

Farmacovigilanza negli Studi Clinici

A cura di:

Dr.ssa Rossella Romano

Segreteria Scientifica

Comitato Etico ASL Lecce

Definizioni (D. Lgs. 211/2003, art. 2 e successive integrazioni)

Evento avverso (AE):

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 (n.b. 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, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Reazione avversa inattesa:

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 (IMP):

1) 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;

2) 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.

Centro collaboratore:

Centro, ove non opera lo Sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica.

Registrazione e valutazione degli eventi avversi

Tutti gli eventi avversi che si manifestano in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica devono essere raccolti e riportati nelle apposite CRFS (cheda Raccolta Dati - Case Record Form). 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 IMP (Medicinale sperimentale - Investigational Medicinal Product), sono da considerare reazioni avverse.

Responsabilità dello Sperimentatore del centro collaboratore nella raccolta e notifica di eventi avversi / reazioni avverse

- D. Lgs. 211/2003, art.16: Notifica di eventi avversi

1. Lo Sperimentatore notifica immediatamente al Promotore della sperimentazione qualsiasi SAE, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo Sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notifica immediata. Alla notifica immediata seguono dettagliate relazioni scritte.
2. Gli eventi avversi e/o risultati di analisi anomali che il protocollo reputa critici ai fini della valutazione della sicurezza sono notificati dallo Sperimentatore al Promotore della sperimentazione in conformità alle procedure e ai tempi definiti nel protocollo.
3. In caso di decesso notificato di un soggetto, lo Sperimentatore ne dà comunicazione al Promotore della sperimentazione clinica ed al Comitato Etico fornendo ogni informazione aggiuntiva richiesta.

Responsabilità del Promotore nella raccolta e notifica di eventi avversi / reazioni avverse

• D. Lgs. 211/2003, art.16: Notifica di eventi avversi

Il Promotore della sperimentazione deve provvedere alla registrazione dettagliata di tutti gli AE notificatigli dallo Sperimentatore. Tale registrazione è presentata, su richiesta, al Ministero della Salute.

• D. Lgs. 211/2003, art.17: Notifica delle reazioni avverse serie

1. Il Promotore della sperimentazione garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a Sospette Reazioni Avverse Serie Inattese (SUSAR), che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o mettano in pericolo di vita, vengano registrate e notificate al più presto al Ministero della Salute, nonché al/i Comitato/i Etico/i interessato/i, e comunque entro sette giorni di calendario (eg. procedura d'urgenza) da quando il Promotore della sperimentazione è venuto a conoscenza del caso, e che successive informazioni pertinenti siano comunicate entro otto giorni dalla prima segnalazione.
2. Tutte le altre SUSARs 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.
3. Il Promotore della sperimentazione registra tutte le SUSARs di un medicinale in fase di sperimentazione portate a sua conoscenza.
4. Il Promotore della sperimentazione informa anche gli altri Sperimentatori.
5. Una volta all'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 ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.

Tempistica per l'invio delle SUSARs (Sospetta Inaspettata Reazione Avversa Seria - Suspected Unexpected)

SUSARRs fatali o che mettono in pericolo di vita: procedura d'urgenza

Il Promotore notifica al Ministero della Salute e ai Comitati Etici interessati:

- La prima segnalazione SUSAR: entro 7 giorni di calendario da quando il Promotore è venuto a conoscenza del caso;
- Successive informazioni pertinenti (Follow-up): entro 8 giorni dalla prima segnalazione.

Il Promotore della sperimentazione informa anche altri Sperimentatori appena possibile.

SUSARs non fatali o che non mettono in pericolo di vita

Il Promotore notifica al Ministero della Salute e ai Comitati Etici interessati:

- La prima segnalazione SUSAR: entro 15 giorni di calendario da quando il Promotore è venuto a conoscenza del caso; Farmacovigilanza nelle sperimentazioni
- Successive informazioni pertinenti (Follow-up): appena possibile.

Il Promotore della sperimentazione informa anche altri Sperimentatori appena possibile.

Altre problematiche di sicurezza da segnalare alle Autorità

Competenti

Il Promotore notifica al Ministero della Salute e ai Comitati Etici interessati, entro 15 giorni di calendario da quando il Promotore è venuto a conoscenza, le informazioni dettagliate su qualsiasi cambiamento con aumento del Rischio per i soggetti:

- Cambiamento quantitativo (aumento della frequenza) o qualitativo (modifica delle caratteristiche) di una reazione avversa seria (grave) attesa giudicata clinicamente importante;
- SUSARs post-sperimentazione clinica che insorgano dopo che il paziente abbia completato lo studio clinico e che siano segnalate dallo Sperimentatore al Promotore della sperimentazione clinica;
- Un fatto nuovo nell'ambito della conduzione dello studio clinico o nello sviluppo dell'IMP che potrebbe influire sulla sicurezza dei soggetti;
- Eventuali raccomandazioni del Data Monitoring Committee (DMC), se rilevanti per la sicurezza dei soggetti in sperimentazione.