



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

Master di Secondo livello in

SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI FARMACI IN MEDICINA
INTERNISTICA, EMATOLOGIA ED ONCOLOGIA

FARMACOVIGILANZA E REAZIONI AVVERSE

**NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI
FARMACI**

Relatore

Prof. Romano Danesi

Dott. Diego Carignani

Candidato

Sara Bianchi

ANNO ACCADEMICO 2015-2016

1. INTRODUZIONE

Durante tutte le fasi di sviluppo di un farmaco, dalla pre-clinica alla clinica, un aspetto che viene scrupolosamente valutato è la “SAFETY”, ovvero la non tossicità e tollerabilità del farmaco in questione. Sebbene, infatti, i farmaci siano autorizzati **all'immissione in commercio (AIC)** soltanto quando ne venga accertata una determinata sicurezza, ciò non garantisce una totale assenza di rischio per il paziente. Nessun farmaco può considerarsi completamente sicuro, ma risulta tale quando il rischio di comparsa di reazioni avverse è ritenuta accettabile. Infatti, una terapia farmacologica è giustificata soltanto se i benefici attesi sono superiori ai potenziali rischi.

La vita di un farmaco è garantita dalla dimostrazione di efficacia e dalla valutazione del profilo di sicurezza durante tutto il ciclo di vita:

- nel corso dello sviluppo pre-clinico e clinico;
- dopo la sua commercializzazione.

Gli studi clinici pre-marketing forniscono informazioni abbastanza esaurienti sull'efficacia dei farmaci, ma per svariate ragioni non possono garantire dati adeguati relativamente alla sicurezza del loro impiego e alle possibili reazioni avverse. La fase pre-marketing, quindi, non è sufficiente a garantire la protezione della salute pubblica. A tal proposito, la storia dei farmaci ed in particolar modo il ritiro di molti di questi dal commercio, nonostante la valutazione del profilo di sicurezza nella fase pre-marketing, testimonia come questa fase non sia ancora sufficiente a garantire una sicurezza completa del farmaco ma presenta dei limiti e delle problematiche ancora aperte.

Quanto appena detto è legato a diversi aspetti:

- spesso la sperimentazione in modelli animali non è sufficiente a predire la sicurezza di una determinata sostanza nell'uomo;
- i pazienti arruolati negli studi clinici sono selezionati e numericamente limitati;
- le condizioni d'uso spesso sono diverse da quelle della pratica clinica;
- il periodo di prova è limitato;
- assenza di comorbidità o altri trattamenti;
- alta aderenza al trattamento che, generalmente, si presenta più eterogenea nella fase post-marketing.

Gli studi clinici, proprio per i motivi sopra descritti, spesso non riescono a dare informazioni importanti sulle reazioni gravi avverse rare, sulla tossicità cronica, sull'utilizzo del farmaco in popolazioni speciali (bambini, donne, anziani o donne in gravidanza) o sulle interazioni tra più farmaci. Pertanto, l'attività di sorveglianza post-marketing è importante per consentire una precoce individuazione di reazioni avverse inattese e/o gravi.

E', infatti, importante ricordare che le **reazioni avverse ai farmaci** ("adverse drug reactions- **ADRs** ") sono molto frequenti, hanno un grande impatto sulla società, anche da un punto di vista economico e portano ogni anno un numero significativo di morti. E' stato stimato che il 5% di tutti gli accessi in ospedale sono dovuti a ADRs, che il 5% di tutti i pazienti già ricoverati in ospedale presenta una ADR e che sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale. Solo nell'Unione Europea sono circa 197.000 l'anno le morti legate alle ADRs , il cui costo totale per la società è di circa 79 miliardi di Euro. Tuttavia, la loro sottostima risulta oggi un problema fondamentale: solo il 6-10% delle ADRs vengono realmente riportate.

Sulla base di questi dati allarmanti, è aumentata sempre di più l'esigenza di intervenire sulle normative in vigore al fine di promuovere e proteggere la salute pubblica riducendo il numero e la gravità della ADRs e migliorando l'uso dei medicinali attraverso diversi tipi di intervento.

Grazie alle nuove normative e ai nuovi provvedimenti sono stati introdotti molti cambiamenti volti ad aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di **FARMACOVIGILANZA**, attraverso regole che mirano a:

- rafforzare i sistemi di farmacovigilanza, definendo chiaramente ruoli e responsabilità per tutte le parti coinvolte
- razionalizzare le attività tra gli stati membri attraverso una ripartizione delle stesse attività con condivisione del lavoro svolto evitando duplicazioni;
- incrementare la partecipazione dei pazienti e degli operatori sanitari;
- migliorare i sistemi di comunicazione delle decisioni prese e darne adeguata motivazione;
- aumentare la trasparenza.

2. FARMACOVIGILANZA

La Farmacovigilanza (FV) è nata dalla consapevolezza che è necessario e fondamentale proseguire lo studio di un farmaco anche dopo la sua immissione in commercio. Le precedenti fasi cliniche sperimentali, infatti, vengono eseguite su gruppi selezionati di pazienti, in condizioni ottimali e quindi, nel momento in cui il nuovo medicinale viene somministrato alla popolazione generale, potrebbero manifestarsi alcuni effetti indesiderati non riscontrati in fase sperimentale.

Viene definita dall'**AIFA** (Agenzia Italiana del Farmaco) come “ un complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.” La farmacovigilanza può considerarsi, dunque, un sistema di monitoraggio permanente, e costituisce propriamente la Fase IV della sperimentazione clinica (**post - marketing**).

Sono, quindi, obiettivi della farmacovigilanza:

- riconoscere tempestivamente possibili segnali d'allarme che si generano quando viene evidenziato un rischio non noto in precedenza, oppure quando aumenta la frequenza o la gravità di un rischio noto, oppure quando si identifica un nuovo gruppo di soggetti a rischio;
- migliorare e allargare le informazioni su ADRs già note;
- identificare i fattori di rischio predisponenti la comparsa di ADR nella popolazione (età, sesso, dosaggio, patologie concomitanti, interazioni farmacologiche, eccetera);
- stimare l'incidenza delle ADR;
- confrontare i profili di sicurezza di farmaci appartenenti alla stessa categoria terapeutica;
- comunicare l'informazione a tutti gli operatori sanitari in modo da migliorare la pratica terapeutica.

Quindi il principale problema è riconoscere il nesso di causalità tra somministrazione del nuovo farmaco e la reazione avversa osservata per fornire al più presto un segnale d'allarme.

Tutto il sistema di farmacovigilanza italiano è coordinato dall'AIFA, si attiene a regole e metodi concordati con gli organismi sanitari dell'Unione Europea e definiti dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA).

I dati sulla sicurezza dei farmaci vengono ricavati da diverse fonti: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche. In particolare, le **segnalazioni spontanee** di reazioni avverse a farmaci vengono raccolte mediante la **Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)**. Attiva dal 2001, la RNF garantisce da un lato la raccolta e l'analisi delle schede di segnalazioni spontanee di sospette ADR compilate da operatori sanitari e cittadini e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci, attraverso un network che coinvolge AIFA, le 20 regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, 204 aziende Sanitarie Locali, 112 Ospedali, 38 Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e 561 industrie farmaceutiche. Dal 2006 le attività di Farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il collegamento dell' RNF all'**Eudravigilance**, database Europeo coordinato dall'EMA, che raccoglie tutte le segnalazioni di sospetta ADR provenienti da ogni singolo Stato membro. All'atto dell'acquisizione di una nuova scheda o del suo follow-up, il sistema invia automaticamente un messaggio di avviso alla Regione di Competenza ed alle Aziende Farmaceutiche titolari dei farmaci indicati come sospetti informandoli che nella RNF è stata registrata una nuova segnalazione.

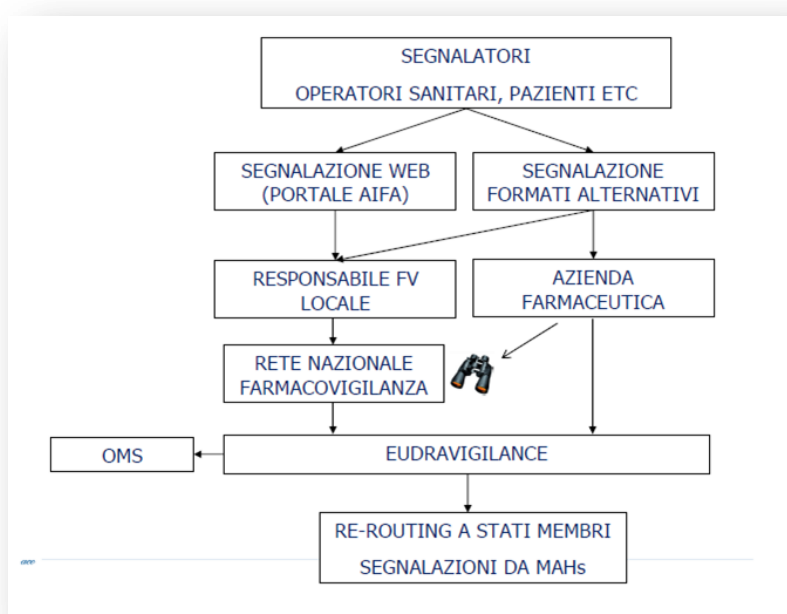


Figura 1. Flusso di segnalazione di una ADR

In sintesi, il principale obiettivo della farmacovigilanza, riconoscendo il più precocemente possibile nuove ADRs, è quello di fornire un **precoce segnale** (allarme). Ciò innesca una serie di eventi caratterizzati da:

- a) generazione di una ipotesi;
- b) rafforzamento dell'ipotesi e valutazione preliminare dei dati disponibili;
- c) verifica, valutazione e spiegazione del segnale.

L'OMS definisce come **segnale** “una informazione riferita su una possibile relazione causale tra un evento avverso ed un farmaco, relazione che sia ignota o precedentemente documentata in modo incompleto”. In presenza di un evento clinico indesiderato nel corso di un trattamento farmacologico, una volta escluse tutte le altre possibili cause patogenetiche e sospettando che l'evento possa essere dovuto ad uno o più farmaci utilizzati per la terapia, il sanitario ha la possibilità, ma anche l'obbligo deontologico (e di legge), di segnalare il suo sospetto. L'operatore sanitario non osserva una “reazione avversa”, bensì un “evento clinico indesiderato”, durante una terapia medicamentosa. A fronte di un evento avverso e di un farmaco sospettato di averlo causato, per stabilire un rapporto di causalità è necessaria un'analisi attenta del procedimento diagnostico dell'evento.

La relazione di causalità farmaco-ADR dovrà essere valutata, analizzando:

- il rapporto temporale fra l'uso del farmaco e l'insorgenza della reazione;
- le caratteristiche dell'evento avverso;
- la frequenza dell'evento. E' un elemento importante sapere quanto esso è frequente nella popolazione generale e se possa essere associabile all'uso del farmaco ;
- gli esami strumentali e di laboratorio. La valutazione della concentrazione plasmatica del farmaco, le biopsie e le prove allergiche possono aiutare la diagnosi, stabilire la funzionalità dell'organo e fornire i mezzi per il controllo di cosa accade dopo l'eventuale riduzione della dose o sospensione della terapia o il cambio della stessa;
- l'effetto della sospensione del farmaco (dechallenge). Nella maggior parte dei casi, se l'evento dipende dal farmaco, la sospensione della sua somministrazione (se possibile) e la risoluzione dell'evento senza alcuna terapia (dechallenge positivo) facilitano la valutazione dell'imputabilità.

Alla fine di questo processo dovrebbe essere possibile stabilire la relazione di causalità (Fig. 2), spesso facendo anche uso di algoritmi, quali quello di Naranjo e quello di Hutchinson.

CERTA

Un evento clinico (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorga con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato da patologie concomitanti, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La risposta alla sospensione del farmaco (*dechallenge*) dovrebbe essere clinicamente plausibile. La reazione deve essere definita farmacologicamente o fenomenologicamente, seguendo una procedura di risomministrazione (*rechallenge*), se necessario.

PROBABILE

Un evento clinico (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorga con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato da patologie concomitanti, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato.

La reazione deve migliorare con il dechallenge. Non è necessario il rechallenge perché la reazione avversa rientri in questa definizione.

POSSIBILE

Un evento clinico (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorga con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco, ma che potrebbe essere spiegato da patologie concomitanti o dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. Le informazioni sulla sospensione del trattamento possono essere mancanti o poco chiare.

IMPROBABILE

Un evento clinico (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) con un rapporto temporale che rende il rapporto causale improbabile ed in cui altri farmaci, sostanze chimiche o malattie silenti forniscono altre plausibili spiegazioni.

CONDIZIONALE / NON CLASSIFICATA

Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che viene riportato come una reazione avversa, che necessita di più dati per una appropriata valutazione o per la quale si stanno valutando dati ulteriori.

NON VALUTABILE / NON CLASSIFICABILE

Una segnalazione che riporta una reazione avversa che non può essere giudicata a causa della mancanza o contraddittorietà delle informazioni e che non può essere verificata o supportata da altre informazioni.

Figura 2. Criteri per l'attribuzione della relazione di causalità delle sospette reazioni riferiti secondo il WHO International Drug Monitoring Programme.

2.1 METODI DI FARMACOVIGILANZA

Le principali fonti di informazione sulla sicurezza dei farmaci nella sorveglianza *post-marketing* sono rappresentate da:

- **SEGNALAZIONE PASSIVA**
 - SEGNALAZIONI SPONTANEE (ANEDDOTICA/VOLONTARIA)*
 - CASE SERIES*

- **SEGNALAZIONE ATTIVA**
 - SITI SENTINELLA;*
 - MONITORAGGIO INTENSIVO;*
 - PRESCRIPTION EVENT MONITORING;*
 - REGISTRI*

- **STUDI NON INTERVENTISTICI-OSSERVAZIONALI**
 - *CROSS-SECTIONAL;*
 - COORTE;*
 - CASO CONTROLLO*

- **STUDI INTERVENTISTICI- CLINICAL TRIAL**

3. NORMATIVA DI RIFERIMENTO

La principale normativa di riferimento relativa alla farmacovigilanza è la seguente:

- Direttiva Europea 2001/20/CE
- Decreto Lgs 211 (24 giugno 2003) → attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. Gli articoli 16/17/18 sono quelli più specifici per la farmacovigilanza e le reazioni avverse.
- Linea guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. → attuazione della Direttiva 2001/20/CE.
- Linea guida ICH E2F (settembre 2010) → Note for guidance on development safety update reports.
- Determinazione AIFA 20 settembre 2012 → adozione delle linee guida CT-3, ICF E2F e istituzione di una banda dati riguardante il monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica.
- Misure per l'attuazione della determinazione AIFA 9/2012 relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica → obblighi di notifica delle SUSAR e dei DSUR ad Eudravigilance, all'AIFA e ai Comitati Etici.
- DM 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.

Articolo 3: nei casi delle sperimentazioni multicentriche il promotore unico è responsabile per i compiti di farmacovigilanza. Deve segnalare al titolare AIC/sponsor gli eventi e le reazioni specificate negli articoli 16/17 del D.L. 211/2003

Articolo 4: le Aziende devono rendere disponibili al promotore unico i dati di farmacovigilanza per le comunicazioni del promotore al CE e per le decisioni di propria competenza.

Sulla base dei dati allarmanti sopra esposti è aumentata sempre di più l'esigenza di intervenire sulle normative in vigore al fine di promuovere e proteggere la salute pubblica riducendo il numero e la gravità della ADRs e migliorando l'uso dei medicinali attraverso diversi tipi di intervento.

E' stata così messa appunto una nuova legislazione europea di farmacovigilanza, adottata dal Parlamento europeo e dal Consiglio Europeo nel dicembre 2010 ed entrata in vigore il 2 luglio 2012 con il Regolamento UE 1255/2010, che modifica il precedente regolamento CE n.726/2004 e la Direttiva 2010/84/UE, il 21 luglio 2012, che modifica la direttiva 2001/83/CE. Tali disposizioni di legge hanno radicalmente cambiato i sistemi di farmacovigilanza europei, introducendo regole volte a rafforzare la possibilità di identificazione del segnale e a rendere più rapido l'iter delle procedure europee. I cambiamenti introdotti con la nuova normativa a maggior impatto sulla tutela della salute pubblica sono stati:

- la nuova definizione di reazione avversa al farmaco, intesa oggi come “Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale”; pertanto, sono incluse tutte le reazioni avverse, anche quelle derivanti dall'uso conforme alle indicazioni contenute nell'AIC, ma anche quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuse o uso improprio, uso off label (non conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio), sovradosaggio, nonché le reazioni avverse associate ad esposizione al medicinale per motivi professionali. L'estensione del concetto di reazione avversa ha lo scopo di generare un incremento delle segnalazioni, a cui corrisponderà una maggiore attività di monitoraggio e quindi una maggiore sicurezza in tema di medicinali (34);
- l'introduzione di personale competente ed adeguatamente qualificato responsabile della farmacovigilanza, come specificato anche nel Regolamento di Esecuzione (UE) 520/2012 del 19 giugno 2012;
- un maggiore coinvolgimento nella farmacovigilanza da parte dei cittadini e degli operatori sanitari, a tal scopo è stata prevista una nuova modalità di invio delle schede di segnalazione di sospette reazioni avverse, che potranno, oltre ad essere compilate e consegnate in formato cartaceo al responsabile della farmacovigilanza della ASL/struttura sanitaria di appartenenza, anche per via elettronica, attraverso il portale dell'AIFA;

- la pubblicazione sul portale dell'AIFA o, se necessario, attraverso altri mezzi di informazione al pubblico, consente la divulgazione delle informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso dei medicinali;
- dato il cambio di definizione di “reazione avversa” e visto che il monitoraggio intensivo nazionale era finalizzato a raccogliere tutte le ADR, anche le non gravi e attese, si ritiene superata e potenzialmente confondente l'esigenza di pubblicazione di un elenco nazionale di farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo; da qui l'abrogazione del Decreto legislativo n.95/2003 sull'istituzione dell'elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo;
- la nuova normativa ha introdotto l'obbligo di “monitoraggio addizionale” per i farmaci per i quali servirà monitorare con particolare attenzione la sicurezza, verranno inseriti dall'EMA in un elenco definito di "monitoraggio addizionale";
- la possibilità di imporre ulteriori studi sulla sicurezza e/o sull'efficacia del farmaco, rispettivamente denominati “studi post autorizzazione di sicurezza” (**PASS**) e/o “studi post autorizzazione di efficacia” (**PAES**) ai titolari di AIC, al momento della concessione della stessa o successivamente, di cui la Direttiva Europea 2010/84/EU;
- l'istituzione all'interno dell'EMA del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (**Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC**), che sarà composto da membri nominati dagli Stati membri e dalla Commissione e che si occuperà di tutto ciò che riguarda la sicurezza dei medicinali;
- infine, la nuova legislazione fornisce disposizioni anche su procedure e/o tematiche specifiche inerenti le attività che le aziende farmaceutiche dovranno mettere in atto.

4. AVVERSE I FARMACI (ADRs).

Si parla spesso di eventi avversi da farmaci e di reazioni avverse da farmaci e spesso erroneamente si tende a dare a questi due termini lo stesso significato. Proprio per questo, allo scopo di uniformare il significato fra i paesi, l'OMS ha fornito delle definizioni ben precise. Più in dettaglio, si definisce:

EVENTO AVVERSO (AE), qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto della sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento (Direttiva 2001/20/CE, Art. 2, m). Un evento avverso può pertanto essere un segno nocivo e non desiderato (compreso un risultato anomalo di esami di laboratorio), un sintomo o una malattia concomitanti all'impiego di un medicinale, ma non necessariamente collegati al medicinale [CT-3, Sez. 4.2 (23)].

REAZIONE AVVERSA (ADR), qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata. (Direttiva 2001/20/CE, Art. 2, n) La definizione comprende anche gli errori di medicazione e le utilizzazioni non previste nel protocollo, compresa la cattiva utilizzazione o l'abuso del prodotto. La definizione suggerisce la ragionevole eventualità di un nesso causale tra l'evento e il medicinale sperimentale. Ciò significa che esistono fatti (prove) o argomenti che suggeriscono un nesso di causalità.

La definizione di reazione avversa nel corso degli anni è stata modificata più volte. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definiva nel 1972 una ADR come “una risposta a un farmaco che è dannosa, non intenzionale e che si verifica alle dosi normalmente utilizzate dall'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia, o per modificarne le funzioni fisiologiche”.¹

La recentissima legislazione europea (Direttiva UE 84/2010) fornisce la seguente definizione di ADR: “Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale”. In questo modo, con una definizione estrema - mente stringata, si sono voluti includere, come esplicitamente specificato nell'ambito della stessa direttiva, anche i danni da farmaci derivanti da:

- uso non conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- errori terapeutici, incluso il sovradosaggio accidentale;
- uso improprio;
- abuso del medicinale;
- associazione all'esposizione per motivi professionali.

REAZIONE AVVERSA INATTESA, reazione avversa la cui natura e severità non è prevedibile in base alle informazioni relative al prodotto:

- nel dossier per lo sperimentatore per un medicinale in sperimentazione non autorizzato all'immissione in commercio;
- nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per un medicinale autorizzato e che viene utilizzato in conformità di tale autorizzazione.

È questa la reazione più importante da comunicare ai centri di farmacovigilanza.

REAZIONE AVVERSA o EVENTO AVVERSO SERIO, qualsiasi evento medico spiacevole che, per qualsiasi dose:

- metta in pericolo la vita del paziente
- richieda l'ospedalizzazione del paziente o prolunghi una ospedalizzazione già avvenuta
- determini una persistente o significativa disabilità o incapacità
- provochi la morte

DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE: la raccolta dei dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione, pertinenti per lo studio dei medesimi sull'uomo.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP): scheda tecnica del medicinale, autorizzato all'immissione in commercio e utilizzato in sperimentazione secondo le condizioni di autorizzazione.

4.1 CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI

Nel corso degli anni le classificazioni proposte per le ADRs sono state diverse, soprattutto in base a specifici fattori che le possono caratterizzare come la loro specificità, la loro prevedibilità, la loro notorietà o gravità.

4.1.1 CLASSIFICAZIONE IN BASE AL LORO MECCANISMO:

Classicamente le reazioni avverse sono state distinte in base al loro meccanismo in: effetti collaterali, effetti tossici, reazioni immunomediate, reazioni di farmacogenetica, fenomeni di farmacodipendenza ed effetti teratogeni.

ADR	Caratteristiche	Esempi
Effetti collaterali	Sono legati all'azione terapeutica del farmaco e sono dovuti principalmente alla sua distribuzione in tutto l'organismo; si manifestano anche alle dosi terapeutiche	Cefalea da nitrati, nausea da digitale
Effetti tossici	Derivano dalla tossicità del farmaco, compaiono a dosi sovra terapeutiche, ma si possono verificare anche a dosi terapeutiche	Danno epatico da paracetamolo, aritmie da digitale
Reazioni immunomediate (ipersensibilità o allergie)	Tipo I, tipo II, tipo III e tipo IV	Shock anafilattico da penicillina, orticaria da amoxicillina
Idiosincrasia, iperattività	Possono alterare la farmacocinetica (iperattività) o la risposta tissutale (idiosincrasia) ai farmaci; le principali cause sono i polimorfismi genetici a livello del sistema del citocromo P450	Neuropatie da isoniazide, anemia emolitica da cefotetan
Farmacodipendenza	Desiderio irrefrenabile di assumere un farmaco. Alla sospensione si può manifestare una sindrome d'astinenza	Dipendenza da oppioidi, da benzodiazepine
Embrio e feto tossicità	Capacità di un farmaco, somministrato a una gestante, di provocare malformazioni nel feto; il tipo di malformazione dipende dal periodo dell'esposizione	Malformazioni ossee da tetraciline; ipotensione fetale da enalapril

Figura 3. Classificazione delle ADRs in base al loro meccanismo.

4.1.2 CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA LORO NATURA

Nel 1958 fu proposta a livello internazionale, da parte di Wajne, una prima suddivisione delle ADR che distinse gli eventi avversi da farmaci in prevedibili e non prevedibili. Nel 1973 Levine distinse le reazioni avverse in dose dipendenti e indipendenti, suddividendole

inoltre in acute, sub acute e croniche. In seguito Wade e Beeley ampliarono la distinzione inserendo anche gli effetti teratogeni. Le ADR vennero in seguito classificate da Rawlins e Thompson in reazioni di tipo A (dose dipendenti e prevedibili) e di tipo B (dose indipendenti e imprevedibili). Una classificazione più recente, che riprende e amplia quella di Rawlins ed è oggi internazionalmente adottata, è quella proposta da Aronson ed Edwards, che suddivide le reazioni avverse in sei gruppi, come di seguito riportato (tabella 4). La classificazione è basata sia sul meccanismo sia su altri elementi distintivi e utilizza, come quella proposta da Rawlins e Thompson, la prima lettera della parola inglese che maggiormente caratterizza quel particolare tipo di reazione.

Reazioni di tipo A (Augmented): dose-dipendenti e prevedibili in funzione delle caratteristiche del farmaco. Si tratta di reazioni comuni, prevedibili e quindi evitabili. Di solito note prima dell'immissione in commercio, sono riproducibili con facilità in ambito sperimentale e, sebbene frequenti, raramente mettono in pericolo la vita del paziente. Possono derivare da un aumento dell'azione farmacologica, oppure da un'azione del farmaco che si esplica su sistemi diversi da quello dove si intendeva intervenire; pertanto, sono generalmente gestibili con riduzione della dose o la sospensione del farmaco, dopo aver considerato gli effetti della terapia concomitante.

Reazioni avverse di tipo B (Bizzarre): dose-indipendenti ed imprevedibili. Sono difficili da identificare prima che un farmaco sia immesso in commercio, sono spesso gravi e apparentemente non rappresentano un'estensione dell'azione farmacologica. Sono spesso di natura allergica, immunologica o idiosincrasica; per questo motivo, risultano imprevedibili e danno luogo a reazioni gravi con scarsa correlazione con la dose. In questi casi, oltre alla sospensione immediata del farmaco, si rende necessario evitarne la somministrazione in futuro .

Reazioni di tipo C (Chronic): reazioni croniche, dose e tempo dipendenti. Necessitano di svariati anni per essere messe in evidenza. Tali reazioni sono spesso intrattabili, ma una volta note possono essere prevenute.

Reazioni di tipo D (Delayed): reazioni ad insorgenza tardiva e ritardata rispetto alla terapia farmacologica imputata come causa dell'ADR.

Reazioni di tipo E (End of use): reazioni da sospensione del farmaco; compaiono subito dopo la sospensione di un farmaco e si correggono in genere con la risomministrazione del farmaco, seguita da una sospensione graduale.

Reazioni di tipo F (Failure): da insuccesso terapeutico, spesso legate ad interazione fra farmaci. Un esempio è la concomitante somministrazione di un induttore enzimatico insieme a contraccettivi orali, che può ridurre la loro efficacia.

ADR	Caratteristiche distintive	Alcuni esempi
Tipo A (Augmented)	Correlate alla dose; riconducibili al meccanismo d'azione; comuni; prevedibili; bassa mortalità; generalmente scoperte prima della commercializzazione	Disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca da digossina; dispepsia da FANS; cefalea da nitroderivati
Tipo B (Bizarre)	Non correlate alla dose; non riconducibili al meccanismo d'azione; non comuni; imprevedibili; alta mortalità (relativa); generalmente scoperte dopo la commercializzazione	Rash cutaneo da penicillina; ipertermia maligna da alotano; sindrome di Stevens-Johnson da lamotrigina
Tipo C (Chronic)	Correlate alla dose cumulativa e al tempo di somministrazione; non comuni	Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene da steroidi; insufficienza renale da FANS
Tipo D (Delayed)	Ritardate; in genere correlate alla dose; si manifestano dopo un tempo più o meno prolungato dalla sospensione del farmaco; non comuni	Cancerogenesi; teratogenesi
Tipo E (End of use)	Si manifestano subito dopo la sospensione del farmaco; non comuni	Sindrome da sospensione da oppioidi
Tipo F (Failure)	Insuccesso terapeutico inatteso; correlate alla dose; spesso causate da interazioni tra farmaci; comuni	Inefficacia dei contraccettivi quando usati con induttori enzimatici (per esempio rifampicina); inefficacia della codeina in pazienti con polimorfismo genetico a livello del citocromo CYP2D6

Figura 4. Classificazione delle ADRs in base alla loro natura.

4.1.3 CLASSIFICAZIONE DoTS

Il decorso temporale da solo non permette, tuttavia, di avere una classificazione soddisfacente delle ADR, poiché non tiene conto delle informazioni importanti relative alla suscettibilità individuale. Pertanto, Aronson e Ferner (13) hanno proposto un'ulteriore classificazione, descritta come tridimensionale ed indicata con la sigla DoTS, che prende in considerazione per ogni ADR:

dose-dipendenza (Do);
tempo di insorgenza della reazione (T);
susceptibilità del paziente (S).

Dose dipendenza

La dose dipendenza è in relazione al fatto che gli effetti (sia benefici sia avversi) dei farmaci, proprio perché sono espressione di interazioni tra entità chimiche e quindi soggette alla legge d'azione di massa, sono sempre in qualche modo dose correlati. Si distingue così tra :

- effetti tossici: si verificano quando si ha un sovradosaggio del farmaco;
- effetti collaterali: si verificano alle normali concentrazioni terapeutiche del farmaco;
- reazioni di ipersusceptibilità: si verificano a dosi sottoterapeutiche in pazienti più susceptibili.

Tempo dipendenza

Questo dimostra che molti effetti farmacologici dipendono sia dalla concentrazione del farmaco sia dal sito d'azione e dal decorso temporale dalla sua comparsa. Sulla base di quanto sopra, gli autori distinguono due modelli di relazioni temporale delle ADR:

1-Reazioni tempo dipendenti

Esistono 6 sottotipi di ADR tempo dipendenti:

- **reazioni rapide:** sono così classificate quelle che si verificano solo quando un farmaco viene somministrato troppo rapidamente;
- **reazioni da prima dose:** sono così classificate quelle che si verificano dopo la prima dose del trattamento
- **reazioni precoci:** sono così classificate quelle che si verificano all'inizio del trattamento e verso cui il paziente sviluppa tolleranza;
- **reazioni intermedie:** sono così classificate quelle che si verificano con un certo ritardo; ma che presentano scarso o nessun rischio di insorgenza tardiva, se non si sono verificate dopo un certo tempo
- **reazioni tardive:** sono così classificate quelle che si verificano raramente o non si verificano affatto all'inizio del trattamento, ma il rischio aumenta con un'esposizione continua o ripetuta

- **reazioni ritardate:** sono così classificate quelle che si osservano un certo tempo dopo l'esposizione, persino se il farmaco viene sospeso prima che appaia la reazione

2-Reazioni tempo indipendenti

Sono ADR che possono insorgere in ogni momento del trattamento, indipendentemente dalla sua durata, e si verificano o:

- **come effetto farmaceutico:** quando la dose e/o la concentrazione vengono alterate, come succede se si prescrive lo stesso farmaco, ma con una formulazione farmaceutica differente;
- **come effetto farmacocinetico:** alterazione della biodisponibilità; quando la biodisponibilità del farmaco nel sito d'azione viene modificata per esempio a causa di alcune patologie;
- **come effetto farmacodinamico:** non legata a cambiamenti di dose o concentrazione; quando la risposta farmacologica è alterata senza una modificazione della concentrazione.

4.1.4 CLASSIFICAZIONE EIDOS

Nel 2010 la classificazione EIDOS è andata ad integrare la classificazione DoTS. LA classificazione EIDOS considera :

- le specie chimiche Estrinseche (E) che innescano l'effetto;
- le specie chimiche Intrinseche (I) che vengono interessate
- la Distribuzione (D) di queste specie nel corpo;
- l'Outcome fisiologico o patologico (O);
- le Conseguenze (Sequela, S), in cui consiste l'effetto avverso.

4.1.5 CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA FREQUENZA

Un altro aspetto di particolare rilievo nella valutazione di una reazione avversa è stabilire la sua frequenza nella popolazione esposta. La frequenza delle ADR, unitamente alla gravità, rappresenta infatti un elemento determinante nello stabilire il rapporto beneficio/rischio di un farmaco. La scala suggerita per questo tipo di classificazione è quella proposta dal Council for International Organizations of Medical Sciences.

Frequenza ADR	N. casi/N. esposti	Esempi
Molto frequente	>1/10	Edema da glitazoni, ipoglicemia da antidiabetici orali, disturbi gastrointestinali da FANS
Frequente	>1/100 - <1/10	Mialgia da statine
Non frequente (occasionale)	>1/1.000 - <1/100	Miopatia da statine, ipotensione ortostatica da alfabloccanti
Rara	>1/10.000 - <1/1.000	Rabdomiolisi da statine, perdita dell'udito da fluorochinoloni
Molto rara	<1/10.000	Rottura del tendine di Achille da fluorochinoloni, osteonecrosi della mandibola da bifosfonati

Figura 5. Classificazione delle ADRs in base alla loro frequenza.

4.1.6 CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA GRAVITA'

Le reazioni avverse vengono anche classificate in base alla loro gravità (dall'inglese seriousness) o in base alla sua intensità (dall'inglese severity) come lieve, moderata o rilevante. La gravità è la rilevanza di una condizione clinica, mentre la severità è la sua intensità.

4.1.7 CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA NOTORIETA', PREVEDIBILITA'/EVITABILITA'.

Si definisce reazione avversa inattesa o non nota quella "di cui non sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto la natura e la gravità". La classificazione delle ADR in base alla notorietà introduce un'altra possibile classificazione, ossia quella in base alla prevedibilità, poiché le ADR attese sono anche prevedibili e quelle inattese sono anche imprevedibili.

Scala di evitabilità	Condizioni
ADR sicuramente evitabile quando si è verificata una o più delle seguenti condizioni	Presenza di anamnesi di allergia o di precedenti reazioni al farmaco
	Il farmaco coinvolto era inappropriato per il paziente
	La dose, via e frequenza di somministrazione inappropriata per età, peso o patologie concomitanti
ADR probabilmente evitabile quando si è verificata una o più delle seguenti condizioni	Non sono stati effettuati i test di laboratorio necessari
	Era presente una documentata interazione
	Scarsa compliance
	Esisteva una misura di prevenzione (per esempio: monitoraggio) non applicata al paziente
ADR non evitabile	Se una misura di prevenzione era stata applicata era inadeguata o non appropriata
	Quando non si è verificata nessuna delle condizioni sopra elencate

Figura 6. Classificazione delle ADRs in base alla notorietà.

5. FARMACOVIGILANZA NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA.

La farmacovigilanza nella sperimentazione clinica riguarda la raccolta e notifica, da parte dei singoli Sperimentatori e da parte del Promotore, di eventi avversi / reazioni avverse provenienti da sperimentazioni cliniche condotte con prodotti medicinali per uso umano.

In accordo a quanto riportato dall'art. 1 della Direttiva 2010/84, un **Post authorisation Safety Study (PASS)**, è definito come uno studio relativo ad un medicinale già autorizzato, di natura interventistica e non, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un rischio, confermare il profilo di sicurezza di un medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi.

I principali scopi di uno studio PASS sono:

- identificare, caratterizzare o quantificare un safety hazard;
- confermare il profilo di sicurezza di un farmaco;
- valutare i rischi connessi ad un medicinale in popolazioni per le quali si dispone di minime o nulle informazioni di sicurezza (ad esempio, le donne in stato di gravidanza, specifici gruppi di età, pazienti con patologie renali o epatiche);
- valutare l'andamento dell'utilizzazione del farmaco al fine di accrescere la conoscenza sulla sicurezza dello stesso (ad esempio, tramite analisi delle indicazioni terapeutiche per le quali il farmaco è impiegato, il dosaggio, le co-mediezioni, gli errori terapeutici);
- misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi.

Secondo quanto riportato nel modulo VIII B delle **LINEE GUIDA DI GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES (GVP)**, gli studi PASS sono classificati in 4 categorie:

- Categoria 1: studio imposto da un'autorità competente nell'ambito dell'Unione Europea (UE) come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio;
- Categoria 2: studio imposto da un'autorità competente nell'ambito dell'Unione Europea come specifico obbligo per l'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali;
- Categoria 3: studio richiesto come parte del Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP) in accordo con l'autorità competente;

- Categoria 4: studio non richiesto dall'UE o dall'autorità nazionale competente.

Alla luce di tale classificazione, i PASS non imposti (categoria 4) sono sponsorizzati o condotti dal titolare di AIC secondo una iniziativa del tutto volontaria.

Uno studio PASS può, inoltre, essere interventistico o non interventistico, indipendentemente dalla sua natura imposta o volontaria.

Gli **studi osservazionali o non interventistici (non-IT)** si definiscono tali se sono cumulativamente soddisfatti i seguenti requisiti:

- il medicinale viene prescritto in conformità con i termini dell'AIC;
- l'assegnazione del paziente ad una particolare strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella prassi corrente e la prescrizione del farmaco è chiaramente separata dalla decisione di includere il paziente nello studio;
- nessuna procedura diagnostica o di monitoraggio supplementare è applicata ai pazienti e sono utilizzati metodi epidemiologici per l'analisi dei dati raccolti.

Per gli studi osservazionali le reazioni avverse devono essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee postmarketing.

Sono regolamentati dalla Direttiva 2001/83/CE emendata dalla Direttiva 2010/84/EU, dalla Determinazione AIFA 20 marzo 2008 "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci", dal Regolamento 726/2004 emendato dal Regolamento (EU) 1235/2010 e dalle norme di GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICE (GVP). Gli studi non interventistici sono definiti dall'approccio metodologico utilizzato e non dagli obiettivi scientifici. Studi non interventistici comprendono la ricerca su banche dati in cui tutti gli eventi di interesse sono già accaduti (es. caso-controllo, di coorte, cross-sectional o altri disegni di studio facendo uso di dati secondari). Essi includono anche quelli che coinvolgono la raccolta di dati primari (es. studi osservazionali prospettici e registri in cui i dati raccolti derivano dalla pratica clinica di routine), a condizione che i requisiti di cui sopra siano soddisfatti. In questa tipologia di studi, interviste, questionari, prelievo di campioni di sangue e follow-up dei pazienti possono essere effettuati come parte della normale pratica clinica. Gli studi PASS non interventistici, imposti o volontari, devono avere un protocollo di studio scritto. Il PRAC è responsabile della valutazione e approvazione dei protocolli e dei risultati dei PASS

imposti. Tutti gli studi PASS non interventistici imposti devono essere, inoltre, inseriti in un registro europeo EU PAS, accessibile pubblicamente. L'EMA è, inoltre, tenuta a rendere pubblici sul suo portale web i protocolli e gli abstract dei risultati dei PASS imposti riportati nel registro EU PAS. Anche gli studi PASS su base volontaria e quelli che sono richiesti nell'ambito del RMP per indagare ulteriormente su problematiche di sicurezza e per valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio e qualsiasi altro PASS, dovrebbero essere inseriti nel Registro EU PAS.

D'altra parte gli **studi interventistici (iCT)** sono definiti come qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a:

- scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione
- individuare qualsiasi tipo di reazione avversa nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione
- a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accertarne l'innocuità e/o l'efficacia.

Questi studi fanno riferimento alle normative precedente citate e alla Eudralex-Volume10.

6. REGISTRAZIONE E VALUTAZIONE DELLE ADRs NEGLI STUDI INTERVENTISTICI.

Tutti gli eventi avversi che si manifestano in un paziente o in soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica devono essere raccolti e riportati nelle apposite **Case Report Form (CRF, Scheda di Raccolta Dati)**. Tutti gli eventi avversi 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 **Investigational Medicinal Product (IMP, Medicinale Sperimentale)** sono da considerare reazioni avverse.

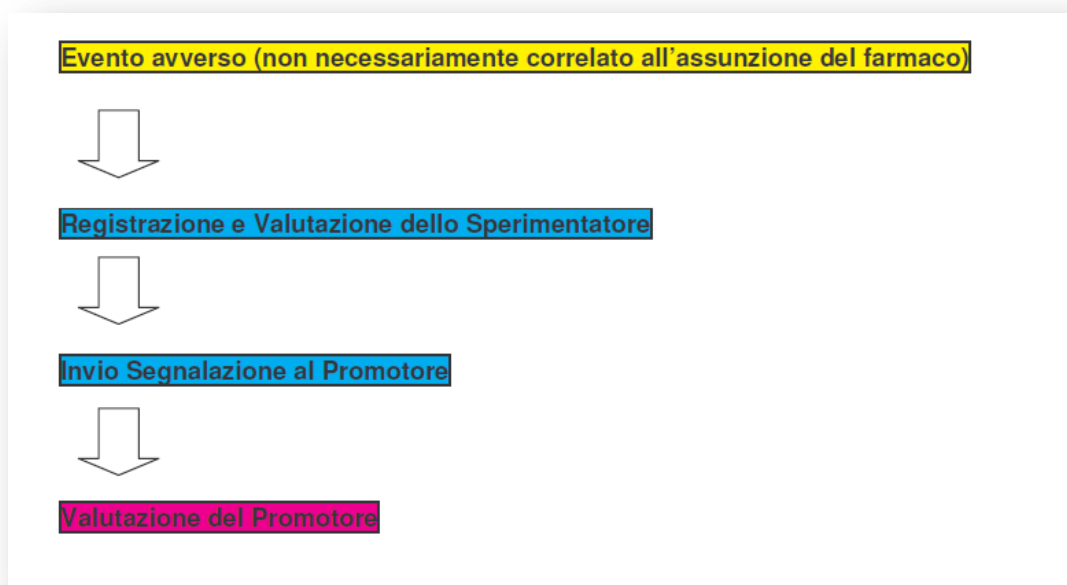


Figura 7. Flusso segnalazione ADRs rilevate in uno studio ICT.

Si definisce **sperimentatore** il medico o la persona che esercita una professione professionale riconosciuta nello stato membro ai fini della ricerca a causa delle conoscenze scientifiche e dell'esperienza in materia di trattamento dei pazienti che richiede. Lo sperimentatore è responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato sito. Si definisce invece **promotore** una persona o una società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

Le normative di riferimento sottolineano come il promotore e lo sperimentatore possano essere la stessa persona e di come il promotore possa delegare le sue funzioni ad una persona, azienda, istituzione o organizzazione. La persona delegata deve però essere specificata per iscritto ancora prima di iniziare la sperimentazione.

Il promotore e lo sperimentatore analizzano l'evento avverso valutando diversi aspetti come la gravità, la causalità e la notorietà.

- **Valutazione della “seriousness”:** sperimentatore e promotore. La decisione di classificare un evento come grave o non grave è generalmente adottata dallo sperimentatore che effettua la notifica
- **Valutazione del nesso di causalità:** sperimentatore e promotore. L'importanza del nesso causale stabilito dallo sperimentatore nella sua valutazione non deve essere minimizzata dal promotore della sperimentazione clinica. In mancanza di informazioni sulla causalità da parte dello sperimentatore che effettua la notifica il promotore dovrebbe consultarlo e incoraggiarlo ad esprimere un parere in merito. Se lo sponsor si trova in disaccordo con la valutazione della causalità fornita dallo sperimentatore il parere dello sperimentatore e quello del promotore devono essere espressi entrambi nella relazione.
- **Valutazione della notorietà o prevedibilità (expectedness):** promotore. Il promotore deve valutare se l'evento è atteso o inatteso. Una reazione avversa si considera inattesa se: la natura, la gravità, l'intensità e l'esito della reazione non corrispondono alle informazioni contenute nel documento di riferimento sul prodotto. I documenti di riferimento sono come detto anticipatamente il Dossier per lo Sperimentatore (Investigator's Brochure), per un IMP che non ha ancora un AIC o l'RCP, per un IMP che ha ottenuto l'AIC nella Comunità Europea e che viene utilizzato in conformità ai termini e alle condizioni di tale autorizzazione.

6.1 RESPONSABILITA' DELLO SPERIMENTATORE DEL CENTRO COLLABORATORE NELLA RACCOLTA E NOTIFICA DI EVENTI AVVERSI/ REAZIONI AVVERSE. (D.Lgs. 211/2013, art.16). EVENTI AVVERSI

Lo sperimentatore deve notificare immediatamente al promotore della sperimentazione qualsiasi **SAE** (Serious Adverse Event, Evento Avverso Serio), ad eccezione di quelli identificati nel protocollo e nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notifica immediata. Alla notifica immediata generalmente seguono relazioni scritte. Anche in caso di decesso notificato di un soggetto, lo sperimentatore ne deve dare comunicazione al promotore della sperimentazione ed al comitato etico fornendo ogni informazione aggiuntiva richiesta. La notifica immediata dovrebbe essere effettuata dallo sperimentatore entro un termine molto breve, che non deve in ogni caso superare le 24 ore dopo che sia venuto a conoscenza dell'evento avverso grave.

Lo sperimentatore è tenuto anche ad inviare delle relazioni di follow-up per consentire allo sponsor di determinare se l'evento avverso grave (serious) richiede una rivalutazione del rapporto beneficio/rischio della sperimentazione clinica, se l'informazione pertinente non era già disponibile e fornita nella notifica iniziale. D'altra parte non è invece tenuto a seguire attivamente i soggetti per individuare eventi avversi dopo la conclusione della sperimentazione, fatte salve indicazioni nel protocollo.

In caso di eventi avversi non gravi e/o risultati di analisi anomali che il protocollo reputa critici ai fini della valutazione della sicurezza, questi saranno notificati dallo Sperimentatore al Promotore della Sperimentazione in conformità alle procedure e ai tempi definiti nel protocollo, non è necessaria in questo caso la notifica immediata.

6.2 RESPONSABILITA' DEL PROMOTORE NELLA RACCOLTA E NOTIFICA DI EVENTI AVVERSI/REAZIONE AVVERSE. D.Lgs 211/2003, art 16. Eventi Avversi /Notifica delle reazioni avverse serie

Il promotore della sperimentazione deve, innanzitutto, provvedere alla registrazione dettagliata di tutti gli AE notificategli dallo Sperimentatore. Tale registrazione è presentata su richiesta al ministero della salute.

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, e comunque entro **sette giorni** di calendario, da quando il Promotore è venuto a conoscenza del caso, e che successive informazioni pertinenti siano comunicate entro **otto giorni** dalla prima segnalazione. Il Promotore della sperimentazione informa anche altri Sperimentatori appena possibile.

Se lo sponsor riceve nuove informazioni importanti su un fascicolo che è già stato notificato, il termine inizia di nuovo a decorrere dal giorno zero, vale a dire dalla data in cui sono state ricevute le nuove informazioni. Queste informazioni dovrebbero essere notificate nel contesto di una relazione di follow-up entro un termine di 15 giorni.

Tutte le altre **SUSARs**, che non sono fatali o che non mettono in pericolo di vita il paziente sottoposto a sperimentazione, sono notificate sempre all'autorità nazionale competente (**EUDRAVIGILANCE**) e al/i Comitato/i etico/i interessato/i, al più presto possibile e comunque entro **quindici giorni** dal giorno in cui il Promotore ne è venuto a conoscenza per la prima volta.

Il Promotore deve registrare tutte le **SUSARs** di un medicinale in fase di sperimentazione portate a sua conoscenza e informare anche gli altri Sperimentatori. Gli sperimentatori dovrebbero ricevere unicamente informazioni mascherate (in cieco) a meno che la trasmissione di informazioni smascherate non sia ritenuta necessaria per motivi di sicurezza. Nel corso di una sperimentazione clinica, lo sperimentatore dovrebbe smascherare la somministrazione del trattamento unicamente se ciò risulta necessario per la sicurezza del soggetto.

Una volta all'anno per tutta la durata della sperimentazione clinica il Promotore deve fornire all'autorità nazionale competente (**EUDRAVIGILANCE**) e ai Comitati etici coinvolti un elenco di tutti i sospetti di **SUSARs** osservate nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.

La notifica delle **SUSARs** con procedura d'urgenza è, quindi, necessaria per:

- le **SUSARs** fatali;
- le **SUSARs** che mettono in pericolo di vita.

D'altra parte, invece, la notifica con procedura d'urgenza non è necessaria per:

- le reazioni avverse serie (gravi), ma attese;
- le reazioni avverse non serie (gravi), sia attese che inattese;
- gli eventi avversi considerati non correlati all'IMP.

6.3 FARMACOVIGILANZA NEGLI STUDI IN CIECO.

Come regola generale, i codici di randomizzazione riguardanti il trattamento devono essere aperti dal Promotore della sperimentazione clinica prima di segnalare una SUSAR all'AIFA, all'EMA e ai Comitati etici interessati. Sarebbe preferibile mantenere la cecità del trattamento di tutti i pazienti fino all'analisi finale della sperimentazione clinica. Tuttavia, quando un evento avverso grave può essere una reazione avversa grave inattesa o comunque giudicata tale da dover essere notificata con procedura d'urgenza, si raccomanda che il codice del cieco sia aperto dal Promotore della sperimentazione clinica soltanto per quel paziente specifico, anche se lo Sperimentatore non ha aperto il codice del cieco. Si raccomanda inoltre che, laddove possibile e appropriato, **si mantenga la cecità per tutte quelle persone**, quali ad esempio il personale dell'unità biometrica, che **siano responsabili dell'analisi dei dati** e dell'interpretazione dei risultati alla conclusione dello studio. Le informazioni smascherate dovrebbero essere accessibili **solo alle persone che devono necessariamente partecipare all'elaborazione delle notifiche di sicurezza indirizzate alle autorità nazionali competenti** (sia direttamente, sia indirettamente mediante l'EVCTM), ai comitati etici e ai comitati di controllo in materia di salvaguardia dei dati («DSMB»), o alle persone che effettuano in permanenza valutazioni di sicurezza durante la sperimentazione.

Nel caso di studio clinico in cieco, si raccomanda che il caso sia valutato per la gravità, se è atteso o inatteso e per il rapporto di causalità, assumendo che la reazione sia stata causata dal medicinale in sperimentazione (**IMP**). Se il caso risulta essere una SUSAR, il **cieco deve essere aperto**.

Quindi devono essere prese in considerazione tre possibilità risultanti dalla procedura di apertura del cieco:

- se il medicinale somministrato al soggetto è l'IMP oggetto di studio, il caso deve essere segnalato come SUSAR all'AIFA, all'EMA e ai Comitati etici interessati;

- se il medicinale somministrato al soggetto è **un medicinale di confronto con un’AIC**, la reazione avversa deve essere **rivalutata per stabilire se è attesa o inattesa** in base al RCP incluso nel protocollo dello studio. Se la reazione avversa è inattesa, allora la SUSAR deve essere notificata con procedura d’urgenza; altrimenti si tratta di una reazione avversa seria attesa, da non notificare con procedura d’urgenza;
- se il prodotto somministrato al soggetto è il **placebo**, **non è necessaria alcuna notifica**, salvo che non sia correlata all’eccipiente.

6.4 FARMACOVIGILANZA NEGLI STUDI CON FARMACI NON IMP.

Alcuni protocolli clinici prevedono l’utilizzo di medicinali che non sono IMP e che non vengono definiti nel decreto legislativo 211/2003 ma sono definiti nel D.M. come NIMP e precisamente:

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

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

In caso di IMP le reazioni avverse correlate devono essere processate secondo quanto previsto dal d.lvo 211/2003; quindi sarà il promotore a notificare all’Autorità competente e al Comitato Etico le SUSAR (gravi e nel contempo inattese). In caso di ReT-NIMPs, le reazioni avverse correlate devono essere processate secondo quanto previsto dal d.lvo 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. Infine, in caso di Pe-IMPs, le reazioni avverse correlate devono essere processate secondo quanto previsto dal d.lvo 211/2003; quindi, come per gli IMP, sarà il promotore a notificare all’Autorità competente e al Comitato Etico le SUSARs.

In sintesi, tutto ciò che è definito nel protocollo dello studio come IMP o Pe-IMPs non deve essere inserito né nei Registri AIFA e né nella Rete Nazionale di FV perché non deve andare nel **modulo post marketing di Eudravigilance (EV)**, ma deve essere inserito dal promotore direttamente in **EV modulo clinical Trial**.

7. FLUSSO DI SEGNALAZIONE PER GLI STUDI OSSERVAZIONALI.

Come detto in precedenza, per gli studi osservazionali, così come per i protocolli che prevedono l'utilizzo di farmaci RetT-NIMPs, le ADRs devono essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee postmarketing. La segnalazione spontanea rappresenta l'approccio che svolge indubbiamente il ruolo più importante nel rilevare le ADRs e con il miglior costo/efficacia. Si può differenziare in "aneddotica" ed in "volontaria/organizzata".

Segnalazione aneddolica

È rappresentata dalla comunicazione ad una rivista, da parte di un medico, di un evento indesiderato insorto in un suo paziente, sotto forma di breve lettera o case report.

Segnalazione volontaria/organizzata

Nel 1968 l'OMS ha iniziato un programma per monitorizzare le ADRs e così rendere possibile l'identificazione di quelle che per la loro rarità non potevano essere identificate dai trials clinici. A questo programma partecipano oggi oltre 60 nazioni, fra cui, dal 1975, anche l'Italia (34). È questo il sistema di segnalazione volontaria, ma organizzata, che si basa sulla compilazione di un'apposita scheda da parte dell'operatore sanitario ogni qualvolta egli osserva, nell'ambito della pratica quotidiana, un evento clinico che sospetta essere una ADR. Nel compilare la scheda il segnalatore non deve chiedersi se la reazione sospettata può o meno essere validata, poiché il sistema è stato creato per integrare le diverse segnalazioni e generare allarmi in base alla valutazione di più rapporti provenienti da differenti fonti. Pertanto si chiede di segnalare una sospetta reazione avversa, ben sapendo che il sospetto non è certezza. Tre sono le fasi iniziali della segnalazione, dal momento in cui una ADR viene osservata: compilazione, validazione, inserimento.

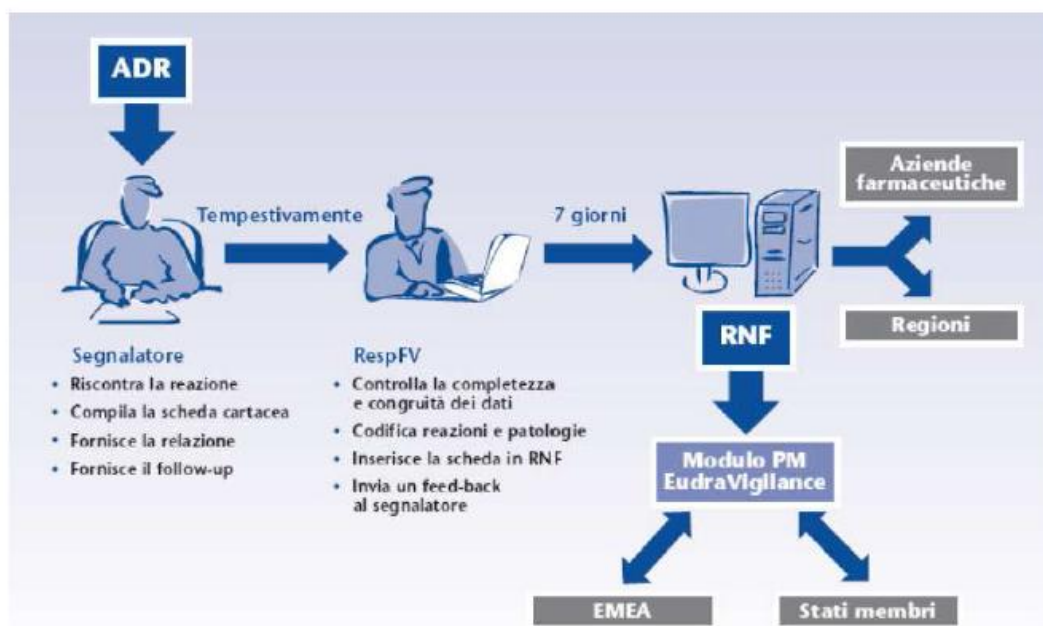


Figura 8. Flusso segnalazione ADRs : segnalazione spontanea/studio non-iT

I medici e gli operatori sanitari (SEGNALATORI) sono tenuti a segnalare al Responsabile di Farmacovigilanza (RFV) della struttura di loro appartenenza e al Comitato Etico competente qualsiasi sospetta reazione avversa, mediante compilazione degli appositi modelli presenti sul sito dell'AIFA.

Per la notifica possono essere utilizzati:

- a) il modello denominato "scheda cartacea",
- b) il modello denominato "scheda elettronica".

Nel caso di reazione avversa grave che determini: ospedalizzazione, prolungamento di ospedalizzazione, pericolo di vita o decesso i professionisti sanitari compilano ed inviano tempestivamente la segnalazione al Responsabile di FV e forniscono di volta in volta gli aggiornamenti che potranno essere richiesti dal Responsabile di FV sull'andamento della sospetta ADR inoltre, in caso di decesso, entro 15 giorni trasmettono al Responsabile di FV relazione clinica dettagliata.

Segue a questo punto una fase di validazione della scheda da parte del responsabile di FV della struttura sanitaria. Il responsabile di FV controlla la segnalazione ricevuta, la congruità dei dati, la completezza delle informazioni e nei casi necessari contatta direttamente il segnalatore al fine di acquisire gli elementi mancanti e le relazioni cliniche nei casi gravi e/o fatali. Procede, inoltre, all'inserimento della segnalazione nella banca dati della RNF entro sette giorni dalla data di ricevimento della segnalazione. La RNF

invia in automatico un messaggio di avviso alla regione, al centro di riferimento regionale e all'azienda farmaceutica titolare del prodotto indicato come farmaco sospetto. Questo processo è di importanza fondamentale poiché consente la tempestiva condivisione delle informazioni tra gli operatori di FV, sia a livello nazionale che internazionale. Infatti, la segnalazione inserita in rete, se relativa a un caso grave, viene trasferita in modo automatico nel database europeo di Eudravigilance a cui hanno accesso le autorità regolatorie dei singoli Stati Membri e quelle europee come l'EMA. Quindi, in media dopo 10-15 giorni dalla compilazione della scheda da parte del professionista i dati sono visibili a tutte le agenzie europee.

8. CONCLUSIONI

È ormai risaputo che un farmaco che riceve l'autorizzazione all'immissione in commercio non è sempre un farmaco sicuro, anche in considerazione del fatto che il profilo di sicurezza non è statico ma in continuo divenire in funzione delle nuove evidenze. Infatti, circa 150 farmaci entrati in commercio nei Paesi industrializzati negli ultimi 40 anni sono stati successivamente ritirati per gravi motivi di sicurezza (una media di 3-4 farmaci per anno). Gli esempi della tabella provano che per dimostrare che il rischio del farmaco è superiore al beneficio, sono necessari un lasso di tempo variabile e frequentemente, l'esposizione di migliaia di pazienti. La sperimentazione clinica fornisce un buon livello di garanzia per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza di ogni farmaco autorizzato all'immissione in commercio. Solo pochissime e selezionate molecole giungono alle fasi finali di sperimentazione. Pur con queste precauzioni un certo numero di farmaci viene ritirato dopo la commercializzazione.

Esempi di farmaci ritirati dal commercio per motivi di sicurezza				
Principio attivo	Anno AIC ¹	Anno del ritiro	Motivo del ritiro	Anni sul mercato
Talidomide	1957	1961	Teratogenicità	5
Benoxaprofene	1980	1961	Epatotossicità	2
Suprofene	1980	1986	Nefrotossicità	6
Nomifensina	1976	1986	Anemia emolitica	10
Practololo	1970	1976	Sindrome oculomucocutanea	6
Triazolam	1979	1991	Depressione, amnesia	12
Temafloxacina	1992	1992	Tossicità epatica, anemia emolitica	4 mesi
Flosequinan	1992	1993	Aumento mortalità	1
Fenfluramina	1973	1997	Valvulopatia cardiaca	25
Terfenadina	1985	1997	Aritmie ventricolari, interazioni	12
Mibefradil	1997	1998	Interazioni farmacologiche	1
Grepafloxacina	1997	1999	Prolungamento dell'intervallo QT	2
Astemizolo	1988	1999	Tossicità cardiovascolare	11
Cisapride	1993	2000	Aritmie	7
Fenilpropanolamina	1959	2000	Ictus emorragico	41
Troglitazone	1996	2000	Tossicità epatica	4
Rapacuronio Bromuro	1999	2001	Broncospasmo	2
Cerivastatina	1999	2001	Rabdomiolisi	2
Benzbromarone	1976	2003	Tossicità epatica	27
Rofecoxib	1999	2004	Tossicità cardiovascolare	5
Valdecoxib	2001	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	4
Parecoxib	2002	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	3
Veralipride	1979	2007	Disturbi extrapiramidali, disturbi psichiatrici	28

¹: Autorizzazione all'immissione in commercio
Tratto da "Reazioni avverse a farmaci - Sospetto e diagnosi" - Caputi, De Ponti, Pagliaro - Raffaello Cortina Editore

Figura 9. Farmaci ritirati dal commercio per motivi di sicurezza.

La farmacovigilanza rappresenta un'attività fondamentale per la sicurezza dei pazienti ed è una responsabilità per tutti i professionisti sanitari. Sebbene le segnalazioni spontanee rappresentino oggi il principale strumento di farmacovigilanza anche i PASS rappresentano un valido strumento per far fronte alla inevitabile necessità di dati clinici di sicurezza, soprattutto in relazione a quei farmaci che hanno ottenuto una AIC accelerata. Gli studi PASS, infatti, offrono un nuovo strumento per studiare il profilo di sicurezza dei farmaci nella real life. La lezione più importante che si deve imparare dalla storia dei farmaci è di "imparare dall'esperienza" e condividere tale esperienza in modo che altri "possano evitare" che lo stesso evento indesiderato accada.

9. BIBLIOGRAFIA

Agenzia Europea dei Medicinali. *Post-authorisation safety studies (PASS)*.

Agenzia Italiana del Farmaco. *La nuova normativa di farmacovigilanza*.
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>

AIFA. *Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale*. Aprile 2012.

Aronson JK, Ferner RE. *Joining the DoTs: new approach to classifying adverse drug reactions*. *BMJ* 2003;327:1222-5.

Benedicte Huberlant et al. *Post Authorization Safety Studies (PASS); Updated EU Regulations*. *LIFE SCIENCE I TECHNICAL BULLETIN*.ISSUE N°42 / MARCH 2011.

Borg JJ, Tanti A, Kouvelas D, et al. *European Union pharmacovigilance capabilities: potential for the new legislation*. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6:120-40.

Caputi, De Ponti, Pagliaro, “*Reazioni avverse a farmaci – Sospetto e diagnosi*” – Raffaello Cortina Editore – 2009

Davies EC, Green CF, Taylor S et al. *Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes*. *PLoS One* 2009;4:e4439.

Edwards IR, Aronson JK. *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management*. *Lancet* 2000;356:1255-9.

Edwards IR. *Pharmacovigilance*. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73:979-82.

Engel P, Velentgas P (Quintiles). *Review of three years of Post Authorization Safety Studies (PASS) landscape under the 2010 European Pharmacovigilance*.

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 20 giugno 2012. REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) N. 520/2012 DELLA COMMISSIONE del 19 giugno 2012.

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 31 dicembre 2010. DIRETTIVA 2010/84/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010.

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 31 dicembre 2010. REGOLAMENTO (UE) N. 1235/2010 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010.

Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). EMA/813938/2011 Rev 2*; 4 August 2016.

Hurwitz N. *Predisposing factors in adverse reactions to drugs*. *BMJ* 1969;1(5643):536-9.
Kiri VA. *A pathway to improved prospective observational post-authorization safety studies*. *Drug Saf*. 2012; 35(9):711-24.

Leone R, Magro L, Moretti U, et al. *Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy*. *Drug Saf* 2010;33:667-75.

M. Peru, De Carli; LA FARMACOVIGILANZA; cap.23, Economia e Normativa del Farmaco-Trattato di farmacologia e terapia-UTET

Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug inter -actions. Expert Opin Drug Saf 2012;11:83-94.

Non-interventional post-authorisation safety studies: definition, obligations and requirements.

Rapporto OSMed gennaio-settembre 2013-AIFA.

Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: to whom do the results apply? Lancet. 2005; 365:82-93.

The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register).

The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register) to register (or resume a draft application for) a new study, update existing study records or search the EU PAS Register.

Tubach F, Lamarque-Garnier V, Castot A; participants of Round Table N° 5 of Giens XXVI. Role of the post-marketing authorisation studies in drug risk surveillance: specifications and methodologies. Therapie. 2011; 66(4):355-62, 347-54.