



IMPLEMENTAZIONE DELLE ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA ALLA LUCE DEL CAMBIO NORMATIVO, L'ESPERIENZA DI UNA AZIENDA FARMACEUTICA AFFILIATA ITALIANA

Implementation of pharmacovigilance activities in light of the regulatory change, the experience of an Italian Affiliated Pharmaceutical Company

Angela Mogavero, Dario Pizzinga¹

Progetto di stage svolto presso ¹ AstraZeneca SpA, Basiglio (MI)

Keywords

Change Control
EudraVigilance
Pharmacovigilance
Quality System
Safety

Abstract

Background On 22 November 2017, EMA launched the new and improved version of EudraVigilance with enhanced features to report and analyse suspected adverse reactions related to medicines. Together with the launch, further legal obligations became applicable to the mandatory electronic reporting through EudraVigilance (EV), as stated in the announcement of the EMA Management Board, published in May 2017. This is an important step forward improving of public health protection through monitoring on the safety of medicines. This milestone is important for the EU (European Union) and beyond, as the EU contributes to global safety monitoring. The operational benefits for regulators and stakeholders will provide a robust basis for pharmacovigilance and signal detection activities for years to come.

Aim The purpose of this project was to implement and simplify new workflows, for safety information management, of medicinal products for human use authorized in the EU (post-marketing), in an Italian Affiliated Pharmaceutical Company, in light of the come into effect of the good pharmacovigilance practices (GVP), Module VI, Revision 2, on 22 November 2017.

Methods: A Change Control within a Company Quality Management System (QMS), as described in GxP Quality Manual of Local Affiliated, is a general term describing the process of managing how changes are introduced into a controlled system. Change Control demonstrates to regulatory authorities that validated systems remain under control during and after system changes. Change Control is one of the main activities of quality management. The challenge is to develop an effective system for managing changes. This means evaluating and planning the impact that the change will have on the company's processes.

Results The new EV system produced new important workflows in safety information management. Consequently, Patient Safety Italy (pharmacovigilance team) of Local Affiliated, according to its quality system, proposed a Change Control, defined as a Major Change, with the aim to adapt the safety information management to be compliant with new legislation. A Major Change is a change with the potential to impact on the Company Quality Management System (QMS) license to operate, product quality, regulatory filing of commitment. These changes need to be formally assessed and documented in full. Before to approve the implementation of a change, it is important that a quality risk assessment is completed to ensure that the change does not significantly modify the product or its risk profile. In the Change Control, as defined in the QMS, all changes proposed are registered, this demonstrates to regulatory authorities that validated systems remain under control during and after system changes, as in a critical situation such as a normative variation, fulfilling quality and compliance requirements and assuring a continued suitability of product and capability of the GVP processes.

Conclusions The pharmacovigilance quality system has allowed us to operate in regulatory compliance even in presence of a critical situation, such as that of changes to legislation that produced a significant variation in workflows.

Introduzione

La farmacovigilanza ha la responsabilità di monitorare la sicurezza dei medicinali durante gli studi clinici e dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio; ha inoltre lo scopo di minimizzare i rischi e di massimizzare i benefici relativi al consumo dei farmaci. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) è responsabile di monitorare continuamente la sicurezza dei suoi farmaci per l'uso umano, di informare l'autorità regolatoria di qualsiasi variazione che potrebbe avere un impatto sull'AIC e di garantire che le informazioni sul prodotto siano tenute aggiornate [1]. Al fine di definire degli standard di alta qualità e delle procedure operative, le autorità regolatorie hanno elaborato una serie di direttive e di linee guida che le parti coinvolte, le industrie farmaceutiche e le autorità sanitarie, dovranno seguire.

Nuova versione di EudraVigilance

EudraVigilance (EV) è il sistema per gestire e analizzare i dati relativi alla sicurezza, sulle sospette reazioni avverse, dei medicinali autorizzati o degli studi clinici, all'interno dello Spazio Economico Europeo (SEE). L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) gestisce il sistema di regolamentazione dei medicinali dell'Unione europea (UE). Il Sistema EV sostiene un uso sicuro ed efficace dei farmaci facilitando lo scambio elettronico degli ICSR (*Individual Case Safety Report*) tra EMA, le autorità nazionali competenti (ANC), i titolari di AIC e gli sponsor delle sperimentazioni cliniche nel SEE, favorisce l'identificazione precoce e la valutazione dei possibili segnali sulla sicurezza e fornisce una migliore informazione sul prodotto medicinale autorizzato nel SEE.

La segnalazione elettronica è obbligatoria per i titolari di AIC e per gli sponsor delle sperimentazioni cliniche. Il sistema EV prevede un meccanismo completamente automatizzato per la sicurezza e l'elaborazione delle comunicazioni, utilizzando una messaggistica basata su XML, un ampio database di farmacovigilanza con funzioni di ricerca e tracciamento conforme ai formati e agli standard dell'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) [2].

Il 22 maggio 2017, il consiglio di amministrazione dell'EMA ha confermato che il database EV ha raggiunto la sua piena funzionalità e che il sistema soddisfa le specifiche funzionali elaborate ai sensi dell'articolo 24, paragrafo 2, primo comma, del regolamento (CE) n. 726/2004 [3]. Trascorsi sei mesi, il 22 novembre 2017, la segnalazione elettronica semplificata delle sospette reazioni avverse correlate ai medicinali, da parte delle ANC e dei titolari di AIC, è diventata obbligatoria e la nuova versione di EV è diventata operativa; le ANC e i titolari di AIC si sono organizzati di conseguenza per garantire che i loro processi e le infrastrutture IT (*Information Technology*) ne risultino conformi.

Il sistema EV ha acquisito due nuove funzionalità:

- di deviazione (*rerouting*), che definisce le regole per l'invio dell'ICSR all'ANC nella quale si è verificata la reazione avversa (*Adverse Drug Reaction*, ADR); le regole possono essere stabilite dalle ANC in base alle loro esigenze e preferenze;
- di scaricamento dell'ICSR per consentire ai titolari di AIC di poter recuperare gli ICSR relativi ai loro prodotti o ai principi attivi per i quali detengono l'AIC nel SEE.

Dal 22 novembre 2017 è stata implementata la segnalazione centralizzata verso EV e pertanto i titolari di AIC non ricevono gli ICSR dalle ANC ma hanno accesso a EV, tramite EVWEB (applicazione Web EudraVigilance) [5]. Con l'entrata in vigore delle disposizioni dell'articolo 23, del decreto ministeriale 30 aprile 2015, i titolari di AIC non sono più tenuti a inviare le segnalazioni di sospette ADR all'ANC (nel caso specifico all'AIFA [Agenzia Italiana del Farmaco]/Centri regionali di farmacovigilanza/Responsabili di farmacovigilanza locali) ma devono inoltrarle direttamente a EV che, attraverso la funzione di "*rerouting*", li inoltrerà all'ANC. Questo significa che, per ogni autorità nazionale, esiste un flusso di informazioni da e verso EV, che ha l'obiettivo di garantire la completezza sia della banca dati nazionale che di

quella europea, la quale diventa l'archivio centrale per le segnalazioni di sospette reazioni avverse dei medicinali autorizzati o in fase di studio all'interno dello SEE [6]. L'articolo 23 stabilisce che i titolari di AIC devono trasmettere elettronicamente alla banca dati di EV tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano all'interno dell'Unione e nei Paesi terzi entro 15 giorni di calendario, dal giorno in cui il titolare di AIC ne viene a conoscenza (paragrafo 4); stabilisce inoltre che i titolari di AIC devono trasmettere elettronicamente alla banca dati di EV le informazioni sulle sospette reazioni avverse non gravi, verificatesi all'interno dell'Unione, entro 90 giorni di calendario successivi al giorno in cui il titolare di AIC assume la consapevolezza dell'evento (paragrafo 5). Invece, i metodi di segnalazione da parte dei pazienti e degli operatori sanitari per le sospette ADR restano invariati: in Italia, questi continuano a segnalare l'evento avverso come richiesto dall'articolo 22 del Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 (tramite il responsabile di farmacovigilanza dell'organizzazione sanitaria di appartenenza o attraverso Vigifarmaco, sistema di segnalazione on-line, o tramite il titolare di AIC) [7]. Considerando il *rerouting*, delle segnalazioni ricevute nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) direttamente da EV, ai responsabili di farmacovigilanza locale (ASL, Ospedali, IRCSS e Centri di Farmacovigilanza Regionale) è richiesto, prima dell'inserimento della segnalazione nella RNF, di verificare che questa non sia già presente (ricerca del duplicato), inoltre è fondamentale che vengano rispettati i tempi per l'inserimento/la validazione dei report nella RNF, previsti a livello normativo. Le informazioni relative agli eventuali follow-up dovrebbero essere incluse nella RNF il più presto possibile, in particolare entro 7 giorni dal ricevimento delle segnalazioni con reazioni avverse fatali (Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015, articolo 22, paragrafi 5 e 7).

È inoltre essenziale garantire la qualità, la completezza e l'integrità delle informazioni contenute nelle segnalazioni inserite nelle banche dati regolatorie. Devono essere presentati solo gli ICSR validi; i criteri minimi per una segnalazione valida sono:

- uno o più segnalatori identificabili (Qualifica - Paese);
- un paziente identificabile;
- una o più sostanze/prodotti medicinali sospetti;
- una o più sospette reazioni avverse.

Le segnalazioni di reazioni avverse potrebbero arrivare da sorgenti non sollecitate, come le segnalazioni spontanee, oppure dalla letteratura, da sorgenti non mediche, da internet-digital media o giungere da sorgenti sollecitate, come le segnalazioni provenienti dagli studi clinici, dagli studi non interventistici, dai *named patient programs*, dall'uso compassionevole.

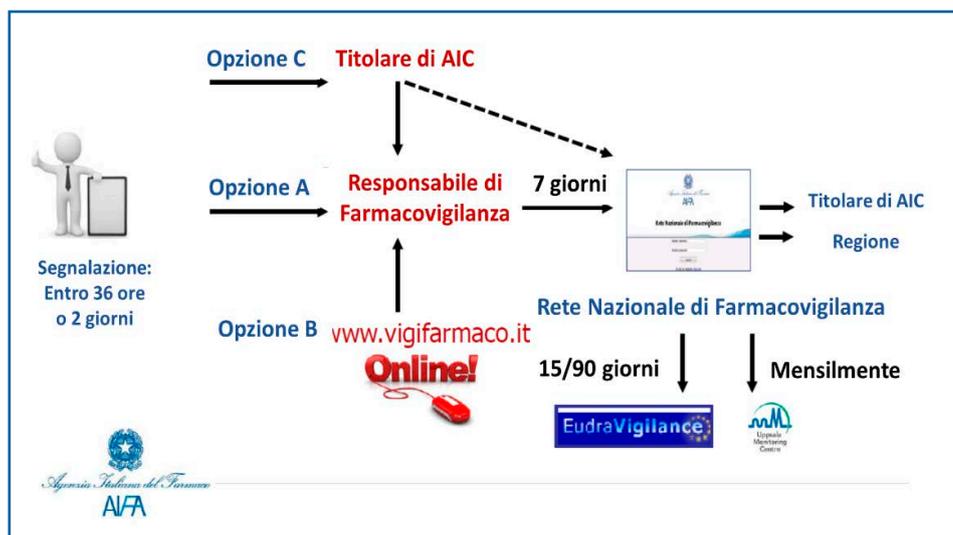
Le segnalazioni iniziali di sospetta reazione avversa potrebbero risultare incomplete; in tal caso, queste dovranno essere seguite in modo da ottenere le informazioni significative aggiuntive per la valutazione scientifica del caso, come previsto dal Modulo VI delle GVP. Questo aspetto è particolarmente rilevante per gli eventi di speciale interesse, quali le segnalazioni provenienti dalle pazienti gestanti (VI.B.6.1. *Use of a medicinal product during pregnancy or breastfeeding*), i casi che notificano la morte di un paziente o quelli che segnalano dei nuovi rischi o delle variazioni nei rischi noti. Qualsiasi tentativo di acquisizione delle informazioni di follow-up (VI.B.2. *for ICSRs validation*) viene documentato; i metodi di follow-up sono stati adattati per ottimizzare la raccolta delle informazioni mancanti. Questo dovrebbe essere fatto in modo da incoraggiare la fonte primaria a presentare delle nuove informazioni pertinenti per la valutazione scientifica di un particolare problema di sicurezza. Quando le informazioni sono ricevute direttamente da un consumatore, suggerendoci che potrebbe essersi verificata una reazione avversa e questa si presenta incompleta, dovrebbero essere fatti dei tentativi di follow-up con il consumatore al fine di ottenere il consenso per contattare il professionista sanitario e acquisire le informazioni aggiuntive. Quando il caso viene confermato totalmente o parzialmente da un operatore sanitario, la conferma medica deve essere rilevata nell'ICSR in linea con ICH-E2B (VI.A.1.4 per la definizione dei professionisti del settore sanitario e VI.A.1.5 per la conferma medica dell'ICSR). Un caso valido di sospetta reazione avversa inizialmente notificato da un paziente non può essere declassato a segnalazione di evento avverso non correlato se un operatore sanitario (identificato dal paziente per

le informazioni di follow-up), successivamente non concorda con il sospetto di relazione tra l'evento e il farmaco (VI.A.1.1 per la definizione di causalità). In questa situazione, entrambe le opinioni del paziente e dell'operatore sanitario dovrebbero essere inserite nella sezione narrativa dell'ICSR. Lo stesso principio si applica per il criterio di serietà dell'ICSR, che non deve essere declassato da serio a non serio se il destinatario che notifica non concorda con la gravità dell'evento segnalata dalla fonte primaria [5].

Per i casi italiani, l'autorità di riferimento è rappresentata dall'AIFA o dalla RNF e qualsiasi richiesta di follow-up, con relativa giustificazione, deve essere inoltrata ai responsabili della farmacovigilanza locale che hanno inserito il caso nella RNF. Questa è una delle ragioni principali che hanno indotto a lasciare una visibilità (parziale) delle informazioni contenute nella RNF. Gli Stati Membri devono coinvolgere i pazienti e gli operatori sanitari in modo appropriato nelle attività di follow-up di ogni segnalazione ricevuta, allo scopo di essere ottemperanti all'articolo 102(c) ed (e) della Direttiva 2001/83/EC [DIR Art 107a(1)].

Inoltre, per le segnalazioni sottomesse attraverso i titolari di AIC, gli stati membri, sul cui territorio è avvenuta la reazione avversa, potrebbero coinvolgere i titolari di AIC nel follow-up delle segnalazioni [DIR Art 107a(2)]. I titolari di AIC potrebbero essere coinvolti quando è necessaria un'importante informazione aggiuntiva per la valutazione o la riconciliazione del caso, quando sono necessari chiarimenti in merito ai dati che risultano incoerenti all'interno delle ICSR, quando è necessario ottenere ulteriori informazioni nel contesto della validazione di un segnale, della valutazione di un problema di sicurezza, della valutazione di uno PSUR (*Periodic Safety Update Report*) o per la conferma di un problema di sicurezza nel Piano di Gestione del Rischio. I titolari di AIC non ricevono più le notifiche dalla RNF e in seguito all'adeguamento alle politiche di accesso a EV e alle nuove regole aziendali vedono meno informazioni all'interno della RNF, ad esempio le informazioni contenute nelle sezioni "test di laboratorio", "rilevante storia clinica del paziente e condizioni concomitanti/predisponenti", "riepilogo del caso" e i documenti allegati non sono più visibili al titolare di AIC. I titolari di AIC hanno l'obbligo legale di monitorare le informazioni disponibili in EV e informare l'EMA o l'ANC in caso dell'identificazione di ogni segnale relativo alla sicurezza. L'EMA deve garantire ai titolari di AIC l'accesso a EVDAS (*EudraVigilance Data Warehouse and Analysis System*) per utilizzare le funzioni di rilevamento del segnale, di analisi e di segnalazione nella misura necessaria per adempiere ai propri obblighi. Dopo il passaggio alla segnalazione semplificata, l'EMA, piuttosto che l'ANC, deve sottoporre l'ICSR tramite EV al Centro di monitoraggio di Uppsala dell'OMS [5] (**Figura 1**).

Figura 1 Il nuovo sistema italiano per la segnalazione degli eventi avversi.



Sistema di Qualità Aziendale

Le autorità regolatorie hanno elaborato delle direttive e delle linee guida che le parti coinvolte, le aziende farmaceutiche e le autorità sanitarie dovranno seguire con lo scopo di definire degli standard e delle procedure operative di alta qualità.

A tale riguardo, la direttiva 2010/84 stabilisce che ciascun titolare di AIC deve sviluppare e mantenere un sistema di qualità di farmacovigilanza in grado di rilevare e monitorare qualsiasi criticità che possa influenzare il profilo rischio-beneficio dei medicinali autorizzati [8]. Il concetto di Qualità è stato introdotto come requisito, per le aziende farmaceutiche e per i Paesi membri, inizialmente dall'ICH e successivamente dalla normativa europea [9]. In particolare, in base all'articolo 9 della *Commission for the Implementation of Regulation* n. 520/2012, il titolare di AIC deve stabilire e seguire un sistema qualità di farmacovigilanza che:

1. sia adeguato ed efficace per svolgere le attività di farmacovigilanza;
2. definisca le strutture organizzative, le responsabilità, le procedure, i processi, le risorse, la gestione appropriata delle risorse, la conformità e la documentazione;
3. si basi sulla pianificazione, il controllo, l'assicurazione e il miglioramento della qualità;
4. sia documentato in modo sistematico e ordinato in termini di politiche e di procedure scritte [10].

I requisiti minimi, di un sistema di qualità di farmacovigilanza, dovrebbero garantire che il titolare di AIC adotti un sistema di qualità che fornisca un monitoraggio efficace della conformità e una documentazione corretta e accurata di tutte le misure adottate. L'utilizzo di un sistema di qualità dovrebbe garantire che tutte le attività di farmacovigilanza siano svolte in modo da ottenere i risultati desiderati e prevedere degli obiettivi di qualità che soddisfino i compiti della farmacovigilanza [2].

ISO 9001

Il modulo I delle GVP - Sistemi di farmacovigilanza e relativi sistemi di qualità specifica, che i sistemi di qualità devono essere conformi ai principi generali delle norme ISO 9000, in particolare alla ISO 9001-2008 sulla gestione dei sistemi di qualità e che i titolari di AIC debbano monitorare il loro rendimento e la loro efficacia usando degli indicatori [11]. Gli standard ISO definiscono e regolano le organizzazioni imprenditoriali e le loro attività e forniscono un modello organizzativo per il raggiungimento della qualità dei loro prodotti o dei loro servizi [12].

Dal 1987 sono state pubblicate diverse edizioni delle norme ISO, l'ultima, la ISO 9001/2015, riguardante i requisiti dei Sistemi di Gestione della Qualità (SGQ), il 23 settembre 2015. La ISO 9001 promuove l'adozione di un metodo di processo nello sviluppo, nell'implementazione e nel miglioramento dell'efficacia di un SGQ. Questo criterio permette all'organizzazione di controllare le relazioni e le dipendenze entro il sistema dei processi in modo che il suo rendimento generale possa essere aumentato. L'applicazione del metodo per processi in un SGQ consente:

- a) la comprensione e la coerenza del raggiungimento dei requisiti;
- b) la considerazione dei processi in termini di valore aggiunto;
- c) il raggiungimento di un rendimento efficace dei processi;
- d) il miglioramento dei processi basato sulla valutazione dei dati e delle informazioni [13].

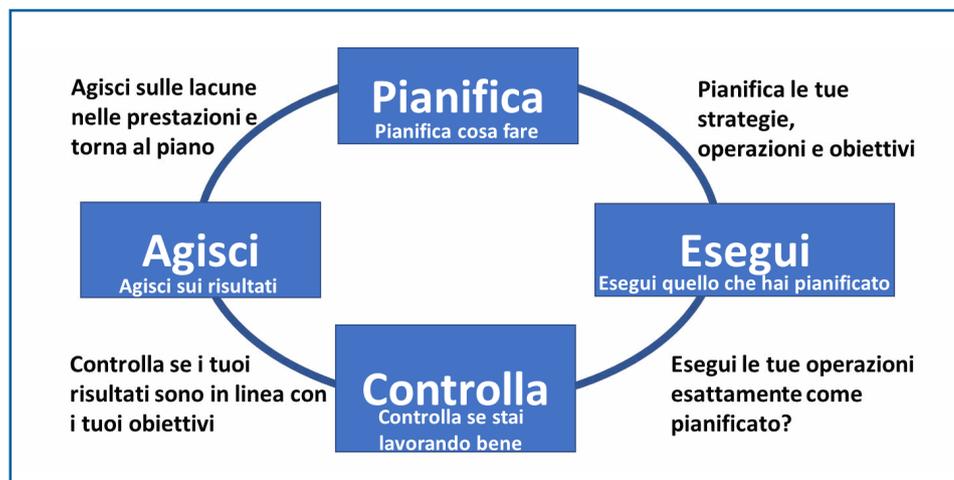
In ottemperanza agli standard ISO, i dipartimenti di farmacovigilanza dovrebbero includere un SGQ per i processi di segnalazione che riguardano le informazioni sulla sicurezza, per la revisione dei dati e per la documentazione. Lo scopo di un SGQ è quello di garantire che tutte le attività di farmacovigilanza siano condotte con i più elevati standard etici e in conformità ai requisiti normativi e agli obblighi contrattuali di ciascun partner commerciale. Secondo l'ottavo principio della ISO 9001, il SGQ è parte di un processo di miglioramento continuo basato sul ciclo Deming, o PDCA (*Plan-Do-Check-Act*), che rappresenta un principio fondamentale e centrale di molti SGQ [14].

- *Plan* (Pianificare): stabilire gli obiettivi del sistema, i suoi processi e le risorse necessarie per raggiungere i risultati in conformità ai requisiti di qualità e alle politiche aziendali per identificare e indirizzare i rischi e le opportunità;
- *Do* (Fare): implementare ciò che è stato pianificato;

- **Check** (Controllare): verificare e misurare i processi e i risultati ottenuti confrontandoli con le politiche, gli obiettivi, i risultati e le attività pianificati in precedenza. All'interno della Società Affiliata, la riunione di revisione della direzione assicura che la gestione sia conforme alle GVP a livello territoriale;
- **Act** (Agire): agire, se necessario, migliorando le prestazioni [13].

Annualmente, la Società Affiliata organizza una riunione di revisione per analizzare i progressi annuali e l'andamento della conformità. Il risultato deve essere un piano formale di miglioramento della conformità alle GVP (*Compliance Improvement Plan*, CIP) per l'anno successivo. Il piano documenta le attività per il miglioramento del SGQ identificate durante la riunione. Gli elementi chiave del SGQ comprendono una politica sulla qualità, una serie di procedure SOP (*Standard Operating Procedures*) documentate e approvate, procedure per il controllo della qualità, indicatori chiave di rendimento (*Key Performance Indicators*, KPI), descrizioni dei ruoli lavorativi e piani di formazione del lavoro [14] (**Figura 2**).

Figura 2 Miglioramento Continuo - Plan, Do, Check, Act.



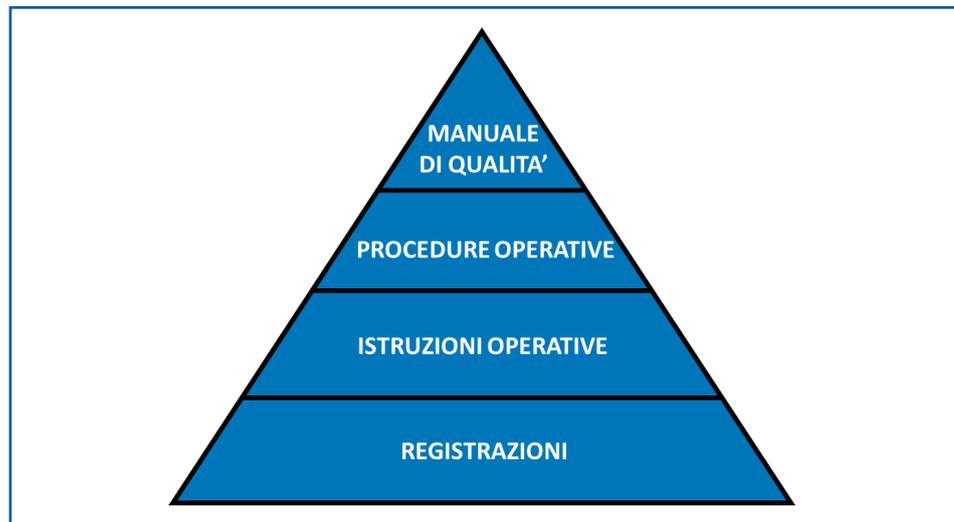
Manuale di Qualità di Farmacovigilanza

Tutti gli elementi, i requisiti e le disposizioni adottati nel sistema di qualità devono essere documentati in modo sistematico e ordinato in termini di politiche e di procedure scritte [11]. In un'azienda la documentazione del SGQ può essere vista come un modello gerarchico a quattro livelli, a partire dal Manuale di Qualità proseguendo con le procedure, le istruzioni operative e le registrazioni [15].

1. **Manuale di qualità** (MQ): il MQ è il documento principale che descrive i processi seguiti per ottenere, coerentemente, i requisiti di qualità e conformità e garantisce il miglioramento continuo dei processi del sistema. Inoltre, il MQ dovrebbe definire i livelli minimi accettabili per ciascuna azione e la frequenza dei controlli da effettuare [16].
2. **Procedure**: questi documenti rappresentano la base per l'addestramento e delle attività del personale di farmacovigilanza. Questi descrivono lo scopo, le modalità, i tempi e le responsabilità per la gestione degli ICSR (sottomissione a casa madre o a terze parti) [16]. Secondo gli standard ISO, il SGQ richiede delle procedure di qualità per i seguenti compiti: controllo dei documenti, controllo dei rapporti, audit interno, ispezione del prodotto non conforme, azioni correttive e preventive (CAPA: *Corrective Actions and Preventive Actions*).
3. **Istruzioni operative**: descrivono come eseguire una parte specifica di una funzione o di un'attività. Queste sono simili a una procedura, ma sono caratterizzati da un'attenzione maggiore e più dettagliata in merito a determinati compiti. L'istruzione operativa è obbligatoria e deve essere dipendente dalla procedura.
4. **Registrazioni**: queste sono necessarie per documentare che le politiche, le procedure e le istruzioni operative siano state seguite. Le registrazioni possono consistere in moduli da compilare, essere timbri di approvazione del prodotto o firme e date su un documento, ad esempio di un comunicato stampa. Queste vengono utilizzate

per fornire tracciabilità delle azioni eseguite, su un prodotto specifico o su un lotto di prodotti, forniscono informazioni e dati per le azioni correttive e se necessario un modo per il richiamo dei prodotti farmaceutici [15] (**Figura 3**).

Figura 3 La gerarchia a quattro livelli è stata stabilita come *best practice* per il proprio sistema di documentazione della qualità al fine di garantire una qualità adeguata a cascata attraverso l'organizzazione.



Lo scopo di questo lavoro è stato l'implementazione e la semplificazione dei nuovi flussi operativi per la gestione delle informazioni sulla sicurezza dei medicinali per uso umano, autorizzati nell'UE (*post-marketing*), generati con l'entrata in vigore delle buone pratiche di farmacovigilanza (GVP), Modulo VI, Revisione 2, 22 novembre 2017 in una Società Affiliata Italiana che ha la sede centrale a Cambridge, nel Regno Unito.

Metodi

Per raggiungere il nostro obiettivo di gestione delle informazioni sulla sicurezza dei farmaci durante un periodo critico, come quello dell'entrata in vigore delle GVP, Modulo VI, Revisione 2, 22 novembre 2017, ci siamo serviti di strumenti normativi di farmacovigilanza, come la legislazione europea e nazionale, la procedura operativa locale e globale, le comunicazioni e le istruzioni dell'EMA e dell'AIFA e infine il manuale di qualità GxP della Società Affiliata. Questo ci ha permesso di lavorare in completa conformità normativa e aziendale, gestendo al meglio le deviazioni dei flussi operativi generati in seguito all'implementazione del nuovo sistema EV. Di seguito sono elencati tutti gli strumenti utilizzati per il raggiungimento del nostro obiettivo:

- *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modulo VI, Revisione 2. Le linee guida si applicano ai medicinali per uso umano autorizzati nell'UE, ai medicinali omeopatici o a quelli a base di erbe, ad eccezione dei medicinali omeopatici autorizzati secondo la procedura speciale di registrazione semplificata che è dettagliata all'articolo 14, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 / CE [DIR Art. 16 (3) e Art 16g] e ai medicinali forniti nel contesto di un uso compassionevole come definito nell'articolo 83 (2) del Regolamento (CE) n. 726/2004, soggetti e senza pregiudizio, alle leggi nazionali applicabili degli Stati Membri dell'UE. A seconda dei casi, queste linee guida possono applicarsi anche al *named patient use* come definito dall'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 / CE. Lo scopo del Modulo VI delle GVP è quello di garantire che venga effettuato un monitoraggio continuo della sicurezza di un medicinale una volta che esso è stato introdotto sul mercato e che siano attuate tutte le azioni necessarie al fine di ridurre i rischi e aumentarne i benefici. Questo include la raccolta e la descrizione delle reazioni avverse ai farmaci durante tutto il ciclo di vita del medicinale, la segnalazione di ogni ADR alle autorità regolatorie e il successivo aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)/foglio illustrativo (FI) tramite rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR). I pazienti devono essere incoraggiati a segnalare le reazioni avverse ai loro medici o direttamente al titolare di AIC [5].

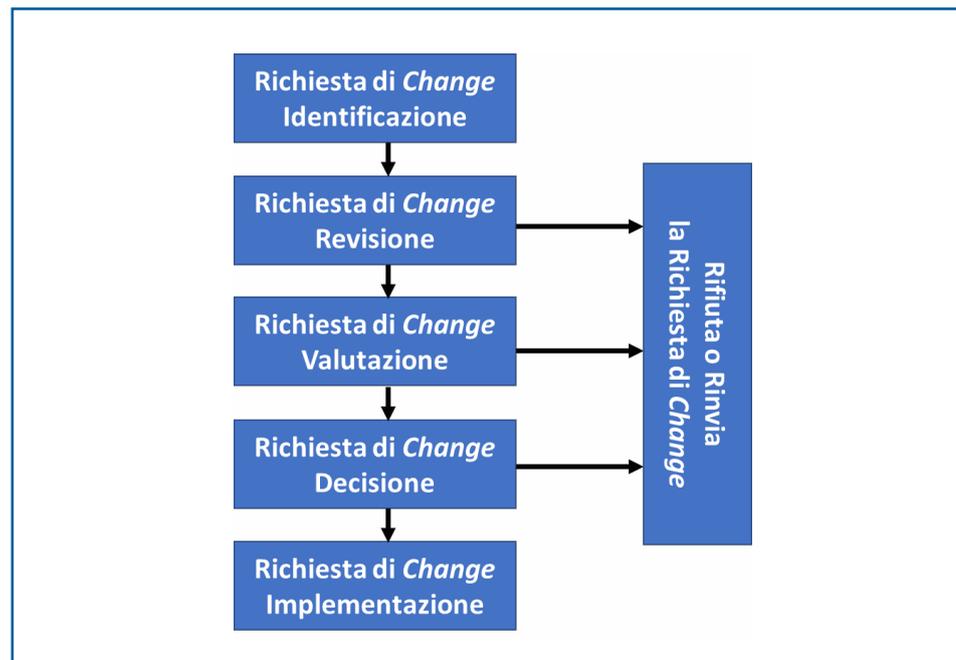
- Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015, articoli 22 e 23.
- EudraVigilance Go-Live Plan (comunicazione dell'EMA, 3 ottobre 2017: EMA/399493/2017).
- Comunicazioni dell'AIFA pubblicate sul sito il 18 ottobre 2017, il 13 novembre 2017 e il 22 novembre 2017.
- Procedure Operative Standard Locali e Globali della Società Affiliata.
- Manuale di Qualità GxP della Società Affiliata, il cui scopo è quello di documentare il Sistema di Gestione della Qualità utilizzato dalla Società Affiliata in modo da soddisfare i requisiti di qualità e di conformità e di assicurare una continua idoneità del prodotto e delle capacità dei processi *Good x Practices* (GxP). GxP è un'abbreviazione per le buone pratiche generiche, che si riferiscono alla serie di leggi, regolamenti e linee guida che governano varie aree della ricerca, dello sviluppo, dei test, della produzione e della distribuzione dei farmaci. Esempi di GxP includono: GLP - *Good Laboratory Practice*: Buone pratiche di Laboratorio; GCP - *Good Clinical Practice*: Buone pratiche cliniche; GMP - *Good Manufacturing Practice*: Buone pratiche di produzione; GDP - *Good Distribution Practice*: Buone pratiche di distribuzione; GVP - *Good Pharmacovigilance Practices*: Buone pratiche di farmacovigilanza. Le regole e le linee guida GxP assicurano che tutti gli aspetti del processo di sviluppo dei farmaci siano condotti secondo i migliori metodi, in modo tale da garantire sicurezza, efficacia e qualità dei prodotti farmaceutici.

Change Control

Il *Change Control*, come definito nel Manuale della Qualità della Società Affiliata, è in grado di supportare i cambiamenti come quelli che nascono da situazioni critiche, ad esempio una modifica nella normativa. Il *Change Control* è una delle principali attività di gestione della qualità. Le autorità regolatorie hanno molte aspettative e la documentazione dei cambiamenti è una di queste. La sfida è quella di sviluppare un sistema efficace per la gestione dei cambiamenti, ciò significa fare una valutazione e una pianificazione dell'impatto che la variazione potrà avere sui processi dell'azienda. Un *Change Control*, all'interno dei sistemi di Gestione della Qualità e dell'IT, è un termine generico che descrive il processo di gestione delle modifiche introdotte in un sistema controllato. Il *Change Control* dimostra alle autorità regolatorie che i sistemi validati rimangono sotto controllo durante e dopo le modifiche al sistema. I sistemi di *Change Control* sono gli obiettivi preferiti dalle ispezioni regolatorie poiché dimostrano chiaramente la capacità di un'organizzazione di saper controllare i propri sistemi. Le organizzazioni devono definire esplicitamente i loro processi per valutare le modifiche ai sistemi validati, dovrebbe esserci infatti un approccio ben definito e multidisciplinare per considerare gli effetti delle modifiche proposte. Alcune modifiche, ad esempio l'aggiunta di un campo dati a un modulo o a un report, potrebbero essere considerate modifiche minori; altre variazioni, come quella di cambiare il modo in cui un programma memorizza e organizza i dati, potrebbero comportare delle modifiche piuttosto estese. Prima di implementare i cambiamenti, le organizzazioni devono documentare i risultati attesi di queste modifiche, avere un piano di attuazione stabilito, testare la modifica e aggiornare qualsiasi documentazione di validazione esistente. Parte della definizione del processo di valutazione del *Change Control* dovrebbe includere i requisiti per l'implementazione di modifiche minori, maggiori e critiche. Ciò consente all'organizzazione di concentrare le risorse di validazione che devono essere proporzionate allo sforzo del cambiamento. Uno strumento utile per definire l'entità della rivalidazione è la valutazione del rischio. Il processo di valutazione del rischio può aiutare a determinare quali siano le sezioni del sistema che necessiteranno di ripetere i controlli esaminando i requisiti iniziali di validazione e valutando i nuovi rischi introdotti con le modifiche al sistema. Se la valutazione del rischio rileva solo una modifica minore o che non influenza i requisiti del sistema, sarà necessario solo eseguire dei test minimi sull'oggetto del sistema interessato per dimostrare che questo abbia mantenuto il suo stato validato. I cambiamenti più rilevanti potrebbero innescare delle modifiche critiche e quindi richiedere delle ulteriori rivalidazioni e l'intera riconvalida di un sistema. I passaggi tipici di un *Change Control* sono:

1. La *Richiesta*: la parte interessata che richiede formalmente una modifica deve fornire le informazioni rilevanti sulla natura della modifica. La richiesta viene inserita in un registro modifiche che raccoglie tutte le richieste e il loro stato (ad esempio: in attesa, approvato, rifiutato o differito).
2. La *Revisione*: la richiesta di modifica viene riesaminata per determinarne il suo impatto. Se necessario, possono essere richiesti ulteriori chiarimenti prima di decidere se è utile eseguire una valutazione dettagliata. La modifica proposta può essere rifiutata senza un'ulteriore valutazione e in questo caso verranno registrati i motivi del rifiuto e il soggetto interessato verrà informato.
3. La *Valutazione*: tutte le opzioni relative alla modifica vengono acquisite e valutate. L'impatto, dettagliato sui piani e sulla programmazione, viene stimato e una raccomandazione viene avanzata per approvare, respingere, rinviare o richiedere ulteriori informazioni.
4. La *Decisione*: la decisione viene comunicata al gruppo e alle parti interessate come indicato nel piano di gestione della comunicazione e nel piano di gestione della configurazione.
5. L'*Implementazione*: se una modifica è approvata prima che questa venga apportata ai prodotti esistenti o alle specifiche dei prodotti futuri, i piani e i programmi rilevanti verranno aggiornati (**Figura 4**) [17].

Figura 4 | passaggi principali di una procedura di *Change Control*.



Risultati e discussione

Nel nostro contesto, in seguito all'implementazione della nuova normativa, in accordo al Modulo VI delle GVP, Revisione 2, entrato in vigore il 22 novembre 2017, le segnalazioni di ADR relative alle segnalazioni non sollecitate o sollecitate che non rientrano nell'ambito della Direttiva 2001/20 / CE degli studi clinici, dovrebbero essere sottomesse elettronicamente all'*EudraVigilance Post-Authorisation Module* (EVP) dalle autorità competenti degli Stati membri e dai titolari di AIC. Pertanto, la Società Affiliata locale non è più tenuta a inviare le segnalazioni di ADR alle ANC o a inserirli nella RNF. La raccolta delle reazioni avverse è centralizzata verso EV che per i titolari di AIC rappresenta l'unico destinatario e l'archivio centrale per il rispetto degli obblighi regolatori in Europa. Nel nostro caso, come funzione di farmacovigilanza, abbiamo richiesto il *Change Control*, come un *Major Change*; si verifica quando una modifica potrebbe avere un potenziale impatto sulla Società, in questo caso la variazione necessita di una completa valutazione e documentazione. I documenti rilevanti da includere sono: la documentazione relativa al cambiamento, l'analisi del rischio del cambiamen-

to, la valutazione del cambiamento, l'approvazione della modifica, il monitoraggio del suo completamento/della sua attuazione, la chiusura del cambiamento e la valutazione del cambiamento attuato.

Abbiamo eseguito diverse azioni per adempiere ai requisiti di legge del Modulo VI delle GVP, Revisione 2, alle disposizioni alternative specificate nella Comunicazione dell'EMA del 3 ottobre 2017 [18], alle istruzioni fornite dall'AIFA, pubblicate sul sito web il 18 ottobre 2017 [19] e a quelle provenienti da Casa Madre. Il nostro *Change Control* ha previsto:

- a) il confronto tra il team di farmacovigilanza e Casa Madre;
- b) l'adeguamento del team di farmacovigilanza ai nuovi requisiti di conformità;
- c) la formazione di tutto il personale di farmacovigilanza in merito al *Change Control*;
- d) l'aggiornamento della procedura operativa standard (SOP) locale di farmacovigilanza sulla gestione delle segnalazioni spontanee ICSR e di quelle dei prodotti aziendali in fase di studio;
- e) l'aggiornamento delle procedure operative locali relative alla gestione dell'archivio (cartaceo o informatico), alla riconciliazione e al controllo di qualità delle attività di farmacovigilanza;
- f) l'aggiornamento degli accordi di scambio dei dati di farmacovigilanza locale con i partner commerciali e/o emendamenti per rispondere alla variazione dei requisiti regolatori legati alla segnalazione.

Tutte le azioni sopra elencate sono state il risultato di un lavoro tra le diverse funzioni locali e globali dell'azienda. Il *Change Control*, in merito alla gestione degli ICSR, ha previsto una deviazione dalla SOP. Infatti alcuni processi, presenti nella procedura standard per la gestione di ICSR della Società Affiliata, hanno subito un cambiamento con l'implementazione delle nuove funzionalità di EV, previste per il 22 novembre 2017. Con il *Change Control* abbiamo previsto una deviazione dai processi della SOP come qui di seguito descritto:

1. per le segnalazioni degli Eventi Avversi ricevuti dalla RNF non viene più richiesto di eseguire lo scarico giornaliero delle segnalazioni dalla RNF;
2. per le segnalazioni degli Eventi Avversi ricevuti dai Partner commerciali, sono stati definiti dei nuovi flussi per lo scambio delle segnalazioni di farmacovigilanza in accordo alle nuove funzioni;
3. per gli *Expedited Reporting* verso l'autorità regolatoria, il cambiamento nel processo prevede che non sia più necessario inviare le notifiche di ADR al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria del segnalatore o di inserirle nella RNF.

La trasmissione delle ADR gravi e non gravi viene effettuata a livello globale tramite E2B nel database EV come specificato nel DM 30 aprile 2015 (articolo 23) e nel Modulo VI delle GVP - Raccolta, gestione e invio delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse ai medicinali (Revisione 2). Per questo motivo, lo scarico giornaliero dei moduli CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) attraverso il database aziendale, come previsto dalla SOP riguardante la gestione degli ICSR, non viene più eseguito. La stessa procedura è applicabile a tutte le segnalazioni *post-marketing*, comprese quelle che derivano dal controllo della letteratura scientifica. Inoltre, il 22 novembre 2017, AIFA ha comunicato tramite il proprio sito web che la nuova versione di EV era attiva e ha pubblicato delle indicazioni per i titolari di AIC sul "*simplified electronic reporting*", a seguito del quale la Società Affiliata ha implementato delle modifiche delle azioni. A causa della particolare realtà italiana, nella quale non tutte le informazioni sulla sicurezza dei prodotti farmaceutici, inserite nel database della RNF, venivano inviate nel database di EV, abbiamo attuato delle "misure transitorie". Le "misure transitorie" hanno formalizzato le azioni intraprese dalla Società Affiliata per adempiere ai requisiti normativi locali. Per un periodo temporaneo, in virtù del processo di adattamento della RNF al formato ICH E2B (R3), alcune informazioni contenute nella RNF, come:

- Paziente: origine etnica, stato di gravidanza (Si/No), età gestazionale al momento della reazione e Identificativo scheda genitore;
- Reazione avversa: data esito (ad esclusione dei casi di decesso per i quali la data è trasmessa a EudraVigilance);

- Farmaco sospetto: data di scadenza, luogo della vaccinazione, numero dose/riciamo, ora somministrazione, la reazione avversa è stato il risultato di uno dei seguenti casi (Farmaci interagenti, Abuso/Usò improprio, Off label, Esposizione professionale, Overdose, Errore terapeutico);
- Errore Terapeutico: intera sezione;
- Altre sostanze usate: intera sezione;
- Valutazione nesso di causalità;

non venivano trasmesse a EV e i titolari di AIC potevano accedervi direttamente dalla RNF [19]. Come detto in precedenza, non tutte le informazioni inserite nella RNF venivano inviate e inserite in EV e per perseguire l'obiettivo della sorveglianza abbiamo deciso di monitorare la RNF acquisendo e inserendo queste informazioni nel database aziendale, in modo da raggiungere la completezza del caso. Successivamente le regole sono cambiate: il 15 maggio 2018 l'AIFA ha comunicato delle nuove modifiche alla RNF. In fase di inserimento o aggiornamento di una scheda di segnalazione, le informazioni:

- Paziente: origine etnica, stato di gravidanza (Si/No);
- Farmaco sospetto: data di scadenza, luogo della vaccinazione, altro luogo, ora somministrazione, Numero dose/riciamo;
- Errore terapeutico: Intera sezione;
- Altre sostanze usate: Intera sezione;

non sono più gestibili in forma strutturata nella RNF ma devono essere inserite (ove disponibili) in formato testo nel campo "Descrizione del caso"; in questo modo l'informazione è disponibile in EV e non è più necessario per i titolari AIC recuperare il caso dalla RNF. Inoltre le aziende farmaceutiche hanno accesso all'applicazione limitatamente alle seguenti funzioni:

- Visualizzazione: Singola Scheda - Elenco Schede;
- Utilità: Rubrica - Modifica dati personali;
- Gestione profili: Richiesta nuovo profilo.

Le funzioni di "Visualizzazione Scheda singola ed Elenco Schede" consentono all'Azienda Farmaceutica di ricercare qualsiasi scheda inserita in RNF (valida e non cancellata) e di visualizzare le seguenti informazioni:

- Codice RNF;
- Codice EV (WWID);
- Sender: Regione, Azienda Sanitaria;
- Receiver: Tipologia Denominazione, Indirizzo;
- Responsabile: Nome, Cognome.

In conseguenza delle variazioni apportate alla RNF a partire dal 15 maggio 2018, i titolari di AIC hanno la visibilità delle segnalazioni inserite nella RNF esclusivamente attraverso EudraVigilance [20]. Inoltre, per i casi che richiedono la notifica all'autorità regolatoria, che devono quindi essere inviati a EV, noi come Società Affiliata, comunichiamo al *Data Entry Site* (DES) della sede centrale la regione alla quale appartiene la fonte primaria indicando il numero del "codice della regione" o della "denominazione esatta della Regione"; questo è necessario poiché richiesto dalla nuova normativa che prevede che all'interno del database di EV ci sia un campo "Stato" da compilare con l'indicazione della regione (C.2.r.2.5 Stato o provincia del segnalatore - R3). Il DES può anche richiederci delle traduzioni in lingua inglese per le segnalazioni individuate in EV in lingua italiana, in questo caso noi inviamo e comunichiamo al DES le informazioni tradotte secondo le istruzioni che ci sono state fornite dalla sede centrale.

Per tutte le ragioni sopra esposte, l'implementazione della nuova legislazione ha prodotto diverse criticità locali che hanno reso impossibile avere pronta per il 23 novembre 2017 una nuova SOP aggiornata per la gestione degli ICSR. Terminata la fase transitoria di EV, implementata la normativa europea a livello nazionale, con la definizione delle nuove regole da seguire, siamo in grado di definire in modo preciso e completo nuovi processi e flussi operativi generati dal cambiamento e finalmente elaborare delle nuove procedure operative per la gestione delle informazioni sulla sicurezza.

Conclusioni

In conclusione, in questo lavoro abbiamo dimostrato come la presenza di un sistema di qualità di farmacovigilanza ci abbia consentito, nella Società Affiliata locale, di lavorare in ottemperanza alla normativa anche in presenza di una situazione critica e delicata, come quella di un cambio normativo, che ha prodotto una variazione significativa nei flussi operativi. Lo scopo ultimo del *Change Control* è quello di definire i nuovi flussi di lavoro, generati a seguito dell'implementazione della nuova legislazione e di produrre una nuova procedura per la gestione degli ICSR, nella quale le variazioni finali sono state considerate e incluse. In aggiunta, possiamo affermare che lavorare seguendo un sistema di qualità garantisce una migliore gestione degli ICSR, permette di lavorare in conformità, normativa e aziendale, assicurando dei migliori risultati nel rispetto delle tempistiche operative fondamentali soprattutto in presenza di situazioni critiche, nel nostro caso, un cambio normativo rivoluzionario a livello Europeo che ha avuto delle importanti ripercussioni a livello di farmacovigilanza locale e quindi aziendale.

Acronimi

ADR: *Adverse Drug Reaction*
 AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio
 AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
 ANC: Autorità Nazionale Competente
 CAPA: *Corrective Actions and Preventive Actions*
 DES: *Data Entry Site*
 EMA: Agenzia Europea per i Medicinali
 EV: EudraVigilance
 GVP: *Good Pharmacovigilance Practices*
 ICSR: *Individual Case Safety Report*
 IT: *Information Technology*
 RNF: Rete Nazionale di Farmacovigilanza
 SEE: Spazio Economico Europeo
 SGQ: Sistemi di Gestione della Qualità
 SOP: Standard Operating Procedures
 SQ: Sistema di Qualità

Bibliografia

- [1] Mammi M, et al. Pharmacovigilance in pharmaceutical companies: An overview. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013; 4 (Suppl. 1):S 33-S37.
- [2] European Medicines Agency, Pharmacovigilance, EudraVigilance: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp Ultimo Accesso 22 gennaio 2018.
- [3] QPPV Update, Published by the European Medicines Agency, Issue 3, pag 2, dicembre 2017
- [4] EMA, EMA/873138/2011 Rev2*. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VI - Collection, management and submission of reports of suspect adverse reactions to medicinal product (Rev2). Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/08/WC500232767.pdf. Ultimo accesso 22 gennaio 2018.
- [5] Decreto 30 aprile 2015: Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilita' 2013). (15A04666) (GU Serie Generale n.143 del 23-06-2015, articolo 23).
- [6] Decreto 30 aprile 2015: Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilita' 2013). (15A04666) (GU Serie Generale n.143 del 23-06-2015), articolo 22.
- [7] De Carli G. Quality Assurance e Farmacovigilanza. PARTE II. Quality Assurance in Pharmacovigilance (ii). *GIFF* 2015; 7(1): 27-35.
- [8] Directive 2001/83/EC, 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal L* - 311, 28/11/2004, p. 67-128.
- [9] Commission Implementing Regulation (EU) N. 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. Disponibile al sito: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2012_520/reg_2012_520_en.pdf. Ultimo Accesso 22 gennaio 2018.
- [10] EMA, EMA/541760/2011, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module I - Pharmacovigilance systems and their quality systems. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129132.pdf Ultimo accesso 22 gennaio 2018.
- [11] Lanati A. Qualità in biotech e pharma - gestione manageriale dei processi dalla ricerca ai suoi prodotti. Ed. Springer 2009.
- [12] ISO-9001/2015. Disponibile al sito: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:en>. Ultimo Accesso 22 gennaio 2018.
- [13] Continuous Improvement - Plan, Do, Check, Act. Disponibile al sito: <http://www.qualityandproducts.com/2009/04/24/continuous-improvement-plan-do-check-act/>. Ultimo Accesso 22 gennaio 2018.

-
- [14] 9001 Quality Management System Documentation Structure. Disponibile al sito: <https://systemdocuments.wordpress.com/2014/11/19/9001-quality-management-system-documentation-structure/> Ultimo accesso 22 gennaio 2018.
- [15] De Carli G. Quality Assurance e Farmacovigilanza. PARTE I. Quality Assurance in Pharmacovigilance (i). GIFF 2014; 6(4): 5-16.
- [16] Change control. Disponibile al sito: <https://www.apm.org.uk/body-of-knowledge/delivery/scope-management/change-control/> Ultimo accesso 22 gennaio 2018.
- [17] EMA, EudraVigilance Go-Live Plan. EMA/399493/2017, Revision 1, 13 October 2017. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/09/WC500235774.pdf. Ultimo Accesso 22 Gennaio 2018.
- [18] AIFA, "Novità europee e italiane in tema di farmacovigilanza: Il New Eudravigilance System e il conseguente impatto a livello nazionale", 18 ottobre 2017. Disponibile al sito: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/2017-10-24_NewEV.pdf Ultimo Accesso 22 gennaio 2018.
- [19] AIFA, "Precisazioni AIFA alle aziende titolari di AIC sul "simplified electronic reporting", 22 novembre 2017.
- [20] AIFA, "Comunicazione agli utenti sul rilascio di nuove modifiche apportate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza", 15 maggio 2018.