



MONITORAGGIO E GESTIONE DELLA SICUREZZA IN UNO STUDIO CLINICO NO PROFIT MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, DI FASE III, PROMOSSO DALLA FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS (FIL): RUOLO DELL'APPLICAZIONE WEB DRUGVIGILANCE NELLA GESTIONE DELLE ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA

Pharmacovigilance Activities in a Phase III No Profit Clinical Trial MCL0208, a study of the Italian Lymphoma Foundation (FIL): Role of Drugvigilance, a FIL web-application, in the regulatory and safety management

Gioia Daniela¹, Ladetto Marco², Saccona Fabio³, Evangelista Andrea³, Levis Alessandro¹, Umberto Vitolo⁴, Cortelazzo Sergio⁵, Mian Michael⁵, on behalf on FIL (Italian Lymphoma Foundation)

Progetto di stage svolto presso ¹Fondazione Italiana Linfomi Onlus, Alessandria

²Ematologia, AO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

³Centro Epidemiologico Piemontese, Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette di Torino

⁴Ematologia, Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette di Torino

⁵Ospedale Centrale di Bolzano - Divisione di Ematologia e T.M.O., Bolzano

Keywords

Pharmacovigilance
Serious Adverse Event
Eudravigilance
Not-for-profit
Clinical trial
Safety Report

Abstract

Background The Fondazione Italiana Linfomi Onlus (FIL Onlus), a not-for-profit institution research, promotes about fifty phase II-III clinical trials on lymphoma treatment. The FIL pharmacovigilance operational area uses a data processing platform named Drugvigilance to report Serious Adverse Events (SAEs) in compliance with the regulatory timeframes and the international pharmacovigilance data flow. The objective of this work was to provide an overview on pharmacovigilance management of MCL0208 FIL study and to assess the impact of the new software resource. Drugvigilance substitutes the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) form in accordance with the Eudravigilance database.

Methods All events occurred in the phase III FIL_MCL0208 study were registered according to the MedDRA dictionary and were stratified per System Organ Class (SOC). The incidence and expectedness were evaluated according to the Investigator Brochure and in compliance with the "Agenzia Italiana del Farmaco" (AIFA) alerts.

Results and Conclusion The Drugvigilance platform permitted a real time monitoring of all SAEs and to collect the required data to manage them in the best possible way. Moreover, the downloadable database from the website allowed following more closely the events for regulatory purposes and made them available for the requests from the marketing authorization holders.

Corrispondenza: Gioia Daniela. Fondazione Italiana Linfomi Onlus, Via Venezia 16, 15121 - Alessandria
E-mail: dgioia@filinf.it

Introduzione

La farmacovigilanza è un insieme di attività volte a monitorare il profilo di sicurezza di un farmaco, con lo scopo di garantire un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione. Esiste un ampio corpus legislativo dell'Unione Europea (UE) in materia, finalizzato ad assicurare la protezione della salute umana, garantendo elevati standard di qualità e sicurezza dei medicinali e integrato a livello nazionale nell'apparato normativo di ogni Stato Membro. L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) coordina le attività di farmacovigilanza, favorendo il corretto monitoraggio dei farmaci con il supporto di un sistema informatico creato a questo scopo. La normativa europea prevede che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC), le autorità nazionali competenti ed EMA stessa operino congiuntamente per realizzare una rete di farmacovigilanza.

Il nuovo regolamento UE n. 536/2014, la cui entrata in vigore in Italia è prevista per il 2019, ha l'obiettivo di semplificare le procedure e consentire la cooperazione transfrontaliera nella conduzione delle sperimentazioni cliniche, promuovendo l'attuazione di un portale e una banca dati comune per la registrazione di tutte le sperimentazioni cliniche condotte nell'UE, utilizzando una procedura unica di autorizzazione e favorendo una maggiore trasparenza e armonizzazione delle pratiche in tutti gli Stati membri dell'UE [1]. Il nuovo regolamento semplifica il flusso delle informazioni sulla sicurezza disciplinando:

- a) la registrazione e la segnalazione di tutti gli eventi avversi non seri (*adverse event*, AE) e seri (*serious adverse event*, SAE);
- b) la trasmissione di un unico *safety report* in una sperimentazione clinica che coinvolge più di un medicinale Sperimentale;
- c) la segnalazione delle sospette reazioni avverse serie inattese (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*, SUSAR) [2].

EudraVigilance è la piattaforma europea coordinata dall'EMA per la gestione e l'analisi delle sospette reazioni avverse dei medicinali autorizzati o utilizzati nelle sperimentazioni cliniche in UE. Questo sistema facilita:

- a) lo scambio elettronico dei report di sicurezza su casi individuali (*Individual Case Safety Report*, ICSR) tra EMA, le autorità nazionali competenti (ANC), i titolari di AIC (*Marketing Authorization Holder*, MAH) e i promotori di sperimentazioni cliniche;
- b) il precoce rilevamento e valutazione di possibili segnali di sicurezza emergenti (*signal detection*);
- c) la completezza delle informazioni sui prodotti autorizzati nell'UE.

La segnalazione elettronica è obbligatoria per i titolari di AIC e i promotori delle sperimentazioni cliniche e segue la linea guida dell'*International Council for Harmonization* (ICH) per la trasmissione degli ICSR nel formato dettato dalla ICH E2B nella sua terza revisione (R3). I dati di EudraVigilance relativi a medicinali autorizzati sono analizzati periodicamente, con cadenza bisettimanale o mensile.

Le Sperimentazioni Cliniche

Gli studi clinici controllati hanno l'obiettivo di scoprire o verificare gli effetti positivi o negativi (*efficacy* e *safety*) di un farmaco o di un'associazione di farmaci sottoposti a sperimentazione. Dopo l'ottenimento dell'AIC, i nuovi farmaci vengono assunti da una popolazione di pazienti non selezionati che possono presentare comorbidità. Sono inoltre possibili interazioni con altri farmaci provocando l'insorgenza di tossicità inattese. Post-autorizzazione, la sicurezza del farmaco è monitorata dalle autorità regolatorie nazionali ed internazionali e dai MAH, attraverso la promozione di studi di efficacia (*Post Authorisation Efficacy Study*, PAES) e sicurezza (*Post Authorisation Safety Study*, PASS) e da un Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'EMA (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC).

Le sperimentazioni cliniche, ivi comprese quelle no profit che vedono come promotori le istituzioni accademiche o altri enti di ricerca, sono disciplinate in Italia dal decreto legislativo del gennaio 2004 (D.Lgs. 24 giugno 2003, n. 211) [3].

Gli obiettivi della ricerca scientifica accademica sono:

- integrare le conoscenze scientifiche sui nuovi farmaci;
- studiare popolazioni di pazienti trascurate dalla ricerca commerciale;

- confrontare le nuove terapie con le già efficaci strategie convenzionali;
- individuare sottogruppi di pazienti che trarrebbero il massimo beneficio terapeutico da un particolare trattamento [4].

In tali sperimentazioni le responsabilità dei promotori, relativamente agli obblighi in materia di farmacovigilanza sono le stesse dei promotori industriali.

La gestione dei SAE nell'ambito delle sperimentazioni cliniche è regolata dalle *Good Clinical Practice* (GCP) (ICH E6) in cui si definisce evento avverso qualsiasi evento medico negativo occorso durante la sperimentazione che può avere o meno una relazione causale con il trattamento. La reazione avversa da farmaco (*adverse drug event*, ADR) è invece un effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale che include i danni da farmaci derivanti da un uso non conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, da errori terapeutici, incluso il sovradosaggio accidentale, uso improprio, abuso del farmaco e dall'associazione all'esposizione per motivi professionali [5].

La gestione dei SAE prevede per prima cosa la valutazione delle caratteristiche di severità (*severity*), serietà (*seriousness*), causalità (*causality*) e prevedibilità (*expectedness*). I termini "severo" e "serio" non sono sinonimi. La valutazione della serietà avviene in base ai criteri definiti dalla linea guida ICH E2A [6]. Al contrario la severità è riferita all'intensità dell'evento ed è valutata in termini di gradi di tossicità utilizzando il *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). La valutazione del nesso di causalità tra farmaco ed evento è una decisione clinica che stabilisce se l'evento avverso può essere correlato al farmaco sperimentale (*Investigational Medicinal Product*, IMP). Questa relazione viene stabilita dallo sperimentatore il quale fa riferimento alla storia clinica del paziente e della malattia ed è codificata e trasmessa alle autorità regolatorie dal promotore che, dopo un eventuale confronto interattivo con lo sperimentatore locale, fornisce una valutazione dell'evento. Esistono diversi termini e scale per descrivere nel modo più obiettivo possibile il grado di correlazione tra il medicinale sperimentale e un evento avverso. L'altro elemento per valutare e classificare i SAE è il criterio di prevedibilità che indica la probabilità che l'evento possa essere considerato atteso o meno. I SAE saranno quindi classificati come attesi o inattesi sulla base dell'*Investigator Brochure* (IB) con la *Reference Safety Information* (RSI) per i prodotti non ancora immessi in commercio, oppure del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RPC) per i prodotti già in commercio. In base a queste valutazioni, gli eventi, se sono stati classificati come SUSAR, saranno trasmessi in Eudravigilance (EVWEB) entro 15 giorni dalla data di conoscenza oppure entro 7 giorni in caso di SUSAR fatali o che hanno messo in pericolo la vita del soggetto. Il promotore, per ogni studio che coordina, deve inoltre presentare alle autorità competenti e ai comitati etici interessati una relazione annuale sulla sicurezza denominata *Development Safety Update Report* (DSUR), il cui formato e contenuto sono descritti nella linea guida ICH E2F "*Note for guidance on development safety update reports*" [7].

Il linfoma mantellare

Il linfoma mantellare (*mantle cell lymphoma*, MCL) è un linfoma Non-Hodgkin (NHL) che ha generalmente un andamento aggressivo a prognosi infausta, con sopravvivenza mediana di 3-5 anni. La popolazione affetta comprende prevalentemente individui con un'età media di circa 60 anni [8]. Si tratta di un linfoma chemiosensibile, con alti tassi di risposta alla maggior parte degli schemi di chemioterapia, ma con durata breve della risposta. Nei pazienti trattati in prima linea con R-CHOP (protocollo chemioterapico usato anche nel trattamento dei NHL) il tempo mediano al fallimento del trattamento è di circa 21 mesi [9]. Anche con terapie più moderne ed aggressive, l'outcome è peggiore di quello di altre sottoclassi di NHL. Da qui nasce la necessità di prolungare il tempo medio della durata della remissione di malattia utilizzando trattamenti di mantenimento adeguati.

La lenalidomide, analogo della talidomide, è un agente immunomodulante con attività antitumorale e si è rivelata un farmaco appropriato nella terapia di mantenimento nel mieloma multiplo con prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) [10]. Diversi studi hanno inoltre dimostrato l'effica-

cia della lenalidomide come trattamento di salvataggio in pazienti con MCL. La neoangiogenesi e il microambiente hanno un ruolo importante nella fisiopatologia dei disturbi linfoproliferativi [11, 12] e le strategie terapeutiche che mirano al loro controllo possono quindi rappresentare una nuova sfida terapeutica. L'effetto antiproliferativo di lenalidomide sui tumori ematopoietici è correlato principalmente all'inibizione della via Akt e dell'iperespressione della proteina p21 che porta all'arresto del ciclo cellulare in fase G1 [13-15]. Inoltre, lenalidomide, inibendo la funzione regolatoria delle cellule T, provoca effetti antiangiogenici sul microambiente tumorale [16-19]. Gli effetti indesiderati dei pazienti trattati si sono rivelati moderati e tra i più comuni sono elencati quelli di tipo ematologico, gastrointestinale, affaticamento ed eruzione cutanea.

La Fondazione Italiana Linfomi (FIL) ONLUS è un'organizzazione no profit che svolge attività di ricerca scientifica per il trattamento dei linfomi, coinvolgendo circa 150 centri onco-ematologici dislocati sul territorio nazionale. Nel 2008 la FIL ha avviato lo studio clinico randomizzato MCL0208, volto a studiare in un gruppo di pazienti giovani affetti da linfoma mantellare all'esordio della malattia, l'efficacia di una terapia di mantenimento con lenalidomide dopo la risposta alla chemio-immuno-terapia e consolidamento autotrapiantologico che era giudicata all'epoca il miglior trattamento di induzione. Le attività di farmacovigilanza dello studio MCL0208 sono state gestite dal 2012 tramite Drugvigilance, l'applicazione web della FIL, che ha permesso di sostituire il modulo CIOMS, ancora oggi largamente utilizzato per le notifiche di SAE alle autorità competenti e da noi utilizzato inizialmente fino all'implementazione dell'applicazione FIL.

Il presente lavoro intende descrivere l'attività di farmacovigilanza dello studio MCL0208 e valutare l'efficacia della piattaforma elettronica interattiva FIL Drugvigilance nel facilitare l'attività di farmacovigilanza e garantire il rispetto degli obblighi normativi, nonché la sua compatibilità con la piattaforma europea Eudravigilance.

Metodi

Drugvigilance

Nel 2012 la FIL ha avviato una collaborazione con il personale addetto alle Tecnologie dell'Informazione e della Comunicazione afferente alla Struttura Semplice Dipartimentale di Epidemiologia Clinica e Valutativa dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino per l'informatizzazione delle attività di farmacovigilanza. Questa collaborazione ha portato alla realizzazione di una applicazione web, chiamata Drugvigilance (<https://drugvigilance.filinf.it>), che permette di concentrare in un unico strumento la segnalazione, la valutazione, il monitoraggio e le analisi di tutte le manifestazioni SAE/SUSAR per i pazienti arruolati negli studi clinici promossi e coordinati dalla FIL. L'obiettivo dell'iniziativa era facilitare tempestività, accuratezza, completezza e sicurezza di trasmissione dei dati, in accordo con i regolamenti e le norme europee vigenti.

L'applicazione consente l'assegnazione di diversi profili di autorizzazione basati su ruoli precisi, a cui corrispondono differenti permessi, garantendo a tutti gli attori coinvolti il trattamento dei dati in modo controllato secondo le autorizzazioni individuali. Sono stati identificati sei profili principali distinti su due livelli di autorizzazione:

Livello Studio, riguarda i ruoli nella gestione dei *safety report* di tutti gli eventi occorsi nell'ambito di uno studio clinico:

- a) Coordinatore dello Studio: lettura e controllo dei *safety report*;
- b) Trial manager dello Studio: lettura e controllo dei *safety report*;
- c) Vigilante dello Studio: valutazione e sottomissione delle richieste di *follow-up*.

Livello Adesione (o Centro di arruolamento), riguarda i ruoli per la gestione dei *safety report* degli eventi occorsi in un centro partecipante allo studio:

- a) Sperimentatore locale: lettura e scrittura dei *safety report*, lettura della valutazione;
- b) Co-sperimentatore: lettura e scrittura dei *safety report*, lettura della valutazione;
- c) Data manager: lettura e scrittura dei *safety report*, lettura della valutazione.

A ogni utente può essere assegnato più di un profilo contemporaneamente, la cui combinazione determina le regole di intervento su uno specifico dato.

Il *safety report* raccoglie le informazioni relative a un determinato evento, a partire dalla prima segnalazione e fino alla sua risoluzione. Il flusso informativo sostenuto dall'applicazione si può riassumere in 4 passaggi fondamentali:

- a) inserimento del record di nuovo evento, con servizi automatici di notifica in tempo reale (messaggistica e-mail, *warning* in pagina e controlli di qualità);
- b) valutazione del vigilante (definizione e conferma di SAE/SUSAR);
- c) inoltrato eventuale da parte del vigilante di una o più richieste di follow-up al responsabile per l'evento (sperimentatore locale, co-sperimentatore, data manager, ecc.);
- d) conclusione del *safety report* e archiviazione.

Tutte le informazioni fornite nell'applicazione Drugvigilance devono essere monitorate e validate in tempo reale dall'ufficio di farmacovigilanza FIL.

La struttura e le variabili del form di registrazione dell'evento si basano sul tipo CIOMS e aderiscono allo schema della piattaforma europea EudraVigilance. È stata inoltre attuata un'integrazione dei contenuti, al fine di facilitare le procedure utilizzate dalle compagnie farmaceutiche e dagli organi regolatori. Le variabili del form di registrazione dell'evento sono organizzate in sezioni sulla base della conseguenza logica di raccolta dell'informazione. Nella scheda 'Report ID' sono registrati i dati di identificazione dell'evento (informazioni su centro di arruolamento, codice e dati identificativi del paziente), la sezione 'Evento' definisce l'evento stesso, nella scheda 'Sintomi' sono identificati i sintomi correlati all'evento, sono poi dettagliati i farmaci in studio, la correlazione con l'evento e le azioni intraprese. La sezione 'Altri medicinali' permette di definire eventuali farmaci concomitanti e l'ultima sezione è dedicata all'identificazione dello sperimentatore e l'assegnazione di responsabilità.

L'architettura relazionale del database riflette una presentazione e una gestione logica dei dati che realizza una forte integrazione degli aspetti clinici e amministrativi del *safety report*, come riassunto nel modello ER (Entità Relazione, **Box 1**) della **Figura 1**.

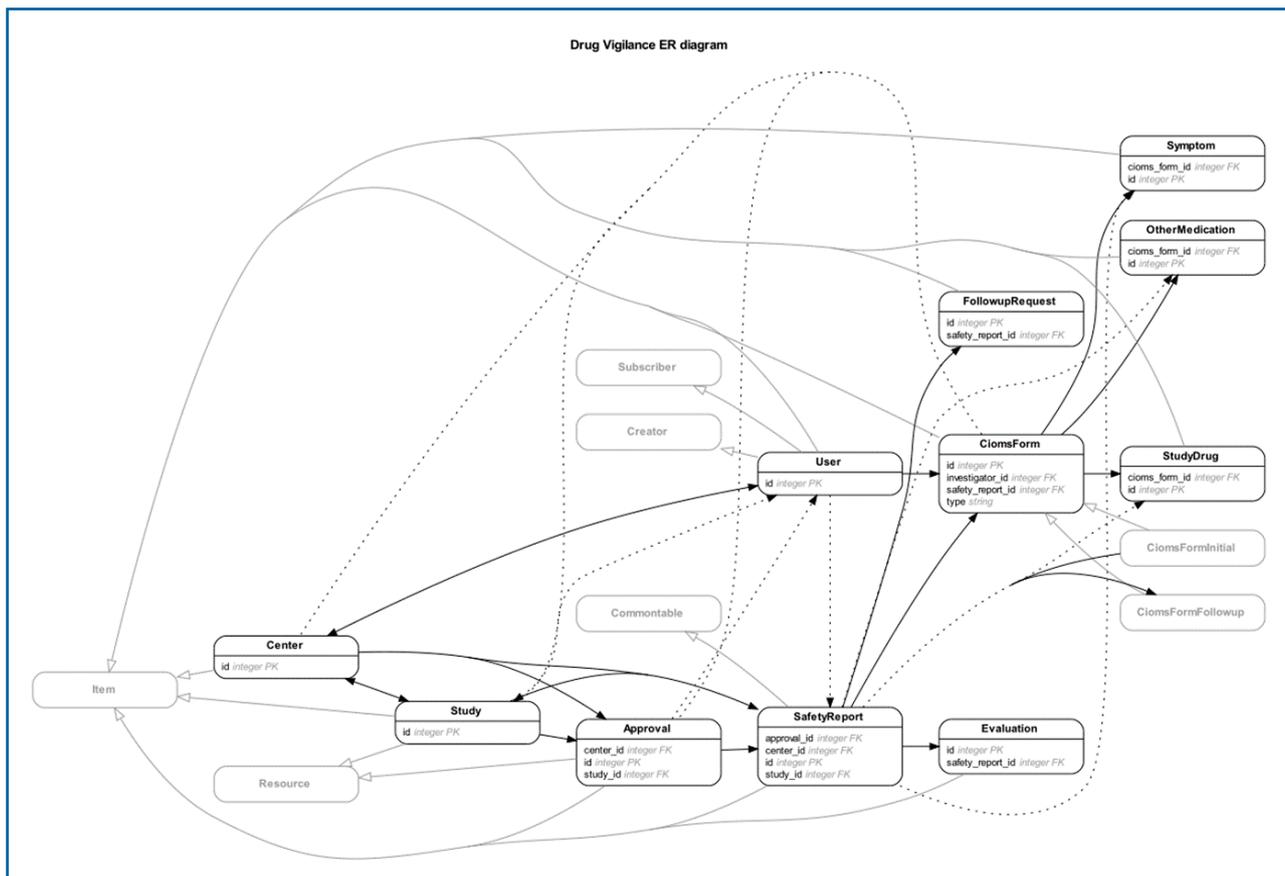


Figura 1 Diagramma Entità-Relazione (ER) di Drugvigilance: relazioni operative e di amministrazione del database.

Box 1

Il modello Entità-Relazione (modello ER) definisce uno schema concettuale dei dati, che descrive la struttura o forma dei dati, ma non i dati veri e propri, vale a dire le istanze o occorrenze dello schema.

Il modello fornisce una rappresentazione semplificata della realtà. Il grado di semplificazione dipende dalle scelte che si impone chi sviluppa il modello. Si tratta quindi di definire un insieme di dati presenti in natura e che rappresentano la natura stessa delle informazioni che si vogliono archiviare. I dati poi devono essere individuati in modo tale che rispondano allo scopo per il quale si crea il modello.

Non esistono pertanto delle regole prefissate per l'individuazione dei dati e per la loro selezione: ad uno scopo diverso corrisponde un insieme di dati diverso e quindi un modello concettuale diverso. A seconda quindi delle scelte che si operano si otterranno modelli concettuali differenti.

Drugvigilance è programmato per consentire l'esportazione completa delle informazioni in formato compatibile con gli attuali sistemi di analisi ed in particolare consente l'estrazione di un file XML in formato compatibile con la piattaforma Eudravigilance secondo la linea guida ICH E2B R3.

Inoltre Drugvigilance usufruisce di un meccanismo di sicurezza e di elaborazione dei messaggi completamente automatizzato e la possibilità di creare una banca dati di farmacovigilanza per gli studi FIL.

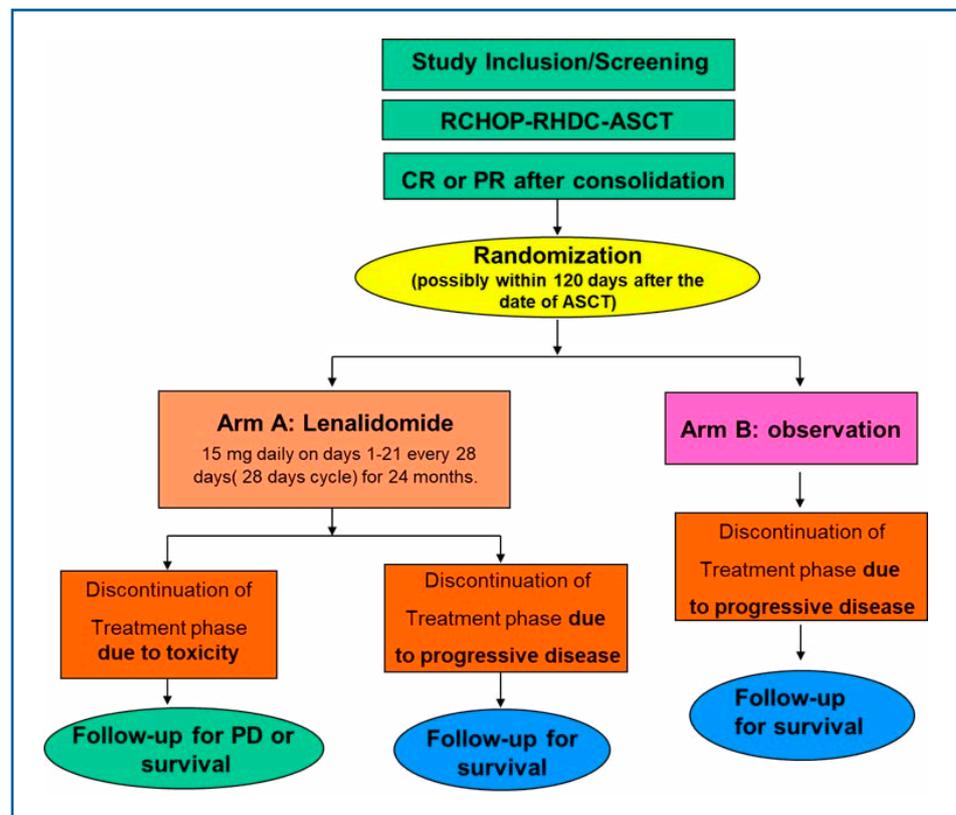
Studio clinico FIL_MCL0208

Lo studio FIL_MCL0208 è uno studio randomizzato di fase III in aperto che confronta il mantenimento con lenalidomide verso la sola osservazione nei pazienti in remissione completa o parziale dopo chemio-immunoterapia iniziale. Lo studio prevede tre fasi: una fase di screening, una fase di trattamento e una fase di follow-up, come schematizzato nella **Figura 2**.

L'obiettivo primario è la valutazione dell'efficacia della terapia di mantenimento con lenalidomide in termini di PFS. Gli obiettivi secondari valutano la sicurezza del trattamento. È stato istituito un *Data Safety Monitoring Board* (DSMB), costituito da ricer-

Figura 2 Flow Chart dello studio FIL_MCL0208.

R-CHOP: Rituximab + Doxorubicina-Ciclofosfamida-Vincristina-Prednisone;
R-HDC Rituximab + High Dose Chemotherapy;
ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation;
CR: complete remission; PR: partial remission;
PD: progressive disease.



catori indipendenti e non coinvolti nella sperimentazione, con lo scopo di valutare la fattibilità e la sicurezza dello studio.

La prima autorizzazione per l'avvio della sperimentazione MCL0208 è stata ottenuta il 28 gennaio 2010 dal Comitato Etico del centro coordinatore e hanno successivamente partecipato 52 centri onco-ematologici ospedalieri (50 centri italiani e 2 centri portoghesi). Il primo paziente ha firmato il consenso informato l'1 aprile 2010 e l'ultimo è stato arruolato il 24 agosto 2015. Attualmente un basso numero di pazienti è ancora in trattamento e la maggior parte di essi è in *follow-up*.

Durante l'induzione, i soggetti eleggibili effettuano 3 cicli di R-CHOP, ogni 21 giorni. La successiva fase di consolidamento è caratterizzata da terapia con ciclofosfamide ad alte dosi associata al rituximab (R-CTX) e da 1 o 2 successivi cicli di citarabina ad alte dosi in associazione a rituximab (R-Ara-C) con raccolta e congelamento di cellule staminali autologhe a cui fa seguito una terapia ad alte dosi supportata dal trapianto delle cellule staminali autologhe (*autologous stem-cell transplantation*, ASCT) precedentemente raccolte e congelate. I pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o parziale al termine dell'induzione e del consolidamento sono randomizzati al mantenimento con lenalidomide o alla sola osservazione. Il trattamento con lenalidomide prevede la somministrazione del farmaco per via orale, una volta al giorno dal giorno 1 al 21 per un ciclo di 28 giorni. Nel braccio di controllo sono previste solo le migliori cure di supporto, senza alcun trattamento per il linfoma mantellare dopo il completamento della terapia prevista. La fase di mantenimento dura 24 mesi o fino alla progressione della malattia, AE inaccettabili o ritiro volontario del paziente.

Tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose della terapia sono stati inclusi nelle analisi di sicurezza e costituiscono la *safety population*. L'attenzione principale è stata focalizzata sulla fase di mantenimento e sono stati presi in considerazione tutti i pazienti randomizzati in accordo con l'*Intention To Treat* (ITT).

Durante lo studio sono state pianificate due analisi *ad interim* sull'efficacia e la sicurezza terapeutica al raggiungimento di 1/3 e 2/3 dei fallimenti attesi (progressioni o decessi). L'analisi finale è prevista a fine del 2018. Entrambe le analisi non hanno evidenziato situazioni previste nei criteri che determinano l'interruzione dello studio.

Nel corso della sperimentazione sono stati effettuati due emendamenti urgenti relativi al profilo di rischio di lenalidomide. Nel 2011 e nel 2016 l'Autorità Competente Italiana (AIFA) ha inviato due Note Informative relative alla lenalidomide. In entrambi i casi, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha intrapreso una revisione del profilo rischio/beneficio della molecola nell'indicazione autorizzata in combinazione con il desametasone per il trattamento di pazienti affetti da mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una terapia precedente. L'AIFA, in risposta alle raccomandazioni del CHMP, ha chiesto a tutti i prescrittori di informare i pazienti candidati al trattamento con lenalidomide sul possibile rischio sia di aumento di incidenza di tumori secondari che di riattivazioni virali. Nel 2011, a fronte della prima Nota Informativa importante è stato consigliato un monitoraggio a lungo termine per i pazienti con MCL, trattati con lenalidomide a causa del rischio di un aumento dell'incidenza di neoplasie secondarie (*secondary primary malignancy*, SPM) che si sono verificate dopo il trattamento con lenalidomide di pazienti affetti da mieloma multiplo. Tale incidenza, risultata del 4-5%, era riferita a pazienti affetti da mieloma trattati con lenalidomide come agente singolo [20-22]. Relativamente al secondo alert la FIL, in accordo con l'azienda farmaceutica proprietaria dell'AIC della molecola, ha inviato a tutti i partecipanti allo studio una lettera ed avviato un secondo emendamento urgente che includeva informazioni e/o raccomandazioni sulla prevenzione e monitoraggio delle pregresse infezioni. Il rischio di infezione segnalato a carico della lenalidomide si associa del resto all'immunosoppressione già presente in questi malati e correlata a vari fattori, quali l'età avanzata, la malattia linfoproliferativa stessa, la chemioimmunoterapia di base e l'autotrapianto di cellule staminali.

Gli AE e i SAE sono stati raccolti e registrati durante tutto il periodo di studio, dalla prima dose di trattamento del primo paziente fino all'ultima visita dell'ultimo paziente (*last patient last visit*, LPLV). Tutti i SAE sono stati registrati dagli sperimentatori locali nella CRF (*case report form*) e durante la fase iniziale, notificati alla farmacovigilanza attraverso il CIOMS form cartaceo; successivamente, a partire dal 2012, è stata sperimentata la piattaforma Drugvigilance. Gli sperimentatori erano tenuti a fornire le in-

formazioni relative alla diagnosi dell'evento avverso, i sintomi associati, la valutazione della serietà, il grado di severità, la presunta relazione con i farmaci, la prevedibilità, le azioni intraprese e la risoluzione o altre informazioni di follow-up.

La FIL ha rispettato gli obblighi contrattuali e normativi con le seguenti azioni:

- notifica entro 24h dell'evento ai responsabili dell'AIC, in base agli accordi contrattuali presi;
- notifica delle SUSAR eventualmente correlate alla lenalidomide o agli altri farmaci oggetto dello studio (*Non Investigational Medicinal Products*, NIMP) alle autorità regolatorie nazionali ed europee attraverso la piattaforma EudraVigilance.

Per stabilire il rapporto con l'IMP, la FIL ha utilizzato la versione più aggiornata dell'IB della lenalidomide. Per gli altri farmaci coinvolti nella sperimentazione, si è fatto riferimento al RCP.

Per garantire la sicurezza del paziente e la corretta e completa segnalazione, è stata condotta periodicamente una riconciliazione delle tossicità inserite in CRF e degli SAE notificati tramite la piattaforma Drugvigilance, secondo quanto previsto dalle procedure operative di FIL.

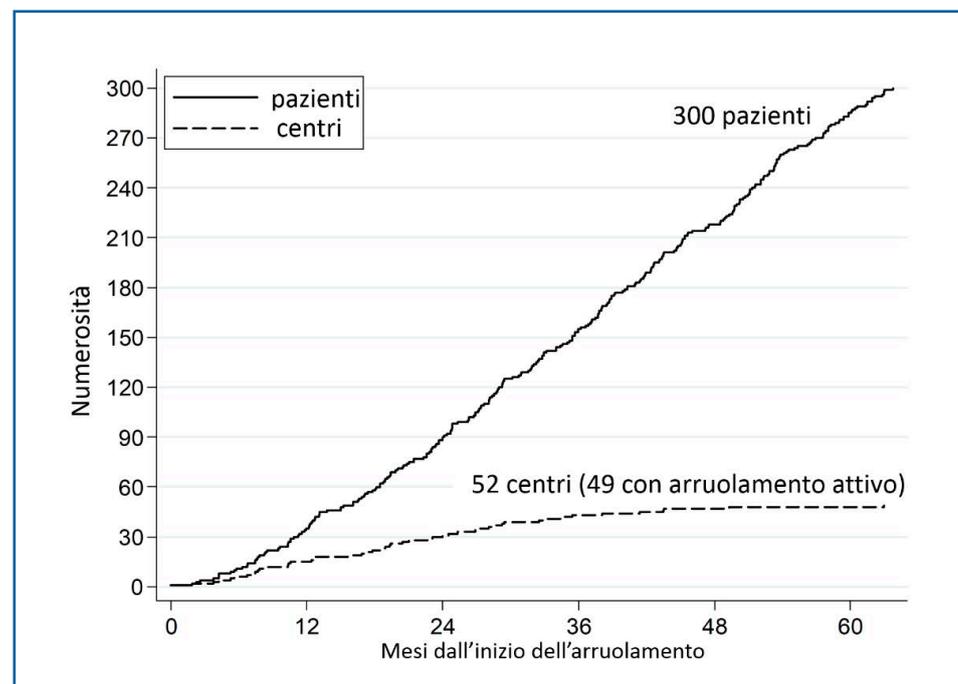
Durante lo studio sono state effettuate analisi delle frequenze e incidenze dei SAE/ADR notificati dagli sperimentatori al fine di valutare l'eventuale emergenza di importanti segnali di sicurezza. Questa analisi è stata effettuata sia per le fasi di induzione che di mantenimento.

I dati scaricati da Drugvigilance sulle notifiche di sicurezza SAE sono stati codificati utilizzando il *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology* (MedDRA) e organizzati in *System Organ Class* (SOC). La valutazione della severità è stata effettuata secondo i *Common Terminology Criteria for Adverse Events* stabiliti dal *National Cancer Institute* (NCI CTCAE). La valutazione della causalità è stata stabilita utilizzando come linea guida l'algoritmo di Naranjo [23]. Tali dati sono stati utilizzati per implementare le informazioni per la stesura dello DSUR secondo la linea guida ICH E2F e come richiesto dalla normativa.

Risultati

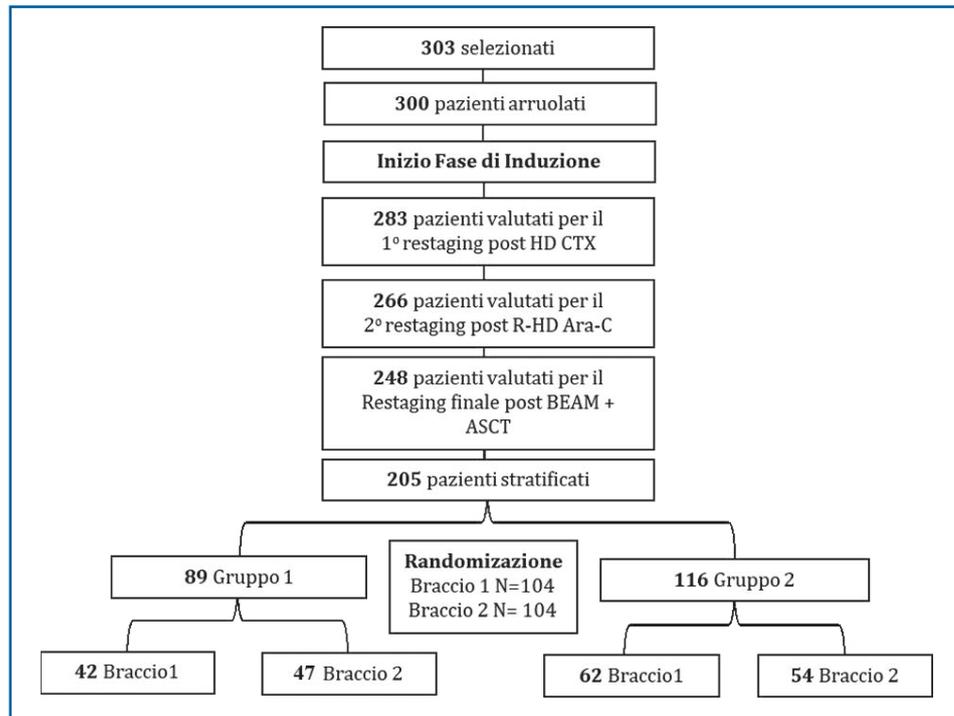
Durante lo studio MCL0208, sono stati sottoposti a screening 303 pazienti e 300 sono stati arruolati in accordo con i criteri dello studio. La curva di arruolamento è raffigurata nella **Figura 3**.

Figura 3 Curva dell'andamento di arruolamento.



Dopo i cicli di chemioterapia ad alte dosi con ciclofosfamide e ARA-C, 283 pazienti sono stati valutati per la prima ristadiazione. Dopo la seconda parte della chemioterapia ad alte dosi con BEAM seguita da ASCT, 248 pazienti hanno potuto essere valutati alla seconda ristadiazione. I pazienti responsivi dopo l'autotrapianto randomizzati per la terapia di mantenimento sono risultati 205. Centoquattro pazienti sono stati allocati a mantenimento con lenalidomide (braccio 1) e hanno ricevuto almeno una dose di farmaco e sono stati valutati per le possibili tossicità all'IMP, mentre 101 pazienti sono entrati nel braccio di controllo (braccio 2) di sola osservazione. La **Figura 4** riassume la flow chart complessiva dei pazienti arruolati.

Figura 4 Descrizione dell'arruolamento nello studio.



Le caratteristiche principali della popolazione in studio sono riportate in **Tabella 1**.

Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti arruolati (N=300).

	Totale (N=300)	Non Randomizzati (N=95)	Randomizzati (N=205)
Sesso			
Femmine	65 (22%)	20 (21%)	45 (22%)
Maschi	235 (78%)	75 (79%)	160 (78%)
Età mediana	57 (51;62)	58 (54;62)	57 (49;61)
ECOG			
0	231 (77%)	66 (69%)	165 (80%)
1	60 (20%)	27 (28%)	33 (16%)
2	9 (3%)	2 (2%)	7 (3%)
Stadio AA			
II	5 (2%)	0 (0%)	5 (2%)
III	19 (6%)	3 (3%)	16 (8%)
IV	276 (92%)	92 (97%)	184 (90%)
Sintomi Sistemici			
A	217 (72%)	59 (62%)	158 (77%)
B	83 (28%)	36 (38%)	47 (23%)

Segue >>>

Continua >>>

	Totale (N=300)	Non Randomizzati (N=95)	Randomizzati (N=205)
Malattia Bulky ≥ 5 cm			
NO	202 (67%)	56 (59%)	146 (71%)
SI	98 (33%)	39 (41%)	59 (29%)
HBV			
Negativo	256 (85%)	82 (86%)	174 (85%)
Positivo	44 (15%)	13 (14%)	31 (15%)
Istologia			
MCL variante blastoide	26 (9%)	13 (14%)	13 (6%)
MCL Classica	274 (91%)	82 (86%)	192 (94%)
LDH anormale			
NO	202 (67%)	50 (53%)	152 (74%)
SI	98 (33%)	45 (47%)	53 (26%)
Albumina mediana	4.01(3.54;4.40)	4.00(3.40;4.35)	4.07(3.60;4.40)
Infiltrato midollare			
Negativo	62 (21%)	9 (9%)	53 (26%)
Positivo	233 (78%)	82 (86%)	151 (74%)
Non Valutabile	5 (2%)	4 (4%)	1 (0%)
MIPI			
Basso	162 (54%)	38 (40%)	124 (60%)
Intermedio	93 (31%)	38 (40%)	55 (27%)
Alto	45(15%)	19 (20%)	26 (13%)

HBV: hepatitis B virus; MCL: Mantle Cell Lymphoma; LDH: Serum lactate dehydrogenase; MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index.

L'iter terapeutico previsto dallo studio è stato generalmente ben tollerato e le tossicità che si sono verificate erano note e con gradi di severità attesi. Le tossicità di grado ≥ 3 maggiormente prevalenti sono state le tossicità ematologiche. Invece tra quelle extraematologiche sono state le tossicità gastrointestinali ed infettive legate in elevata percentuale ai cicli di chemioterapia ad alte dosi. Quasi tutti gli eventi infettivi erano da ricondursi a infezioni batteriche, correlate alle granulocitopenie ematologiche. Durante la fase di mantenimento il numero e la severità degli AE sono stati, come atteso, inferiori rispetto alla fase chemioterapica precedente e anche in questo caso predominava la tossicità ematologica. L'incidenza di eventi tossici verificatisi nel braccio di osservazione è risultata chiaramente inferiore a quella del braccio lenalidomide. La notifica dei SAE è avvenuta correttamente durante tutto lo studio. Fino al 2012, la trasmissione è stata cartacea, tramite CIOMS form, successivamente la creazione della piattaforma Drugvigilance, sviluppata conformemente a Eudragilance, ha permesso una migliore gestione della farmacovigilanza in termini di adeguatezza e completezza delle notifiche, avvalendosi di una maggiore aderenza alle linee guida Europee. Sono stati segnalati 147 SAE relativamente a 106 pazienti, con un tasso di incidenza del 35% (106/300 pazienti). Questo dato è in linea con quanto atteso considerando il regime chemioterapico molto aggressivo della fase di induzione. Ciò è confermato dal fatto che il 68,70% (N=101) degli eventi si è verificato durante le fasi di induzione e consolidamento. Durante la successiva fase di mantenimento e di follow-up, sono stati segnalati comunque 46 SAE (31,30%). I SAE nei pazienti esposti alla lenalidomide sono stati 28 (19,06%) in trattamento e 3 in *follow up*, mentre i SAE segnalati nel braccio di controllo sono stati minimi, con 8 notifiche che rappresentano solo il 5,44% di tutti i SAE segnalati. L'incidenza degli eventi avversi durante lo studio è riassunta nella **Tabella 2**. Durante tutte le fasi dello studio sono stati notificati in totale 147 SAE (100%).

Tabella 2 Distribuzione degli eventi avversi seri attesi (SAE) e non attesi (SUSAR) durante le fasi dello studio MCL0208.

Fase di trattamento	SAE (%) N=125 (85%)	SUSAR (%) N=22 (15%)	Totale (%) N=147
Induzione/Consolidamento	91 (90,0)	10 (10,0)	101 (68,7)
Mantenimento - lenalidomide	19 (68,0)	9 (32,0)	28 (19,1)
Mantenimento - osservazione	8 (100,0)	0 (0,0)	8 (5,4)
Follow Up	7 (70,0)	3 (30,0)	10 (6,8)

Il 10% dei SAE occorsi in fase di induzione/consolidamento sono stati inattesi sulla base degli RCP e quindi notificati alle autorità regolatorie come SUSAR. Il 32% dei SAE in lenalidomide riguardavano eventi pressochè non comuni e quindi gestiti come SUSAR. Al contrario, nessun evento non atteso si è verificato durante la fase di mantenimento nel braccio osservazione. Infine, ad oggi, sono stati notificati 10 (6,8%) SAE durante la fase di follow-up, di cui 3 gestiti come SUSAR, in quanto neoplasie secondarie occorse nel braccio lenalidomide, in accordo all'Emendamento n. 1.

Discussione

I farmaci antineoplastici causano una molteplicità di ADR. L'insufficiente segnalazione di ADR è un problema rilevante in oncologia, perché la tossicità di questi farmaci è spesso considerata comune o "inevitabile". La valorizzazione della cultura della farmacovigilanza tra gli oncologi può quindi essere considerata una sfida importante. Nell'esperienza riportata, l'uso regolare della piattaforma FIL Drugvigilance ha sicuramente svolto un ruolo positivo nel sensibilizzare alla consapevolezza dell'importanza della segnalazione di tutti gli eventi avversi.

La comparsa di semplici ADR è stata di rado valutata in maniera critica, considerando che gli eventi non gravi non hanno avuto un impatto negativo importante sulla qualità della vita dei pazienti e sulla conduzione dello studio.

La terapia pianificata per lo studio MCL0208 è stata tollerata secondo previsione, con una minima segnalazione di eventi inattesi, sia nella fase di induzione e consolidamento sia durante il successivo mantenimento con lenalidomide.

Nella fase di mantenimento le tossicità riportate sono risultate numericamente inferiori a quelle delle fasi di induzione e consolidamento con un'incidenza maggiore nel braccio lenalidomide rispetto al braccio di controllo. Nel complesso il profilo tossicologico del mantenimento è risultato modesto.

La segnalazione di eventi avversi seri è una delle maggiori responsabilità dei promotori degli studi clinici. L'obbligo di segnalazione dettato dalla normativa vigente e dal flusso informativo obbligatoriamente richiesto necessita una corretta e accurata gestione della farmacovigilanza negli studi clinici. Nell'esperienza dello studio FIL MCL0208, lo strumento web Drugvigilance ha svolto un ruolo chiave nell'adempimento degli obblighi normativi, che richiedono tempi rigorosi, e costituisce attualmente il supporto standard di tutta l'attività di farmacovigilanza di FIL. L'utilizzo di questo *e-database* ha garantito una più rapida e agevole segnalazione di tutti i SAE consentendo anche una valutazione e gestione complessiva migliore rispetto all'utilizzo dei tradizionali moduli cartacei.

Tutti i promotori di studi clinici devono garantire una valutazione adeguata dell'evento in merito all'*expectedness* e alla *relationship* con il farmaco in studio. Inoltre, gli sperimentatori locali devono spesso essere stimolati a chiarire meglio la descrizione e l'evoluzione degli eventi segnalati per ottenere ulteriori informazioni. Questo richiede un rapido e talvolta intenso scambio d'informazioni tra l'ufficio di farmacovigilanza del Promotore e gli sperimentatori locali. Nella nostra esperienza l'utilizzo del sistema di *query* sviluppato da Drugvigilance ha permesso agevolmente tale scambio in modo da rendere più semplice e immediata la valutazione finale di ogni SAE.

L'implementazione, attraverso report di follow-up, della narrativa degli eventi o modifiche delle informazioni già segnalate, dovrebbe essere una consuetudine perseguita e standardizzata, al fine di presentare una relazione corretta e completa dell'evento.

Gli studi clinici offrono la possibilità di richiedere tempestivamente importanti infor-

mazioni su eventi segnalati, mentre questi sono ancora in corso. L'applicazione web Drugvigilance ci ha aiutato a realizzare in tempo reale questo flusso d'informazioni e a rispettare rigorosamente la tempistica dettata dalla normativa consentendoci di effettuare valutazioni affidabili e di avviare le azioni regolatorie necessarie nel rispetto del rispetto della normativa vigente nonché adempiere agli obblighi di trasmissione delle informazioni a Eudravigilance, AIFA, Comitati Etici, MAH e investigatori locali.

Bibliografia

- [1] Scholz N. Medicinal products in the European Union. The legal framework for medicines for human use. EPRS | European Parliamentary Research. April 2015 - PE 554.174.
- [2] The New European Union Regulation for Clinical Trials. Disponibile al sito <https://www.acrpnet.org/2017/02/01/the-new-european-union-regulation-for-clinical-trials/>. Clinical Researcher - February 1, 2017.
- [3] Rasi G. A cinque anni dal Decreto sugli studi "non profit", come eravamo e dove siamo. Italian Journal of Medicine. 2010; 4S: S5-S7.
- [4] Tomino C, Palumbo G. Atti del 1° Convegno Nazionale sulla Ricerca Indipendente in Italia. Italian Journal of Medicine. 2010; 4S: S1-S2.
- [5] International Conference on Harmonization, Guideline E6 (R2): Integrated addendum to ICH E6 (R1): Guideline for good clinical practice. Step 4, 9 November 2016.
- [6] International Conference on Harmonization, Guideline E2A: Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Step 4, 27 October 1994.
- [7] International Conference on Harmonization, Guideline E2F on development safety update report. Step 5, September 2011.
- [8] Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of Overall Survival in Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2009; 27: 511-8.
- [9] Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improve response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol. 2005; 23: 1984-92.
- [10] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012; 366: 1782-91.
- [11] Koster A, Raemaekers JM. Angiogenesis in malignant lymphoma. Curr Opin Oncol 2005; 17: 611-6.
- [12] Younes A. Angiogenesis in Lymphoma: A Short Review. Curr Mol Med. 2005; 5: 609-13.
- [13] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2009; 27: 5404-9.
- [14] Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 4952-7.
- [15] Gandhi AK, Kang J, Naziruddin S, et al. Lenalidomide inhibits proliferation of Namalwa CSN.70 cells and interferes with Gab1 phosphorylation and adaptor protein complex assembly. Leuk Res 2006; 30:849-58.
- [16] Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. Blood 2000; 96: 2943-50.
- [17] Verhelle D, Corral LG, Wong K, et al. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. Cancer Res 2007; 67: 746-55.
- [18] Galustian C, Meyer B, Labarthe MC, et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. Cancer Immunol Immunother. 2009; 58: 1033-45.
- [19] Lentzsch S, LeBlanc R, Podar K, et al. Immunomodulatory analogs of thalidomide inhibit growth of Hs Sultan cells and angiogenesis in vivo. Leukemia 2003; 17: 41-4.
- [20] Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2014; 15: 333-42.
- [21] Shah BK, Khanal A. Second Primary Malignancies in Mantle Cell Lymphoma: A US Population-based Study. Anticancer Res. 2015; 35: 3437-40.
- [22] Ruan J, Shah B, Martin P. Clinical experience with lenalidomide alone or in combination with rituximab in indolent B-cell and mantle cell lymphomas. Annals of Oncology. 2016; 27: 1226-34.
- [23] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30: 239-45.