

## Procedura Operativa Standard

### Gestione dell'Investigator Brochure e del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

**Procedura N. :** CLI03

**Versione:** 3

	Nome	Ruolo	Data	Firma
Autore	G. Latteri	Quality Assurance Manager FROM – E.T.S.		
Rivisto da	F. Fenili	Project Manager FROM – E.T.S.		
Rivisto da	M. Fumarola	Coordinatore Clinical Operations FROM – E.T.S.		
Approvato da	E. Sfreddo	Direttore Operativo FROM – E.T.S.		
Approvato da	A. Gavazzi	Direttore Medico Fase I FROM – E.T.S.		
Approvato da	F. Pezzoli	Direttore Sanitario ASST-PG23		

## INDICE

1. ABBREVIAZIONI.....	3
2. SCOPO.....	3
3. CAMPO DI APPLICAZIONE.....	3
4. RESPONSABILITA'.....	3
5. PROCEDURE.....	4
5.1 Reference Safety Information (RSI) – informazioni generali.....	4
5.2 Redazione dell'Investigator Brochure .....	5
5.3 Aggiornamenti .....	5
5.3.1 Investigator's Brochure .....	5
5.3.2 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto .....	5
5.4 Distribuzione dell'IB/RPC da utilizzare negli studi promossi da FROM – E.T.S. o ASST-PG23 .....	6
5.5 Archivio.....	6
6. BIBLIOGRAFIA .....	6
7. MODELLI/TEMPLATE .....	7
8. CRONOLOGIA VERSIONE .....	7

## 1. ABBREVIAZIONI

AIC:	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
ASST-PG23:	Azienda Socio-Sanitaria Territoriale - Papa Giovanni XXIII
CRA:	Clinical Research Associate
DM:	Data Manager
FROM – E.T.S.:	FROM-Fondazione per la Ricerca Ospedale Di Bergamo – Ente del Terzo Settore
IB:	Investigator's Brochure
IMP:	Investigational Medicinal Product
ISF:	Investigator's Study File
PI:	Principal Investigator
PM:	Project Manager
POS:	Procedura Operativa Standard
RCP:	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RSI:	Reference Safety Information
SPC:	Summary of Product Characteristics
TMF:	Trial Master File

## 2. SCOPO

La presente Procedura Operativa Standard (POS) definisce i processi e le responsabilità per la raccolta, l'archiviazione e la distribuzione dell'Investigator Brochure (IB) o del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di uno specifico studio clinico.

## 3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente POS si applica agli studi clinici di fase I, agli studi clinici promossi o supportati da FROM – E.T.S. e

## 4. RESPONSABILITA'

Azienda farmaceutica (titolare AIC) / produttore dell'IMP

- Fornire a FROM – E.T.S. e/o ASST-PG23 l'IB, gli aggiornamenti sull'IB ed il Riassunto delle Modifiche.
- Informare il PM tramite corrispondenza ufficiale in caso di nuove informazioni sulla sicurezza.
- Fornire un riassunto dei dati non clinici e clinici insieme al RCP, in modo da supportare l'utilizzo del prodotto in uno studio clinico quando le condizioni d'uso differiscono da quelle autorizzate.

Project Manager (PM)/Data Manager (DM)

***Tutti gli studi clinici***

- Raccogliere l'IB, gli aggiornamenti dell'IB e il Riassunto delle Modifiche dal produttore dell'IMP.

- Richiedere al produttore dell'IMP di valutare se la nuova versione dell'IB costituisce un emendamento sostanziale alla Clinical Trial Application.

**Studi clinici promossi da FROM – E.T.S.**

- Richiedere al PI di valutare se la nuova versione dell'IB costituisce un emendamento sostanziale alla Clinical Trial Application ed il suo impatto sulla conduzione dello studio.
- Verificare che i rischi e gli effetti collaterali elencati nel Consenso Informato siano consistenti con quelli elencati nell'IB e/o nel RCP.
- Archiviare l'IB, gli aggiornamenti e la relativa corrispondenza nel TMF.
- Raccogliere il RCP ed ogni aggiornamento da usare per lo studio, ed archiviarlo nel TMF.
- Distribuire l'IB, gli aggiornamenti dell'IB, il Riassunto delle Modifiche e il RCP a:
  - La persona incaricata della sottomissione regolatoria;
  - Sperimentatori;
  - L'organizzazione incaricata delle attività di farmacovigilanza.
- Tenere aggiornato un elenco dei documenti distribuiti.

Principal Investigator (PI)

**Tutti gli studi clinici**

- Utilizzare l'IB/RCP ed i documenti di supporto come guida per la valutazione della probabilità degli eventi avversi.
- Valutare l'impatto della nuova versione dell'IB sulla conduzione dello studio.

**Studi clinici promossi da FROM – E.T.S.**

- Abbozzare un riassunto dei dati non clinici e clinici a supporto del RCP nel caso in cui l'utilizzo del prodotto sia diverso da quelli elencati nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Clinical Research Associate (CRA)

- Verificare che l'IB in uso, i relativi documenti e il RCP (ove previsto) siano appropriatamente archiviati nell'ISF.

**5. PROCEDURE**

**5.1 Reference Safety Information (RSI) – informazioni generali**

The Reference Safety Information è un documento a sé stante o una sezione dell'IB che riporta quali eventi avversi sono considerati attesi per un dato prodotto e la loro frequenza di occorrenza, fornendo informazioni di sicurezza e una guida allo Sperimentatore per la valutazione della prevedibilità.

Il RSI deve essere disponibile per ciascun prodotto usato in ogni studio clinico.

Il RSI usato per uno studio deve essere chiaramente identificato nel protocollo.

L'IB è il documento che include tutte le informazioni rilevanti riguardo un prodotto (dati clinici e non clinici) e supporta il rationale dello studio proposto e l'utilizzo sicuro del prodotto. L'IB è in genere fornita dall'azienda farmaceutica.

Il RCP sostituisce l'IB se il prodotto è:

- Autorizzato in uno Stato Membro UE;
- Utilizzato in accordo ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In questo caso, il RCP può essere utilizzato come riferimento per le informazioni per la valutazione della probabilità di un evento. Il RCP deve essere fornito dall'azienda titolare dell'AIC.

Quando le condizioni d'uso nello studio sono diverse da quelle autorizzate, il RCP deve essere accompagnato da un *riassunto dei dati rilevanti* che supporti l'utilizzo del prodotto nello studio clinico. Questo documento può essere fornito all'interno nell'IB abbreviata per coprire ogni dato relativo a nuove vie di utilizzo del prodotto, o può essere incorporato nel protocollo.

Durante lo sviluppo del Consenso Informato, il PM/DM deve verificare che i rischi e gli eventi avversi elencati nel documento siano consistenti con quelli elencati nell'IB e/o nel RCP.

## 5.2 Redazione dell'Investigator Brochure

Il modello **Investigator's Brochure template (T.CLI03.01)** è allegato alla presente POS nel caso in cui siano sviluppati prodotti all'interno di ASST-PG23. L'IB deve essere scritta in lingua inglese in forma concisa, semplice, oggettiva, bilanciata e non promozionale, in modo che un potenziale Sperimentatore possa comprenderla. Il processo di redazione ed approvazione dell'IB è stabilito caso per caso.

## 5.3 Aggiornamenti

### 5.3.1 Investigator's Brochure

L'IB deve essere revisionata dal produttore dell'IMP almeno una volta l'anno e qualora nuove informazioni relative alla sicurezza dei soggetti siano disponibili. Il PM/DM deve proattivamente richiedere la versione dell'IB (per esempio la versione annuale) nel caso in cui non sia già fornita dall'azienda farmaceutica.

Il produttore dell'IMP deve fornire evidenze che l'IB è stata revisionata, anche quando la revisione conclude che non sono necessari aggiornamenti.

Il PM/DM deve richiedere al produttore dell'IMP di valutare se la nuova versione dell'IB o l'aggiornamento è da considerare emendamento sostanziale ad una Clinical Trial Application. La valutazione del produttore deve essere inviata per iscritto ed archiviata nel TMF. I cambiamenti al RSI sono sempre considerati emendamenti sostanziali.

Nel caso di una nuova versione dell'IB o aggiornamento, lo Sperimentatore deve valutare l'impatto sullo studio clinico condotto. Tale valutazione è documentata nel **IB Evaluation Form (T.CLI03.02)**.

### 5.3.2 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Il PM/DM è responsabile di verificare ad intervalli regolari (ogni 6/12 mesi) se un aggiornamento del RCP è stato pubblicato. In questo modo assicura che la versione più aggiornata del RCP sia utilizzata per lo studio.

Qualsiasi versione del RCP usata nello studio deve essere identificata dalla data dell'ultimo aggiornamento.

#### 5.4 Distribuzione dell'IB/RCP da utilizzare negli studi promossi da FROM – E.T.S.

L'IB e/o il RCP devono essere disponibili presso ogni centro sperimentale prima dell'avvio dello studio.

Ogni aggiornamento relativo alla sicurezza deve essere fornito dall'azienda farmaceutica agli Sperimentatori ASST-PG23 non appena disponibili, e devono essere distribuiti agli Sperimentatori degli altri centri coinvolti, ai Comitati Etici e all'Autorità Competente.

Un **IB/SPC Receipt (T.CLI03.03)** firmato dal ricevente deve essere raccolto dal PM/DM.

Il Clinical Research Associate (CRA) deve verificare che l'IB/RCP e gli aggiornamenti e la corrispondenza rilevante siano archiviati appropriatamente nell'ISF. Le versioni obsolete dell'IB/RCP devono essere marcate come "superate" per assicurare che non siano inavvertitamente utilizzate dai centri sperimentali.

#### 5.5 Archivio

Tutte le versioni dell'IB/RCP devono essere conservate dal PM/DM nel TMF per gli studi promossi da FROM – E.T.S., o inviato alla persona indicata come responsabile del TMF per gli studi promossi da ASST-PG23 in collaborazione con FROM – E.T.S., insieme all' **IB Evaluation Form (T.CLI03.02)** e all' **IB/SPC Receipt (T.CLI03.03)**.

Tutte le versioni dell'IB/RCP usate nello studio clinico devono essere conservate all'interno dell'ISF.

### 6. BIBLIOGRAFIA

- Guideline for good clinical practice E6(R2) (CPMP/ICH/135/95).
- Decreto Legislativo n. 211 24/06/2003: "Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della Buona Pratica Clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali".
- Decreto Ministeriale 17 Dicembre 2004 Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.
- Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n.200 - Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali (e successivi aggiornamenti).
- Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007 - Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.
- EU commission communication 11/6/2011 Detailed guidance on the collection, verification, and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ("CT-3") 2011/C 172/01).
- Decreto Ministeriale 15 Novembre 2011 Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.
- Regolamento UE N. 536/2014 Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, Sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2000/120/CE.

- Determinazione 20 settembre 2012: Adozione delle linee guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE, delle linee guida ICH E2F (settembre 2011) e istituzione di una banca dati nazionale relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica.
- Determina n.809/2015 19 Giugno 2015 inerente i requisiti necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'art.1 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n.439 e di cui all'art.31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n.200.
- Determinazione del 28 dicembre 2015 - Aggiornamenti al decreto del Ministero della salute 21 dicembre 2007 recante: «Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.
- Decreto Ministeriale 30 novembre 2021: Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.

## 7. MODELLI/TEMPLATE

- T.CLI03.01/3: IB template
- T.CLI03.02/3: IB Evaluation Form
- T.CLI03.03/3: IB/SPC Receipt

## 8. CRONOLOGIA VERSIONE

Versione	Data	Cambiamenti introdotti
1	30 settembre 2016	Documenti originali.
2	15 dicembre 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La POS è stata rivista includendo gli studi promossi da ASST-PG23.</li> <li>• Inclusione dell'IB template.</li> <li>• Eliminazione dell'IB/SPC Distribution Log.</li> </ul>
3	17 maggio 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traduzione da lingua inglese a lingua italiana della procedura. I Modelli restano in inglese.</li> <li>• Aggiornamento logo FROM – E.T.S.</li> <li>• Aggiornamento logo ASST-PG23.</li> <li>• Aggiornamento paragrafo §1.</li> <li>• Aggiornamento paragrafo §3.</li> <li>• Aggiornamento paragrafo §6.</li> <li>• Modifiche minori apportate al testo.</li> </ul>