



## EVDAS (EUDRAVIGILANCE DATA ANALYSIS SYSTEM): NUOVO STRUMENTO PER LA SIGNAL DETECTION EVDAS (Eudravigilance Data Analysis System): new tool for signal detection process

Nicolò Sentinelli, Lucia Biagiotti<sup>1</sup>

Progetto di stage svolto presso

<sup>1</sup> PHARMA D&S

### Keywords

Signal-detection  
case-by-case  
EVDAS  
EMA  
ROR

### Abstract

**Background** In the last couple of years, the European pharmacovigilance system underwent deep and significant changes. In particular, on November 22<sup>nd</sup> 2017, the European Medicines Agency (EMA) launched a new version of Eudravigilance, with enhanced functionalities, needed to support the significant changes introduced by the European pharmacovigilance legislation in terms of requirements for reporting suspected adverse reactions. Within this new system, EMA enabled Marketing Authorisation Holders (MAH) to access to the EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS). EVDAS has been designed to allow users to analyse safety data collected in EudraVigilance, enabling better-informed decisions about the safety profile of medicinal products and, above all, providing signal detection tools.

**Aim** The aim of this thesis is to compare the results, in terms of safety data, obtained with the classical signal detection (case-by-case) to the new EVDAS signal detection approach, underlying the main differences and trying to give an explanation to them.

**Method** The safety data about a specific drug (X) owned by the company (Y) has been analysed. The first half of 2018 has been considered. In this period, firstly, a classical signal detection regarding the drug (X) through a case-by-case method has been carried out: describing scientifically all listed and unlisted cases obtained from the EudraVigilance database, analysing safety data obtained by the screening of literature and social media, and merging that information with the analysis of the sales data of X compared to previous years. Regarding the EVDAS signal detection, the platform has been accessed. Then, the time interval for the analysis of data has been selected choosing the ad-hoc option, and the active principle substance (X) has been selected from the provided list. Subsequently, the e-RMR file has been downloaded and the adverse drug reaction (ADR) occurred were collected. At this point, it was possible to obtain the statistic value (calculated as ROR) and the list of possible signals was collected. Last, a comparison between these ADRs (statistically considered as possible signals by EVDAS) and the ADRs founded in the safety database of the company (Y) has been made. For the ADRs, which matched with those obtained from EVDAS, a clinical evaluation to validate the signal has been carried out.

**Results and conclusions** Considering our study, the comparison between the classical signal detection (case-by-case) and EVDAS doesn't show any particular difference in terms of safety data and results obtained. Although we didn't get new potential safety signals, EVDAS represents a step forward in the present and future of performing a signal detection for pharmaceutical companies.

Corrispondenza: Nicolò Sentinelli. E-mail: nicolo.sentinelli@gmail.com

## Introduzione

### Il processo di Signal Management

Un segnale di safety è un'informazione riguardo un evento avverso nuovo o noto che può essere causato da un medicinale e richiede ulteriori indagini. L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), insieme alle autorità regolatorie degli Stati membri e ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH), sono responsabili della rilevazione e della gestione dei segnali di safety. Questi segnali possono essere rilevati da un'ampia gamma di fonti, come segnalazioni spontanee, studi clinici e letteratura scientifica. Ad esempio, il database EudraVigilance è un'importante fonte di informazioni riguardo sospette reazioni avverse e segnali.

L'identificazione di un segnale di safety non implica necessariamente che sia stato uno specifico medicinale a causare l'evento avverso segnalato. Quest'ultimo infatti potrebbe essere dovuto anche ad altre cause, quali patologie concomitanti o altri farmaci o sostanze assunti dal paziente.

Quindi, la valutazione dei segnali di safety serve per stabilire se esiste o meno una relazione causale tra il medicinale e l'evento avverso segnalato, pertanto essa è parte delle attività di routine di farmacovigilanza ed è essenziale per garantire che le autorità regolatorie dispongano delle più aggiornate informazioni sui benefici e sui rischi di un medicinale.

Il processo di gestione del segnale è un insieme di attività svolte per determinare se, sulla base di un esame degli *individual case safety reports* (ICSR), dati aggregati da sistemi o studi di sorveglianza attivi, informazioni sulla letteratura scientifica o altre fonti di dati, ci sono nuovi rischi associati ad un principio attivo o ad un medicinale o se i rischi noti sono cambiati, nonché per stabilire eventuali raccomandazioni, decisioni e comunicazioni correlate.

Il processo di gestione del segnale dell'UE include i seguenti step (**Figura 1**):

- **Signal detection:** attività di ricerca e/o identificazione di segnali utilizzando dati provenienti da qualsiasi fonte.
- **Signal validation:** fase di valutazione dei dati a supporto del segnale rilevato, al fine di verificare che la documentazione disponibile contenga prove sufficienti a dimostrare l'esistenza di una nuova potenziale associazione causale o un nuovo aspetto di un'associazione nota e che pertanto giustifica un'ulteriore analisi più approfondita del segnale.
- **Signal confirmation:** stadio del processo in cui si decide se un segnale convalidato o meno inserito nell'*European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* (EPITT) richiede ulteriori analisi e la prioritizzazione da parte del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). Ciò dovrebbe essere fatto dal relatore del PRAC o dallo Stato membro (principale) (MS) entro 30 giorni dalla ricezione del segnale convalidato.
- **Signal analysis and prioritization:** stadio in cui il PRAC determina se un segnale già confermato richiede un'ulteriore valutazione e, se necessario, con quali scadenze e in quale quadro procedurale. Ciò si basa su un'analisi iniziale del potenziale impatto del segnale sulla salute dei pazienti o sulla salute pubblica e sul rapporto rischio/beneficio del medicinale in questione.
- **Signal assessment and recommendation for action:** step finale, guidato dal PRAC, di valutazione di tutti i dati disponibili relativi a un segnale per determinare la necessità di un intervento normativo [1].

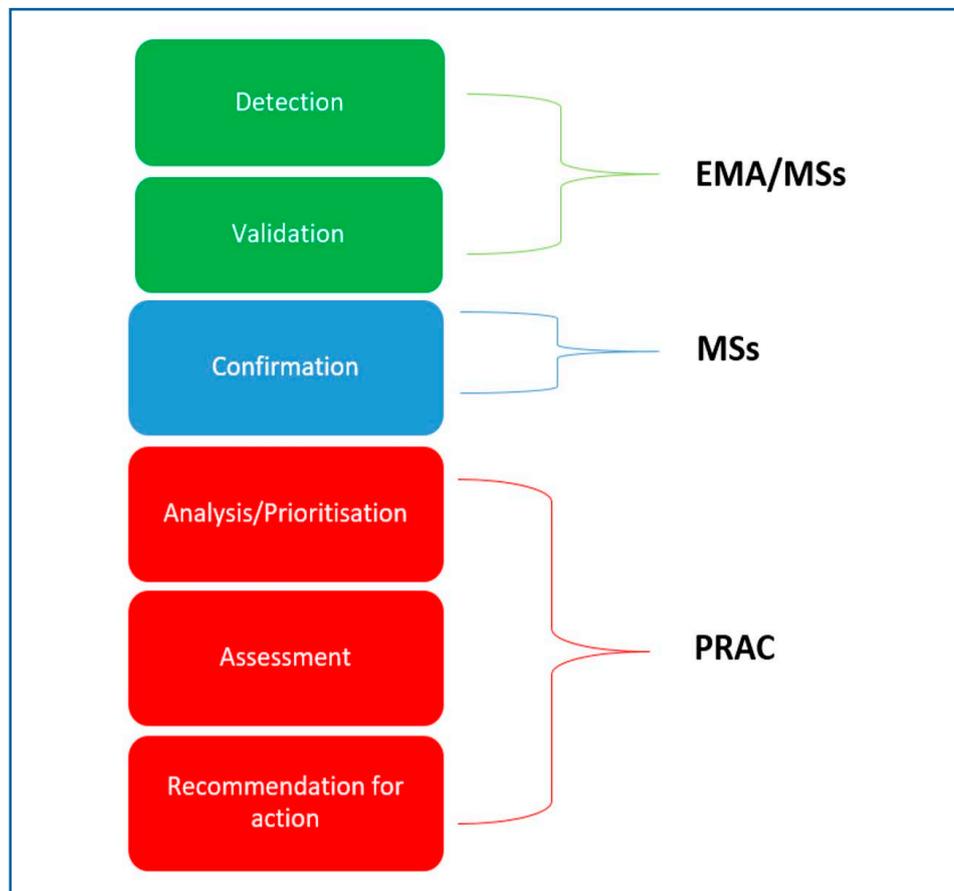
### Signal Detection

È evidente che il primo step nel processo di gestione del segnale, la *signal detection*, gioca un ruolo chiave [2]. L'obiettivo della *signal detection* può essere espresso in vari modi, ma sono due gli elementi significativi:

- identificare, il prima possibile, qualsiasi indicazione riguardo un potenziale rischio associato a un farmaco, sia nuovo che vecchio.
- destare sospetti meritevoli di indagini più approfondite, come gli studi farmacologici ed epidemiologici.

I segnali di farmacovigilanza derivano generalmente da osservazioni in singoli pazienti o in popolazioni o da studi sperimentali e possono avere una dimensione sia qualitativa che quantitativa (**Tabella 1**) [3].

**Figura 1** Gestione del segnale ed enti regolatori che sovrintendono ai diversi processi.



**Tabella 1** Fonti di segnali, modificata da Meyboom et al. [3].

<b>OSSERVAZIONI SU PAZIENTI (SEGNALI QUALITATIVI)</b>
Segnalazione spontanea
Segnalazione aneddotica da letterature ( <i>case report e case series</i> )
Regimi di monitoraggio intensivo e Siti sentinella
Monitoraggio degli eventi prescrittivi
Segnalazione stimolata (monitoraggio intensivo e addizionale)
Studi di follow-up
<b>OSSERVAZIONI SU PAZIENTI (SEGNALI QUANTITATIVI)</b>
Grandi fonti di dati su uso di farmaci e morbilità (inclusi gli approcci di record linkage)
Studi caso-controllo
Studi di follow-up
Monitoraggio degli eventi prescrittivi
Regimi di monitoraggio intensivo e Siti sentinella
Ampi sistemi di segnalazione spontanea
<b>EVIDENZE SPERIMENTALI</b>
Trial clinici
Esperimenti <i>in vivo</i>
Tossicologia su modelli animali

#### *METODO CLASSICO QUALITATIVO – ANALISI “CASO PER CASO”*

Prima che fossero disponibili gli attuali mezzi informatici, la rilevazione del segnale si basava esclusivamente su uno studio caso per caso, che implicava che ogni singolo caso di segnalazione spontanea di una sospetta ADR (reazione avversa da farmaco) fosse esaminata da un valutatore esperto. In particolare, quest’ultimo valutava la pro-

bilità che il quadro clinico fosse stato causato dal farmaco e cercava di comprendere se il caso fosse in qualche modo insolito o strano. Questa rilevazione qualitativa del segnale, basata esclusivamente sull'intelletto umano, mediante l'analisi caso per caso, ha dimostrato per lungo tempo, e continua tutt'ora a mostrare, il suo valore; tuttavia, tale approccio sta diventando sempre più dispendioso a causa dell'incremento del volume dei dati e quindi sta perdendo efficacia, specialmente quando si ha a che fare con associazioni complesse, come le sindromi da interazioni tra farmaci, o quando sono coinvolte numerose covariate.

Nel corso degli ultimi 10-15 anni, la disponibilità di potenti sistemi informatici ha stimolato lo sviluppo del rilevamento quantitativo del segnale basato sul concetto di disproporzionalità, ovvero un metodo che quantifica in che misura l'incidenza di una determinata condizione (come una reazione avversa) eccede un valore atteso sulla base delle informazioni che si hanno fino ad ora. Tuttavia, negli anni recenti è stato dimostrato che un approccio ibrido che utilizza misure quantitative in aggiunta all'analisi qualitativa rappresenta un ulteriore passo avanti nella rilevazione dei segnali in farmacovigilanza [4]. Di fatto, se da un lato una valutazione quantitativa è più efficiente e coerente, dall'altro l'analisi qualitativa dei casi basata su osservazioni nei pazienti (ad esempio attraverso la segnalazione spontanea) spesso è estremamente efficace nel rilevare dei segnali. Infatti, in casi eccezionali, una singola buona segnalazione (ad esempio un caso di rechallenge positivo) può già essere considerato di per sé un segnale valido [5].

#### *METODO QUANTITATIVO – IL CONCETTO DI “DISPROPORZIONALITÀ”*

Questa analisi, prevalentemente automatizzata, è condotta su un numero più elevato di casi e utilizza database e tecniche basate principalmente su modelli di epidemiologia analitica. Si tratta di metodi che possono essere applicati indifferentemente per la ricerca di un'associazione tra il farmaco e la reazione avversa, come l'evidenziazione di interazioni farmacologiche o sindromi correlate al farmaco o di fattori di rischio in categorie di pazienti ben definite. Diversi indici di disproporzionalità sono stati proposti e studiati, tra cui il *Proportional Reporting Ratio* (PRR), il *Reporting Odds Ratio* (ROR), l'analisi *Bayesian Propagation Neural Network* (BCPNN) del Centro OMS di Uppsala e altri. Tutti si basano sul concetto di disproporzionalità delle segnalazioni e rispondono alla domanda: “stiamo osservando un numero di casi che supera quelli che ci saremmo aspettati in base alle conoscenze precedenti?” Il PRR e il ROR sono due modelli che non richiedono strumenti particolari e possono anche essere calcolati facilmente. Dopo una preferenza iniziale per il PRR, è stato dimostrato che il ROR fornisce informazioni ugualmente utili per identificare i segnali e quindi l'EMA ha scelto di includere quest'ultimo strumento di calcolo nell'*EudraVigilance Data Analysis System* (EVDAS) [6, 7].

## **EVDAS**

Il 22 novembre 2017, l'EMA ha lanciato una nuova versione di Eudravigilance, con funzionalità potenziate, necessaria per sostenere i cambiamenti significativi introdotti dalla legislazione europea in materia di farmacovigilanza, soprattutto in termini di requisiti per segnalare le reazioni avverse sospette. All'interno di questo nuovo sistema, EMA ha permesso ai MAH di accedere all'*EudraVigilance Data Analysis System* (EVDAS). Questo sistema è stato progettato per consentire agli utenti di analizzare i dati di sicurezza raccolti in EudraVigilance, permettendo di avere un quadro più consapevole sul profilo di sicurezza dei medicinali e, soprattutto, per fornire strumenti di rilevamento del segnale.

EVDAS analizza la banca dati delle segnalazioni con tecniche di disproporzionalità, principalmente ROR. Questi ultimi vengono riportati negli *Electronic Reaction Monitoring Reports* (eRMR). Inoltre, il sistema prevede anche la possibilità di accedere ai singoli casi (*report form*). Il 22 febbraio 2018 è iniziato un periodo pilota di un anno. Durante questo periodo, solo i MAH dei principi attivi contenuti nell'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio aggiuntivo (definito il 25 ottobre 2017) sono stati obbligati a monitorare Eudravigilance e utilizzare EVDAS per eseguire la *signal detection*. Dopo un anno, l'EMA baserà la fase successiva di implementazione

sull'esperienza acquisita durante la fase pilota, rendendo obbligatorio l'uso di questo sistema per ciascun MAH. In particolare, EMA prevede che l'uso di questo strumento avanzato di rilevamento del segnale e analisi dei dati riguardo il profilo di sicurezza dei farmaci consentirà una migliore individuazione di problematiche di *safety* nuove o in evoluzione, consentendo quindi eventuali azioni rapide per salvaguardare la salute pubblica [8].

Scopo di questo studio è stato di confrontare i risultati, in termini di dati di *safety*, ottenuti con il metodo classico di rilevamento del segnale (caso per caso) rispetto al nuovo approccio di rilevamento del segnale attraverso l'uso di EVDAS, sottolineando e argomentando le principali differenze.

## Metodi

Sono stati analizzati i dati di *safety* relativi a un farmaco specifico (X) di proprietà dell'azienda (Y). Come fonte delle segnalazioni è stata adottata la "Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)".

Nel periodo da 01.01.2018 a 30.06.2018 è stata eseguita una classica valutazione caso per caso, considerando solo le segnalazioni contenute nel database aziendale, seguendo quindi l'approccio classico di *signal detection*.

Il farmaco X è stato incluso da EMA nell'elenco dei farmaci sotto ulteriore monitoraggio; quindi anche per questo farmaco è iniziato il progetto pilota con EVDAS.

Nel secondo semestre del 2018 (da 01.07.2018 a 31.12.2018), dopo questo passaggio, sono stati applicati due approcci: quello tradizionale e quello sperimentale con EVDAS. Lo scopo è che le nuove ADR possibili emerse dalla prima analisi fossero controllate o confermate in un sistema mondiale come EVDAS al fine di ottenere una visione complessiva del profilo di sicurezza per il farmaco X.

In primo luogo, abbiamo sviluppato un protocollo di valutazione del rischio in cui è stata inclusa la frequenza della rilevazione del segnale relativa al farmaco X. In particolare, abbiamo deciso di continuare a monitorare il farmaco e di eseguire il rilevamento del segnale con una periodicità di 6 mesi. Successivamente, basandoci sui risultati ottenuti con EVDAS, saremmo poi stati in grado di determinare se confermare, prolungare o ridurre la frequenza di monitoraggio del farmaco X per l'anno successivo. I parametri selezionati per determinare la valutazione del rischio sono evidenziati nella **Figura 2**.

## Risultati

Per quanto riguarda la prima analisi del segnale, abbiamo ricevuto 6 segnalazioni riguardanti il prodotto X nel periodo considerato. Nella tabella riepilogativa dei casi (**Tabella 2**), sono evidenziati gli eventi non presenti nell'SmPC (riassunto delle caratteristiche del prodotto) dei medicinali della società Y.

Quindi, abbiamo anche analizzato la letteratura internazionale (**Tabella 3**) al fine di trovare nuovi segnali dai Paesi di non commercializzazione della società Y o di confermare i segnali ottenuti in precedenza e discussi sopra.

Nel primo semestre del 2018 (01.01.2018 - 30.06.2018), i dati di vendita relativi alle singole confezioni di farmaci basati sul prodotto X dell'azienda Y sono i seguenti:

- Unità vendute con X (40 mg) 30 compresse: 191;
- Unità vendute con X (10 mg) 30 compresse: 18.828;
- Unità vendute di X (20 mg) 30 compresse: 25.760.

Al fine di identificare il numero di pazienti esposti, dobbiamo considerare che la durata media della terapia per tutte le dosi (40 mg, 20 mg e 10 mg) è di 1 cpr/giorno per 20 settimane (140 giorni).

Risk Assessment Signal Detection Drug X																												
Risk identified on number	Risk (based on the information emerged during the interview)	Evaluation of risk			Other mitigation to be implemented	Initial Risk Evaluation Date	Responsible person(s)	Planned Due Date	Actual Due Date	Estimation of residual risk			Note e comment															
		Severity (S)	Probability (P)	Risk value (R = S x P)						Risk outcome	Severity (S)	Probability (P)		Risk value (R = S x P)	Risk outcome													
1	Più di 5 eventi inattesi nell'arco di sei mesi per il farmaco	3	3	9	HIGH	31/01/2019	####	xx/xx/xxxx	xx/xx/xxxx	1	3	3	LOW															
2	Più di 2 casi di morte nell'arco di sei mesi per il farmaco	3	1	3	LOW	N/A	N/A	N/A	N/A	3	1	3	LOW															
3	Presenza sul mercato da almeno 10 anni del principio attivo	1	1	1	LOW	N/A	N/A	N/A	N/A	1	1	1	LOW															
4	Più di 5 casi di utilizzo del farmaco in situazioni speciali (non pregnancy)	2	1	2	LOW	N/A	N/A	N/A	N/A	2	1	2	LOW															
5	Il farmaco viene utilizzato in off label	3	1	3	LOW	N/A	N/A	N/A	N/A	3	1	3	LOW															
6	Più di 2 casi di utilizzo del farmaco in situazioni speciali di pregnancy	2	3	6	MEDIUM	31/01/2019	####			1	3	3	LOW															
7	più di 5 casi di medication error	2	1	2	LOW	N/A	N/A	N/A	N/A	2	1	2	LOW															
											<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Severità (S)</th> </tr> <tr> <th>Basso</th> <th>Medio</th> <th>Alto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Frequente</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Occasionale</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Rara</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>			Severità (S)			Basso	Medio	Alto	Frequente	3	6	Occasionale	2	4	Rara	1	2
Severità (S)																												
Basso	Medio	Alto																										
Frequente	3	6																										
Occasionale	2	4																										
Rara	1	2																										
											Rischio = P x S																	

Figura 2 Protocollo di valutazione del rischio per il farmaco X.

**Tabella 2** ADR trovate attraverso lo screening della RNF nel primo semestre del 2018.

Tipologia di paziente/i	Codifica e fonte	ADR	SOC
Maschio (21 anni)	IT-002-18	Epistassi	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Femmina (29 anni)	IT-023-18	Astenia	Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
		Affaticamento	
		Malessere gastrointestinale	Patologie gastrointestinali
		Sonnolenza	Patologie del sistema nervoso
Maschio (16 anni)	IT-030-18	Insonnia	Disturbi psichiatrici
		Depressione	
		Pensieri negativi	
		Pianto	Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
Maschio (19 anni)	IT-036-18	Cheratocono	Patologie dell'occhio
		Disturbi visivi	
Femmina (Adulta)	IT-058-18	Anedonia	Disturbi psichiatrici
		Sensibilità genitale ridotta	Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Femmina (17 anni)	IT-073-18	Mancanza di effetto farmacologico	Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
		Perdita di capelli	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

**Tabella 3** ADR trovate attraverso lo screening della letteratura internazionale nel primo semestre del 2018.

SOC	ADR	L	U	S	NS	Nr. caso
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Problemi nella raccolta follicolare	/	1	/	1	LIT18-008
	Problemi nella maturazione degli oociti	/	1	/	1	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Esposizione a farmaco durante la gravidanza	/	2	2	/	LIT18-025, LIT18-039
Disturbi psichiatrici	Depressione	1	/	/	1	LIT18-029

L: Listed, U: Unlisted, S: Serious, NS: Non serious

Complessivamente, il numero di pazienti che potrebbero essere stati esposti al farmaco X sono:

- 40 per X (40 mg) 30 compresse;
- 4.034 per X (10 mg) 30 compresse;
- 5.520 per X (20 mg) 30 compresse.

Come accennato in precedenza, dal secondo semestre del 2018 il farmaco X è stato incluso nella lista dei farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale. Pertanto, abbiamo eseguito sia la classica *signal detection* caso per caso che tramite EVDAS.

Partendo quindi dall'analisi caso per caso, abbiamo individuato le seguenti nuove ADR, elencate nelle **Tabella 4 e 5**.

**Tabella 4** ADR individuate attraverso lo screening della RNF nel secondo semestre del 2018.

Tipologia di paziente/i	Codifica e fonte	ADR	SOC
Femmina (29 anni)	IT-096-18	Perdita di peso non intenzionale	Disturbi del metabolismo e della nutrizione
		Bilirubina indiretta aumentata	Esami diagnostici
Maschio (non riportata)	IT-118-18 (Letteratura)	Dolore	Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non noto (45 anni)	IT-171-18 (Spontaneo)	Nausea	Patologie gastrointestinali
		Tachicardia	Patologie cardiache
		Ipoacusia	Patologie dell'orecchio e del labirinto

**Tabella 5** ADR individuate attraverso lo screening della letteratura internazionale nel secondo semestre del 2018.

SOC	ADR	L	U	S	NS	Nr. caso
Disturbi psichiatrici	Disturbo ossessivo-compulsivo	1	/	1	/	LIT18-107
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatosi neutrofila	/	1	1	/	LIT18-108

L: Listed, U: Unlisted, S: Serious, NS: Non serious.

Nel secondo semestre del 2018 (01.07.2018 - 31.12.2018) i dati di vendita delle singole confezioni dei farmaci a base di X sono i seguenti:

- Unità vendute di X (40 mg) 30 compresse: 96;
- Unità vendute con X (10 mg) 30 compresse: 18.527;
- Unità vendute con X (20 mg) 30 compresse: 24.047;
- Unità vendute di X (30 mg) 30 compresse: 1758.

In questo caso, il farmaco è anche stato commercializzato per la prima volta in formulazione (40 mg) 30 compresse. Utilizzando gli stessi criteri sopra menzionati per il primo semestre, il numero di pazienti che possono essere stati esposti al farmaco X è di circa:

- 20 per X (40 mg) 30 compresse;
- 3.970 per X (10 mg) 30 compresse;
- 5.152 per X (20 mg) 30 compresse;
- 12 per X (30 mg) 30 compresse.

Per valutare il possibile verificarsi di un nuovo segnale utilizzando i dati forniti da EVDAS, è stato utilizzato il seguente approccio:

1. Creare un elenco di eventi impreveduti e rari e di tutti i casi che riguardano situazioni speciali (uso durante la gravidanza/l'allattamento, in pazienti pediatriche, uso improprio, abuso, ecc.) riscontrati durante il periodo di riferimento dell'analisi (secondo semestre del 2018) e applicabili al medicinale oggetto di revisione.
2. Valutare il numero di volte in cui ciascuno di questi eventi è stato segnalato durante il periodo di riferimento dell'analisi del segnale (che, per essere significativo, deve essere  $\geq 3$ ).
3. Valutare per ciascun evento selezionato, che si è verificato almeno 3 volte durante il periodo di riferimento, il valore medio mondiale del ROR nei eRMR. Per fare ciò, è stato effettuato prima l'accesso alla piattaforma con le credenziali della *Qualified Person Responsible For Pharmacovigilance* (QPPV). Quindi, l'intervallo di tempo per l'analisi dei dati è stato selezionato scegliendo l'opzione ad-hoc e la sostanza principio attivo (X) è stata selezionata dall'elenco fornito. Successivamente, è stato scaricato il file e-RMR (come spiegato dal manuale per gli utenti di EudraVigilance [9]) e sono state raccolte le ADR. A questo punto, è stato possibile calcolare gli ROR, ed è stato considerato l'elenco dei possibili segnali. Il valore di ROR per essere statisticamente significativo deve essere  $\geq 1$ .
4. Verificare che l'evento che soddisfa i requisiti 2 e 3 rientri nella IME list (*Important Medical Event list*, utilizzata per facilitare la classificazione delle sospette reazioni avverse) e/o nella DME list (*Designated Medical Event list*, contenente condizioni mediche intrinsecamente gravi e spesso farmaco-correlate).

Nel caso in cui si verificano le condizioni di cui sopra, vi sarà un segnale di disproporzionalità (SDR, *Signal of Disproportion Reporting*) che dovrà poi essere ulteriormente esaminato.

I valori dell'ROR per ogni evento inatteso rilevato sono stati i seguenti:

- Perdita di peso involontaria: ROR = 0,53
- Aumento della bilirubina indiretta: ROR = 0,91
- Dolore: ROR = 0,36
- Tachicardia: ROR = 0,32.

Poiché gli eventi, non riportati nel SmCP della Società Y, non soddisfano i requisiti 2 e 4 dell'elenco sopra (non compaiono almeno 3 volte nella serie del caso e non sono elencati nella lista IME o nella lista DME), possiamo concludere che nessun possibile nuovo segnale è stato evidenziato da questa analisi.

Alla luce di quanto è stato descritto fino ad ora, possiamo concludere che al momento della stesura di questo studio, il rapporto rischio/beneficio del farmaco X è rimasto invariato.

## Conclusioni

Considerando il nostro studio, il confronto tra la *signal detection classica* (caso per caso) e EVDAS mostra che non ci sono particolari differenze in termini di dati di safety e risultati ottenuti.

Sebbene non abbiamo raccolto nuovi potenziali segnali di sicurezza, EVDAS rappresenta un passo avanti nel presente e nel futuro per l'esecuzione della *signal detection* da parte delle aziende farmaceutiche. Infatti, l'aspetto più rilevante è che è possibile ottenere un dato per una ADR che include tutti i casi mondiali relativi a un prodotto specifico. Questo aspetto è considerato il più rilevante e consente a questo nuovo sistema di essere più completo di una classica *signal detection* caso per caso. Di fatto, con quest'ultimo metodo, non è possibile avere una visione globale e completa dei segnali ed è possibile solamente confrontare i dati del database di sicurezza di un'azienda con la letteratura internazionale, con il rischio di generare falsi positivi. Tuttavia, il sistema EVDAS è caratterizzato anche da significativi inconvenienti. Innanzi tutto, è ancora un progetto pilota e, di conseguenza, non ci sono linee guida chiare e definite su come utilizzare correttamente questo strumento. Pertanto, ogni azienda può decidere la frequenza e il modo di valutare i dati ottenuti. Inoltre, i risultati riportati nell'eRMR sono calcolati considerando solo il principio attivo e non la forma farmaceutica o il dosaggio. Pertanto, anche se un evento si distingue come un nuovo possibile segnale, potrebbe non essere correlato al farmaco specifico o alla formulazione prodotta da un'azienda. Questi due aspetti rendono EVDAS un sistema poco consistente al momento. Tuttavia, una volta terminata la fase pilota, verranno apportate ulteriori modifiche, rendendo EVDAS lo strumento futuro per la rilevazione dei segnali.

## Bibliografia

- [1] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IX (Rev 1) EMA/827661/2011 Rev 1
- [2] Disponibile dal sito: <https://www.primevigilance.com/resources/complexities-drug-safety/signal-detection-in-pharmacovigilance>
- [3] Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, et al. Drug-Safety, 1997; 16: 355. <https://doi.org/10.2165/00002018-199716060-00002>
- [4] Egberts TCG. Drug-Safety, 2007; 30: 607.
- [5] Meyboom RHB, Gribnau FWJ, Hekster YA, et al. Characteristics of topics in pharmacovigilance in the Netherlands. Clin Drug Invest, 1996; 4: 207-19.
- [6] Wisniewski FZ, Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT, Drug Saf. 2016; 39: 469-490.
- [7] Disponibile dal sito: [http://www.sefap.it/web/upload/GIFF2017-3\\_13\\_28.pdf](http://www.sefap.it/web/upload/GIFF2017-3_13_28.pdf).
- [8] Signal Management. European Medicines Agency. Disponibile dal sito: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000587.jsp&mid=WCOB01ac0580727d1b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000587.jsp&mid=WCOB01ac0580727d1b)
- [9] Disponibile dal sito: [https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders_en.pdf)