

# "AGGIORNAMENTI DI STATISTICA E RICERCA CLINICA"



Milano, 21 FEBBRAIO 2019

**L'esperienza del GdL SIFO Lombardia sulla sperimentazione clinica: la gestione del campione sperimentale**

**ASPETTI DI FARMACOVIGILANZA**

**Dr.ssa Claudia Panico**

# FARMACOVIGILANZA

La farmacovigilanza è l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi correlati all'uso dei medicinali, al fine di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

In linea con questa definizione generale, gli obiettivi della farmacovigilanza, in conformità con la vigente normativa europea, sono:

- prevenire i danni causati da reazioni avverse conseguenti all'uso di un medicinale secondo le condizioni di autorizzazione ma anche agli errori terapeutici, all'esposizione professionale, agli usi non conformi incluso l'uso improprio e l'abuso.
- promuovere l'uso sicuro ed efficace dei medicinali, in particolare fornendo tempestivamente informazioni sulla sicurezza dei medicinali ai pazienti, agli operatori sanitari e al pubblico in generale.

**La farmacovigilanza è quindi un'attività che contribuisce alla tutela della salute pubblica.**

I dati sulla sicurezza dei farmaci possono essere ricavati da differenti fonti: segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non), studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc



# DRUG SAFETY

PRE MARKETING

**Ricerca  
preclinica  
Fasi I, II, III**

POST MARKETING

**Studi post  
approvazione  
Fase IV**

# 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, anche 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).

# CAUSALITY ASSESSMENT

## *CODIFICA DEL NESSO CAUSALE TRA EVENTO AVVERSO E TRATTAMENTO FARMACOLOGICO*

- **INESISTENTE:** l'EA non è collegato all'uso del farmaco
- **IMPROBABILE:** l'EA è dovuto ad una causa alternativa più probabile (i.e. malattie concomitanti) e/o la relazione temporale suggerisce come improbabile il nesso di causalità
- **POSSIBILE:** l'EA potrebbe dipendere dall'uso del farmaco non essendoci evidenze conclusive di cause alternative ed essendo plausibile la relazione temporale
- **PROBABILE:** l'EA potrebbe dipendere dall'uso del farmaco essendo supportato dalla relazione temporale e non essendo verosimili altre cause
- **CERTO:** l'EA viene riconosciuto come reazione avversa del farmaco e non ci sono ragionevoli spiegazioni alternative

In ambito sperimentale, 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).

Le ADR provenienti da **sperimentazioni cliniche interventistiche** condotte 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.

**IMP** - Prodotto medicinale sperimentale

**NIMP** - Prodotto medicinale non sperimentale.

**ReT\_NIMP (Regardless Trial NIMP)** – NIMP che comunque verrebbe somministrato ai pazienti anche se questi ultimi non fossero stati inclusi nella sperimentazione.

**Pe-IMP (Product Equivalent to the 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.

# OBBLIGHI REGOLATORI

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

# NORMATIVA ITALIANA ED EUROPA DI RIFERIMENTO

**1) Direttiva 2001/20/CE**

**2) D.Lgs 211/2003**

**3) Linee Guida per la Buona Pratica Clinica: GCP → ICH E6**

**4) Regolamento Europeo 536/2014**

**5) Legge n.3 dell'11/01/2018 (Decreto Lorenzin)**

Adeguamenti normativi  
imposti dal Regolamento  
Europeo

Applicazione della buona pratica clinica  
nell'esecuzione delle sperimentazioni  
cliniche

Attuazione della Direttiva 2001/20/CE

Definizione degli standard GCP nell'ambito  
di studi clinici su soggetti umani.

Conferenza Internazionale per  
l'Armonizzazione dei requisiti tecnici per  
la registrazione dei farmaci a uso umano  
(International Conference on  
Harmonisation, ICH): un organismo  
internazionale nato nel 1990 a cui  
aderiscono i Paesi dell'Unione Europea,  
gli Stati Uniti e il Giappone

Armonizzazione dei requisiti tecnici per lo  
sviluppo dei medicinali, delle modalità di  
svolgimento di una Sperimentazione  
clinica e degli obblighi da rispettare



# EUDRAVIGILANCE

SEE



*Sistema concepito per la segnalazione di sospetti effetti indesiderati*

Le segnalazioni trasmesse a EudraVigilance comprendono sospetti effetti indesiderati dei medicinali riportati nelle **fasi precedenti e successive all'autorizzazione**. Il sistema consente di rilevare segnali di sospetti effetti indesiderati non noti in precedenza e nuove informazioni sugli effetti indesiderati noti.

## **Dati raccolti nel sistema EudraVigilance:**

- Modulo "sperimentazioni cliniche" EudraVigilance:  
sospette reazioni avverse gravi inattese (SUSAR) segnalate da sponsor di sperimentazioni cliniche interventistiche
- modulo "post-autorizzazione" EudraVigilance: sospetti effetti indesiderati gravi e non gravi da:
  - ✓ segnalazioni spontanee di operatori sanitari e pazienti;
  - ✓ studi di post-autorizzazione (non interventistici);
  - ✓ letteratura scientifica mondiale (studi spontanei, studi non interventistici);

# COME SEGNALARE...

**Artt. 16-17  
D.Lgs  
211/2003**

Tutto ciò che è definito nel protocollo dello studio come IMP o Pe-IMPs non deve essere inserito né nei Registri AIFA (qualora il farmaco sia sottoposto a Monitoraggio 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).

## SPERIMENTATORE

- ✘ Invia la descrizione dettagliata delle SUSAR al promotore dello studio entro 24 ore
- ✘ Raccoglie tutte le ADR nelle apposite Schede di Raccolta Dati (CRF) per ciascun soggetto.
- ✘ Trasmette tutte le SUSAR verificatesi sul territorio italiano nel corso della sperimentazione clinica anche al Comitato Etico che ha espresso il parere unico favorevole.

## DOCUMENTI DI RIFERIMENTO:

★ IB

★ RCP

# COME SEGNALARE...

Obbligatorio  
dal  
01/02/2014

## PROMOTORE

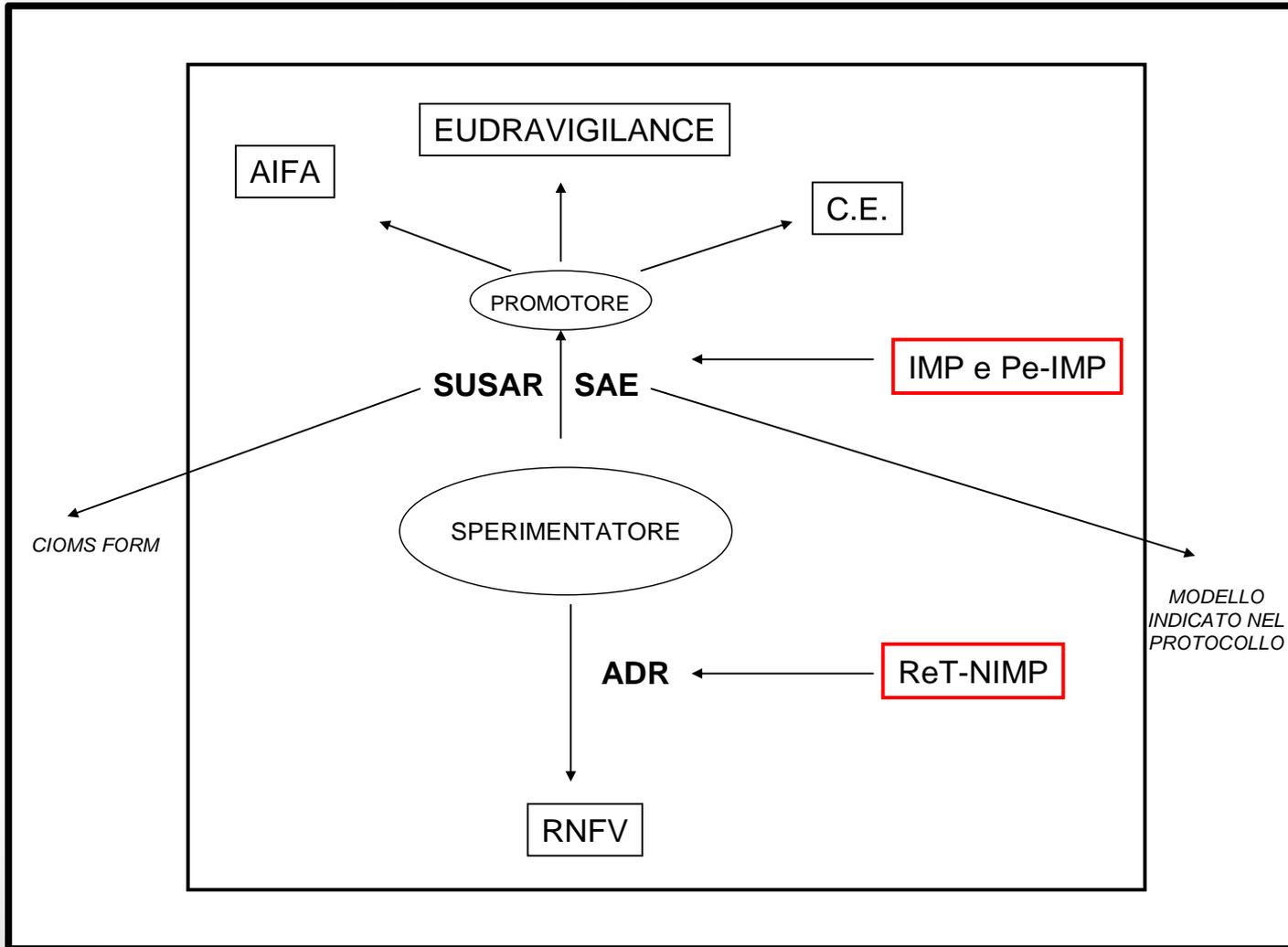
- ✘ Provvedere alla registrazione dettagliata di tutti gli AE notificatigli dallo Sperimentatore
- ✘ In caso di Sospette Reazioni Avverse Serie Inattese (SUSAR), che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o mettano in pericolo di vita, il Promotore della sperimentazione garantisce che tutte le informazioni pertinenti vengano registrate e notificate al più presto all'autorità nazionale competente (EUDRAVIGILANCE), nonché al/i Comitato/i Etico/i interessato/i.
- ✘ Registra tutte le SUSARs di un medicinale in fase di sperimentazione portate a sua conoscenza e informa anche gli altri Sperimentatori
- ✘ Una volta all'anno per tutta la durata della sperimentazione clinica, fornisce al Ministero della Salute e ai Comitati Etici coinvolti i DSUR o Rapporti periodici sulla sicurezza dello sviluppo volti a valutare l'evoluzione del profilo di sicurezza dei medicinali oggetto di sperimentazione

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

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



# PER RICAPITOLARE...



*Studi  
interventistici*

# STUDI OSSERVAZIONALI

Le ADR devono essere segnalate analogamente a quanto previsto per le segnalazioni spontanee post marketing mediante notifica ed inserimento in RNF.

Si tratta principalmente di farmacovigilanza attiva, intesa come studi post registrativi, assolutamente auspicabili, che dovrebbero aumentare le conoscenze dei medicinali anche al fine di poter meglio definire il corretto rapporto rischio/beneficio, correlato alle possibili indicazioni di utilizzo

# EAP

I medici, che nell'ambito della propria attività vengono a conoscenza di una qualsiasi sospetta reazione avversa a un medicinale durante un uso speciale di un farmaco, come l'Uso Compassionevole (ai sensi del DM 8 maggio 2003 e DM 07 settembre 2017) sono tenuti ad inviare la segnalazione al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza.

Successivamente sarà cura del RFV notificare la segnalazione all'AIFA e all'azienda che ha fornito il medicinale per l'uso compassionevole, specificando che "Il farmaco è stato usato nell'ambito" di "uso speciale".

The screenshot shows the AIFA Farmacovigilanza web application interface. The header includes the AIFA logo and the text "Farmacovigilanza". Navigation links include "Guida", "Contatti", "Stampa", "Refresh", and "Uscita". The breadcrumb trail is "Home Page - ASST GRANDE OSP. METROPOLITANO NIGUARDA > Gestione Schede > Inserimento > Paziente".

The main content area features a navigation bar with tabs: "Paziente", "Reazione avversa", "S.M./P.A. Sospetto", "S.M./P.A. Concomitante", "Segnalatore", and "Sintesi del Caso". The "Reazione avversa" tab is active.

The form for reporting an adverse reaction includes the following fields:

- Codice EV (WWID)
- \* Tipo Segnalazione: Da Studio (dropdown), da usi individuali (uso compassionevole) (dropdown), da usi individuali (uso compassionevole, named patient basis) (dropdown), non interventistico (checkbox)
- Nome Studio: (text input)
- Iniziali del Paziente: (text input)
- \* Specificare almeno un'informazione tra Data di Nascita, Età o Sesso del paziente
- Data di Nascita: (text input)
- Età: (text input)
- Sesso Paziente: (radio buttons for M and F)
- Peso (kg): (text input)
- Altezza (cm): (text input)
- Data: (text input)
- Insorgenza Reazione: (DD/MM/YYYY) (text input)
- Età Gestazionale al momento della reazione: (text input)
- Relazione Genitore: (text input)

At the bottom, there is a section for "Storia Clinica Rilevante del Paziente e Condizioni Concomitanti/Predisponenti".

# DM

**-Indagini cliniche  
con dispositivi  
non marcati CE**

**-Indagini cliniche  
con dispositivi  
marcati CE**

**- Uso  
compassionevole  
dei dispositivi  
medici**

Tutti gli Eventi Avversi gravi che si verificano nel corso di indagini cliniche di dispositivi devono essere registrati e vanno segnalati al Ministero della Salute ed ai Comitati Etici.

La MEDDEV (LG Europea), che ha come oggetto le indagini cliniche premarket, fornisce le definizioni e la classificazione dei SAE, le indicazioni sulle modalità di segnalazione e la relativa tempistica e fornisce un modello Excel da utilizzare che va inviato all'Ufficio VI (Sperimentazione clinica con dispositivi medici) della DGDMF del Ministero della Salute.

Nell'indagine pre market con dispositivo marcato CE, si applicano le disposizioni previste per i prodotti commercializzati ed in caso di incidenti eventualmente occorsi nel corso di una indagine clinica, le relative segnalazioni devono essere inoltrate anche all'Ufficio V (Vigilanza sugli incidenti con dispositivi medici) della DGDMF del Ministero della Salute secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

