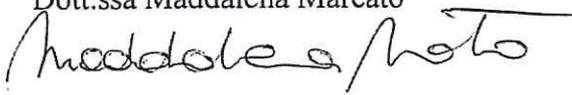


Relazione per il progetto dal titolo

"La farmacovigilanza nei clinical trials: il monitoraggio delle reazioni avverse come strumento per una gestione più attenta del paziente arruolato nelle sperimentazioni cliniche"

Il prestatore d'opera:

Dott.ssa Maddalena Marcato



Per presa visione:

Il Responsabile Scientifico del progetto di Ricerca

Dott.ssa Annalisa Gasco



Ottobre 2016

Sommario

1. Introduzione.....	3
2. Farmacovigilanza nelle sperimentazioni cliniche.....	4
2.1 Studi pre-marketing e post-marketing.....	4
2.2 Tutela dei soggetti inclusi nella sperimentazione clinica e informativa al paziente.....	4
2.3 Procedura di segnalazione e notifica degli eventi avversi provenienti da sperimentazioni cliniche interventistiche	5
2.3.1 Registrazione e Valutazione dello Sperimentatore.....	5
2.3.2 Invio segnalazione al Promotore.....	5
2.3.3 Valutazione del Promotore.....	6
2.3.4 Inserimento delle SUSAR in EudraVigilance Clinical Trial Module (EVCTM).....	6
2.3.5 Procedura di segnalazione e notifica degli eventi avversi provenienti da sperimentazioni cliniche osservazionali	7
4. Caso Clinico: Segnalazione di un sospetto evento avverso inatteso serio durante uno studio sperimentale di fase II a seguito dell'utilizzo di Peg-Asparaginasi nel trattamento della Leucemia Acuta Linfoblastica Philadelphia negativa.....	8
4.1 Introduzione.....	8
4.2 Studio sperimentale: studio No-profit, multicentrico, interventistico, promosso dalla Fondazione GIMEMA, svolto presso la S.C.D.U. Ematologia (Sperimentatore Principale: Dott. Alessandro Cignetti).....	8
4.3 Attivazione procedura di segnalazione di sospetta reazione avversa mediante modulo CIOMS collegialmente con il personale medico della S.C.D.U. Ematologia.....	10
Appendice.....	11
Bibliografia, Normative e Linee Guida di riferimento.....	13

1. Introduzione

La farmacovigilanza nasce come risposta all'evento catastrofico provocato dalla talidomide, un farmaco prescritto dal 1957 come sedativo, antiemetico ed ipnotico, rivolto in particolar modo alle donne in gravidanza. Si trattava di un farmaco con profilo rischio/beneficio favorevole rispetto agli altri medicinali, con le stesse indicazioni terapeutiche, disponibili in commercio.

Agli inizi del 1961 furono pubblicati sulla rivista scientifica Lancet singoli case-report relativi alla possibile correlazione tra malformazioni congenite e talidomide; nello specifico, la svolta arrivò, nel dicembre dello stesso anno, con la lettera al Lancet del Dottor William Griffith McBride (*Thalidomide and congenital abnormalities, The Lancet, Vol. 278, 16 dicembre 1961, Page 1358, W.G. McBride*), nella quale rese pubblici i primi casi di anomalie fetali collegabili alla talidomide. Le donne trattate con talidomide davano alla luce neonati con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti, amelia o vari gradi di focomelia, generalmente più a carico degli arti superiori che di quelli inferiori, e quasi sempre bilaterali di grado differente. Solo dopo la pubblicazione di tali dati si concretizzò l'ipotesi che queste malformazioni potessero essere messe in relazione con l'assunzione del farmaco; pertanto, l'azienda produttrice fu costretta a ritirarlo dal commercio.

La Farmacovigilanza è definita come:

- 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 (DL n.95/03, 8 aprile 2003).
- Insieme delle attività che vengono intraprese allo scopo di garantire un utilizzo appropriato e sicuro dei farmaci (Ufficio Farmacovigilanza, Ministero della Salute, marzo 2002).

La Farmacovigilanza si avvale di diversi strumenti per individuare le ADR tra cui la segnalazione spontanea, gli studi epidemiologici e soprattutto gli studi sperimentali.

Gli obiettivi principali sono:

- individuare il più rapidamente possibile nuove ADR (Adverse Drug Reactions);
- migliorare ed allargare le informazioni su ADR sospette o già note;
- valutare i vantaggi di un farmaco su altri o su altri tipi di terapia;
- disseminare tali informazioni per rendere più corretta e adeguata la pratica clinica terapeutica.

2. Farmacovigilanza nelle sperimentazioni cliniche

2.1 Studi pre-marketing e post-marketing

Le fasi di sviluppo di una nuova molecola prevedono la valutazione, oltre che dell'efficacia terapeutica e del dosaggio, anche del profilo di sicurezza e la sicurezza nell'uomo viene testata durante le fasi sperimentali di sviluppo. Gli studi farmacologici interventistici prevedono l'evoluzione dalla fase I alla fase III (studi pre-marketing), mentre la fase IV (studi post-marketing) è volta a raccogliere informazioni sull'efficacia e la sicurezza del farmaco nella *real life*. Nei trials di fase pre-marketing i pazienti sono selezionati e limitati nei numeri (100-200), la durata è limitata nel tempo e le informazioni sulle reazioni avverse, sulla tossicità cronica o sulle interazioni con altri farmaci sono spesso incomplete o non disponibili.

Gli studi post-marketing vengono identificati come studi *real life* a carattere interventistico o

osservazionale e costituiscono una raccolta di ulteriori informazioni durante la normale pratica clinica. In confronto agli studi pre-marketing il numero di pazienti arruolati e il periodo di arruolamento sono maggiori al fine di verificare la corrispondenza con le informazioni che sono state raccolte negli studi clinici di fase II/III che hanno portato all'approvazione del farmaco.

Le segnalazioni di (sospette) reazioni avverse provenienti da sperimentazioni cliniche interventistiche pre-marketing condotte in Italia con prodotti medicinali per uso umano, vengono raccolte e notificate, all'AIFA e al Promotore.

Tale sistema di notifica non viene applicato agli studi osservazionali, per i quali le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, G.U. n. 76 del 31 marzo 2008).

I membri della conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH) hanno concordato una serie dettagliata di linee guida sulla buona pratica clinica che rappresentano oggi standard internazionalmente riconosciuti per il disegno, la conduzione, la registrazione delle sperimentazioni cliniche nonché per le comunicazioni in materia, coerentemente con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale.

2.2 Tutela dei soggetti inclusi nella sperimentazione clinica e informativa al paziente

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

Una sperimentazione clinica può essere avviata solo se il Comitato Etico e/o l'autorità competente sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato.

Il consenso informato è inoltre revocabile: il soggetto può rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio.

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

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, sono da considerarsi reazioni avverse.

La Investigator's Brochure (IB) e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) costituiscono i documenti di riferimento per lo Sperimentatore nel caso in cui l'IMP non abbia ancora un AIC oppure che abbia ottenuto l'AIC in un paese dell'Unione Europea, rispettivamente.

La sequenza di operazioni che devono essere effettuate a seguito di un evento avverso si può schematizzare come segue:

1. Registrazione e Valutazione da parte dello Sperimentatore
2. Invio segnalazione al Promotore
3. Valutazione del Promotore

4. Inserimento in EVCTM

2.3.1 Registrazione e Valutazione dello Sperimentatore

Lo Sperimentatore ha il compito di valutare la gravità dell'evento avverso e il rapporto di causalità tra l'IMP e/o la terapia concomitante e l'evento avverso e di inviare la descrizione dettagliata al Promotore dello studio entro 24 ore in formato CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). E' inoltre di fondamentale importanza che tutte le ADR vengano raccolte nelle apposite CRF per ciascun soggetto.

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

2.3.2 Invio segnalazione al Promotore

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.

Tutte le SUSAR verificatesi sul territorio italiano nel corso della sperimentazione clinica, devono essere trasmesse, oltre che al Promotore, al Comitato Etico che ha espresso il parere unico favorevole. L'AIFA e il Comitato Etico che esprime il parere unico si ricordano sulle questioni inerenti il monitoraggio della sicurezza, ove necessario. I Comitati Etici collaboratori possono comunicare al Comitato Etico che esprime il parere unico eventuali osservazioni sulle questioni inerenti la sicurezza.

[Determinazione AIFA 20 settembre 2012 recante "Adozione delle linee guida CT-3 (giugno 2011 della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE, delle linee guida ICH E2F (settembre 2011)"]

In caso di decesso notificato di un soggetto, lo Sperimentatore ne da comunicazione al Promotore della sperimentazione clinica ed al Comitato Etico fornendo ogni informazione aggiuntiva richiesta.

2.3.3 Valutazione del Promotore

▪ **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.

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

▪ **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, e più precisamente all'AIFA, 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 (*Follow-up*) siano comunicate **entro otto giorni** dalla prima segnalazione (Procedura d'urgenza).

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. Ogni Stato membro si assicura che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di un medicinale in fase di sperimentazione portati a sua conoscenza siano registrati.
5. Il Promotore della sperimentazione informa anche gli altri Sperimentatori dei centri satellite.
6. 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.

2.3.4 Inserimento delle SUSAR in EudraVigilance Clinical Trial Module (EVCTM)

Dal 31 gennaio 2014 è resa obbligatoria la registrazione ad Eudravigilance per l'adempimento agli obblighi di legge inerenti la segnalazione delle SUSAR e pertanto, a decorrere dal 01 febbraio 2014, i Promotori, o le organizzazioni a contratto da questi delegate, sono tenuti ad inviare le SUSAR esclusivamente ad Eudravigilance Clinical Trial Module (EVCTM).

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

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

Development Safety Update Report (DSUR)

Non vi è un obbligo normativo in vigore in Italia per la presentazione, da parte di sponsor di studi clinici di rapporti periodici di sicurezza diverse dalla DSUR.

DSUR è utilizzato per la redazione della relazione annuale di sicurezza sui farmaci in fase di sviluppo (compresi i farmaci in commercio che sono sotto ulteriori studi).

Una serie di «modelli di DSUR» sono stati pubblicati in occasione della Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH). Questi «modelli di DSUR» tengono conto dei diversi livelli di conoscenza concernenti un medicinale, a seconda che lo sponsor sia titolare o no dell'autorizzazione di immissione in commercio.

All'AIFA ed a tutti i comitati etici è richiesto solo l'invio del DSUR annuale (per le sperimentazioni cliniche di durata ≥ 12 mesi). Le informazioni dovrebbero essere concise e pratiche. Di conseguenza, le informazioni sulle SUSAR dovrebbero per quanto possibile essere raggruppate in una enumerazione di SUSAR per periodo, come richiesto dalla natura del progetto di ricerca/progetto di sviluppo clinico e dal volume di SUSAR generato. Tale enumerazione dovrebbe essere accompagnata da un breve riassunto dell'evoluzione del profilo di sicurezza del medicinale sperimentale.

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

Le reazioni avverse sono segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee per i medicinali che abbiano ottenuto l'AIC.

Le segnalazioni in questione vengono effettuate attraverso la compilazione dell'apposita scheda (approvata con DM 12 dicembre 2003). La scheda deve essere inviata al Responsabile di Farmacovigilanza della ASL competente per il territorio il quale, dopo aver provveduto al suo inserimento nella banca dati nazionale, comunicherà al segnalatore l'avvenuto inserimento fornendogli anche copia della segnalazione completa di codice numerico cui fare riferimento per eventuali aggiornamenti. In allegato al DM 12 dicembre 2003 medesimo, è riportato anche un modello di scheda con il quale i cittadini possono comunicare direttamente alla ASL eventuali reazioni avverse e segnalare all'AIFA difettosità o corpi estranei nei medicinali. Dal 2002 è inoltre prevista, tramite apposita scheda, la segnalazione di "sospetta reazione avversa a prodotti a base di piante officinali ed a integratori alimentari".

In data 31 dicembre 2010 sono state pubblicate su Gazzetta Ufficiale UE la Direttiva n.2010/84 ed il Regolamento n. 1235/2010, i testi europei che riformano in profondità le norme sulla farmacovigilanza. La Direttiva è, in realtà, ancora in attesa di recepimento, anche se l'AIFA con un comunicato pubblicato in luglio 2012 ha informato gli operatori del settore che la direttiva in parola era da ritenersi vigente nel nostro Ordinamento, pur in assenza di un formale atto di recepimento.

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

3. Il progetto

L'obiettivo di questo progetto è quello di aumentare la sensibilità dello Sperimentatore verso i concetti della Farmacovigilanza, supportandolo nella raccolta dei dati e semplificando il processo di segnalazione per quei farmaci in fase sperimentale pre-marketing.

Nel periodo del progetto sono stati approvati dal Comitato Etico Interaziendale A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - A.O. Ordine Mauriziano di Torino - ASL TO1, 8 studi interventistici di cui 3 pre-marketing sponsorizzati.

Nel periodo intercorso tra maggio 2016 e ottobre 2016, in riferimento a studi in corso presso l'A.O. Ordine Mauriziano di Torino, vi è stata una sola segnalazione di ADR. La collaborazione con il clinico ha portato alla gestione della stessa nei modi e nei tempi corretti.

4. Caso Clinico: Segnalazione di un sospetto evento avverso inatteso serio durante uno studio sperimentale di fase II a seguito dell'utilizzo di Peg-Asparaginasi nel trattamento della Leucemia Acuta Linfoblastica Philadelphia negativa.

4.1 Introduzione

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è una neoplasia aggressiva, a rapida progressione, che ha origine dalle cellule ematiche immature e interessa il sangue e il midollo osseo.

Da studi condotti da Kidd nel 1953 e da Broome nel 1961, diverse L-Asparaginasi vennero purificate a partire da microorganismi (*Escherichia coli* e *Erwinia chrysanthemi*) e utilizzati nella terapia della leucemia e del linfosarcoma.

A causa della rapida eliminazione ad opera di proteine allora sconosciute, per prolungarne l'effetto, negli anni '80 *Escherichia coli* L-Asparaginasi venne modificata mediante la coniugazione con polietilenglicoli (Peg-ASP). Dopo una singola iniezione nei ratti dell'enzima modificato (80 UI/kg), fu possibile osservare un aumento della concentrazione plasmatica dopo 30 min e rilevabile per oltre 3 settimane.

Il fondamento logico dietro l'uso dell'asparaginasi risiede nel fatto che, a differenza delle cellule sane, le cellule leucemiche non sono in grado di sintetizzare l'asparagina e per questo motivo necessitano di ulteriori quantità esogene di amminoacido, che circola liberamente nel sangue. L'asparaginasi quindi catalizza la conversione dell'L-asparagina in acido aspartico e ammoniaca privando le cellule leucemiche di tutta l'asparagina circolante.

Evidenze cliniche dimostrarono che la Peg-ASP fosse meno immunogenica di quella nativa derivante da *E. coli*; nel dicembre 2012, la forma nativa commercializzata negli Stati Uniti con il nome di Elspar® venne ritirata dal commercio e venne resa disponibile la forma pegilata di *E. coli* come Oncaspar®.

4.2 Studio sperimentale: studio No-profit, multicentrico, interventistico, promosso dalla Fondazione GIMEMA, svolto presso la S.C.D.U. Ematologia (Sperimentatore Principale: Dott. Alessandro Cignetti).

Titolo dello studio: Programma terapeutico nazionale con Peg-Asparaginasi in aggiunta ad un trattamento orientato in base alla malattia minima residua e alla stratificazione del rischio per pazienti adulti affetti da leucemia acuta linfoblastica Philadelphia negativa (GIMEMA LAL-1913).

Trattamento farmacologico: chemioterapia omogenea di induzione/consolidamento che include Peg-Asparaginasi (Peg-ASP 2.000 IU/m² IV per 4 cicli (max. 3750 IU)) e, in base alla stratificazione, metotressato ad alte dosi in associazione con altri farmaci antileucemici.

Obiettivo primario: raggiungere una precoce negatività della malattia minima residua (MRD) in termini di Disease-Free Survival (DFS) a due anni, in pazienti adulti affetti da leucemia acuta linfoblastica Philadelphia negativa.

Popolazione coinvolta: arruolamento previsto di 204 pazienti con età compresa tra i 18 e i 65 anni.

Arruolamento del primo paziente: 27 gennaio 2016.

Reazioni avverse attese secondo gli studi sponsorizzati dalla Fondazione GIMEMA:

Le tossicità ematologica e gastrointestinale fanno parte delle reazioni avverse della maggior parte degli agenti chemioterapici.

Qui di seguito, vengono riportate le reazioni avverse attese, elencate secondo quanto rilevato dagli studi effettuati per conto della Fondazione GIMEMA: neutropenia, trombocitopenia, anemia, vomito e diarrea sono le più frequenti.

EXPECTED ADVERSE EVENTS	
SISTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM
Blood and lymphatic system disorders	Anemia, Febrile Neutropenia, Hypofibrinogenemia, Leukocytosis, Neutropenia, Thrombocytopenia, Splenic hemorrhage
Cardiac disorders	Tachycardia, Atrial Fibrillation, Acute Myocardial Infarction, Cardiac failure
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, Ascites, Constipation, Diarrhoea, Gastrointestinal hemorrhage, Melena, Nausea, Pancreatitis, Vomiting
General disorders and administration site conditions	Asthenia, Fatigue, Mucosal inflammation, Oedema, Pyrexia, Systemic inflammatory response syndrome, Vessel puncture site haematoma
Hepatobiliary disorders	Hepatomegaly, Jaundice
Immune system disorders	Hypersensitivity, Cytokine release syndrome
Infections and infestations	Bacterial sepsis, Bacteraemia, Bronchopneumonia, Cellulitis, Central nervous system infection, Fungal infections, Gastrointestinal infection, Genitourinary tract infection, Hepatic infection, Lung infection, Neutropenic sepsis, Septic shock, Skin infection, Splenic infection, Viral infections, Cystitis
Investigations	Alanine aminotransferase Increased, Aspartate aminotransferase increased, Amylase abnormal, Blood bilirubin increased, Blood creatinine abnormal, Electrocardiogram QT prolongation, Weight decreased
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite, Dehydration
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Polymyositis
Nervous system disorders	Ataxia, Cerebral hemorrhage, Headache, Nephropathy toxic
Reproductive system and breast disorders	Menorrhagia, Metrorrhagia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough, Dyspnoea, Epistaxis, Pleural effusion, Pleural hemorrhage, Pulmonary haemorrhage, Pulmonary oedema
Renal and urinary disorders	Hematuria, Renal failure
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia, Petechiae, Rash, Skin hemorrhage
Vascular disorders	Hypotension, Thrombosis, Venous Occlusive Disease

Investigator's Brochure:

Il trattamento con Peg-ASP a 2000 UI/m² può considerarsi una migliore alternativa terapeutica a *E.coli/E.chrisanthemi* L-asparaginasi durante la terapia di induzione e di consolidamento in pazienti adulti nella fascia di età 15-55 anni, mentre potrebbe essere ridotto a 1000 UI/m² in quelli di età compresa tra 55-65 anni.

Nel complesso, l'equilibrio rischio-beneficio associato al presente protocollo di studio si considera favorevole. La probabilità di eventi avversi e rischi connessi sono controbilanciati dai vantaggi che ne possono derivare.

4.3 Attivazione procedura di segnalazione di sospetta reazione avversa mediante modulo CIOMS collegialmente con il personale medico della S.C.D.U. Ematologia.

- Paziente F.T., 65 anni.
- Affetto da LAL e da ipotiroidismo e ipertensione, no allergie rilevanti.
- In terapia concomitante: Aciclovir, Levotiroxina, Venlafaxina, Pantoprazolo e Losartan.
- In data 3 agosto 2016, durante l'infusione continua con Peg-ASP del paziente F.T. di 65 anni, affetto da LAL, ipotiroidismo e ipertensione, senza allergie rilevanti, in terapia concomitante con Aciclovir, Levotiroxina, Venlafaxina, Pantoprazolo e Losartan, al settimo minuto di infusione perde conoscenza. L'infusione viene interrotta. Il paziente presenta i

seguenti segni e sintomi: debole polso radiale, respirazione spontanea ma irregolare, labbra edematose, leggero ma diffuso eritema cutaneo.

- Il paziente riprende conoscenza a seguito di O₂, idrocortisone 200 mg, adrenalina 0,3 mg e clorfenamina 10 mg.

Nel medesimo giorno il modulo CIOMS compilato viene inviato alla Fondazione GIMEMA. Il Promotore, informato, ha così provveduto a segnalarlo all'Aifa e ai Comitati Etici dei centri satellite.

Esame obiettivo successivo all'evento: importante tossicità da PEG-asparaginasi, con inappetenza, atenia e ipotensione ortostatica. Diversi episodi lipotimici; un episodio di amaurosi in posizione ortostatica, a PAo mantenuta. Eseguite numerose TC e RMN encefalo, che non hanno mai dimostrato alterazioni significative o ipotensione liquorale. Risoluzione spontanea del quadro insieme alla risoluzione della tossicità coagulativa da asparaginasi.

Modifiche al trattamento: Lo schema GIMEMA LAL 1913 viene modificato al ciclo 6, sostituendo Erwinase 20.000 UI/m² al posto di Peg-ASP.

A fine settembre la paziente si ricovera per eseguire il settimo ciclo del protocollo GIMEMA LAL 1913 ma segue un peggioramento della neuropatia, già precedentemente segnalata e imputata a vincristina, e della conta dei neutrofili, nonostante supplementazione con acido folico. Nell'impossibilità di iniziare una chemioterapia, si dimette la paziente il giorno 04 ottobre 2016.

Appendice

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

Reazione avversa (ADR): Qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata (*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 o Sospetta Inaspettata Reazione Avversa Seria (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction - SUSAR): Una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio quelle riportate nel dossier per lo Sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto).

Medicinale sperimentale (Investigational Medical Product - IMP):

- una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata o comunque utilizzati come controllo;
- i medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non sono autorizzati al commercio in Italia o sono autorizzati ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione.

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

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

Sperimentazione Clinica: si intende qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali e/o studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, in Italia o in altri Stati membri dell'Unione Europea ed extraeuropei. I termini "sperimentazione clinica" e "studio clinico" sono sinonimi.

Sperimentazione Clinica non Interventistica (o osservazionale): studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'assegnazione del paziente ad una determinata strategia terapeutica rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici.

Sperimentatore: è la persona responsabile della conduzione dello studio clinico presso un centro di sperimentazione, Principal Investigator (PI).

Nel caso di sperimentazione clinica multicentrica è necessario individuare uno sperimentatore coordinatore che è responsabile del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri che partecipano allo studio.

Bibliografia, Normative e Linee Guida di riferimento

- Portale AIFA
- Principi di base e applicazioni terapeutiche. ROSSI F., CUOMO V., RICCARDI C., 2011
- Appunti di legislazione farmaceutica. Paola Brusa e Francesca Baratta, 2016.
- D. Lgs. 211/2003 "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico"
- ICH Guideline E2F - Note for guidance on Development safety update reports (DSURs)
- Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano
- ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice
- ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
- Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali 24 luglio 2008 G.U. n. 190 del 2008
- L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia, Rachel A. et al., october 04,2014, IP: 84.240.152.30.
- L-asparaginase and PEG asparaginase: past, present and future. Keating MJ et al., Leuk Lymphoma 1993; 10 Suppl:153-7.
- Reduction in Immunogenicity and clearance rate of Escherichia coli L-Asparaginase by modification with monomethoxypolyethylene Glycol, Yoshinori K. et al., The journal of pharmacology and Experimental therapeutics.