



IL SERVIZIO MEDICAL LITERATURE MONITORING DI EMA: L'IMPATTO SULLE ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA DEI TITOLARI DI AIC

EMA Medical Literature Monitoring service: the impact on Pharmacovigilance activities of Marketing Authorization Holders

Floriana Parla, Chiara Godina, Grazia Maria Legnani, Elena Angeli, Gabriele Brunetti
IBSA Institute Biochimique S.A., R&D Scientific Division, Pharmacovigilance Unit, Lugano, Switzerland

Keywords

Literature
MLM service
ICSRs research

Abstract

Background The scientific and medical literature is a significant source of information for monitoring the safety profile and the risk-benefit balance of medicinal products. To improve safety monitoring of active substances and simplify pharmacovigilance activities for companies, European Medicine Agency (EMA), through Medical Literature Monitoring (MLM) service, has become responsible for monitoring selected medical literature for reports of suspected adverse drug reactions related to certain active substances of medicines authorized in the European Union.

Aims To evaluate the effects of MLM-service, highlighting its benefits and limits and its impact on the daily pharmacovigilance activities.

Methods Description of the process of literature screening conducted by the EMA provider and the consequential management activities implemented by Marketing Authorization Holder (MAH) after the introduction of MLM service.

Results The introduction of the new system has changed the Company's approach toward the literature monitoring, resulting in a more difficult management of this activity with scarce advantages with respect to the expectations.

Introduzione

La farmacovigilanza è l'insieme delle attività atte alla raccolta e al continuo monitoraggio dei dati di sicurezza sull'uso dei farmaci presenti sul mercato. L'obiettivo della farmacovigilanza è quello di valutare il rapporto beneficio/rischio dei medicinali nel loro ciclo di vita con diverse metodologie. In breve, attraverso la raccolta, la valutazione e la processazione delle informazioni riguardanti gli effetti potenzialmente associati ad un trattamento farmacologico, si cerca di migliorare la conoscenza e l'uso dei farmaci presenti sul mercato. Infatti, negli studi clinici condotti prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le condizioni di uso del farmaco differiscono notevolmente da quelle della pratica clinica. Gli studi clinici sono limitati nel tempo e i pazienti selezionati sono spesso limitati nel numero; inoltre, non sono disponibili le informazioni relative alle reazioni avverse associate alle forme di tossicità cronica e all'uso del farmaco in popolazioni speciali (bambini, anziani e donne in gravidanza), nonché le interazioni con altri prodotti medicinali o alimenti.

Corrispondenza: Floriana Parla. E-mail: florianaparla16@gmail.com

Per tale motivo è fondamentale creare un sistema di raccolta dei dati relativi alla sicurezza dei prodotti farmaceutici, ottenuti da svariate fonti. La segnalazione spontanea di sospette ADR (*Adverse Drug Reactions*) gioca un ruolo particolarmente importante e risulta una fonte di informazione per le attività di farmacovigilanza, in quanto permette di individuare potenziali segnali di avvertimento riguardanti l'utilizzo dei farmaci disponibili sul mercato.

La farmacovigilanza coinvolge, a diversi livelli, tutta la comunità: i pazienti, i medici, gli operatori sanitari, le aziende farmaceutiche e le istituzioni accademiche, inoltre, la segnalazione può provenire non solo dalle strutture sanitarie ma anche dai cittadini stessi. Altre fonti sono rappresentate dai rapporti periodici generati dalle aziende farmaceutiche e relativi ai prodotti medicinali da loro commercializzati, da studi di farmaco-epidemiologia, dalla letteratura scientifica. In particolare, la letteratura medico-scientifica è una importante fonte di informazione per il monitoraggio del profilo di sicurezza e del rapporto beneficio-rischio di un farmaco nel post-marketing, in quanto permette l'identificazione di eventuali segnali di sicurezza o nuovi potenziali rischi su un determinato prodotto medicinale.

Con riferimento alle linee guida GVP (*Good Pharmacovigilance Practices*) VI (sezione B.1.1.2) relative ai "*Literature reports*" e riguardanti la gestione del reporting delle reazioni avverse ai farmaci, viene richiesto ai MAH (*Marketing Authorization Holder*) di monitorare la letteratura medico-scientifica e di notificare i casi singoli di reazioni avverse relative ai farmaci di cui sono gli *owner* in EEA (*European Economic Area*) [1].

Pertanto, sono tenuti a monitorare con periodicità settimanale le eventuali pubblicazioni scientifiche, attraverso una revisione sistematica delle banche dati prese come riferimento. In particolare, il MAH deve garantire che la revisione della letteratura venga eseguita attraverso l'uso di banche dati che forniscano la massima copertura e deve disporre di procedure adeguate per garantire il monitoraggio delle riviste locali nazionali. Al fine di migliorare il monitoraggio della sicurezza dei farmaci e semplificare le attività di farmacovigilanza aziendali, la legislazione europea in materia di Farmacovigilanza, in riferimento all' Articolo 27 del Regolamento (EU) N. 1235/2010 del Parlamento Europeo, ha affidato all'EMA (*European Medicine Agency*) la responsabilità del controllo di selezionate riviste medico-scientifiche, per una definita lista di principi attivi. Inoltre è stata affidata ad EMA l'attività di inserimento nel database europeo Eudravigilance (EV) dei rapporti individuali di sicurezza (ICSR) identificati durante le attività di *screening*. Quindi, nel luglio del 2015 viene attivato il servizio MLM (*Monitoring Medical Literature*) il quale, nel settembre del 2015, viene esteso ad un numero maggiore di gruppi e sostanze attive. Esso è gestito da un fornitore, nominato da EMA, che ha la responsabilità dell'intero servizio.

Scopo del progetto

L'obiettivo del progetto è stato quello di analizzare il servizio MLM, evidenziandone i benefici e i limiti. In particolare è stato valutato se, e in che misura, MLM ha migliorato la qualità del monitoraggio globale della letteratura e se, e in che misura, esso ha facilitato la revisione periodica delle riviste scientifiche e di tutte le attività di farmacovigilanza ad essa connesse, di cui il MAH è responsabile.

Metodi

L'impatto del Servizio MLM sulle attività di Farmacovigilanza, è stato valutato attraverso:

- La descrizione del processo di *screening* delle fonti di letteratura disponibili;
- La descrizione delle attività che il MAH ha implementato, al fine di allinearsi alla nuova gestione della letteratura.

Processo di screening della letteratura da parte di EMA

L'obiettivo del Servizio MLM è quello di migliorare, attraverso il monitoraggio centralizzato della letteratura, la qualità e la coerenza dei dati riportati in EV, riducendo l'eventuale rischio di duplicati. MLM nasce con l'obiettivo di facilitare la revisione della letteratura per una lista di sostanze definita e pubblicata da EMA. In riferimento a ciò, EMA ha anche fornito l'elenco delle riviste scientifiche monitorate. Ogni nuovo

caso associato a una o più sospette reazioni avverse ad un farmaco, è reso disponibile ai MAH attraverso EV. Ne consegue che, ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2010/84/UE, non è più richiesto ai MAH, l'invio ad EV di casi associati alle sostanze medicinali incluse nella lista di EMA e identificati nelle riviste scientifiche monitorate.

Quali sostanze?

EMA ha pubblicato una lista di 300 gruppi di sostanze attive (inclusi sali, esteri e combinazioni) e di 100 erbe medicinali. Le 400 sostanze attive sono state selezionate in base al maggiore numero di autorizzazioni all'immissione in commercio nell'Unione Europea e riportate da ogni MAH in XEVMPD (*Extended Medicinal Product Dictionary*) in accordo all'articolo 57 del Regolamento 726/2004.

Al fine di allinearsi con le disposizioni del Regolamento 1235/2010/EC e con la Direttiva Europea del 2010/84/EU, le aziende farmaceutiche devono garantire il mantenimento del dizionario XEVMPD e a tal fine hanno la responsabilità di inserire e aggiornare le informazioni sui propri prodotti medicinali autorizzati in EEA. La lista di sostanze ed erbe medicinali soggette al monitoraggio è pubblicata nel sito web di EMA nella sezione dedicata "*MLM Substance and Herbal Substance Groups*" ed è revisionata annualmente. Le aziende hanno così la possibilità di controllare e verificare se i principi attivi di loro competenza sono soggetti o meno alle attività di monitoraggio di EMA.

Quali Fonti?

I database utilizzati per la ricerca di letteratura sono elencati in un documento disponibile sul sito web dell'EMA nella sezione "*Description of the Journal / Reference databases*". EMBASE e EBSCO sono i due database sottoposti regolarmente a *screening* da EMA. EMBASE è un ampio database di riferimento biomedico, completo, indicizzato e ampiamente utilizzato. Esso viene aggiornato quotidianamente e copre la letteratura dei paesi SEE e non SEE (Spazio Economico Europeo). EMBASE contiene oltre 28 milioni di risultati ottenuti da oltre 8400 riviste pubblicate dal 1947 ad oggi. Il secondo database è EBSCO che offre una vasta gamma di testi completi. Esso copre un ampio spettro di informazioni farmaceutiche, attingendo da oltre 800 riviste farmaceutiche, mediche e salutistiche, ma anche riviste riguardanti trattamenti alternativi, sulla base delle registrazioni bibliografiche provenienti da quasi 600 riviste [2].

Monitoraggio e gestione del processo

Il processo di monitoraggio dell'Agenzia include la ricerca, lo *screening*, la revisione e la valutazione degli articoli e la conseguente gestione degli ICSR (*Individual Case Safety Reports*) potenziali e/o confermati nonché la gestione di possibili *follow-up*, la valutazione della qualità dei report e l'eventuale interazione con le parti interessate (*stakeholder*). In particolare lo *screening* della letteratura è eseguito per identificare i *case report* riferiti a:

- ADR originate da report spontanei o sollecitati;
- situazioni speciali (gravidanza, allattamento, uso *off-label*, misuso, abuso, overdose, uso in pediatria, medication errors ed esposizione occupazionale);
- mancanza di efficacia;
- ADR associate a difetti di qualità o prodotti contraffatti;
- trasmissione di agenti infettivi.

La ricerca viene effettuata per tutte le sospette reazioni avverse gravi verificatesi in EEA e extra EEA e per le sospette reazioni avverse non gravi occorse in EEA.

Tutte le fonti devono essere verificate per confermare che siano soddisfatti i 4 criteri minimi necessari per considerare un caso valido. Infatti, in accordo alle GVP, un caso è considerato valido quando sono presenti almeno le seguenti informazioni:

- un paziente identificabile, escludendo tutti i risultati in cui non sono disponibili le iniziali, il sesso, la data di nascita ed età o gruppo di età o numero identificativo del paziente;
- uno o più sostanze sospette/interagenti o prodotti medicinali soggetti al monitoraggio (in accordo all'Articolo 27 del Regolamento Europeo No 726/2004);
- uno o più reporter identificabili;
- uno o più sospette reazioni avverse incluse le situazioni speciali.

Il servizio MLM ha inoltre identificato una lista di criteri di esclusione/inclusione oltre ai 4 criteri minimi, sopra descritti:

- informazioni sulla tipologia di report: l'Agenzia, infatti, esclude gli ICSR provenienti dai database delle Autorità Competenti Europee (NCA) e non gestisce i risultati di letteratura riferiti a studi interventistici o a studi condotti su dati aggregati;
- la causalità tra sostanza e l'AE (*Adverse Event*): se il caso è riportato come non correlato, EMA effettua una sua valutazione e, qualora venga confermata la mancanza di nesso di correlazione tra evento e principio attivo, allora il risultato viene escluso;
- la determinazione della gravità delle ADR: EMA valuta se l'AE è grave o non grave. I risultati, che non vengono qualificati per l'inserimento in EV sono archiviati nella sezione "gruppo di esclusione" con il relativo criterio di esclusione; viceversa, i risultati qualificati per l'inserimento in EV (ICSR potenziali) vengono raccolti nel "gruppo di inclusione" e valutati per verificare l'esistenza di duplicati (ICSR confermati).

EMA rende disponibile sul proprio sito web, l'excel denominato "*MLM Results*" che riporta tutti i risultati delle ricerche condotte e l'elenco degli articoli che sono stati sottoposti a *screening* su base giornaliera [3].

Publicazione dei risultati della ricerca in Eudravigilance

Una volta confermato, il caso viene processato in EV (**Figura 1**) con queste tempistiche:

- entro 7 giorni dal *day zero*, se grave;
- entro 21 giorni dal *day zero*, se non grave.

Il *day zero* è la data in cui il fornitore del servizio MLM viene a conoscenza delle informazioni minime perché un caso possa considerarsi valido).

Il caso viene trasmesso alle NCA il giorno successivo ed è disponibile al MAH attraverso EV. L'articolo letterario di riferimento non viene messo a disposizione da EMA ma, qualora il MAH lo reputasse necessario, sarà esso stesso a procurarsi il lavoro scientifico, per conto proprio.

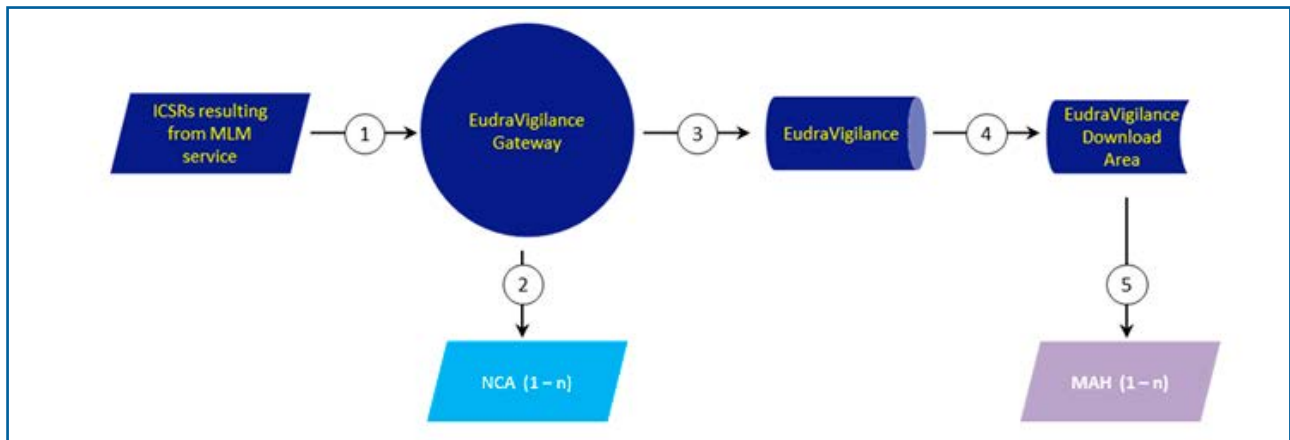


Figura 1 - Processo di trasmissione elettronica degli *Individual Case Safety report*

Tutte le informazioni devono essere riportate utilizzando il Formato E2B (R2). Il formato E2B è lo standard internazionale per l'armonizzazione dello scambio di informazioni e viene utilizzato da diverse Autorità Extra EU oltre a quelle europee, come la FDA (USA) e la MHLW (Giappone).

È costituito da due sezioni principali A e B, dove A contiene informazioni amministrative e identificative del report e B contiene informazioni più specifiche sul caso, come è possibile osservare in **Tabella 1** [4].

Tabella 1 Le due sezioni principali del formato E2B.

SEZIONE A	SEZIONE B
C.1 – Identificazione del Case Safety Report	D – dati paziente
C.2 – Prima fonte di informazione	E – reazione/evento
C.3 – Informazione sul reporter	F – Risultati di test e procedure rilevanti
C.4 – Riferimenti di letteratura	G – Informazioni sul principio attivo

Attività implementate dal MAH: la ricerca di letteratura

L'accesso agli ICSR (su base settimanale) è effettuato attraverso il sito web di EV, che rappresenta la rete di elaborazione dei dati e il sistema di gestione per la segnalazione e la valutazione di ADR, durante la fase di sviluppo e di commercializzazione di prodotti medicinali nello spazio economico europeo. Una volta eseguito l'accesso al sito web di EV, viene visualizzata una pagina web dedicata al monitoraggio della letteratura medica MLM (**Figura 2**).

Figura 2
Sezione "Medical literature monitoring" sul sito web di Eudravigilance



I MAH possono accedere ai seguenti strumenti:

MLM Search results spreadsheet. È un foglio contenente i risultati ottenuti da EMA attraverso lo *screening* della letteratura. Per ogni risultato, il MAH può identificare il gruppo di sostanza, la banca dati di riferimento, la data e l'ora della ricerca, il riferimento di letteratura in conformità allo stile Vancouver, l'autore principale e il Paese di origine della reazione, l'*Object document identifier* e i criteri di inclusione ed esclusione.

MLM ICSRs. In questa sezione sono inclusi tutti i report che soddisfano i criteri di inclusione. I report vengono, in tal modo, distinti tra casi validi o casi potenziali, i potenziali sono sottoposti a verifica e quindi confermati come validi o esclusi. Il file Excel riporta i principi attivi associati alla reazione, il database da cui è stato eseguito lo *screening* e il riferimento letterario, il Paese della fonte primaria, i criteri di inclusione/esclusione, ma anche la gravità della reazione, il *day zero* e il *wordwide ID* (numero di riferimento). Archive. L'archivio comprende tutti i risultati della ricerca quotidiana relativi sia agli *MLM Search results* che agli *MLM ICSRs*. Il file, una volta archiviato, non viene più aggiornato e costituisce una registrazione permanente delle informazioni, che restano sempre a disposizione dei MAH.

ICSR Export Manager. Questa sezione permette al MAH di svolgere la ricerca dei ICSR associati ad un dato principio attivo per il quale esso è titolare. La sezione "*ICSR Export Manager*" permette ai MAH di personalizzare la ricerca delle ADR. Infatti, è possibile filtrare la ricerca utilizzando i seguenti criteri:

- principio attivo o farmaci interagenti;
- data della trasmissione del caso a EV;
- Paese in cui si è verificato l'evento avverso o, qualora non fosse specificato, il Paese della fonte primaria [5].

In particolare, è possibile personalizzare la ricerca filtrando gli ICSR per nome della sostanza attiva. In questo modo il MAH ha la possibilità di visualizzare solo i casi dei principi attivi per i quali è sul mercato.

Un altro aspetto importante è la possibilità di selezionare il Paese di insorgenza dell'ADR. Quindi, se l'azienda seleziona il Paese in cui si è verificato l'evento, come per esempio l'Italia, e seleziona il gruppo della sostanza attiva, ad esempio acido acetilsalicilico (ASA), allora verranno visualizzati solo gli ICSR, associati ad ASA, che si sono verificati in Italia. In tal modo, in conformità con i criteri di esclusione descritti nelle GVP Modulo VI (capitolo "esclusione in base al Paese della fonte primaria o del Paese di origine della reazione avversa"), è possibile escludere un ICSR sulla base del paese della fonte primaria.

Esempio

Abbiamo svolto una ricerca dei casi di letteratura in data 21/06/2016 (8). Una volta eseguito l'accesso al sito web di EV, accediamo alla sezione "Export link ICSR" e filtriamo la nostra ricerca per il nome del principio attivo (nell'esempio è ASA) compilando il campo relativo al nome della sostanza attiva. Il risultato della ricerca evidenzia i casi di ASA sottoposti a *screening* da EMA nell'intervallo di tempo di 15 giorni (Figura 3). Viene quindi generato dal sistema un file in formato E2B contenente uno o più report identificati nell'intervallo di tempo definito (Figura 4). Adesso importiamo il report in formato E2B e generiamo un *CIOMS report* per ogni ICSR identificato. In questo modo, è possibile valutare se il caso è di pertinenza o meno dell'azienda. Se il *brand name* non è identificabile, il MAH valuta i criteri descritti nella GVP VI.C.2.2 ai fini della ge-

The screenshot shows the search interface for ICSR cases. The search criteria are as follows:

- Active Substance Group:** Acetylsalicylic acid (Selected: ACETYLSALICYLIC ACID)
- Active Substance Combination:** (Empty)
- Start Date*:** 2016-06-06
- End Date*:** 2016-06-21
- Country of Occurrence:** Filter on Occurrence Country (A.1.2) or, if not populated, Primary Source Country (A.1.1). Options: AF - Afghanistan, AL - Albania, DZ - Algeria, AS - American Samoa.

Summary: Request Name: Acetylsalicylic acid, Count: 7. Buttons: Request, Refresh List.

Request Name	Size	Status
Acetylsalicylic acid (on 21/06/2016 15:31), ICHICSR	7	Queued: momentarily

Figura 3 - Schermata del sito web di Eudravigilance - ricerca degli ICSR

The screenshot shows the 'Imported Messages' section of the Eudravigilance website. The table displays the following data:

N...	Local Rep...	Rep...	Safety Report ID	Pri...	Occ...	Date	Rep...	Seri...	Res...	Life...	Cau...
00	EU-EC	00	US-MLMSERVICE-20160531-0211285-1	Unit...		06/06/2016	Spo...	Yes			Yes
00	EU-EC	00	SG-MLMSERVICE-20160601-0300502-1	Sing...		07/06/2016	Spo...	Yes			Yes
00	EU-EC	00	US-MLMSERVICE-20160602-0302746-1	Unit...		08/06/2016	Spo...	Yes			Yes
00	EU-EC	01	IE-MLMSERVICE-20160429-0266694-1	Inela...		15/06/2016	Spo...	Yes		Yes	Yes
00	EU-EC	00	JP-MLMSERVICE-20160610-0317482-1	Jap...		16/06/2016	Spo...	Yes			Yes
00	EU-EC	01	US-MLMSERVICE-20160416-0243412-1	Unit...		17/06/2016	Spo...	Yes			Yes
00	EU-EC	00	US-MLMSERVICE-20160531-0301170-1	Unit...		20/06/2016	Spo...	No (2)			Yes

Figura 4 - Schermata del sito web di Eudravigilance - importazione dei casi in formato E2B

stione degli ICSR: nome della sostanza attiva, forma farmaceutica, via di somministrazione e numero di lotto. Se il caso è di pertinenza dell'azienda, esso viene importato elettronicamente tramite il formato E2B, nel database aziendale.

Durante l'intero processo di gestione della letteratura, il MAH deve rispettare i criteri di qualità definiti dalle GVP, fornendo, ogni volta, l'evidenza della ricerca effettuata. Ogni singola schermata della ricerca viene quindi opportunamente stampata, timbrata, firmata e archiviata [6].

Risultati e Discussione

L'introduzione del sistema MLM ha avuto un grande impatto sulle attività di monitoraggio della letteratura da parte delle Aziende Farmaceutiche. In primo luogo, il MAH ha dovuto eseguire una revisione delle SOP (*standard operating procedure*) e delle *working instructions* interne, aggiornando i processi relativi al monitoraggio della letteratura scientifica.

È stato necessario, inoltre, avviare una fase di formazione per il reparto di Farmacovigilanza al fine di ottimizzare la gestione pratica del nuovo sistema.

Dopo la fase di studio ed un adeguato periodo di esperienza con MLM, il MAH ha acquisito una visione più ampia e completa dei benefici e dei limiti dello stesso. Gli aspetti più rilevanti del processo di MLM sono qui sotto discussi ed elencati nella tabella riassuntiva (**Tabella 2**).

Il monitoraggio della letteratura

Il servizio di EMA riguarda il monitoraggio di riviste mediche e scientifiche incluse nei database di riferimento EBSCO e EMBASE e riferiti ad un'ampia lista di principi attivi. Nonostante l'attività ad ampio spettro del servizio, il MAH deve necessariamente mantenere un controllo parallelo della letteratura per garantire la copertura delle riviste non comprese nei due database utilizzati. Ne consegue che il MAH non è completamente esente dall'attività di *screening* della letteratura e di fatto esso mantiene la supervisione:

- delle riviste scientifiche non incluse nei database EBSCO e EMBASE;
- della letteratura per le sostanze attive non incluse nella lista di EMA;
- della letteratura locale relativa a ICSR non gravi provenienti da fonti di letteratura extra-europea.

La lista di sostanze attive

Il Servizio MLM non gestisce il monitoraggio di tutte le sostanze presenti sul mercato, ma è limitato ad un gruppo di sostanze attive con il maggior numero di AIC in EEA. Per tutti gli altri principi attivi, o combinazioni di principi attivi, la ricerca rimane responsabilità del MAH. Come conseguenza, il MAH deve mantenere doppie procedure e doppi processi al fine di monitorare il profilo di sicurezza attraverso lo *screening* delle riviste scientifiche.

Tabella 2 Lista dei benefici e limiti del servizio MLM

GESTIONE E QUALITÀ	BENEFICI	LIMITI
Ricerca di letteratura	European Medicine Agency (EMA) gestisce la letteratura europea e i casi gravi extra-EU	Il <i>Marketing Authorization Holder</i> (MAH) monitora ancora: 1. letteratura locale 2. casi non gravi extra-EU 3. letteratura non coperta dai due database
Sostanze attive	EMA monitora i casi relativi ai principi attivi con più AIC	MAH continua a monitorare i casi riguardanti principi attivi non gestiti da EMA
Formato E2B	Uniformità dei dati Esportazione degli <i>Individual Case Safety report</i>	
Notifica ad EMA	MAH non deve riportare i casi caricati su Eudravigilance	MAH continua a notificare <i>Individual Case Safety report</i> non caricati su Eudravigilance
Notifica alle National Competent Authority (NCA)	MAH non notifica gli <i>Individual Case Safety report</i> a NCA in tutti i Paesi della <i>European Economic Area</i>	NCA tedesca vuole notificati gli ICSR nazionali
Qualità dei report		I report contengono le informazioni minime; non è fornito l'articolo completo
Carico di lavoro		Doppio monitoraggio per il MAH → più lavoro, più tempo speso

Il formato E2B

Tutte le informazioni caricate su EV sono riportate nel formato E2B. Ciò rappresenta un vantaggio significativo in quanto permette di armonizzare lo scambio di informazioni, relative ad un caso, tra il titolare e/o *National Company Authority* (NCA) e Parti Terze. Inoltre il formato E2B permette, attraverso l'uso del database aziendale, l'importazione automatica del caso. In questo modo, la Farmacovigilanza non deve gestire l'inserimento manuale dei dati relativi al caso e ciò implica un notevole risparmio di tempo.

Notifica ad EMA e alle Autorità Competenti Nazionali (NCA)

Prima dell'attivazione del Servizio MLM, ogni MAH era tenuto a notificare ad EMA tutti gli ICSR gravi occorsi in territori EEA ed extra EEA identificati durante il monitoraggio settimanale delle fonti bibliografiche. Con l'implementazione di MLM, il MAH non è più obbligato ad inviare in Eudravigilance e alle NAC i casi di sospette reazioni avverse relativamente alle sostanze attive e alla letteratura comprese nel servizio MLM.

Per quanto concerne l'invio alle NAC, esiste un'eccezione: l'autorità tedesca Bfarm, infatti, continua a richiedere, da parte dei MAH, la notifica degli ICSR verificatisi nel loro territorio.

Il MAH mantiene invece la responsabilità per la sottomissione ad EMA di:

- ICSR gravi identificati in riviste scientifiche non incluse nell'elenco pubblicato;
- ICSR gravi riguardanti sostanze attive non incluse nella lista fornita da EMA.

Qualità dei report

Spesso, i report forniscono solo il minimo delle informazioni richieste affinché il caso possa essere considerato valido. Questo si verifica perché le informazioni su un caso sono spesso ottenute inizialmente dalla sola lettura dell'*abstract* dell'articolo. Infatti, se l'articolo completo, o la sua traduzione, non è disponibile in tempo, sono processate le informazioni minime e, solo in un secondo tempo, il caso può essere integrato con un *follow-up*. Alla luce di ciò, la maggior parte dei report iniziali processati in EV contengono informazioni limitate, ne consegue che il MAH, deve procurarsi il testo completo per una valutazione più approfondita del caso. Inoltre sono stati rilevati alcune discrepanze nel corso dell'attività di *screening* del MAH, il quale ha osservato che alcuni casi, in possesso delle informazioni minime adeguate per essere considerati validi, sono stati invece identificati da EMA come "*no valid case*". Ciò può causare la perdita di importanti segnali di sicurezza.

Carico di lavoro

Considerando che il servizio copre solo una ridotta percentuale di principi attivi, il team di Farmacovigilanza deve tenere in attivo doppie attività di monitoraggio [7]. Inoltre, per garantire il livello di qualità aziendale, il titolare deve soddisfare i criteri previsti dalla GVP I. L'Azienda deve, quindi, dare prova della ricerca effettuata su EV su base settimanale. Ogni schermata web, corrispondente alla ricerca del principio attivo, deve essere stampata, timbrata, firmata e archiviata [8]. Ne risulta un lavoro lungo e intenso soprattutto quando viene identificato un numero rilevante di casi.

Conclusioni

I casi di letteratura sono un importante fonte di informazione per la valutazione della sicurezza *post-marketing* dei medicinali.

La loro funzione primaria è quella di agire come segnali precoci di allerta che possono richiedere ulteriori indagini o studi per confermare o meno che l'evento avverso sia davvero una reazione avversa (ovvero che l'evento è stato causato dal farmaco) e quale sia stato il meccanismo.

In generale, ai fini della rilevazione del segnale, la qualità dei casi pubblicati è superiore a quella dei casi non pubblicati grazie al sistema della revisione alla pari adottata dalla maggior parte delle riviste mediche.

Per questo i casi di letteratura che descrivono una nuova reazione avversa o interazione sono particolarmente importanti per il MAH.

Nonostante la qualità delle fonti scientifiche sottoposte a *screening* da EMA, le promesse del servizio MLM non sono state pienamente soddisfatte. MLM non riduce il

lavoro, ma aggiunge sia un carico di *training* che di attività per il MAH. Il tempo da dedicare alla gestione della letteratura è sostanziale, con un incremento medio di circa il 25% rispetto al periodo antecedente all'introduzione del servizio MLM, andandosi ad aggiungere al tempo necessario per lo svolgimento di tutte le altre attività gestite quotidianamente dall'Unità aziendale di Farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] Guidelines on Good Pharmacovigilance practices (GVP)-Module VI -Management and reporting of adverse reactions to medicinal products EMA/873138/2011 (Rev 1), 8 September 2014.
- [2] Monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the Eudravigilance database by the European Medicines Agency, Questions and Answers, EMA/386784/2015, 1-22.
- [3] Monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the Eudravigilance database by the European Medicines Agency, Inclusion and exclusion criteria for processing of Individual Case Safety Reports, EMA/119265/2015, 1-20.
- [4] Detailed guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the Eudravigilance database by the European Medicines Agency, EMA/161530/2014, 1-18.
- [5] New functionalities in support of the medical literature monitoring service, EMA/274835/2015, 1-24.
- [6] Guidelines on Good Pharmacovigilance practices (GVP)-Module I - Pharmacovigilance systems and their quality systems.22 June 2012 EMA/541760/2011.
- [7] James Dunstan. Are we expecting too much from the EMA's MLM service? Pharma R&D Today, 2015.
- [8] Monitoring of medical literature and entry of adverse reaction reports into EudraVigilance_ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content, disponibile al sito EMA, ultimo accesso 21 marzo 2016.