

The logo consists of the letters 'S' and 'D' in a large, white, sans-serif font. The 'S' is on the left and the 'D' is on the right, both overlapping slightly. The background is a vibrant, high-contrast image of ocean waves in shades of teal and blue, with white foam at the bottom.

SD

COLLECTION

SPECIALE 2019

**FARMACOVIGILANZA
UN ANNO DI ICH R3**

 **SafetyDrugs**
PHARMACOVIGILANCE SOLUTIONS

7 MISURE TECNICO ORGANIZZATIVE PER L'ADEGUAMENTO AL GDPR



GDPR

È ormai applicabile in tutti gli Stati membri il Regolamento UE 2016/679, noto come GDPR (General Data Protection Regulation), relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento e alla libera circolazione dei dati personali.

La vera novità consiste nell'istituzione del principio di accountability, ovvero di responsabilizzazione dei titolari e responsabili dei dati, che si basa su due concetti fondamentali: Privacy by Design e Privacy by Default. Con il primo principio le misure di protezione dei dati devono essere pianificate a partire dalla progettazione dei processi aziendali; con il secondo si vuole instaurare la capacità di disegnare le misure di sicurezza e

privacy come prerequisito di normale funzionamento dei sistemi informativi aziendali.

In qualità di Responsabile del trattamento di dati personali per conto di numerose aziende farmaceutiche ed aziende di servizi operanti in ambito farmaceutico, per le quali eroghiamo il servizio in SaaS (Software as a Service), abbiamo implementato questi concetti nei nostri processi aziendali, pianificando e portando a compimento una serie di azioni volte a dare una risposta solida ed efficace alla tematica della protezione dei dati.

A fronte di un'approfondita analisi dei rischi effettuata in questi ultimi mesi, abbiamo adottato varie misure che hanno portato ad un miglioramento generale del controllo degli accessi e della protezione dei dati, ad una prevenzione più efficace della violazione o furto e ad una più elevata trasparenza nei confronti dei proprietari degli stessi.

In particolare si è proceduto a:

Irrobustire le credenziali di accesso ai sistemi

Negare l'accesso ai sistemi di farmacovigilanza SaaS a chiunque non abbia un Certificato di Accesso Nominativo, rilasciato e installato sul proprio personal computer da noi

Migliorare il metodo di crittografia del database

Aumentare la protezione del sistema di Disaster Recovery per garantire una copia dei dati immune dagli attacchi informatici avvenuti sul sito primario

Dotarci di strumenti autonomi per valutare periodicamente, attraverso Penetration Test, il grado di sicurezza del sistema ed adeguarlo applicando il Reparation Plan da esso derivante

Potenziare il sistema di monitoraggio degli accessi all'infrastruttura IT che supporta il SaaS, attivando un sistema di allarmi più efficiente ed efficace e fornendo report che comprovino la protezione dei dati personali e la trasparenza sulla loro gestione

Sensibilizzare sempre più il personale dedicato all'assistenza ed alla manutenzione sul tema Privacy

Queste sono solo alcune delle misure tecniche e organizzative implementate per la conformità al GDPR, che saranno costantemente verificate, monitorate ed aggiornate.

GDPR: PERCHÉ MAX APPLICATION SI È DOTATA DI UN DPO



LA FIGURA DEL DPO

Il Data Protection Officer (DPO) è una figura professionale introdotta dal GDPR (General Data Protection Regulation), il nuovo regolamento a tutela della privacy.

Si tratta di un esperto i cui doveri consistono principalmente nel sorvegliare l'osservanza del regolamento, valutare l'impatto sulla protezione dei dati, controllare che la notifica tempestiva dell'eventuale violazione dei dati nel database e la stesura della relativa documentazione di tracciamento vengano eseguite come previsto dalla normativa.

Il DPO viene nominato dal titolare dei

dati o dal responsabile del trattamento; può essere interno o esterno all'azienda, ma pur sempre autonomo e indipendente dal titolare dei dati.

È una **figura opzionale**.

Diventa obbligatoria per legge solo in tre casi:

- se il trattamento dei dati è effettuato da autorità pubblica
- se il trattamento richiede il monitoraggio regolare e sistematico su larga scala
- se il trattamento riguarda, sempre su larga scala, dati sensibili o relativi a condanne penali e reati.

Nessuno dei tre casi sopraelencati si applicano a Max Application: il volume del trattamento eseguito con il software di farmacovigilanza SafetyDrugs (di cui siamo sviluppatori) non supera le soglie minime con cui i normatori definiscono la larga scala. Quelli trattati dal nostro software rappresentano il 6% dei casi dell'area economica europea.

Al fine di incrementare la sicurezza dei dati e garantirne maggior tutela, **abbiamo comunque scelto di nominare un DPO esterno**. Ci siamo affidati alla società milanese New Consulting - Praolini Srl, nella figura di Praolini Carlo.

Il DPO nominato sarà **responsabile** per:

- la **revisione del registro dei trattamenti**, in particolare quelli previsti nei servizi di farmacovigilanza, forniti attraverso il nostro safety database SafetyDrugs
- la **revisione d'informative e nomine**
- **riesame della valutazione d'impatto**
- i **report di controllo trimestrali sull'osservanza del GDPR**
- le **relazioni semestrali** sull'attività svolta e sulla compliance al GDPR ed i relativi audit
- la **formazione** sul regolamento rivolta a delegati Privacy, amministratori di sistema e autorizzati
- la **gestione delle richieste dei clienti** in materia Privacy per l'esercizio dei loro diritti.

Le misure adottate si aggiungono a quelle precedentemente attuate con l'entrata in vigore del GDPR:

- **miglioramento generale** del controllo degli accessi e della protezione dei dati
- **prevenzione più efficace** della violazione o furto
- **più elevata trasparenza** nei confronti dei titolari dei dati

Con la nomina di un Data Protection Officer siamo certi di fornire una qualità di servizio più elevata.

TRE FUNZIONI DI SAFETYDRUGS CHE PIACCIONO AL FARMACOVIGILANTE



TRAINING A PARIGI

Siamo stati a Parigi, ospiti della sede francese di un'azienda farmaceutica multinazionale, per una sessione di training su SafetyDrugs. Nelle tre giornate abbiamo visto in dettaglio con il cliente l'intero ciclo di processo dei casi.

Sono emerse riflessioni su tre funzioni presenti nel database e strategiche nella gestione quotidiana della farmacovigilanza.

Selective Import

È una novità di SafetyDrugs che permette l'acquisizione massiva dei file HL7. Permette inoltre, prima dell'importazione, di visualizzare i contenuti più significativi, eseguire il triage e selezionare i soli casi di competenza per l'inserimento nel database. L'implementazione è stata apprezzata in quanto agevola e snellisce il carico di lavoro quotidiano degli operatori di farmacovigilanza.

Query interne al database

Consentono di identificare i casi in base alla combinazione di oltre 80 filtri. I risultati ottenuti possono essere esportati su Excel per scopo di analisi e attività di riconciliazione.



No case

Un particolare quesito emerso riguarda la gestione dei casi esclusi in quanto non di competenza e dei quali potrebbe venir



chiesto conto in fase ispettiva. SafetyDrugs prevede una finestra di testo in cui l'operatore o il responsabile di farmacovigilanza annoti un commento che giustifichi l'esclusione.

L'esperienza parigina ci ha fornito un'importante occasione per misurare la rispondenza di SafetyDrugs con un'esigenza specifica: la Francia usa una modalità di valutazione medica chiamata *Méthode française* o *Méthode Bégau*d, resa obbligatoria dai centri regionali di farmacovigilanza (CRPV). SafetyDrugs permette di imputare in modo semi automatico la valutazione finale combinando i tre criteri previsti dal metodo: *chronologiques*, *sémiologiques* e *bibliographiques*.

L'INNOVAZIONE È DI CASA AL 58° SIMPOSIO AFI



IL SIMPOSIO

Il Simposio AFI si è tenuto al palacongressi di Rimini il 6-7-8 giugno 2018 giungendo alla sua 58esima edizione. Il tema affrontato quest'anno è quello delle innovazioni tecnologiche in campo medicale.

“Trasformazioni in atto nel settore farmaceutico nell’era del digitale” è il titolo del 58° Simposio AFI in cui sono intervenuti relatori provenienti dall’Industria farmaceutica, da Istituzioni Nazionali come il Ministero della Salute, l’Agenzia del Farmaco e l’Istituto Superiore Sanità, dall’Università ed Enti di Ricerca e da Associazioni di categoria, ovvero Farmindustria, Federchimica e Assogenerici.

Le innovazioni principali hanno coinvolto:

- l'applicazione di tecnologie digitali in ogni ambito del settore farmaceutico, a partire dalla ricerca fino alla distribuzione, sia per quanto riguarda i farmaci, sia per i dispositivi medici
- lo sviluppo sempre più concentrato su prodotti ad alto valore aggiunto, quali medicinali biologici e medicinali orfani, su dispositivi medici all'avanguardia e sull'incremento di nuove tecnologie per la realizzazione di farmaci e device
- il monitoraggio dell'effetto clinico dei medicinali non solo in fase sperimentale, ma anche dopo l'immissione in commercio, al fine di un maggior miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Anche di questo ultimo punto si è parlato in una delle 13 sessioni presenti, dedicata proprio alla farmacovigilanza: "I nuovi orizzonti della farmacovigilanza in Italia ed Europa", che si è tenuta l'ultimo pomeriggio dalle 14 alle 16. I moderatori sono stati Marra (AIFA), Biffignandi (AFI-VerelPharma) e Magni (AFI-Assogenerici) che hanno trattato tematiche quali ispezioni di farmacovigilanza, nuova normativa europea, analisi del segnale, programmi di supporto per il paziente e vaccinovigilanza.

Noi di Max Application siamo stati presenti anche quest'anno con il nostro database SafetyDrugs, completamente rinnovato nella grafica, per cogliere le novità del settore e per confrontarci con esperti ed operatori di farmacovigilanza.

ATTIVITÀ ISPETTIVE: ECCO LE NOVITÀ RIVELATE DAL DR. PORCELLI DI AIFA AL 58° SIMPOSIO AFI

"I nuovi orizzonti della farmacovigilanza in Italia ed Europa" è la sessione dedicata alla farmacovigilanza tenutasi venerdì pomeriggio al 58° Simposio AFI, durante la quale sono state discusse le novità e le criticità dell'applicazione della nuova normativa europea ICH E2B R3. L'intervento del Dr. Porcelli faceva particolare riferimento alle attività ispettive e ai punti critici nelle ispezioni.

Dopo una breve introduzione della Dr.ssa Marra dell'AIFA, il primo intervento è stato appunto quello del Dr. Porcelli - Ispettore Senior GVP (Good Pharmacovigilance Practice) Area Ispezioni e Certificazioni - che ha illustrato le GVP, analizzando il

processo ispettivo e le varie sezioni di cui è composto il Verbale di Ispezione. Si parte dai contatti preliminari e dalla programmazione, fino all'annuncio dell'ispezione con tanto di programma

ispettivo allegato; si passa poi alla fase ispettiva vera e propria che si articola nella riunione di apertura, la conduzione e la riunione finale; si conclude l'ispezione con la stesura del verbale, l'invio delle CAPA (Corrective Action and Preventive Action), la loro accettazione e il report finale sull'implementazione di quelle concordate.



Ha, in seguito, fornito alcuni dati statistici dai quali è emerso che il numero totale delle ispezioni è diminuito passando dalle 16 del 2012 alle 8 del 2017 (nel 2018 al momento sono 3) per un totale di 78 ispezioni in 6 anni. Tale decremento è dovuto al fatto che un solo team ispettivo esclusivamente con personale AIFA è rimasto attualmente attivo, per via del fatto che è in fase di attuazione una task

force composta anche da ispettori europei. Dalla sua lunga esperienza il Dr. Porcelli ha rilevato una buona notizia: a fronte di un aumento delle deviazioni minori, le criticità gravi sono diminuite.

Infine il Dr. Porcelli ha risposto a domande rivoltegli dall'Industria chiarendo che i titolari di AIC devono registrare tutti i casi riferiti ai principi attivi dei medicinali, di cui detengono un'AIC nella EEA, già sottomessi a EV dalle National Competent Authorities degli Stati membri; che è loro facoltà decidere se registrare quei casi già segnalati da altri MAH, documentando e giustificando tale decisione. Vista la poca chiarezza sulle modalità di azione, l'ispettore senior ci ha rivelato che il PhV IWG (Pharmacovigilance Inspectors Working Group) ha richiesto di definire criteri chiari, in modo da poter valutare obiettivamente se gli obblighi di farmacovigilanza siano stati rispettati. Ciò è riferito a tutti i casi insorti nella EEA e per i quali i titolari di AIC non possono escludere la titolarità (GVP VI) del medicinale oggetto di segnalazione (sospetto o interagente).

A conclusione dell'intervento, la Dr.ssa Marra, moderatrice insieme al Dr. Biffignandi di VI.REL Pharma ed al Dr. Magni di Assogenerici, ha preso la parola

per sottolineare l'importanza delle ispezioni, non solo per garantire l'adeguamento normativo, ma anche quale momento formativo per le aziende ispezionate.

IL NEW EUDRAVIGILANCE SYSTEM E LE NOVITÀ RIPORTATE DALLA DR.SSA SOTTOSANTI DI AIFA AL SIMPOSIO AFI

La sessione dedicata alla farmacovigilanza "I nuovi orizzonti della farmacovigilanza in Italia ed Europa" del 58° Simposio AFI tenutasi venerdì pomeriggio, ha avuto come temi principali le novità e le criticità dell'applicazione della nuova normativa europea ICH E2B R3. La Dr.ssa Sottosanti è intervenuta facendo particolare riferimento alle attività di farmacovigilanza con le relative novità, criticità e possibili soluzioni con riferimento agli obblighi normativi.

La Dr.ssa Sottosanti dell'AIFA, che ha preso la parola dopo l'intervento del Dr. Porcelli, ha voluto subito sottolineare quanto gli ultimi anni siano stati particolarmente importanti per la farmacovigilanza poiché hanno portato un approccio organizzato, proattivo e proporzionato al rischio essenziali per la protezione del paziente e della salute pubblica.



A supporto di questi miglioramenti, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha implementato il 22 novembre 2017 il New EudraVigilance System. Ora che tutti i dati si trovano in un unico database europeo, ci si attende che questo sia in grado di supportare grandi volumi di utenti e di dati, di fornire una maggiore trasparenza nell'accesso a tutte le informazioni che riguardano il paziente e l'operatore sanitario e che riesca a creare una maggiore collaborazione con EMA e il WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC).

Si consideri che EudraVigilance detiene più di 12 milioni di reports relativi a quasi 8 milioni di casi ed a oltre 740 mila prodotti medicinali. Nel 2017 sono stati inseriti quasi 1.5 milioni di nuovi casi, di cui oltre 540 mila (37%) originati nell'EEA con un incremento del 19% sul totale e del 60% per i soli dati EEA rispetto al 2016. Questo incremento è legato ad un aumento medio mensile dei casi ed al nuovo sistema di reporting anche dei casi non seri introdotto dalle nuove regole a partire da novembre 2017. L'Italia è la quarta nazione per il numero di casi inviati dopo Germania, Francia e UK. Il numero totale dei reports inseriti direttamente dai pazienti Europei è aumentato significativamente nel 2017 superando i 90 mila casi, quasi il doppio rispetto al 2016.

La Dr.ssa Sottosanti ha ammesso che l'integrazione con il database europeo non è stata indolore. Sono state incontrate difficoltà di adeguamento dovute al fatto che il sistema italiano è basato sulla figura del responsabile di farmacovigilanza delle strutture pubbliche regionali, mentre il sistema europeo è focalizzato sulle aziende farmaceutiche e che le aziende italiane dovevano, inizialmente, integrare i casi scaricati da EV con le additional information contenute nella RNF.

Fortunatamente quest'ultimo problema è stato risolto in quanto queste informazioni vengono trasmesse regolarmente a EV dal 15 maggio 2018. Inoltre EudraVigilance lavora già nel formato ICH E2B R3, mentre la RNF è ancora in R2. Si tenga presente che in EudraVigilance sono oggi registrati 5.476 MAH per 18.970 users e 78 NCAs per 1.256 users, ma che di queste solo 49 MAHs e 9 NCAs inviano i dati in formato R3 con gateway, mentre tutti gli altri continuano ad usare il formato R2 con gateway o EVWEB.

La relatrice ha concluso spiegando quali saranno i prossimi sviluppi:

- Nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza in formato ICH E2B (R3) a partire da fine 2018
- Aggiornamento della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa
- Corsi per responsabili di farmacovigilanza e di Centri Regionali per la farmacovigilanza (CRFV)
- Potenziamento delle attività di signal management
- Ottimizzazione degli studi indipendenti di farmacovigilanza attiva.

COS'È LA VACCINOVIGILANZA?

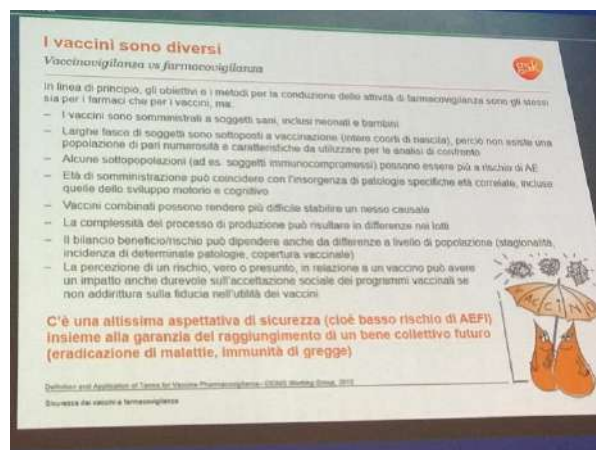
Definizione e scopo

Durante la Sessione XI del 58° Simposio AFI dedicata alla farmacovigilanza, la Dr.ssa Finizia di GSK ha illustrato in dettaglio il corretto approccio ai vaccini, tema particolarmente caldo per la presenza di un consistente gruppo di persone, in particolare di genitori, con posizioni no-VAX.

Il punto di partenza dell'intervento della Dr.ssa Finizia è stata la definizione di vaccinovigilanza, ovvero la scienza e le attività che riguardano la raccolta, valutazione, analisi e comunicazione di eventi avversi che seguono l'immunizzazione (AEFI) ed altri eventi riconducibili al vaccino o alla immunizzazione, volta alla prevenzione degli effetti indesiderati del vaccino o dell'immunizzazione.

Occorre innanzitutto sottolineare che i vaccini sono diversi dai farmaci. La vaccinovigilanza e la Farmacovigilanza condividono gli stessi obiettivi e gli stessi i metodi, ma:

- i vaccini sono somministrati a soggetti sani inclusi i bambini
- sono sottoposte a vaccinazione larghe fasce di soggetti, pertanto non si possono fare confronti non esistendo popolazioni di pari numerosità
- alcune popolazioni (e.g. soggetti immunodepressi) possono essere più a rischio, i vaccini combinati possono rendere più difficile stabilire un nesso causale
- la complessità del processo produttivo può portare a notevoli differenze nei lotti
- la percezione di un rischio vero o presunto in relazione ad un vaccino può avere un notevole impatto sull'accettazione sociale dei programmi vaccinali e sulla fiducia nell'utilità del vaccino.



I vaccini, così come i farmaci, necessitano di sorveglianza continua e stringente. La vaccinovigilanza ha lo scopo di:

- analizzare correttamente ogni singolo caso
- stabilire il nesso causale (reazione avversa vs semplice rapporto temporale)
- individuare potenziali segnali e confermarli
- individuare rischi e azioni di mitigazione
- aggiornare le informazioni di sicurezza
- fornire una comunicazione appropriata e un'informazione corretta sul profilo di beneficio-rischio dei vaccini e sulla frequenza e gravità delle AEFI.

I sistemi di analisi richiedono metodologie mirate ed una frequenza di valutazione più continua e meticolosa.

Gli attori che contribuiscono a valutare la sicurezza dei vaccini (Titolari di Autorizzazione e Autorità Regolatorie Nazionali/Internazionali, Enti/Organismi specifici di vaccinovigilanza) devono avere sistemi di collaborazione e di scambio di informazioni più rapidi ed efficaci nonché criteri comuni di classificazione e valutazione degli AEFI.

ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION (AEFI): CLASSIFICAZIONE E RACCOLTA

L'AEFI (Adverse Event Following Immunization) è un qualsiasi evento medico non voluto che si verifica dopo l'immunizzazione e che non ha necessariamente un nesso causale con l'uso del vaccino. Si definisce e classifica per causa generante:

- reazione dipendente dal vaccino: causata dal vaccino per via di una o più delle sue proprietà intrinseche (e.g. reazione ad un suo componente)
- reazione correlata ad un difetto di qualità del vaccino: causata dal vaccino e dovuta ad un difetto di produzione o del dispositivo fornito dal produttore per la somministrazione (e.g. contaminazione)
- reazione correlata ad un errore di somministrazione: causata dall'uso inappropriato del vaccino sia in termini di prescrizione che di somministrazione e perciò per sua natura prevenibile (e.g. conservazione errata, controindicazioni non osservate, errori nella ricostituzione)
- reazione correlata all'ansia: una reazione riconducibile ad ansia per la vaccinazione (e.g. svenimenti, lipotemia)

- reazione coincidente: insorta da una causa diversa da vaccino, da errore di somministrazione o da ansia, ma che avviene in un tempo vicino alla vaccinazione (e.g. insorgenza di una patologia correlata)
- fallimenti vaccinali: comparsa di malattia prevenibile con il vaccino, in soggetto vaccinato, tenendo presente il tempo di incubazione vs. tempo necessario per acquisire l'immunizzazione.

Tutte le segnalazioni da vaccino devono essere valutate sulla base di:

- informazioni sul vaccinato: storia personale/familiare, storia vaccinale, condizioni concomitanti, dettagli della vaccinazione
- informazioni sull'AEFI: grave/non grave, eventi di interesse speciale, possibilità di clusters
- informazioni sul vaccino: lotto, scadenza, composizione, caratteristiche biologiche, possibilità di difetti di produzione o di contaminazione
- informazioni sulla vaccinazione: errori di somministrazione, di conservazione, non osservanza di controindicazioni

- completezza/coerenza del caso: possibilità di coincidenza temporale o eventi legati all'ansia
- grado di attendibilità: presenza o no di conferma medica, fattori di confondimento, percepito personale del segnalatore
- possibilità di un nesso causale: attraverso l'uso di algoritmi (e.g. OMS), valutazioni cliniche (plausibilità farmacologica, eziologia alternativa, confronto con altri DB, disproporzionalità etc.).



Purtroppo, come ha evidenziato la Dr.ssa Finizia, per i vaccini esiste un'accettazione limitata di ogni potenziale rischio, in quanto lo scopo del vaccino è ridurre le malattie nella popolazione. Di conseguenza la non immediata percezione dei benefici a livello individuale risulta in una scarsa accettazione del rischio di reazioni avverse, anche solo potenziali.

ANALISI E VALIDAZIONE DEL SEGNALE

Per poter svolgere una corretta signal detection è necessario analizzare il safety database globale regolarmente ed in modo sistematico per ogni vaccino, su tutti gli AEFI raccolti con frequenza diversa a seconda del tipo di vaccino (singolo, combinato, sottoposto a monitoraggio aggiuntivo).

Una particolare attenzione deve riguardare i Designated Medical Event, ovvero eventi rari, eventi ad esito fatale e cluster di casi.

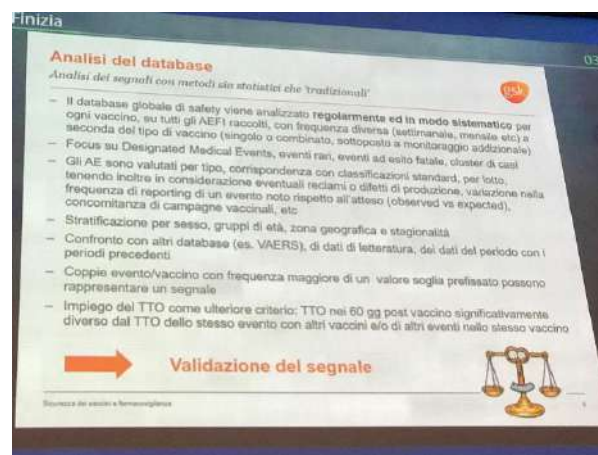
Gli eventi avversi vengono valutati per tipo, corrispondenza con classificazioni standard, per lotto, tenendo inoltre in considerazione eventuali reclami o difetti di produzione, variazione della frequenza di reporting di un evento noto rispetto all'atteso (observed vs expected), concomitanza di campagne vaccinali. I dati vengono stratificati per sesso, gruppi di età, zona geografica, stagionalità.

È importante eseguire un confronto con altri database (e.g. VAERS), per verificare i dati di letteratura e o dati di periodo.

Così come avviene per i farmaci, le coppie evento/vaccino con frequenza maggiore di un valore soglia prefissato, possono costituire un segnale. Un ulteriore criterio

per la detenzione del segnale è costituito dall'utilizzo del TTO (Time to Onset); questo criterio esamina il tempo d'insorgenza dell'evento avverso: TTO nei 60 giorni post vaccino significativamente diverso dal TTO dello stesso evento con altri vaccini e/o di altri eventi dello stesso vaccino.

Il segnale deve essere analizzato con metodi sia statistici, sia tradizionali.



La validazione del segnale è un lungo processo: dopo la ricezione dell'evento avverso, questo viene importato nel database. Si esegue, dunque, una signal detection su un campione valido e si valutano i dati e le informazioni raccolte. Nel caso in cui si riscontri un segnale significativo, si effettua una comunicazione alle autorità competenti e si adotteranno le adeguate misure correttive.

Tutto ciò che emerge dall'analisi dei segnali viene discusso in report periodici di sicurezza che rappresentano lo stato dell'arte delle conoscenze sul vaccino ed hanno come risultato l'aggiornamento continuo delle informazioni prescrittive.

Questo lavoro di vaccinovigilanza attiva continua per tutta la vita del prodotto e viene monitorato costantemente dalle autorità regolatorie che possono approvare/respingere tale report.

I report sono:

- Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER): descrive il profilo beneficio/rischio di un prodotto nella fase post-marketing e rappresenta un'analisi critica, concisa e completa della sicurezza ed efficacia rispetto a quanto noto in precedenza

- Risk Management Plan (RMP): descrive lo stato dell'arte delle conoscenze su tutti gli aspetti di un prodotto, ne descrive i rischi noti, quelli potenziali e le informazioni mancanti e mette in atto appropriati sistemi di mitigazione di tali rischi (Post-Authorization Safety Study - PASS, Safety Communications - DHPC/DIL, Regulatory actions come modifica RCP/FI, ritiro lotti etc., materiali educativi e questionari specifici per tipo di evento) relativamente al monitoraggio di reazioni rare o lotto-correlate, dell'insorgenza di malattie autoimmuni o di reazioni ad insorgenza ritardata. Gli RMP costituiscono un valido strumento proattivo per individuare sempre più precocemente i segnali di sicurezza.



UN ANNO DI ICH R3: SE NE PARLA ALL'EUROPEAN PHARMACOVIGILANCE CONGRESS



LE NUOVE REGOLE

Ad un anno dall'entrata in vigore delle ICH R3 che cosa è cambiato, quali sono state le difficoltà e quali le migliorie. Sono stati questi gli argomenti della seconda edizione dell'European Pharmacovigilance Congress, evento di cui SafetyDrugs è stato nuovamente main sponsor.

Il congresso si è tenuto il 29 e il 30 novembre 2018 a Milano, precisamente all'hotel Ritz di via Lazzaro Spallanzani 40, in zona Buenos Aires.

La prima edizione, che si era tenuta a pochi giorni di distanza dall'entrata in vigore delle ICH R3 e del nuovo database Eudravigilance, si era concentrata proprio su quelle novità; in questa

seconda edizione sono state tirate, invece, le somme discutendo le difficoltà, le sfide e i cambiamenti più significativi riscontrati da un anno a questa parte.

Tra i relatori c'erano esponenti delle maggiori aziende farmaceutiche ed i migliori esperti di farmacovigilanza europei, che hanno trattato temi che spaziano dalle conseguenze delle implementazioni del nuovo software alle tendenze ispettive e dalle modalità di rilevamento del segnale fino al processo generale di farmacovigilanza con particolare attenzione ai sistemi di qualità e di gestione del rischio. Uno specifico intervento ha riguardato, inoltre, i programmi di supporto per i pazienti (PSP).

Durante le due giornate congressuali si sono tenute 10 sessioni di dibattito i cui temi sono stati:

1. EMA – Cosa aspettarsi nell'immediato futuro
2. Aggiornamenti Eudravigilance – Esperienze raccolte dopo un anno di attuazione dei nuovi requisiti
3. Impatto dei nuovi requisiti sul processo di farmacovigilanza
4. Sistema di qualità e impatti provenienti dal nuovo Eudravigilance

5. Programma di Supporto Pazienti (PSP)
6. Gestione del segnale
7. Gestione e minimizzazione del rischio
8. Contratti e outsourcing nella farmacovigilanza
9. Digital media nella farmacovigilanza
10. Coinvolgimento del paziente per l'impostazione di più adeguate misure di minimizzazione del rischio

Non sono mancati, inoltre, occasioni per confrontarsi con altre realtà del settore farmaceutico, clinico e regolatorio e per discutere il continuo e crescente sviluppo della farmacovigilanza, grazie a tavole rotonde e pranzi di lavoro.



COSA ASPETTARSI DALL'EUROPEAN PHV CONGRESS 2018?



IL CONGRESSO

European Pharmacovigilance Congress, l'evento di 2 giorni che si è svolto a Milano il 29 e il 30 novembre 2018 fondamentale per chiarirsi ogni dubbio sulle ICH R3. Per capire come avremmo potuto sfruttare al meglio questa opportunità, abbiamo chiesto agli organizzatori dell'evento qualche anticipazione.

La preparazione dell'evento ci ha dato occasione di chiedere agli organizzatori dell'evento qualche anticipazione prima dello svolgimento. Ecco come hanno risposto alle nostre domande:

1. Cosa avete appreso dall'edizione dello scorso anno riguardo agli argomenti di maggior interesse per il pubblico?

Come atteso, l'argomento di maggior interesse in questa precisa fase storica

era stato il nuovo database EudraVigilance in quanto ci sono stati cambiamenti epocali sulle modalità di scambio dati. EudraVigilance è diventata una fonte imprescindibile di dati che, rispetto al passato, deve essere setacciata in maniera attiva dalle Aziende Farmaceutiche per scopi associati alla Signal Detection.



2. A quali domande trova risposta il partecipante?

Rispetto all'anno precedente che teneva in considerazione particolare EudraVigilance a ridosso della recentissima implementazione, questa edizione si prefigge di fornire maggiori

chiarimenti circa il reale utilizzo di EudraVigilance inteso anche quale database per scopi di Signal Detection; di far luce su quali informazioni debbano essere importate all'interno del safety database aziendale e di spiegare la gestione dei duplicati in EudraVigilance, ecc.

Tuttavia, lo scopo principale del Congresso 2018 è anche rivolto a tutte le altre tematiche che ruotano attorno alla farmacovigilanza e particolarmente quelle che sono state suscettibili di variazioni in seguito all'entrata in vigore delle nuove regolamentazioni e linee guida di buona pratica di farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practises).

3. In questo ultimo periodo si parla molto di supporto ai pazienti e di protezione dei dati. Quali sono gli interventi in agenda inerenti alle tutele?

Si parlerà di Patient Support Programmes che rappresenta uno strumento utile per fornire ai pazienti delucidazioni adeguate su come accedere ai farmaci.

Si parlerà anche di etica in farmacovigilanza alla luce del nuovo regolamento europeo in materia di privacy e verranno approfondite le implicazioni che il nuovo regolamento avrà sulla farmacovigilanza.

QUAL È LO STATO D'ANIMO DEGLI ESPERTI DEL SETTORE A UN ANNO DALLE ICH R3?



IL SENTIMENT

La partecipazione all'European Pharmacovigilance Congress 2018 di Milano, di cui siamo stati main sponsor, ci ha offerto l'occasione per percepire gli umori degli operatori del settore farmaceutico ad un anno dall'entrata in vigore delle nuove regole di farmacovigilanza. Ecco le principali considerazioni.

Lo stato d'animo del settore ad un anno dall'entrata in vigore delle ICH R3.

La nuova normativa segue logiche che mirano a una maggior collaborazione tra i Market Authorization Holders, gli Sponsor di studi clinici e le Agenzie nella sorveglianza dei farmaci.

Tuttavia il risultato è che tutti gli attori hanno subito un incremento del carico di lavoro.

Un'attività che vede impegnati i MAH è quella legata alla collaborazione con EMA per l'abbattimento in EudraVigilance dei duplicati legati al proprio prodotto. Il fine è ottenere un'analisi del segnale più attendibile. Ne sono derivati processi aziendali nuovi, ma in alcune circostanze, gli sforzi messi in atto danno la percezione che il nuovo modus operandi non abbia ottenuto una effettiva riduzione, bensì un potenziale aumento dei duplicati.

Infatti il timore di ricevere dei finding durante le ispezioni di farmacovigilanza ha indotto le aziende farmaceutiche a generare un ingiustificato sovrannumero di importazioni nel safety database aziendale, anche quando non necessario. Si è inoltre creato un over-reporting ad EMA con conseguente aumento del numero dei duplicati, come avviene per i casi scaricati da EudraVigilance da un MAH e ritrasmessi ad EMA dallo stesso MAH, anche in assenza di informazioni di follow-up).

È stato poi chiarito che non c'è l'obbligo di importare nel database aziendale tutti i casi identificati in EudraVigilance come propri, ma solo quelli riportati dalle National Competent Authorities. Sono quindi esclusi, ad esempio, quelli riportati

da altri MAH. Al titolare di AIC spetterà poi dimostrare, grazie agli appositi strumenti, di aver considerato per l'analisi del segnale anche i casi non importati.

Si è inoltre capito che solo in presenza di follow up con informazioni rilevanti è necessario ritrasmettere i casi scaricati da EudraVigilance.

Le difficoltà, i miglioramenti e le nuove esigenze che hanno coinvolto il team di farmacovigilanza

Al momento dell'implementazione delle nuove R3 c'erano diversi dubbi su come svolgere le nuove attività che emergevano.

Un lavoro che ha richiesto molto impegno è quello legato alla trasmissione elettronica. Le aziende che usano il gateway hanno dovuto affrontare le complesse attività di testing con EMA e di conseguenza definire in ambito aziendale i protocolli per testare e validare gli scambi di dati con l'Agenzia.

Peraltro gli stessi file messi a disposizione da EMA per i test presentavano problematiche che inizialmente la stessa Agenzia ignorava. Nei mesi successivi si è

reso necessario ripetere e ogni volta ridefinire i protocolli e le procedure.

D'altronde non è facile nemmeno per le farmaceutiche che usano il Web Trader. Se è vero che, nel work-load EMA accetta il vecchio formato R2, alle aziende spetta comunque il compito di convertirlo in formato R3, mettendo però in atto una serie di procedure di controllo per la verifica dei dati mancanti, la correzione ed il completamento manuale di alcuni campi prima della trasmissione definitiva ad EudraVigilance.

Dopo il rilascio è emersa l'immediata necessità di apportare correzioni al sistema. EMA è intervenuta con decine di aggiustamenti a cui sono conseguiti sforzi onerosi per le aziende costrette a riadeguare via via i processi interni.

Per fare un altro esempio, tra le migliorie apportate dalle nuove regolamentazioni, va riconosciuto che la seconda release

del GVP - module V - Risk Management Systems ha fatto chiarezza sulla scelta dei moduli da utilizzare in funzione della tipologia di prodotto.

Cosa si aspetta una farmaceutica da un buon software di farmacovigilanza

Tutte le aziende hanno bisogno di rendere più efficienti ed efficaci i loro processi riducendo gli sforzi, le risorse e dunque i costi. Un software di farmacovigilanza innanzi tutto dovrebbe alleggerire il lavoro degli operatori risparmiandoli dai controlli intermedi sul corretto popolamento dei dati in EudraVigilance. Inoltre dovrebbe supportare e facilitare la verifica degli output di EudraVigilance ed il confronto con i propri per garantire un'analisi del segnale completa ed affidabile.



BREXIT, PRIVACY, SOCIAL MEDIA E ALTRI TEMI DI CUI SI È PARLATO ALL'EU PHV CONGRESS 2018



IL CONGRESSO

Due giornate di seminario, 12 temi di approfondimento, 25 relatori, 140 visitatori. Questi i numeri della seconda edizione di European Pharmacovigilance Congress 2018.

Abbiamo estrapolato i concetti che consideriamo più interessanti per i nostri lettori.

1. Aggiornamenti di Eudravigilance e conoscenze guadagnate in un anno di implementazione delle nuove regole

Calin Lungu, EudraVigilance e XEVMPD Trainer form EMA e CEO di DDCS, ha elencato alcuni consigli pratici per la gestione dei casi emersi dalla prima sessione.

Uno su tutti: è bene impostare una data di download che includa i tre giorni

precedenti all'ultima data disponibile. È un'azione che preserva dal download di duplicati e risparmia dallo scaricare un caso contenente un errore che verrà corretto il giorno dopo.

Calin ha inoltre chiarito che il day zero - così viene definita la data da cui dovrebbero partire le deadlines per lo scambio dati - è un concetto non riconosciuto da EMA, ma oggetto di un accordo che le aziende farmaceutiche dovrebbero definire con una procedura operativa standard interna (SOP) e concordare con i partner (SDEA - Safety Data Exchange Agreement).

Françoise Dumas Sillan, Vice President e Head Global QPPV office di Pfizer, partecipante alla pilot phase, ha fornito i numeri dei casi scaricati dalla società: 18mila al mese. Di essi ben il 65% invalid. Ha inoltre descritto - con toni critici - la lentezza della risoluzione di alcuni problemi tecnici dei software di Eudravigilance.

Paolo Porcelli, Ispettore Senior GVP e Ufficio Attività Ispettive e Certificazioni di AIFA, ha fornito i dati emersi dalle ispezioni. L'area più critica è risultata la signal detection. In aumento i finding sui sistemi informatici per la farmacovigilanza in particolare sulla qualità del database, il data missing, validation e mancanza di confronti su

download e transmission rispetto al cartaceo.



2. Signal Management

Relatori della sessione sulla signal detection sono stati Glyn Belcher, esperto in Signal Detection e Risk Management di PV Consultancy Ltd e Mircea Ciuca, Global Head Medical e Clinical Drug Safety di Vifor Pharma, eRMR.

Il primo ha fornito alcuni suggerimenti per ottimizzare l'analisi del segnale, come, per esempio, adeguarne la frequenza al volume dei casi mensili ricevuti: le aziende con più di 30 dovrebbero eseguirla mensilmente, mentre coloro che ne registrano meno possono svolgerla anche ogni 3/6 mesi. Ha sottolineato, inoltre, l'importanza della comunicazione tra i vari attori coinvolti nella farmacovigilanza, ovvero tra gli esperti di case processing, gli esperti di risk management e gli esperti di signal detection. Una calorosa raccomandazione è quella di non usare gli indicatori di disproporzionalità, utili

per analisi statistiche, come verità assoluta, ma di eseguire sempre anche la revisione manuale sul singolo caso per la valutazione qualitativa.

Il secondo relatore ha fatto un excursus sugli impegni dei MAH in base alle GVP, ricordando, ad esempio, l'obbligo di accedere a Eudravigilance, d'investire su personale dedicato al signal management opportunamente formato e di adattare SDEA e procedure interne ai nuovi requisiti.

3. PV Quality System e impatti dei nuovi requisiti di Eudravigilance

In questa sessione Françoise Dumas Sillan, Vice President, Head Global QPPV office di Pfizer, ha definito il ruolo, i compiti e le responsabilità della figura del QPPV definendolo come il contatto principale per qualsiasi Agenzia Regolatoria a garanzia della qualità ed efficienza dei processi di farmacovigilanza aziendale e della sorveglianza della gestione del rischio. I requisiti degli EU QPPV dovrebbero essere conformi a quelli dei QPPV globali, in quanto sempre più Paesi al di fuori dell'UE richiedono ai titolari di AIC di nominare un QPPV operante a livello locale e alcuni Paesi extra UE hanno integrato i requisiti delle EU GVP con quelli delle proprie linee guide. Mentre l'EU QPPV non ha responsabilità legali al di

fuori dei territori europei, il suo ruolo è globalizzato per sostenere i QPPV regionali e nazionali in tutto il mondo, garantendo la conformità con i loro requisiti locali. Ciò è ottenuto attraverso le attività dei QPPV Councils coordinati dal QPPV Compliance Office.



Jorgen Matz, Head of Global Pharmacovigilance e Drug Safety di InsudPharma, ha parlato del Pharmacovigilance System Master File descrivendone gli obiettivi ed elencandone le principali sfide, come, per esempio, la mancanza di chiarezza sulle responsabilità e deleghe dei QPPV (Annex A), sulla descrizione della struttura organizzativa e sull'approccio dell'audit e di tutto ciò che ne consegue. Quelle che comportano maggiori non compliance riguardano, tuttavia, i rapporti che avvengono al di fuori dell'UE, in primis l'esaustiva descrizione degli accordi contrattuali con i partner.

A conclusione della terza sessione Jose Alberto Ayala Ortiz, CEO di PVpharm, EU QPPV e trainer di EudraVigilance EVWeb-

XEVMPD, ha fatto una panoramica sui punti fondamentali del Quality System e dei passi che i MAH devono mettere in atto per conseguirlo. Inoltre ha messo in evidenza i cambiamenti seguiti al 22 novembre 2017 e i punti incerti, ovvero l'implementazione della ISO IDMP OMS e la definizione degli accordi post Brexit.

4. La brexit e gli impatti sulla farmacovigilanza

Glyn Belcher ha fatto anche un intervento riguardante la Brexit, dichiarando che l'uscita della Gran Bretagna dall'Europa oltre al clima d'incertezza porterà non pochi problemi, uno fra tutti relativo al trasferimento della sede di EMA che potrebbe comportare disagi e ritardi nei processi.

Inoltre, gli EU QPPV non potranno più risiedere nel Regno Unito, il quale a sua volta impone che i propri QPPV risiedano all'interno dei confini nazionali. Altra questione riguarda le autorizzazioni alle immissioni in commercio in quanto i farmaci approvati centralmente dovranno avere una specifica AIC per il mercato britannico, così come le aziende titolari dovranno avere sede e persona di riferimento in UK.

Ha evidenziato che le ispezioni ed i findings provenienti dal Regno Unito non saranno più accettati nel territorio

europeo. Ci sarà comunque un periodo di transizione che durerà fino a fine 2020, data di effettiva uscita dall'Europa, durante il quale i regolamenti ed i processi di farmacovigilanza rimarranno invariati.



5. L'etica in farmacovigilanza

La farmacovigilanza ha come scopo finale la salute pubblica. Mira a massimizzare il benessere sociale, bilanciando le libertà individuali con risultati positivi per la salute pubblica, e incide sulla giustizia sociale, promuovendo la buona salute per chiunque e limitando le disuguaglianze ingiuste.

Queste le affermazioni di Damon Green, Medical Safety Surveillance Officer di Emergent BioSolutions e Former Medical Officer in FDA (CBER and CDER), che hanno scaturito necessità di approfondire il concetto; alla domanda se il maggior accesso dei pazienti alle informazioni abbia aumentato la loro

sicurezza, ha risposto che ha di fatto complicato le cose: i pazienti subiscono l'influenza della pubblicità che promuove maggiormente i benefici di un farmaco, rispetto ai possibili rischi che vengono invece citati troppo velocemente. I pazienti quindi non li percepiscono a pieno e proiettano sul farmaco aspettative molto alte.

6. Patient Support Programmes

Phillipp Eichorn, Senior Director e Worldwide Safety and Regulatory di Pfizer, ha spiegato in dettaglio cosa sia un programma di supporto al paziente (PSP) e un programma di ricerca di mercato (MRP). Definendo, in base al modulo VI delle GVP, il primo come un sistema organizzato in cui il titolare dell'AIC riceve e raccoglie informazioni relative all'uso dei suoi medicinali e il secondo come un programma di raccolta, registrazione e analisi di dati rilevanti per il marketing e lo sviluppo del business di un farmaco (per esempio un sondaggio per capire come mai i pazienti passino a un farmaco concorrente). Queste raccolte di dati sono utili, oltre allo scopo preposto, anche per fare una valutazione del segnale ancora più accurata. È sempre bene però stare attenti alle under o over-reporting che potrebbero "sporcare" il risultato finale.



Raquel Martinez Manager ed EMEA Pharmacovigilance Agreements di Baxter S.L ha invece consigliato di dettagliare il più minuziosamente contratti e accordi con terze parti che svolgono attività di PSP e/o MRP. Infatti alcuni findings comuni durante le ispezioni su PSP e MRP riguardano un'assenza o un'inappropriatezza degli accordi in merito alla raccolta degli eventi avversi, un deficit del processo di riconciliazione e una mancanza da parte dei MAH di monitoraggio del fornitore che esegue PSP/MRP. Si raccomanda, inoltre, di fare una formazione più approfondita a tutte le persone coinvolte, sia all'interno dell'azienda, sia all'interno dell'organizzazione del fornitore.

7. Terapie avanzate

Quello delle terapie avanzate è un importante tema che è stato toccato da David Chonzi, Vice President e Head of Patient Safety and Pharmacovigilance di Kite Pharma, portando l'esempio di Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell

therapy, un nuovo approccio immunoterapeutico che implica l'ingegnerizzazione delle cellule immunitarie del paziente. Dalla terapia sono stati riscontrati alcuni rischi che sono ora sotto sorveglianza. A tal fine in USA ed EU sono stati previsti dei registri postmarketing dove annotare tutti i dati relativi alla sicurezza e alla minimizzazione del rischio su pazienti che devono essere seguiti per un minimo di 15 anni.

8. Gestione e minimizzazione del rischio

Sono stati quattro i relatori di questa sessione: Doris Irene Stenver, Chief Medical Officer della Danish Medicines Agency e membro del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) e di EMA; Glyn Belcher; Fabio de Gregorio, Vice President, Head of Drug Safety Europe ed EU QPPV di Shionogi e Gian Nicola Castiglione, Director Global Pharmacovigilance ed EU QPPV di Chiesi Farmaceutici S.p.A.. Hanno informato la platea sulle attività del PRAC, su come compilare un Risk Management Plan di successo, su quali siano gli obiettivi e i requisiti del PASS (Post Authorization Safety Study) e infine su come strutturare il testo e il processo che deve fare la safety communication con interessanti consigli pratici circa l'editing e le

traduzioni nelle lingue locali.

9. Contratti per l'outsourcing della farmacovigilanza

Sono sempre più numerose le aziende che devono appoggiarsi ai servizi di farmacovigilanza esterni. Dopo una vendor selection appropriata, è bene definire, fra le altre cose, i KPI, il personale addetto, gli strumenti utilizzati, le deadlines e le esigenze di entrambe le parti. I contratti di outsourcing devono essere i più minuziosi possibile, data l'assenza di linee guida ufficiali, e per tanto le aziende farmaceutiche devono tutelarsi per evitare di incorrere in non conformità di reporting regolatoria. Questi i consigli di Raquel Martinez, Manager / EMEA Pharmacovigilance Agreements di Baxter S.L, e Giovanni Furlan, Safety Risk Lead e direttore di Pfizer.



10. Digital Media on Pharmacovigilance

Davide Bottalico, Digital Healthcare & Innovation Director di Takeda Italia, con Valentina Mancini, Associate Director Pharmacovigilance, Deputy European Qualified Person di Shionogi, hanno fatto un simpatico intervento riguardo il rapporto tra digital media e farmacovigilanza. Secondo le GVP è obbligatorio raccogliere AE provenienti da qualunque fonte, social media e servizi di messaggistica compresi. Hanno dunque esposto la difficoltà di ottemperare a questo compito contrapponendo regolamentazioni e



possibili nuove tecnologie per aiutare questo processo. Ne è un esempio la creazione di un algoritmo apposito per raccogliere segnalazioni di eventi avversi sui social, le quali dovranno comunque essere monitorate e gestite da skillato personale dedicato.

11. La privacy in farmacovigilanza

Qual è l'impatto del GDPR sulla farmacovigilanza? Ne ha parlato Filippo Cerruti, Country Counsel d'Italia e Grecia

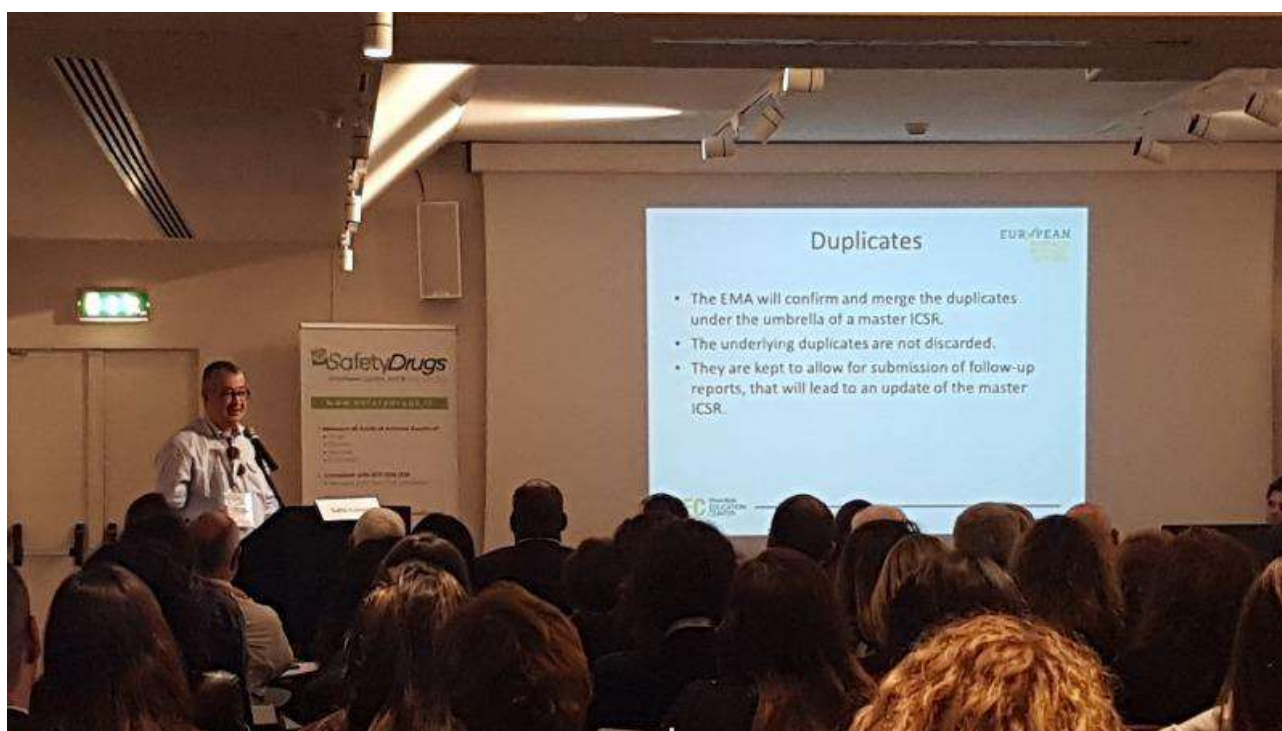
di Amgen, spiegando che se è vero che il consenso al trattamento dati sta alla base della legge sulla privacy, non sempre è possibile ottenerlo. Tuttavia se si tratta di informazioni riguardanti la sicurezza sui farmaci che quindi impattano sulla salute pubblica, la mancata autorizzazione viene soprasseduta a favore del benessere comune.

12. Coinvolgimento del paziente per le misure di minimizzazione del rischio

Mario Bertazzoli Direttore e Group Head of Drug Safety e Reference Physician to EU QPPV in Helsinn Healthcare SA, e Paola Kruger, Patient Expert, EUPATI Fellow EUPATI Italia, sono i relatori dell'ultima sessione. Entrambi hanno evidenziato che le segnalazioni non serie devono essere sempre prese in considerazione dai MAH. Dal punto di vista clinico, queste, infatti, concorrono alla corretta definizione del dosaggio, mentre dal punto di vista dei pazienti aiutano nella generazione di un farmaco che garantirà loro una qualità di vita migliore.

In qualità di sponsor ringraziamo per la calorosa accoglienza degli organizzatori, per l'impeccabile conduzione delle due giornate e non ultimo per l'eccellente qualità e attualità degli argomenti trattati.

TROPPI DUPLICATI? 8 CONSIGLI UTILI PER EVITARLI



La preparazione dell'European PhV Congress 2018, ci ha dato l'occasione per ascoltare interessanti dibattiti su diversi argomenti inerenti alla farmacovigilanza. Uno fra tutti che ci ha colpito in particolar modo è stato quello di Calin Lungu. Durante il suo intervento, intitolato "EVDAS and Eudravigilance updates", ha fornito preziose indicazioni pratiche riguardo la gestione dei casi.

Ecco 8 utili suggerimenti per evitare la creazione di duplicati:

- non inviare acknowledgement di ICSR scaricati da EudraVigilance: gli acknowledgement devono essere inviati solo per casi fisicamente ricevuti in azienda
- non rimandare casi a EudraVigilance di National Competent Authorities, a meno che non siano state ricevute ulteriori informazioni di rilievo

- non ritrasmettere a EudraVigilance casi provenienti da altri MAH, anche se non si è d'accordo con il loro assessment
- non rimandare a EudraVigilance MLM report, a meno che non si abbia contattato la fonte primaria e si abbiano ottenuto ulteriori informazioni
- non trasmettere nullification per quei casi già sottomessi a EudraVigilance da altre organizzazioni
- non rinviare a EudraVigilance casi scaricati in cui la reazione sospetta è stata aggiornata da "non grave" a "grave"
- non ritrasmettere gli ICSR scaricati da EudraVigilance, a meno che l'organizzazione mittente non abbia ricevuto nuove informazioni dalla fonte primaria qualificata per la sottomissione dei follow-up
- impostare una data di download che includa i 3 giorni precedenti all'ultima data disponibile, in quanto EudraVigilance entra in pausa dopo le 6 p.m. UK time e i casi contenenti errori riguardanti soprattutto il nome del farmaco devono intraprendere un percorso di ricodifica manuale che

può durare anche 2-3 giorni



Per l'Italia è stato, inoltre, sottolineato che:

- eventuali informazioni aggiuntive raccolte nel database di AIFA verranno incluse nel narrative del caso e saranno quindi disponibili in futuro anche in EudraVigilance. Evitare dunque di inviare a EudraVigilance follow-up contenenti queste informazioni
- durante la trasmissione dei casi da AIFA ad EudraVigilance ci sono ancora alcuni dati che non si associano al formato ICH E2B (R2), per esempio errori terapeutici, luogo di vaccinazione, uso di altre sostanze come integratori alimentari. Queste informazioni sono rese disponibili localmente da AIFA per il download in modo che i MAH possano registrarle.

Per la Francia è utile sapere che:

- l'ANSM ha annunciato che l'imputabilità francese è non più obbligatorio per i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ma le GVP francesi lo richiedono.

In conclusione, durante la tavola rotonda in cui i MAH si sono confrontati sulle modalità di download e gestione dei duplicati, Calin è intervenuto su un punto

che desta ancora grande apprensione e incertezza tra gli operatori: come calcolare il day zero. Il trainer di EMA ha chiarito che il day zero è un concetto non riconosciuto da EMA. La data da cui dovrebbe partire il conteggio delle deadlines per lo scambio dati è infatti oggetto di un accordo che le aziende farmaceutiche devono definire con una procedura operativa standard interna (SOP) e concordare attentamente con i partner (SDEA - Safety Data Exchange Agreement).



LA FARMACOVIGILANZA NELL'ERA DEI SOCIAL MEDIA



I social media fanno parte della nostra quotidianità: possono influenzare anche il settore della farmacovigilanza?

Questo il tema di un vivace dibattito all'European Pharmacovigilance Congress tra il Dr. Davide Bottalico, Digital Healthcare and Innovation Director di Takeda Italia, e la Dr.ssa Valentina Mancini, Associate Director Pharmacovigilance e Deputy EU-QPPV di Shionogi. Ecco gli argomenti del loro intervento.

Social listening

Le GVP affermano che deve essere riportato ogni evento avverso proveniente da qualunque fonte. Se ne deduce, dunque, che i social media e servizi di messaggistica siano compresi. Al giorno d'oggi le persone parlano liberamente sui canali social e diventa quindi necessario, fare del social listening, ovvero ascoltare il sentiment online. Si possono, infatti, trovare informazioni utili

anche ai fini della farmacovigilanza dalle discussioni su eventi avversi.

Dashboard analytics

Intercettare post o frammenti di conversazioni utili alla farmacovigilanza non risulta, tuttavia, così semplice. A tal fine stanno nascendo nuove tecnologie, come l'Automatic Social Listening, basato su un algoritmo in grado di estrarre le informazioni appena pubblicate. Anche lo sviluppo di questi strumenti diventa, però, sempre più difficoltoso per via del continuo evolversi dei social media, che tendono a proporre una durata dei post più breve con contenuti il più possibile in tempo reale.

Enterprise social networks

Altro evolversi dei social media riguarda le aziende: sono sempre di più, infatti, i social network dedicati alla comunicazione interna aziendale, come per esempio Yammer. Nelle farmaceutiche, dove i dipendenti hanno la responsabilità di riportare i propri eventi avversi, l'utilizzo del social può avere uno scopo ancora più elevato, ma è bene ricordare che l'aver condiviso una certa informazione su tale canale non comporta l'aver ottemperato all'attività di reporting.

App

L'utilizzo di app di terze parti rappresenta una soluzione valida per la raccolta di eventi avversi riportati in conversazioni social. Tuttavia è necessario gestire questioni relative alla privacy: nelle condizioni d'uso devono essere previste clausole che informino l'utente riguardo il possibile trasferimento dei dati alla farmaceutica. Inoltre, nel caso in cui lo user sia un Health Care Professional, deve essere consapevole che potrebbe essere contattato per FU da parte dell'azienda farmaceutica.



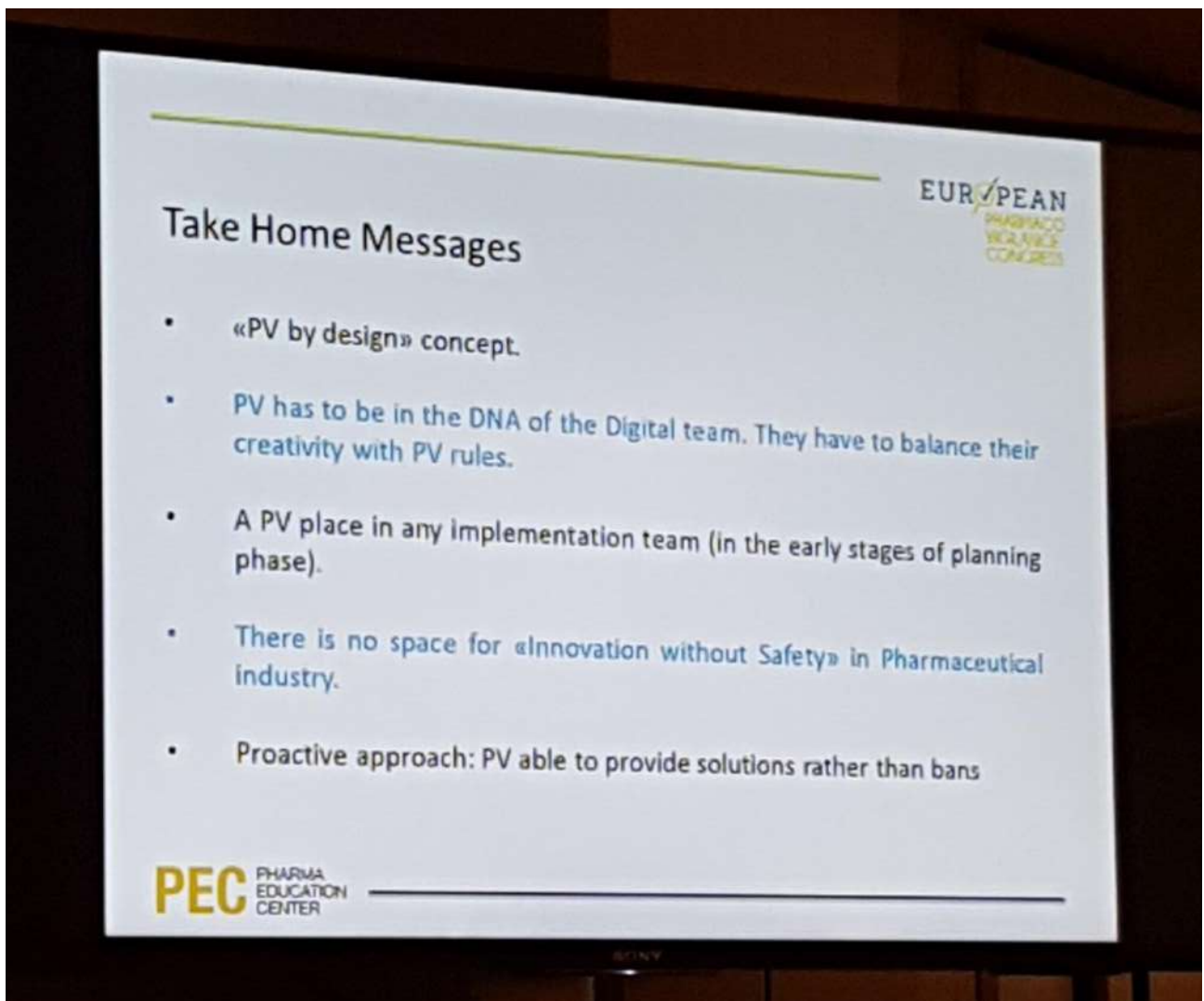
Chatbot

Sempre più diffusi sono i chatbot, servizi di messaggistica online automatizzati per fornire assistenza 24 ore su 24, 7 giorni su 7. Essendo completamente tracciati, è possibile condurvi un'attività di screening per la farmacovigilanza e, nel caso in cui la quantità di dati della conversazione fosse troppo grande, si possono utilizzare

strumenti di ricerca automatizzati o sfruttare algoritmi in grado di riconoscere un AE e altre informazioni utili. Per un uso consapevole dei chatbot è necessario sia un disclaimer che ricordi all'utente che sta chattando con un automatismo, sia un messaggio che fornisca il contatto di riferimento per la farmacovigilanza.

In conclusione le nuove tecnologie consentono certamente un'efficienza maggiore nella raccolta degli eventi avversi. Tuttavia il carico di lavoro del

team di farmacovigilanza è aumentato dato l'incremento d'informazioni, che seppur raccolte dai social network tramite app, chatbot e algoritmi, devono comunque essere ricondotte a una presenza umana esperta per un'analisi approfondita. Sebbene la sinergia tra innovazione tecnologica e farmacovigilanza abbia fatto passi da gigante, il digital team deve avere la farmacovigilanza nel suo DNA, in modo da bilanciare creatività digitale con le regole di farmacovigilanza.





 **Safety***Drugs*
PHARMACOVIGILANCE SOLUTIONS