

SD

COLLECTION

SPECIALE 2020

FARMACOVIGILANZA

 **SafetyDrugs**
PHARMACOVIGILANCE SOLUTIONS

INDICE

EUDRAVIGILANCE, ISPEZIONI E NON CONFORMITÀ: ECCO A COSA PRESTARE ATTENZIONE	02
DISPOSITIVI MEDICI: COSA CAMBIA CON L'INTRODUZIONE DELLE NUOVE REGOLE	04
26 MAGGIO 2020, UNA DATA VEROSIMILE?	06
MEDICAL DEVICE: AIC IN USA E CINA	07
EUROPEAN PHARMAVOIGILANCE CONGRESS: COSA CI PORTIAMO A CASA DALLA TERZA EDIZIONE	09
LA FARMACOVIGILANZA NELLE SPECIAL POPULATIONS	17
ICH R3: PERCHÉ UN FOGLIO EXCEL NON È LA SCELTA MIGLIORE PER GESTIRE GLI ICSR	23
QUANTO TEMPO CI VUOLE PER INTEGRARE SAFETYDRUGS NEI PROCESSI AZIENDALI?	26
QUANTO COSTA SAFETYDRUGS?	32

EUDRAVIGILANCE, ISPEZIONI E NON CONFORMITÀ: ECCO A COSA PRESTARE ATTENZIONE



SI È TENUTO DAL 5 AL 7 FEBBRAIO 2019 IL DIA; L'EVENTO ANNUALE GLOBALE SUL SETTORE FARMACEUTICO, ECCO COSA È EMERSO RELATIVAMENTE AD EUDRAVIGILANCE, IL DATABASE EUROPEO DI FARMACOVIGILANZA.

Il DIA Europe è il meeting annuale in cui esperti del settore farmaceutico si riuniscono per discutere di questioni di attualità, al fine di scoprire nuovi modi di lavorare e nuove soluzioni per i pazienti.

L'edizione del 2019 si è tenuta dal 5 al 7 febbraio a Vienna. Rory Littlebury, Pharmacovigilance Inspector di MHRA, ha raccontato i risultati delle sue esperienze ispettive durante la sessione dedicata alla farmacovigilanza "Il nuovo sistema EudraVigilance: un anno dopo".

Dall'implementazione del nuovo EudraVigilance sono state riscontrate due grandi anomalie: over-reporting e under-reporting.

L'**over-reporting** è imputabile principalmente alla segnalazione di casi da articoli di letteratura relativi a un farmaco per cui l'azienda non ha ancora ottenuto l'AIC; alla sottomissione di casi contenenti solo l'outcome e al reporting di ICSR derivanti da fonte secondaria.

L'**under-reporting** è invece dovuto alla mancata sottomissione di casi non seri a EudraVigilance entro i 90 giorni richiesti dalle regolamentazioni e alla tendenza ad escludere il riconoscimento della proprietà del farmaco per i casi ottenuti da letteratura.

Inoltre dal 22 novembre 2017 sono state condotte 20 ispezioni GvP da parte dell'MHRA, da cui sono emerse le seguenti non conformità da parte delle aziende farmaceutiche:

- mancanza di procedure documentate che descrivano i processi di monitoraggio dei dati in EudraVigilance
- mancanza di accordi documentati che definiscano i criteri e le linee guida per la gestione della revisione degli eRMR quando esternalizzati a terze parti
- mancanza di documentazione a riprova delle avvenute revisioni trimestrali degli eRMR o della messa in atto delle decisioni verbalizzate durante le riunioni mensili del team di Safety.

A controbilanciare le anomalie riportate dall'ispettore britannico, l'intervento della Deputy EU QPPV di MSD UK, Margaret Walters, ha evidenziato che i benefici attesi dalla nuova implementazione di EudraVigilance, quali la semplificazione della sottomissione dei casi e della ricerca del segnale, sono stati, invece, vanificati dalla gigantesca mole di lavoro causata dallo screening dei numerosi casi scaricati. Ciò ha comportato un aumento del tempo e delle risorse impiegate, la revisione delle procedure interne e la crescente complessità nella gestione dei casi da letteratura, oltre all'aumento dei duplicati.

In un terzo intervento, Christiane Michel, Global Head Safety Signal Detection di Novartis, illustrando l'esperienza maturata dal confronto tra il loro database ed EVDAS per la gestione della ricerca del segnale, ha ammesso che anche per la multinazionale svizzera non sono poche le difficoltà e le sfide incontrate.



DISPOSITIVI MEDICI: COSA CAMBIA CON L'INTRODUZIONE DELLE NUOVE REGOLE

IL SIMPOSIO AFI SI È TENUTO IL 5-7 GIUGNO 2019 AL PALACONGRESSI DI RIMINI. IL TEMA DEL NUOVO REGOLAMENTO (UE) 2017/745 È STATO DISCUSO NELLA SESSIONE DEDICATA AI DISPOSTIVI MEDICI. ECCO COSA È EMERSO.

Il 26 maggio 2020 entrerà in vigore il regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici. Se ne è discusso al 59° Simposio AFI, l'evento italiano dedicato al settore farmaceutico, durante il workshop intitolato "Le nuove frontiere regolatorie dei dispositivi medici: come affrontarle in un contesto europeo ed internazionale".

Uno degli obiettivi che si pone la nuova regolamentazione è garantire una più elevata sicurezza dei dispositivi medici. Viene richiesta una migliore valutazione clinica che al momento risulta carente:

i produttori dovranno colmare le lacune e migliorare i processi di raccolta di dati clinici, soprattutto per i nuovi prodotti, per i quali non sarà più possibile utilizzare l'approccio di equivalenza, ma dovranno essere svolte le appropriate indagini cliniche.

Dovrà essere ottimizzata anche la sorveglianza post-marketing: sarà necessario un sistema attivo e sistematico che sia in grado di raccogliere e analizzare i dati relativi alla qualità, alle prestazioni e alla sicurezza del dispositivo.



A tal proposito avrà un ruolo fondamentale **Eudamed**, il nuovo web-database europeo per la sorveglianza del mercato dei dispositivi medici e dispositivi medici diagnostici in vitro. Questo fungerà da archivio centrale, da sistema per lo scambio di informazioni tra le Autorità Nazionali competenti e la Commissione Europea e da supporto per l'uniformità dell'applicazione delle nuove norme.

Verranno riportati dati riguardanti:

- il registro di fabbricanti, rappresentanti e dispositivi autorizzati
- i certificati rilasciati, modificati, integrati, sospesi, ritirati o rifiutati secondo le procedure stabilite
- la procedura di vigilanza su incidenti o quasi incidenti che si verificano durante l'uso del dispositivo medico.

La valutazione clinica dovrà diventare parte integrante delle procedure interne e sarà un passaggio cruciale nel processo di introduzione dei dispositivi sul mercato europeo, dovendo questi rispettare gli standard di sicurezza.

26 MAGGIO 2020, UNA DATA VEROSIMILE?

A POCHI MESI DAL 26 MAGGIO 2020, DATA DI ENTRATA IN VIGORE DEL REGOLAMENTO (UE) 2017/745 SUI DISPOSITIVI MEDICI, SORGONO DUBBI SULLE REALI POSSIBILITÀ DI RISPETTO DEI TEMPI PREVISTI.

Il nuovo regolamento porterà diversi cambiamenti, che interesseranno, oltre a vigilanza e sicurezza, anche la definizione di dispositivo medico, delle relative classi di rischio e dei **prodotti borderline**.

Questi ultimi, così come dice il nome, non rientrano in uno specifico settore, risulta dunque complesso individuare quale sia la normativa di riferimento da applicare: possono essere applicate direttive sui farmaci, sui biocidi, sui cosmetici, sugli integratori o sui prodotti per la protezione individuale. Al fine di garantire una classificazione più coerente di questi prodotti, la nuova regolamentazione dispone che siano **gli Stati Membri a decidere se un prodotto rientri o meno nell'ambito dell'applicazione MDR/IVDR. La Commissione Europea potrà attivarsi** in merito ad un determinato prodotto non solo su input di uno Stato Membro, ma anche **in via autonoma**, sempre previo parere del Gruppo di coordinamento dei Dispositivi Medici.

Presso la Commissione Europea è stato inoltre istituito un gruppo di lavoro "Borderline and Classification medical devices expert group" al fine di discutere dei casi limite. Le decisioni prese verranno inserite in uno specifico Manuale, che non sarà legalmente vincolante, ma fungerà da guida.

I cambiamenti interessano anche gli **Organismi Notificati che per poter valutare e (ri-)certificare la conformità dei dispositivi medici dovranno essere nuovamente designati. Questo processo richiede almeno 18 mesi.**

Inoltre, il numero di prodotti per cui gli ON dovranno accreditarsi sarà più elevato in quanto i DM di classe I, come quelli a base di sostanze, saranno riclassificati a rischio superiore e cresceranno di conseguenza i dispositivi da sorvegliare ai quali se ne aggiungeranno oltre 35000 In Vitro.

La situazione si fa ancora più complicata con l'imminente Brexit, in quanto circa **il 30-40% delle tecnologie mediche nell'UE sono certificate dagli ON del Regno Unito: il lavoro di questi pertanto dovrà essere acquisito dagli ON degli altri Stati EU.**

Data la mole di cambiamenti da attuare e l'avvicinarsi dell'entrata in vigore del regolamento, **semberebbe proprio che la data del 26 maggio 2020 difficilmente venga rispettata.**

MEDICAL DEVICE: AIC IN USA E CINA



QUELLO STATUNITENSE E QUELLO CINESE SONO I PRINCIPALI MERCATI DI MEDICAL DEVICES AL MONDO. IN QUESTI PAESI LA CLASSIFICAZIONE DEI DISPOSITIVI È DIFFERENTE RISPETTO A QUELLA EUROPEA. COME PROCEDERE DUNQUE PER L'OTTENIMENTO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO? ECCO COSA RIPORTIAMO DAL SIMPOSIO AFI DEL 5-7 GIUGNO 2019.

MEDICAL DEVICES IN USA

Per quando riguarda gli USA per poter immettere in commercio i Dispositivi Medici di classe II e III ed alcuni di classe I, è necessaria l'autorizzazione da parte della Food and Drug Administration.

Per la maggior parte dei dispositivi la richiesta avviene tramite la procedura semplificata di Pre-market Notification, prevista dalla sezione 510(K) del Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Tale procedura si basa sul principio di equivalenza: accomuna il dispositivo richiedente l'autorizzazione alla commercializzazione ad uno che abbia lo

stesso scopo, la stessa modalità d'uso e che sia già legalmente commercializzato in USA.

Se, invece, non si riscontra alcuna similarità, è necessario avviare una procedura di autorizzazione del tipo Pre Market Approval (PMA).

Nel caso in cui vi siano dei dubbi sull'identità regolatoria o su quale classificazione assegnare a un prodotto, cioè se sia esso un device o un farmaco, è possibile attivare la Request for Designation (RFD), una procedura di richiesta di parere non vincolante.

MEDICAL DEVICES IN CHINA

Anche in Cina l'autorizzazione per l'immissione in commercio da parte dell'agenzia nazionale del farmaco, China's Food and Drug Administration - CFDA, è necessaria.

Tutti i device devono essere registrati attraverso il sistema di regolamentazione della National Medical Product Administration - NMPA.

I dispositivi di Classe I devono essere notificati presso l'Autorità Competente; la NMPA si occuperà successivamente di emettere l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Per i dispositivi di classe II e III, invece, la questione si fa più complicata, in quanto prima dell'approvazione, i devices dovranno ottenere il Certificato di Registrazione attraverso l'esecuzione di alcuni test nei laboratori del territorio cinese. Tutto ciò malgrado molti produttori esteri di devices abbiano già numerosi dati clinici a riprova della sicurezza e dell'efficacia.

La NMPA ha, inoltre, recentemente emanato nuove e significative normative in materia di classificazione, registrazione, ispezione e studi clinici:

- "Regolamento di supervisione e amministrazione del rappresentante autorizzato della Cina per il dispositivo medico importato (Exposure Draft)", nel quale si afferma che il rappresentante autorizzato in Cina, CAR, è l'unico preposto a fare da intermediario legale tra il MAH e l'NMPA all'estero.
- "Regolamento amministrativo di controllo dei farmaci e dei dispositivi medici all'estero", ovvero il primo regolamento che chiarisce la procedura e la responsabilità dell'ispezione all'estero. La NMPA inizierà severe ispezioni dei processi di fabbricazione di tutti i dispositivi medici importati.



EUROPEAN PHARMACOVIGILANCE CONGRESS: COSA CI PORTIAMO A CASA DALLA TERZA EDIZIONE

SI È TENUTO DAL 28 AL 29 NOVEMBRE 2019 A MILANO IL CONGRESSO DI FARMACOVIGILANZA. ECCO COSA È EMERSO.



L' European Pharmacovigilance Congress è un meeting annuale che offre la possibilità di conoscere le ultime notizie sulla farmacovigilanza, di confrontarsi con altri esperti di e di incontrare il pubblico del settore. Sono presenti diverse sessioni di dibattito e tavole rotonde.

Nella terza edizione ci sono state due giornate di congresso ricche di argomenti. Sono state 11 le sessioni di dibattito, più di 150 i partecipanti e più di 30 i relatori esperti di farmacovigilanza provenienti da

autorità competenti e aziende farmaceutiche.

Gli argomenti principali di questa terza edizione sono stati:

- Aggiornamenti dalle organizzazioni di farmacovigilanza
- Ispezioni di farmacovigilanza
- Sistemi di farmacovigilanza
- Gestione e minimizzazione del rischio
- Programmi di supporto ai pazienti (PSP) e informazione medica (MI)
- Special populations e rare disease.

1. Aggiornamenti dalle principali organizzazioni di farmacovigilanza

L'ICH è un accordo che riunisce le autorità di regolamentazione e l'industria farmaceutica per discutere gli aspetti scientifici e tecnici della registrazione dei farmaci. Fin dalla sua istituzione nel 1990, si è gradualmente evoluto, per rispondere al volto sempre più globale dello sviluppo di farmaci. La sua missione è quella di raggiungere una maggiore armonizzazione in tutto il mondo per garantire che i medicinali sviluppati siano sicuri, efficaci, di alta qualità e registrati nel modo più efficiente. L'armonizzazione si ottiene attraverso lo sviluppo delle linee guida ICH attraverso un processo di consenso scientifico con esperti normativi e di settore che lavorano fianco a fianco. La chiave del successo di questo processo è l'impegno dei regolatori ICH nell'implementazione delle linee guida.

2. Ispezioni di farmacovigilanza: panorama attuale e future

Il fine ultimo delle ispezioni è quello di garantire che i MAH abbiano un sistema di farmacovigilanza conforme alle normative, che dispongano di un QPPV e che i vari dipartimenti lavorino efficacemente. In base alla dimensione delle aziende però variano anche le insidie che queste possono riscontrare: per le piccole imprese la difficoltà più grande è quella di incorporare competenze specifiche per ciascun requisito di farmacovigilanza, mentre per quelle più grandi le problematiche sono relative alla comunicazione interna. Tuttavia, l'ispettore si concentrerà su aree specifiche a seconda del tipo di site e dell'entità delle attività esternalizzate.





3. Aggiornamenti su EudraVigilance ed EVDAS

A partire dal 22 novembre 2017 sono stati lanciati il nuovo sistema EudraVigilance ed il sistema di analisi di dati, EVDAS. Esattamente tre mesi dopo è stata avviata una fase pilota per i titolari di AIC di prodotti contenenti sostanze attive sotto monitoraggio addizionale, i quali devono utilizzare EVDAS per la ricerca del segnale. Tale fase pilota è stata estesa. L'introduzione di questi nuovi strumenti di lavoro ha portato però a diverse difficoltà:

- incremento del lavoro
- creazione di duplicati dovuti a una doppia sottomissione dei casi alle autorità competenti
- mancanza di fiducia del processo di download esclusivo di ICH E2B (R3) per via della complessità, al punto che diversi MAH utilizzano ancora un database di sicurezza ICH E2B (R2)
- mancanza di armonizzazione tra l'Area Economica Europea e l'estero, il che comporta una duplicazione delle relazioni al di fuori della CEE, con il rischio reale di generare falsi segnali di sicurezza

- difficoltà nella gestione del day 0 in quanto manca una definizione ufficiale. I regolatori non CEE non hanno familiarità con le specifiche dei download di ICSR e quindi non forniscono indicazioni ai titolari di AIC CEE sia per il day 0 nei rispettivi territori, sia per l'obbligo o di non segnalare i download di ICSR da EV.
- difficoltà nell'identificazione di falsi segnali di sicurezza derivanti da duplicati ICSR sottoposti a EV. Questi duplicati devono essere comunicati all'EMA tramite il service desk dai titolari di AIC, contribuendo al miglioramento dei contenuti del database EV.

Inoltre a causa del trasferimento della sua sede ad Amsterdam, l'EMA ha ritardato alcune delle scadenze inizialmente previste.

4. Gestione del segnale

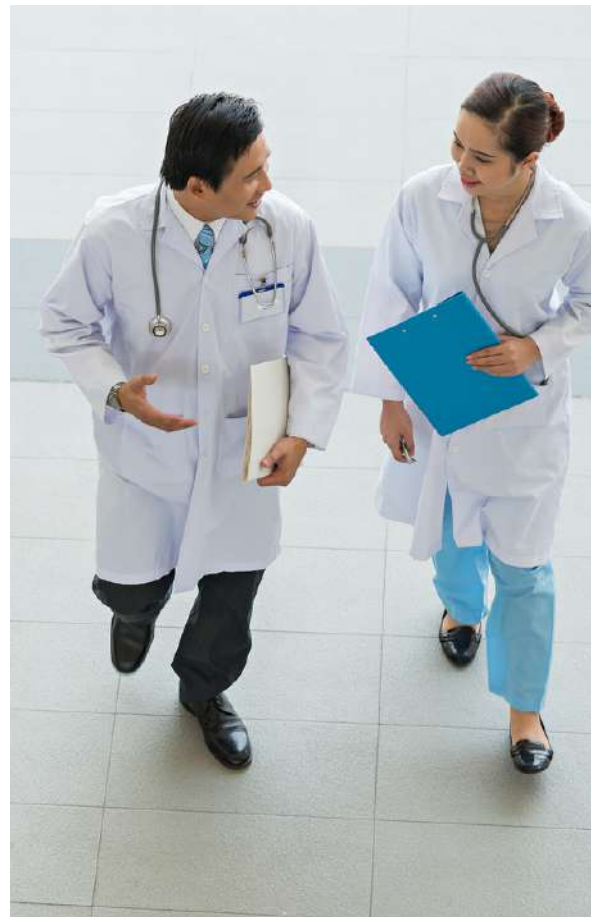
I titolari di AIC per adempiere ai requisiti della ricerca e gestione del segnale devono:

- monitorare la sicurezza dei loro medicinali
- monitorare i dati riportati in EudraVigilance
- attuare la ricerca del segnale attraverso più fonti
- collaborare con il PRAC fornendo le informazioni aggiuntive richieste
- mantenere aggiornate le informazioni sui loro prodotti.

Per snellire e rendere più efficienti tutti questi processi è bene utilizzare un database automatizzato implementato da applicazioni di gestione e ricerca del segnale. È possibile attuare la ricerca del segnale anche senza automatismi, ma in questo caso il MAH dovrà apporre non poche accortezze come:

- implementare metriche quantitative come ad esempio "tasso di segnalazione che può aiutare a identificare i cambiamenti nella frequenza di segnalazione di una combinazione farmaco-evento (DEC), che può generare un segnale
- iniziare a utilizzare l'eRMR scaricato dall'EVDAS cercando e analizzando anche i DEC non contrassegnati come DSP
- Stabilire regole per definire quando una misura quantitativa di un DEC dovrebbe rappresentare un segnale e innescare azioni per convalidarlo o smentirlo

- migliorare la revisione qualitativa degli ICSR ed impostare regole per definire quando un DEC osservato con metodi qualitativi dovrebbe rappresentare un segnale e innescare azioni per convalidarlo o smentirlo
- Implementare elenchi "eventi medici designati" e "eventi medici mirati specifici per prodotto".
- implementare un robusto sistema di tracciamento per la gestione del segnale che consente audit trail adeguati e che soddisfi gli ispettori di farmacovigilanza.



5. Coinvolgimento dei patient expert: ruolo centrale nella farmacovigilanza per un migliore e più sicuro uso dei prodotti medicinali

È sempre maggiore il lavoro che il PRAC sta attuando al fine di rendere il paziente più cosciente riguardo l'importanza delle segnalazioni di eventuali eventi avversi.

È stato riscontrato infatti che nel 2018 le segnalazioni da parte di pazienti e consumatori europei sono aumentate del 91% (fonte: EMA, aggiornamento QPPV, agosto 2019), un dato di successo se considerata la grande importanza che queste segnalazioni hanno: i pazienti, infatti, essendo i diretti interessati possono fornire dettagli rilevanti che i medici invece tenderebbero a escludere dandogli poca importanza.

Le informazioni potrebbero arrivare da sistemi organizzati, come sondaggi da parte del PRAC, o da fonti digitali, come social medi o siti web. In questo caso alcuni problemi riscontrabili sono l'identificabilità dell'utente (profili fake), l'impossibilità di svolgere attività di follow-up, inaffidabilità delle informazioni.

6. Farmacovigilanza nelle special population: geriatria, pediatria, gravidanza e allattamento

Nelle special population la reazioni ai farmaci può essere molto differente rispetto alla popolazione media.

Che si tratti di anziani, bambini o donne in gravidanza i dati provenienti da studi clinici sono veramente limitati. Questi infatti tendono ad essere esclusi dai test portando così a una lacuna di informazioni importanti. Sarebbe bene invece includerli fin dalle prime fasi di studi o intensificare da farmacovigilanza post-marketing al fine di poter comprendere al meglio i rischi e i benefici di un determinato farmaco.

7. Farmacovigilanza nella cornice delle terapie avanzate e malattie rare

Per le terapie avanzate e le malattie rare i dati disponibili sono davvero limitati, infatti il campione di popolazione molto spesso non arriva al centinaio, o lo supera di poco. Per sfruttare al meglio i pochi dati a disposizione è bene utilizzare tutte le fonti possibili, dai dati preclinici e clinici, a quelli epidemiologici, da quelli provenienti da farmaci di classe pertinente fino a quelli provenienti da gruppi di supporto ai pazienti. In futuro, strumenti di monitoraggio di "big data" potranno facilitare la reperibilità di informazioni e il rapporto di rischio/beneficio sarà più facilmente ottimizzabile.



8. Gestione e minimizzazione del rischio

Lo scopo ultimo del piano di gestione dei rischi è ottimizzare il profilo beneficio-rischio di un medicinale attraverso un sistema di gestione dei rischi, che identifichi, caratterizzi e minimizzi i rischi.

Le attività di minimizzazione del rischio si distinguono in:

- in Routine Risk Management, che utilizza le informazioni di prescrizione ai medici, come il riassunto delle caratteristiche del prodotto e ai pazienti, come foglietto informativo per i pazienti, per informare e indirizzare il modo migliore per evitare o ridurre i rischi noti. L'efficacia viene di solito misurata attraverso metodi regolari di rilevamento del segnale e revisioni in rapporti periodici sulla sicurezza.
- Additional Risk Management, che include attività al di là di quelle sopra citate e ritenute necessarie, nell'UE, di solito comportano un'istruzione professionale specifica per il personale sanitario e l'educazione del paziente, che include anche lettere di Dear Healthcare Professional approvate dalle agenzie di regolamentazione. Il modulo GVP XVI divide la misurazione dell'efficacia in due categorie: indicatori di processo e indicatori di uscita.
- Gli indicatori di processo comprendono la misurazione dell'efficacia della distribuzione dei materiali nonché la prova della comprensione dei materiali da parte dei destinatari. La distribuzione dei materiali può essere documentata da un'attenta manutenzione delle registrazioni della ricevuta dei materiali. La comprensione dei materiali viene spesso dimostrata utilizzando metodologie di ricerca di mercato come sondaggi su prescrittori e pazienti.

- I dati sugli indicatori di risultato che richiedono una dimostrazione della riduzione del rischio possono essere più difficili da ottenere.



9. Programmi di supporto dei pazienti e informazioni mediche

Il team di farmacovigilanza ha la responsabilità di acquisire e analizzare informazioni sulla sicurezza dei farmaci e condividerle con operatori sanitari, pazienti e tutti gli interessati. Un valido aiuto potrebbe venire dal team di Informazioni Mediche o meglio dalla sua collaborazione con il team di farmacovigilanza: essendo l'IM a contatto con i pazienti dovrebbe essere formato per cercare di estrapolare più informazioni possibili durante un episodio di reazione avversa da riportare poi al team di farmacovigilanza. Quest'ultimo, invece, potrebbe apprendere in pratica l'uso di un prodotto.

Il team di informazioni mediche inoltre è "occhi", "orecchie" e "voce" dell'azienda, in quanto spesso coinvolto in riunioni del team di marchi, approvazione di articoli promozionali, comitati consultivi, preparazione di siti Web specifici per aziende e malattie e altre attività aziendali di cui PV non può far parte.

10. Sistemi di farmacovigilanza: organizzazione e qualità

I relatori di questa sessione hanno toccato diversi temi:

- l'importanza del data integrity e le relative difficoltà. La varietà delle fonti e l'incremento dei dati da valutare non rende facile la raccolta e il mantenimento dell'integrità delle informazioni. Sono sempre di più le aziende che, al fine di mantenere un alto livello di efficacia, per la gestione della farmacovigilanza decidono di rivolgersi a terze parti o di investire su un sistema di gestione più efficace.

- Il rilievo della figura dell'EU QPPV. Questo ruolo negli ultimi anni sta acquisendo sempre più importanza, esso infatti è il ponte di collegamento fra Europa e Paesi esteri. È la persona che grazie alle sue competenze può coordinare e monitorare tutte le attività di farmacovigilanza necessarie anche in territori non UE. I suoi requisiti richiedono infatti conoscenza delle normative di farmacovigilanza degli altri Paesi, abilità nella negoziazione di accordi, nella preparazione e nel mantenimento di una documentazione adeguata, nella supervisione del sistema di farmacovigilanza. Attualmente la sua figura può determinare un aiuto per la gestione della Brexit.
- la qualità nei rapporti con i fornitori. Al fine di garantire la qualità, durante il rapporto con i fornitori il processo di appalto, la determinazione delle modalità di esecuzione dei servizi e la struttura di governance per sovrintendere al lavoro dovranno essere attentamente coordinate e stipulate. Inoltre, la delimitazione delle responsabilità operative tra sponsor/produttore e vendor/fornitore di servizi deve essere documentata ed essere chiara a tutte le parti, in modo che la supervisione della qualità possa essere adeguatamente dimostrata.



11. Farmacovigilanza negli studi clinici

Anche in questa sessione sono diversi i temi affrontati:

Early Access Program (EAP). Questi programmi consentono l'accesso pre-approvazione ai medicinali per i pazienti che hanno esaurito tutte le opzioni di trattamento alternative e non soddisfano i criteri di accesso alla sperimentazione clinica. Essi richiedono piani dettagliati e tempistiche di implementazione che coinvolgono un team multifunzionale dedicato e la raccolta e segnalazione di eventi avversi sono obbligatori. Il medico curante deve segnalare alle Autorità regolatorie eventuali AE/ADR gravi e imprevisti e deve riferire all'azienda (o al produttore del farmaco) qualsiasi SAE verificatasi durante il trattamento.

Inoltre, è bene avere una chiara strategia di comunicazione relativa alla posizione dell'azienda EAP (ad es. Sito Web, ClinicalTrials.gov, pubblicazione della politica aziendale).

Approcci pragmatici per PV in studi clinici. Entrerà in vigore il nuovo regolamento 536/2014 "The Clinical Trials Regulation", il quale apporterà modifiche come: procedura di domanda semplificata tramite un unico punto di accesso, procedura di autorizzazione unica per tutti gli studi clinici, autorizzazione per Stato membro, coinvolgimento dei comitati etici nella procedura di valutazione, semplifica della comunicazione sulla sicurezza da parte degli sponsor di SUSAR che vengono inviati direttamente al modulo di prova clinica EudraVigilance (EVCTM).

- Sfide della RSI Management: una prospettiva di sponsor non commerciale. L'RSI è un documento chiave per condurre la farmacovigilanza negli studi clinici e altrettanto è il relativo documento di domande e risposte che aggiunge chiarezza su alcuni aspetti come contenuto, tempistica per l'aggiornamento, approvazione e implementazione. Tale documento è stato redatto però principalmente per gli sponsor commerciali, mentre per i non commerciali rimane poco chiaro. Una documentazione e un allineamento dei processi degli sponsor con la legislazione europea sia necessaria al fine di raggiungere un risultato di studio in conformità con i regolamenti.



LA FARMACOVIGILANZA NELLE SPECIAL POPULATIONS

LE SPECIAL POPULATION SONO CATEGORIE DI PAZIENTI CHE DIFFERISCONO PER ETÀ O PER DISTURBI SPECIFICI. DI CONSEGUENZA, L'ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA DIVENTA PIÙ COMPLESSA NEI LORO CASI. SE NE È PARLATO ALLA TERZA EDIZIONE DELL'EUROPEAN PHARMACOVIGILANCE CONGRESS.



PAZIENTI GERIATRICI

I pazienti geriatrici, specialmente dai 75 in su, reagiscono in maniera differente rispetto ai pazienti appartenenti alla fascia d'età media. Questo è dovuto a farmacocinetica e farmacodinamica diverse e alla presenza di molteplici disturbi legati all'età e di conseguenza il maggior numero di farmaci assunti che causano un aumento del rischio di reazioni avverse causate da interazioni.

È stato inoltre riscontrato che i pazienti con condizioni geriatriche, come, per esempio, delirio, cadute, sincope o incontinenza urinaria, hanno un maggiore

rischio di reazioni avverse con conseguente aumento del rischio di peggioramento delle condizioni geriatriche preesistenti.

Gli studi hanno dimostrato che negli anziani la polifarmacia è associata a una scarsa aderenza ai farmaci che aumenta il rischio di ricoveri, peggioramento delle malattie e morte. Le diverse aspettative che i pazienti anziani hanno dall'assunzione di farmaci è uno dei principali motivi della non aderenza. Per loro infatti è più rilevante avere una qualità di vita migliore, piuttosto che un prolungamento della stessa.

Tuttavia, gli studi clinici dei farmaci vengono effettuati su un campione di persone di fascia media, tendendo a escludere gli elderly, questo per via di dubbi sul reale beneficio del trattamento o per via condizioni bloccanti da parte del paziente come difficoltà ad accedere al centro di prova per via di barriere logistiche o disabilità fisica o mancanza di informazioni sulla disponibilità della sperimentazione clinica.

Alcune proposte per migliorare l'aderenza agli studi potrebbero essere fornire trasporto e/o alloggio, coinvolgimento della famiglia nel processo di consenso informato, semplificazione del consenso informativo,

implementazione di comunicazione faccia a faccia, abolire i criteri di esclusione che non consentono l'iscrizione delle persone anziane includendo le strategie di approccio al farmaco lente e gradualmente.

In conclusione, afferma Giovanni Furlan, Safety Risk Lead e Director presso Pfizer, le reazioni avverse e le aspettative di benefit di un determinato farmaco sugli anziani, sono diverse rispetto dalla popolazione generale, è bene fare valutazioni separate per rapporto rischio/beneficio e attuare attività di farmacovigilanza post-marketing ed eseguire un rilevamento del segnale separato per questa precisa categoria.

PAZIENTI PEDIATRICI

I processi fisici, metabolici e psicologici inerenti alla crescita, dalla nascita all'età adulta, rivelano che i bambini non possono essere considerati piccoli adulti e non possono neanche essere considerati un gruppo omogeneo in sé. È pertanto necessario che siano sviluppati farmaci su misura e che l'attività di farmacovigilanza sia più mirata. Ecco cosa ha riportato Laura Boga, QPPV presso Dompè Pharmaceutical, durante il suo intervento sui pazienti pediatrici all'European Pharmacovigilance Congress.

I cambiamenti nella fisiologia durante la crescita, i diversi parametri farmacodinamici e farmacocinetici nei soggetti pediatrici rispetto agli adulti, l'immaturità di alcuni sistemi di organi, i cambiamenti nella massa corporea e nella composizione e la maggiore sensibilità agli eccipienti farmacologicamente attivi fa sì che i pazienti pediatrici abbiano reazioni differenti rispetto agli adulti, per questo devono essere sviluppati dei farmaci appositamente formulati per questa specifica fascia d'età.

Il rischio di eventi avversi può potenzialmente aumentare in alcuni casi specifici:



- esposizione a lungo termine: potrebbe comportare effetti sullo sviluppo di organi, ad esempio sulla crescita scheletrica, sulla maturazione sessuale o sullo sviluppo neurocomportamentale, e possono diventare evidenti, visibili o identificabili solo dopo diversi anni, addirittura anche solo in età adulta. È pertanto necessario eseguire follow-up a lungo termine per osservare gli effetti in più fasi dello sviluppo.
- utilizzo off label: data la mancanza in passato di farmaci specifici per bambini, era comune somministrare medicinali per adulti, andando così al di fuori dei termini e delle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio esponendo a ulteriori rischi.
- errore farmaceutico: fallimento involontario nel processo di trattamento farmacologico che può verificarsi al momento della prescrizione, conservazione, erogazione, preparazione o somministrazione di un medicinale. A causa della disponibilità limitata di farmaci con indicazione pediatrica o forma farmaceutica appropriata, i bambini possono essere trattati a dosaggi dedotti da pazienti adulti o con forme farmaceutiche inadeguate.
- insufficienza di safety data: gli studi clinici pediatrici sono limitati di un campione non sufficientemente popolato e per via della durata limitata, ciò comporta una scarsa conoscenza dei reali rischi.



- erroneità o mancanza di presentazione clinica di ADR: quest'ultima può essere non specifica o mal interpretata, o peggio ancora può essere non riscontrata e di conseguenza non segnalata. I sintomi non specifici, come vomito, diarrea, sonnolenza o pianto, sono le uniche manifestazioni osservate nei neonati e infanti. I sintomi che dipendono dalla capacità di comunicazione del paziente, come nausea, dolore, alterazioni dell'umore ecc, nei bambini più piccoli potrebbero essere sottostimati o riportati erroneamente.

Anche l'attività della farmacovigilanza deve prestare attenzione a diversi aspetti specifici nelle varie fasi.

Piano di gestione dei rischi: i metodi utilizzati per la minimizzazione del rischio nella popolazione adulta dovrebbero essere valutati e adattati ai pazienti pediatrici.

Gestione e reportistica ADR. **Gli ICSR devono includere:**

- informazioni precise sull'età inserendo giorno, mese, anni o indicando il sottoinsieme di età pediatrica (Preterm New-born Neonates, Term and Post-term Neonates, Infants, Children, Adolescents)
- principali parametri di sviluppo come prematurità, stadio di sviluppo puberale, sviluppo cognitivo o motorio
- indicazione per l'uso, forma farmacologica, forza, dose e peso e altezza dei pazienti.

Le informazioni mancanti devono essere oggetto di follow up per garantire la qualità e la solidità dei dati.

Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR). Il PSUR è uno strumento per il monitoraggio continuo del rapporto rischio-beneficio e l'analisi cumulativa delle informazioni sull'uso pediatrico, pertanto gli argomenti che devono essere discussi sono:

- eventuale nuovo problema di sicurezza identificato nella popolazione pediatrica
- utilizzo off-label, incluso l'uso di formulazioni non "adatte all'età" o l'uso in sottogruppi pediatrici per i quali il prodotto non è autorizzato
- qualsiasi segnale identificato di una reazione avversa pediatrica
- esposizione di pazienti pediatrici durante l'intervallo di segnalazione PSUR, esposizione per sottogruppo di età
- risultati relativi alla sicurezza derivanti da studi clinici pediatrici in corso o completati, inclusi anche quelli previsti nel PIP.

Devono essere incluse tutte le fonti: studi clinici, uso post autorizzazione, segnalazione spontanea, letteratura.

Studi di sicurezza post-autorizzazione (PASS). Per la pediatria, il PASS può essere di particolare valore quando si prevede che gli effetti sullo sviluppo possano manifestarsi solo anni dopo l'esposizione al farmaco, quando i dati sulla sicurezza a lungo termine sono necessari a causa dell'uso cronico, quando c'è stato un uso off-label ed è stato sospettato un problema di sicurezza.

Gestione del segnale. Per la signal detection è fondamentale distinguere e analizzare le diversità delle reazioni tra i pazienti pediatrici e quelli adulti ed entrare nel merito della sottocategoria di appartenenza, senza soffermarsi sulla fascia pediatrica in generale.

Comunicazione sulla sicurezza. Per far sì che anche i bambini stessi possano comprendere le informazioni sul farmaco, è bene che la comunicazione sia personalizzata e adattata alla loro età, soprattutto se si tratta di adolescenti o bambini che possono usare il farmaco in modo indipendente, tramite per esempio infografiche, fumetti e social media.

Nonostante i progressi fatti in questo ambito, grazie anche alle più recenti regolamentazioni e linee guida, continuano a persistere delle difficoltà per le attività di farmacovigilanza date per lo più dalla sottostima delle reazioni avverse sospette nei bambini, dai frequenti errori terapeutici e più gravi nella popolazione pediatrica e dalla difficoltà di dimostrare l'efficacia di minimizzazione del rischio dei nuovi medicinali a disposizione della popolazione pediatrica.



GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Le donne incinta o in fase di allattamento rientrano nella categoria delle special populations. Come gestire la farmacovigilanza in caso di evento avverso durante la gravidanza? Margherita D'Antuono, Pharm D, Ph D Corporate Pharmacovigilance Director ed EU QPPV presso Italfarmaco S.p.A. ne ha parlato durante l'European Pharmacovigilance Congress.

Le donne in gravidanza sono escluse dagli studi clinici, a meno che non si tratti di un farmaco appositamente formulato per questa precisa situazione. Risulta quindi difficile valutare il potenziale rischio data la scarsità di informazioni. Tuttavia vi sono dei casi in cui la donna assume farmaci per via di particolari condizioni mediche preesistenti: è in questi casi che la farmacovigilanza deve essere ancora più attiva.

Casi di anomalie congenite o ritardo dello sviluppo, nel feto o nel bambino, casi di morte fetale e aborto spontaneo e casi di sospette reazioni avverse nel neonato classificate come gravi devono essere sottoposti a maggiore attenzione ed essere notificati alle autorità.



Potrebbero dover essere notificati anche i casi di esposizione a medicinali controindicati durante la gestazione o medicinali con un elevato potenziale teratogeno, seppur con esito positivo della gravidanza: spesso, infatti, le donne in gravidanza, o gli operatori sanitari, contattano i titolari dell'AIC per richiedere informazioni sul potenziale teratogeno di un farmaco assunto prima che la donna sapesse della gravidanza o senza rendersi conto dei possibili effetti sul feto. Questa è una reale opportunità per raccogliere dati sull'esposizione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve attuare misure aggiuntive nelle seguenti situazioni:

- casi di malformazioni congenite: fornire una descrizione completa della malformazione
- casi di aborto spontaneo: specificare il tempo di occorrenza e la history dell'aborto spontaneo
- casi di interruzione della gravidanza dopo il primo trimestre: ottenere e fornire i risultati dell'autopsia fetale e dei test prenatali
- casi di morte fetale tardiva: raccogliere i risultati dei test prenatali, come ultrasuoni, amniocentesi, marcatori sierici ecc., i risultati dell'autopsia, se disponibile, e altri fattori che potrebbero aver avuto un impatto sulla perdita del feto, ad esempio malattie concomitanti
- casi di esposizione paterna: raccogliere informazioni anche sul padre
- casi di assunzione di medicinali come effetti teratogeni o fetotossici: fornire informazioni sull'esito della gravidanza.

In caso di evento avverso durante la gravidanza, quanti ICSR devono essere creati?

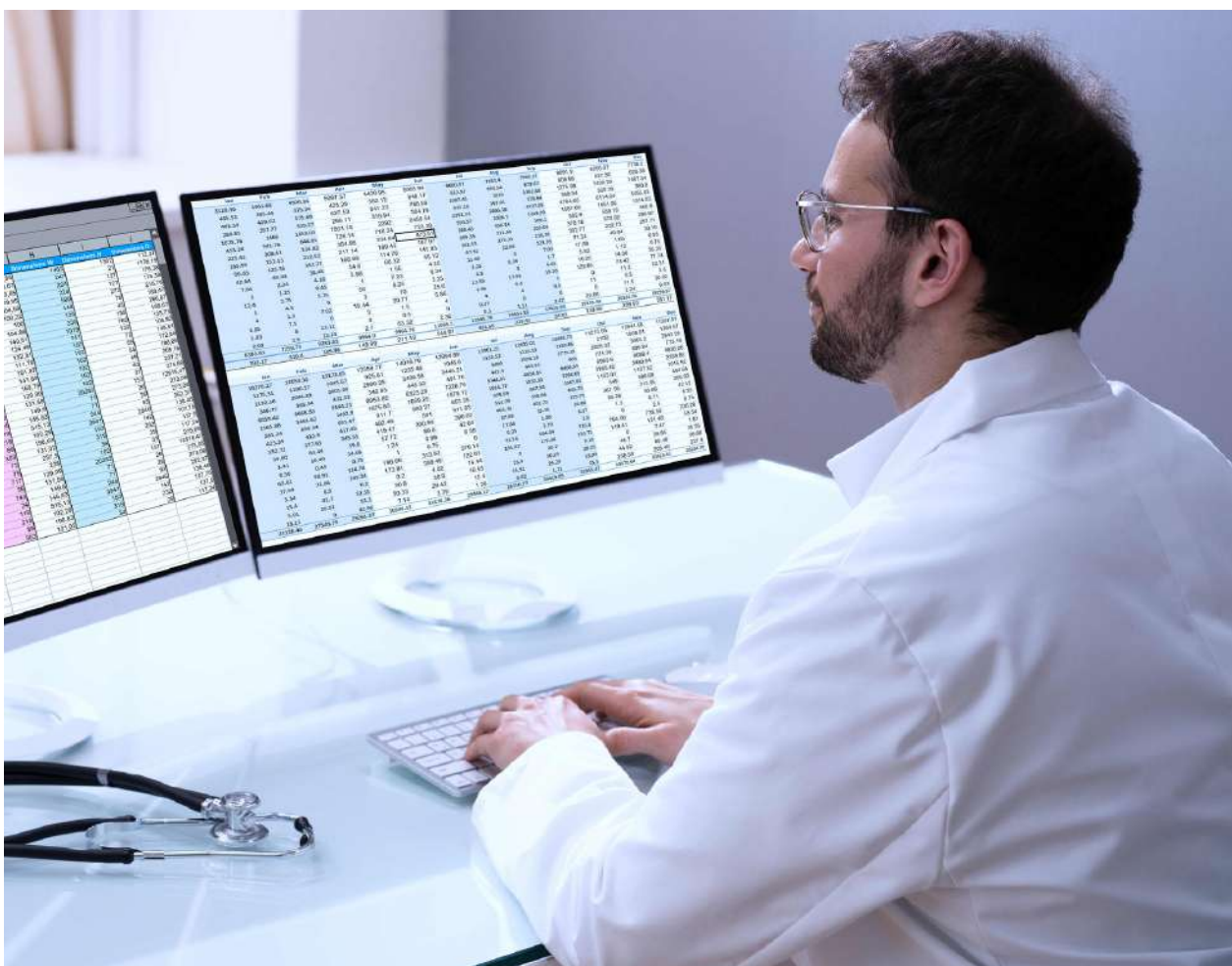
- In casi di aborto o morte del feto senza malformazioni si crea un ICSR per la madre
- in casi di malformazioni di feto si creerà un ICSR per il feto e uno per la madre, ma solo nel caso in cui anche lei abbia riscontrato un evento avverso
- in caso di difetti nella nascita si creerà un ICSR per il feto e uno per la madre, ma solo nel caso in cui anche lei abbia riscontrato un evento avverso
- in caso di gemelli si creerà un ICSR per ognuno dei feti.

In conclusione sono diversi i medici che prescrivono farmaci a donne in gravidanza o in allattamento senza conoscerne i potenziali rischi o la reale efficacia; il titolare dell'AIC deve però assicurarsi di aver fatto tutto il possibile per raccogliere le informazioni necessarie per migliorare il profilo rischio/beneficio del prodotto.



ICH R3: PERCHÉ UN FOGLIO EXCEL NON È LA SCELTA MIGLIORE PER GESTIRE ICSR

TANTE SONO LE FARMACEUTICHE CHE ANCORA OGGI GESTISCONO LA CONSERVAZIONE DEI DATI DI VIGILANZA SUI FARMACI CON FOGLI ELETTRONICI. COME CI CAPITA SEMPRE PIÙ SPESSO DI DIRE A CHI CI CONTATTA, L'ENTRATA IN VIGORE DELLE NUOVE NORMATIVE È L'OCCASIONE PER RIPENSARE LE PROCEDURE AZIENDALI. LE RAGIONI PER ABBANDONARE EXCEL E PASSARE AD UN SOFTWARE NATIVO ICH R3 SONO MOLTE.



1) L'EXCEL NON HA UN'INTELLIGENZA SVILUPPATA PER LA GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

I fogli elettronici non sono strutturati per il trattamento della farmacovigilanza in quanto non prevedono di default:

- ricerca evoluta dei duplicati
- verifica della coerenza dei dati immessi
- analisi complesse con dati aggregati
- signal detection

Ogni azione necessaria per il trattamento dei casi deve essere prevista, pianificata e riprodotta destreggiandosi nei limiti dell'ambiente Excel affinché il foglio di calcolo si avvicini ai requisiti previsti dalle regolamentazioni.

2) IL FOGLIO ELETTRONICO RICHIEDE UN DATA ENTRY MANUALE: L'ERRORE È DIETRO L'ANGOLO

In un foglio Excel manca la funzione di import automatico. L'utente è perciò costretto a inserire manualmente i casi avversi nel documento.

Ciò implica:

- dilatazione dei tempi di lavorazione di ogni singolo caso
- attività a basso valore aggiunto
- probabilità di errori di trascrizione

Al contrario, un software dedicato velocizza la procedura e salvaguarda da errori di digitazione.



3) I REPORT NON VENGONO GENERATI IN AUTOMATICO

La trasmissione dei report alle autorità diventa un'azione laboriosa. Poiché Excel non è un database validato, non emette report conformi ai formati elettronici accettati. I dati processati vanno quindi inseriti manualmente in EudraVigilance.

Non è possibile, inoltre, generare tutti i report regolatori necessari allo svolgimento dei processi di verifica o alla condivisione esterna di informazioni rilevanti per la sicurezza.

Un software dedicato integra invece le funzioni necessarie sia alla submission sia alle attività regolatorie di farmacovigilanza.

4) I FOGLI DI CALCOLO NON SONO UN DATABASE

L'inserimento manuale dei dati all'interno di un foglio Excel richiede una grande quantità di tempo e di sforzi; l'archiviazione di documenti supplementari (ad esempio RTF o PDF allegati relativi al caso) non è possibile; le grandi quantità di casi non sono facili da gestire.

Con un database tutti i processi vengono automatizzati: l'immagazzinamento avviene in modo semplice e lineare, l'archiviazione e la ricerca degli eventi avversi si semplifica e il processo dall'inserimento alla chiusura del caso è completamente tracciabile con tanto di firma digitale per ogni passaggio di stato.

Il database è fornito di tabelle specifiche contenenti codifiche ufficiali (coding table con i valori E2B) ed elenchi di voci personalizzabili (specialità medicinali, destinatari dei report e mailing list), richiamabili velocemente e senza errore.



5) IL DATABASE È USER-ORIENTED

Un database non è solo inserimento e archiviazione, ma uno strumento di aiuto valido ed efficiente. Tutte le analisi, come la signal detection, avvengono senza calcoli manuali grazie ad appositi moduli basati su algoritmi complessi.

Altra funzione presente nei software più evoluti è il message system. Si tratta di un articolato sistema di notifica via mail: ricorda via via all'utente le attività da svolgere e predispose la trasmissione di casi specifici in circostanze predefinite.

6) EXCEL NON È UNA WEB APPLICATION

Significa che l'ambiente di lavoro in Excel contiene strumenti che non sono strettamente necessari alla gestione dei dati di farmacovigilanza e costituiscono un fattore di disturbo della normale operatività.

L'interfaccia di un software dedicato è pensata invece per agevolare l'utente nell'assolvere i propri compiti, fornendo esclusivamente strumenti mirati, funzioni

intuitive e percorsi guidati. A giovare è la produttività.

7) EXCEL NON GARANTISCE L'INTEGRITÀ E LA PROTEZIONE DEI DATI

L'utilizzo del foglio Excel non rispetta la conformità con le normative internazionali di farmacovigilanza. Ad esempio non può integrare un audit trail, al contrario di un software conforme che conserva una traccia precisa degli accessi al database, di ogni aggiornamento dei dati e degli avanzamenti di stato del caso; inoltre consente la stampa di un report dettagliato con la cronologia del processo. Gli operatori potrebbero corrompere accidentalmente il contenuto di un foglio di calcolo e i dati andrebbero persi se non tutelati da un opportuno backup. Un safety database, a differenza di un file Excel, non può essere facilmente consultato, trasferito e utilizzato su una chiavetta Usb. Il suo più elevato livello di sicurezza rende più fluida l'integrazione nelle procedure aziendali di protezione dei dati richieste dal regolamento Europeo (GDPR).



QUANTO TEMPO CI VUOLE PER INTEGRARE SAFETYDRUGS NEI PROCESSI AZIENDALI?

IL PASSAGGIO AL SAFETY DATABASE SAFETYDRUGS È COMPOSTO DI 5 FASI E LE TEMPISTICHE SI AGGIRANO INTORNO ALLE 6/7 SETTIMANE, ECCO I DETTAGLI.



Molti sviluppatori di software hanno scelto di non adeguarsi alle modalità di scambio elettronico dei dati previste dalle nuove normative internazionali o in altri casi l'hanno fatto offrendo ai clienti soluzioni costose o complicate. La conseguenza è che oggi molte aziende farmaceutiche e di servizi stanno valutando criticità e vantaggi del cambiare il vecchio software di gestione della farmacovigilanza con uno nativo ICH R3. Ogni cambiamento solleva dubbi legittimi e necessari approfondimenti.

Comprendiamo lo stato d'animo di chi si ritrova a dover ripensare modalità consolidate. È innegabile la necessità di acquisire procedure talvolta molto differenti dalle precedenti. Il balzo è ancora più evidente laddove le farmaceutiche gestiscono la conservazione dei dati con fogli elettronici.

I potenziali clienti ci chiedono sempre quali sono i tempi necessari per adeguarsi alla

nuova modalità operativa.

Così spieghiamo: **in media ci vogliono 6-7 settimane per migrare verso la nuova piattaforma**, affrontare la validazione del software e della migrazione dei dati e formare il personale all'uso di SafetyDrugs, il software per la gestione della farmacovigilanza sviluppato da Max Application. Spesso la validazione è la variabile da cui dipendono le tempistiche complessive, con dilatazione dei tempi a volte fino a 4 mesi. **Qualora le esigenze del committente lo richiedessero, e con la piena collaborazione fattiva tra le parti, si può arrivare ad una piena operatività anche in sole 3 settimane.**

Cinque sono le fasi del passaggio al nuovo software:

- 1) Analisi iniziale
- 2) Messa a punto del piano di conversione
- 3) Validazione
- 4) Formazione
- 5) Go live

ANALISI INIZIALE

È la prima fase di un progetto di passaggio al database ICH R3, in cui dopo il contatto iniziale solitamente **si organizza una teleconferenza** nella quale le aziende si presentano reciprocamente. Max Application, azienda madre di SafetyDrugs, approfondisce gli aspetti contrattuali legati ai due tipi di servizio forniti: **SaaS o acquisto**. Nel primo caso viene, inoltre, dettagliata la struttura cloud e la dislocazione del datacentre primario e di quello di disaster recovery e vengono chiarite le questioni riguardanti la privacy e la validazione.

La seconda parte della teleconferenza è **dedicata alla demo durante la quale si mostrano le principali funzionalità del database**, non solo quelle strettamente legate al processo del caso, ma anche quelle utili a una gestione a tutto tondo dell'attività di farmacovigilanza, come il To-do list per pianificare le attività di ogni membro del team, l'Alert system, ovvero la funzione di messaggistica interna e di reminder, e il Tracking, per tener traccia delle richieste di follow-up.

In base alla tipologia di cliente, **oltre al modulo base** per la gestione di casi avversi da drug, sia post-marketing, sia da clinical trial, **vengono presentati anche i moduli opzionali per la gestione di dispositivi medici, vaccini e cosmetici**, che possono essere aggiunti in qualsiasi momento al database principale.



In presenza di un'azienda che gestisce un numero di casi avversi abbastanza elevato, è utile, inoltre, tenere in considerazione il **modulo di Business Intelligence**, che attraverso strumenti flessibili e cruscotti intuitivi, **permette di svolgere analisi approfondite, tra cui la signal detection**.

Altro **tema normalmente affrontato è quello riguardante la migrazione dei casi** contenuti nel vecchio database in SafetyDrugs 6. Dipendendo dal tipo di database R2 originario, Excel o altro software, si discute la modalità di import da adottare.

Viene poi **illustrato il Quick Start Validation Kit, un set di documenti di validazione che Max Application fornisce di prassi a tutti i clienti**.

Segue poi una nostra offerta commerciale tailor made basata sulle esigenze emerse durante la teleconferenza. In seguito all'accordo fra le parti si procederà con la stesura del Contratto.



PIANO DI CONVERSIONE

In seguito alla firma del contratto, vengono **definite le date e le tempistiche per il passaggio al nuovo database**, in modo da pianificare l'intero progetto che porterà allo start up.

Dipendendo dal database R2 di provenienza si stabilisce il tipo di approccio da seguire per la conversione dati:

nel caso in cui il cliente sia in possesso di un database in grado di estrarre gli ICSR in formato XML R2, si procederà all'upgrade degli stessi al formato HL7 R3 attraverso un apposito tool di conversione. Dopodiché sarà facile importare i dati nel nuovo database.

Qualora i casi siano conservati in un foglio Excel, si dovrà analizzare ogni singola colonna per normalizzarne i contenuti e ricondurli ai formati standard ICH E2B (R3).

In questo modo le informazioni saranno allineate ai nuovi requisiti rendendole perfettamente acquisibili da SafetyDrugs 6.

Successivamente a questa analisi, si procederà alla **stesura di una conversion map** che definisca l'esatta collocazione di ogni dato nei corrispondenti campi E2B e non E2B contenuti in SafetyDrugs 6 e a cui seguirà lo sviluppo degli script per la migrazione.

Dopo la valutazione della modalità di trasferimento dati, seguono i Dry Run test, ovvero test informali il cui obiettivo è quello di accertarsi del buon esito del processo di migrazione. Questi sono eseguiti nell'ambiente di test del cliente, precedentemente configurato secondo le specifiche concordate, per consentire le proprie verifiche interne.



VALIDAZIONE

In questa fase è innanzitutto indispensabile **definire l'installazione di SafetyDrugs**: Max Application, azienda madre del database, richiederà la compilazione di un installation questionnaire al fine di fornire tutti i dettagli necessari.

Sul cloud viene creato il database, quindi configurato l'ambiente di Test secondo quanto definito con il cliente, che avrà modo di approfondire le specifiche durante la formazione.

Successivamente alla firma del verbale di collaudo, quale accettazione dell'installazione eseguita dai nostri tecnici, si procede ad effettuare i test formali e a **rilasciare l'IQ - Installation Testing**.

In aggiunta offriamo anche il **Quick Start Validation Kit, un set di documenti conformi alle linee guida GAMP5®, contenente i Market Requirements Standard, il Quality and Project Plan, le Design Specifications, le Functional Specifications, la Regulatory Compliance, la Traceability Matrix, l'Installation Procedure e gli Unit and Integration Test eseguiti nel nostro ambiente standard (OQ - Functional Testing)**.

Essendo la Computer System Validation il compito più oneroso per il cliente, Max Application, su specifica richiesta, mette a disposizione il proprio know-how tecnico per fornire supporto durante tutto il processo.



In caso di richiesta di un data backlog, si importano i casi legacy nell'ambiente di Test e si procede con la validazione quantitativa e qualitativa della conversione:

- la **validazione quantitativa** consiste nella verifica della corrispondenza dei totali dei casi presenti nel database originario e di quelli in SafetyDrugs 6. Si esegue, inoltre, un controllo anche su alcuni subtotali, quali ad esempio il subtotale dei casi SERIOUS/NOT SERIOUS, dei casi per PRIMARY SOURCE COUNTRY, dei casi per REPORT TYPE, degli eventi per MedDRA SOC, degli eventi per OUTCOME e del subtotale per DRUG.
- la **validazione qualitativa** consiste nel confronto dei dati tra il vecchio e il nuovo database, di ogni singolo campo migrato su un campione di casi random.

A questo punto si procede alla creazione dell'ambiente di Produzione quale copia esatta dell'ambiente di Test precedentemente validato. Ora tutto è pronto per il go-live.



FORMAZIONE

Per il training raccomandiamo **quattro giornate di training** che possono svolgersi in affiancamento all'operatore presso la sede del cliente, oppure in più sessioni di webinar live.

Giorno 1

Verrà formato l'utente sulle logiche delle **parametrizzazioni generali, dei login, dei menù**, delle liste di valori, del dizionario dei prodotti e di quello MedDRA.

Si procede dunque con la creazione di un nuovo caso partendo dalla **funzione della ricerca dei duplicati**. Si prosegue inserendo le informazioni del caso nelle rispettive sezioni previste dalle ICH e lo si fa **avanzare lungo tutto il workflow scelto**. In tutto questo processo ci aiutano le funzioni automatiche di calcolo delle durate e quelle di creazione della matrice di correlazione e del narrative.

Si conclude la giornata con un **approfondimento sui receiver del caso, sulla relativa funzione di calcolo delle deadlines e sui report**, quali CIOMS, Audit Trail, Quality Check per il controllo di bontà del caso e il Cover Case, dove vengono riportati tutti i dati del passaggio di stato, commenti compresi.

Durante la giornata non mancheranno esercitazioni pratiche per tutti gli utenti.



Giorno 2

Si conclude il capitolo sulla gestione del caso affrontando la **creazione di file XML nel formato R3**, la maschera di interrogazione dei casi presenti nel safety database e quella per la gestione delle attività quali le richieste di follow-up. Si passa poi alla creazione di una nuova versione del caso stesso e alla relativa history. Si conclude con la spiegazione della **funzione automatica di aggiornamento dei termini MedDRA** all'ultima versione in vigore.

A questo punto gli argomenti successivi saranno relativi agli **import** e agli **export**: vengono presentati il **Converter** (XML-HL7 e HL7-XML) ed il **Selective Import**, la funzione che permette di visualizzare i dati principali del caso, prima dell'importazione, al fine di poter selezionare e acquisire solo quelli reputati di competenza. Sarà esplicito anche il **Message System**, la funzione di messaggistica interna a SafetyDrugs per l'invio dei casi o dei report a una lista di receiver.

Giorno 3

La giornata viene dedicata ai **reports**, in particolare ai line listing ed alle summary tabulation che verranno inclusi nei PSUR e nei DSUR, alle SMQ ed infine alla reportistica di controllo relativa ai casi processati, sottomessi, inviati a partner, etc. La formazione per l'utente operatore si conclude con esercitazioni a tutto campo per far luce su eventuali dubbi.

Giorno 4

L'ultima giornata di formazione è dedicata esclusivamente all'**utente amministratore**, il quale oltre ad aver acquisito le competenze dello user operativo, verrà formato sulla parametrizzazione generale, sui parametri di ricerca dei duplicati, sui dizionari, le coding table, le tabelle dei prodotti e quelle dedicate agli studi clinici, sul Message System e l'Audit Trail.

A conclusione della formazione verrà rilasciato il relativo Training Certificate a tutti i partecipanti.

Per i clienti che hanno sottoscritto il modulo di **Business Intelligence** è previsto un ulteriore giorno di formazione dedicato all'approfondimento dei vari dashboard per le analisi di dettaglio, compresa la Signal Detection.

IL GO-LIVE ED IL SERVIZIO DI ASSISTENZA

Superati tutti i passaggi precedenti, il cliente può finalmente iniziare a lavorare con SafetyDrugs 6.

Gli utenti che hanno partecipato alla formazione, sono in grado di lavorare autonomamente sul database, ma in caso di necessità avvalersi del nostro servizio di assistenza post-vendita. Si può accedere direttamente al **portale "ACU" dedicato alle richieste di assistenza attraverso un semplice click sull'icona** installata sul desktop del proprio PC o tramite il sito internet di SafetyDrugs. L'utente dovrà loggarsi con le proprie credenziali di accesso, dopodiché aprire il ticket aggiungendo i dettagli necessari e successivamente potrà monitorare l'avanzamento della sua richiesta, interloquire con il tecnico ed essere avvisato a risoluzione completata.

Un team interno sarà pronto ad intervenire celermente su ogni richiesta, secondo gli SLA (System Level Agreement) di Max Application che prevedono la presa in carico entro le successive 4 ore lavorative. Inoltre, per le prime settimane dopo la partenza, il cliente godrà di un'attenzione particolare e usufruirà di un apposito canale riservato presso il team di assistenza per ricevere supporto prioritario.



QUANTO COSTA SAFETYDRUGS?

SONO SEMPRE DI PIÙ LE AZIENDE FARMACEUTICHE O FORNITRICI DI SERVIZI DI FARMACOVIGILANZA IN CERCA DI UN DATABASE CHE ASSICURI L'OTTEMPERANZA ALLE NUOVE NORMATIVE ICH R3. IN FASE DI VALUTAZIONE, IL COSTO È UN ELEMENTO CENTRALE E INFATTI LA DOMANDA PIÙ FREQUENTE È: QUANTO COSTA SAFETYDRUGS?



Tante sono le variabili che incidono sull'impatto economico del software nel budget di un'azienda: **un costo di start-up una tantum e un canone mensile.**

1) START-UP

Esistono due tipologie di contratto:

- On-Premises, soluzione con installazione presso il server del cliente
- SaaS, Software as a Service, soluzione cloud con installazione presso un data centre.

In entrambi i casi lo start-up comprende:

- Installazione degli ambienti di test, di produzione e di eventuale business intelligence sul server
- Parametrizzazione dell'intero database
- Configurazione del client su ogni postazione
- Messa in linea dei dizionari MedDRA e WHO
- Fornitura della documentazione tecnica di progetto e degli esiti dei test di funzionamento.



Altre voci che concorrono alla definizione del costo di start-up:

Formazione. Per acquisire i concetti di utilizzo del database, consigliamo quattro giornate, di cui due nella sede del committente e due via internet con webinar dedicato.

Importazione dei dati legacy. Il costo d'importazione varia in base alla quantità e qualità dei dati. Dipende inoltre dalla fonte originaria: foglio Excel o database.

Supporto alla validazione. È un servizio opzionale per un contributo operativo nella fase di test funzionali nell'ambiente del cliente.

2) CANONE MENSILE

Aziende grandi e piccole hanno esigenze differenti, la modularità di SafetyDrugs accontenta tutti. L'architettura delle funzioni - e di conseguenza il canone mensile - è plasmabile sulle diverse realtà aziendali.

Il canone è la combinazione di tre parametri:

- **Numero di user.** S'intende la quantità di utenti fisici con accesso personale al database. Per conformarsi alle normative dovranno essere almeno tre, uno per ogni fase del processo del caso: data entry, quality check e medical assessment. Per ogni utente sono configurabili due profili d'accesso - amministratore e operatore - ognuno con privilegi di lettura e scrittura personalizzati.

- **Numero di site.** Quantità di spazi virtuali separati e indipendenti destinati, ad esempio, a filiali o business unit, a clienti specifici di un'azienda di servizi o a studi clinici di una Contract Research Organization (CRO).
- **Numero di casi.** La quantità annuale di casi inseriti nel database determina un ambiente con spazio di memoria più o meno grande. Ognuno dei parametri ed il conseguente canone possono essere riconsiderati al variare delle necessità.

Ognuno dei parametri ed il conseguente canone possono essere riconsiderati al variare delle necessità.

Il modulo base gestisce l'intero ciclo di farmacovigilanza per farmaci e studi clinici. Include la funzione Selective Import per l'acquisizione massiva dei file HL7 con relativa maschera di triage precedente all'importazione.

Tra i moduli opzionali ci sono:

- Device, con relativi report
- Cosmetici
- Vaccini
- Convertitori HL7-XML e XML-HL7
- Business Intelligence

Il canone include inoltre la licenza d'utilizzo del database, il disaster recovery, la manutenzione-assistenza e tutti gli aggiornamenti.

Per determinare i costi della configurazione del safety database che meglio aderisca ai processi di qualità aziendali, è necessario soppesare ogni variabile e bilanciare il miglior rapporto costi/benefici.



Via Bertodano 11, Biella (BI) 13900, Italia

Tel: +39 015 324 68

www.safetydrugs.it

marketing@safetydrugs.it

