



# La farmacovigilanza negli studi clinici

Fabrizio Galliccia

# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* **Fabrizio Galliccia**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva

# Normativa di riferimento



- EudraLex – Vol 10 Clinical trial guidelines
- Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting (ICH E2A)
- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction arising from clinical trials on medicinal products for human use – (CT-3)
- ICH Guideline E2F – Note for guidance on DSURs
- Questions and Answers to the Annual Safety Report (Frequently asked questions regarding the DSUR of the Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) 22 December 2011)



## Normativa di riferimento

- Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n.211 (Attuazione della direttiva 2001/20/CE)
  - Art. 16 Notifica eventi avversi
  - Art. 17 Notifica delle reazioni avverse gravi
  - Art. 18 Indicazioni relative alle reazioni
- Determinazione AIFA n.9/2012 (20 settembre 2012): Adozione delle linee guida CT-3 (giugno 2011) e della linee guida ICH E2F (settembre 2011)

# Normativa di riferimento

## CT-3



- (12) an adverse reaction to an IMP or non-IMP occurring in a clinical trial is only to be reported or followed up in accordance with Directive 2001/20/EC. In applying that Directive, this detailed guidance should be complied with.
- (13) thus, the responsibilities of sponsors and investigators as regards safety reporting are determined only by Directive 2001/20/EC.



# Flusso di segnalazione

## SERIOUSNESS / CAUSALITY

SPERIMENTATORE

AE  
DATI ANOMALI DI LAB  
in accordo al protocollo

SAE  
Immediatamente  
(entro 24h)

DECESSO  
Immediatamente  
(entro 24h)

PROMOTORE

CE competente

# Flusso di segnalazione

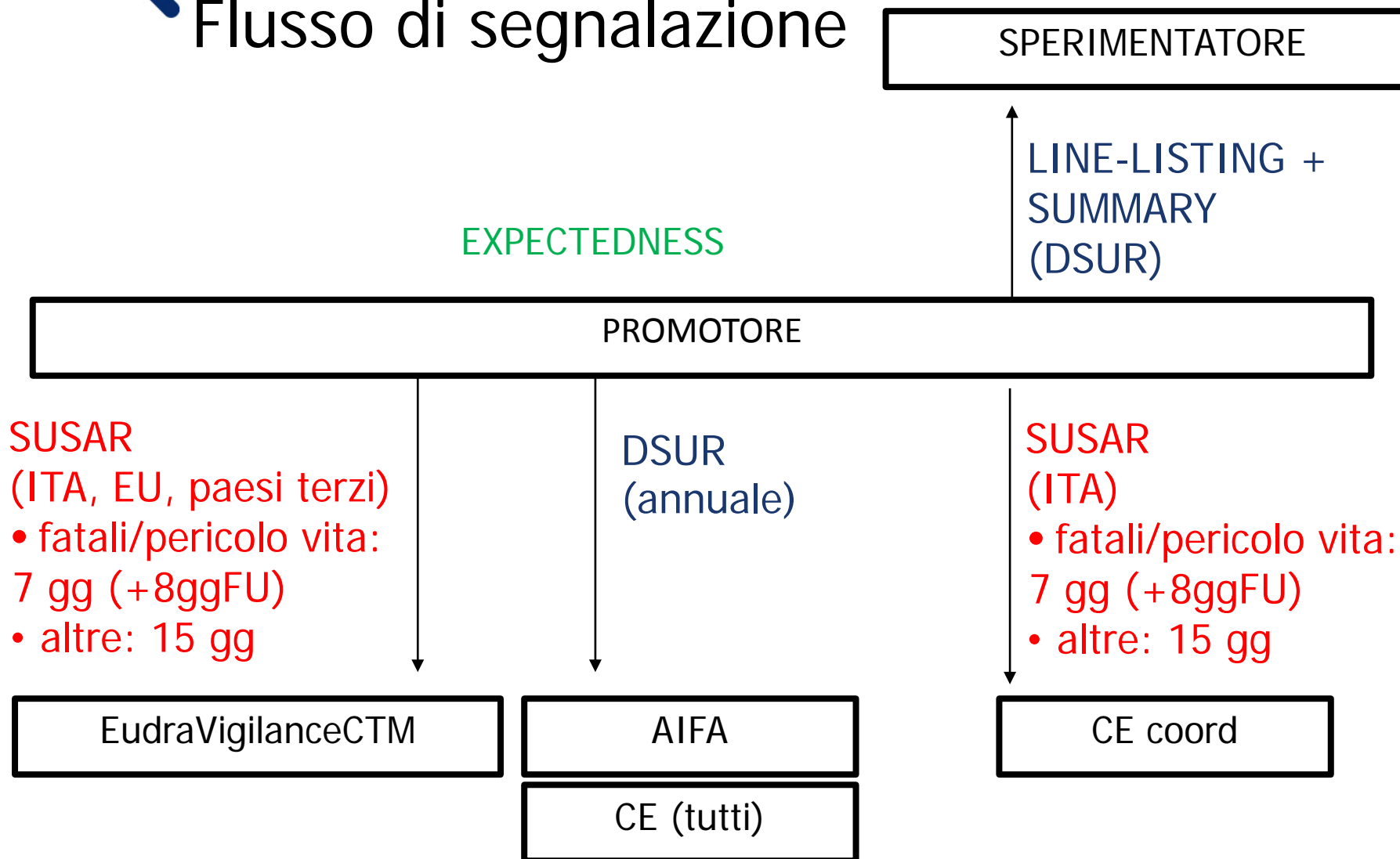


Nella segnalazione dallo sperimentatore al promotore è la «seriousness» che guida il processo e non la causalità!!



# Flusso di segnalazione

EXPECTEDNESS





# DSUR

- Preparato annualmente a partire dalla prima autorizzazione della sperimentazione globalmente (Development International Birth Date - DIBD)
- La DIBD deve essere chiaramente indicata dal Promotore nel DSUR
- Deve essere sottomesso fino alla *last visit/last patient* come specificato nel protocollo



# Inspection Findings



# Inspection Findings

## Deviazione

Le informazioni inserite in CRF sulla correlazione degli AE con l'IMP non sono documentate in cartella clinica o in altro documento che dimostri il coinvolgimento di un medico nella decisione.

## Commento

*In accordo alla delegation list presso il sito sperimentale, la compilazione della CRF è compito della Study Coordinator. È stato riferito che tali registrazioni in CRF sono state fatte consultando il medico tuttavia, non vi è documentazione (i.e. registrazione in cartella clinica) che possa dimostrarlo.*

# Inspection Findings

## Deviazione

Lo sperimentatore non è stato informato riguardo alle SUSAR come richiesto dalla CT-3 § 7.10 (109).

## Commento

*Le informazioni sulla safety fornite allo sperimentatore devono essere concise e pratiche, meglio in forma di line listing e con una tempistica che tiene conto della natura dello studio e del volume delle SUSAR generate (ci si aspetta una valutazione del rischio documentata). Il line listing deve essere accompagnato da un riassunto che descrive le considerazioni in merito all'evoluzione del profilo di sicurezza dell'IMP.*

# Inspection Findings

## Deviazione

Divergenze di valutazione di eventi identici da parte di differenti sperimentatori in merito alla causalità non sono state evidenziate e analizzate dal Promotore al fine di una risoluzione delle discrepanze. Infatti l'AE xyz, classificato con correlazione possibile dallo sperimentatore 1 è stato invece considerato non correlato dallo sperimentatore 2.

# Inspection Findings

## Deviazione

- Nel listato fornito dal Promotore, che raccoglie tutti gli AE/SAE/SUSAR dello studio clinico, non è riportata alcuna valutazione della *expectedness* per singolo caso, ma semplicemente una dichiarazione a fine listato in cui è riportato che nessuno evento è considerato un SUSAR.

# Inspection Findings

## Deviazione

- Una indebita e inopportuna pressione è stata esercitata dal medical monitor del Promotore sullo sperimentatore al fine di fargli cambiare la decisione sulla relazione casuale del SAE XYZ (da correlato a non-correlato). Infatti numerose queries e mail sono state indirizzate al sito sperimentale a tal fine, nonostante lo sperimentatore avesse confermato dall'inizio la relazione causale di correlazione decisa.

# Inspection Findings

## Deviazione

- L'IB (datata July 2015) fornita in corso d'ispezione è quella successiva alla data dell'evento XYZ per cui non è stato possibile verificare se si trattava effettivamente di un SAE o di una SUSAR. Il personale del Promotore non è stato in grado di fornire la versione richiesta dell'IB rivelando una lacuna rilevante nella conservazione dei documenti e nella tracciabilità del processo decisionale applicato.



# Inspection Findings

## Deviazione

Presso il Promotore non viene effettuata una valutazione periodica degli AE della sperimentazione da parte del medical monitor al fine di evidenziare eventuali segnali.

## Commento

*In accordo alla procedura del Promotore, la valutazione è effettuata di routine solo sui SAE. L'analisi degli AE è rimandata al momento della stesura del Clinical Study Report. Questa valutazione tardiva non permette di rivelare eventuali segnali che potrebbe essere utile considerare a tutela della salute dei pazienti in studio*

# Inspection Findings

## Deviazione

Nel data listing degli eventi avversi (AE), allegato al CSR, non sono stati riportati gli AE verificatisi oltre i 30 giorni dall'ultima somministrazione dell'IMP (termine prescritto dal protocollo di studio), anche quando considerati correlati dallo sperimentatore.

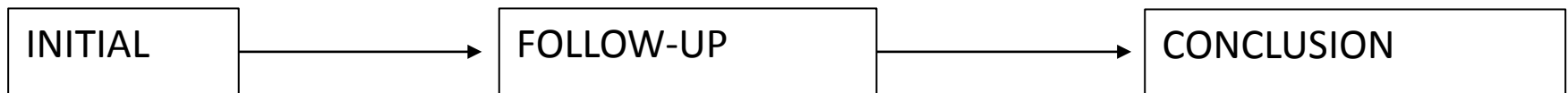
## Commento

*La scelta di attuare un cut off di 30 giorni dopo l'ultima dose di IMP, porta ad un "under reporting" di eventi avversi che possono essere correlati all'IMP.*

# Inspection Findings

## Deviazione

Lo sperimentatore ha comunicato 2 aggiornamenti del SAE XYZ, utilizzando sempre lo stesso SAE form iniziale che pertanto è stato sovrascritto. Nonostante le aggiunte siano datate e controfirmate, l'informazione trasmessa risulta in questo modo essere confusa e la ricostruzione del flusso sequenziale delle informazioni risulta difficoltosa.



# Inspection Findings

## Deviazione

Presso il promotore non è stata eseguita la riconciliazione del data-base clinico con quello di sicurezza al fine di evidenziare eventi non riportati. In particolare la revisione delle terapie concomitanti ha rivelato AE descritti nella cartella clinica ma non riportati.

\* Spesso verificato per analisi ad interim sottomesse all'EMA al fine di domande accelerate

## Considerazione (1)

Un approccio «*Risk Based*» unito all'utilizzo di nuove tecnologie di revisione di dati (i.e. *data mining, automated data review, remote/centralised monitoring...*) dovrebbe condurre ad un controllo in continuo dei dati e non limitato solo al momento della finalizzazione del Clinical Study Report

## Considerazione (2)

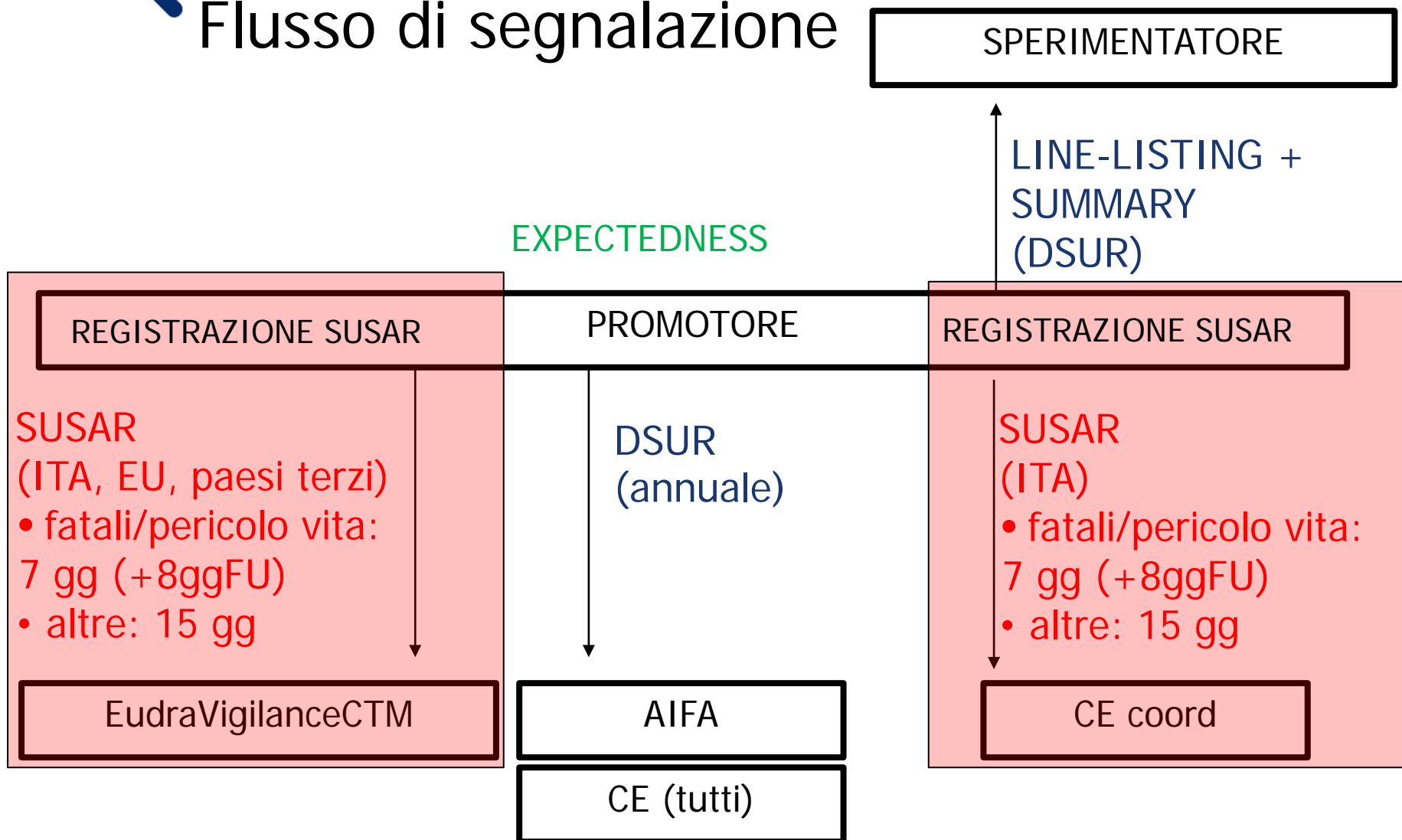
Il problema dell'«*under-reporting*» si può considerare veramente sotto controllo in uno studio in cui il metodo del centralised/remote monitoring è l'unico ad essere utilizzato?

# Attenzione!!!

D.Lgs 211/2003, art. 22, comma 13. Il promotore della sperimentazione che viola la disposizione di cui all'articolo 17, commi 1, 2 e 4, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 50.000 a euro 250.000.



# Flusso di segnalazione





# Inspection Findings

## Deviazione

Il Protocollo Clinico non include né la definizione della scala di causalità riportata nei relativi form né i criteri da utilizzare per stabilirla

# Inspection Findings

## Deviazione

Nel Protocollo clinico non è definito il documento di riferimento (Reference Safety Information - RSI) per stabilire l'*expectedness* delle reazioni avverse (IB? RCP?).

# Inspection Findings

## Deviazione

- Le SUSAR dello studio clinico interventistico XYZ non sono stati notificati in EudraVigilance Clinical Trial Module (EVCTM) come previsto, ma erroneamente in EudraVigilance Post-Authorisation Module (EVPM)

# Studi PASS

## Deviazione

- Il flusso di trasmissione delle reazioni avverse per lo studio PASS segue una procedura errata che rispecchia la normativa per studi clinici e non la corretta trasmissione tramite il sistema di farmacovigilanza postmarketing.
- Casa Madre non ha coinvolto nel processo la filiale italiana consapevole della corretta via di trasmissione.
- Il monitor (CRA) non è stato in grado di identificare il problema e all'intervista ha dimostrato la scarsa conoscenza della norma di riferimento.



Simposio GVP AIFA  
sulle ispezioni di  
Farmacovigilanza  
Roma, 15 Novembre 2016



*Grazie!*

#### CONTATTI

FABRIZIO GALLICCIA

t. 06-5978-4494

e. [f.galliccia@aifa.gov.it](mailto:f.galliccia@aifa.gov.it)

w. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>