



# SD

COLLECTION

SPECIALE 2021

**FARMACOVIGILANZA**

e

**REGOLAMENTO MEDICAL DEVICE**

# INDICE

## FARMACOVIGILANZA

EMA: DAL 30 GIUGNO 2022 LE  
ICH E2B (R3) DIVENTANO  
OBBLIGATORIE 02

IL CORONAVIRUS OBBLIGA IL  
MEDDRA 23.0 AD UN  
AGGIORNAMENTO URGENTE  
NON PREVISTO 03

COVID-19: ECCO COME  
L'EMERGENZA HA  
IMPATTATO SULLA  
FARMACOVIGILANZA  
ITALIANA 04

COVID-19: ECCO COME AIFA È  
INTERVENUTA DURANTE LA  
CRISI 06

EUROPEAN  
PHARMACOVIGILANCE  
CONGRESS: ECCO DI COSA SI È  
PARLATO NEL 2020 09

QUANTO È IMPORTANTE LA  
COMUNICAZIONE IN AMBITO  
FARMACEUTICO? 15

PROGRAMMI DI SUPPORTO AI  
PAZIENTI E RICERCA DI  
MERCATO: IL LORO AIUTO PER  
LA SICUREZZA 17

PSMF: DIFFICOLTÀ TRA  
GLOBAL E LOCAL 20

## REGOLAMENTO MEDICAL DEVICE

MEDICAL DEVICE  
REGULATION: IL RINVIO È  
UFFICIALE 23

REGOLAMENTO DISPOSITIVI  
MEDICI: I REQUISITI PER  
USUFRUIRE DEL PERIODO  
TRANSITORIO 25

DISPOSITIVI MEDICI E  
DICHIARAZIONE DI  
CONFORMITÀ:  
I 10 REQUISITI PER LA SUA  
VALIDITÀ 27

MDR E CAMBIAMENTI  
SIGNIFICATIVI: ECCO  
LE MODIFICHE DA EVITARE  
PER USUFRUIREI DEL PERIODO  
TRANSITORIO 29

MEDICAL DEVICES  
REGULATION: COS'È L'UDI 31

MDR POST MARKET  
SURVEILLANCE:  
REQUISITI E OBBLIGHI DEI  
FABBRICANTI 35

# EMA: DAL 30 GIUGNO 2022 LE ICH E2B (R3) DIVENTANO OBBLIGATORIE

SONO PASSATI ORMAI  
DIVERSI ANNI DA  
QUANDO SI INIZIÒ A  
PARLARE DI ICH E2B  
(R3): LA PRIMA GUIDA  
FU EMESA NEL 2014,  
NEL 2019 EBBE INIZIO IL  
PERIODO DI  
TRANSIZIONE  
E A INIZIO 2020 È STATA  
ANNUNCIATA LA DATA  
DEL PASSAGGIO  
DEFINITIVO.

L'International Conference on Harmonization (ICH) ha definito l'E2B come lo standard internazionale per la trasmissione di segnalazioni di eventi avversi.

Nel 2001 venne implementata l'ICH E2B (R2) e da lì in poi furono diversi gli sviluppi nei requisiti di segnalazione, che portarono conseguentemente alla nascita delle **ICH E2B (R3)**.

Nel 2019 EMA stabilisce che per le segnalazioni di reazioni avverse l'uso del formato standardizzato ISO ICSR, basato per l'appunto sulle ICH E2B (R3), dovesse diventare obbligatorio.

L'obbligo **entrerà in vigore a partire dal 30 giugno 2022** per tutte le segnalazioni



inviare a Eudravigilance, il database europeo per le reazioni avverse a farmaci autorizzati nell'Area Economica Europea.

**Fino a tale data le due versioni, R2 ed R3, continueranno a coesistere.**

Dopodiché bisognerà essere pronti all'effettivo **passaggio** che porterà non poche **migliorie** date da:

- modifiche al **formato del messaggio**, struttura dei dati, elementi dei dati, commenti e diagnosi del sender, testo libero per ulteriori informazioni disponibili, criteri di gravità a livello di evento e valutazione della correlazione del farmaco con le reazioni/eventi.
- introduzione di **terminologie standard: ISO** (codici paese, codici di genere e codici lingua), **MedDRA** (ad es. Anamnesi, indicazione e reazione / evento), **UCUM** (unità di misura) e **ISO IDMP** (identificazione dei medicinali), che include identificatori per consentire la mappatura di terminologie internazionali per vie di somministrazione, forme di dosaggio e unità di misura, nonché identificatori controllati per consentire l'identificazione transfrontaliera di prodotti farmaceutici e la mappatura delle loro sostanze attive.
- protezione dei dati dei pazienti e dei consumatori più efficace grazie al nuovo **formato HL7**
  - maggior rispetto della privacy grazie all'introduzione del **null flavor**
  - chiarezza di interpretazione migliorata grazie all'introduzione dei **criteri di serietà** a livello di evento.

# IL CORONAVIRUS OBBLIGA IL MEDDRA 23.0 AD UN AGGIORNAMENTO URGENTE NON PREVISTO

È STATO RILASCIATA A METÀ APRILE LA NOTIZIA DI UN AGGIORNAMENTO DEL DIZIONARIO MEDDRA 23.0: LA PANDEMIA DA COVID-19 HA PRESENTATO LA NECESSITÀ DI UN APPROCCIO ARMONIZZATO E STANDARDIZZATO PER LA CODIFICA E LA SEGNALEZIONE DEL VIRUS COME PROBLEMA DI SANITÀ GLOBALE.

È stato rilasciato ad Aprile l'**aggiornamento della versione 23.0** del dizionario MedDRA. Sebbene inizialmente si fosse pensato di introdurre i **nuovi termini relativi al Covid-19** nella prossima versione del dizionario MedDRA di settembre, la 23.1, il Gruppo di lavoro ICH M1 Points to Consider e l'MSSO MedDRA con l'approvazione del Comitato di gestione MedDRA, hanno deciso di implementarli immediatamente nella versione 23.0, già rilasciata a marzo e obbligatoria dal 4 maggio 2020.



Questa è infatti stata aggiornata e resa disponibile il 19 aprile 2020.

Tra i nuovi termini PT sono stati aggiunti:  
PT COVID-19,  
PT SARS-CoV-2 test,  
PT SARS-CoV-2 test positive,  
PT SARS-CoV-2 test negative e  
altri ancora come PT SARS-CoV-2 immunisation, PT COVID-19 treatment, PT COVID-19 prophylaxis, PT Exposure to SARSCoV-2, PT Suspected COVID19.

Un atto eccezionale, ma indispensabile: *"con l'attuale pandemia in atto infatti è necessario che gli approcci siano flessibili, in modo da poter garantire che qualsiasi informazione scientifica e medica da COVID-19 possa essere catturata, condivisa e analizzata in modo appropriato"*, questo è quanto riportato ad Aprile nella comunicazione ufficiale.

Gli utenti MedDRA sono stati pertanto invitati ad implementare la nuova versione entro il termine previsto ed a sospendere qualsiasi attività che avrebbe potuto essere influenzata da questa modifica.

# COVID-19: ECCO COME L'EMERGENZA HA IMPATTATO SULLA FARMACOVIGILANZA ITALIANA



L'EMERGENZA SANITARIA DOVUTA AL COVID-19 HA MESSO A DURA PROVA OPERATORI SANITARI ED AZIENDE FARMACEUTICHE. LA SEMPRE PIÙ CRESCENTE RICHIESTA DI FARMACI E IL LORO USO OFF-LABEL HA AVUTO IMPATTO ANCHE SULLA FARMACOVIGILANZA. ECCO COME LO HANNO AFFRONTATO ALCUNI DEI PRINCIPALI ATTORI.

Sono stati mesi difficili questi dell'emergenza sanitaria: le aziende farmaceutiche hanno subito un forte **incremento di richiesta di farmaci**, utilizzati in uso **off-label** dagli operatori sanitari ed **AIFA**, dal canto suo, ha dovuto **velocizzare i processi burocratici** per far fronte all'arrivo sempre maggiore di segnalazioni di eventi avversi.

Se ne è parlato al webinar organizzato dal simposio AFI, al quale, in una tavola rotonda dedicata alla farmacovigilanza presentata da Andrea Oliva di Mylan, hanno partecipato le dr.sse Laura Sottosanti di AIFA, Romina Tulumiero di Assogenerici, Alessandra Musumeci di Biogen Italia e Daria Rasà di Alfasigma per condividere la loro esperienza.

In AIFA le complicazioni iniziarono molto presto, quando un primo ostacolo fu dato dall'inserimento tempestivo dei **nuovi termini Covid** all'interno del dizionario MedDRA, senza i quali era impossibile cercare le segnalazioni all'interno dei database regolatori. Le difficoltà vere e proprie però arrivano quando nel tentativo di trovare un rimedio agli effetti più gravi del Covid, viene incrementata la somministrazione di **farmaci in uso Off Label** aumentando di conseguenza i casi, che AIFA scaricava ogni due giorni. Sono state **monitorate** tutte le **segnalazioni**, e **quelle italiane sono state confrontate con quelle internazionali**: le **segnalazioni italiane** provenivano per lo più dall'uso di Idrossoclorichina associata ad Azotromicina, Lopinavir/Ritonavir e da altri farmaci impiegati per la lotta al virus. I casi erano per il 55% da studio osservazionale o da uso compassionevole, ma con **scarsa rilevanza clinica**, per esempio la maggior parte di quelle provenienti da uso di Idrossoclorichina aveva come reazione disturbi gastroentericali; ben poche riportavano reazioni gravi. Numerose furono, invece, le **segnalazioni** per informare del **miglioramento delle condizioni cliniche** del paziente a fronte di un determinato trattamento.

Scenario diverso invece per il **resto d'Europa**, le cui segnalazioni sono state per l'**89% spontanee** e per lo più **relative a eventi gravi**, utili per confermare i segnali che risultavano a livello nazionale.

La **valutazione** di queste segnalazioni **non fu semplice**: erano tutte **provenienti da post-marketing**, **senza** la possibilità di **confronto con dati precedenti**; molte **scarseggiavano di dettagli** con addirittura assenza di descrizione della reazione avversa; data l'emergenza in atto, inoltre, risultava particolarmente **difficile** anche **ottenere follow-up** dagli operatori sanitari; per di più in diverse segnalazioni erano presenti **molteplici farmaci concorrenti** rendendo difficile una chiara valutazione.

Anche le **aziende farmaceutiche** hanno avuto le loro **difficoltà**: i loro farmaci sono stati utilizzati per combattere il coronavirus senza avere dati certi impiegandoli in **uso compassionevole** con necessità per diversi di loro di aprire **l'accesso allargato**.

**AIFA** ha creato un'apposita **sezione** sul proprio **sito web** per chiarire i motivi per cui un determinato farmaco poteva essere utile e quali sarebbero stati i possibili effetti indesiderati. Essendo impiegati in uso Off-Label non vi era necessità di sottomettere in Eudravigilance, ma sono stati comunque registrati.

**AIFA e le aziende farmaceutiche** si trovano di **comune accordo** nell'affermare che per il futuro sarà necessario **lavorare** sulla **qualità delle segnalazioni** e delle relative informazioni, sulla sorveglianza post marketing, anche in vista del vaccino per il Covid-19, e su una **più rapida ricerca del segnale**.



# COVID-19: ECCO COME AIFA È INTERVENUTA DURANTE LA CRISI

LA PANDEMIA DA COVID-19 HA CREATO LA NECESSITÀ DI UN RAPIDO INTERVENTO DI SEMPLIFICAZIONE DELLA BUROCRAZIA, DI SUPPORTO TRA GLI ENTI ITALIANI E TRA ITALIA E PAESI ESTERI. ECCO COME AIFA HA RISPOSTO.

## LO SCENARIO: EMERGENZA COVID-19

L'**emergenza** sanitaria dovuta al **Covid-19** è stata **caratterizzata da un aumento** esponenziale di **richieste di farmaci**, dagli antivirali, ai farmaci necessari alle rianimazioni, come gli anestetici. Sono state **inevitabili le ripercussioni** sulla **rete distributiva** e sulla **reperibilità** di alcuni prodotti, tanto da aver portato una **competizione tra le strutture ospedaliere** per accaparrarsi gli approvvigionamenti. È stata necessaria una pronta risposta da parte di **AIFA**, delle aziende farmaceutiche e delle Regioni e Province autonome. Ecco come è stata **fronteggiata l'emergenza** secondo il documento rilasciato da AIFA nel mese di giugno, "AIFA e l'approvvigionamento degli ospedali durante la crisi covid: la collaborazione tra Regioni, Aziende e Agenzia".

## I CIRCUITI OPERATIVI

L'emergenza sanitaria ha reso necessario una collaborazione fra i vari enti ed AIFA ha preso parte ad una serie di **circuiti operativi**:

- **Unità di crisi AIFA**

- **Unità di crisi "carenze"** dell'ufficio AIFA competente
- **Unità operativa ufficio/Assogenerici/Farindustria**
- **Comitato Operativo Protezione Civile** (partecipazione di delegato AIFA)
- **Rete Tavolo Tecnico Indisponibilità** (attivato su segnalazioni)
- Coinvolgimento **gruppo furti** (attivato su segnalazioni specifiche)
- **"Comunità di esperti"** [COVID-REGIONI]: una **rete operativa composta** da referenti delle **Regioni** e delle **Province Autonome** il cui compito è stato **raccogliere le esigenze del territorio** di riferimento e fare da mediatori tra territorio e istituzioni, in modo da garantire l'approvvigionamento degli ospedali da parte delle aziende farmaceutiche. La Comunità ha **snellito i flussi** informativi tra Asl e Regione sulle carenze ospedaliere evitando duplicazioni di attività e **ottimizzando l'uso delle limitate risorse** disponibili. Questa raccolta di informazioni ha dato vita a un osservatorio nazionale di dati "real world" che ha reso possibile, condividendo le problematiche, anticipare soluzioni.

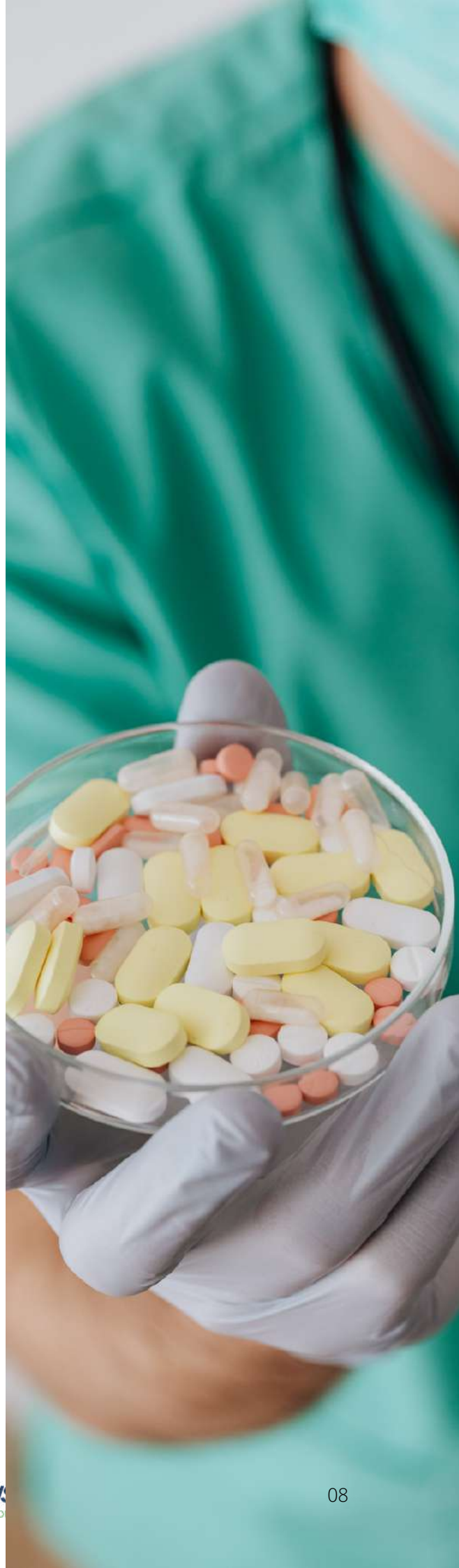
## ATTIVITÀ INTRAPRESE DA AIFA

AIFA ha anche agito direttamente con una serie di **operazioni volte a semplificare la lotta al virus**:

- **Creazione di un “punto unico di contatto”**, in collaborazione con Assogenerici e Farmaindustria: una collaborazione tra pubblico e privato **per gestire e sanare le carenze emerse durante l'emergenza**.
- **Semplificazione delle attività operative** come interventi di bollinatura, d'importazione di principi attivi stupefacenti e di liberazione straordinaria di lotti, per esempio ossigeno con contenitori a norma diversi da quelli dei dossier o prodotti con variazioni rispetto all'AIC. Il tutto grazie alla collaborazione con il Ministero della Salute, le istituzioni europee, le Regioni e le industrie.
- **Semplificazione regolatorie anche per i titolari AIC**, come inserimento della farmaceutica tra le attività in continuità produttiva o la semplificazione delle procedure di gestione.
- **Supporto** a titolari AIC e operatori della distribuzione interessati **per l'approvvigionamento di molecole** specifiche (Idrossiclorochina, Lopinavir/Ritonavir, anestetici)
- **Snellimento delle modalità di import di farmaci extra UE**: le “determinazioni di importazione per carenza” rilasciate ai titolari AIC sono state lo strumento principale per la gestione della mancanza di prodotto. Tra gennaio e marzo le "autorizzazioni all'importazione per carenza" rilasciate alle strutture territoriali sono più che raddoppiate.
- **Intervento per un rapido sblocco dell'export** contattando il Consigliere Diplomatico del Ministro della Salute, tramite il Ministero degli Esteri, per richiedere all'Ambasciata italiana lo sblocco dell'esportazione di principi attivi utili per la cura del virus.

- **Ricerca di fornitori** italiani ed esteri per i prodotti di più difficile reperimento.
- Avviamento di **azioni congiunte** con la **Protezione Civile** per una più efficace distribuzione dei prodotti alle Regioni.
- Sviluppo di **procedure di ripartimento dei farmaci** donati, da aziende farmaceutiche o da terzi, alle Regioni, in base alle necessità.
- Disposizione di **raccolta di dati** indicanti eventuali necessità di farmaci attraverso la “comunità di esperti” delle Regioni, in modo da poter dare supporto nella programmazione della produzione e dell’import di tali farmaci carenti.
- **Contatti diretti** con:
  - **rete distributiva** per problematiche specifiche (rastrellamenti, interruzioni/rifiuto distribuzione farmaci);
  - **rete produttiva** per segnalazioni provenienti da Protezione Civile e altre amministrazioni esterne al circuito sanitario;
  - **Commissione Europea** per le attività in corso in Italia: buone pratiche definite e applicate e iniziative straordinarie per casi non standard, come per esempio, importazione farmaci sperimentali da paesi terzi attraverso contatti diplomatici, trasporto e distribuzione di donazioni da paesi terzi, relazione a HMA/WGEO su prodotti della medicina tradizionale cinese reperiti nella rete distributiva;
  - **Paesi esteri** per mutuo supporto su scarsità medicinali.

L’Agenzia Italiana del Farmaco sottolinea che la **collaborazione tra l’Ente, le Regioni e le Aziende è stata fondamentale per limitare il problema delle carenze e far fronte alla pandemia**. Il modello applicato che ha portato risultati positivi può essere preso come spunto per la costituzione di sistemi preventivi per una eventuale crisi futura.





# EUROPEAN PHARMACOVIGILANCE CONGRESS: ECCO DI COSA SI È PARLATO NEL 2020

SI È SVOLTO ANCHE QUEST'ANNO L'EUROPEAN PHARMACOVIGILANCE CONGRESS, GIUNTO COSÌ ALLA SUA QUARTA EDIZIONE. PECULIARITÀ DI QUEST'ANNO LA VIRTUALITÀ DELL'EVENTO, ECCO COME SI SONO SVOLTE LE DUE GIORNATE.

Relatori internazionali tra i più esperti hanno dato vita a **10** interessanti **sessioni**:

1. Aggiornamenti da organizzazioni internazionali di farmacovigilanza
2. Rilevamento e valutazione del segnale
3. Innovazione digitale e tecnologica nella farmacovigilanza: opportunità per i pazienti
4. Danno epatico indotto da farmaci (DILI)
5. Regolamento delle sperimentazioni cliniche
6. Comunicazione sulla sicurezza dei farmaci
7. Farmacoepidemiologia e gestione del rischio
8. Aggiornamenti EudraVigilance/EVDAS
9. Sistema di qualità di farmacovigilanza
10. Regolamenti di farmacovigilanza locali e globali



## 1. AGGIORNAMENTI DA ORGANIZZAZIONI INTERNAZIONALI DI FARMACOVIGILANZA

L'evento è iniziato con alcuni aggiornamenti da parte delle principali organizzazioni di farmacovigilanza quali **CIOMS**, **ISoP**, **Uppsala Monitoring Centre** e **PIPA**.

Prof Herve Le Louët, presidente **CIOMS** ha condiviso le pubblicazioni più recenti (<https://cioms.ch/publications/product-category/recently-published/>) e comunicato la possibilità di frequentare un e-training course per tutti gli iscritti all'ente (<https://cioms.blendren.nl/login.html>). Ha, inoltre, resi noti i gruppi di lavoro, attivi ad oggi:

- CIOMS Working Group on Clinical Research in Resource Limited Settings
- CIOMS Working Group on Patient Involvement in Development and Safe Use of Medicines - WG XI
- CIOMS Expert Working Group on MedDRA Labelling Groupings (MLGs)
- Revision of CIOMS IV : Benefit Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals - WG XII
- CIOMS Working Group on Real World Evidence and Real World Data in Regulatory Decision - WG XIII

- CIOMS Working Group on Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARS) - Q3 2020

Jan Petracek, **ISoP** Advisory Board all'International Society of Pharmacovigilance, ha ricordato l'importanza di essere membri ISoP per poter accedere a corsi e training.

Sarah Hall HonFPIPA, MRQA, Managing Director MIPSOL, ha dato aggiornamenti dal **PIPA** ricordando che sono sempre presenti guide e training.

Daniele Sartori, Pharmacovigilance Scientist all'**Uppsala Monitoring Centre** e studente DPhil in Evidence Based Medicine alla University of Oxford, ha riportato la lista degli ultimi 12 articoli pubblicati dall'UMC e ha esposto come l'Uppsala Monitoring Centre abbia vigilato sul Covid-19.

## 2. RILEVAMENTO E VALUTAZIONE DEL SEGNALE

La seconda sessione è stata invece dedicata alla **ricerca del segnale**.

Daniele Sartori ha riportato i processi di ricerca del segnale dell'UMC, mentre Arduino Mangoni, Professor and Head Dep. Of Clinical Pharmacology, alla Flinders University in Australia, ha invece argomentato sulla necessità di inserire negli studi clinici anche la popolazione più anziana, esclusa per la difficoltà di realizzazione dei reali rischi/benefici, specialmente in casi di pazienti sottoposti a più cure.

Infine Glyn Belcher, CEO di PV Consultancy Ltd, ha portato alcuni esempi pratici di ricerca del segnale in diversi campi, come per esempio il caso Rofecoxib: eseguendo l'analisi del segnale in fase di studi clinici e preclinici è stato trovato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari dallo studio in doppio cieco controllato con placebo nella poliposi coli.

## 3. INNOVAZIONE DIGITALE E TECNOLOGICA NELLA FARMACOVIGILANZA: OPPORTUNITÀ PER I PAZIENTI

In questa terza sessione Juergen Schmider, Presidente vigilanza su farmaci e dispositivi alla Consulting LLC, ha mostrato come la **tecnologia** possa **aiutare e semplificare** alcune **attività della farmacovigilanza** come, per esempio, la cattura degli ICSR, la ricerca del segnale e i report aggregati.

#### 4. DANNO EPATICO INDOTTO DA FARMACI (DILI)

Marco Tuccori, Unit of Adverse Drug Reactions Monitoring all'Università ospedaliera di Pisa, ha portato in evidenza la questione della **presenza sul mercato di molti farmaci per i quali il potenziale epatotossico non è chiaro**. Infatti, i **modelli preclinici di tossicità epatica** sono **scarsamente predittivi** del potenziale epatotossico nell'uomo poiché la maggior parte dei farmaci può causare danni al fegato con meccanismi idiosincratichi. Gli **studi clinici** avrebbero invece un gran potenziale nell'identificare con una buona approssimazione i farmaci che causano gravi danni al fegato, ma data la **rarietà** delle **reazioni** idiosincratich e la **limitazione del campione**, la popolazione arruolata negli studi clinici non può catturare questi eventi. È per questo **fondamentale** attuare un preciso **monitoraggio post marketing** e attuare strategie di **minimizzazione del rischio**.

Anche Glyn Belcher ha sottolineato l'importanza di un accurato monitoraggio delle reazioni avverse e del segnale portando il caso del Pioglitazone i cui studi hanno rilevato una significativa epatotossicità. Sebbene sia **fondamentale** che **prescrittori e pazienti siano informati** a riguardo, questo a volte può essere **controproducente in quanto i pazienti potrebbero rifiutarsi di assumere il medicinale** per via della preoccupazione di possibili effetti collaterali gravi.

Mario Bertazzoli, Direttore, responsabile del gruppo per la sicurezza dei farmaci e medico di riferimento per l'EU-QPPV alla



Helsinn Healthcare SA, ha portato il **caso studio Nimesulide**, mostrando l'evoluzione del suo utilizzo negli anni in seguito ad affioramento di diverse reazioni avverse. Dopo anni di **dibattiti**, che hanno condotto all'adozione di misure di sicurezza quali la specificazione della durata del trattamento e la riduzione dell'assunzione concomitante di potenziali prodotti epatotossici, è stato **confermato dall'EMA che i suoi benefici sono superiori ai rischi**. Sono inoltre state **introdotte azioni di minimizzazione del rischio**, come studi sull'utilizzo di farmaci, educazione dei medici prescrittori sul corretto uso di Nimesulide attraverso materiale educativo, lettere ai "Direct Healthcare Professional" e sessioni di formazione ad hoc.

## 5. REGOLAMENTO DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Elena Prokofyeva, Capo dell'Unità per la sicurezza dei farmaci, DG PRE Autorizzazione/Divisione R&S Agenzia federale per i medicinali e i prodotti sanitari di Bruxelles, ha parlato della **Regolamentazione Clinical Trials 536/2014** chiarendo che **non tutti gli Stati membri dell'UE sono pronti** e che il modulo di sicurezza **CTIS non è ancora pronto per il go-live.**

## 6. COMUNICAZIONE SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

Giovanni Furlan, Direttore principale del rischio di sicurezza alla Pfizer, ha esposto un interessante intervento su come una **non chiara comunicazione sulle reazioni avverse possa influenzare negativamente i pazienti.** Ne è un esempio l'**effetto nocebo**, un condizionamento negativo da parte del soggetto in cura rispetto a un determinato farmaco con conseguente evento avverso dato da suggestione. Una soluzione – riferisce Furlan – potrebbe essere una **comunicazione più precisa e trasparente** delle reazioni avverse tramite numeri e

infografiche nel foglietto illustrativo del farmaco così da far comprendere meglio la probabilità reale di rischio di reazione avversa ai pazienti contrari.

## 7. FARMACOEPIDEMIOLOGIA E GESTIONE DEL RISCHIO

Il discorso di Jan Petracek ha volto l'attenzione al **piano di minimizzazione del rischio** invitando a seguire **6 semplici passi** per un piano di successo:

1. Identificare il rischio
2. Definire gli obiettivi
3. Integrare il sistema sanitario (a livello globale e locale)
4. Effettuare una stima dell'onere
5. Minimizzare il rischio in base all'evidenza
6. Proporzionalità

Ha inoltre lasciato **5 suggerimenti** per una minimizzazione del rischio:

1. Effettuare un'analisi degli oneri di riduzione al minimo del rischio
2. Evitare pregiudizi commerciali
3. Eseguire pilotaggio e test
4. Negoziare un'implementazione locale del -proprio piano globale
5. Garantire la pianificazione per il successo



## 8. EAGGIORNAMENTI EUDRAVIGILANCE/EVDAS

Calin Lungu, MDMRQA, BCPM, Eudravigilance and XEVMPD – EMA, CEO, DDCS, nell'ottava sessione ha analizzato l'EudraVigilance Operational Plan pubblicato a Marzo 2020. Dal suo intervento emerge che essendo i componenti **SPOR** (Substance, Product, Organisation and Referential data) **ancora in fase di implementazione**, si **continuerà a utilizzare XEVMPD**, dopodiché i dati XEVMPD verranno convertiti da EMA nel formato ISO IDMP e migrati in SPOR.

## 9. SISTEMA DI QUALITÀ

Raj Bhogal, Sr. Director, R&D Audits & Inspections alla Jazz Pharmaceuticals, ha spiegato come affrontare le ispezioni, mostrando quali sono stati i findings più comuni negli ultimi anni e quali le conseguenze delle scadenti **ispezioni**. Alcuni modi per **prepararsi** sono **formare il personale**, assicurarsi la **compliance** e **preparare** tutta la **documentazione** necessaria **in anticipo**, così da sanare eventuali lacune in tempo.

I **findings** e i **major** trovati negli ultimi 3 anni **riguardano principalmente la gestione del rischio, il sistema di gestione della qualità e la valutazione della sicurezza in corso**.

Da ispezioni con risultati scarsi potrebbero conseguire rimedi con sforzi più onerosi rispetto ad azioni preventive, possibile impatto negativo su approvazioni future e in casi più gravi sospensione, revoca della licenza, o addirittura sequestro.

## 10. REGOLAMENTI FV LOCALI E GLOBALI

Phillip Eichorn, Senior director di Pfizer Pharmaceuticals, ha rivolto l'attenzione verso i **Patient Support Programmes** e i **Market Research**, strumenti **utilissimi** per comprendere come viene **percepito un farmaco dal consumatore** e, con un'adeguata formazione del personale addetto, per intercettare informazioni di safety come la mancanza di efficacia, eventuali usi Off-label o errori di somministrazione. Necessario è saper filtrare bene i dati ed evitare di sporcare il database con casi inappropriati.

Margherita D'Antuono, Corporate PV Director, EU QPPV di Italfarmaco ha spiegato invece cosa è il **PSMF** e quali sono i requisiti per i paesi Extra UE e come organizzarsi per gestirlo al meglio.

Ecco i **4 punti chiave**:

1. Costruire una chiara struttura globale dell'organizzazione di farmacovigilanza
2. Attuare una delega scritta
3. Supervisionare il sistema a cascata
4. Istituire una funzione dedicata.





# QUANTO È IMPORTANTE LA COMUNICAZIONE IN AMBITO FARMACEUTICO?

CHE TIPO DI RUOLO SVOLGE LA COMUNICAZIONE CON I PAZIENTI IN AMBITO FARMACEUTICO? QUANTO E COSA È GIUSTO CHE SAPPIANO I CONSUMATORI? QUALI EFFETTI PUÒ AVERE UNA NON PRECISA COMUNICAZIONE SUGLI UTILIZZATORI? SE NE È PARLATO ALLA QUARTA EDIZIONE DELL'EUROPEAN PHARMACOVIGILANCE CONGRESS,

A parlare più precisamente di effetti paradossali della comunicazione è stato Giovanni Furlan, Safety Risk Lead Director, Pfizer. Ecco cosa ha portato in evidenza.

Il rischio di **reazioni avverse** è una cosa **fondamentale** da **comunicare** a **chiunque utilizzi il farmaco** in ottica di riduzione del rischio ad esso legato, ma dal punto di vista del paziente sarà davvero così utile?

Diversi studi sui **pazienti** hanno dimostrato che dopo aver letto il foglietto illustrativo, questi erano **scioccati riguardo alle reazioni avverse** e le loro gravità, con la **conseguenza** che alcuni di loro hanno addirittura **smesso di prendere il farmaco o alterato le dosi**.

Da non sottovalutare in particolare è **l'effetto nocebo**, fenomeno psicobiologico secondo cui la nostra **percezione** viene **alterata** in seguito a **condizionamenti** di eventi precedenti od **ostilità** riguardo un prodotto.

Il manifestarsi di **questo effetto** può **concorrere all'insorgere di reazioni avverse** in quanto un paziente con emozioni negative riguardo a un farmaco è portato a prestare maggiore attenzione agli effetti della sua assunzione, riferendo generalmente più sintomi dopo averlo assunto.

Ne è un **esempio il caso Finasteride**, presentato a soggetti con iperplasia prostatica e nessuna disfunzione sessuale come farmaco che può raramente causare disfunzione erettile, diminuzione della libido, problemi di eiaculazione: il 43,6%, a un anno di follow-up, ha riportato una disfunzione sessuale.

Un altro **esempio** è lo **studio double-blind** in cui a pazienti con angina è stato somministrato aspirina, sulfonpirazone, entrambi i farmaci o placebo. I **pazienti informati del rischio** di irritazione gastrointestinale hanno riportato un **aumento dei sintomi** gastrointestinali ed erano sei volte più propensi a ritirarsi dallo studio a causa di questi.

L'effetto nocebo rappresenta almeno il **40% degli eventi avversi** negli studi clinici, così come i sintomi aspecifici. Questi ultimi che possono essere sintomi della normale vita quotidiana, quali per esempio mal di schiena, affaticamento, mal di testa, dolori articolari, disturbi del sonno ecc.,

sono spesso erroneamente attribuiti al farmaco. Devono comunque essere inseriti nel labeling del farmaco, con l'effetto controproducente della diminuzione di volontà di sottoponimento alla cura da parte del paziente.

Un ulteriore problema è dato dalla **mancanza di dati numerici** delle reazioni avverse: è stato dimostrato che i **pazienti** che non sanno i reali valori di incidenza, hanno la **tendenza a sovrastimare la frequenza degli eventi avversi** rispetto ai pazienti che ricevono informazioni in formato numerico se gli eventi avversi sono sintomi della vita quotidiana; di conseguenza chi non è a conoscenza di fatti in cifre, ha meno probabilità di assumere il farmaco.

Una **proposta** - prosegue Furlan - potrebbe essere quella di **inserire nel labelling del farmaco i dati precisi in cifre**, anche mediante infografiche più dirette, così da non suggestionare il pubblico.

In conclusione si può affermare che sebbene la **comunicazione** sia **fondamentale**, è ancora più importante il modo in cui la si fa ed è giunto il momento di esplorare **nuove metodologie di informazione per evitare malintesi e condizionamenti infondati**.



# PROGRAMMI DI SUPPORTO AI PAZIENTI E RICERCA DI MERCATO: IL LORO AIUTO PER LA SICUREZZA

COME I PSP E GLI MRP POSSONO ESSERE UTILI DAL PUNTO DI VISTA DELLA FARMACOVIGILANZA? NE HA PARLATO PHILLIP EICHORN, SENIOR DIRECTOR OF PFIZER PHARMACEUTICALS ALL'EUROPEAN PHARMACOVIGILANCE CONGRESS.



## I PATIENT SUPPORT PROGRAM

I **PSP** vengono **definiti** dalle linee guida **GVP**: *"Un programma di sostegno al paziente è un sistema organizzato in cui un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio riceve e raccoglie informazioni relative all'uso dei suoi medicinali. Ne sono esempi il supporto al paziente post-autorizzazione, i programmi di gestione della malattia, i sondaggi di pazienti e operatori sanitari, raccolta di informazioni sulla compliance del paziente o compensazione/rimborso."*

## VARIETÀ' DI PSP

I **PSP** possono interessare molte aree e per questo ce ne sono di **diversi tipi**, fra questi:

- **programmi di aderenza e di conformità:** questi sono programmi sviluppati per aiutare i pazienti a gestire i loro farmaci;
- **programmi informativi ed educazionali:** fra questi rientrano per esempio i call center e i programmi di sensibilizzazione, i quali forniscono informazioni su problemi generali di salute, malattie specifiche o determinati farmaci;
- **programmi di assistenza per il rimborso:** in questo caso si danno informazioni ai pazienti, o agli operatori sanitari, riguardo all'assicurazione sanitaria ecc.
- **programmi di supporto nella fornitura di farmaci** e altri tipi di sostegno finanziario diretto.

## I MARKET RESEARCH PROGRAM

Gli **MRP** trovano diverse **definizioni**

**GVP:** "Un programma di ricerca di mercato si riferisce alla raccolta, registrazione e analisi sistematiche da parte di un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio di dati e scoperte sui suoi medicinali, rilevanti per il marketing e lo sviluppo aziendale."

**BHBIA** (British Healthcare Business Intelligence Association): "La ricerca di mercato cerca di generare comprensione e conoscenza di un mercato e del comportamento dei suoi consumatori. Lo fa ottenendo informazioni (dati) da campioni specifici di consumatori ed estrapolando i risultati alla popolazione nel suo insieme. La RM è condotta scientificamente e l'identità dei rispondenti e tutti gli altri dati personali sono riservati e non divulgati o utilizzati per scopi non di ricerca.

- Non è una comunicazione commerciale o un'opportunità di vendita.
- Non ha interesse per l'identità individuale degli intervistati.
- Non si traduce in azioni dirette relative a persone o organizzazioni citate in esso. "

**EphMRA** (European Pharmaceutical Market Research Association):

"La ricerca di mercato... è definita dalla seguente chiave:

- la raccolta e l'interpretazione sistematiche di informazioni su individui, organizzazioni e mercati utilizzando la raccolta di informazioni e metodi e tecniche analitiche delle scienze sociali, comportamentali e dei dati applicate.
- Il suo scopo è acquisire informazioni o supportare il processo decisionale.



- L'identità dei soggetti della RM non sarà rivelata all'utente delle informazioni senza consenso esplicito (e non potrà mai essere rivelata in Germania), la ricerca di mercato non ha alcun interesse per l'identità individuale dei soggetti della RM.
- Nessuna azione diretta, ad esempio, un approccio di vendita, sarà intrapresa in relazione alle organizzazioni individuali a seguito della ricerca di mercato, salvo il seguito di eventi avversi quando consentito. La ricerca di mercato non è una comunicazione commerciale o un'opportunità di vendita ".



## L'IMPORTANZA DEL TRAINING A SCOPI DI PSP E MRP

Questo tipo di **programmi** possono essere sfruttati per catturare qualche informazione **utile alla farmacovigilanza** come la mancanza di efficacia, l'utilizzo errato o l'uso off-label. Ciò che è importante è che vi sia una **corretta formazione degli operatori** in quanto delle **sbagliate interpretazioni potrebbero distorcere il profilo di rischio/beneficio**.

Ecco un **esempio** che ha riportato il dott. Eichorn:

*"Viene pubblicato un sondaggio per i pazienti che notoriamente hanno assunto il Prodotto X, un farmaco con un profilo di sicurezza relativamente benigno ma generalmente prescritto ai pazienti più anziani. Una parte significativa dei sondaggi viene restituita da membri della famiglia che indicano che il paziente è morto. Il farmaco è più "pericoloso" di quanto pensassimo?"*

Per questo è importante dare informazioni precise agli operatori. Le due organizzazioni EphMRA e BHBIS/ABPI hanno entrambe pubblicato una guida sui Market Research Programmes:

[https://www.ephmra.org/media/2012/ephmra](https://www.ephmra.org/media/2012/ephmra%20adverse%20events)

[reporting-guidelines-january 2017 3117.pdf](https://www.ephmra.org/media/2012/ephmra%20adverse%20events%20reporting-guidelines-january%202017%203117.pdf)

e <https://www.bhbia.org.uk/guidelines-and-legislation> utili per la formazione del personale.

In conclusione si può affermare che i **PSP** e i **MRP possono aggiungere valore al business e all'attività di farmacovigilanza**, ma bisogna prestare attenzione a non "sporcare" il safety database con dati scorretti.

# PSMF: DIFFICOLTÀ TRA GLOBAL E LOCAL

QUALI SONO LE  
REGOLAMENTAZIONI  
NEI PAESI EXTRA-UE?  
E COME GESTIRE I  
REQUISITI TRA  
GLOBAL E LOCAL?  
LA RISPOSTA È STATA  
DATA ALL'EUROPEAN  
PHARMACOVIGILANCE  
CONGRESS



Ad affrontare l'argomento è stata la dott.ssa Margherita D'Antuono Corporate PV Director, EU QPPV di Italfarmaco.

## COSA È IL PMSF

Il **PSMF** è il documento che **descrive** dettagliatamente il **Sistema di Farmacovigilanza** utilizzato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per uno o più medicinali autorizzati.

È un **requisito legale** che la persona responsabile della farmacovigilanza deve mettere in atto. Il **QPPV deve** però **risiedere** all'interno dell'**area di riferimento**, quindi **in caso di azienda con filiali all'estero è inevitabile delegare il ruolo nei vari siti**. Ecco, dunque, che si creano **più ruoli: l'Head of Global PV EU-QPPV** che sorveglia l'**Extra EU-QPPV** che a sua volta verifica l'operato dell'**Extra EU-Local QPPV**.

La **delegazione** deve essere accuratamente **dettagliata e descritta** in un sistema a cascata di delega e supervisione.

## REQUISITI EXTRA-UE PER IL PSMF UK

In UK si fa riferimento alla Guidance on qualified person responsible for pharmacovigilance (QPPV) including pharmacovigilance system master files. Dal **1 ° gennaio 2021** i **MAH** nel Regno Unito **dovranno**:

- gestire di un **sistema di**

**farmacovigilanza per i prodotti autorizzati nel Regno Unito**

- dotarsi di un **QPPV** responsabile dell'istituzione e del mantenimento del sistema di farmacovigilanza **per i prodotti autorizzati nel Regno Unito**.

Il QPPV può risiedere e operare nell'UE o in UK. **Nel caso in cui il QPPV risieda nell'UE, il MAH deve nominare un National Contact Person for Pharmacovigilance che risieda in UK e riporti al QPPV.** Questa persona dovrà:

- avere accesso alle segnalazioni di sospette reazioni avverse di cui al regolamento 187 delle HMR (Human Medicines Regulations) e al PSMF per i prodotti autorizzati nel Regno Unito
- rispondere ai quesiti di farmacovigilanza sollevati dall'MHRA, anche tramite ispezioni.

Per la sua nomina è stata prevista un'esenzione temporanea che consente ai MAH 12 mesi di tempo dal 1° gennaio 2021.

- mantenere il **System Master File** e renderlo accessibile elettronicamente o fisicamente dal Regno Unito nello stesso sito in cui è possibile accedere alle segnalazioni di AE.



Tutti i PSMF che coprono i prodotti autorizzati nel Regno Unito devono essere registrati presso l'MHRA. La richiesta del numero univoco del PSMF del Regno Unito deve essere presentata all'MHRA; dal 1 ° gennaio 2021 sarà possibile farlo anche tramite il MHRA Submissions Portal.

### Paesi Arabi

Nei **Paesi Arabi** si seguono le Guideline on Good Pharmacovigilance Practice for Arab Countries.

**Il PSMF deve essere situato nel Paese arabo interessato.**

Qualora le attività principali si svolgano al di fuori, l'ubicazione deve essere quella **dove vengono svolte le principali attività di farmacovigilanza**, come per esempio nell'headquarter. In questo caso però il **PSMF dev'essere messo a disposizione dell'Autorità Nazionale** per i medicinali nel Paese arabo interessato in qualsiasi momento e l'ufficio locale/affiliato del MAH deve avere una descrizione dettagliata del sistema/delle attività di farmacovigilanza a livello locale. Qualora pervenga la richiesta da parte dell'Autorità Nazionale dei medicinali nei Paesi arabi interessati il PSMF dovrà essere fornito **entro 14 giorni** dal ricevimento della richiesta.

Al **MAH** verranno invece richiesti il **PSMF** e il **PSSF**, Pharmacovigilance Sub-System File, dove vengono descritti gli elementi chiave delle attività di farmacovigilanza nel Paese arabo interessato.

Tutti i file System Master File devono essere registrati presso l'Autorità Nazionale per i medicinali nel Paese Arabo interessato.



## Eurasian Economic Union (EAEU)

In questa area le regole vigenti sono le Rules on Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union.

Il **PSMF** deve essere locato **all'interno della EAEU o nel luogo di attività principale del sistema di farmacovigilanza** o nel luogo in cui il QPPV ha la responsabilità di condurre la farmacovigilanza. Nell'eventualità in cui **l'attività principale sia svolta al di fuori della EAEU**, o sia impossibile determinare l'ubicazione del luogo principale, il **Master File deve essere locato nel luogo di attività di un QPPV**. L'**Autorità Competente** di uno stato membro della EAEU deve essere **informata del luogo di ubicazione del Master File** e deve essere immediatamente informata di eventuali modifiche nella sua posizione. Il formato può essere sia cartaceo, sia elettronico e la versione inglese è accettata insieme a una breve descrizione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in russo.

## India

In India il documento di riferimento è il Pharmacovigilance Guidance Document for MAH of Pharmaceutical Products.

**Il PMF deve essere locato presso l'organizzazione del MAH in India** dove vengono svolte le principali attività di farmacovigilanza.

In base allo Schedule-Y of Drugs and Cosmetics Act, 1940 e Rules, 1945, il MAH deve formare, qualificare e nominare un **Pharmacovigilance Office In charge (PvOI)**, ovvero una persona residente in India **responsabile per la gestione delle attività di farmacovigilanza**.

Le **informazioni** relative al PvOI devono essere **incluse nel PMF**.

## Gestione

La gestione di tutti questi PSMF non è facile in quanto **non esistono consensi globali tra Competent Authorities** o requisiti comuni. Il titolare dell'AIC deve mantenere aggiornato il file di riferimento del sistema di farmacovigilanza e, se necessario, rivederlo per tenere conto dell'esperienza acquisita, del progresso tecnico e scientifico e delle modifiche. Considerando la complessità della azienda farmaceutica, il numero di affiliate UE ed extra UE, **dovrebbe essere presente una funzione dedicata** come **Global PSMF Coordinator** - conclude la dott.ssa D'Antuono.



# MEDICAL DEVICE REGULATION: IL RINVIO È UFFICIALE

LA DATA DI APPLICAZIONE DEL REGOLAMENTO SUI DISPOSITIVI MEDICI 2017/745 È STATA UFFICIALMENTE RINVIATA. COSÌ HA STABILITO LA VOTAZIONE DEL PARLAMENTO IN DATA 17 APRILE 2020.

Già a fine marzo la Commissione Europea aveva preannunciato una proposta di rinvio di applicazione del regolamento, che è stata poi presentata ai primi di aprile: I 693 voti a favore hanno reso ufficiale il rinvio, con un solo contrario e due astenuti.

**La deadline del MDR si sposta dunque di un anno, dal 26/05/2020 al 26/05/2021.**

**Rimane invece invariata quella sui dispositivi medici in vitro, prevista per il**

**26/05/2022.**

Le **novità** apportate dal regolamento riguarderanno principalmente **l'ampliamento del concetto di Medical Devices** con rivisitazione delle relative classi di rischio, il **miglioramento della sicurezza dei dispositivi** e il **più rigoroso controllo** da parte degli Organismi Notificati, della Commissione Europea e delle Autorità Nazionali Competenti.



I fabbricanti avranno, tra le altre cose, **l'obbligo di disporre sistemi per la gestione del rischio e della qualità**, di condurre **valutazioni cliniche**, di compilare una **documentazione tecnica** che ne consenta la conformità e di applicare una procedura di valutazione di **conformità UE** per l'apposizione della **marcatore CE**. La vera novità per loro però consisterà nell'implementazione dell'**UDI (Unique Device Identifier)**, definito dal Regolamento come "una serie di caratteri numerici o alfanumerici creata sulla base di norme di identificazione dei dispositivi e di

codifica accettate a livello internazionale che consente l'identificazione inequivocabile di dispositivi specifici sul mercato". Non saranno poche le novità, ragion per cui si è ritenuto che, considerando i ritardi nell'iter di attuazione del Regolamento accumulati dai vari stakeholders e data la pandemia in atto in quei mesi, quello non fosse il momento giusto per implementare a pieno regime il nuovo Regolamento. Le autorità sanitarie e i produttori doveano concentrarsi a pieno nella lotta contro il Covid-19 e affrontare il cambiamento apportato dal MDR con la dovuta attenzione in un secondo momento.

# REGOLAMENTO DISPOSITIVI MEDICI: I REQUISITI PER USUFRUIRE DEL PERIODO TRANSITORIO

AD APRILE 2020 LA PIENA APPLICAZIONE DEL NUOVO REGOLAMENTO SUI DISPOSITIVI MEDICI (MDR 2017/745) È STATA POSTICIPATA DI UN ANNO RINVIANDOLA AL 26 MAGGIO 2021. SI ESTENDE DUNQUE ANCHE IL PERIODO DI VALIDITÀ DELLE DISPOSIZIONI TRANSITORIE (ARTICOLO 120).



## PROROGA DEL REGOLAMENTO DISPOSITIVI MEDICI

L'intento della **proroga** è favorire l'ottemperamento al Regolamento di quegli stakeholder che, anche a causa dell'emergenza epidemiologica, non erano del tutto pronti. Ne sono un esempio gli **Organismi Notificati**, i quali **non sono riusciti a portare a termine il processo di rinnovo della certificazione**: in tutta Europa solo 14 si sono regolarizzati, contro i 56 attivi con la vecchia Direttiva (MDD 93/42). Un numero insufficiente per far fronte alle richieste. Già dal 2017 erano in atto disposizioni per evitare perturbazioni commerciali e favorire il passaggio dalla Direttiva al Regolamento: durante **il periodo transitorio**, ora prolungato di 365 giorni, **L'articolo 120 del MDR** permette la presenza sul mercato sia di prodotti certificati secondo la Direttiva, sia di quelli certificati secondo il Regolamento. Non tutti i dispositivi possono però beneficiare del periodo transitorio. Vediamo nel dettaglio le due casistiche riguardanti i dispositivi medici di Classe I.

## DISPOSITIVI CHE DA CLASSE I PASSANO A CATEGORIA SUPERIORE

Secondo la guida rilasciata a marzo 2020 dal Medical Device Coordination Group "Class I Transitional provisions under Article 120", i **dispositivi di Classe I possono usufruire del periodo transitorio solo se passano ad una categoria superiore e a condizione che:**

- il dispositivo continui ad essere **conforme** ai requisiti della **Direttiva 93/42**
- sia richiesto l'**intervento** di un

### **Organismo Notificato**

- Venga redatta una **Dichiarazione di Conformità** (secondo quanto stabilito dall'allegato VII della MDD) entro il 26 maggio 2021
- Dopo il 26 maggio 2021 **non siano apportati cambiamenti significativi** alla progettazione o alla destinazione d'uso
- A partire dal 26 maggio 2021 siano applicati i requisiti di **sorveglianza post commercializzazione, sorveglianza del mercato, vigilanza**, registrazione di operatori economici e dispositivi previsti dal MDR.

L'intera categoria di Dispositivi Medici può essere **immessa sul mercato fino al 2024** e **commercializzata fino al 2025** senza ricertificazione.

## DISPOSITIVI CHE RIMANGONO IN CLASSE I

In base alla guida rilasciata dal Medical Device Coordination Group a dicembre 2019 "Guidance Notes for Manufacturers of Class I Medical Devices", i **dispositivi** che sono classificati **di Classe I** con la MDD e **che rimangono tali con il MDR non possono usufruire del periodo di transizione**, pertanto dovranno essere ricertificati entro il 26 maggio 2021.



**Potranno essere inseriti sul mercato a condizione che:**

- Rispettino tutti i **requisiti di sicurezza** presenti nell'allegato I del MDR
- Siano **dotati** di valutazione clinica, di **Fascicolo Tecnico** (conforme a quello indicato nell'Allegato II e III del MDR) e di **istruzioni per l'uso ed etichettatura** in base all'Allegato I del MDR

• siano stati **visionati da Organismo Notificato**

- vengano **prodotti** secondo un **sistema di gestione della qualità** (ISO 9001 o ISO 13485) conforme al MDR

• siano **corredati** dalla nuova **Dichiarazione di Conformità**

- abbiano **marcatura CE**

siano **registrati in Eudamed**, il database europeo che sarà attivo dal 2022

- siano **sottoposti a sorveglianza post-commercializzazione e vigilanza**, rispettivamente articoli 85 (rapporto sulla sorveglianza post-commercializzazione) e 87 (segnalazione di incidenti gravi e azioni correttive di sicurezza)

• Il **fabbricante ottemperi ai nuovi obblighi generali** dei fabbricanti previsti dal **MDR nell'articolo 10**, come ad esempio l'obbligo di istituire un sistema di gestione della qualità e la nomina della persona responsabile del rispetto della normativa.

Per i **dispositivi di Classe I già immessi sul mercato** in conformità alla MDD, il produttore dovrà eseguire una **verifica** (gap analysis) al fine di garantire che tutti i **requisiti necessari siano pienamente soddisfatti** alla data di applicazione del MDR.

# DISPOSITIVI MEDICI E DICHIARAZIONE DI CONFORMITÀ: I 10 REQUISITI PER LA SUA VALIDITÀ

UNA DELLE NOVITÀ DEL NUOVO REGOLAMENTO 2017/745 RIGUARDA LA DICHIARAZIONE DI CONFORMITÀ UE CHE DOVRÀ ACCOMPAGNARE OGNI DISPOSITIVO MEDICO. ECCO QUALI SONO I REQUISITI PER LA SUA VALIDITÀ.

La **Dichiarazione di Conformità UE** è il documento **indispensabile per** la **marcatura CE**, con la quale si dichiara e si garantisce l'avvenuto adempimento al Regolamento da parte dei fabbricanti.

A definirne i **10 requisiti di validità** è l'allegato IV del MDR:

1. Il **nome**, la **denominazione commerciale** registrata o **marchio registrato** e l'**indirizzo** del fabbricante o del mandatario.
2. Un'**attestazione** secondo cui la dichiarazione è rilasciata sotto la **responsabilità esclusiva del fabbricante**.



3. Il codice alfanumerico **UDI-DI** che identifica il prodotto.

4. **Informazioni** che **descrivono il prodotto** e ne consentono la tracciabilità, come nome, denominazione commerciale, codice prodotto o altri riferimenti che possono essere inclusi, quali immagini e fotografie.

5. La **classe di rischio** del dispositivo in base al MDR.

6. La chiara **dichiarazione di conformità** al regolamento, ed eventualmente a qualunque altro atto legislativo dell'Unione volto al rilascio della dichiarazione di conformità.

7. Tutta la **pertinente normativa di armonizzazione dell'Unione**, le norme di riferimento o altre specifiche tecniche (come le norme e le specifiche tecniche nazionali) in modo preciso, completo e chiaramente definito; questo implica che è specificata la versione e/o la data della norma pertinente.

8. Il nome e il numero di identificazione dell'**Organismo Notificato** eventualmente **coinvolto**, la **descrizione** della **procedura di valutazione** della **conformità** e il riferimento al certificato pertinente (non rilevante per i DM di Classe I).

9. Tutte le eventuali **informazioni supplementari** che potrebbero essere richieste (ad esempio la categoria delle maschere chirurgiche di tipo IIR).

10. Il **luogo** e la **data di rilascio della dichiarazione** (precedente al 26 maggio 2021 per usufruire del periodo transitorio dell'articolo 120) **firma e titolo** o un marchio equivalente della **persona autorizzata**.

La **dichiarazione** dovrà essere **tradotta** nella lingua ufficiale dello Stato membro nel quale è commercializzato il dispositivo medico e dovrà essere costantemente **aggiornata**.



# MDR E CAMBIAMENTI SIGNIFICATIVI: ECCO LE MODIFICHE DA EVITARE PER USUFRUIRE DEL PERIODO TRANSITORIO

COSA SONO I CAMBIAMENTI SIGNIFICATIVI? È UNA DELLE DOMANDE CHE SI PONGONO I FABBRICANTI DI DISPOSITIVI MEDICI DI CLASSE I CHE PASSANO IN CATEGORIA SUPERIORE. ECCO COSA DICE IL MEDICAL DEVICE COORDINATION GROUP.

L'introduzione del nuovo **Regolamento 2017/745** porta alcune novità relative alle norme sui **Medical Devices**, una fra queste è la **riclassificazione** di alcuni **dispositivi di classe I** a classe superiore, o al contrario la permanenza nella propria classe, ma con obbligo di riquilificazione del prodotto.

Per i dispositivi che passano a classe superiore è in atto un **periodo di transizione** durante il quale possono essere immessi sul mercato fino al 2024 e commercializzati fino al 2025.

**Requisito imprescindibile** è che dal 26 maggio 2021 **non vengano apportati cambiamenti significativi nella progettazione e nella destinazione d'uso** (articolo 120, paragrafo 3).

## QUALI SONO I CAMBIAMENTI SIGNIFICATIVI

Nella "**Guidance on significant changes regarding transitional provision under Article 120 of MDR with regard to devices covered by certificates according to MDD AIMDD**", rilasciata a marzo 2020 dal Medical Device Coordination Group (MDCG), si chiarisce meglio il concetto di **cambiamenti significativi**. Eccoli suddivisi per **categorie**:

### Destinazione d'uso

- Estensioni o cambiamenti nella destinazione d'uso;
- nuovi destinatari d'utilizzo o nuovi pazienti;
- modifiche dell'uso clinico, esclusa la limitazione dell'utilizzo.

### Condizioni di sterilità

- Cambiamenti nei metodi di sterilizzazione;
- cambiamenti nel design che influenzano o modificano la garanzia di sterilità;
- cambiamento nel design dell'imballaggio che incidono su funzionalità, sicurezza, stabilità e l'integrità;
- cambiamenti nella durata di conservazione validata da protocolli approvati dagli Organismi Notificati.

## Design or Performance Specification

- Cambiamenti che richiedono ulteriori dati clinici o dati di usabilità per supportare la sicurezza e la performance;
- nuovi rischi che richiedono misure di controllo;
- cambiamenti nel meccanismo di controllo integrato, principi di funzionamento, fonte di energia o allarmi.

## Software

- Cambiamenti nel sistema operativo o in altri componenti;
- cambiamenti nell'architettura, nella struttura nel database o dell'algoritmo;
- sostituzione dell'input di richiesta utente con un algoritmo a circuito chiuso;
- cambiamenti nella funzione diagnostica o terapeutica o nel canale di interoperabilità;
- cambiamenti dell'interfaccia lato utente o della presentazione dei dati come nuova lingua, nuovo layout o grafica;
- cambiamenti minori quali correzioni di bug, aggiornamenti di sicurezza, efficienza operativa.

## Materiali

- Cambiamenti nell'origine di materia umana o animale, inclusa l'introduzione di nuovi materiali;
- cambiamenti di un materiale contenente una sostanza medicinale;
- cambiamenti della sostanza medicinale stessa;
- cambiamenti che possano influire sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia di una sostanza medicinale.

## QUALI SONO I CAMBIAMENTI NON SIGNIFICATIVI

Nella guida si evince che tutte le **modifiche che non incidono sul design o sullo scopo previsto** del dispositivo possono essere considerate non significative.

Alcuni esempi sono i cambiamenti amministrativi delle organizzazioni, le modifiche del rappresentante autorizzato, il trasferimento o l'aggiunta di nuovi siti di produzione, o modifiche al sistema di gestione della qualità, a condizione che siano mantenute le condizioni per le quali è stata rilasciata la certificazione di valutazione della conformità.

In questi casi **non è necessario richiedere un nuovo certificato CE**, bensì sarà **sufficiente comunicare tali modifiche all'Organismo Notificato**, il quale dovrà rispondere con una conferma di presa visione scritta e **allegare tale risposta al certificato CE** preesistente, senza apportare alcun cambiamento. Tale conferma corregge o completa le informazioni del certificato, ma non rappresenta l'emissione di un "certificato integrato" in quanto è vietato come da Sezione 3 dell'Articolo 120. In caso di richieste da parte delle autorità, il produttore deve numerare tali lettere ricevute dall'Organismo Notificato e inviarle insieme al certificato.

Nel caso di Medical Device di **Classe I non richiedente l'intervento dell'Organismo Notificato**, sarà **sufficiente documentare i cambiamenti** apportati, giustificando l'irrilevanza.



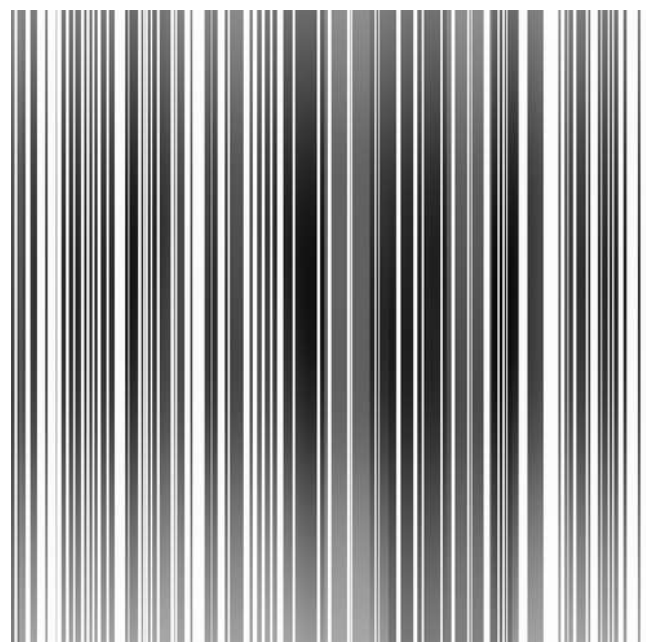


# MEDICAL DEVICE REGULATION 217/745: COS'È IL CODICE UDI

UNA DELLE PIÙ IMPORTANTI NOVITÀ INTRODOTTE DAL REGOLAMENTO SUI DISPOSITIVI MEDICI 2017/745 RIGUARDA LA NUOVA IDENTIFICAZIONE UNICA DEL DISPOSITIVO. ECCO COS'È L'UDI.

Il **Regolamento sui Dispositivi Medici 2017/745**, che avrà piena applicabilità il 26 maggio 2021, **introduce** il concetto di **UDI**, il **codice identificativo unico** che riguarda tutti i **dispositivi medici ad eccezione dei custom-made e dei performance study/investigational devices**.

L'UDI è un **codice alfanumerico** che **identifica un determinato dispositivo**. Tale codice deve apparire sia in **formato HRI** (Human Readable Information), cioè una versione di testo semplice, sia in **formato AIDC** (Automatic Identification and Data Collection) per la trasmissione elettronica.





## LE 4 FASI DEL SISTEMA UDI

Il sistema UDI si sviluppa in **4 fasi**:

1. **Produzione** dell'UDI, **composto** da:

a. **UDI-DI**, identificativo UDI del dispositivo. È il codice numerico o alfanumerico che **identifica il fabbricante e il dispositivo**. È la **parte statica**, ovvero non cambia per il medesimo tipo di prodotto. È inoltre usato come "chiave di accesso" alle informazioni memorizzate in una banca dati UDI.

b. **UDI-PI, identificativo** UDI della **produzione**. È il codice numerico o alfanumerico che identifica l'unità di produzione del dispositivo e i dispositivi imballati. I diversi tipi di identificativi della produzione comprendono il numero di serie, il numero del lotto/della partita, l'identificazione e/o la fabbricazione e/o la data di scadenza del software. È la **parte dinamica** che viene assegnata per ogni singolo pezzo.

2. **Apposizione** dell'UDI **sull'etichetta** del dispositivo, su tutti i livelli esterni di confezionamento e nella dichiarazione di conformità UE.

3. **Registrazione** dell'UDI da parte di operatori economici, di istituzioni sanitarie e di operatori sanitari;

4. **Istituzione** dell'UDI **database**, sistema elettronico per l'identificazione unica del dispositivo.



## IL BASIC UDI-DI

I produttori, oltre all'UDI, dovranno assegnare ai propri dispositivi medici anche il **Basic UDI-DI**, un **numero identificativo statico** (come l'UDI-DI) **riferito a una famiglia di prodotti** e non a uno specifico modello: identifica e collega dispositivi medici che hanno la stessa destinazione d'uso, classe di rischio, progettazione e caratteristiche di fabbricazione.

È **indipendente, separato dall'imballaggio o dall'etichettatura** del dispositivo e non appare su alcun oggetto commerciale, ma **è la chiave principale di EUDAMED** e della relativa documentazione, come ad esempio certificati, dichiarazione di conformità, documentazione tecnica e sintesi di sicurezza e prestazioni cliniche, e sarà anche la chiave di accesso per informazioni relative al dispositivo immesse nel database.

## MODIFICHE ALL'UDI-DI

Qualora si apportassero **modifiche** a uno degli elementi di seguito elencati sarà **necessario creare un nuovo UDI-DI**, in quanto potrebbero portare ad un'errata identificazione del dispositivo o a un'ambiguità nella sua tracciabilità:

- nome o denominazione commerciale
- versione o modello del dispositivo
- etichetta di dispositivo monouso

- confezione sterile
- Necessità di sterilizzazione prima dell'uso
- Quantità di dispositivi forniti in una confezione
- avvertenze o controindicazioni importanti, ad esempio indicazione che il dispositivo contiene lattice o DEHP

Nel caso invece di modifiche che non richiedono un nuovo UDI-DI, i produttori devono aggiornare i dati in EUDAMED entro 30 giorni.



## RESPONSABILITÀ UDI

I **produttori** sono **responsabili dell'assegnazione e del posizionamento dell'UDI, della sottomissione iniziale e degli aggiornamenti** delle informazioni identificative e di altri elementi di dati del dispositivo **nel database EUDAMED**.

I **distributori** e gli **importatori** verificano, ove applicabile, l'**avvenuta assegnazione dell'UDI** da parte del produttore. Tutti gli operatori economici e le istituzioni sanitarie devono conservare, preferibilmente per via elettronica, l'UDI dei dispositivi impiantabili di classe III che hanno fornito o dei quali sono stati provvisti.



## ENTITÀ EMITTENTI UDI

Gli UDI possono essere rilasciati dalle seguenti entità designate dalla Commissione:

- GS1 AISBL;
- Health Industry Business Communications Council - HIBCC;
- International Council for Commonality in Blood Banking Automation - ICCBBA;
- Informationsstelle für Arzneispezialitäten IFA.

## SCADENZE REGOLATORIE UDI

L'**assegnazione dell'UDI sarà obbligatoria a partire** dalla data di applicazione dei due nuovi regolamenti, vale a dire

- **26 maggio 2021** per i dispositivi medici;
- **26 maggio 2022** per i dispositivi medici **in vitro**.

L'**obbligo** di presentare i dati **UDI in EUDAMED** si applica **24 mesi dopo la disponibilità** della funzionalità della **banca dati europea**.

L'**obbligo** di **applicazione dell'UDI sull'etichetta** scatterà al:

- 26 maggio 2021 per i dispositivi impiantabili o di classe III;
- 26 maggio 2023 per i dispositivi di classe IIa e IIb;
- 26 maggio 2025 per i dispositivi di classe I.

Mentre per la **marcatura diretta** da apporre sul dispositivo stesso in caso questo sia riutilizzabile l'obbligo scatterà al:

- 26 maggio 2023 per i dispositivi impiantabili o di classe III;
- 26 maggio 2025 per i dispositivi di classe IIa e IIb;
- 26 maggio 2027 per i dispositivi di classe I.

L'**obbligo** di **applicazione dell'UDI sull'etichetta dei dispositivi medici in vitro** scatterà al:

- 26 maggio 2023 per IVDs di classe D;
- 26 maggio 2025 per IVDs di classe C e B;
- 26 maggio 2027 per IVDs di classe A.

# MDR POST MARKET SURVEILLANCE: REQUISITI E OBBLIGHI DEI FABBRICANTI

IL MEDICAL DEVICE REGULATION 2017/745, TRA LE ALTRE NOVITÀ, DEFINISCE IL CONCETTO DI POST MARKET SURVEILLANCE, FINORA SOLO MENZIONATO NELLA MDD. ECCO DI COSA SI TRATTA E QUALI SARANNO GLI OBBLIGHI PER I MANUFACTURER.

Con l'entrata in vigore del **MDR**, l'attività di **post-market surveillance** ha finalmente una sua **definizione**:

*"tutte le attività svolte da fabbricanti in collaborazione con altri operatori economici volte a istituire e tenere aggiornata una procedura sistematica per raccogliere e analizzare in modo proattivo l'esperienza acquisita sui dispositivi che immettono sul mercato, che mettono a disposizione sul mercato o che mettono in servizio, al fine di identificare eventuali necessità di procedere immediatamente a eventuali azioni correttive o preventive".*

Ciò che emerge è la **trasformazione da attività reattiva ad attività proattiva**. Non a caso, infatti per i manufacturer entrano ora in gioco diversi **obblighi**: implementazione di un **sistema di sorveglianza post-commercializzazione**, redazione un **piano di sorveglianza post-commercializzazione** ed emanazione di un **rapporto** che evidenzi **l'analisi dei dati raccolti**.

## IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA POST COMMERCIALIZZAZIONE

Il **fabbricante deve redigere**, per ogni dispositivo medico, un **sistema di sorveglianza post-commercializzazione** che **raccolga, registri e analizzi dati** relativi a **qualità, prestazioni e sicurezza** del dispositivo.

I dati raccolti dovranno essere **utilizzati per:**

- a) aggiornare la **valutazione dei rischi e dei benefici** e migliorare la gestione del rischio;
- b) aggiornare le **informazioni di progettazione e fabbricazione**, le **istruzioni per l'uso e l'etichettatura**;
- c) aggiornare la **valutazione clinica**;
- d) aggiornare la sintesi relativa alla **sicurezza** e alla **prestazione clinica**;
- e) identificare le esigenze di **azioni preventive e correttive** di sicurezza;
- f) individuare le possibilità di migliorare l'**utilizzabilità**, le **prestazioni** e la **sicurezza del dispositivo**;
- g) contribuire alla **sorveglianza post-commercializzazione** di altri dispositivi;
- h) individuare e segnalare **tendenze**.

Il sistema di sorveglianza post-commercializzazione dovrà **integrarsi con il sistema di gestione della qualità** e la relativa documentazione farà sì che anche la documentazione tecnica venga costantemente aggiornata.



## IL PIANO DI SORVEGLIANZA POST-COMMERCIALIZZAZIONE

Il **fabbricante** dovrà redigere un **piano di sorveglianza post commercializzazione** che **raccolga informazioni quali:**

- informazioni su **incidenti gravi**, comprese le informazioni provenienti dagli PSUR e azioni correttive di sicurezza sul campo;
- registrazioni riferite a **incidenti non gravi** e dati su eventuali **effetti collaterali indesiderabili**;
- informazioni da **report di tendenza**;
- **letteratura specialistica o tecnica** pertinente, banche dati e/o registri;
- informazioni, inclusi **feedback e reclami**, fornite da utenti, distributori e importatori;
- **informazioni pubblicamente disponibili** su dispositivi medici simili.

Inoltre, il piano di sorveglianza post-commercializzazione **deve comprendere** almeno:

- un **processo sistematico e proattivo** per raccogliere tutte le suddette informazioni, che consenta una corretta caratterizzazione delle prestazioni dei dispositivi nonché un confronto da effettuare tra il dispositivo e prodotti simili disponibili sul mercato;

- **metodi e processi** efficaci e appropriati per **valutare i dati raccolti**;
- **indicatori e valori soglia** adeguati da utilizzare nel riesame continuo dell'**analisi** dei rischi e dei benefici e della gestione del rischio;
- **metodi e strumenti** efficaci e appropriati per svolgere **indagini** sui **reclami** e analizzare le esperienze sul mercato rilevate nel settore;
- **metodi e protocolli** per gestire gli eventi oggetto di **relazioni sulle tendenze**, compresi i metodi e i protocolli da utilizzare per individuare qualsiasi aumento statisticamente significativo della frequenza o della gravità degli incidenti, nonché il periodo di osservazione;
- **metodi e protocolli** per una **comunicazione** efficace con le Autorità Competenti, gli Organismi Notificati, gli operatori economici e gli utilizzatori;
- rimando alle **procedure per soddisfare gli obblighi del fabbricante**;
- **procedure** sistematiche per individuare e **avviare misure adeguate**, comprese le **azioni correttive**, ;
- **strumenti** efficaci per **rintracciare** e identificare i dispositivi per i quali potrebbero essere necessarie **azioni correttive**;
- il **piano PMCF** o un motivo per cui un PMCF non è applicabile.

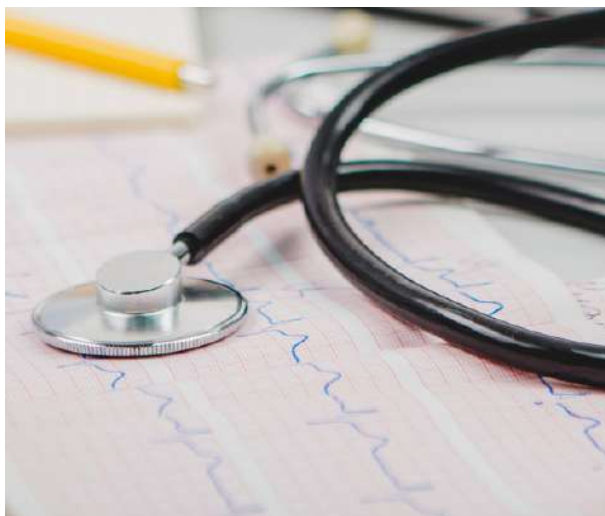


## IL RAPPORTO SULLA SORVEGLIANZA POST- COMMERCIALIZZAZIONE E IL RAPPORTO PERIODICO DI AGGIORNAMENTO SULLA SICUREZZA (PSUR)

I **fabbricanti** di dispositivi medici saranno **tenuti** a stilare un **report** che **evidenzi risultati e conclusioni delle analisi dei dati da sorveglianza post-commercializzazione** e che descriva eventuali **azioni preventive e correttive** adottate.

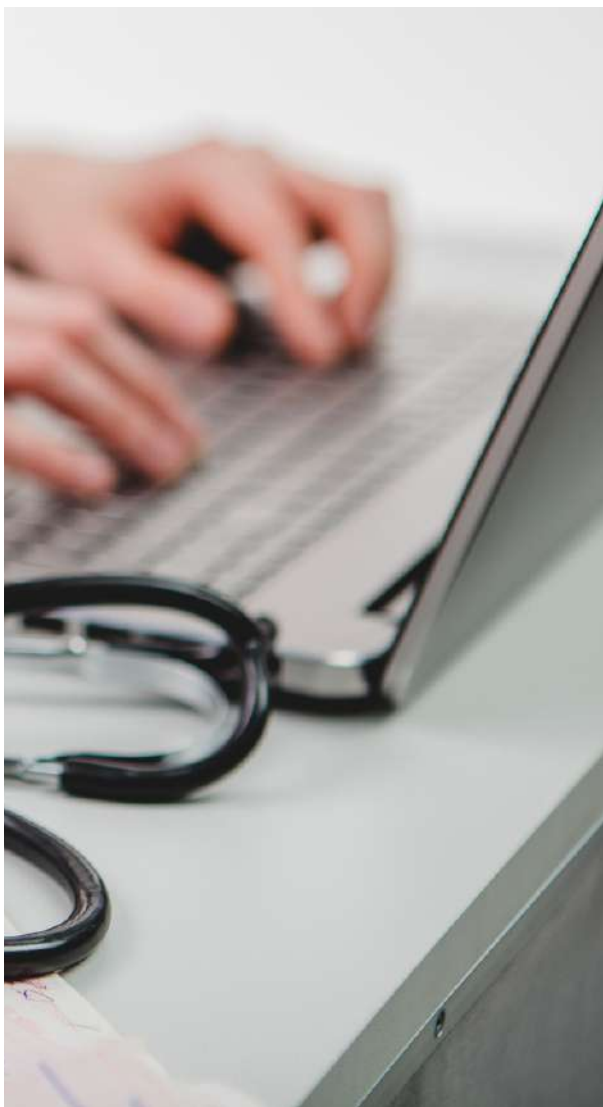
I **fabbricanti** di dispositivi della **classe I** dovranno stilare il **rapporto sulla sorveglianza post-commercializzazione**, mentre i **fabbricanti** di **classe IIa, IIb e III**, il **rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**. In quest'ultimo dovranno essere **indicate**:

- a) la **determinazione del rapporto rischio/beneficio**;
- b) i principali **risultati del follow-up clinico** post commercializzazione (PMCF);
- c) il **volume di vendite del dispositivo** e una **stima** dell'entità e delle altre **caratteristiche** della **popolazione** che **utilizza il dispositivo** e, se possibile, la frequenza d'uso del dispositivo.



Il PSUR dovrà essere aggiornato almeno ogni due anni per i dispositivi della classe IIa e almeno una volta all'anno in caso di dispositivi di classi IIb e III.

Inoltre, il **PSUR** deve essere messo a **disposizione dell'Organismo Notificato** che partecipa alla valutazione della conformità e, su richiesta, **delle Autorità Competenti**. Fanno eccezione i **dispositivi di classe III** e i **dispositivi impiantabili**, il cui **PSUR** deve essere trasmesso all'organismo notificato mediante il **"Electronic System on vigilance and on post-market surveillance"** dove verranno inserite le valutazioni e le eventuali azioni adottate.





Via Bertodano 11, Biella (BI) 13900, Italia

Tel: +39 015 324 68

[www.safetydrugs.it](http://www.safetydrugs.it)

[marketing@safetydrugs.it](mailto:marketing@safetydrugs.it)

