Valentina Fabbrini – Sandra Bianchini

Ricerca & Sviluppo di un farmaco…

Un viaggio della conoscenza tra scienza, etica e passione.

Il ruolo della Farmacovigilanza

Ricerca & Sviluppo di un farmaco... Un viaggio della conoscienza tra scienza, etica e passione. Il ruolo della Farmacovigilanza.

Dr.ssa Valentina Fabbrini, Dr.ssa Sandra Bianchini

Ufficio Ricerca Clinica e Profili Etici/Giuridici, *AUSL Toscana Sud-Est – Sezione di Arezzo.*

Abstract

La sperimentazione clinica di un farmaco è un percorso lungo ed impegnativo, sostanzialmente „inefficiente" per il cospicuo numero di molecole che vengono perse per strada, ma è senza dubbio l'unica possibilità per un nuovo composto di affacciarsi sul mercato e migliorare la qualità della vita.
Le fasi della sperimentazione sono delle tappe obbligate che permettono di analizzare, in modo progressivamente più metodico e scrupoloso, il profilo richio-beneficio del farmaco in studio. D'altra parte, la letteratura è ricca di esempi di farmaci ritirati dal commercio per effetti nocivi importanti che, rimasti silenti durante la fase della ricerca clinica, sono emersi solamente a seguito di un'esposizione prolungata nel tempo al medicinale. La farmacovigilanza rappresenta dunque il continuum della sperimentazione clinica nonchè la fase a cui tutti gli operatori sanitari sono chiamati a contribuire riportando, mediante un sistema informativo strutturato, tutti gli effetti avversi a farmaci e/o vaccini.
Il presente articolo ha la finalità di descrivere il complesso viaggio del farmaco dal laboratorio di ricerca al paziente. Vengono pertanto riportate le principali norme nazionali ed internazionali sull'argomento.

Introduzione

Come noto, un farmaco è una sostanza o un'associazione di sostanze impiegata per curare o prevenire una specifica malattia.

Ma...come si valuta se un medicinale è davvero efficace e, soprattutto, non arreca danni alla salute?

Il decreto legislativo 211/2003 definisce la sperimentazione clinica come: "**Qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici, e/o altri effetti farmacodinamici e farmacocinetici di uno o più medicinali sperimentali, 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**".
Si tratta di un percorso tanto coinvolgente quanto lungo e dispendioso, che richiede mediamente 10-15 anni per lo sviluppo completo di un farmaco e l'investimento di ingenti somme di denaro, dell'ordine di 800-900 milioni di dollari.
Come già accennato, inoltre, si tratta di un processo altamente inefficiente e "sprecone", se si considera che ogni 3000 composti sintetizzati: 2000 (6.7%) arrivano allo sviluppo preclinico, 200 (0.67%) alla Fase 1, 40 (0.13%) alla Fase 2, 12 (0.04%) alla Fase 3, 8 (0.027%) sono approvati ed infine 1 (0.003%) ha un soddisfacente indice di redditività per l'azienda produttrice (ROI, *Return on Investment).*
Un viaggio complesso dai laboratori di ricerca al paziente e, parallelamente, un viaggio della conoscienza tra scienza, etica e passione.
La farmacovigilanza nasce nel 1961 con il caso drammatico della talidomide che svelò per la prima volta il potenziale effetto teratogeno dei farmaci (teratogenesi, dal greco "creazone di mostri"), ovvero la capacità di modificare l'espressione genica a livello fetale, provocando malformazioni e/o altre conseguenze nocive per il feto.
Cercheremo di illustrare sommariamente le fasi della sperimentazione clinica per trattare al termine le ripercussioni pratiche dell'attività di farmacovigilanza sulla salute pubblica.

Le Fasi della Sperimentazione

Il percorso che conduce alla nascita di un farmaco passa necessariamente attraverso una serie di tappe che vanno dall'individuazione del meccanismo biologico su cui intervenire, alla determinazione del principio attivo, alla sperimentazione dapprima in laboratorio (**fase preclinica**) e quindi sui pazienti (**fase clinica**).

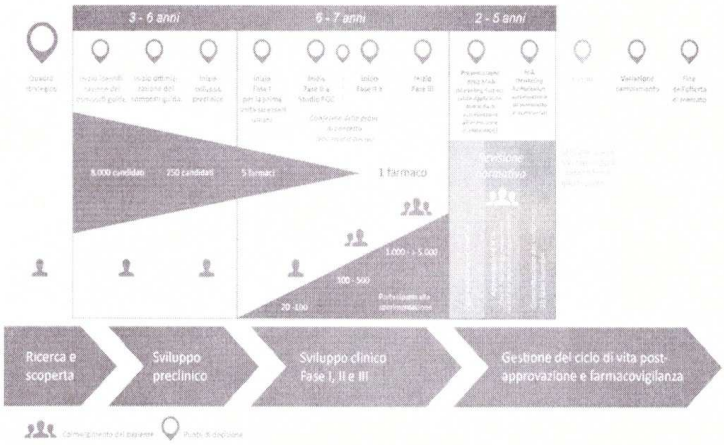


Figura 1: *Rappresentazione schematica delle fasi della sperimentazione di un farmaco e ciclo di vita di un farmaco.*

Fase preclinica

Ogni nuovo farmaco nasce da un'idea che illumina all'improvviso la mente dello Sperimentatore. L'idea spesso si sposa con l'individuazione, da parte dello stesso, di un'ipotesi di bersaglio farmacologico, ovvero di un meccanismo o processo biologico su cui intervenire per modificare il decorso di una malattia. A partire da questa ipotesi, vengono selezionati i cosiddetti composti-guida (*Lead Compounds*), precursori del futuro principio attivo, in quanto molecole in grado di legarsi in modo specifico e selettivo al bersaglio selezionato.
Questo è possibile attraverso lo screening di banche-dati di composti (anche di origine naturale), la modifica di Lead già esistenti, la biotecnologia e talvolta la preziosa Serendipity.
Di tali molecole, solamente quelle dotate di accettabili potenza, proprietà fisico-chimiche e farmacocinetiche (ADME: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) possono progredire alla fase di "Lead Optimisation", che consiste essenzialmente nello studio delle relazioni struttura-attività (SAR), nell'identificazione e analisi del farmacoforo (insieme dei gruppi funzionali della molecola direttamente coinvolti nell'interazione con il target) e, quindi, nell'ottimizzazione della struttura chimica al fine di migliorarne le interazioni con il bersaglio.
Il nuovo composto, prima di essere sperimentato sull'uomo, viene testato su di un cosiddetto „modello sperimentale di malattia", che può essere teorico come un modello matematico empirico, oppure può essere rappresentato da una coltura cellulare (modello in vitro) o ancora da animali da laboratorio (modelli in vivo).
Con l'avvento della biologia molecolare, è stato possibile verificare le interazioni ligando-target utilizzando proteine ricombinanti espresse in linee cellulari, permettendo altresì una significativa riduzione dell'impiego di animali da parte dell'industria farmaceutica.
La fase pre-clinica della ricerca ha una durata media di 1-2 anni e consiste in una serie di test tossicologici volti rispettivamente a valutare i seguenti aspetti: la tossicità acuta (dopo una singola somministrazione); la tossicità subacuta, subcronica e cronica (per somministrazioni ripetute); la tossicità della riproduzione (studi sulla fertilità e sulla teratogenesi) ed infine la mutagenesi e la carcinogenesi (testando la nuova molecola su topi/ratti per la durata media della loro vita).
Obiettivo primario di questa fase preliminare è accertarsi che la nuova molecola abbia un profilo di sicurezza accettabile per l'impiego sull'uomo: **Primum Non Nocere**.

Fasi della Ricerca Clinica

Accertato che il composto in esame ha l'efficacia desiderata sul bersaglio farmacologico ed un accettabile grado di tossicità, è necessario verificarne la reale tollerabilità ed efficacia sull'uomo.
Per questo motivo, sono previste 4 fasi della sperimentazione clinica, ciascuna delle quali decreta il passaggio, o meno, alla tappa successiva.

Fase I

La Fase I prevede la sperimentazione della nuova molecola su un campione ristretto di 20-30 volontari sani, generalmente soggetti adulti di genere maschile, eccezion fatta per alcune categorie di farmaci dotati di un ristretto indice terapeutico, quali ad esempio antitumorali, antiretrovirali, farmaci con un rilevante effetto

immunosoppressore e/o con elevata potenzialità terapeutica, che vengono testati pertanto direttamente nel paziente.
Obiettivi principali della fase I sono: in primis, la titolazione della dose terapeutica da somministrare all'uomo (*dose titration*); la valutazione della sicurezza e della tollerabilità della molecola nel breve termine (in acuto) e lo studio della sua farmacocinetica e farmacodinamica.
Lo scopo di questa fase è quindi quello di fornire elementi preliminari per una valutazione della sicurezza del principio attivo nell'uomo.

Fase II

Terminata l'analisi farmacologica caratteristica della fase I, si passa a determinare l'efficacia terapeutica del nuovo farmaco.
In centri ospedalieri selezionati, vengono condotti studi di fase II, con l'intento di sperimentare la nuova molecola direttamente nel paziente e quindi di testarne per la prima volta anche l'efficacia terapeutica.
Questa fase prevede lo sviluppo inizialmente di studi-pilota di *dose-finding* (**Fase IIa**) e successivamente di studi clinici randomizzati (RCT) di **Fase IIb**, che coinvolgono alcune centinaia di pazienti (100-500 soggetti).
Gli studi-pilota di *dose-finding* (**Fase IIa**) permettono di identificare il range e la frequenza ottimali di dosaggio del farmaco nel paziente, mentre gli studi randomizzati e controllati (**Fase IIb**) sono funzionali a testare per la prima volta l'efficacia terapeutica del farmaco nella condizione patologica per la quale è in studio.
La **Fase II** è di cruciale importanza nell'iter di un farmaco, in quanto suggella il passaggio alla **Fase III**, che viene condotta su larga scala (alcune migliaia di pazienti), comprendenti anche sottogruppi precedentemente esclusi (nefropatici, epatopatici, fasce estreme di età).

Fase III

Completata con successo la fase II, si continua la sperimentazione, allargando il numero dei centri coinvolti, con l'obiettivo di confermare l'efficacia della nuova molecola, affinarne i dosaggi e la formulazione prescelta, valutarne il valore terapeutico, definirne meglio il profilo rischio-beneficio superando in tal senso il problema connesso alla variabilità di risposta interindividuale.
Si entra quindi nella **Fase III**, con ricerche multicentriche internazionali, che coinvolgono numerosi centri sperimentali di eccellenza.
L'obiettivo principale è quello di testare il profilo di sicurezza ed efficacia del farmaco in una popolazione il più possibile simile a quella a cui verrà somministrato il farmaco in commercio.
Tale fase permette inoltre di valutare anche reazioni avverse a farmaci di una certa rarità (1:500 – 1:1000) e di individuare le eventuali possibili interazioni tra farmaci, potenzialmente responsabili di reazioni avverse.
Una volta superata la **Fase III** della sperimentazione, la nuova molecola può essere immessa in commercio attraverso una procedura nazionale (AIFA) o centralizzata (EMA).

Fase IV

Lo sviluppo del farmaco non si ferma con la sua AIC, in quanto i dati *pre-marketing* sono poco trasferibili al "mondo reale" dei consumatori del farmaco. Basti pensare ai rigidi criteri di inclusione ed esclusione con cui viene selezionata la coorte dei pazienti nei *trials* clinici, da cui quasi sempre risultano escluse le donne in età fertile, i bambini ed i "grandi anziani", spesso politrattati.
Da qui si intuisce la grande importanza della **Fase IV**, di sorveglianza *post-marketing*, per il monitoraggio del profilo rischio-beneficio del farmaco, in modo da poter intercettare, quanto prima possibile, nuove reazioni avverse e tenere sotto controllo l'incidenza e la gravità di quelle già note.
I medesimi obiettivi sono perseguiti dall'attività di Farmacovigilanza, termine coniato nel 1970 da un gruppo di tossicologi e farmacologi francesi per definire l'attività che andavano promuovendo, vale a dire "la valutazione dei rischi di effetti indesiderati potenzialmente associati al trattamento farmacologico".

La Farmacovigilanza: *un focus sui recenti aggiornamenti della Normativa di riferimento*

Il decreto legislativo 95/03 definisce la Farmacovigilanza come "*l'insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci permettendo così l'adozione delle misure opportune e in tal modo assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio-rischio favorevole per la popolazione*".
Il cuore della disciplina è appunto lo studio degli eventi indesiderati dei farmaci dopo la loro commercializzazione. Quindi, la farmacovigilanza è conoscenza incessante nel campo della terapia, è lo strumento di verifica della sicurezza dei trattamenti e dei rischi a cui vengono esposti i pazienti, è una revisione critica dell'atto medico prescrittivo e al tempo stesso una strategia per ridurre al minimo i rischi.

Da un punto di vista normativo, recentemente (Luglio 2012), abbiamo assistito ad un aggiornamento della legislazione in materia di Farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/EU; Regolamento 1235/2010/EU).

Fondamentalmente, i cambiamenti introdotti tendono ad aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di farmacovigilanza attraverso regole che mirano a:

- rafforzare i sistemi di farmacovigilanza, (ruoli e responsabilità chiaramente definiti per tutte le parti)
- razionalizzare le attività tra gli Stati Membri in un'ottica di condivisione del lavoro
- incrementare la partecipazione dei pazienti e degli operatori sanitari
- migliorare i sistemi di comunicazione delle decisioni prese e darne adeguata motivazione
- aumentare la trasparenza.

In primo luogo, cambia la definizione di *reazione avversa* intesa ora come "effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale". Di fatto, con tale definizione, che è indipendente dal tipo di uso del medicinale, diventano oggetto di segnalazione tutte le reazioni avverse, incluse anche quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale.

La nuova Normativa introduce modifiche anche in merito alla tipologia di ADR da segnalare: adesso infatti, i medici e gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare tutte le sospette reazioni avverse osservate (gravi, non gravi, attese ed inattese), non solamente quelle gravi ed inattese come precedentemente previsto.

Viene inoltre stilata da EMA una lista *de novo* di farmaci da sottoporre a **monitoraggio addizionale**, rinnovabile ogni 5 anni, comprendente:

- medicinali contenenti un nuovo principio attivo autorizzato nell'UE dopo il 1° gennaio 2011
- farmaci biologici, per i quali è disponibile una limitata esperienza successiva all'immissione in commercio
- medicinali per i quali sia stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni" (nel caso in cui la ditta che commercializza il medicinale sia tenuta a fornire ulteriori informazioni sullo stesso) o che siano stati autorizzati in circostanze eccezionali (come quando sussistono ragioni specifiche per cui la ditta non può fornire dati completi)
- medicinali, per i quali la ditta è tenuta a svolgere ulteriori studi, per esempio per fornire nuove informazioni sull'uso del medicinale nel lungo termine o su un effetto indesiderato raro osservato nel corso degli studi clinici
- i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale sono contrassegnati da un triangolo nero capovolto e, tra i vari, ne ricordiamo alcuni esempi afferenti all'area cardiologica: Ivabradina (Corlentor, Procorolan), Apixaban (Eliquis), Azilsartan medoxomil (Ipreziv) e Rivaroxaban (Xarelto).

I pazienti e gli operatori sanitari sono vivamente incoraggiati a segnalare ogni effetto indesiderato sospetto osservato con tali medicinali, affinchè sia possibile analizzarne in modo efficace qualsiasi nuova informazione emergente relativa alla safety del prodotto.

La Farmacovigilanza: *una rete nazionale organizzata*

La Farmacovigilanza coinvolge a diversi livelli tutta la comunità: dal paziente all'operatore sanitario alle aziende farmaceutiche alle istituzioni fino al cittadino, che può apportare il proprio contributo attraverso la scheda unica di segnalazione, disponibile anche per via telematica sul sito AIFA.
La segnalazione spontanea rappresenta l'approccio che svolge indubbiamente il ruolo più importante nel rilevare le ADRs anche in virtù del suo rapporto costo/efficacia ottimale.
Può essere di tipo **aneddotico**, se riguarda un *case-report* redatto direttamente dall'operatore sanitario e trasmesso ad una rivista scientifica, oppure di tipo **volontario-organizzato**, se fa capo ad una rete strutturata di raccolta, gestione ed analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci.

L'avvento della Segnalazione Spontanea: *il caso della Talidomide*

L'avvento della segnalazione spontanea risale al 1961, in USA, dopo il caso eclatante della Talidomide.
Quest'ultima venne sintetizzata per la prima volta nel 1954 in Germania dalla Ditta Grünenthal e fu largamente commercializzata, negli anni '50 e '60, come tranquillante ed anti-emetico, in particolare alle donne in stato di gravidanza, in alternativa e ai barbiturici, farmaci con indice terapeutico decisamente più ristretto. Il 16 Novembre 1961, Talidomide venne ritirata dal mercato dopo la tragica scoperta della teratogenicità associata ad uno dei suoi enantiomeri (S-Talidomide).

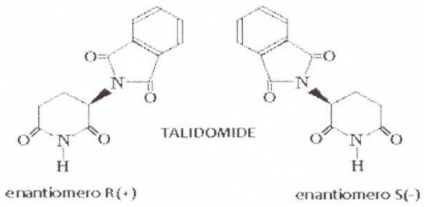


Figura 2. *Struttura chimica dei due enantiomeri della Talidomide.*

Nei 24 paesi in cui fu commercializzata, si sono verificati circa 20.000 casi di malformazioni fetali: principalmente, casi di amelia (assenza degli arti) e vari gradi di focomelia (riduzione delle ossa lunghe degli arti), più frequentemente a carico degli arti superiori e quasi sempre bilateralmente.
Il meccanismo che sottende l'azione teratogena della Talidomide riguarderebbe la trascrizione del DNA e la conseguente angiogenesi nel feto. Lo stesso meccanismo ha permesso una rivalutazione terapeutica recente della molecola, in primo luogo nel Mieloma Multiplo (approvazione da FDA a maggio 2006) e in malattie infiammatorie intestinali croniche come il Morbo di Chron.
Questo caso, in particolare, dimostra che gli effetti di un farmaco non devono mai considerarsi completamente conosciuti, anzi, la capacità osservativa dei casi clinici deve essere sempre stimolata e in questo gioca un ruolo determinante l'attività continua di ricerca e sperimentazione, anche su molecole accantonate.
Il caso *talidomide* ha inoltre rivoluzionato la normativa sulla Farmacovigilanza, che nel 1962 introdusse formalmente l'obbligo di sperimentare ogni nuova molecola nell'animale da esperimento, anche in stato di gravidanza.
Numerosi sono i farmaci che, a seguito della propria immissione sul mercato, sono stati oggetto di rivalutazione da parte del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) di EMA per motivi di sicurezza e/o ritirati dal commercio: si pensi alla Cerivastatina, al Rofecoxib, al Dronedarone ed alla Nimesulide.

La Segnalazione spontanea: *dal singolo paziente all'Organizzazione Mondiale della Sanità*

Le metodiche di farmacovigilanza sono improntate all'ottenimento di dati analizzabili sia in modo statistico che descrittivo. I dati sono rappresentati dalle reazioni avverse a farmaci, il cui riconoscimento e definizione è ambito applicativo della disciplina stessa.
La rielaborazione dei dati raccolti permette un ritorno informativo per i medici e per chiunque abbia interessi nell'uso del farmaco: farmacisti, personale infermieristico, ma specialmente per i pazienti.
La segnalazione spontanea, di norma, viene presa in carico dal Responsabile di Farmacovigilanza della ASL (Azienda Sanitaria Locale) di riferimento, che deve provvedere, entro e non oltre 7 giorni solari dal ricevimento, ad inserirla nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (Portale AIFA).
Nello specifico, a medici ed operatori sanitari si applica l'obbligo di notificare la sospetta reazione avversa al farmaco entro tre giorni lavorativi dall'effettiva conoscenza della stessa, se *grave*, ovvero entro sei giorni lavorativi, se *non grave [Circolare 24 Settembre 1997 n. 12, nota esplicativa al D. lgs. 18 Febbraio 1997 n. 44]*
Si ricorda, a tal proposito, che per **Evento Avverso Serio o Grave (SAE)** o **Reazione Avversa Seria o Grave (SAR)**, s'intende qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, corrisponda ad uno o più dei seguenti criteri:

- *ha esito fatale*
- *mette in pericolo la vita del soggetto*
- *richiede un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso*
- *comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata*
- *comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.*

AIFA provvede, per parte sua, affinchè tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse *gravi* a farmaci commercializzati sul territorio nazionale siano messe a disposizione del titolare dell'AIC, di EMA e degli altri stati membri immediatamente o comunque entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della comunicazione.
AIFA dà altresì notizia al pubblico, mediante il proprio sito internet, del contenuto di tali segnalazioni.
Dal 2001, inoltre, è stato creato da EMA un network internazionale, designato Eudravigilance, che raccoglie tutte le ADRs e i reports dei farmaci autorizzati nell'Unione Europea, inoltrati da parte delle Agenzie Regolatorie e delle Aziende Farmaceutiche. Obiettivo di Eudravigilance è sostenere la salute pubblica dei

cittadini, attraverso la raccolta di informazioni riguardanti la sicurezza dei farmaci, disponibili per la valutazione scientifica.
Vige pertanto l'obbligo, per le Autorità Competenti e le Aziende Farmaceutiche, di trasmettere ad Eudravigilance tutte le ADRs registrate secondo una tempistica ben stabilita: quelle *gravi* entro 15 giorni e quelle *non gravi* entro 90 giorni.
Eudravigilance, a sua volta, invia con cadenza periodica (mediamente ogni settimana) tutte le ADRs registrate all'Organizzazione Mondiale della Sanità per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala.

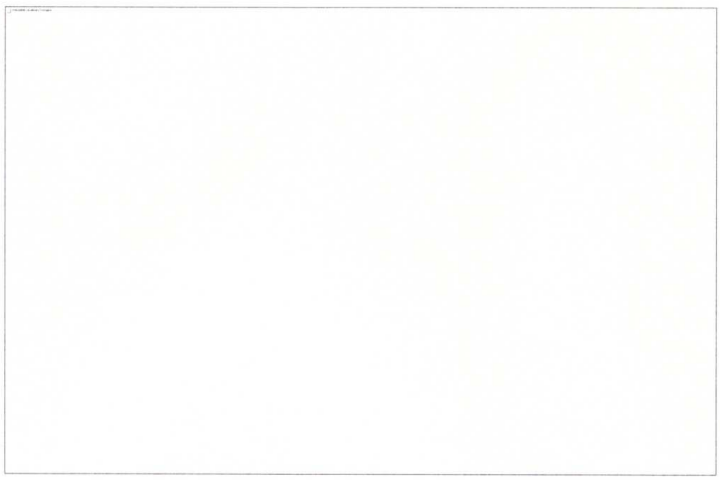
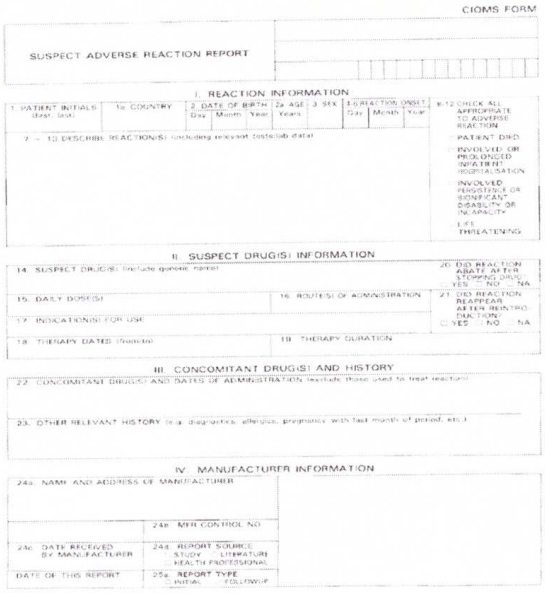


Figura 3. *La Segnalazione Spontanea: dal singolo paziente all'Organizzazione Mondiale della Sanità.*

La Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche

Anche nell'ambito di una sperimentazione clinica, i singoli ricercatori e/o il Promotore dello studio hanno l'onere di registrare e notificare eventi avversi/reazioni avverse che si manifestino durante il trattamento sperimentale, indipendentemente quindi dallo status di AIC del prodotto (Direttiva Europea 2001/20/CE; D. lgs. 211/2003).
Esulano da questa specifica regolamentazione gli studi osservazionali, nell'ambito dei quali le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee *post-marketing* (Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, G.U. n. 76 del 31 marzo 2008).
Tutti gli **eventi avversi** che si manifestino in un paziente arruolato in un trial clinico devono essere raccolti e riportati nelle apposite CRF (*Case Report Form,* ovvero Scheda Raccolta Dati).
Qualora vi sia un ragionevole sospetto che possa sussistere un rapporto di causalità tra l'evento osservato e l'IMP (*Investigational Medicinal Product*), si parla di **reazioni avverse**. E' importante sottolineare che la valutazione del rapporto di causalità espressa dallo Sperimentatore non può essere ridimensionata dal Promotore: entrambe le opinioni devono essere quindi fornite nella notifica.
Oltre al rapporto di causalità tra IMP e/o terapia concomitante e l'evento avverso, il Promotore deve valutare la *gravità* dell'evento e se l'evento sia *atteso o non* rispetto al documento di riferimento indicato nel protocollo (RCP, *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto* ovvero *Investigator's Brochure*).
Lo Sperimentatore ha l'obbligo di notificare *immediatamente* al Promotore qualsiasi SAE (*Serious Adverse Event*), ad eccezione di quelli indicati nel protocollo o nel dossier per lo Sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notifica immediata.
Gli eventi avversi e/o risultati di analisi anomali considerati critici ai fini della valutazione della sicurezza devono ugualmente essere notificati dallo Sperimentatore al Promotore ed al Comitato Etico di riferimento, in conformità alle procedure e ai tempi dettagliati nel protocollo di studio.
Il Promotore, per parte sua, deve provvedere alla registrazione dettagliata di tutti gli AE notificatigli dallo Sperimentatore, che potrebbero essere richiesti formalmente dalla Autorità Competente (Ministero della Salute).
In particolare, per quanto riguarda l'adempimento agli obblighi di legge inerenti la segnalazione delle SUSAR, a decorrere dal 01 febbraio 2014, i Promotori o le Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) da questi delegate sono tenuti ad inviare le SUSAR esclusivamente ad *Eudravigilance Clinical Trial Module* (EVCTM), in formato CIOMS (Figura 4).



CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last) | 1a. COUNTRY | 2. DATE OF BIRTH (Day, Month, Year) | 2a. AGE (Years) | 3. SEX | 6. REACTION ONSET (Day, Month, Year) | 6-12. CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION: PATIENT DIED; INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION; INVOLVED PERSISTS OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY; LIFE THREATENING

7 – 13. DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name) | 20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? YES NO NA

15. DAILY DOSE(S) | 16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION | 21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? YES NO NA

17. INDICATION(S) FOR USE

18. THERAPY DATES (from/to) | 19. THERAPY DURATION

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)

23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER

24b. MFR CONTROL NO.

24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER | 24d. REPORT SOURCE: STUDY, LITERATURE, HEALTH PROFESSIONAL

DATE OF THIS REPORT | 25a. REPORT TYPE: INITIAL, FOLLOW-UP

Figura 4: *CIOMS FORM per Suspected Adverse Reactions da trasmettere ad Eudravigilance.*

Conclusioni

L'introduzione in commercio di un nuovo farmaco non conclude la sperimentazione del farmaco stesso, ma apre alla fase di monitoraggio sul campo degli effetti dei farmaci che, data la loro incidenza, richiedono un elevatissimo numero di pazienti per la loro evidenza.
La fase di Farmacovigilanza assume pertanto un ruolo cruciale nella salute pubblica. In quest'ottica, appare di prezioso supporto non solo il nucleo della Farmaceutica Territoriale locale deputata alla gestione delle reazioni avverse a farmaci regolarmente già in commercio, ma anche quello della Task Force Aziendale, che funge sia da Segreteria tecnico-scientifica del Comitato Etico sia pure da Organismo di supporto metodologico per gli Sperimentatori, anche per quanto riguarda il monitoraggio e la gestione degli eventi avversi che insorgono nel corso delle sperimentazioni cliniche.

Note Bibliografiche

- Decreto Legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997
- Direttiva Europea 2001/20/CE
- Decreto Legislativo 95/2003
- Decreto Legislativo 211/2003
- Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, G.U. n. 76 del 31 marzo 2008.
- Regolamento UE 1235/2010
- Direttiva 2010/84/UE
- Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica (OsSc): http://oss-sperclin.agenziafarmaco.it/
- McBride WG. *Thalidomide and Congenital abnormalities.* Lancet 1961; 2:1358.
- T. Facon et al. *Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99–06): a randomised trial.* Lancet: volume 370, n. 9594, p. 1209–1218, 6 Ottobre 2007.
- Caputi, De Ponti, Pagliaro. „Reazioni avverse a farmaci – Sospetto e diagnosi". Raffaello Cortina Editore.