



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2016-2017

GVP MODULO VI REVISIONE 2 E GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI SPONTANEE: ANALISI DELL'IMPATTO E DELL'IMPLEMENTAZIONE DELLE NUOVE LINEE-GUIDA PRESSO LA LOCAL SAFETY UNIT DI ROCHE

GVP module VI revision 2 and management of spontaneous reports: analysis of the impact and implementation of the new guidelines at Roche Local Safety Unit

Giulia Chiara Gazzoli, Claudia Villa¹, Lisa Stagi¹

Progetto di stage svolto presso ¹ Roche S.p.A., Monza (MB)

Keywords

GVP module VI revision 2
EudraVigilance database
AIFA
Affiliate
ICSRs management

Abstract

Background On 22nd November, the delivery of GVP module VI revision 2 and of the new version with full functionality of the EudraVigilance database determined a substantial change in reporting rules in the European Countries. Major changes concern Individual Case Safety Reports (ICSRs) submission rules, follow-up management, duplicate identification, and definition of different access levels for stakeholders. Concerning Marketing Authorization Holders, the consequence is a need to change procedures, considering the specific national reporting process and national implementation of the guidelines, but also company processing rules.

Aim This work describes and analyses the impact of the new version of GVP module VI on everyday work at the Italian Local Safety Unit of Roche Pharmaceutical, focusing on post-marketing reports. The main purpose is to describe how an Affiliate can comply with the new guidelines, AIFA reporting rules, and with company's Headquarter requirements.

Methods and Results The transitory updates made up to local supporting reference documents in the period of adjustment and their effectiveness are described with the aim to develop and implement a final version of them.

Discussion In the first month after the implementation of the new guidelines, we analysed the consequence of the implementation of the new guidelines at a national level and we performed an impact assessment. We defined new processes to keep an oversight on the reports submitted by the National Health Authority and to define when and how to request follow up information. The issues and findings noticed have been shared with Headquarter.

Introduzione

Il 22 maggio 2017 il Management Board dell'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency*, EMA) ha annunciato che il database di EudraVigilance (EV) aveva raggiunto la piena funzionalità e che il sistema rispettava le specifiche

Corrispondenza: Giulia Chiara Gazzoli. E-mail: giuliachiara.gazzoli@studenti.unimi.it

previste dall'articolo 24(2), primo sottoparagrafo del Regolamento EC n.726/2004. Di conseguenza, entro sei mesi le disposizioni transitorie sarebbero state sostituite dal sistema elettronico semplificato di sottomissione [1]. Allo stesso tempo, la gestione e la sottomissione delle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci (*Individual Case Safety Reports*, ICSR) è cambiata, come evidenziato nella revisione 2 del modulo VI delle *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) [2], entrata in vigore il 22 novembre 2017.

Il modulo VI delle GVP, considerando le nuove funzionalità di EudraVigilance, prevede aggiornamenti non solo nelle regole di sottomissione e nelle modalità elettroniche di sottomissione, bensì fornisce anche nuove linee guida nella gestione delle richieste di follow-up e nella ricerca dei duplicati. Pubblicato la prima volta nel 2012 [3], il modulo VI del GVP si rifà alle specifiche legali della Direttiva 2001/83/EC e del Regolamento (EC) n.726/2004. Si organizza in tre sezioni e sette appendici:

VI.A. Introduzione

VI.B. Strutture e processi

VI.C. Operazioni del network europeo

VI. Appendice 1 Processi per le richieste di follow-up delle segnalazioni (ICSR)

VI. Appendice 2 Guida dettagliata al monitoraggio della letteratura medica

VI. Appendice 3 Modalità di sottomissione degli ICSR in Europa

VI. Appendice 4 Sottomissione degli ICSR all'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)

VI. Appendice 5 Nullificazione dei casi

VI. Appendice 6 Monitoraggio della qualità degli ICSR trasmessi per via elettronica

VI. Appendice 7 Rilevazione dei duplicati e gestione degli ICSR

Comprende, inoltre, un addendum: Linee-guida per le *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) - Modulo VI Addendum I - Gestione dei duplicati delle segnalazioni di sospetta reazione avversa.

La normativa si basa sulle linee-guida della farmacovigilanza E2A, E2B e E2D dell'*International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e riguarda la "raccolta, registrazione e sottomissione delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse associate a prodotti medicinali per uso umano" [2]. La gestione delle segnalazioni spontanee che non richiedono la sottomissione come ICSR (per esempio report che riguardano casi di overdose, abuso, misuso o errori medici che non hanno provocato eventi avversi e che devono essere raccolti solo per il *Periodic Safety Update Report* - PSUR) non è incluso nel modulo VI.

Con l'introduzione della Revisione 2 del modulo VI e della nuova versione di EudraVigilance è stato necessario per i titolari di AIC e per le Autorità Nazionali Competenti modificare le procedure per la raccolta e gestione delle segnalazioni spontanee.

Di seguito sono evidenziati i cambiamenti più rilevanti che hanno un impatto nella gestione delle segnalazioni spontanee riguardanti i prodotti con AIC in merito alla sottomissione degli ICSR, rilevazione e gestione dei duplicati, richieste di follow-up, *policy* di accesso a EudraVigilance.

Sottomissione degli ICSR

A partire dal 22 novembre, i titolari di AIC e le Autorità Nazionali Competenti devono sottomettere tutti i casi validi, sia i gravi che i non gravi (esclusi i casi non gravi da Paesi al di fuori dell'Area Economica Europea, EEA) direttamente a EV: i report saranno validati e rivisti per qualità e integrità, e, se necessario, potranno essere apportate delle correzioni da parte di chi ha inviato il caso stesso. È importante notare che il *gateway* di EV accetta ora anche le segnalazioni sottomesse nel nuovo formato ISO ICH E2B(R3) così come i report in formato ICH E2B(R2) fino a una data non ancora precisata, e tutti i report in ICH E2B migreranno nel nuovo formato.

Per i Paesi europei, i titolari di AIC non dovranno più sottomettere le segnalazioni alle Autorità Nazionali Competenti (ANC) ma solo a EudraVigilance. Le ANC verranno informate in merito alle sospette reazioni avverse ricevute dai titolari di AIC nello stesso Paese mediante un messaggio di *re-routing* da EV, in accordo alla

Guida di Implementazione degli ICSR (EMA/51938/2013). Inoltre, i titolari di AIC non riceveranno più notifica dalle ANC riguardo gli ICSR riportati direttamente dal segnalatore all'Autorità stessa, ma potranno reperire le informazioni da EV mediante la nuova funzionalità implementata di download. La funzione di download permette ai titolari di AIC di rispettare gli obblighi legali di monitorare i dati disponibili in EV e di informare EMA o l'ANC dei segnali di sicurezza identificati (EMA/759287/2009).

Un aspetto importante è che non tutti i dati della segnalazione sono accessibili ai titolari di AIC, in accordo alla *policy* di Accesso a EudraVigilance per i Medicinali a Uso Umano (*EudraVigilance Access Policy for Medicines for Human Use* [4]).

La trasmissione delle segnalazioni al database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità non è più di competenza delle ANC, ma di EMA stessa: una volta a settimana tutti i report già validati che riguardano sospette reazioni avverse avvenute nei Paesi EEA vengono estratti (in accordo a EMA/759287/2009) e sono trasmessi elettronicamente al WHO nel formato ICH-E2B(R3). Questo rafforzerà la collaborazione tra le due organizzazioni. In seguito ad una validazione da parte del WHO, viene generato un codice di stato per ogni ICSR che indica se ci sono aspetti tecnici da risolvere.

Alla fine del processo, le segnalazioni sono raccolte nel database del Centro di Collaborazione del WHO e sono disponibili per l'analisi del segnale.

Identificazione e gestione dei duplicati

Quando si sottometta una segnalazione c'è sempre la possibilità che venga generato un duplicato: nell'Appendice 7 della revisione 2 del modulo VI delle GVP sono presentati diversi scenari per illustrare in quali fasi può essere rilevato un duplicato e come può essere gestito.

1. Duplicati sottomessi dallo stesso mittente (titolare di AIC o ANC) e identificati da EMA (**Figura 1.A**).
2. Duplicati sottomessi dallo stesso mittente e identificati dal mittente stesso (**Figura 1.B**).
3. Duplicati sottomessi da diversi mittenti (titolare di AIC e/o ANC) e identificati da EMA (**Figura 1.C**).
4. Duplicati sottomessi da diversi mittenti e identificati da uno dei mittenti (**Figura 1.D**).

Non rientra negli obiettivi di questo progetto la rilevazione di duplicati durante la gestione del segnale (GVP modulo VI.App.7.5), in quanto quest'ultima non è un'attività di competenza delle Affiliate.

Quando identificati e confermati, i duplicati saranno uniti da EMA con la creazione di un Master case o verranno nullificati dal mittente.

Richiesta di follow-up

Per permettere una buona analisi clinica del caso, è importante avere una segnalazione completa di tutte le informazioni significative. Come previsto dal modulo VI delle GVP, il personale sanitario e i pazienti possono venir contattati per adempire all'Articolo 102(c) e (e) della Direttiva 2001/83/EC [DIR Art 107a(1)] [2].

Nella nuova versione del modulo VI viene data una maggiore importanza alla specificazione dell'età del paziente/classe d'età, informazione che può permettere di stratificare i dati e definire un profilo rischio/beneficio per età. Viene affermato che questa è un'informazione da richiedere nel caso in cui non sia stata fornita inizialmente (*"Devono essere fatti tentativi ragionevoli di follow-up per ICSR in cui l'informazione sull'età del paziente o fascia d'età non è fornita inizialmente dalla fonte primaria"* [2]). Come in precedenza, le informazioni di follow-up significative devono essere sottomesse secondo le tempistiche appropriate.

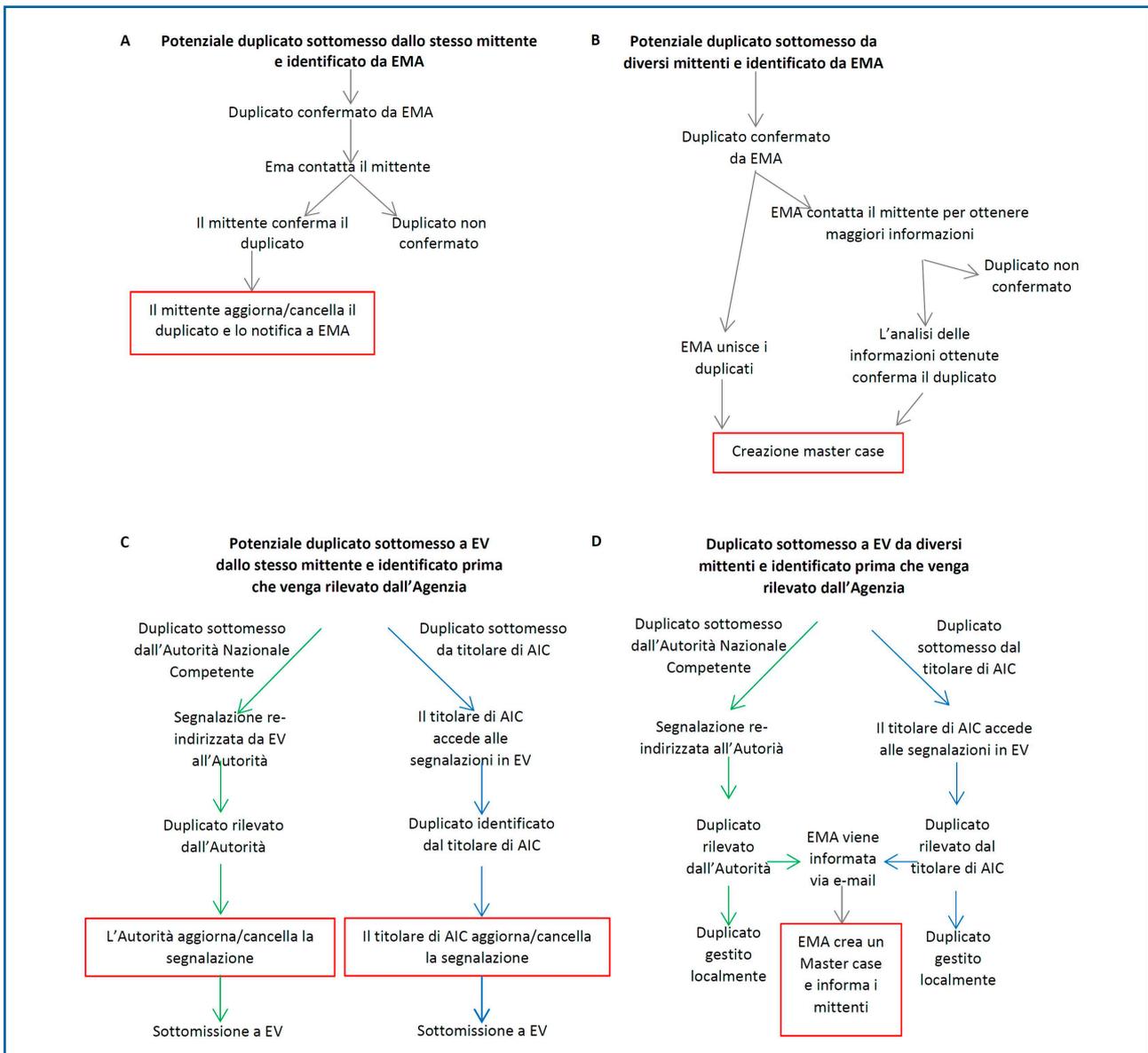


Figura 1 Flusso delle azioni in seguito alla rilevazione di un duplicato. **A e B:** duplicato rilevato dall'Agenzia; **C e D:** duplicato rilevato dal/dai mittente/mittenti.

In merito alle segnalazioni sottomesse dai titolari di AIC e re-indirizzate alle ANC, l'Autorità può sollevare richieste di follow-up ai titolari di AIC [DIR Art 107a(2)], come era già previsto, se:

- sono necessarie informazioni addizionali importanti per la valutazione del caso o per la riconciliazione;
- nell'ICSR sono presenti dati inconsistenti e sono necessarie maggiori informazioni;
- sono necessarie maggiori informazioni per la validazione del segnale, la valutazione di aspetti di sicurezza, la valutazione di uno PSUR o la conferma di un problema di sicurezza per un piano di gestione del rischio.

Il principale cambiamento introdotto dalla revisione 2 riguarda la gestione dei follow-up da parte dei titolari di AIC: per le segnalazioni rese accessibili mediante EV, è possibile richiedere informazioni addizionali solo se necessario, in specifiche situazioni e fornendo una giustificazione. Come riportato chiaramente, “non è prevista una richiesta di follow-up di routine per i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio” [2].

Policy di Accesso a EudraVigilance

Il 22 novembre 2017 è diventata effettiva anche la *Policy* di Accesso a EudraVigilance revisionata [4]. Questa soddisfa la Legislazione Europea di Protezione dei Dati Personali (Regolamento (EC) n. 45/2001 e Direttiva 95/46/EC). Tale *policy* specifica i dati delle segnalazioni accessibili, definendo sei gruppi di parti interessate e tre livelli di accesso. Ogni gruppo è assegnato a un livello di accesso, il quale a sua volta determina il numero di campi della segnalazione visibili (**Tabella 2**). È importante notare che l'accesso dipende anche dal tipo di segnalazione: Segnalazione spontanea, Segnalazione da studio, Altro, Non disponibile al mittente.

Le parti interessate sono:

- *Gruppo I*: Autorità Regolatorie dei Medicinali nei Paesi membri dell'EEA, Commissione Europea e EMA;
- *Gruppo II*: Personale sanitario e il Pubblico;
- *Gruppo III*: Titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio;
- *Gruppo IV*: Accademie;
- *Gruppo V*: WHO-Centro di Monitoraggio di Uppsala;
- *Gruppo VI*: Autorità Regolatorie dei Farmaci in Paesi terzi.

I livelli di accesso sono descritti nella **Tabella 1**.

Tabella 1 Livelli di accesso. Modificato da *European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use*, EMA/759287/2009 Rev2.

Livello di accesso	Descrizione
Livello 1	Sottoinsieme pubblico di elementi degli ICSR con principale attenzione a: • Gruppi delle parti interessate II, III, IV, V e VI.
Livello 2A	Sottoinsieme esteso di elementi degli ICSR con principale attenzione a: • Gruppo delle parti interessate III per portare a compimento gli obblighi in ambito di farmacovigilanza; • Gruppo delle parti interessate IV per promuovere direttamente la salute pubblica e il lavoro, con l'obiettivo di migliorare le procedure per la protezione della salute pubblica.
Livello 2B	Sottoinsieme esteso di elementi degli ICSR include le narrative dei casi con principale attenzione a: • Gruppo delle parti interessate III per validare il segnale.
Livello 2C	Sottoinsieme esteso di elementi degli ICSR con principale attenzione a: • Gruppi delle parti interessate V e VI così da incoraggiare la protezione della salute pubblica fuori dall' Area Economica Europea.
Livello 3	Tutti gli elementi degli ICSR senza restrizioni con principale attenzione a: • Gruppo delle parti interessate I considerando i loro ruoli e le responsabilità per la protezione della salute pubblica; • Gruppo delle parti interessate III per adempire ai loro obblighi in farmacovigilanza sulla base degli ICSR che il titolare di AIC ha inviato a EudraVigilance o degli ICSR riscontrati nelle attività di monitoraggio della letteratura scientifica eseguita dall'Agenzia in accordo all'articolo 27 del Regolamento (EC) n. 726/2004.

Tabella 2 Numero di dati degli ICSR del formato ICH E2B(R3) accessibili ai portatori di interesse. Da *European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use* EMA/759287/2009 Rev2.

Sezioni ICSR Guida di implementazione ICSR ICH E2B (R3)	Totale	Gruppo I	Gruppo II-VI	Gruppo III & IV	Gruppo III	Gruppo III	Gruppo V e VI
		Livello 3	Livello 1	Livello 2A	Livello 2B	Livello 3*	Livello 2C
C.1 Identificazione della segnalazione	20	20	3	18	18	20	16
C.2.r Fonte primaria dell'informazione	15	15	4	4	4	15	4
C.3 Informazioni sul mittente del caso	16	16	3	3	3	16	3
C.4.r Riferimento(i) di letteratura	2	2	1	1	1	2	1
C.5 Identificazione dello studio	6	6	4	5	5	6	5
D. Caratteristiche del paziente	96	96	4	87	87	96	16
E.i Reazione(i)/Evento(i)	21	21	11	21	21	21	18
F.r Risultati dei test e delle procedure rilevanti per le analisi del paziente	13	13	0	13	13	13	0
G.k Informazioni sul(i) farmaco(i)	76	76	23	72	72	76	71
H. Sintesi della narrativa del caso e ulteriori informazioni	7	7	0	4	7	7	0
Totale finale	272	272	53	228	230	272	134

* ICSRs che il titolare di AIC ha inviato a EudraVigilance o ICSR che derivano dal monitoraggio della letteratura medica eseguito dall'Agenzia ai sensi dell'Articolo 27 del Regolamento (EC) n. 726/2004.

In accordo a questa *policy*, i titolari di AIC non hanno accesso ai campi a testo libero, come la descrizione della(e) reazione(i) e la narrativa. Questo può rappresentare un limite per l'analisi della segnalazione stessa, considerando che spesso informazioni aggiuntive sono riportate in questi campi.

Considerando l'Italia e le segnalazioni sottomesse al database dell'Autorità Italiana del Farmaco (*Rete Nazionale di Farmacovigilanza*, RNF), è presente un ulteriore livello di complessità. Per garantire la possibilità di avanzare richieste di follow-up, i titolari di AIC hanno accesso alle schede di segnalazione della RNF [5] ma solo ai seguenti campi:

- Sezione “*Informazioni sul Paziente*”: sesso, età, data dell'evento avverso, origine etnica, stato di gravidanza, stato della gravidanza al momento dell'evento avverso.
- Sezione “*Evento Avverso*”: evento avverso con la codifica MedDRA, serietà, esito;
- Sezione “*Prodotto Sospetto*”: principio attivo/specialità medicinale sospetta, data di scadenza, sito di vaccinazione, dechallenge, azioni intraprese in risposta all'evento avverso, l'evento avverso è la conseguenza di (abuso, off label, overdose, ecc.), ri-somministrazione del prodotto, rechallenge;
- Sezione “*Medication Error*”;
- Sezione “*Prodotti Concomitanti*”: solo il prodotto concomitante;
- Sezione “*Altri prodotti*”;
- Sezione “*Reporter*”: fonte, ASL con regione e specifica dell'autorità sanitaria, destinatario, mittente.

Il titolare di AIC non ha accesso alle seguenti informazioni: Esami di laboratorio, Storia medica e Condizioni concomitanti; Sintesi del caso; Allegati [5].

Lo scopo di questo progetto è stato di descrivere le azioni intraprese presso la *Local Safety Unit* Italiana di Roche Pharmaceutical nel primo mese dopo il 22 novembre, focalizzandosi sui report post-marketing: verranno descritti i processi messi in atto nel periodo di transizione per rispettare le richieste di EMA, AIFA e di Casa Madre, e verranno discusse le principali questioni emerse. L'analisi dell'efficacia dei provvedimenti transitori adottati verrà usata come punto di partenza per sviluppare una versione finale dei documenti di riferimento.

Metodi e risultati

Per evidenziare l'impatto delle nuove linee guida e del sistema del *simplified electronic reporting* sul lavoro giornaliero presso la *Local Safety Unit* italiana di Roche Pharmaceuticals, verranno descritte le attività svolte prima del 22 novembre e i cambiamenti apportati dopo il 22 novembre in linea con le richieste di AIFA e di Casa Madre. Prima del 22 novembre 2017, si eseguiva l'accesso ogni giorno nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza per scaricare i report inerenti i nostri prodotti, sottomesse dal reporter al Responsabile Locale di Farmacovigilanza e quindi inseriti in RNF. Per quelle segnalazioni riguardanti i prodotti inseriti in Rete con il loro nome commerciale, ricevevamo notifica via e-mail nella casella di posta certificata. Ricercavamo quindi i casi, sia gli iniziali che gli aggiornamenti, in RNF e li scaricavamo. Per quegli ICSR riguardanti prodotti inseriti solo per principio attivo non ricevevamo alcun tipo di avviso e quindi due volte al giorno accedevamo alla lista dei casi inseriti in Rete per principio attivo e scaricavamo le segnalazioni. Tutti i report venivano quindi processati nel database aziendale (ARISg).

In merito alle richieste di follow-up, per tutte le segnalazioni si valutava se fosse necessario richiedere informazioni aggiuntive al reporter. I dati da richiedere erano specificati in una Procedura Operativa Standard (*Standard Operating Procedure*, SOP) Globale e in una Locale (che teneva in considerazione le particolarità nazionali), dove venivano presentati anche il numero di solleciti da inviare in base alla serietà e prevedibilità degli eventi avversi. Le informazioni generalmente richieste riguardavano il numero di lotto dei farmaci biologici, i dosaggi dei prodotti sospetti, la forma farmaceutica, le date di terapia, la data di inizio e di risoluzione degli eventi avversi. Nei casi di STIAMP (*Sospetta Trasmissione di Agente Infettivo tramite Prodotto Medicinale*, *Suspected transmission of Infectious Agent via Medicinal Product*), di specifiche coppie farmaco-evento avverso o di eventi avversi non farmaco-specifici per i quali Roche ha in atto Misure di Minimizzazione del Rischio (per esempio PML, malignità) si inviava l'appropriato questionario guidato strutturato da Casa Madre per ottenere infor-

mazioni. Casa Madre stessa identificava i casi di questo genere e creava una lista che ogni affiliata scaricava. Con le risposte ottenute, i casi venivano aggiornati in database. Per tutte le segnalazioni, sia quelle scaricate dalla RNF sia quelle ricevute direttamente da Roche, si generava un CIOMS che, dopo valutazione e se necessario, veniva sottomesso al Responsabile Locale di Farmacovigilanza per aggiornare il report in RNF. Se l'affiliazione del reporter non era nota, la segnalazione veniva sottomessa nel database della RNF da Roche stessa. Queste procedure erano in accordo al Decreto Ministeriale 30 aprile 2015 [6].

Durante il periodo di transizione definito da EMA dall'8 novembre al 21 novembre non è stato necessario adottare particolari misure in merito alla processazione dei casi, le richieste di follow-up e le sottomissioni di CIOMS.

Il 22 novembre 2017 è diventata effettiva una nuova SOP per la gestione degli ICSR: i report ricevuti tramite RNF sono esclusi dal campo di applicazione di questo documento in quanto, con l'entrata in vigore della nuova linea-guida e del *simplified electronic reporting*, i report sottomessi dalle ANC sono ricevuti tramite EV e gestiti dal Team Globale. Abbiamo adottato delle misure transitorie per adeguarci ai nuovi obblighi mentre venivano valutate le implicazioni pratiche e l'implementazione a livello nazionale del *simplified electronic reporting*. A partire dal 22 novembre ogni giorno Casa Madre effettua lo scarico da EVWEB (l'applicazione web di EV per la sottomissione elettronica e la gestione degli ICSR) di tutte le segnalazioni sottomesse nei Paesi europei dalle ANC che riguardano prodotti e principi attivi Roche e i report sono processati in database dal Team Globale. È possibile accedere al listato di segnalazioni di pertinenza dell'Affiliata per mezzo di un'applicazione del nostro database. Possiamo anche monitorare le segnalazioni italiane che sono state sottomesse da Roche per mezzo di un elenco generato mediante una funzione del database.

Per quanto riguarda la Rete Nazionale, AIFA ha annunciato che i titolari di AIC 'possono' accedere al database [7]: questo significa che non c'è alcun tipo di obbligo legale. Le segnalazioni riguardanti principi attivi e prodotti medicinali Roche sono ancora visualizzabili in Rete ma, in quanto titolari di AIC, non possiamo caricare nella Rete dei casi e aggiungere osservazioni alle segnalazioni già presenti in RNF. Inoltre, i titolari di AIC non hanno accesso alle osservazioni e all'elenco delle modifiche apportate ai casi. Tuttavia, fino al 31 dicembre è stato possibile aggiornare e nullificare le segnalazioni sottomesse prima del 21 novembre.

Tutti i giorni scarichiamo il listato dei casi dalla RNF e quindi verifichiamo se tutte le segnalazioni sottomesse dall'Autorità Regolatoria sono state processate nel nostro database. Per svolgere questa attività, effettuiamo una ricerca per *World Wide Unique Case Identification Number-WWID*. Si noti che le segnalazioni sono inviate a EV in formato E2B (R3) che non può migrare in modo diretto al nostro database.

Stiamo svolgendo questa attività di riconciliazione per dovuta diligenza e per monitorare possibili problemi nel flusso delle informazioni tra titolari di AIC, RNF e EV.

È importante sottolineare che non tutti i campi della scheda della RNF migrano a EV. Infatti, AIFA il 22 novembre 2017 ha annunciato che, a causa del processo di migrazione dal formato ICH E2B(R3), le seguenti informazioni non saranno inviate a EudraVigilance, probabilmente fino alla fine del 2018 [7]:

- *Paziente*: origine etnica, stato di gravidanza, età gestazionale al momento della reazione e identificativo scheda reazione;
- *Reazione avversa*: data dell'esito (trasmessa solo per i casi di decesso);
- *Farmaco sospetto*: data di scadenza, luogo della vaccinazione, numero dose/ricambio, ora di somministrazione, la reazione avversa è stata la conseguenza di (farmaci interagenti, abuso/uso improprio, off label, esposizione professionale, overdose, errore terapeutico);
- Intero campo *Errore terapeutico*;
- *Altre sostanze usate*;
- *Valutazione nesso di causalità*.

AIFA ha inoltre comunicato che i *master case* creati da EMA non saranno ricevuti/gestiti e che gli allegati, come le cartelle cliniche, non saranno inviate a EV.

Inoltre, riguardo le segnalazioni della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, nelle prime settimane dopo l'implementazione del sistema del *simplified electronic reporting*, ab-

biamo notato che la sezione a testo libero *Riassunto del caso* era visibile scaricando i follow-up delle schede di Rete il cui caso iniziale era stato sottomesso prima del 22 novembre. Questa è un'informazione che i titolari di AIC non potrebbero visualizzare scaricando le segnalazioni da EV, in accordo alla *policy* di accesso.

Per supervisionare le schede scaricate da RNF e da EV, abbiamo impostato una tabella di monitoraggio nella quale evidenziamo i seguenti dati:

- Numero della scheda RNF
- WWID
- Tipo di report
- Data di insorgenza della reazione
- Età
- Sesso
- Serietà
- Esito
- Reazione avversa
- Principio attivo
- La segnalazione riguarda (prodotto medicinale/principio attivo)
- Altri prodotti medicinali/principi attivi
- Fonte
- Data
- Data di aggiornamento
- Informazioni non migrate a EV
- Codice identificativo della segnalazione nel database (Numero di Riferimento Locale, *Local Reference Number* - LRN)
- Persona della *Local Safety Unit* responsabile dell'attività
- Commenti

Viene qui presentato un esempio dell'attività riferendosi ad un caso sottomesso dall'Autorità Italiana del farmaco il 29 Novembre. Il giorno stesso si accede alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza e viene scaricato l'elenco delle segnalazioni sottomesse dalla RNF in quella data, sia i casi iniziali (**Figura 2A**) che gli aggiornamenti (**Figura 2B**). Si visualizzano le singole segnalazioni e si verifica se i campi che non migrano in EV sono stati compilati nella scheda di Rete (**Figura 3**). In questo caso, sono state inserite informazioni circa l'esito dell'evento avverso e la data di scadenza del farmaco.

The image displays two screenshots of a web application interface titled "Ricerca Segnalazioni per P.A.". Both screenshots show a search form with the following elements:

- Header:** "Ricerca Segnalazioni per P.A." with a search icon.
- Text:** "La funzione 'Ricerca Segnalazioni per P.A.' visualizza la lista di segnalazioni, selezionate per P.A., di competenza della azienda o riferite a specialit  medicinali contenenti tali P.A. Le segnalazioni inserite per P.A. possono essere visualizzate nel dettaglio selezionando il link presente nel campo 'codice'. L'articolo relativo alle segnalazioni di letteratura   visualizzabile alla sola azienda che ha inserito la segnalazione."
- Form:** "Elabora schede relative a reazioni insorte (gg/mm/aaaa):" with input fields for date and time range.
- Form:** "Elabora schede inserite (gg/mm/aaaa):" with input fields for date and time range.
- Form:** "Elabora schede aggiornate (gg/mm/aaaa):" with input fields for date and time range.
- Form:** "Elaborazione Schede:" with radio buttons for "Tutte", "Solo Letteratura", and "Escluso Letteratura".
- Form:** "Principi Attivi:" with a search bar and a list of active ingredients.
- Buttons:** "visualizza" and "pulisci schermo".
- Labels:** "A" and "B" at the bottom left of each screenshot.

Figura 2 Interfaccia per la ricerca dei casi iniziali (A) e dei follow up (B) per data.

Figura 3 Esempio di scheda di Rete sottomessa a EV dalla RNF il 29 novembre 2017. In evidenza le informazioni che non migrano in EV.

ANTEPRIMA	
Codice RNF	440 [REDACTED]
Codice EV (WWID)	IT-MINISAL02 [REDACTED]
Tipo Segnalazione	Spontanea
Inserita il	29/11/2017
Utenza	[REDACTED]
Data Ultimo Aggiornamento	NON DISPONIBILE
Utenza Ultimo Aggiornamento	NON DISPONIBILE
Dati del Paziente	
Sesso	F
Età	
Data Insorgenza Reazione	29/09/2017
Origine Etnica	
Stato di Gravidanza	
Età Gestazionale al Momento della Reazione	
Reazione Avversa	
Reazioni Avverse:	10003988 - Dolore alla schiena - p.term: Dolore dorsale
Gravità della Reazione	NON GRAVE
Esito	RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL 29/09/2017
S.M./P.A. Sospetti	
Specialità medicinale	A
Data di Scadenza	31/01/2021
Sede della Vaccinazione	
Azioni Intraprese	
Miglioramento dopo le Azioni Intraprese	
Le Reazioni Avverse Sono il Risultato di	
Ripresa del Farmaco	
Ricomparsa dei Sintomi Dopo la Risomministrazione	
Informazioni sul Segnalatore	
Fonte	ALTRO OPERATORE SANITARIO
ASL:	
Regione	[REDACTED]
Azienda Sanitaria	[REDACTED]
Receiver:	
Tipologia	Responsabile Farmacovigilanza
Denominazione	[REDACTED]
Indirizzo	[REDACTED]
Responsabile:	
Nome	[REDACTED]
Cognome	[REDACTED]

Viene quindi completata la tabella di monitoraggio con tutte le informazioni richieste, come mostrato nella **Tabella 3**.

Riguardo le richieste di follow-up, richiediamo informazioni aggiuntive come si faceva in precedenza solo per quelle segnalazioni che riceviamo direttamente come titolari di AIC attraverso *consumer, field force*, pazienti e altre fonti. Per le segnalazioni sottomesse dall'Autorità Regolatoria, come previsto dal modulo VI rev.2 delle GVP, vengono inviate richieste solo per situazioni specifiche e fornendo una giustificazione [2] (vedi anche EMA/679654/2017 [8]). AIFA ha sottolineato che le richieste di informazioni aggiuntive, con la giustificazione, devono essere inviate al Responsabile Locale di Farmacovigilanza di pertinenza [5].

Tabella 3 Tabella di monitoraggio compilata con le informazioni riguardanti i casi sottomessi a EV da AIFA il 29 Novembre.

N° RNF	WWID	Tipo segnalazione	Data insorgenza	Età	Sesso	Serietà	Esito	ADR	Prodotto sospetto
440xxx	IT-MINISAL02xxxxx	Spontanea	29/9/17	-	F	Non serio	Risolto	Dolore alla schiena	A
PM/ PA	Altri	Fonte	Data	FU	Informazioni non migrate a EV		LRN	Responsabile	Commenti
PM	-	xxx	29/11/17	-	Data esito, data scadenza		LRNxxxxx	GG	-

N° RNF= numero assegnato alla segnalazione nella RNF. WWID= *World Wide Unique Case Identification Number*, numero assegnato alla segnalazione in EV. PM/PA=Prodotto medicinale/principio attivo. FU= Follow up. LRN= *Local Reference Number*, numero assegnato alla segnalazione nel database aziendale.

In accordo con Casa Madre, si è stabilito di richiedere maggiori dettagli solo in caso di STIAMP e per le coppie prodotto-reazione avversa o eventi avversi non prodotto-specifici per i quali Roche ha in atto delle Misure di Minimizzazione del Rischio. Per svolgere questa attività ogni giorno scarichiamo l'elenco dei casi particolarmente seri/ di interesse identificati dal Team Globale e inviamo al reporter il questionario guidato specifico (tradotto in italiano e pre-compilato con le informazioni disponibili) con una giustificazione, spiegando il motivo per cui è particolarmente importante per Roche ricevere ulteriori informazioni.

Nel caso in cui venga ricevuta comunicazione di un duplicato, come veniva fatto anche in precedenza, si inserisce l'informazione in database e il Team Globale elimina la segnalazione da EV, se il duplicato era stato creato da Roche.

Discussione

Dal 22 novembre fino alla fine di dicembre siamo stati in un periodo di aggiustamento durante il quale è stato necessario testare diversi processi per identificare il più efficace, rispettando le richieste di Casa Madre. In questa fase si sono anche verificati dei problemi tecnici, che hanno determinato un rallentamento nello sviluppo e nella successiva implementazione di documenti di riferimento locali aggiornati. Inoltre, il metodo di trasmissione e il flusso delle informazioni delle segnalazioni è stato discusso da AIFA in prossimità della data di inattività del database europeo per cui non è stato possibile verificare la funzionalità del sistema a livello nazionale, coinvolgendo sia AIFA che i titolari di AIC, prima del 22 novembre. Anche questo aspetto ha rappresentato una complessità che ha influenzato il ritardo nello sviluppo dei nuovi processi. Ovviamente Casa Madre ha stabilito delle istruzioni generali per tutte le affiliate, in linea con le informazioni fornite da EMA anche attraverso i documenti di Domande&Risposte. Successivamente però si è reso necessario sviluppare procedure *ad hoc* per ogni affiliata e per questo motivo il Team Globale ha organizzato riunioni con le affiliate per analizzare le specificità di ogni Paese in modo tale da garantire una supervisione sulle decisioni prese e i processi adottati dalle Autorità Regolatorie Nazionali e per consentire quindi la definizione di procedure specifiche.

La complicata implementazione nelle nuove linee guida in Italia ha spinto i titolari di AIC ad una stretta collaborazione tra i membri delle associazioni farmaceutiche quali Farindustria: si è aperta una discussione costruttiva e ad ampio spettro per mezzo della quale i titolari di AIC hanno condiviso le principali questioni emerse e hanno confrontato i processi in corso di definizione.

Nel primo periodo i titolari di AIC italiani hanno adottato differenti soluzioni: alcune aziende hanno continuato a processare le schede di Rete nei loro database come veniva fatto prima dell'entrata in vigore del *simplified electronic reporting*, creando così dei duplicati che EMA dovrebbe identificare; altre hanno deciso di aggiungere in database quelle informazioni che non migrano a EV ma reperibili dalle schede scaricate da AIFA e altre ancora, come Roche, stanno analizzando la situazione per valutare l'effettivo impatto con l'obiettivo di definire nuove specifiche procedure che prendano in considerazione tutte le problematiche emerse.

È sicuramente necessario adottare una linea comune tra le aziende, considerando la specificità nazionale: per questo la collaborazione tra l'Autorità Nazionale Competente e le associazioni farmaceutiche rappresenta uno strumento utile per identificare, tra le diverse unità di farmacovigilanza italiane, un approccio efficiente e simile e per ottimizzare l'implementazione di EV.

Bibliografia

- [1] Announcement of the EMA Management Board EMA/215105/2017.
- [2] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 2).
- [3] EMA/873138/2011 Revision 1 - Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 1), 8 September 2014.
- [4] EMA/759287/2009 Revision 3-European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance Access Policy), 16 December 2016.
- [5] AIFA: secondo incontro con gli operatori della farmacovigilanza sulle novità della RNF e di EudraVigilance (13/11/2017).
- [6] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n° 143 del 23 Giugno 2015, Decreto 30 Aprile 2015.
- [7] Precisazioni AIFA alle aziende titolari di AIC sul "simplified electronic reporting", 22 11 2017.
- [8] EMA/679654/2017 - The launch of the new EudraVigilance System - Questions and Answers (Q&A) from stakeholders. Version 1.3, 12 October 2017.