

EVENTI AVVERSI E FARMACOVIGILANZA NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Introduzione

L'attività di farmacovigilanza nasce come risposta al grave evento avverso provocato dalla talidomide, un medicinale prescritto dal 1957 come sedativo, antiemetico e ipnotico, e largamente utilizzato da molte donne in gravidanza per trattare soprattutto l'insonnia. Si trattava di un farmaco con profilo rischio/beneficio favorevole rispetto agli altri medicinali allora disponibili in commercio con le stesse indicazioni terapeutiche. Agli inizi del 1961 furono pubblicati sul *Lancet* singoli case report sulla possibile correlazione tra malformazioni congenite e assunzione di talidomide. La certezza sul nesso di causalità arrivò nel dicembre dello stesso anno, quando si resero pubblici i primi casi di anomalie fetale – collegabili alla talidomide – a seguito della pubblicazione sul *Lancet* della lettera del dottor William Griffith McBride. Le donne trattate con talidomide davano alla luce neonati con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti, amelia o vari gradi di focomelia, generalmente più a carico degli arti superiori che di quelli inferiori, e quasi sempre bilaterali di grado differente. Solo dopo la pubblicazione di tali dati si concretizzò l'ipotesi che queste malformazioni potessero essere messe in relazione con l'assunzione del farmaco; quindi l'azienda produttrice lo ritirò dal commercio.

Definizione

La farmacovigilanza è definita come:

- l'insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci e in tal modo di assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio-rischio favorevole per la popolazione;
- l'insieme delle attività intraprese allo scopo di garantire un utilizzo appropriato e sicuro dei farmaci.

Obiettivi

Gli obiettivi principali dell'attività di farmacovigilanza sono i seguenti:

- individuare il più rapidamente possibile nuove reazioni avverse (ADR);

- migliorare e allargare le informazioni su reazioni avverse sospette (SUSAR) o già note;
- valutare i vantaggi di un farmaco su altri farmaci o su altri tipi di terapia;
- divulgare tali informazioni per rendere più corretta e adeguata la pratica clinica terapeutica.

Per raggiungere questi obiettivi, la farmacovigilanza si avvale di diversi strumenti, tra cui la segnalazione spontanea, gli studi epidemiologici e, soprattutto, gli studi sperimentali.

Campo di applicazione

Le ADR provenienti da sperimentazioni cliniche interventistiche condotte in Italia con prodotti medicinali per uso umano, indipendentemente dallo stato di AIC, 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. I membri della conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) hanno elaborato una serie dettagliata di linee guida sulla Buona Pratica Clinica, che rappresentano oggi standard internazionalmente riconosciuti per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi nelle sperimentazioni cliniche.

Tutela dei soggetti inclusi nella sperimentazione clinica e informativa al paziente

Il soggetto che partecipa alla sperimentazione o il suo tutore legale, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, in occasione di un colloquio preliminare con lo sperimentatore o un membro del gruppo di sperimentazione viene informato circa gli obiettivi della sperimentazione, i rischi derivanti da eventuali ADR nonché le condizioni in cui sarà realizzata.

Una sperimentazione clinica può essere avviata solo se il

Comitato Etico e/o l'autorità competente sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi, e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato. Il consenso informato è inoltre revocabile: il soggetto può rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento, senza alcun pregiudizio.

Procedura di segnalazione e notifica degli eventi avversi provenienti da sperimentazioni cliniche interventistiche

Tutti gli eventi avversi (EA) per i quali, a giudizio dello sperimentatore o del promotore della sperimentazione clinica, vi sia un ragionevole sospetto che possa esistere un rapporto di causalità con un medicinale sperimentale (IMP) sono da considerarsi ADR.

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.

A seguito di un EA deve essere effettuata una serie di azioni:

1. registrazione e valutazione dello sperimentatore;
2. invio segnalazione al promotore;
3. valutazione del promotore;
4. inserimento in EudraVigilance (EVCTM);
5. Development Safety Update Report.

Registrazione e valutazione dello sperimentatore

Lo sperimentatore ha il compito di:

- valutare la gravità dell'EA e il rapporto di causalità tra l'IMP e/o la terapia concomitante e l'EA;
- inviare la descrizione dettagliata al promotore dello studio entro 24 ore in formato CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences).

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

La valutazione espressa dallo sperimentatore non deve essere ridimensionata dal promotore della sperimentazione clinica; nel caso in cui il promotore della sperimentazione clinica non condivida la valutazione di causalità espressa dallo sperimentatore, entrambe le opinioni devono essere fornite nella notifica.

Invio segnalazione al promotore (D.Lgs. 211/2003, art. 16)

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.

Valutazione del promotore

Notifica di eventi avversi (D.Lgs. 211/2003, art. 16 e Direttiva 20/2001)

Il promotore della sperimentazione deve provvedere alla registrazione dettagliata di tutti gli EA notificatigli dallo sperimentatore. Tale registrazione è presentata, su richiesta, al Ministero della Salute.

Lo sponsor conserva i registri dettagliati di tutti gli EA notificatigli dal/dagli sperimentatori. Tali registri sono consegnati agli Stati membri, sul cui territorio si svolge la sperimentazione clinica, a loro richiesta.

Chiarimenti relativi ai protocolli sperimentali dove esiste un braccio di trattamento "standard of care"

Alcuni protocolli clinici prevedono l'uso di medicinali che non sono IMP e che non vengono definiti nel D.Lgs. 211/2003, ma sono definiti nel DM CTA del 21 dicembre 2007 come prodotto medicinale non sperimentale (NIMP) e precisamente:

- ReT-NIMP (Regardless Trial NIMP) cioè NIMP che comunque sarebbero stati somministrati ai pazienti, anche se questi ultimi non fossero stati inclusi nella sperimentazione;
- Pe-IMP (Products equivalent to the IMP) ossia NIMP equivalenti da un punto di vista regolatorio agli IMP che vengono somministrati ai pazienti solo in virtù della partecipazione di questi ultimi alla sperimentazione (costi a carico del promotore).

Definizioni (in base al D.Lgs. 211/2003)

Evento avverso (EA) Qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento.

Reazione avversa (ADR) Qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata (nb: nesso di causalità).

Evento avverso serio (SAE) o reazione avversa seria (SAR) Qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Reazione avversa inattesa o Sospetta inaspettata reazione avversa seria (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction - SUSAR) Una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio, quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto).

Medicinale sperimentale (Investigational Medical Product - IMP)

- Una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati

per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata o comunque utilizzati come controllo.

- I medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non sono autorizzati al commercio in Italia o sono autorizzati ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione.

Autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco (AIC) Viene concessa dall'AIFA dopo che un gruppo di esperti ne ha valutato la sicurezza e l'efficacia. Costituisce la 'carta di identità' del medicinale poiché in essa sono indicate le caratteristiche essenziali che lo identificano.

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) L'istituzione pubblica competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia.

Comitato Etico (CE) Organismo indipendente, costituito nell'ambito di una struttura sanitaria o di ricerca scientifica, e composto secondo criteri di interdisciplinarietà a cui è affidata la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione.

Case Report Form (CRF) o Scheda Raccolta Dati Documento su supporto cartaceo o elettronico progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal Protocollo relativamente a ciascun partecipante allo studio clinico.

Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) Documento destinato principalmente agli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri), che rappresenta una carta d'identità del medicinale, costantemente aggiornata nel corso degli anni e depositata presso

l'Ente europeo dei Medicinali o l'Agenzia Italiana dei Medicinali.

Sperimentazione Clinica 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. I termini "sperimentazione clinica" e "studio clinico" sono sinonimi.

Sperimentazione Clinica non Interventistica (o osservazionale)

Studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente ad una determinata strategia terapeutica 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.

Sperimentatore È la persona responsabile della conduzione dello studio clinico presso un centro di sperimentazione (Principal Investigator, PI). Nel caso di sperimentazione clinica multicentrica è necessario individuare uno sperimentatore coordinatore che è responsabile del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri che partecipano allo studio.

Promotore Una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

A seconda che si parli di IMP o di ReT-NIMP o PeIMPs gli obblighi regolatori in materia di farmacovigilanza cambiano.

- ReT-NIMP: le ADR devono essere processate secondo quanto previsto dal D.Lgs. 219/2006 e Direttiva 2010/84. Quindi sarà lo sperimentatore, in qualità di operatore sanitario, a inviare qualsiasi sospetta ADR (grave e non) all'Autorità competente e nello specifico al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza.
- Pe-IMP: le ADR 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 tutti i prodotti definiti nel protocollo dello studio come IMP o Pe-IMP non devono essere inseriti nei Registri AIFA e neanche nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Il promotore inserirà i suddetti medicinali direttamente in EVCTM, non utilizzando il modulo post-marketing di EudraVigilance.

Notifica delle reazioni avverse serie (D.Lgs. 211/2003, art. 17)

- Il promotore della sperimentazione garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a SUSAR che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione, o lo mettano in pericolo di vita, vengano registrate e notificate al più presto al Ministero della Salute, e più precisamente all'AIFA, nonché al/i Comitato/i Etico/i interessato/i, e comunque entro sette giorni di calendario (es, Procedura d'urgenza) da quando il promotore della sperimentazione è venuto a conoscenza del caso, e che successive informazioni pertinenti (*follow-up*) siano comunicate entro otto giorni dalla prima segnalazione (Procedura d'urgenza).
- Tutte le altre SUSAR sono notificate al Ministero della Salute e al/i Comitato/i Etico/i interessato/i al più presto possibile, e comunque entro quindici giorni dal giorno in cui il promotore della sperimentazione ne è venuto a conoscenza per la prima volta.
- Il promotore della sperimentazione registra tutte le SUSAR di un medicinale in fase di sperimentazione portate a sua conoscenza.
- Ogni Stato membro si assicura che tutti i sospetti SUSAR di un medicinale in fase di sperimentazione portati a sua conoscenza siano registrati.
- Il promotore della sperimentazione informa anche gli altri sperimentatori dei centri satellite.

- Una volta l'anno, per tutta la durata della sperimentazione clinica, come indicato dal Decreto di cui all'articolo 18, il promotore della sperimentazione fornisce al Ministero della Salute e ai Comitati Etici coinvolti un elenco di tutti i sospetti di SAR osservati nel corso dell'intero periodo e una relazione sulla sicurezza del trattamento erogato alle persone che sono state arruolate nella sperimentazione clinica.

Inserimento delle SUSAR in EudraVigilance Clinical Trial Module (Determinazione AIFA 30 ottobre 2013)

Dal 31 gennaio 2014 è diventata obbligatoria la registrazione ad EudraVigilance per l'adempimento agli obblighi di legge inerenti la segnalazione delle SUSAR e pertanto, a decorrere dall'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).

Non è più necessario trasmettere le SUSAR all'AIFA in quanto quest'ultima può visualizzarle in EVCTM.

La Commissione, in consultazione con l'Agenzia, con gli Stati membri e con le parti interessate, elabora e pubblica indicazioni dettagliate sulla raccolta, verifica e presentazione delle relazioni sugli EA o ADR, nonché sulle modalità di decodificazione riguardo alle SUSAR.

Development Safety Update Report

Non vi è un obbligo normativo in vigore in Italia per la presentazione, da parte di sponsor di studi clinici, di rapporti periodici di sicurezza diversi dai *Development Safety Update Report* (DSUR).

Lo DSUR è utilizzato per la redazione della relazione annuale di sicurezza sui farmaci in fase di sviluppo (compresi i farmaci già in commercio che sono oggetto di ulteriori studi). Una serie di 'modelli di DSUR' è stata pubblicata 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'AIC. All'AIFA e a tutti i Comitati Etici è richiesto solo l'invio dello DSUR annuale (per le sperimentazioni cliniche di durata ≥ 12 mesi). Le informazioni dovrebbero essere concise e pratiche. Di conseguenza le informazioni sulle SUSAR dovrebbero, per quanto possibile, essere raggruppate in un'enumerazione di

SUSAR per periodo, come richiesto dal 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.

Procedura di segnalazione e notifica degli eventi avversi provenienti da sperimentazioni cliniche osservazionali

Le ADR sono segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee post-marketing. Le segnalazioni possono essere effettuate dagli operatori sanitari e dai cittadini attraverso la compilazione di un'apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco, reperibile nella banca dati nazionale (Rete Nazionale di Farmacovigilanza, RNF). La segnalazione deve essere inviata al Responsabile di Farmacovigilanza (RF) della struttura sanitaria di competenza. Quest'ultimo provvede all'inserimento della segnalazione in RNF, trasmettendo al segnalatore copia della segnalazione completa di codice numerico.

Vi è, inoltre, la possibilità di fare una segnalazione direttamente online tramite l'applicativo VigiFarmaco (indirizzo www.vigifarmaco.it) creato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) del Veneto in collaborazione con AIFA. Dal 2002 è inoltre attivo un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti di origine naturale, quali prodotti a base di piante officinali e a integratori alimentari, per i quali non essendo medicinali le segnalazioni di sospette reazioni avverse avvengono mediante la compilazione di un'apposita scheda elaborata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in accordo con l'Aifa e il Ministero della Salute e inserite in uno specifico database.

In data 31 dicembre 2010 sono stati pubblicati, sulla *Gazzetta Ufficiale UE*, la Direttiva n. 2010/84 e il Regolamento n. 1235/2010, testi europei che riformano in profondità le norme sulla farmacovigilanza. Tali testi sono stati recepiti in Italia con Decreto ministeriale del 30 aprile 2015 (GU n. 143 del 23 giugno 2015).

Le norme recentemente introdotte ampliano sostanzialmente i compiti dell'EMA. Infatti tutte le segnalazioni ADR andranno a confluire nella banca dati europea EudraVigilance, con l'obiettivo di rendere l'intero sistema più coordinato e coerente, poiché ogni Autorità nazionale in Europa possa condividere tutte le informazioni attingendo alla medesima fonte.

Claudia Fruttero¹, Maddalena Marcato², Evelyn Pennone³, Annalisa Gasco⁴, Roberto Arione⁵, Silvio Falco⁶, Arianna Vitale⁷

¹Dirigente farmacista, SC Farmacia Ospedaliera; ²Ufficio Sperimentazioni Cliniche aziendale; ³Borsista, SC Farmacia Ospedaliera; ⁴Direttore, SC Farmacia Ospedaliera, ⁵Direttore Sanitario, ⁶Direttore Generale, ⁷Dirigente medico, SC Direzione Sanitaria di Presidio Ospedaliero, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino

Bibliografia e linee guida di riferimento

- McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 278: 1358.
- Rossi F, Cuomo V, Riccardi C. Principi di base e applicazioni terapeutiche. Edizioni Minerva Medica, Torino, 2011.
- Brusa P e Baratta F, Appunti di legislazione farmaceutica. Editore Cortina, Torino, 2016.
- ICH Guideline E2F - Note for guidance on Development safety update reports (DSURs) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500097061.pdf.
- ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
- ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf.
- Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali 24 luglio 2008. GU n. 190 del 14 agosto 2008.
- Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci. GU n. 76 del 31 marzo 2008.

Normativa

- Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n. 95 "Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 101 del 3 maggio 2003.
- Determinazione AIFA 20 settembre 2012 recante "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))".
- 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 (GU L 121 del 1.5.2001, pag. 34) e s.m.i.
- Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano. D.M. 30/04/2015 (GU 143 del 23/06/2015).

Sitografia

Portale AIFA www.agenziafarmaco.gov.it

Ringraziamenti

Si ringrazia la professoressa Amalia Leonardi per la collaborazione.