



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2011-2012

LA QUALITÀ IN FARMACOVIGILANZA NELLA NUOVA LEGISLAZIONE E LA GESTIONE SECONDO QUALITÀ DELLA NOTIFICA DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE

The quality in the new pharmacovigilance legislation and quality management of ADR

Cristiana Manuela Desogus Flori, Paola Magnani

PhAST Consulting S.r.l.

PAROLE CHIAVE

Quality system of a pharmacovigilance system
Pharmacovigilance legislation
Module I GVP
ISO 9001-2008
Effectiveness indicators

ABSTRACT

Background: The introduction of the new pharmacovigilance legislation in July 2012 has been the biggest change to medicines legislation since the creation of the current European system in 1995. The new rules are accompanied by Good Pharmacovigilance Practices (GVP), a set of measures drawn up to facilitate the performance of pharmacovigilance activities in the European Union (EU).

Aims: Since the new Pharmacovigilance Legislation requires major attention to quality, as described in the Module I, a new Quality Manual is needed for our clients. The Module VI has been examined to evaluate how effectively the structures and processes have been established and how effectively the processes are being carried out in accordance with quality requirement.

Methods: The GVP Module I was examined to assess how to perform a quality system in pharmacovigilance according to the ISO9001 standards. Furthermore the process regarding the collection and reporting of ICSRs (Individual Case Safety Reports) and described in the Module VI, has been assessed.

Results: A new Quality Manual for a client of PhAST was written according to the GVP and the guidance ISO on good quality management practices. After a study on the Organisational Structure of client Company, indicators of the process regarding the collection and reporting of ICSRs were identified to perform the effectiveness assessment. For each function involved in the process, scores of effectiveness was determined in order to understand if corrective and preventive actions would be necessary.

Discussion and Conclusion: The Manual defines the Quality System and highlights the involvement of all Company's departments, especially the high management, as required in the Module I in order to give the due weight to Pharmacovigilance. Following the evaluation of scores obtained, the possible deficiencies were identified and corrective and preventive actions were planned. Continuous efforts are required to marketing authorisation holders to improve the surveillance and to update the risk-benefit profile of their medicinal products.

Introduzione

Nello scenario europeo la nuova legislazione e le nuove linee guida riguardanti la farmacovigilanza richiedono nuove misure al fine di rafforzare il monitoraggio sulla sicurezza dei farmaci. La Commissione Europea ha rivalutato l'attuale sistema e pro-

Corrispondenza: Manuela Desogus. E-mail manuela.desogus@yahoo.it

posto una nuova normativa, al fine di migliorare la sicurezza dei pazienti grazie a una migliore valutazione del rapporto rischio-beneficio dei farmaci [1, 2]. La nuova legislazione, il Regolamento N. 1235/2010 e la Direttiva 2010/84, adottata dal Parlamento Europeo e dal Consiglio dell'Unione europea nel dicembre 2010 [3-5], che emenda rispettivamente il Regolamento N. 726/2004 e la Direttiva 2001/83/EC, rappresenta il più grande cambiamento normativo per i medicinali ad uso umano in Europa dal 1995. Le nuove regole impattano notevolmente sulle attività di farmacovigilanza dei Titolari all'immissione in commercio (MAH) di prodotti medicinali.

La Commissione Europea ha pubblicato nel giugno 2012 il Regolamento di esecuzione (UE) N. 520/2012 della Commissione, che fornisce indicazioni e dettagli sugli aspetti operativi relativi al Regolamento e alla Direttiva sopra citati [6]. Secondo l'Articolo 108a della Direttiva 2010/84 l'EMA, in collaborazione con le Autorità Competenti e le parti interessate, prometteva la redazione di Linee Guida sulle norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza (GVP) sia per le Autorità Competenti che per i Titolari all'immissione in commercio. Infatti, il Volume 9° - Pharmacovigilance *"The rules governing medicinal products in the European Union"* di Eudralex, pubblicato dalla Commissione Europea è stato man mano sostituito dalle GVP, con un periodo di transizione fino al 2015.

Le GVP, costituite da una serie di moduli, vogliono essere delle linee guida per facilitare e migliorare le attività di farmacovigilanza nell'Unione Europea per i Titolari di AIC, per l'EMA e le Autorità Regolatorie in EU, Islanda, Liechtenstein e Norvegia sia per le autorizzazioni centralizzate che per tutti gli altri tipi di autorizzazione [7]. Le GVP fanno parte del sistema delle cosiddette GXP, come le GCP (*Good Clinical Practice*), GMP (*Good Manufacturing Practice*), linee guida rispettivamente per i medicinali nell'ambito clinico, di laboratorio e di produzione.

I moduli correnti in versione finale, pubblicati sul sito di EMA, sono i seguenti [2, 8]:

Module I: Pharmacovigilance Systems and their Quality Systems

Module II: Pharmacovigilance System Master File

Module III: Pharmacovigilance Inspections

Module IV: Pharmacovigilance Audits

Module V: Risk Management Systems

Module VI: Management and reporting of adverse reactions to medicinal products

Module VII: Periodic safety update report

Module VIII: Post-authorisation safety studies

Module IX: Signal management

Module X: Additional monitoring

Module XV: Effectiveness of Risk Minimisation

Module XVI: Risk-minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators

Altri moduli, come si evince dal sito dell'EMA, sono ancora in via di stesura con pubblicazione programmata nel 2014:

Module XI: Public Participation in Pharmacovigilance

Module XII: Continuous PV, Ongoing Benefit-Risk Evaluation, Regulatory Action and Planning of Public Communication

Module XIV: International cooperation

o in versione non definitiva (DRAFT) o sotto nuova revisione:

Module VI: Management and reporting of adverse reactions to medicinal products

Le GVP contengono diverse novità, tra cui una maggiore attenzione al concetto di qualità descritto nel Modulo I (**Figura 1**).

Questo modulo, divenuto effettivo il 2 luglio 2012, contiene le linee guida per la creazione e il mantenimento di un sistema di qualità in farmacovigilanza per i Titolari di AIC, le Autorità Competenti e l'Agenzia.

La definizione di Sistema di farmacovigilanza viene data dall'articolo 1 della Direttiva 2001/83/EC: "Un sistema di controllo e di segnalazione usato dal Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità elencate nel titolo IX, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischio/beneficio" [9]. Il Regolamento di esecuzione (UE) N. 520/2012 ha modificato la

Figura 1
Modulo I



definizione come segue: “Il sistema di qualità copre la struttura organizzativa, le responsabilità, le procedure, i processi e le risorse, la gestione appropriata delle risorse, la gestione della conformità e la gestione delle registrazioni” [8].

Nella definizione di sistema di farmacovigilanza si sottolinea l'importanza dell'aggettivo “appropriata” in relazione alla gestione delle risorse: la normativa vuole enfatizzare che non solo la *Qualified Person for Pharmacovigilance* (QPPV) è responsabile delle attività, ma anche il Titolare [8]. Il Direttore Generale ha la responsabilità di supportare la QPPV e assicurarle adeguate risorse. La QPPV dovrebbe essere coinvolta nelle decisioni aziendali, se queste impattano sul sistema di farmacovigilanza, ed essere informata dei contratti relativi alle attività di farmacovigilanza. Il Direttore Generale ha un ruolo chiave nella nuova farmacovigilanza: dovrebbe essere responsabile della motivazione dello staff, dell'assegnazione di ruoli e responsabilità assicurando che le risorse siano adeguate e formate [8]: le responsabilità finali relative alla sicurezza dei prodotti ricadono infatti sul Direttore Generale.

Un altro importante concetto riportato nella GVP riguarda l'interazione fra la *Drug Safety Unit* (DSU) e l'intera struttura aziendale; infatti, la DSU dovrebbe comunicare con gli Affari Regolatori, la Direzione medica, l'ufficio legale, le affiliate, l'*Information Technology*, la *Quality Assurance*, i comitati etici, le *Contract Research Organisation* (CRO), gli sperimentatori, la Direzione Ricerca e Sviluppo e il controllo sulla produzione (Figura 2) [13].

Figura 2
Modello di struttura aziendale

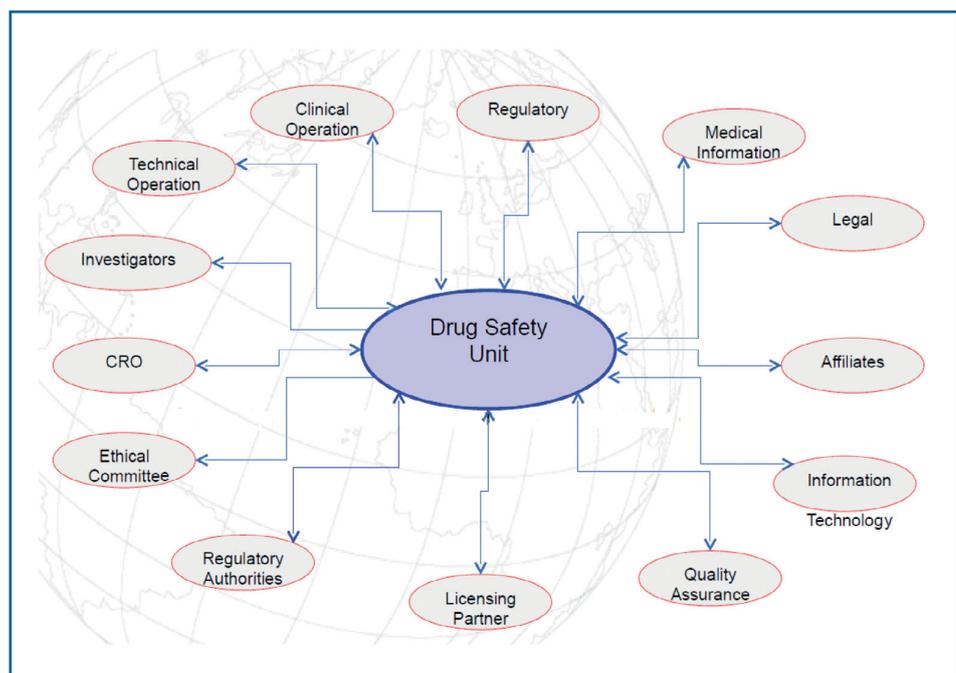


Figura 3
Struttura dei sistemi
di documentazione



Il sistema della qualità prevede alcuni documenti fondamentali come riportato in **Figura 3**: il Manuale della Qualità si trova all'apice della piramide della documentazione [12].

Per fare tutto questo i Titolari di AIC, le Autorità Competenti degli Stati Membri e l'Agenzia devono stabilire e usare un sistema di qualità adeguato ed efficace.

Le linee guida sul sistema di qualità nel Modulo I richiamano i principi generali delle ISO 9000, in particolar modo le ISO 9001-2008 Standard, pubblicate dall'*International Organization for Standardization* (ISO).

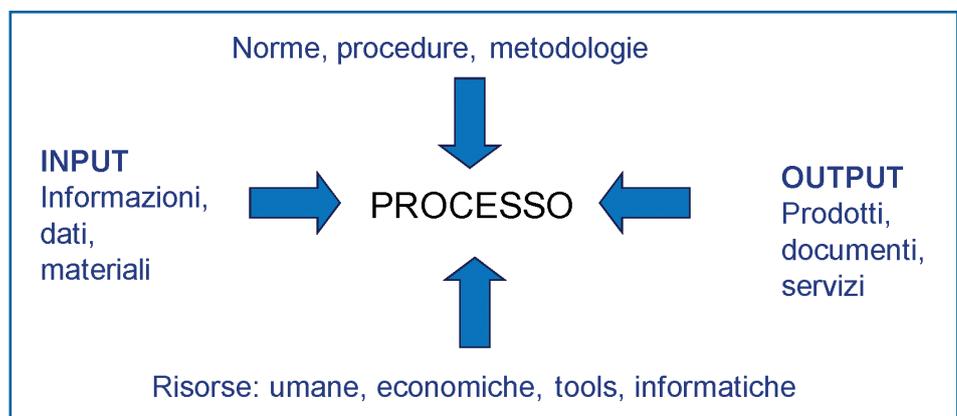
ISO 9000

L'ISO è un organismo internazionale con sede a Ginevra, che dal 1947 si occupa della definizione e gestione di norme tecniche standard. Le ISO sono nate nel 1987 per sollevare le aziende dalla necessità di verifiche ispettive sui fornitori; sono derivate da norme militari americane (MIL-STD) e norme UK-Standard. Nel 1994 nasce la prima edizione di ISO ancora per ambienti manifatturieri. La seconda edizione del 2000 ha portato a una revisione sia della struttura che dei contenuti delle norme, per generalizzarne l'uso alla produzione di servizi.

Secondo la definizione fornita dall'ISO, si tratta di una raccolta di standard generici per un sistema di gestione, cioè l'insieme di ruoli, regole, metodi che l'organizzazione definisce per guidare e tenere sotto controllo i suoi processi o le sue attività.

Le ISO non sono solo delle regole ma un approccio culturale [12]. La definizione di qualità è: "l'insieme delle caratteristiche di un prodotto o di un servizio che conferiscono loro la capacità di soddisfare esigenze espresse e implicite" [11]. Nella più recente definizione il termine "entità" ha sostituito quello di "prodotto" o "servizio"

Figura 4
Schema di un processo



per un'ulteriore generalizzazione [12]. Principio cardine delle norme ISO è l'approccio per processi e la relativa ottimizzazione, misurazione e controllo delle prestazioni. L'approccio per processi si basa sul fatto che un risultato desiderato si ottiene con maggior efficienza quando le relative risorse ed attività sono gestite come un processo, cioè come un insieme di attività correlate o interagenti che trasformano elementi in ingresso in elementi in uscita. In altre parole, determinati input vengono trasformati in output, con valore aggiunto per il cliente (**Figura 4**).

Modello di organizzazione in un Sistema di Gestione Qualità

La **figura 5** rappresenta il modello di organizzazione in un Sistema di Gestione della Qualità (SGQ). Questo prevede due interfacce, verso il cliente e/o il mercato: per l'analisi e la raccolta dei requisiti e per la verifica della soddisfazione. Il processo relativo alle *Responsabilità della direzione* prende in considerazione i requisiti del cliente e fornisce adeguate direttive per la *Gestione delle risorse*. Le risorse così gestite sono una delle basi su cui si innesta il processo della *Realizzazione del prodotto o servizio*. È questo il cuore dell'organizzazione produttiva: ricevere in ingresso degli elementi (INPUT), che vengono trasformati – con valore aggiunto per il cliente – in elementi in uscita (OUTPUT); la natura di questi elementi dipende dalla specializzazione dell'organizzazione.

Dal processo di realizzazione del prodotto/servizio vengono raccolte tutte le informazioni sul funzionamento, che insieme alla registrazione della soddisfazione del cliente – costituiscono i dati di ingresso al processo di *Misurazione, analisi e miglioramento*; questa operazione fornirà alla direzione il materiale necessario per definire le strategie per il raggiungimento degli obiettivi [12, 13].

Ciclo della Qualità

Punto chiave del sistema di gestione qualità è la metodologia "Plan-Do-Check-Act" (PDCA), che può essere applicata a tutti i processi (**Figura 6**). Si tratta di un approccio logico alla risoluzione dei problemi, che viene utilizzato per il mantenimento delle prestazioni e per individuare e perseguire opportunità di miglioramento.

Plan: si stabiliscono degli obiettivi e dei processi necessari al raggiungimento dei risultati in accordo con le richieste del cliente e la politica dell'azienda.

Do: si realizza il processo.

Check: vengono riportati i risultati del monitoraggio e della misurazione degli indicatori di efficacia dei processi.

Figura 5
Modello di organizzazione
in un sistema di qualità

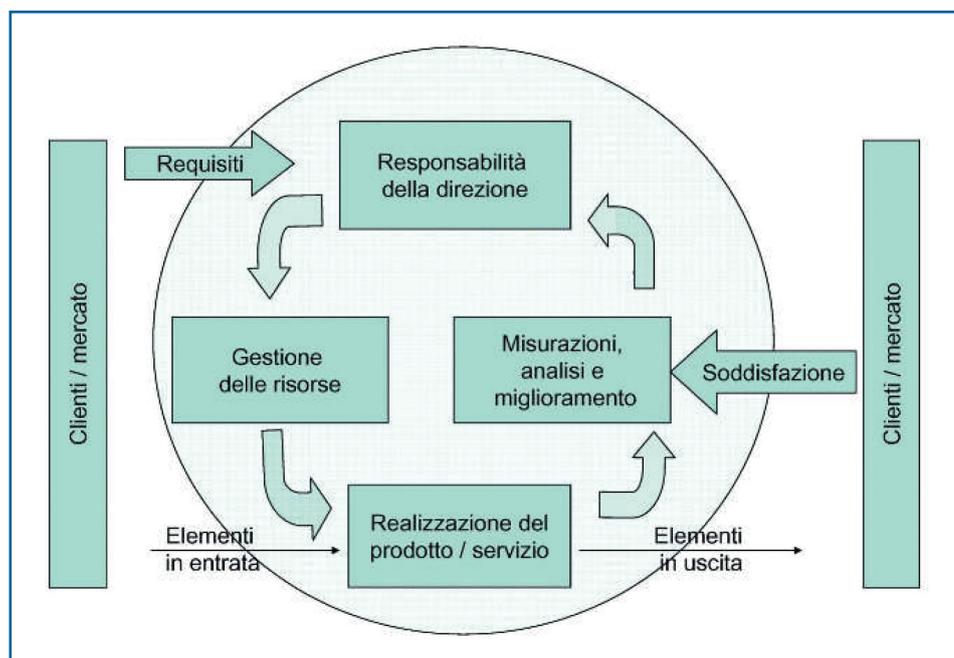
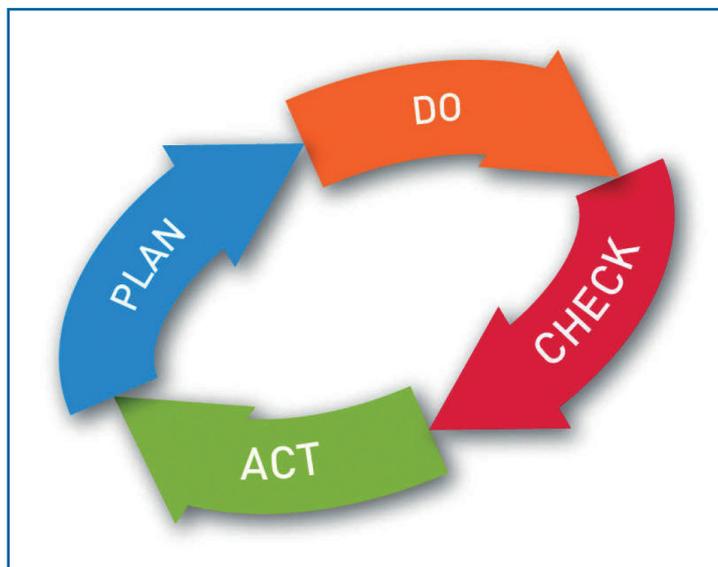


Figura 6
Ciclo delle qualità



Act: si ripete il processo per affinare i risultati - se sono positivi si consolidano in procedure - per un miglioramento continuo [12, 14].

Obiettivi

Dal momento che la normativa in farmacovigilanza richiede una maggiore attenzione al sistema di qualità, si è voluto redigere il Manuale della qualità per un nostro cliente (Pharma S.p.A.) in *compliance* con le GVP e le nuove norme europee. Il Manuale include tutti i processi di farmacovigilanza identificati dai Moduli delle GVP, in accordo alle ISO 9001.

Tra questi processi si è voluto analizzare quello descritto nel Modulo VI (*Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*) riguardante la gestione delle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci: si è quindi esaminato il lavoro della Safety Unit di PhAST e valutata la compliance alle linee guida e alle procedure operative (SOP) aziendali.

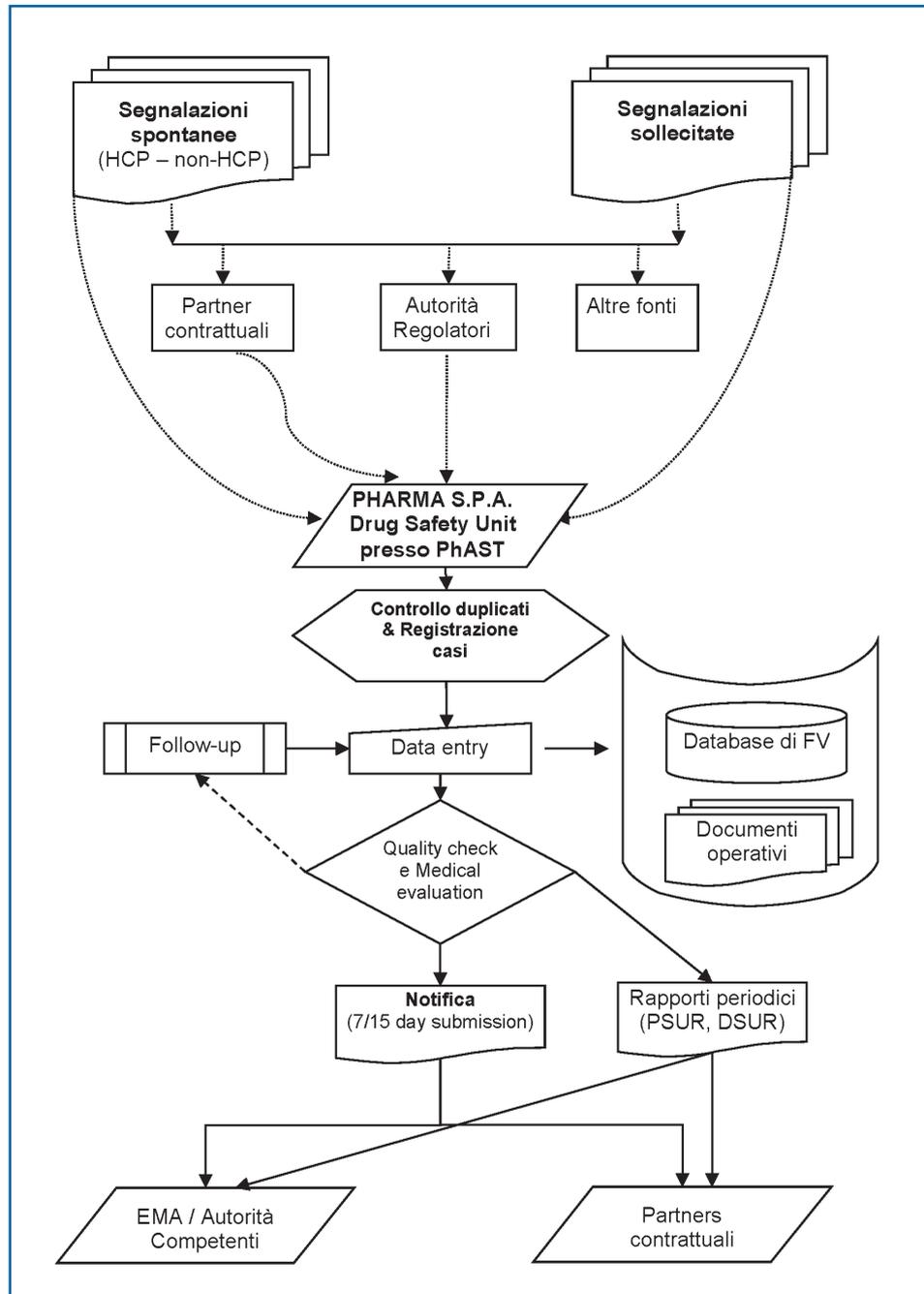
Metodi

È stato studiato il Modulo I delle GVP per capire come strutturare un sistema di qualità in farmacovigilanza in accordo anche agli standard ISO 9001. Il Manuale è stato organizzato considerando le procedure e i processi individuati per la Pharma S.p.A., specificando le rispettive responsabilità all'interno dell'azienda. Tra i vari processi, una speciale attenzione è stata data a quello riguardante la raccolta e il reporting (ovvero notifica alle autorità o anche a partner o altro, a seconda degli accordi aziendali) degli *Individual Case Safety Report* (ICSR) descritti nel Modulo VI. Tale processo è stato esaminato step by step, al fine di individuare dei check point su cui effettuare la valutazione.

Sono state prese in considerazione l'organigramma, le responsabilità, le attività di Pharma S.p.A. e le sue relazioni con PhAST Consulting. Un accordo descrive in dettaglio le attività di farmacovigilanza e le responsabilità di competenza della PhAST. Il database di farmacovigilanza è un sistema web-based, accessibile con ID e password da entrambi gli uffici (PhAST e Pharma S.p.A.), dal QPPV o dal suo delegato (*deputy*). In base quindi agli accordi presi, la documentazione disponibile in PhAST riguarda:

- raccolta, registrazione, valutazione e notifica dei casi;
- ricezione dei casi dai partner di Pharma S.p.A. e dalle Autorità Competenti;
- notifica ad EMA o Autorità Competenti;
- attività di follow-up per ottenere informazioni mancanti o necessarie per una migliore valutazione del caso;

Figura 7
Flusso delle segnalazioni
provenienti da diverse fonti.



- gestione del caso in database (DB);
 - ricerca di letteratura;
 - *signal detection*;
 - attività di formazione e addestramento;
 - preparazione e mantenimento del *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF).
- Pharma S.p.A. e PhAST utilizzano un database con sistema Oracle, progettato per assicurare la *compliance* con gli obblighi regolatori in materia di farmacovigilanza (FDA 21 CFR Part.11 e Eudravigilance standard). Il Sistema permette di:
- registrare ADE (*adverse drug event*), eventi di speciale interesse e ADR (*adverse drug reaction*) da farmaci, dispositivi e vaccini;
 - tracciare tutti gli aspetti relativi alle ADR;
 - generare diversi tipi di report regolatori;
 - tracciare tutti i cambiamenti tramite *audit trail*.

PhAST è responsabile di:

- personalizzare il DB in accordo alle esigenze di Pharma S.P.A.;
- eseguire il controllo dei casi duplicati;
- condurre attività di *data entry* fino alla valutazione medica dei casi spontanei, da studio clinico, eventi di speciale interesse, casi di letteratura, da parte di personale adeguatamente formato;
- notificare alle Autorità Regolatorie/partner contrattuali;
- registrare la corrispondenza con le varie parti nelle attività di follow-up.

Nel processo di gestione dei casi, come descritto nelle procedure di Pharma S.p.A. e PhAST, si possono distinguere due tipologie di segnalazioni: quelle provenienti da fonti *non sollecitate* (casi spontanei) e quelle da fonti *sollecitate* (studi clinici, studi non interventistici, uso compassionevole, ecc.) [8, 15]. Il flusso, a seconda delle diverse segnalazioni, è rappresentato nella **Figura 7**.

I dati provenienti da segnalazioni spontanee (incluse gravidanze, errori medici, abuso, sovradosaggio, uso improprio ecc., anche in assenza di reazioni avverse) sono ricevuti dalla DSU di PhAST da:

- Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)
- Personale sanitario
- Pazienti
- Terze parti
- Siti aziendali
- Letteratura
- PASS (studi di sicurezza post-autorizzativi)

Pharma S.p.A. non riceve segnalazioni da studi clinici.

Le segnalazioni spontanee da RNF sono rappresentati nella **tabella 1**. Una segnalazione spontanea è una comunicazione “non sollecitata” proveniente da personale sanitario, paziente, Autorità Competente, titolare o altra organizzazione (per es. Centro regionale di Farmacovigilanza, Centro antiveneni) che descrive una o più sospette reazioni avverse avvenute in pazienti che hanno assunto uno o più farmaci [8].

Gli studi spontanei da letteratura sono rappresentati nella **tabella 2**. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse da letteratura scientifica e medica, inclusi abstract da meeting e convegni, dovrebbero essere esaminate e valutate dal Titolare per identificare eventuali ICSR.

Tabella 1 Segnalazioni spontanee da RNF

Segnalazioni Spontanee ADR	Flusso delle attività	SOP, I.O., /moduli	Responsabilità
RNF	Raccolta delle segnalazioni	SOP	SO
	↓		
	Accesso a RNF (due volte al giorno)		SO/SDEO/QPPV
	Valutazione della validità del caso e delle informazioni mancanti	I.O.	
	Richieste di follow-up	SOP	
	Valutazione della validità per la notifica alla AC	I.O.	
	Registrazione delle segnalazioni	I.O.	SDEO/SO
	Inserimento dati nel database di FV validato		
	↓		
	Quality check	I.O.	SO/SM
↓			
Valutazione (atteso/inatteso, causalità)	SOP/I.O.	SM	
↓			
Valutazione medica	CIOMS	MA	
Notifica alle AC		QPPV	

SOP procedure operative standard, IO istruzioni operative,

RNF rete nazionale di farmacovigilanza, AC autorità competenti, SO safety officer, SDEO safety dataentry officer, MA medical advisor, SM safety manager, QPPV Qualified Person for Pharmacovigilance.

La valutazione delle performance del sistema di farmacovigilanza è sotto responsabilità della QPPV, sebbene l'ultima responsabilità sia del Direttore Generale di Pharma S.p.A.

La qualità del sistema di farmacovigilanza è garantita da strumenti atti a valutare il grado di compliance, cioè gli indicatori. Quindi ne abbiamo cercato alcuni per misurare l'efficacia del processo di gestione degli ICSR. Diversi indicatori possono essere usati per valutare l'efficienza del sistema di farmacovigilanza implementato di un'azienda, ad esempio:

- indicatori derivanti da audit interni ed esterni presso PhAST;
- indicatori dell'efficienza di ciascun processo.

Per la *compliance* alle tempistiche di *reporting* è stata fatta una valutazione quantitativa, prendendo in considerazione ogni singolo caso e individuando eventuali ritardi di invio o non invio sul numero totale degli ICSR gestiti nei seguenti due gruppi:

- A. ICSR ricevute da RNF (Rete nazionale di Farmacovigilanza).
- B. ICSR raccolte da letteratura internazionale o locale.

Inoltre, è stata valutata l'efficacia di ogni singola funzione aziendale per l'attività di processazione nei tempi dovuti: nello specifico, PhAST ha valutato 3 *safety officer*, 1 *safety dataentry officer*, 1 un *medical advisor* e il *safety manager*.

Per la *compliance* alla processazione dei casi, al fine di trasformare una valutazione qualitativa (la qualità del lavoro di processazione) in quantitativa, è stato assegnato per ciascuno step un punteggio da 1 a 10 (*assessment score*) e un *coefficiente di importanza* (CI), che può variare da 1 a 10, che tiene conto anche della rilevanza dell'attività (in questo caso a tutti gli step è stato assegnato un CI pari a 10). È stato quindi calcolato un *efficiency score* moltiplicando l'*assessment score* per il CI.

I punteggi totali ottenuti (*compliance* globale con il processo) sono stati valutati come segue:

- 100 eccellente (non sono richieste azioni preventive/correttive);
- ≥90 sufficiente (sono richieste azioni preventive/correttive);
- <90 insufficiente (il sistema deve essere riesaminato – risorse, procedure, ecc.).

Tabella 2 Casi da letteratura

Segnalazioni Spontanee ADR	Flusso delle attività	SOP, I.O., moduli	Responsabilità
	Raccolta delle segnalazioni	SOP	SO
	⇓		
	Accesso a Medline, ricerca settimanale	I.O. SOP	SO/SDEO/QPPV
	Valutazione della validità del caso e delle informazioni mancanti (casi validi per registrazione in DB, per la reportistica, per PSUR), ordine degli articoli (ove necessario/ richiesto)	I.O.	SDEO/SO
	Valutazione della validità per la notifica alla AC		
	Registrazione delle segnalazioni	I.O.	SO/SM
Letteratura	Inserimento dati nel database di FV validato		
	⇓		
	Quality Check	I.O.	SM
	⇓		
	Assessment (atteso/inatteso, causalità)	SOP/I.O. CIOMS	MA
	⇓		
	Valutazione medica		QPPV
	Reporting alle autorità competenti		
	Casi italiani alla RNF (periodo di transizione) Entro 15 giorni dal day 0		

SOP procedure operative standard, IO istruzioni operative,
RNF rete nazionale di farmacovigilanza, AC autorità competenti, SO safety officer, SDEO safety dataentry officer, MA medical advisor, SM safety manager, QPPV Qualified Person for Pharmacovigilance.

La valutazione è stata effettuata considerando tutti i casi registrati nel 2012, controllando tutti i documenti cartacei ed elettronici (*source documents*, CIOMS, Follow-Up ecc.) col supporto del database in cui le ICSR sono raccolte e registrate. PhAST archivia il CIOMS cartaceo prodotto per ogni singolo step del *work-flow* (*data entry, quality check, medical evaluation*) al fine di tracciare le eventuali modifiche da parte di chi esegue il *quality check* e la *medical evaluation*. È stato quindi possibile quantificare gli errori, i ritardi di *reporting* (o notifica) o le correzioni fatte in accordo alle SOP (procedure operative standard) e IO (istruzioni operative) aziendali di Pharma S.p.A.

Risultati

In accordo a quanto riportato nella normativa e nelle linee guida, si è proceduto alla redazione di un nuovo Manuale della Qualità per Pharma S.p.A.

Coerentemente con quanto detto sopra in merito al coinvolgimento della DSU, il Manuale è stato verificato dal Responsabile degli Affari Regolatori e approvato dal Direttore Generale (**Figura 8**).

La **figura 8** rappresenta l'indice del Manuale. La sezione (C) descrive l'Azienda e la (D) il processi di farmacovigilanza.

In tutto nel 2012 sono stati ricevuti 79 ICSR e tutti i casi sono stati controllati sfruttando il database e i documenti in formato elettronico e cartaceo relativi al caso.

La **tabella 3** e la **tabella 4** mostrano i risultati del processo A, relativo a segnalazioni spontanee da RNF. Nel processo A abbiamo considerato le seguenti attività (**Tabella 1**):

Figura 8
Cover del Manuale di Qualità

S.P.A. - MILANO		MANUALE DEL SISTEMA QUALITÀ IN FARMACOVIGILANZA S.P.A.	Pag. 1 di 13
Edizione n°:	Prima		
Revisione:	01		
Data revisione:	11 Febbraio 2013		

**MANUALE DEL SISTEMA QUALITÀ
IN FARMACOVIGILANZA**

EDIZIONE: PRIMA

REVISIONE: 01
DATA: 11 FEBBRAIO 2013

REDAZIONE	DATA	FIRMA
P. MAGNANI (QPPV, DRUG SAFETY CONSULTANT)		

VERIFICATA DA	DATA	FIRMA
(AFFARI REGOLATORI)		

APPROVAZIONE	DATA	FIRMA
(DIREZIONE GENERALE)		

1. Raccolta ICSR da RNF/altre fonti (il giorno del ricevimento ICSR è stato considerato come Giorno 0)
2. *Data entry*
3. *Quality check*
4. *Medical evaluation*
5. Notifica ad AIFA/EMA/Casa Madre/partner contrattuale
6. Chiusura del caso rispetto al Giorno 0

La **tabella 5** e la **tabella 6** mostrano i risultati del processo B, relativo ai casi da letteratura. Abbiamo considerato le seguenti attività (**Tabella 2**):

1. Screening settimanale di letteratura internazionale per prodotto/principio attivo
2. Validazione del caso (per inserimento in database, per reporting, per PSUR, etc.) e assegnazione del Giorno 0
3. Valutazione della gravità
4. *Data entry*
5. *Quality check*
6. *Medical evaluation*
7. Notifica ad AIFA/EMA/Casa Madre/partner contrattuale
8. Chiusura casi rispetto al Giorno 0

Figura 8
Indice del Manuale di Qualità

 S.p.A. - MILANO		MANUALE DEL SISTEMA QUALITÀ IN FARMACOVIGILANZA - DI S.p.A.	Pag. 9 di 13
EDIZIONE:	PRIMA		
REVISIONE:	01		
DATA REVISIONE:	12 FEBBRAIO 2013		

IL MANUALE PER LA QUALITÀ COMPRENDE

	PAG.
A) Abbreviazioni Terminologia e Glossario.....	5
B) Descrizione del Manuale.....	6
1. Contenuto e campo di applicazione.....	7
2. Stato di revisione del manuale e lista delle modifiche.....	9
3. Lista di distribuzione del Manuale e dei documenti del Sistema.....	10
4. Responsabilità di emissione e di archiviazione dei principali documenti operativi.....	11
C) Struttura Organizzativa dell'Azienda.....	12
1. Descrizione dell'Azienda.....	13
2. Organigramma dell'Azienda.....	14
3. Mansionari delle diverse Funzioni coinvolte nella Farmacovigilanza.....	15
4. Politica Aziendale per la Qualità in Farmacovigilanza.....	17
D) Processi riguardanti il sistema di qualità in farmacovigilanza.....	18
1. Elenco dei principali processi.....	19
1.1. Pharmacovigilance systems and their quality systems (GVP Module I).....	20
1.2. Pharmacovigilance System Master File di MDM (GVP Module II).....	21
1.3. Ispezioni di Farmacovigilanza (GVP Module III).....	22
1.4. Audit di Farmacovigilanza (GVP Module IV).....	23
1.5. Sistemi di gestione del rischio (GVP Module V).....	24
1.6. Gestione e notifica delle reazioni avverse ai prodotti medicinali (GVP Module VI).....	25
1.7. Gestione e validazione degli PSUR (GVP Module VII).....	31
1.8. Gestione degli studi post-autorizzativi sulla sicurezza (GVP Module VIII).....	32
1.9. Gestione del segnale (GVP Module IX).....	33
1.10. Gestione della comunicazione sul rischio dei prodotti medicinali (GVP (Module XV).....	34
1.11. Gestione dei dati personali e sensibili (D.Lvo. 196/2003).....	35
1.12. Sicurezza e protezione dei dati elettronici (Business continuity e Disaster Recovery).....	36
E) ELENCO DEGLI OBIETTIVI DELLE PROCEDURE E ISTRUZIONI OPERATIVE DEL SISTEMA QUALITÀ IN FARMACOVIGILANZA.....	37

Il punteggio raggiunto per la notifica all'Autorità/Partner è stato del 100 % nel processo A e nel processo B (vedi **tabelle 3 e 5**). La *compliance* alle procedure di processazione ha dato un punteggio globale pari al 98,5% per il processo A (**Tabella 4**) e pari al 95,4% per il processo B (**Tabella 6**).

In entrambi i processi sono state registrate differenze di punteggio tra le singole funzioni. In particolare nel processo A un *safety officer* ha raggiunto un punteggio totale solo dell'83,3% rispetto agli altri colleghi con punteggio superiore al 90%. Le maggiori carenze sono state riscontrate nel *data entry* e nel *quality check*. Lo stesso *safety officer* che aveva presentato punteggi più bassi nel processo A, ha presentato maggiori problemi riguardo allo screening (di letteratura) e al *data entry*: non erano stati

Tabella 3 Risultati della compliance alle tempistiche per ICSR da RNF

TEMPI di notifica a	Funzione					
	SDEO	SO	SO	SO	MA	SM
EMA	-	100	100	100	-	100
Partner	-	100	100	100	-	100
Punteggio totale per Funzione		100	100	100	-	100
Punteggio Globale	100					

SO *safety officer*, SDEO *safety data entry officer*, MA *medical advisor*, SM *safety manager*

Tabella 4 Risultati della valutazione di efficacia per ICSR da RNF

Compliance secondo procedura	ASSESSMENT SCORE						C.I.	EFFICIENCY SCORE (C.I. * assessment score)					
	SDEO	SO	SO	SO	MA	SM		SDEO	SO	SO	SO	MA	SM
1. Raccolta ICSR	10	10	10	10	-	-	10	100	100	100	100	-	-
2. Data entry	9	8	10	9	-	-	10	90	80	100	90	-	-
3. Quality check	-	7	10	10	-	10	10	-	70	100	-	-	100
4. Medical evaluation	-	-	-	-	10	10	10	-	-	-	-	100	100
Punteggio totale medio per funzione								95,0	83,3	100,0	95,0	100,0	100,0
Punteggio Globale (media)								98,5					

Per le attività 5 e 6 non è prevista la valutazione di efficacia

Tabella 5 Risultati della compliance alle tempistiche per gli ICSR da letteratura

TEMPI notifica a	Funzione					
	SDEO	SO	SO	SO	MA	SM
AIFA	-	100	100	100	-	100
Partner	-	100	100	100	-	100
Punteggio totale per funzione		100	100	100	-	100
Punteggio Globale	100					

Tabella 6 Risultati della valutazione di efficacia per ICSR da letteratura

Compliance secondo procedura	ASSESSMENT SCORE						C.I.	EFFICIENCY SCORE (C.I. * assessment score)					
	SDEO	SO	SO	MA	SM	SDEO		SO	SO	SO	MA	SM	
1. Screening settimanale	10	10	10	10	-	-	10	100	80	100	100	-	-
2. Validità del caso	9	10	10	10	-	-	10	90	90	100	100	-	-
3. Valutazione Gravità	10	10	9	10	10	-	10	100	90	90	100	-	-
4. Data entry	10	10	10	9	10	-	10	100	70	100	90	100	100
5. Quality check	-	10	10	9	10	10	10	-	-	100	90	100	100
6. Medical evaluation	-	10	-	-	9	10	10	-	-	-	-	90	100
Punteggio totale medio per funzione								98,0	86,0	98,3	96,7	96,7	100,0
Punteggio Globale (media)								95,9					

Per le attività 7 e 8 non è prevista la valutazione di efficacia

individuati alcuni articoli di interesse per specifici principi attivi di Pharma S.p.A. Il *medical advisor* in un caso non aveva preso in considerazione una possibile interazione fra farmaci e quindi non aveva inserita tale codifica nel caso, non citandola neppure nel commento. Altre mancanze riguardavano requisiti richiesti da Pharma S.p.A. o requisiti richiesti dal database (campi lasciati vuoti, sezioni compilate in maniera incongruente ecc.).

Discussione

L'obiettivo finale della farmacovigilanza è la salvaguardia della sicurezza dei pazienti. Il Manuale definisce il sistema qualità dell'azienda ed è il pilastro della politica aziendale, includendo tutti i processi relativi alla farmacovigilanza al fine di completare tutte le procedure operative necessarie, mantenere sotto controllo l'efficienza del sistema e raggiungere gli obiettivi di qualità prefissati.

L'approvazione dell'*Upper Management* sottolinea il coinvolgimento di tutti i dipartimenti, fino ai livelli dirigenziali, come richiesto dal Modulo I.

L'obiettivo del processo di farmacovigilanza valutato nel presente articolo è stato quello di verificare con metodo standardizzato la processazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse/eventi avversi ricevuti da RNF o da letteratura in modo da ottenere dei risultati di efficienza (processo A e processo B) che potessero garantire di individuare criticità migliorabili. I punteggi ottenuti dagli indicatori scelti confermano un'adeguata qualità del sistema, sebbene siano state individuate specifiche carenze.

Il punteggio globale correlato alla processazione delle ICSR da RNF è stato più alto di quello derivato dalla letteratura: questo era prevedibile, dato che le segnalazioni ricevute da AIFA non richiedono specifiche valutazioni e codifiche in quanto queste sono state già eseguite dall'Autorità. Rispetto alla processazione dei casi spontanei da RNF, la letteratura presenta maggiori criticità, specie riguardo allo screening e alla validazione del caso. Come descritto nelle ICH-E2D, i criteri minimi per la notifica all'Autorità devono essere sempre presenti (un segnalatore identificabile, un paziente identificabile, uno o più sospetti farmaci/prodotti, una o più sospette reazioni avverse). La mancanza di uno di questi elementi rende il caso incompleto e non riportabile alle Autorità. Come descritto nelle ICH-2A, una reazione avversa grave corrisponde a un evento imprevisto medico che comporta il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita. Sebbene sembri semplice, l'applicazione di tali definizioni solleva dubbi, opinioni divergenti o errori.

Riguardo la *compliance* alle tempistiche di notifica all'Autorità regolatoria, non vi sono stati mai ritardi. Questo dato è indicativo dell'efficienza del processo messo in atto da PhAST, poiché la non *compliance* agli obblighi normativi e agli accordi contrattuali comporta una non conformità grave in caso di audit o ispezione.

Il *safety officer* che ha avuto un punteggio inferiore a 90% nella valutazione della *compliance* alle procedure è un *safety officer junior*. Per questa persona è stata pianificata una sessione aggiuntiva di training sulle procedure e anche un affiancamento da parte di un *safety officer senior* per un breve periodo. Tuttavia, è stata valutata anche la possibilità che le procedure o le istruzioni operative avessero qualche problema di comprensione e alcune sono state opportunamente aggiornate.

Altri errori osservati sono stati valutati come imputabili a disattenzioni dovute ad eccessivo carico di lavoro; pertanto, si riconsidererà questa necessità nel successivo contratto con l'azienda cliente.

Bibliografia

[1] http://ec.europa.eu/health/index_en.htm#

[2] <http://www.ema.europa.eu/ema/>

[3] Regulation EU 1235/2010 of the European parliament and of the council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products.

- [4] Directive 2010/84/EU of the European parliament and of the council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
- [5] Regulation (EC) No 726/2004 of the European parliament and of the council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
- [6] Implementing Regulation: (EU) No 520/2012 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.
- [7] European Medicines Agency releases good pharmacovigilance practice Modules for public consultation (22/2/2012) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001451.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1
- [8] (GVP) Module I, Module VI, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WCOb01ac058058f32c
- [9] Directive 2001/83/EC.
- [10] ISO 9001 Fourth edition 2008-11-15.
- [11] ISO 8402:1994 Quality management and quality assurance – Vocabulary withdrawn and revised by ISO 9000:2000.
- [12] A. Lanati, *Qualità in biotech e pharma - Gestione manageriale dei processi dalla ricerca ai suoi prodotti*, ed. Springer - 2009.
- [13] G. Valsecchi, Mod. I: Pharmacovigilance Systems and their Quality System, SSFA <http://www.ssfa.it/Page.asp?SiteID=1&PaginalD=1415>
- [14] Research Quality Association <http://www.therqa.com/>
- [15] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH-E2 Efficacy Guideline <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
- [16] New EU pharmacovigilance legislation – Key concepts http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000492.jsp&mid=WCOb01ac058033e8ad