispositivo Medico o i Dispositivi Medici oggetto di indagine clinica devono essere utilizzati secondo la destinazione d'uso prevista e valutata ai fine della marcatura CE.

Non devono essere comunicati i dispositivi medici recanti marcatura CE e classificati come IVD (Dispositivi medici per Diagnostici in Vitro).

L'obiettivo dell'invio della comunicazione relativa all'avvio della indagine clinica è di raccogliere i dati e istituire un osservatorio per il monitoraggio delle indagini avviate e la successiva divulgazione delle informazioni.

Per queste indagini cliniche non è previsto nessun tipo di autorizzazione da parte del Ministero della Salute concernente l'avvio della sperimentazione o la valutazione della idoneità delle strutture presso le quali tali indagini possono essere svolte.

INFORMAZIONI CONTENUTE NEL MODULO DI “COMUNICAZIONE DI AVVIO DI INDAGINE CLINICHE POST MARKET”

Il modulo elettronico è costituito da cinque sezioni:

- Dati Responsabile della Comunicazione;
- Dati Promotore;
- Dati Centri Clinici;
- Dati Dispositivi;
- Dati Indagine.

L'invio del modulo può avvenire mediante:

- PEC (dgfdm@postacert.sanita.it);
- MAIL con firma elettronica del documento PDF generato (dgfdm@postacert.sanita.it);
- Invio tramite raccomandata (Ministero della Salute - Dipartimento dell'Innovazione Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici - Ufficio VI - Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma).

Tutte le informazioni sono contenute nel manuale pdf “Guida alla compilazione e all'invio della comunicazione” disponibile al sito <http://www.salute.gov.it/>.

Il promotore si impegna a informare il Ministero della Salute in merito a: data di conclusione dell'indagine clinica, di una eventuale interruzione, e dei risultati raggiunti.

ASPETTI RELATIVI LA RICEZIONE DEL DISPOSITIVI MEDICO CON MARCHIO CE

Qualora per l'indagine clinica siano fornite attrezzature o apparecchiature elettromedicali in comodato d'uso viene richiesta l'acquisizione del parere da parte della struttura di Ingegneria Clinica.

Qualora si tratti di introduzione di un nuovo dispositivo può essere richiesto allo sperimentatore documentazione aggiuntiva che permetta di valutare la fattibilità locale e la motivazione per la quale si introduce l'uso di un nuovo dispositivo medico rispetto a quelli già in dotazione fornendo indicazioni in merito alle caratteristiche e alle proprietà tecnologiche rispetto ai dispositivi medici già in uso.

VIGILANZA

In caso di incidenti eventualmente occorsi durante l'indagine clinica post-market, le relative segnalazioni devono essere inoltrate all'Ufficio V (Vigilanza dispositivi medici) della DGDFSC del Ministero della salute, secondo le modalità previste dalla **Meddev 2.12-1** (http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1256&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza).

NORMATIVA DI RIFERIMENTO

- Decreto Legislativo 46/97 e s.m.i., art. 14, comma 8.
- Decreto Legislativo 507/92 e s.m.i., art. 7, comma 7.

Introduzione al documento redatto dal GDL SIFO Sperimentazione Clinica

La gestione del campione sperimentale e l'evoluzione normativa in ambito della sperimentazione clinica nella sua complessità, ha richiesto un continuo confronto nella modalità di operare e affrontare tematiche non ancora completamente assolve dalla normativa in vigore tali da portare a livello di Regione Lombardia alla costituzione di un gruppo di lavoro dedicato sulla sperimentazione clinica a livello della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO).

Il farmacista ospedaliero, oltre al ruolo istituzionale di componente del Comitato Etico come esperto del farmaco e del dispositivo medico che mette a disposizione le proprie conoscenze tecniche e legislative, è chiamato a svolgere attività nell'ambito della ricerca clinica che non riguardano solo gli aspetti di ricezione, registrazione, corretta conservazione e inoltro del campione sperimentale allo sperimentatore come richiamato dal decreto del Ministero della Salute del 21/12/2007 (art. 7), ma è una figura professionale di supporto allo sperimentatore e a tutte le strutture aziendali coinvolte nell'ambito della ricerca clinica, agli Sponsor e alle Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO).

Il farmacista ospedaliero ha il compito di garantire che il prodotto oggetto di sperimentazione sia gestito in accordo alle GCP (dalla fase di ricezione alla fase finale di allestimento e consegna a reparto), si assicura che tutti gli attori coinvolti nella ricerca ricevano costante e adeguata formazione e informazione in merito ai principi di normativa vigente e aggiornamenti in merito ai trials in corso presso le rispettive strutture aziendali, partecipa attivamente alle visite di selezione dei centri, alle visite di monitoraggio e agli Audit e ispezioni GCP.

Il farmacista ospedaliero è stato altresì coinvolto nei percorsi per l'autocertificazione per la sperimentazione di Fase 1 dei centri clinici e dei laboratori.

Nel percorso di autocertificazione il farmacista mettendo a disposizione

le proprie conoscenze ha contribuito alla regolamentazione di tutti i processi; requisito indispensabile e fondamentale affinché l'ispezione di sistema in relazione ai requisiti minimi previsti dalla Determina n. 809/2015 sia svolta con successo.

Non da ultimo è chiamato a collaborare con gli sperimentatori nelle fasi di progettazione studi, bandi AIFA e bandi del Ministero della Salute, condividendo tutti i percorsi e processi previsti dalle normative inerenti la ricerca clinica affinché venga assicurata la qualità del dato e la sicurezza dei pazienti a garanzia della stessa sperimentazione.

Il gruppo di lavoro istituito a fine 2016 ha raccolto e condiviso le principali tematiche che, ad oggi, richiedono un approfondimento affinché possano essere trovate soluzioni omogenee di comportamento in attesa che alcuni aspetti possano trovare un unico accordo con l'entrata in vigore del Regolamento Europeo sulla Sperimentazione Clinica (*EU Regulation 536/2014 on Clinical Trials*).

Il primo aspetto analizzato dal gruppo di lavoro è stato l'approfondimento in merito all'applicazione della attuale normativa (Decreto del 21/12/2007) riguardante la classificazione dei prodotti in ambito di sperimentazione (sia per le sperimentazioni commerciali che non commerciali) quali: *IMP, PeIMP, NIMP*.

Tale classificazione resta ad oggi uno degli aspetti da approfondire in quanto spesso oggetto, non solo di interpretazione di applicazione normativa, ma di altri meccanismi che sottendono a tali classificazioni e che impattano non solo sulla corretta assegnazione di oneri a carico del sistema sanitario ma anche di applicazione nella pratica clinica. Spesso la classificazione è in capo al solo sponsor della sperimentazione che, laddove operi in un contesto internazionale, rende ancora più difficile un confronto.

In questo contesto molto ci si attende dal Regolamento Europeo che meglio potrà definire questi aspetti semplificando le analisi di fattibilità locale che sono altresì determinate dall'attuale classificazione e dagli accordi negoziali tra Principal Investigator e Sponsor.

In una fase successiva si è condiviso di produrre un documento tecnico approfondendo alcune tematiche a supporto delle attività che il farmacista ospedaliero è chiamato a svolgere quotidianamente rendendo questo documento uno strumento non solo di riferimento normativo ma anche un mezzo dove poter trovare sintetizzati suggerimenti e/o informazioni aggiuntive ricavati dalla operatività dei singoli professionisti.

Il documento ha voluto considerare principalmente aspetti di gestione del campione sperimentale in ambito di sperimentazione per "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", "Indagini cliniche con dispositivi con e senza marchio CE", "Aspetti di farmacovigilanza", e infine una sintesi generale inerente i recenti sviluppi normativi quali: Fast Track, Regolamento Europeo, requisiti minimi dei centri clinici e dei laboratori per sperimentazioni di Fase I e linea guida europea di riferimento per una corretta classificazione della tipologia di sperimentazione (interventistica o non) presentata da sperimentatori nell'ambito della ricerca sostanzialmente di tipo non commerciale (Decreto 17/12/2004).

Il documento ha affrontato gli argomenti sopra elencati sviluppando per ogni tematica il medesimo approccio di valutazione e approfondimento, rendendo disponibili non solo i riferimenti normativi recenti ma anche le *faq* presenti, per le tematiche approfondite, nel sito web AIFA.

Il lavoro fin qui svolto, derivante dal confronto quotidiano, ha permesso di vedere i diversi professionisti allineati nella esigenza comune di condividere dei percorsi omogenei che ci vedano uniformi nelle scelte e nella presentazione di specifiche *unmeet questions* verso tutte le figure professionali (Aziende farmaceutiche, Sponsor, CRO, Istituzioni) che sono coinvolte in questo ampio tema della sperimentazione clinica.

Aspetti di Farmacovigilanza

ALCUNE DEFINIZIONI

AE - 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.

SAE - Evento avverso serio

Qualsiasi evento avverso 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 in ospedale, determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

ADR - Reazione avversa

Qualsiasi reazione dannosa e indesiderata ad un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata sulla base almeno di una possibilità ragionevole di correlazione causale tra prodotto medicinale ed evento avverso.

SUSAR - Sospetta e inattesa reazione avversa seria

Una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o nella scheda delle caratteristiche del prodotto, nel caso di un prodotto autorizzato).

IMP

Prodotto medicinale sperimentale.

NIMP

Prodotto medicinale non sperimentale.

ReT_NIMP

NIMP che comunque verrebbe somministrato ai pazienti anche se questi ultimi non fossero stati inclusi nella sperimentazione.

Pe-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.

CRF - Case Report Form o Scheda Raccolta Dati

Scheda cartacea o elettronica, progettata per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo relativamente a ciascun partecipante alla studio clinico.

DSUR - Development Safety Update Reports o Rapporti periodici sulla sicurezza dello sviluppo

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.

L'evento avverso diviene "**reazione avversa**" se viene dimostrato, da parte dello sperimentatore o del promotore dello studio, il nesso di causalità tra evento avverso e **IMP**. In tale ambito si valuta non solo il Causality Assessment ma anche se l'evento è "atteso" o "non atteso" rispetto al documento di riferimento indicato nel protocollo dello studio (Dossier per lo sperimentatore se trattasi di un farmaco non autorizzato al commercio oppure RCP nel caso di un farmaco dotato di AIC).

Per un **SAE** si valutano anche i criteri di "**seriousness**". Tali criteri sono necessari per stabilire se la reazione o l'evento avverso riscontrati sono da definire gravi.

CAMPO DI APPLICAZIONE

Sperimentazione interventistica

Qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici e farmacologici e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, in Italia o in altri Stati membri dell'Unione Europea ed extraeuropei.

Sperimentazione non interventistica o studio osservazionale

Uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione al commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un **protocollo** di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici.

Farmaci ad uso compassionevole o EAP (Expanded Access Program)

Il D.M 8 Maggio 2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", disciplina in Italia l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali, per un uso al di fuori della sperimentazione clinica, a pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche.

Le ADR provenienti da *sperimentazioni cliniche interventistiche* condotte in Italia con prodotti medicinali per uso umano, vengono raccolte e notificate dai singoli sperimentatori e dal promotore della sperimentazione. Tale sistema di notifica non viene applicato agli *studi osservazionali*, per i quali le ADR devono essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee post-marketing.

Tutte le SUSAR verificatesi sul territorio italiano nel corso della speri-

mentazione clinica, devono essere trasmesse al **Comitato etico** che ha espresso il parere unico favorevole, i DSUR invece devono essere inviati a tutti i Comitati Etici coinvolti nella sperimentazione.

Il SAE viene notificato dallo Sperimentatore al Promotore entro 24 ore da quando ne è venuto a conoscenza. Viene notificato qualsiasi SAE, a eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo Sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notifica immediata. Alla notifica immediata devono seguire dettagliate relazioni scritte.

L'AIFA e il *Comitato Etico* che esprime il parere unico si raccordano sulle questioni inerenti il monitoraggio della sicurezza, ove necessario. I Comitati Etici collaboratori possono comunicare al *Comitato Etico* che esprime il parere unico eventuali osservazioni sulle questioni inerenti la sicurezza.

Dal 31 gennaio 2014 è resa obbligatoria la registrazione ad Eudravigilance per l'adempimento agli obblighi di legge inerenti la segnalazione delle SUSAR e pertanto, a decorrere dal 1° febbraio 2014, i Promotori, o le organizzazioni a contratto da questi delegate, sono tenuti ad inviare le SUSAR esclusivamente ad Eudravigilance Clinical Trial Module (EVCTM).

Contestualmente, a far data dal 1° febbraio 2014, la casella di Posta Elettronica Certificata (PEC) susar_ita@aifa.malcert.it è stata definitivamente chiusa.

Resta invariata per i Promotori delle sperimentazioni cliniche interventistiche, o le organizzazioni di ricerca a contratto da queste delegate, la modalità di trasmissione dei DSUR annuali ad AIFA, tramite Posta Elettronica Certificata (PEC) dsur_ita@aifa.malcert.it.

A seconda se si parli di IMP o di ReT-NIMPs o PeIMPs gli obblighi regolatori in materia di farmacovigilanza cambiano:

- IMP: le reazioni avverse correlate agli IMP devono essere processate secondo quanto previsto dal D.Lgs. 211/2003; quindi sarà il promotore a notificare all'Autorità competente e al Comitato Etico le SUSAR.
- ReT-NIMPs: le reazioni avverse correlate ai ReT-NIMPs devono essere processate secondo quanto previsto dal D.Lgs. 219/2006 e Direttiva 2010/84. Quindi sarà lo sperimentatore in qualità di ope-

ratore sanitario a inviare qualsiasi sospetta reazione avverse (grave e non) all'autorità competente e nello specifico al Responsabile di FV della struttura sanitaria di appartenenza.

- Pe-IMPs: le reazioni avverse correlate ai Pe-IMPs devono essere processate secondo quanto previsto dal D.Lgs. 211/2003; quindi sarà il promotore a notificare all'Autorità competente e al Comitato Etico le SUSAR.

Quindi, tutto ciò che è definito nel protocollo dello studio come IMP o Pe-IMPs non deve essere inserito né nei Registri 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), visualizzabile anche da AIFA.

L'Investigator Brochure (IB) e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) costituiscono i documenti di riferimento per lo sperimentatore nel caso in cui l'IMP non abbia ancora l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) oppure abbia ottenuto l'AIC in un Paese dell'Unione Europea.

SEGNALAZIONE E NOTIFICA

Lo sperimentatore ha il compito di inviare la descrizione dettagliata delle SUSAR al promotore dello studio entro 24 ore in formato CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) (fig. 1).

È inoltre di fondamentale importanza che tutte le ADR vengano raccolte nelle apposite Schede di Raccolta Dati (CRF) per ciascun soggetto.

Lo sperimentatore notifica immediatamente al promotore della sperimentazione qualsiasi evento avverso serio (SAE), ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notifica immediata; a questa notifica seguono dettagliate relazioni scritte.

Tutte le SUSAR verificatesi sul territorio italiano nel corso della sperimentazione clinica devono essere trasmesse, oltre che al promotore, al Comitato Etico che ha espresso il parere unico favorevole. L'AIFA e il Comitato Etico, che esprime il parere unico, si ricordano sulle questioni

inerenti il monitoraggio della sicurezza, ove necessario. I Comitati Etici collaboratori possono comunicare al Comitato Etico che esprime il parere unico eventuali osservazioni sulle questioni inerenti la sicurezza. In caso di decesso notificato di un soggetto, lo sperimentatore ne dà comunicazione al promotore della sperimentazione clinica e al Comitato Etico fornendo ogni informazione aggiuntiva richiesta.

CIOMS FORM											
SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT											
CONTROL No : 40054-0074-3 (1)											
I. REACTION INFORMATION											
1. PATIENT CODE	2a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-a. REACTION ONSET			8-12. CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION	
		Day	Month	Year			Day	Month	Year		
3-8	BELGIUM	24	04	1955	56 years	F	27	01	2013	<input checked="" type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> CONGENITAL ANOMALY <input type="checkbox"/> OTHER MEDICALLY IMPORTANT CONDITION	
7+13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant test/lab data) SUDDEN DEATH (Sudden death [30042434]) - Fatal This report was received from an investigator participating in EORTC clinical trial study: 40054 (PETACC-4) and refers to a 56 years old female subject, with diagnosed Rectal cancer. The world wide case ID of this case is: BE-EORTC-40054-0074-3. The 56 years old female subject had a significant past medical history of heart failure (after transfusion of packed cells) for which she was hospitalized from 16/01/2012 to 18/01/2012. Cardiopulmonary investigation was reassuring. The subject presented with SUDDEN DEATH on 27/01/2012. The investigator considered this case as serious as event met the seriousness criteria of death. The subject received the following multimodal therapy: First administration of Irinotecan on 24/08/2011, Radiotherapy on 24/08/2011, Surgery on 15/11/2011. Last administration prior to onset of SAE of Irinotecan (1500 mg) on 27/01/2012, Radiotherapy (3.8 Gy) on 29/08/2011, Surgery on 15/11/2011. See end of event in appendix											
II. STUDY TREATMENT INFORMATION											
14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name) See appendix						20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG ? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> NA					
15. DAILY DOSE(S) See appendix				16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION See appendix				21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION ? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> NA			
17. INDICATION(S) FOR USE See appendix						18. THERAPY DATES (from/to) See appendix					
						19. THERAPY DURATION See appendix					
III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY											
22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction) See appendix											
23. RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.) See appendix											
IV. REPORTER INFORMATION											
24a. NAME AND ADDRESS EORTC Avenue E. Mounier 83, box 11 Brussels 1200 BELGIUM						24b. CONTROL NO EUDRACT No : 2006-006532-21 Study No : 40054 Center No : 331 Patient No : 3374					
24c. DATE RECEIVED 10/02/2012						24d. REPORT SOURCE <input checked="" type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL					
DATE OF THIS REPORT 10/02/2012						25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input checked="" type="checkbox"/> FOLLOW-UP					

Fig. 1. CIOMS Form.

Tempi di invio delle SUSAR ai C.E. e a Eudravigilance (EVCTM)

- SUSAR: 15 giorni
- SUSAR fatali o life-threatening: 7 giorni
- Follow-up: 8 giorni

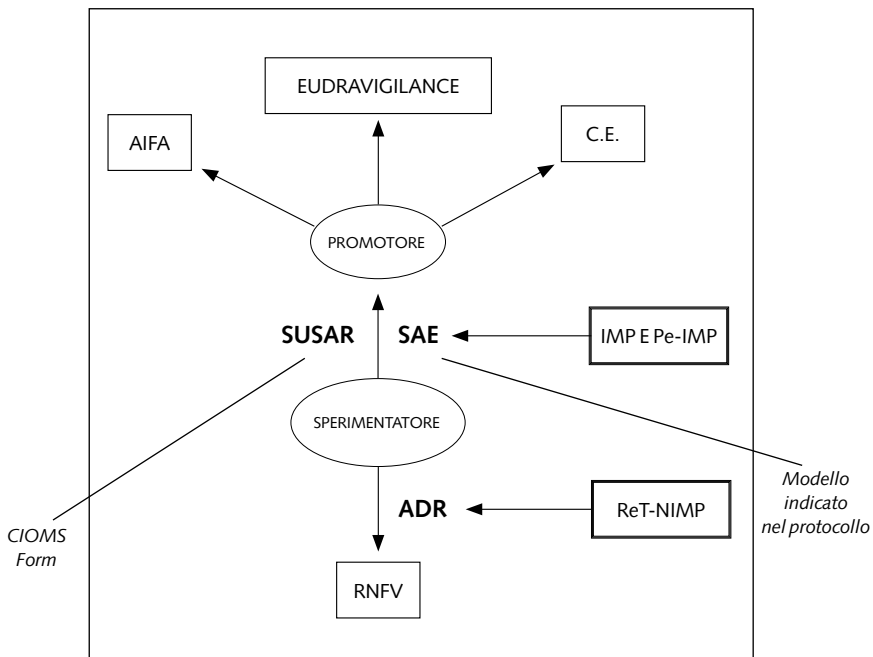


Fig. 2. Flow-chart di gestione SAE, SUSAR, ADR

Tabella 1. *Piano delle attività*

LA FARMACOVIGILANZA	FARMACI IN SPERIMENTAZIONE CLINICA CON SPONSOR Regolamento 536/2014; D.Lgs. 211/03 artt. 16-17-18; Determinazione n. 9 AIFA 20/09/2012 (Linea guida CT-3; Linea guida ICH E2F)	FARMACI IN STUDI CLINICI Condotti ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria (Decreto 17/12/2004) (Studi no profit)
COSA segnalare	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospetti di reazioni avverse serie inattese (SUSAR - Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction). 2. Gli eventi avversi gravi (SAE - Serious Adverse Event). 3. Eventi avversi non gravi (NSAE) e/o risultati anomali di laboratorio. 4. Gli eventi avversi gravi (SAE - Serious Adverse Event) subiti da un soggetto dopo la fine del trattamento qualora lo sperimentatore ne venga a conoscenza. 	
CHI segnala	Sperimentatore	
MODALITÀ	<ul style="list-style-type: none"> • Nel caso 1 con Modulo CIOMS (Council for International Organisation of Medical Sciences). • Nel caso 2-3-4 attraverso modello indicato dal protocollo. 	
A CHI segnala	<p>Al Promotore della sperimentazione (Sponsor) che poi notifica la segnalazione all'Autorità competente.</p>	<p><i>Nel caso di monocentriche o multicentriche nelle quali Ente è centro coordinatore:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Al responsabile di Farmacovigilanza (in veste di Promotore) e/o Servizio di Farmacia che trasmette la scheda all'Autorità competente (Eudravigilance) e al Comitato Etico che ha espresso parere unico. <p><i>Nel caso di multicentriche nelle quali Ente è centro partecipante:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Al Promotore dello studio no profit.
TEMPI	<p>Nel caso 1 e 2: notifica immediata entro le 24 ore dopo che si è venuti a conoscenza, per tutti gli eventi seri indesiderati ad eccezione di quelli per i quali il protocollo non richiede un obbligo di notifica immediata che rimane comunque entro un termine adeguato considerando la specificità della sperimentazione e dell'evento avverso serio, nonché di eventuali indicazioni del protocollo o del dossier dello sperimentatore.</p> <p>Informazioni di follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUSARs fatali o che mettano in pericolo di vita entro 15 gg dalla segnalazione. • Tutte le altre SUSAR: appena possibile. 	

RIFERIMENTI NORMATIVI

- Direttiva 2001/20/CE.
- Decreto Legislativo 211/2003.
- Decreto Legislativo 219/2006.
- Regolamento UE 536/2014.

Indagine clinica del dispositivo medico privo di marchio CE

INTRODUZIONE

L'Indagine clinica con dispositivo senza marchio CE può riguardare un dispositivo medico:

- Privo di marcatura CE.
- Provvisto di marcatura CE, ma utilizzato per una indicazione d'uso diversa da quella per la quale è stato ottenuto il marchio CE.
- Provvisto di marcatura CE, ma modificato nella struttura e la sua modifica influisce sulla sicurezza clinica e/o sulle prestazioni in misura tale da comportare una revisione del rischio.

La struttura dove può essere svolta l'indagine clinica e la notifica al Ministero della Salute può essere differente e dipende dalla classe del dispositivo medico, dalle caratteristiche del dispositivo in termini di "impiantabili" e "invasivi a lungo termine" (rif. DM 12 marzo 2013; DM 25 giugno 2014).

NOTIFICA AL MINISTERO DELLA SALUTE DELLA INDAGINE CLINICA

Il promotore deve trasmettere la notifica al Ministero della Salute deve essere trasmessa almeno 60 giorni della data prevista di avvio della indagine clinica.

QUALI ECCEZIONI AI TERMINI DEI 60 GIORNI?

Dispositivi medici appartenenti alle classi I, IIa, IIb esclusi i dispositivi impiantabili e invasivi a lungo termine.

Possono essere avviati prima della scadenza dei 60 giorni purché il Promotore sia in possesso del parere del Comitato Etico o dei Comitati Etici competenti.

STRUTTURE PARTECIPANTI PER CLASSE DI DISPOSITIVO

- Le indagini cliniche *con i dispositivi medici senza marchio CE appartenenti alla classe III, e alle classi IIa e IIb impiantabili e invasivi a lungo termine* possono essere svolte nelle strutture elencate nel Decreto Ministeriale 12 marzo 2013, art. 2.
- Le indagini cliniche *con i dispositivi medici senza marchio CE appartenenti alla classe I, IIa e IIb, esclusi i dispositivi impiantabili e invasivi a lungo termine* possono essere svolte nelle strutture elencate nel Decreto Ministeriale 12 marzo 2013, art.3.
- Le indagini cliniche *con i dispositivi medici senza marchio CE impiantabili attivi* possono essere svolte nelle strutture elencate nel Decreto Ministeriale 25 giugno 2014, art. 2, commi 1 e 2.

INFORMAZIONI CONTENUTE NELLA NOTIFICA AL MINISTERO DELLA SALUTE

La notifica deve comprendere i seguenti aspetti:

- notifica di indagine clinica con dispositivo medico/dispositivo medico impiantabile attivo;
- ricevuta di versamento della tariffa prevista;
- documentazione relativa al legale rappresentante del fabbricante o del mandatario (punto 2.6 della circolare 2 agosto 2011);
- dichiarazione del fabbricante;
- procura, nel caso di soggetti delegati;
- copia del parere del Comitato etico del centro clinico coinvolto ovvero dichiarazione di avvenuta richiesta di parere al Comitato stesso; Il parere del Comitato Etico deve essere trasmesso al Ministero della Salute quando disponibile. Lo sponsor presenta contestualmente la notifica di indagine clinica pre market al Ministero della Salute e al Comitato Etico;

- modello riassuntivo per la richiesta di valutazione delle indagini cliniche con dispositivi medici (d.m.);
- istruzioni sull'uso del dispositivo con inclusa l'indicazione "destinato esclusivamente ad indagine clinica";
- protocollo clinico;
- curriculum vitae dello sperimentatore principale contenente informazioni sulle attività di sperimentazione clinica svolta e sull'esperienza clinica di utilizzo di dispositivi medici appartenenti alla stessa tipologia e classe del dispositivo oggetto dell'indagine notificata;
- dichiarazione del direttore della unità operativa dove si svolgerà la sperimentazione concernente le attività di sperimentazione clinica e l'attività clinica ivi coinvolta con particolare riguardo all'impiego di dispositivi medici appartenenti alla stessa tipologia e classe del dispositivo oggetto dell'indagine notificata.

Al fine di comprovare il possesso degli specifici requisiti e condizioni, diversi a seconda della tipologia di dispositivo medico sperimentale e della struttura sanitaria, si rimanda ai relativi decreti ministeriali.

Per dispositivi appartenenti alla classe III, dispositivi impiantabili compresi quelli attivi e dispositivi invasivi a lungo termine appartenenti alle classi IIa e IIb devono essere trasmessi inoltre:

- Clinical Investigator's Brochure;
- documentazione relativa all'analisi dei rischi ed elenco delle norme applicate, nonché descrizione delle soluzioni adottate per soddisfare i requisiti essenziali.

Per dispositivi appartenenti alla classe I, alle classi IIa e IIb diversi dai precedenti deve essere trasmessa inoltre:

- dichiarazione comprovante l'avvenuta valutazione dei rischi e le misure intraprese per minimizzare gli stessi.

La notifica può essere inviata mediante:

- **Posta tradizionale:**
Ufficio destinatario: Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del servizio Farmaceutico (DGDMF) - Ufficio 6 Sperimentazione clinica dei dispositivi medici
Indirizzo destinatario: Viale G. Ribotta, 5 00144 Roma
Istruzioni aggiuntive: Raccomandata con ricevuta di ritorno.
Indicare in oggetto il codice.
- **PEC:**
Indirizzo. dgfdm@postacert.sanita.it
Oggetto: DM-SC-ICPRE
- **Email:**
Indirizzo. dgfdm@postacert.sanita.it
Oggetto: DM-SC-ICPRE

TERMINI DI NOTIFICA

Il termine dei 60 gg. previsto per la valutazione della notifica da parte del Ministero della Salute, viene interrotto in caso di richiesta da parte dell'Ufficio di documentazione integrativa (di carattere amministrativo, tecnico-scientifica) e inizia a decorrere nuovamente al ricevimento della documentazione. Il mancato ricevimento della documentazione o dei chiarimenti richiesti entro 90 gg., verrà considerato come rinuncia, da parte dello sponsor, allo svolgimento della indagine clinica.

L'autorizzazione allo svolgimento dell'indagine clinica viene comunicata allo sponsor con nota scritta.

È previsto comunque il silenzio-assenso alla scadenza dei 60 gg. che si applica qualora il Ministero non abbia comunicato alcuna nota allo sponsor.

VIGILANZA

Tutti gli eventi avversi gravi che si registrano nel corso dell'indagine vanno segnalati al Ministero della Salute e ai Comitati Etici.

La MEDDEV 2.7.3 fornisce le definizioni di SAE per le indagini cliniche pre market. Indica le modalità di segnalazione e la relativa tempistica e fornisce un modello excel da utilizzare.

Il Ministero della Salute raccomanda di inviare le segnalazioni secondo quanto previsto dalla MEDDEV 2.7.3. mediante modello excel che va inviato all'Ufficio VI della DGDMF del Ministero della Salute

NORMATIVA DI RIFERIMENTO

- D.Lgs. 507/92 e s.m.i., art. 7 commi da 1 a 6 e commi 8 e 9 e allegati 6 e 7. Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi.
- D.Lgs. 46/97 e s.m.i., art. 14 commi da 1 a 7 e commi 9 e 10 e allegati VIII e X. Attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici.
- Decreto ministeriale 26 gennaio 2005 Determinazione delle tariffe per le attività effettuate dal Ministero della Salute finalizzate all'autorizzazione per lo svolgimento delle indagini cliniche ai sensi dell'art. 14 del Decreto legislativo 24 febbraio 1997 n. 46 e dell'art. 7 del Decreto legislativo 14 dicembre 1992 n. 507.
- Decreto ministeriale 2 agosto 2005. Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici.
- Circolare 2 agosto 2011. Chiarimenti sulle "Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici".
- D.Lgs. n. 37 del 25 gennaio 2010. Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi.
- D.Lgs. 502/92, art. 4 e art. 9-bis. Riordino della disciplina in materia sanitaria.
- Legge 833/78, art. 41. Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale.

- Decreto del Ministero della Sanità 29 gennaio 1992. Elenco delle alte specialità e fissazione dei requisiti necessari alle strutture sanitarie per l'esercizio delle attività di alta specialità.
- Decreto del Ministero della Salute 7 agosto 2012. Aggiornamento degli importi delle tariffe e dei diritti per le prestazioni rese a richiesta e utilità di soggetti interessati.
- Decreto Ministeriale 12 marzo 2013. Limiti, condizioni e strutture presso cui è possibile effettuare indagini cliniche di dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 14 del decreto legislativo 24 febbraio 1997, numero 46 e successive modificazioni
- Decreto del Ministro della Salute 8 febbraio 2013. Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici. G.U. Serie Generale, n. 96 del 24 aprile 2013.
- Decreto del Ministro della Salute 25 giugno 2014. Modalità, procedure e condizioni per lo svolgimento delle indagini cliniche con dispositivi medici impiantabili attivi ai sensi dell'art. 7, comma 6, del D.Lgs. 14 dicembre 1992, n. 507 e successive modificazioni.

Breve Focus

sugli aggiornamenti normativi di impatto per il farmacista

FAST TRACK PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI FARMACI E DEI DISPOSITIVI MEDICI (MINISTERO DELLA SALUTE)

Fast Track, è un progetto di attuazione di una procedura veloce per la valutazione delle sperimentazioni cliniche.

Lo scopo del progetto è assicurare un processo armonico che garantisca massima efficienza, trasparenza e programmazione delle tempistiche necessarie per la valutazione e l'avvio delle sperimentazioni, rendendo il sistema Italia maggiormente attrattivo e competitivo.

I punti chiave del progetto sono:

- tempi certi e misurabili secondo quanto riportato nel progetto sia per Promotore che Autorità Competente e Comitato Etico;
- definizione del contratto economico entro 3 giorni dal parere del CE.

REGOLAMENTO EUROPEO

Le principali novità introdotte dal Regolamento Europeo possono essere così sintetizzate:

- Un unico portale per la domanda di autorizzazione.
- Una procedura di valutazione coordinata e definizione di tempi certi di autorizzazione.
- Introduzione di nuovi concetti tra cui il concetto di Sperimentazione Clinica "a basso livello di intervento", ossia una sperimentazione clinica che preveda che i medicinali sperimentali siano autorizzati, in base al protocollo i medicinali sono autorizzati in accordo all'AIC, le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo oneri e rischi aggiuntivi minimi rispetto a quanto avviene nella pratica clinica.

- Nuove norme sulla acquisizione del consenso informato.
- Possibilità di co-sponsorizzazione.
- Scelta di uno stato membro relatore che valuterà gli elementi comuni, mentre gli stati membri interessati valuteranno quelli di competenza nazionale
- AIFA introduce un progetto pilota VHP (Voluntary Harmonization Procedure) per la valutazione congiunta degli studi tra AIFA e CE. È un progetto, su base volontaria, che testa un modello di valutazione congiunta coordinata al fine di evidenziare criticità. La procedura si applica agli studi clinici di fase I-IV.

FASE 1

(Nuovi requisiti per gli studi clinici di fase 1-determina 809/2015)

- Necessità di elaborare procedure e condividere processi e percorsi con il centro che si è autocertificato per sperimentazioni di Fase 1.
- Predisposizione dell'organigramma e del funzionigramma relativo alla persone coinvolte negli studi clinici di Fase 1.
- Conoscenza della GCP e della normativa applicata in ambito di sperimentazione clinica.
- Conoscenza della disponibilità di antidoti per IMP in corso di studio negli studi clinici di Fase 1.
- Attività di formazione/informazione costante anche in merito alle GCP.
- Percorsi da adottare per la sorveglianza dei controlli delle apparecchiature e dei locali in uso per la sperimentazione clinica di Fase 1.
- Verifica e condivisione dei percorsi relativi alla gestione dei Rifiuti Sanitari (attività di smaltimento dei campioni sperimentali).

Link a supporto:

- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/node/19695>
- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/fase-i>

ISPEZIONI GCP ALLA FARMACIA

L'ispezione alla farmacia ha principalmente lo scopo di:

- Verificare che i locali, le attrezzature e il personale siano adeguati allo scopo.
- Verificare che le modalità di gestione dei farmaci sperimentali siano condotte in accordo alle GCP, esaminando le relative registrazioni, cartacee e/o informatiche.
- Verificare che, per tale gestione, siano presenti procedure operative standard e/o documenti operativi.

In particolare verranno verificate:

- Lo stato autorizzativo della sperimentazione al momento dell'arrivo del farmaco sperimentale.
- La tracciabilità documentale del farmaco sperimentale (modalità di ricezione, distribuzione, restituzione, distruzione).
- La corretta conservazione del farmaco sperimentale.
- Le procedure e la documentazione per l'effettuazione di operazioni sul farmaco sperimentale, nei casi consentiti dalla norma (confezionamento, etichettatura, mascheramento, etc.).

Link a supporto:

- <http://www.aifa.gov.it/content/prodotto-sperimentazione-imp> (in particolare per aspetti relativi alla definizione dell'IMP-PeIMP-NIMP, procedure di etichettatura del farmaco sperimentale, importazione, procedure di distruzione).

LINEE GUIDA PER LA DEFINIZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA INTERVENTISTICA

Nell'ambito della sperimentazione clinica interventistica con medicinali è compito del Promotore classificare lo studio correttamente anche per i successivi adempimenti previsti dalla normativa vigente.

Un riferimento, per una corretta definizione, è l'Annex del documento Q&A della Commissione Europea "The Rules governing Medicinal Products in the European Union" - volume 10 - Guidance Documents applying to Clinical Trials (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/ctqa_v11.pdf).

La gestione del farmaco ai sensi del Decreto 7/9/2017

INTRODUZIONE

La richiesta di autorizzazione all'uso del medicinale per uso compassionevole è possibile per il trattamento di pazienti affetti da patologia grave, malattia rara, tumore raro, o in condizioni di pericolo di vita, per i quali non ci sono valide alternative terapeutiche o che non possono essere inclusi in una sperimentazione, o, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa.

Condizioni da rispettate sono:

- il medicinale è già oggetto, nella medesima indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali in corso o conclusi di fase III o solo in casi di particolari malattie che pongono il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase II;
- i dati disponibili di tali studi siano sufficienti per formulare un parere favorevole sia sull'efficacia sia sulla tollerabilità;
- essere provvisti di Certificazione di produzione secondo le norme GMP;
- in casi di malattia rara o tumori rari, devono essere disponibili studi di Fase I, già conclusi, e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione in indicazioni anche diverse per le quali si richiede l'uso compassionevole. In questi casi la possibilità di ottenere beneficio dal medicinale si deve basare sul meccanismo d'azione e sugli effetti farmacodinamici del medicinale.

La richiesta può riguardare:

- un singolo paziente NON trattato in studi clinici per uso nominale o nell'ambito di programmi terapeutici;

- pazienti che hanno precedentemente partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza tale da richiederne il proseguimento di terapia;
- nei casi di malattie rare o tumori rari, la richiesta del medicinale deve essere presentata dal medico che dirige il centro clinico individuato dalla regione per il trattamento di malattia rara o il centro appartenente alle rete nazionale dei tumori rari.

Il medico chiede all'impresa autorizzata la fornitura a titolo gratuito del farmaco, oltre a tutte le documentazioni dettagliate all'art. 4 del Decreto 7 settembre 2017 - G.U. n. 256 del 2/11/2017.

A supporto della richiesta deve essere fornita la scheda tecnica o IB del medicinale oggetto della richiesta, nella sua ultima versione disponibile e la documentazione attestante la produzione del medicinale secondo GMP in accordo alla normativa nazionale e comunitaria.

Nella dichiarazione di fornitura gratuita del farmaco da parte dell'impresa autorizzata, vanno indicate le tipologie:

- in caso di cicli di terapia definiti nel tempo, l'impresa si impegna a fornire il farmaco per TUTTA la durata della terapia prevista, indipendentemente dall'immissione in commercio;
- in caso di cicli di terapia cronica, l'impresa si impegna a fornire il farmaco fino all'immissione in commercio e fino a quando il farmaco è rimborsabile mediante SSN.

Il comitato etico trasmette digitalmente all'AIFA il proprio parere, corredato di tutta la documentazione entro 3 giorni dall'adozione del parere stesso, per attività di monitoraggio di usi nominali e programmi di uso compassionevole attivati su territorio.

Le aziende farmaceutiche che intendono attivare programmi di uso compassionevole informano AIFA, indicando il medicinale che intendono fornire a titolo gratuito e il periodo di disponibilità a titolo gratuito.

La documentazione, sotto elencata, **deve essere trasmessa esclusivamente in formato elettronico** all'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica dell'AIFA all'indirizzo mail usocompassionevole.rsc@aifa.gov.it.

Elenco dei documenti da inviare:

- Richiesta del medicinale formulata dal medico con assunzione di responsabilità al trattamento secondo protocollo ai sensi dell'art. 4 comma 2 lettera a) del DM 8/5/2003;
- Notifica del/dei pazienti candidati al trattamento, con indicazione delle iniziali del nome, cognome e data di nascita, accompagnata da breve motivazione clinica;
- Protocollo d'uso del medicinale;
- Documentazione di informazione al paziente accompagnata dal modulo per l'acquisizione del consenso informato;
- Dichiarazione di disponibilità della ditta alla fornitura del medicinale;
- Parere espresso dal *Comitato Etico*;
- Documentazione attestante la produzione del medicinale sperimentale secondo GMP in accordo alla normativa nazionale e comunitaria, oppure attestante la qualità della produzione almeno equivalente alle Eu-GMP se proveniente da Paesi Terzi;
- Altra documentazione ritenuta utile fornita a supporto della richiesta.

Si ricorda che al link <http://www.aifa.gov.it/content/farmaci-ad-uso-compassionevole> è visionabile la lista dei farmaci ad uso compassionevole.

RICHIESTA DI IMPORTAZIONE (A CURA DEL MEDICO PRESCRITTORE)

Qualora un medico ritenga opportuno sottoporre un proprio paziente al trattamento terapeutico con un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, non ancora autorizzato né in Italia né in altri Paesi, ma che è già stato incluso in protocolli di sperimentazione, è tenuto, ai fini dell'importazione del medicinale, a presentare on line tramite NSIS-USMAF competente per il territorio del punto di ingresso, la richiesta redatta su propria carta intestata. (Il modulo di importazione di specialità medicinali

ai sensi del decreto 7/9/2017 è consultabile al P.O.S. 10 del Ministero della Salute Revisione del 15 dicembre 2017).

Il modulo redatto e compilato correttamente in ogni sua parte deve essere trasmesso all'impresa produttrice del medicinale per i successivi step relativi alla corretta importazione.

DOCUMENTI NECESSARI PER IL RILASCIO DEL NOS

- Richiesta di autorizzazione all'importazione da parte del medico richiedente;
- Copia del Parere favorevole rilasciato dal Comitato Etico Competente;
- Registrazione NSIS da parte dello spedizioniere;
- Documenti di trasporto;
- Fattura o Proforma Invoice.

Il NOS deve essere rilasciato sia che si tratti di importazione da Paesi Comunitari Europei ed Extraeuropei

ASPETTI RELATIVI LA RICEZIONE DEL FARMACO SPERIMENTALE

Alla ricezione del farmaco sperimentale, se sottoposto ad importazione (ai sensi del Decreto 7/9/2017 o 11/2/1997), il farmacista verifica la presenza del Nulla Osta Sanitario (NOS) rilasciato dall'USMAF di competenza territoriale.

Qualora il pacco in consegna sia privo di corrispettivo NOS, deve essere richiesto nel più breve tempo possibile, segnalando tale mancanza all'impresa autorizzata e all'USMAF di competenza.

Il farmacista controlla la corrispondenza tra i dati dichiarati nel NOS (merce, quantità, iniziali del paziente e data di nascita) e la documentazione di approvazione del CE relativamente a quanto ricevuto (iniziali del paziente, data di nascita e farmaco).

Procede successivamente al controllo quali-quantitativo tra quanto ricevuto e quanto dichiarato nella packing list attenendosi alle procedure interne in vigore.

Qualora il medicinale sia privo di etichettatura si raccomanda di chiedere alla impresa autorizzata la fornitura di etichetta al fine di individuare il farmaco come "farmaco ad uso sperimentale".

Diversamente si raccomanda di procedere all'etichettatura secondo quanto riportato nel Volume 4 GMP, Annex 13 (punto 32 o punto 26-30).

Si riportano alcune indicazioni disponibili sul sito AIFA (<http://www.aifa.gov.it/content/prodotto-sperimentazione-imp>) relativamente alla procedura di etichettatura.

2013 / Rietichettatura di un farmaco sperimentale

Il farmacista può eseguire operazioni di confezionamento primario e secondario e di presentazione non solo nel caso in cui tali farmaci servissero per una "sperimentazione non a fini di lucro" ma anche nel caso in cui la sperimentazione venisse sponsorizzata da un'azienda farmaceutica?

Quanto stabilito dall'art. 8, comma 3, del D.Lgs. n. 200/2007 si applica sia alle sperimentazione non ai fini industriali o commerciali (DM 17 dicembre 2004) sia a quelle a fini industriali o commerciali.

2013 / Quesito su etichette del Farmaco Sperimentale

A seguito del rilascio del decreto del 21 dicembre 2007, gli esempi di etichette in italiano del Farmaco Sperimentale devono essere obbligatoriamente allegati alla CTA form ed essere sottomessi al Comitato Etico coordinatore per l'approvazione.

Prima dell'entrata in vigore di tale decreto, era obbligatorio sottomettere le etichette al CE per l'approvazione?

Prima dell'entrata in vigore di tale decreto, non era obbligatorio sottomettere le etichette al CE per ottenere il relativo parere; il riferimento alle etichette in Italiano da inoltrare al CE per la valutazione dello studio è stato introdotto nell'ordinamento dal DM 21/12/2007.

2014 / Etichettatura Farmaci Sperimentali

1. Etichettatura di un IMP senza AIC/PLACEBO: l'Annex 13 (artt. 26-30) riporta la necessità di una etichettatura sia sul confezionamento primario che secondario del medicinale sperimentale. L'art. 14 del D.Lgs. n. 211 del 24/06/2003 indica invece l'opportunità di indicare le informazioni chiave solo sul confezionamento secondario e in mancanza di un confezionamento esterno, sul condizionamento primario.

Occorre recepire le indicazioni previste dall'Annex 13 nella sua completezza (confezionamento primario e secondario) oppure limitarle al solo confezionamento secondario?

2. Etichettatura di un IMP/PelIMP con AIC e utilizzato nell'ambito delle indicazioni previste.

Secondo Annex 13 (art. 32), in caso di utilizzo di un farmaco nell'ambito di una sperimentazione clinica (IMP/PelIMP), ma in accordo con le indicazioni all'utilizzo previste dall'AIC, occorre integrare le informazioni già presenti sul confezionamento primario e secondario (lotto e data di scadenza), con nome dello sponsor/CRO/Sperimentatore e numero/nome del trial che consentano l'identificazione dello studio, del centro, dello sperimentatore.

Occorre dare seguito a queste specifiche oppure, dato che il farmaco è utilizzato in indicazione si può "soprascedere"? Di fatto il farmaco è prescrivibile anche al di fuori della sperimentazione in quanto in indicazione (es. studi di fase IV). MHRA ha disposto che in questi casi l'etichettatura non è richiesta

(<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Clinicaltrials/FAQs/#P1>).

Abbiamo in Italia un riferimento normativo specifico?

3. Etichettatura di un IMP/PelIMP con AIC e utilizzato al di fuori delle indicazioni previste.

Nel caso invece di un IMP/PelIMP con AIC ma utilizzato al di fuori delle indicazioni registrate, quali informazioni inserire? Occorre riscrivere lotto e scadenza anche se già indicate sul confezionamento secondario? Occorre etichettare anche il confezionamento primario?

- Ai fini dell'etichettatura di un IMP senza AIC, occorre tenere in considerazione le indicazioni previste dall'Annex 13 per il confezionamento primario e secondario, tenendo anche in considerazione le possibilità di riduzione delle informazioni da riportare sul confezionamento primario nel caso in cui sussistano le condizioni di cui agli artt. 29 e 30 dell'Annex 13.

Si vuole precisare, inoltre, che l'art. 14 del D.Lgs. n. 211 del 24/06/2003 non fornisce indicazioni riguardo l'opportunità di indicare le informazioni chiave solo sul confezionamento secondario. L'articolo, oltre a stabilire il requisito relativo all'uso della lingua italiana, rimanda semplicemente alle GMP per verificare quali siano le informazioni necessarie da riportare sull'etichetta del confezionamento esterno.

- Anche se il farmaco è già in commercio non è possibile soprassedere. Le informazioni aggiuntive previste dall'art. 32 dell'Annex 13 sono fondamentali nel corso di uno studio clinico ai fini della tracciabilità, contabilità del farmaco e compliance al trattamento da parte del singolo paziente.
- Nel caso di una sperimentazione clinica con IMP/PeIMP con AIC ma utilizzato al di fuori delle indicazioni registrate, l'etichetta segue quanto esplicitato nei punti 26-30 dell'Annex 13. Resta la possibilità di semplificazione in accordo al punto 32 dell'Annex 13 nei casi previsti dall'art. 14 della Direttiva 2001/20/EC (si tenga presente che indicazioni non autorizzate sono in contrasto con il terzo punto che richiede che i pazienti del trial abbiano le stesse caratteristiche di quelli coperti dall'indicazione). Si deve tener presente che vanno aggiunte solo le informazioni richieste dall'Annex 13 e non già presenti sul confezionamento del medicinale (ad es. lotto e scadenza non ci si aspetta vengano riscritti).

2014/ Cambio di denominazione dello Sponsor di uno studio clinico e rietichettatura del farmaco sperimentale

Il cambio di denominazione dello Sponsor di uno studio clinico, deve essere comunicata tramite emendamento sostanziale notificato o è sufficiente una lettera informativa?

A seguito di ciò, è necessario rietichettare tutto il farmaco già in uso nello studio clinico, oppure si può esaurire il farmaco già confezionato e implementare il cambio di denominazione nei confezionamenti successivi?

In accordo al DM 21/12/2007 Appendice 4 Sez. 4, la variazione del Promotore è un emendamento sostanziale da notificare all'Autorità Competente e ai Comitati Etici interessati.

Ciò premesso, nulla osta che il medicinale sperimentale possa essere riutilizzato purché ciò sia documentato e tracciato con la massima chiarezza e in conformità all'Annex 13 – Vol 4 GMP.

In particolare, per quanto riguarda l'etichettatura, questa dovrà riportare i riferimenti aggiornati e potrà essere effettuata da un farmacista presso il centro, in accordo al D.L. 200/2007, art. 8, comma 3, lett. b).

Per un IMP con AIC in UE, non modificato, fornito dal promotore acquistando i lotti del commercio estero (ri-etichettatura ad uso sperimentale con etichetta completa in italiano): se nel corso della sperimentazione avviene la pubblicazione in G.U. della Determina AIFA relativa al regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale e di conseguenza il Promotore decide di passare dalla fornitura dei lotti commerciali esteri ai lotti del commercio italiano, con la conseguente sostituzione delle etichette complete con quelle semplificate, è necessario presentare una domanda di autorizzazione all'emendamento sostanziale?

Nel caso di medicinale autorizzato con procedura centralizzata dall'EMA, e quindi identico in tutti gli Stati dell'EEA, qualora non vi sia variazione delle officine coinvolte si tratterebbe di una mera variazione dell'etichetta. In tal caso non è necessaria una domanda di autorizzazione all'emendamento sostanziale per l'aggiornamento delle etichette, fatta salva comunque la responsabilità ultima del promotore nel definire la sostanzialità di un emendamento.

In relazione alle caratteristiche delle etichette, solo nel caso in cui siano presenti tutte le condizioni di cui all'art. 14 della Direttiva 2001/20/EC (richiamato nel punto 32 dell'Annex 13 alle GMP), ovvero:

- *“la progettazione della sperimentazione non richiede una particolare fabbricazione o confezione,*
- *la sperimentazione è effettuata con medicinali autorizzati, nello Stato membro interessato dallo studio, all'immissione sul mercato*

ai sensi della direttiva 65/65/CEE e fabbricati o importati ai sensi delle disposizioni della direttiva 75/319/CEE,

- *i soggetti che partecipano alla sperimentazione hanno le stesse caratteristiche di quelli contemplati dalle indicazioni di cui all'auto-rizzazione sopraccitata"*

allora l'etichettatura può essere limitata all'aggiunta, sulla confezione originaria e senza oscurare l'etichettatura originale, delle informazioni elencate al punto 32 dall'Annex 13:

- nome dello Sponsor, CRO o dello sperimentatore;
- codice di riferimento della sperimentazione che consenta di identificare il centro clinico, lo sperimentatore e il paziente nella sperimentazione.

Nel caso di una sperimentazione clinica con un IMP con AIC, ma utilizzato al di fuori delle indicazioni registrate, l'etichetta segue quanto esplicitato nei punti 26-30 dell'Annex 13.

Esempio di Etichetta

Utilizzo solo per Uso compassionevole	
Denominazione del Farmaco	
Via di somministrazione	
Lotto	Data di Scadenza.....
Modalità di conservazione	
Tenere fuori dalla portata dei bambini	

Qualora il farmaco ricevuto sia privo di NOS o vi sia una difformità in merito al controllo verrà messo in stato di quarantena in attesa di ricevere il NOS mancante o la risoluzione della difformità rilevata.

SMALTIMENTO

Lo smaltimento del farmaco inutilizzato deve avvenire a seguito di autorizzazione da parte dell'impresa autorizzata. Qualora il farmaco non

venga ritirato e smaltito dalla ditta stessa, si procederà secondo le procedure interne in vigore. Copia dell'autorizzazione allo smaltimento e relativa documentazione deve essere conservata, secondo i termini di legge, nel fascicolo dedicato.

FARMACOVIGILANZA

I medici sono tenuti a segnalare entro 2 giorni (36 ore se farmaco di origine biologica) alla persona qualificata responsabile della Farmacovigilanza della struttura di appartenenza qualsiasi sospetta reazione avversa al medicinale. Se il farmaco sospetto è già dotato di AIC il medico può in alternativa inserire la segnalazione direttamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

La segnalazione deve essere inviata anche al Comitato Etico competente.

La segnalazione, alla persona qualificata responsabile della Farmacovigilanza della struttura, può avvenire utilizzando la scheda ministeriale:

- cartacea;
- elettronica.

Per i medicinali con AIC

La persona qualificata responsabile della Farmacovigilanza della struttura inserire la segnalazione nella RNF o valida la segnalazione già inserita dal medico. La segnalazione viene automaticamente notificata all'azienda farmaceutica che fornisce il farmaco. Fondamentale durante l'inserimento indicare in quale ambito è stato usato il farmaco selezionando la voce "uso speciale".

Per i medicinali senza AIC

La persona qualificata responsabile della Farmacovigilanza della struttura invia la segnalazione ad AIFA (fax 06/59784142 o mail: farmacovigilanza@aifa.gov.it) specificando che si tratta di segnalazione relativa all'uso compassionevole. Fondamentale durante l'inserimento indicare in quale ambito è stato usato il farmaco selezionando la voce "uso speciale".

Successivamente informa l'azienda farmaceutica che fornisce il farma-

co, indicando che la segnalazione è stata già trasmessa ad AIFA e provvede infine ad inoltrare la segnalazione al CE competente.

Qualora il farmaco non sia dotato di AIC e il principio attivo non sia inserito nell'anagrafica della RNF si consiglia di contattare l'AIFA per richiedere l'inserimento del principio attivo nell'anagrafica della RNF.

NORMATIVA DI RIFERIMENTO

- Decreto 7 settembre 2017.
- Decreto n. 4376 del 28/3/2018 Regione Lombardia.
- Approvazione dell'aggiornamento del modello di percorso regionale unificato per l'accesso all'utilizzo terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica (Expanded-Access/uso compassionevole)
- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/farmaci-ad-uso-compassionevole>.
- <http://www.aifa.gov.it/content/prodotto-sperimentazione-imp>.
- FAQ per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (AIFA aggiornamento maggio 2014).

L'uso compassionevole di dispositivi medici senza autorizzazione CE per la destinazione d'uso richiesta

INTRODUZIONE

La richiesta di autorizzazione dei dispositivi medici per i quali le procedure di valutazione di conformità non sono state ancora espletate o completate, può essere richiesta per il trattamento di singoli pazienti in condizioni di necessità e urgenza.

La richiesta può essere presentata da strutture sanitarie private o pubbliche, dal medico curante o dal fabbricante con il supporto della richiesta del medico curante e deve essere inviata al Ministero della Salute e al Comitato Etico.

Si evidenzia che nei casi di emergenza e/o urgenza tali da far prevedere un rischio imminente di decesso o di imminente irreversibile e grave peggioramento dello stato di salute in caso di mancato trattamento, il medico, sotto la propria responsabilità, può eseguire il trattamento senza preventiva autorizzazione, notificandolo il prima possibile a posteriori.

Qualora il tempo necessario per acquisire il Parere del Comitato Etico non sia compatibile con l'urgenza della richiesta, può essere trasmessa una dichiarazione da cui risulti tale urgenza e che l'istanza di parere al Comitato Etico è stata presentata.

MODALITÀ DI RICHIESTA

La richiesta di autorizzazione all'uso di dispositivo medico privo di marcatura CE deve essere redatta su carta intestata della Struttura Sanitaria (Allegato n. 1) per l'autorizzazione da parte del Ministero della Salute e il parere favorevole del Comitato Etico.

La relazione del medico firmata, datata e recante il timbro della struttura di appartenenza, con le iniziali del paziente, sesso ed età, contenente la descrizione del caso clinico comprensiva dei vantaggi derivanti dall'uti-

lizzo del dispositivo sul paziente in questione e della dichiarazione che allo stato attuale non esiste un dispositivo medico marcato CE compatibile con le indicazioni del caso né eventuali altre alternative.

Il Comitato Etico dovrà ricevere anche il Modulo di consenso informato e copertura per valutazione, oltre alla valutazione dei contenuti e parere etico-scientifico.

Se disponibili allegare anche gli articoli di letteratura scientifica relativi al dispositivo in esame.

Deve essere allegata anche la fotocopia del documento di riconoscimento del richiedente.

MODALITÀ DI INOLTRO DELLA RICHIESTA AL MINISTERO DELLA SALUTE

- **Posta tradizionale:**
Ufficio destinatario: Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del servizio Farmaceutico (DGD MF) - Ufficio 6 Sperimentazione clinica dei dispositivi medici
Indirizzo destinatario: Viale G. Ribotta, 5 00144 Roma
- **PEC:**
Indirizzo: dgfdm@postacert.sanita.it
Oggetto: DM-UC-A1
Istruzioni aggiuntive: Da allegare copia del documento di identità del richiedente se la casella PEC è intestata all'azienda.
- **Email:**
Indirizzo: dgfdm@postacert.sanita.it
Oggetto: DM-UC-A1
Istruzioni aggiuntive: I documenti allegati devono essere firmati elettronicamente oppure accompagnati da una copia del documento di identità del richiedente

ESITO DELLA RICHIESTA VALUTATA

Posta elettronica certificata, non viene pubblicato.

RIFERIMENTI NORMATIVI

- Decreto Legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 - Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi art. 5 comma 5 sexies.
- Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 - Attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici modificato dal Decreto Legislativo 37/2010 art. 11 comma 14-bis.
- <http://www.salute.gov.it/>

finito di stampare
nel mese di novembre 2019
dalle Edizioni Il Campano

con il contributo non condizionato di

AMGEN®



SIFO

Via Carlo Farini, 81 - 20159 MILANO
Tel. 02 6071934 - Fax 02 69002476
www.sifoweb.it - segreteria@sifoweb.it