

QUALITY ASSURANCE E FARMACOVIGILANZA PARTE III

Quality assurance in pharmacovigilance (iii)

Gianfranco De Carli

Consulente di Farmacovigilanza e QA Auditor

Keywords

Pharmacovigilance
QA
Quality
Pharmacovigilance Audit
Human safety

Abstract

This is the last of three papers related to Quality Criteria, Quality System and relevant Quality Assurance in the Pharmacovigilance area. The topics of this paper are focused on drafting a CAPA plan, checking the Signal detection and related process/decision, QA role in the literature search and MLM, business continuity and disaster recovery. A brief overview of Pharmacovigilance in the Clinical Research and possible involvement of the Pharmacovigilance QA and in the maintenance of the PSMF are included.

Introduzione

Un buon *quality assurance* (QA) dovrebbe avere una visione d'insieme di ogni progetto su cui poi esplica la sua attività. Molto spesso il QA esercita una funzione puramente di controllo/verifica a posteriori ma partecipa poco alla progettazione del sistema di Farmacovigilanza nel suo insieme. Per trarre il massimo vantaggio sarebbe opportuno coinvolgere sistematicamente il QA in tutti i momenti di progettazione di un nuovo processo o quando si avviano variazioni importanti del sistema di Farmacovigilanza.

Preparare un CAPA plan

Il piano CAPA: verificare periodicamente che le azioni siano concluse.

Nell'ambito del QA ricorre spesso l'espressione "devo preparare un CAPA" acronimo per *Corrective Actions and Preventive Actions*. In realtà si tratta di preparare un piano CAPA (*CAPA plan*) documento che di norma viene approntato per rispondere alle deviazioni (*findings*) in corso di ispezioni o audit. Nell'ambito del *Quality Management System* il CAPA è stato applicato da tempo al settore delle GMP con la finalità di eliminare le non conformità del prodotto finito, individuandone le cause e mettendo a punto delle modalità di prevenzione delle stesse.

Modelli di piani CAPA sono facilmente reperibili in Internet digitando "CAPA plan"; a titolo personale preferisco quelli che prevedono una scheda per ogni *finding* in modo da essere letti indipendentemente uno dall'altro, ma ogni azienda può organizzarlo in un modo che sia congruo con i suoi sistemi di qualità interni. Dato comunque che operiamo in Italia, un modello molto diffuso è quello che emettono gli Ispettori dell'AIFA dopo le ispezioni nel nostro Paese (**Tabella 1**).

La criticità maggiore nella realizzazione di un piano CAPA è data da un atteggiamento reattivo post audit/ispezione che molto spesso porta ad eccedere nella risposta. Un buon QA pone in guardia da questo atteggiamento che talvolta porta verso soluzioni che poi metteranno in difficoltà la Farmacovigilanza se la struttura, le persone disponibili o - fatto più complesso - l'architettura del data base non ne consentano l'attuazione.

Se la SOP "*Signal detection*" mancasse o fosse stata giudicata inadeguata, il processo per scriverla può essere lento, richiedere un supporto esterno, ma alla fine si potrà arrivare al risultato di avere sia la procedura che il processo pronto nei tempi concordati.

Tabella 1 Modello su cui riportare le azioni correttive post-ispezione

Deviazione No. 1 – XXXXXX [criticità]			
Descrizione deviazione	Azione Correttiva/Preventiva	Tempi di chiusura	Commenti (responsabili CAPAe/o stato implementazione)
[descrizione deviazione come da audit o ispezione]	[testo dettagliato delle azioni preventive e correttive eventualmente divise tra loro se attribuite ad azioni/persone/tempi di risoluzione diverse]	[XX/XX/XXXX]	[persona responsabile es QPPV] [stato di implementazione dato che alcune azioni possono essere attuate in tempi più brevi di quello richiesto per la stesura del piano CAPA]
Deviazione No. 2 – XXXXXX			
Descrizione deviazione	Azione Correttiva/Preventiva	Tempi di chiusura	Commenti (responsabili CAPAe/o stato implementazione)
[descrizione deviazione come da audit o ispezione]	[testo dettagliato delle azioni preventive e correttive eventualmente divise tra loro se attribuite ad azioni/persone/tempi di risoluzione diverse]	[XX/XX/XXXX]	
Deviazione No. 3 – XXXXXX			
Descrizione deviazione	Azione Correttiva/Preventiva	Tempi di chiusura	Commenti (responsabili CAPAe/o stato implementazione)
[descrizione deviazione come da audit o ispezione]	[testo dettagliato delle azioni preventive e correttive eventualmente divise tra loro se attribuite ad azioni/persone/tempi di risoluzione diverse]	[XX/XX/XXXX]	
Deviazione No. 4 – XXXXXX			
Descrizione deviazione	Azione Correttiva/Preventiva	Tempi di chiusura	Commenti (responsabili CAPAe/o stato implementazione)
[descrizione deviazione come da audit o ispezione]	[testo dettagliato delle azioni preventive e correttive eventualmente divise tra loro se attribuite ad azioni/persone/tempi di risoluzione diverse]	[XX/XX/XXXX]	

Ma se si decide di inserire nella SOP che si calcoleranno ROR (*Reporting Odd Ratio*) PRR (*Proportional Reporting Ratio*) e poi l'architettura del data base non lo consentirà ci si troverà di fronte a pericolose situazioni in caso di re-ispezione. Oppure si dovranno investire risorse talvolta eccedenti la capacità dell'azienda per uno strumento informatico adeguato o si dovrà iniziare a calcolare manualmente questi indicatori. Il piano CAPA dovrà quindi contenere soluzioni veramente perseguibili e attuabili, tali da correggere il *finding* ma senza un eccessivo appesantimento dell'operatività.

Verifiche

Una volta steso il piano CAPA il QA dovrà annotarsi tutte le scadenze e verificare che queste vengano rispettate, non esercitando un controllo puntiforme ma anche monitorando la progressione delle azioni. Quando però è l'intero sistema procedurale a dover essere rivisto, il QA dovrà esercitare una particolare attenzione alle relazioni interfunzionali. Un esempio di relazione interfunzionale oggetto di verifica è legato alle gestioni degli stampati. Un nuovo SmPC/PIL (Riassunto delle caratteristiche del prodotto, RCP/Foglietto Illustrativo, FI) approvato da una CA di solito perviene al *Regulatory Affairs Department* ma il suo utilizzo interesserà la Farmacovigilanza per l'*expectedness*, il responsabile del Servizio Scientifico per l'adeguamento dei materiali promozionali ed il ritiro di quelli obsoleti, la Produzione per le vari ottemperanze di confezionamento. Il QA dovrà quindi verificare anche l'interfunzionalità di una nuova procedura e che aspetti relazionali non vadano ad ostacolare un processo che concatena operatività di funzioni diverse.

Re-ispezioni

Sono previste a livello di normativa europea e italiana, e nel nostro Paese vengono effettuate con una certa frequenza. In caso di re-ispezione il piano CAPA sarà una parte importante e la criticità di *findings* di cui era stata annunciata la correzione ma che nella realtà non sono stati accuratamente corretti è un elemento che porterà a valutazioni decisamente negative.

Signal Detection e ruolo del QA

Talvolta un parere esterno all'azienda è fondamentale per garantire l'imparzialità della valutazione del segnale.

Uno dei passaggi chiave dell'attività di farmacovigilanza è la *Signal Detection* [1]. Nel caso di una azienda operante in Europa è una delle attività più impegnative per la *Qualified Person for Pharmacovigilance* (QPPV). Il QA dovrebbe contribuire creando un meccanismo di controllo che assicuri lo svolgimento dell'attività con il minimo dispendio di energie. Fare la *signal detection* di un prodotto consolidato, sul mercato da 20 o 30 anni con poche reazioni avverse in maggioranza note e non gravi, richiede metodologie e controlli diversi dal prodotto di nuova immissione sul mercato e magari capostipite di una nuova classe terapeutica e farmacologica. Le verifiche del QA potrebbero includere:

- pianificazione della frequenza della *signal detection*
- verifica delle fonti dei dati
- verifica del rispetto dei livelli soglia per l'identificazione del segnale
- verifica delle ricerche di letteratura e di dati farmacoepidemiologici
- ricerca sui siti delle autorità sanitarie
- tracking dei potenziali segnali
- modalità decisionali dopo l'identificazione e valutazione del segnale
- modalità di comunicazione del segnale confermato

Senza entrare troppo nel dettaglio è evidente che il punto (a) verrà trattato con una frequenza elevata nei primi anni di commercializzazione mentre potrà essere oggetto di una attenzione meno pressante dopo 30 anni sul mercato ed in assenza di eventi gravi e inattesi.

Non tutti i prodotti debbono essere sottoposti a *Signal Detection* e *Signal Evaluation* in modo sistematico; ad esempio in un *portfolio* prodotti con molecole da oltre 10 anni sul mercato per le quali non vi siano particolari indicazioni dalla letteratura e dalle Autorità Sanitarie, si potrebbe attuare una griglia di valutazione come riportato in **Tabella 2**.

Tabella 2 Griglia riassuntiva dei prodotti da non sottoporre a Signal Evaluation

Tipologia	Casi negli ultimi 3 anni	Casi nell'ultimo anno	SD/SE	Ripresa della SD
casi S/U	inferiori a 3/anno	inferiori a 3	no	3 casi nella stessa SOC in un periodo di 12 mesi
casi F/L-t	0	0	no	1 caso
casi seriuos/expected e casi non seriuos/expected	x	$x \pm 0,25 x$	no	incremento maggiore del 25% rispetto all'anno precedente
casi non seriuos/unexpected	inferiori a 3/anno	inferiori a 3	no	3 casi nella stessa SOC in un periodo di 12 mesi
segnali dalle CA o dalla letteratura	nessuno	nessuno	no	segnale dalle CA o una delle condizioni di cui sopra

SD *signal detection*; SE *signal evaluation*

Per tutti comunque il dato andrà rapportato anche ai volumi di vendita (esposizione). Va considerata inoltre la vetustà del RCP/SmPC.

A fronte di segnali invece la QPPV ed il QA dovranno monitorare le azioni da intraprendere che potranno essere suddivise in funzione della forza del segnale e delle conseguenze sul paziente (**Tabella 3**).

Tabella 3 Scala di criticità nella Signal Detection

Nessuna attività	Mantenere sotto osservazione	Mantenere sotto osservazione e ricercare proattivamente altri segnali (*)	Valutare il segnale con il supporto di esperti esterni all'azienda (**)	Agire proattivamente comunicando il segnale alle CA e variando lo SmPC
------------------	------------------------------	---	---	--

(*) (**) in entrambi i casi il supporto di esperti esterni è particolarmente raccomandabile in quanto le decisioni aziendali potrebbero essere di tipo più attendista e conservativo e quindi il confronto con persone esterne all'industria dare una valutazione più attendibile del segnale.

Una volta identificato un segnale (vedi punto f) che non sia ancora chiaramente orientante verso la modifica del SmPC/RCP e si decida per una attesa di ulteriori conferme, il QA dovrebbe verificare che l'evento o la classe di eventi tenuti sotto controllo siano adeguatamente rilevati nel corso dell'attività giornaliera. Un esempio: vi è nel database un caso di "Torsade de point" e la QPPV ha deciso di tenere questa tipologia di eventi all'attenzione; il QA dovrebbe verificare, con il supporto della QPPV e del medico valutatore, che tutte le aritmie abbiano una accurata descrizione e se ventricolari anche una documentazione ECGrafica. Se l'ECG non fosse disponibile questi casi dovrebbero avere i due tentativi di follow-up ben documentati.

Altro punto da tenere sotto controllo: il percorso, a segnale identificato e con la decisione della QPPV di modificare lo SmPC, che le funzioni regolatorie aziendali portino a compimento la comunicazione alle Autorità Sanitarie e seguano la variazione nei tempi previsti dalle procedure aziendali. È compito del QA scegliere alcuni passaggi importanti di questo processo ed inserirlo nelle sue check list come ad esempio:

- verifica trimestrale degli eventi/prodotti sotto attenzione
- verifica trimestrale di tutti i segnali aperti con in corso verifiche
- periodicità dei meeting di sicurezza (*safety committee* o *signal detection/evaluation committee*)
- verifica periodica delle azioni di modifica SmPC decise a livello dei comitati

Ai fini del QA si consiglia anche la visione delle diapositive reperibili sul sito AIFA [2].

Qualità e ricerca clinica

È recente la notizia di gravi danni ad alcuni volontari ed un caso fatale durante una sperimentazione di fase I [3]. Le reazioni avverse sembrano essersi verificate solo in un gruppo ristretto di volontari, sottoposto, per una presunta violazione del protocollo, a somministrazioni multiple contemporaneamente nella stessa giornata.

Facendo riferimento alla REGULATION (EU) No 536/2014 del 16 April 2014 [4] sulla Sperimentazione Clinica, la parola "qualità" compare 24 volte. Non sempre si tratta di qualità intesa come riferita allo spirito della presente rassegna, che vuole occuparsi solo dell'aspetto di qualità correlato alla farmacovigilanza ma il riferimento alla safety e alla qualità del dato si trova:

- a proposito delle pubblicazioni dei dati scientifici che derivano dagli studi clinici
- come requisito nel disegnare, condurre, registrare e riportare i dati degli studi clinici, con riferimento agli standard ICH ed alle GCP
- in riferimento alla sicurezza dei pazienti arruolati negli studi clinici
- all'art. 47 quando sponsor e sperimentatore sono parimenti chiamati a condurre la sperimentazioni in accordo al protocollo di studio ed agli standard di qualità
- all'art. 57 sul *Clinical Trial Master File* (CTMF) che sponsor e sperimentatore devono mantenere aggiornato e che contiene tutti i documenti essenziali alla conduzione del trial

In molte aziende il QA Clinico può essere separato da quello dedicato alla Farmacovigilanza, in altre è la stessa persona/struttura ad occuparsene. La qualità negli studi clinici si è sviluppata con le *Good Clinical Practices* (GCP) molto in anticipo rispetto alla Qualità in Farmacovigilanza. Un buon QA che si occupi di entrambe dovrebbe avere una conoscenza ampia di tutte le tipologie e fasi della ricerca clinica e dell'utilizzo successivo dei dati ottenuti. Studi di fase II e III di tipo interventistico e con finalità registrative hanno una finalità e problematiche diverse da uno studio di fase IV di tipo osservazionale e quindi anche requisiti qualitativi si modificano. La Farmacovigilanza durante la Ricerca Clinica non dovrebbe essere limitata alla sola gestione degli eventi avversi gravi (*Serious Adverse Events*, SAE) e delle Reazioni Avverse Gravi ed Inattese (*Serious Unexpected Suspected Adverse Reaction*, SUSAR) o alla redazione degli DSUR (*Development Safety Update Report*) ma spaziare dalla progettazione dello studio, alla realizzazione del protocollo, alla verifica della CRF (scheda di raccolta dati), passando per la produzione delle *Investigator Brochures* e i Consensi Informati, fino alla pubblicazione dei risultati. Un'ulteriore complessità è data da fattori organizzativi aziendali che scelgono di affidare in toto l'attività di Farmacovigilanza ad una CRO, delegando anche la gestione diretta delle SUSAR; altre fanno gestire le SUSAR dalla loro Farmacovigilanza centrale o locale anche se lo studio è affidato ad una CRO. I controlli del QA dovranno tener conto di tutti questi aspetti organizzativi.

Gestione delle SUSAR

Le SUSAR sono una informazione importante per tutti gli sperimentatori e la loro divulgazione una passo fondamentale per la protezione del paziente.

Un esempio di come impostare le attività di QA è data dalla gestione delle reazioni avverse di più elevato interesse clinico. Le SUSAR infatti sono un punto cruciale della gestione dei dati di safety in uno studio clinico data la brevità del tempo di reporting e dei relativi follow-up (**Tabella 4**) [5].

Tabella 4 Tempi di invio delle SUSAR ai C.E. ed a Eudravigilance (EVCTM)

Tipologia	Tempistica
SUSAR fatali o life-threatening	7 giorni
SUSAR	15 giorni
follow-up	8 giorni

Il QA dovrà mettere a punto una verifica del processo con un *Key Performance Indicator* (KPI) che descriva la percentuale delle SUSAR processate in tempo. I passaggi da utilizzare per il calcolo del KPI potrebbero essere:

- i tempi di comunicazione tra singolo centro e la CRO
- i tempi tra singolo centro e lo Sponsor
- i tempi tra sponsor/CRO e EVCT
- i tempi tra sponsor/CRO e comitato etico
- le modalità di apertura del cieco

Tutti sono aspetti critici, in quanto la disseminazione delle SUSAR svolge un ruolo primario nella protezione del paziente. Particolare attenzione sarà posta sull'opportunità che lo sponsor, per reazioni di particolare rilevanza e di natura non chiara, aggiorni tempestivamente l'*Investigator Brochure*. Essendo la revisione dettata da motivi di safety, sarà coinvolta la Farmacovigilanza (e così il QA); parimenti ci sarà un coinvolgimento nella verifica della tempestiva stesura dei Consensi Informati e del loro costante aggiornamento presso i Centri di Sperimentazione, Comitati Etici, CRO, CRA, Monitors, *Steering Committee* etc.

Questo paragrafo necessita comunque di maggiore approfondimento soprattutto in considerazione delle peculiarità organizzative, della dimensione della ricerca (come nel caso di ampie multicentriche internazionali) e dello Sponsor farmaceutico o Istituzionale.

La ricerca di letteratura

Nel mondo digitale alcune segnalazioni possono arrivare anche da fonti non scientifiche.

La letteratura scientifica, come descritta nella GVP modulo VI [6], è una fonte importante di segnalazioni. A grandi linee la ricerca di letteratura si divide in due grandi aree:

- ricerca di letteratura finalizzata al reperimento dei *case report*
- ricerca di letteratura finalizzata all'inclusione nei *Periodic Safety Update Reports* (PSUR)

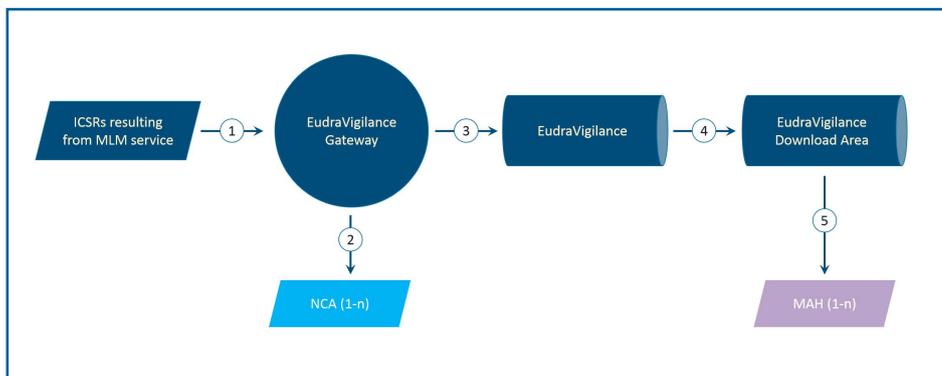
La prima deve essere condotta almeno una volta alla settimana utilizzando le banche dati che indicizzano la letteratura scientifica mondiale. La seconda può essere eseguita con frequenza inferiore ma il più delle volte viene fatta in parallelo alla prima.

MLM - Medical Literature Monitoring

La ricerca dei *case report* di letteratura, attività importante ma onerosa per le aziende, ha visto di recente (completamente operativo dal 1 settembre 2015) una importante azione dell'EMA che ha centralizzato questa ricerca per un considerevole gruppo di principi attivi [7]. La lista dei principi attivi è reperibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp. Il servizio MLM - *Medical Literature Monitoring* si incarica di reperire i *case report* e dopo validazione inserire i relativi *Individual Case Safety Report* (ICSR) direttamente in Eudravigilance dove i *Marketing Authorisation Holder* (MAH) potranno reperirli, scaricarli ed implementarli nel loro database per gli utilizzi successivi (come ad es. *Signal Detection, line listing* per gli PSUR etc) (**Figura 1**).

I MAH per tutti i prodotti inseriti nel MLM potranno evitare di condurre le ricerche settimanali di letteratura indicizzata mentre dovranno continuare la ricerca sulle riviste locali (ovvero di tutti i Paesi in cui commercializzano i prodotti) sia elettroniche che cartacee.

Figura 1 Il percorso degli ICSR che derivano dal servizio MLM



Ricerca di letteratura indicizzata e non indicizzata

Per ogni molecola non prevista nell'elenco del MLM si deve condurre in accordo alla GVP una ricerca almeno settimanale. Il QA dovrà verificare che la Farmacovigilanza conduca in modo accurato questa attività di ricerca e che sia in grado di dimostrare la corretta esecuzione della stessa.

La ricerca di letteratura deve comparire nelle check list almeno trimestralmente. Semplificando, la Farmacovigilanza prepara il programma annuale nonché mantiene un registro cartaceo o elettronico che dimostri che, per tutte le molecole non inserite in MLM, venga condotta una ricerca settimanale sia sulla letteratura indicizzata che non indicizzata.

Per dare un suggerimento operativo si può creare un folder elettronico in un server aziendale dove per ogni anno vi siano 52 cartelle (una per settimana) contenenti le stringhe di ricerca e i relativi *print out* provenienti da MedLine o PubMed. Un esempio di stringa per una molecola è riportato nel box sottostante.

```
AND 'adverse drug reaction'/exp OR adverse:de,ab,ti OR 'side effect':de,ab,ti OR 'side effects':de,ab,ti OR 'side effect':lnk OR 'drug overdosÉ/exp OR overdos*:de,ab,ti OR 'drug misusÉ/exp OR misus*:de,ab,ti OR 'drug abusÉ/exp OR 'substance abusÉ/exp OR abus*:de,ab,ti OR 'pregnancy'/exp OR pregnan*:de,ab,ti OR 'pregnancy complications'/exp OR 'lactation'/exp OR 'breast feeding'/exp OR ('milk human'/exp AND 'secretion'/exp) OR 'fertility'/exp OR 'reproduction'/exp OR 'fetus'/exp OR 'embryo'/exp OR terat*:de,ab,ti OR 'drug efficacy'/exp OR 'drug withdrawal'/exp OR 'medication error'/exp OR 'death'/exp OR death*:de,ab,ti OR fatal*:de,ab,ti OR 'drug interactions'/exp OR 'drug interaction'/exp OR 'carcinogenicity'/exp OR carcinogen*:de,ab,ti OR mutagen*:de,ab,ti OR 'off label drug usÉ/exp OR 'occupational exposurÉ/exp OR 'toxicity'/exp OR toxic*:de,ab,ti OR pharmacotox*:de,ab,ti OR neurotox*:de,ab,ti OR cardiotox*:de,ab,ti OR nephrotox*:de,ab,ti OR immunotox*:de,ab,ti OR hepatotox*:de,ab,ti OR cytotox*:de,ab,ti OR immunocytotox*:de,ab,ti OR 'intoxication'/exp OR 'congenital disorder'/exp OR 'drug treatment failurÉ/exp OR 'case report'/exp OR 'case reports':de,ab,ti OR 'environmental exposurÉ/exp OR 'treatment contraindication'/exp OR 'drug contraindication'/exp OR 'injury'/exp OR suicide:de,ab,ti OR 'poisoning'/exp OR 'drug tolerancÉ/exp/mj OR 'treatment failurÉ/exp/mj OR 'drug resistancÉ/exp/mj OR 'substancerelated disorders'/exp OR 'treatment failurÉ/exp OR 'drug resistancÉ/exp OR 'drug resistancÉ:lnk) AND [humans]/lim
```

Per la letteratura non indicizzata la QPPV dovrebbe predisporre all'inizio di ogni anno una tabella con le riviste da controllare (cartacee o reperibili sul web) e il QA dovrebbe inserire la verifica, almeno trimestralmente, nella check list della farmacovigilanza.

La ricerca sul web

Entriamo in un ambito alquanto complesso per la enorme quantità di dati e citazioni che si possono reperire sul web non tutte dotate dello stesso livello di attendibilità. Se la GVP è alquanto chiara sulla necessità di monitorare almeno settimanalmente la letteratura, resta un ragionevole dubbio sulla necessità di monitorare con la stessa frequenza il web. Un buon modo potrebbe essere uno screening mensile utilizzando google™. Le funzioni di questo motore di ricerca permettono di selezionare dal menù "ricerca avanzata", limitando la ricerca alle zone geografiche e al periodo richiesto.

- soggetto (molecola e brand name)
- periodo
- lingua
- Paese

Il QA dovrà garantire che il programma di ricerca sia definito in accordo al *portfolio* prodotti ai Paesi di commercializzazione e che la QPPV provveda all'immediato aggiornamento. Il QA verificherà anche il rispetto dei tempi concordati ovvero che la cadenza mensile o settimanale venga rispettata e che le prove dell'avvenuta ricerca siano accuratamente documentate ed archiviate.

Risk Management Plan

Non si può sapere tutto di un farmaco ma si devono mettere in atto delle strategie per arrivare ai più alti livelli di conoscenza del rischio da farmaco.

Il Risk Management Plan (RMP) è un documento che deve aiutare a meglio definire il profilo di beneficio/rischio una volta che il farmaco viene immesso sul mercato [8]. Dovrebbe essere caratterizzato da tre parti principali, come in **Figura 2**.

Un esempio di check list per la verifica del RMP potrebbe essere divisa in tante sezioni, come l'esempio in **Figura 3** tratto da un contributo preparato dal gruppo di lavoro del GIQAR (Gruppo Italiano Quality Assurance nella Ricerca) della SSFA (Società di Scienze Farmacologiche Applicate).

Il QA di Farmacovigilanza può giocare un ruolo rilevante nella definizione delle modalità di minimizzazione del rischio e dei risultati di queste azioni. I RMP infatti possono poi essere raggruppati in due grandi categorie, quelli che contemplano:

- azioni routinarie di farmacovigilanza
- misure aggiuntive di farmacovigilanza

Nel primo caso il ruolo del QA è legato alle azioni previste nel sistema di qualità per la Farmacovigilanza; nel secondo caso l'attuazione delle misure aggiuntive richiederà un intervento del QA al di fuori degli standard classici.

Figura 2 La concettualità del RMP

Definizione del profilo beneficio/rischio	Descrizione di un profilo noto e valutazione di aree di non-conoscenza	Ruolo del QA
Pianificazione delle attività per aumentare la conoscenza del profilo beneficio/rischio	Previsione e pianificazione di attività per aumentare la conoscenza sul farmaco	
Implementazione delle attività e valutazione di risultato	Messa in pratica delle azioni di riduzione/contenimento del rischio	

Figura 3 Esempio di check list per il RMP

RMP Content - Part II		Notes	Findings Y/N	Regulatory Reference
5.2.1	When the RMP Part II - Module SIV is available and if parts of the target population have not been studied, have appropriate safety concerns (see RMP Module SVII.3 and SVIII) in relation to potential risks and missing information been included?			RMP template: PART II SIV - sec. SIV.3, SIV.4
5.2.2	Verify the key words used for the literature search (e.g. Active Ingredient + Brand + risk)			RMP template: PART II SVII.3
5.2.3	Verify that the <i>important identified risks, important potential risks and important missing information</i> reported in the Module SVIII are consistent with the Module SVII.3.			RMP template: PART II SVII -sec. SVII.3
RMP Content - Part III		Notes	Findings Y/N	Regulatory Reference
5.3.1	Does the RMP Part III (Pharmacovigilance Plan) identify the Pharmacovigilance activities (routine and/or additional) to be performed for each safety concern summarized in the RMP Module SVIII? Please, consider that the Routine Pharmacovigilance Activities are those required to fulfil the legal requirements therefore they are mandatory.			RMP template: PART III

Azioni di minimizzazione del rischio e verifica della loro efficacia

In genere si tratta di materiale educativo che può avere come utilizzatore finale il medico o il paziente o entrambi [9]. Si tratta sempre di materiali approvati dalle Autorità Sanitarie che poi andranno distribuiti sia durante le usuali attività di informazione scientifica o attraverso canali alternativi come il web, sia con modalità aperte al pubblico o riservate (siti con registrazione e password).

Il QA potrà verificare le tempistiche di invio all'Autorità, di implementazione delle misure, l'accessibilità e il numero di accessi rispetto all'atteso. Il QA di una casa madre dovrà anche verificare l'effettiva ed efficace distribuzione alle Affiliate ed il loro coinvolgimento nel concordare le suddette attività con le Autorità Regolatorie locali. Sull'utilità delle misure di minimizzazione si potrà agire in diversi modi (**Tabella 5**).

Tabella 5 Check list per azioni di minimizzazione del rischio

AZIONE	VERIFICA
Distribuzione di materiali a cura ISF	Tempi di realizzazione e copertura del target
Creazione di un sito web dedicato	Tempi di realizzazione e numero degli accessi
Spedizioni di materiali educazionali	Copertura del target e tempi di attuazione
Tutti i tipi di azione	Invio e approvazione dell'Autorità Sanitaria

A valle delle azioni potrebbe essere indicato condurre analisi su indicatori di efficacia dell'azione di minimizzazione del rischio attraverso l'appropriatezza delle indicazioni; ad esempio valutando l'appropriatezza dell'indicazione di tutte le segnalazioni di reazione avverse del prodotto ricevute nel periodo; anche l'assenza di messaggi promozionali da tutte le azioni di minimizzazione del rischio andrebbe verificata, ma forse potrebbe essere al di fuori del mandato del QA.

I sistemi informatici dedicati alla Farmacovigilanza

I sistemi informatici dedicati alla Farmacovigilanza non hanno criticità diverse da quelli di altri supporti informatici dedicati alla produzione o alla parte amministrativa e finanziaria della azienda farmaceutica ma sono comunque parte del sistema di qualità della Farmacovigilanza. Vengono esplicitamente menzionati nella GVP modulo I, necessitano quindi di validazione e sono oggetto di audit interni ed ispezioni regolatorie [10].

Anche la loro sicurezza, così come la sicurezza dei dati contenuti sono di rilevante interesse per l'azienda, sia a garanzia della stabilità dei dati sia del controllo degli accessi. Il compito comunque esula da quello di un QA dedicato alla Farmacovigilanza e ne parliamo solo per una conoscenza di tipo generale.

La validazione del database di Farmacovigilanza

Sono necessari degli esperti del settore ma il QA deve verificare che sia disponibile la relativa documentazione.

La validazione dei database dedicati alla Farmacovigilanza prevede una serie di documenti e di test che non sono di competenza del QA di Farmacovigilanza ma che è utile almeno sommariamente conoscere quando si acquista o si affitta un database per verificarne l'esistenza e la produzione da parte di un ente certificatore che sia indipendente dal venditore o produttore del sistema informatico. Di seguito l'elenco dei documenti che però non hanno una denominazione univoca e sono posti solo a titolo esemplificativo.

- *validation plan*
- *risk assessment*
- *user requirements specification*
- *functional requirements*
- *design specifications*
- *traceability matrices*
- *installation qualification*
- *operational qualification*
- *performance qualification*
- *test protocol deviations*

Il QA deve però verificare che siano recenti e che abbiano dei rinnovi sistematici (2-3 anni) e che comunque vengano rifatti ogni volta, ad esempio, che viene modificata l'architettura del database. La maggior parte dei database commerciali reperibili nel nostro Paese rispondono a questi requisiti.

Per un maggior approfondimento si può consultare *FDA Code of Federal Regulations Title 21 Chapter I part 11* [11].

La business continuity

Si deve garantire che le attività di Farmacovigilanza possano essere svolte anche in casi di eventi non comuni come epidemie, calamità naturali, incidenti disastrosi.

Garantire la continuità del business, nel mondo attuale caratterizzato da processi per la maggior parte informatizzati, quindi dotati di una elevata velocità intrinseca, diventa una priorità anche per l'azienda farmaceutica. Si pensi ad esempio che in molte procedure di Farmacovigilanza l'espressione "in 24 ore" "in un giorno lavorativo" sono presenti in svariati processi.

Terremoti, inondazioni ma anche un incendio, anche limitato, in un'area aziendale o più semplicemente una banale epidemia influenzale che impedisca di venire a lavorare due persone della stessa unità (in molte aziende la Farmacovigilanza è composta da un numero ridotto di persone) necessitano che sia previsto un *Business Continuity Plan*.

Il Business Continuity Plan

Il *Business Continuity Plan* (BCP) è un piano aziendale in cui vengono analizzati i processi, viene assegnata loro una priorità e si individuano le modalità ottimali per condurre a termine i processi più importanti in attesa del ritorno all'operatività ottimale:

- assicurare il ritorno alla situazione ottimale
- scegliere i processi da garantire
- stabilire modalità alternative per garantire l'operatività
- saper programmare il ripristino con priorità ai processi più importanti
- portare al ripristino di tutti i processi in modo efficace

La Farmacovigilanza entra di diritto nel BCP, anche se la tipologia di lavoro principalmente fondata su strumenti informatici e sul web consente delle rapide ed economiche soluzioni. La diffusione dei PC portatili e della connettività ad Internet, unita al fatto che la Rete Nazionale di Farmacovigilanza così come Eudravigilance sono basate sul web, permette di lavorare da remoto senza insormontabili difficoltà e con una sufficiente efficienza. Il fatto che alcuni operatori di Farmacovigilanza di alcune aziende possano lavorare da casa fa capire che non vi siano particolari problemi se non per le grandi aziende che processano a livello globale 50-100.000 ICSR/anno. Anche l'uso diffuso della telefonia mobile con telefoni sempre più in grado di fare operazioni complesse rendono più facile affrontare le potenziali emergenze. La stragrande maggioranza delle aziende fornisce il personale di Farmacovigilanza di telefonia cellulare e molti dei sistemi di centralino utilizzati dalle aziende possono essere impostati da remoto e deviare chiamate su numerazioni alternative senza particolari difficoltà. Il QA dedicato alla Farmacovigilanza verificherà che vi sia una adeguata dotazione di PC in grado di permettere di lavorare da postazioni alternative ed una adeguata connettività in un sito alternativo. Alcune aziende si prendono carico di installare a casa dei propri dipendenti linee ADSL efficienti oppure di prevedere spazi aggiuntivi in altre sedi, ad esempio nel caso che la sede aziendale sia diversa dal sito produttivo. Un open space dotato di postazioni lavorative e connessioni adeguate sarebbe sufficiente ad ospitare processi vitali in caso di inagibilità della sede primaria.

Può essere utile che il QA in fase di stesura del BCP preveda anche la individuazione di figure alternative; ad es. *Regulatory Affairs Officer/manager*, il Direttore Medico, Ricerca Clinica e il relativo personale possono fungere momentaneamente da back-up uno dell'altro.

La sezione di BCP relativo alla Farmacovigilanza potrebbe essere inserito in una check list con verifiche annuali

Il disaster recovery

Legato principalmente alla capacità di riprendere l'attività informatica dopo un evento catastrofico, il *disaster recovery* è una parte della *business continuity*. Sostanzialmente il *disaster recovery* si attua duplicando i dati di un server su un secondo, ad una certa distanza dal primo in modo di non essere coinvolto nell'evento disastroso e in grado di sostituirsi in parte o totalmente al primo in un tempo predefinito che può essere quasi istantaneo (nelle forme più avanzate in cui ogni dato nel primo computer è replicato

immediatamente in un secondo) o comunque con un tempo che va dalle 2 ore ai 2 giorni in base alle necessità o all'investimento fatto.

L'importanza per la Farmacovigilanza è legata alla gestione degli ICSR che i caso di numerosità annua elevata ha necessità di essere appoggiata ad un data base in grado di mantenere sotto controllo i vari output del sistema di Farmacovigilanza come i *Quality Controls*, i follow-up, le *Medical Evaluations*, la generazione di CIOMS, di file .xml, i line listing per gli PSUR/DSUR, l'invio a EV o alle CA. Anche altre attività di Farmacovigilanza sono appoggiate a computer/server aziendali basti pensare alle piattaforme di e-learning, agli archivi degli SmPC, al calcolo della disproporzionalità nella *Signal Detection*. Il QA di Farmacovigilanza deve verificare che il piano sia presente e coerente con le normative locali; ad es. in Italia un secondo server non ha particolari distanze da rispettare mentre la normativa statunitense richiede almeno 21 miglia di distanza dal primo. Con l'avvento del "cloud computing" tale possibilità è garantita da un certo numero di società informatiche e telefoniche a costi decisamente accessibili.

PSMF e il suo controllo e mantenimento

Il PSMF rappresenta uno dei momenti di maggior impegno per la QPPV ed il suo staff; è necessaria una collaborazione interfunzionale.

Questo punto merita una trattazione più ampia di quella che è inserita nella presente rassegna. Le modalità seguite da ogni azienda per preparare il proprio PSMF [12] sono tipiche e non facilmente armonizzabili. La scelta dell'Autorità Sanitaria europea di non dare indicazioni cogenti sulle modalità di realizzazione rende difficile creare uno standard di riferimento.

Il QA comunque dovrebbe essere doppiamente coinvolto nel PSMF (*Pharmacovigilance System Master File*): *in primis* quando dovrà supportare la QPPV nella stesura del sistema procedurale e del sistema di qualità in generale che devono trovare estensiva descrizione al punto B.4.7. PSMF "section on quality system"; poi quando dovrà discutere le modalità di tracciatura delle revisioni del PSMF.

Le sezioni di PSMF in cui il QA dovrebbe avere un ruolo attivo come Autore sono principalmente le parti dove sono descritte:

- *Audit of the Pharmacovigilance System*
- *Standard Operating Procedures and Training*
- *Pharmacovigilance System Performance*
- *Quality System*
- *Procedural Documents*
- *Document and Record Control*

e gli Annex, anche se il coinvolgimento è sicuramente più ampio e trasversale su tutto il PSMF:

- Annex E: Master list delle Pol/SOP/WI e descrizione delle stesse
- Annex F: Indicatori di Performance (KPI) e risultati ottenuti
- Annex G: Piano di audit e audit eseguiti
- Annex I: Logbook

Comunque nei logbook tutte le variazioni andranno tracciate e l'intervento del QA sarà indispensabile.

Supporti informatici dedicato al PSMF

La relazione interfunzionale nella preparazione e nel mantenimento del PSMF potrebbe essere un altro punto di forza del QA. Ad esempio il QA potrebbe farsi promotore della realizzazione di un supporto informatico *ad hoc* in cui le varie sezioni che devono essere completate siano già predisposte in appositi formati mantenuti aggiornati da più funzioni, come la Direzione Affari Regolatori che potrebbe travasare in automatico ogni aggiornamento del listino prodotti; la Direzione Business Development e Licenze che dovrebbe tenere aggiornato l'elenco dei *Third Parties Agreements* ed i relativi SDEA associati etc.

Vi sono software come i *Document Management System* che anche se nati con altre finalità potrebbero essere "addomesticati" ed asserviti alla gestione del PSMF ed al controllo dello stesso da parte del QA, soprattutto per aziende che operano su molti Paesi e con un gran numero di contratti commerciali. Il PSMF resta comunque un paragrafo aperto e da approfondire.

Conclusioni

Con questo si conclude una rassegna di 3 articoli che vuol essere una prima lettura per chi dovesse occuparsi del QA dedicato alla Farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche. Un maggior approfondimento sarà sicuramente necessario, così come una attenta lettura dei Regolamenti e Direttive e i GVP Modules con particolare riferimento al Module I.

Chi intende dedicarsi a questa attività dovrà tener presente che conoscenza ed esperienza sono indispensabili ma soprattutto che un buon QA prima ancora di rilevare le deviazioni (*findings*) deve conoscere il processo di Farmacovigilanza ed interpretare le motivazioni delle deviazioni cercando di comprendere e segnalare prima gli aspetti macroscopici del processo e poi i dettagli di minor rilevanza per la Qualità. Qualità e formazione sia per la QPPV che per il QA così come per lo staff di Farmacovigilanza restano il fondamento ma non secondaria e anche formazione interna di tutte le strutture che in qualche modo si interfacciano con la Farmacovigilanza

Biblio-Sitografia

- [1] GVP module IX Signal detection, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [2] Sottosanti L. La gestione del segnale, reperibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2015-10-22.21_Sottosanti_Gestione_segnali.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [3] Nature, vol. 529, issue 7586, disponibile al sito <http://www.nature.com/news/scientists-in-the-dark-after-french-clinical-trial-proves-fatal-1.19189>. Ultimo accesso il 14 gennaio 2016.
- [4] REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, disponibile ai siti http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf, http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf. Ultimo accesso il 14 gennaio 2016.
- [5] Sottosanti L. La Farmacovigilanza in sperimentazione Clinica, reperibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2014.12.03_Sottosanti-irenze_FV_in_Sper_Clinica.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [6] GVP module VI, Management and reporting of adverse reactions to medicinal products, reperibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [7] New functionalities in support of the medical literature monitoring service, reperibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/05/WC500186798.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [8] GVP module V Risk Management System, reperibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [9] Sottosanti L., Il risk management System, reperibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2015-11-30_Sottosanti-MS_30112015.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [10] Porcelli P., Sistemi computerizzati e data base di Farmacovigilanza, disponibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/11-25-2014_Porcelli-Pharmacovigilance.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [11] FDA - Code of Federal regulations Title 21 Chapter I part 11, disponibile al sito <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFR-Search.cfm?CFRPart=11&showFR=1&subpartNode=21:1.0.1.1.8.2>. Ultimo accesso il 14 gennaio 2016.
- [12] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance System Master File, Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129133.pdf Ultimo accesso il 14 febbraio 2016.
- [13] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audit. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136233.pdf. Ultimo accesso il 14 febbraio 2016.