



## “SISTEMA DI QUALITÀ ISO-LIKE IN UNA MARKETING COMPANY”: VALUTAZIONE DI INDICATORI DI PERFORMANCE (KPI) IN ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA

### “ISO-like Quality System in a Marketing Company”: assessment of KPIs in pharmacovigilance activities

Jacopo Baldi, Daniela Bernardini<sup>1</sup>, Graziella Trespi<sup>1</sup>

Progetto di stage svolto presso <sup>1</sup>AstraZeneca Spa, Basiglio (MI)

#### Keywords

Pharmacovigilance system  
GVP Module I  
ISO 9001  
KPI  
Quality System

#### Abstract

**Background** A range of new tasks and streamlined existing responsibilities for regulators and the pharmaceutical industries was introduced with the publication of the pharmacovigilance legislation by the European Medicine Agency (Directive 2010/84/EU, Regulation EU N. 1235/2010 and the Implementing Regulation 520/2012) with the primary aim to strengthen and rationalize pharmacovigilance activities and increase patient safety. In this regard, the directive EU 2010/84 specifies that each Marketing Authorization Holder (MAH) has to develop and maintain a Quality System (QS) for pharmacovigilance suitable to detect and control any issue impacting on the benefit-risk profile of the authorized medicines.

**Aims** The primary aim of the study was to assess the KPIs that describe both quality and compliance of specific pharmacovigilance activities within the Italian AstraZeneca MC: the quality control (QC) process of ICSRs sent to the global safety database (Data Entry Site - DES); the timing for the submission of ICSRs to DES; the timing for the submission of ICSR Expedited to the Regulatory Authorities (RA). As secondary aim we compared the performance of ICSRs sent monthly to the DES by the Italian AZ MC with that of other European MCs.

**Methods** The Italian MC has implemented a reporting quality system to manage the ICSRs sent to DES and to the RA. Therefore, we have evaluated the performance of this reporting system using specific KPIs:

- 1) a quality KPI, with a target threshold set to  $\leq 2\%$ , consisting of the percentage of ICSRs with error sent to DES and detected monthly during the Quality Control (QC) process;
- 2) a compliance KPI, with a target threshold set to  $\geq 97,5\%$ , consisting of the percentage of the ICSRs sent monthly to DES on time;
- 3) a compliance KPI, with a target threshold set to  $\geq 95\%$ , consisting of the percentage of the ICSRs sent monthly to RA on time.

Then, we have compared the performance of the Italian MC with that of the whole group of MCs (GLOBAL). Moreover, we have selected the main European AZ MCs according to the number of ICSRs managed over the 2015 and we have divided them by the modality of reporting in two subgroups: the AZ MCs with an Italy-like reporting system (Italy, Spain and Belgium), and the AZ MCs with a different reporting system (UK, Sweden and Finland).

**Results** As regards the quality KPI, we found that, during the observation period of one year, the target threshold was never achieved with a large monthly variability in the error percentage (range 2,6%-19,0%), without a correlation between the number of controlled ICSRs and the percentage

of cases with error. Concerning the compliance KPIs we found that the percentage of the ICSRs sent on time to DES and to RA were always over the target thresholds for all the observed period, thus showing an excellent compliance of the Italian AZ MC. On the contrary, the data observed from the global AZ MCs showed a discontinuous trend with the target thresholds not always reached. Moreover, we found that the European AZ MCs with an Italy-like reporting system had a performance better than the AZ MCs with a different reporting system.

*Conclusion* Our results show that the pharmacovigilance activities of the Italian AZ MC need to be improved with regard to the quality of ICSRs sent monthly to DES. However, the compliance of ICSRs sent to DES and sent to RA is markedly over the target thresholds, especially when compared to the performance of the other European AZ MCs. The continuous assessment of KPIs is a pivotal activity to improve and maintain the quality requirements of a pharmacovigilance system within a Marketing Company and represents the best way to guarantee a successful and efficient quality system.

## Introduzione

La FarmacoVigilanza (FV) è responsabile del monitoraggio della sicurezza dei farmaci in corso di trials clinici e dopo l'autorizzazione all'immissione al commercio. Essa ha lo scopo di minimizzare il rischio legato all'uso dei farmaci e di massimizzare i loro benefici. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (*Marketing Authorization Holder, MAH*) ha la responsabilità di monitorare continuamente la sicurezza dei suoi farmaci per uso umano, di informare le Autorità di ogni variazione che potrebbe avere un impatto sulla autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e di assicurare che le informazioni sul prodotto siano mantenute aggiornate [1].

Allo scopo di definire standard e procedure operative di elevata qualità, le Autorità Regolatorie hanno redatto una serie di direttive e linee guida che le parti interessate, Industrie Farmaceutiche ed Autorità Sanitarie, devono seguire. A questo proposito, la direttiva EU 2010/84 specifica che ogni titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sviluppare e mantenere un Sistema di Qualità (*Quality System, QS*) per la farmacovigilanza in grado di rilevare e controllare ogni problema che possa influenzare il profilo beneficio rischio dei medicinali autorizzati [2].

## Good Pharmacovigilance Practices

Con la pubblicazione della legislazione sulla farmacovigilanza da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency, EMA*, Direttiva 2010/84/EU, Regolamento EU n. 1235/2010 ed implemento al regolamento n. 520/2012) sono state introdotte nuove attività e responsabilità per le Autorità Regolatorie e le Industrie Farmaceutiche con lo scopo principale di rafforzare e razionalizzare le attività di farmacovigilanza ed aumentare la sicurezza per i pazienti.

Inoltre, al fine di promuovere l'attività di farmacovigilanza nei Paesi europei, l'EMA ha pubblicato un insieme di Linee Guida, le *Good Pharmacovigilance Practices (GVP)*, che devono essere adottate dai titolari di AIC e dalle Autorità Regolatorie dei Paesi membri. Esse riguardano sia i farmaci autorizzati centralmente dall'Agenzia sia quelli autorizzati a livello nazionale [3].

Le GVP sono state declinate sotto forma di moduli, da I a XVI, che descrivono i processi di farmacovigilanza come di seguito riportato (**Tabella 1**).

**Tabella 1** Struttura delle *Good Pharmacovigilance Practices*.

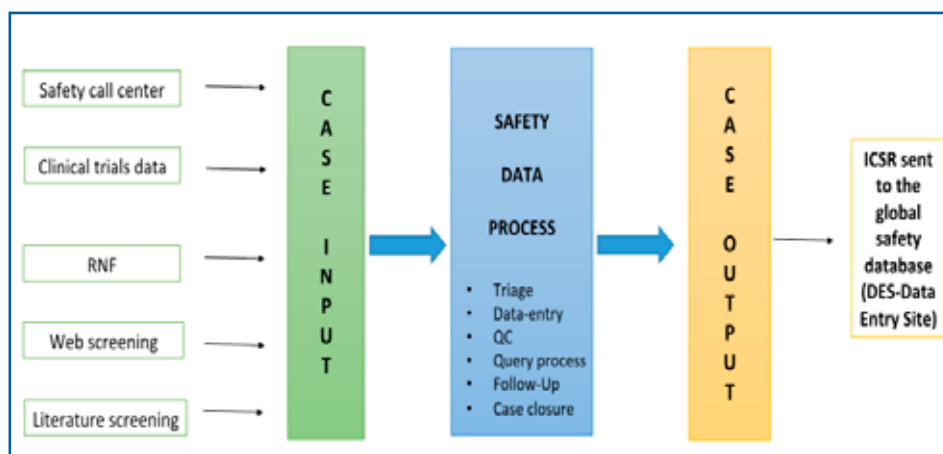
Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems
Module II – Pharmacovigilance system master file
Module III – Pharmacovigilance inspections
Module IV – Pharmacovigilance audits (Rev. 1)
Module V – Risk management systems
Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products
Module VII – Periodic safety update report
Module VIII – Post-authorization safety studies
Module IX – Signal management
Module X – Additional monitoring
Module XV – Safety communication
Module XVI – Risk minimization measures – effectiveness indicators

I moduli numero XI, XII, XIII sono vuoti perché l'argomento di cui trattano è stato affrontato in altri documenti di riferimento presenti nel sito web dell'EMA.

Secondo il Modulo I delle GVP, il sistema di farmacovigilanza deve essere implementato, da un'organizzazione, per soddisfare gli adempimenti legali e le responsabilità riguardanti la farmacovigilanza e per monitorare la sicurezza dei prodotti medicinali autorizzati [4]. Per questo motivo le unità di farmacovigilanza raccolgono da tutto il mondo gli eventi avversi che sono stati causati o potrebbero essere stati causati dall'uso di uno specifico farmaco [1].

All'interno della *Marketing Company* italiana (MC) le informazioni riguardanti la sicurezza dei farmaci provengono da una serie di fonti (trials clinici, call centers, segnalazioni spontanee dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), screening del web e ricerche nella letteratura) ognuna delle quali ha la potenzialità di individuare un caso [5]. Gli specialisti in farmacovigilanza gestiscono tutti questi casi attraverso un processo che prevede diversi livelli: triage, inserimento dei dati, controllo di qualità (*Quality Control*, QC), richiesta chiarimenti, follow-up, chiusura del caso ed invio al database globale della sicurezza (*Data Entry Site*, DES) (**Figura 1**).

**Figura 1** Struttura del processo dei dati di sicurezza nella marketing company AstraZeneca. Modificato da Gagnon S, et al. [5]. RNF: Rete Nazionale di Farmacovigilanza; QC: Quality Control.



Secondo le procedure operative dell'Azienda, in accordo con le politiche di farmacovigilanza, con i regolamenti e i documenti di riferimento, queste informazioni vengono inviate alle autorità regolatorie ed agli altri soggetti interessati sotto forma di report *expedited* o dati aggregati. Questi ultimi sono analizzati sistematicamente per gli aspetti di sicurezza e valutati in termini di beneficio/rischio. Le informazioni sulla sicurezza, vengono inviate alle autorità regolatorie attraverso reports periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR: *Periodic Safety Update Report* /PBRER: *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*). Questa attività continua lungo tutto il ciclo di vita del prodotto e può portare a modifiche nel disegno di sperimentazioni cliniche, a variazioni dei foglietti informativi, all'implementazione di un piano di riduzione del rischio o all'interruzione dello sviluppo o dell'utilizzo di un prodotto già sul mercato [5].

Inoltre il modulo I delle GVP definisce gli obiettivi ed i requisiti per l'implementazione ed il mantenimento di un sistema di qualità, come parte integrante del sistema di farmacovigilanza [4].

## Il Sistema di Qualità all'interno dell'Azienda

Il concetto di qualità è stato introdotto come requisito di farmacovigilanza per le industrie ed i Paesi membri inizialmente dal ICH (*International Conference on Harmonization*) e successivamente dalle normative europee [6]. In particolare, secondo l'articolo 9 della Commissione per l'Implementazione del Regolamento 520/2012, i titolari dell'AIC dovranno adottare un sistema di farmacovigilanza e dovranno stabilire e usare un sistema di qualità che:

1. sia adeguato ed efficace per effettuare le sue attività di farmacovigilanza;
2. definisca strutture organizzative, responsabilità, procedure, processi e risorse compresa un'appropriata gestione delle risorse, gestione della conformità e gestione della documentazione;

3. sia basato sulla pianificazione della qualità, sul controllo della qualità, sull'assicurazione della qualità e sul miglioramento della qualità;
4. sia documentato in maniera sistematica ed ordinata sotto forma di policy e procedure scritte [7].

I requisiti minimi per il sistema di qualità nell'esecuzione delle attività di farmacovigilanza dovrebbero garantire che i titolari dell'AIC adottino un sistema di qualità adeguato ed efficace che fornisca un efficace monitoraggio della compliance ed un'accurata e corretta documentazione di tutte le misure prese. L'aderenza ad un sistema di qualità ben definito dovrebbe garantire che tutte le attività di farmacovigilanza siano effettuate in maniera tale da produrre verosimilmente il risultato desiderato o gli obiettivi di qualità nell'adempimento dei compiti di farmacovigilanza [1].

## ISO 9001

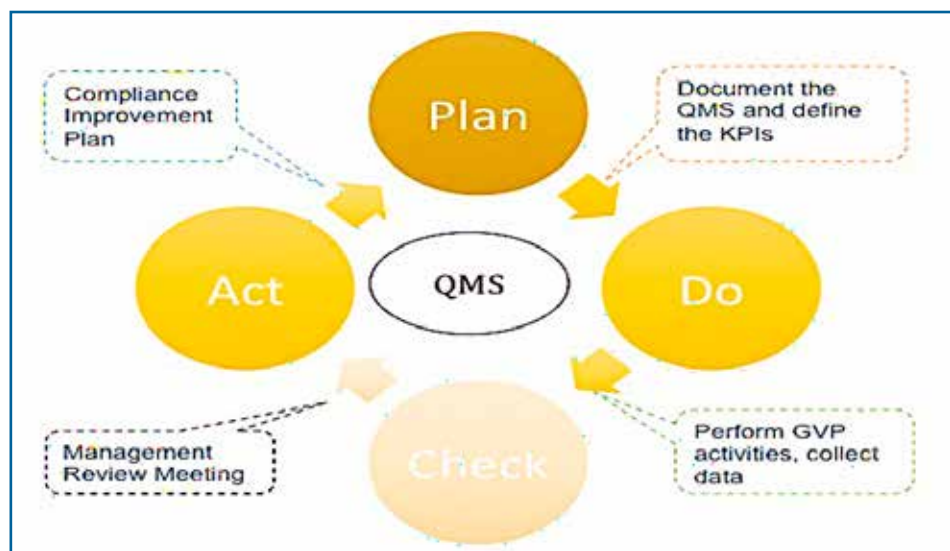
Il modulo I delle GVP specifica che i sistemi di qualità sono in accordo con i principi generali degli standard ISO 9000, in particolare con la ISO 9001-2008 sulla gestione dei sistemi di qualità, e che i titolari di AIC dovranno monitorare la loro performance ed efficacia utilizzando degli indicatori [4].

Gli standard ISO definiscono e regolamentano le organizzazioni aziendali e la loro attività, fornendo un modello organizzativo per il raggiungimento della qualità dei loro prodotti o servizi [8]. Dal 1987 sono state pubblicate diverse edizioni di cui l'ultima riguardante i requisiti dei sistemi di gestione della qualità il 23 settembre 2015, ISO 9001/2015. L'ISO 9001 promuove l'adozione di un approccio per processi nello sviluppo, implementazione e miglioramento dell'efficacia di un sistema di gestione della qualità (*Quality Management System, QMS*). Questo approccio rende l'organizzazione in grado di controllare le interrelazioni e le interdipendenze tra i processi del sistema così che possa essere aumentata la sua performance globale. L'applicazione dell'approccio mediante processi in un QMS consente:

- a) comprensione e consistenza del raggiungimento dei requisiti;
- b) considerazione dei processi in termini di valore aggiunto;
- c) raggiungimento di una performance efficace nei processi;
- d) miglioramento dei processi basata sulla valutazione di dati ed informazioni [9].

In accordo con gli standard ISO, i dipartimenti di farmacovigilanza dovrebbero comprendere un QMS per i processi di segnalazione di sicurezza, revisione dei dati e documentazione. Lo scopo di un QMS è quello di assicurare che tutte le attività di farmacovigilanza siano condotte con i più alti standard etici e conformi ai requisiti regolatori ed obblighi contrattuali verso ogni partner commerciale. Secondo l'8° principio delle ISO 9001, il QMS è parte di un processo continuo di miglioramento basato sul ciclo di Deming, o ciclo PDCA (*Plan-Do-Check-Act*), che rappresenta un principio fondamentale al centro di molti QMS [10] (**Figura 2**).

**Figura 2** Miglioramento continuo del *Quality Management System*.



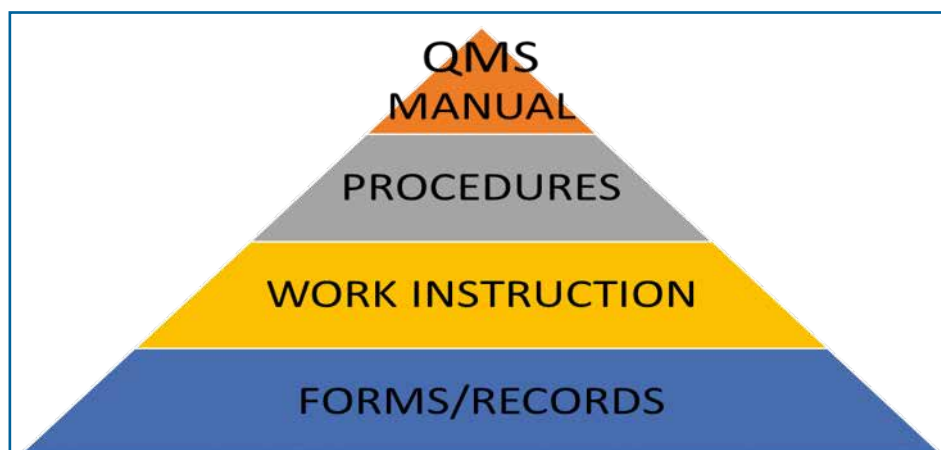
- *Pianifica (Plan)*: stabilisci gli obiettivi del sistema, i suoi processi e le risorse necessarie per ottenere risultati in accordo con i requisiti di qualità e le politiche aziendali; identifica e affronta rischi ed opportunità;
- *Fai (Do)*: implementa quello che è stato pianificato;
- *Controlla (Check)*: controlla e misura i processi ed i risultanti prodotti e servizi ottenuti confrontandoli con politiche, obiettivi, requisiti ed attività pianificate e riferisci i risultati. All'interno della *Marketing Company*, il *management review meeting* della politica gestionale assicura che la dirigenza abbia un'effettiva supervisione dello stato di compliance delle GVP sul territorio;
- *Agisci (Act)*: agisci per migliorare la performance, se necessario [9]. La MC programma, su base annuale, un meeting di revisione per analizzare il progresso annuale e l'andamento tendenziale della compliance; il risultato deve essere un piano formale di miglioramento della compliance (*Compliance Improvement Plan*, CIP) delle GVP per l'anno successivo. Il Piano documenta le attività di miglioramento del QMS individuate durante il meeting.

Elementi chiave del QMS comprendono una policy sulla qualità, una serie documentata ed approvata di SOP (*Standard Operating Procedures*), procedure di controllo di qualità, indicatori chiave di performance (*Key Performance Indicators*, KPI), mansionario (*job descriptions*) e piani di formazione [5].

### Manuale di Qualità in Farmacovigilanza

Tutti gli elementi, i requisiti e le disposizioni adottate per il sistema di qualità dovranno essere documentate in maniera sistematica ed ordinate sotto forma di *policies* e procedure scritte [4]. In una MC la documentazione del QMS può essere vista come un modello gerarchico a 4 livelli, cominciando con il Manuale di Qualità e proseguendo con Procedure, Istruzioni Operative e RegISTRAZIONI [11] (**Figura 3**).

**Figura 3** Documentazione del QMS [11].



*Manuale di Qualità (QM)*: il QM è il documento principale e descrive i processi seguiti per raggiungere la qualità ed i requisiti di conformità in maniera consistente ed assicura il miglioramento continuo dei processi del sistema. Inoltre, esso dovrebbe definire i livelli minimi accettabili per ogni azione e la frequenza dei controlli da eseguire [12].

*Procedure*: questi documenti rappresentano la base formativa per il personale responsabile della farmacovigilanza e per le loro attività. Essi descrivono modalità e tempistiche per la gestione degli ICSR (*Individual Case Safety Reports*) (es. sottomissione all'azienda madre o a terze parti) [12]. Secondo gli standard ISO, il QMS richiede procedure di qualità per i seguenti 6 compiti: controllo di documenti, controllo di reports, audit interno, controllo di prodotto non conforme, azioni correttive e preventive.

*Istruzioni Operative*: esse descrivono come realizzare una parte specifica di una funzione od attività. Sono simili ad una procedura ma sono caratterizzate da un'aumentata e dettagliata attenzione su determinati compiti. L'istruzione operativa è obbligatoria e deve essere subordinata alla procedura.

*Registrazioni*: esse sono una maniera di documentare che le politiche, procedure ed istruzioni operative sono state seguite. Esse possono essere moduli da compilare, bolli di approvazione su un prodotto o firma e data su qualche tipo di documento, come una liberatoria. Le registrazioni sono usate per fornire tracciabilità delle azioni intraprese su un prodotto specifico od una partita di prodotti. Esse forniscono dati per azioni correttive ed un modo per richiamare prodotti, se necessario [11].

### Key Performance Indicator

In termini generali la qualità è una questione di gradi e può essere misurata. Secondo il modulo I delle GVP, il sistema di qualità dovrebbe essere documentato dagli indicatori di performance, usati per monitorare continuamente il buon livello delle attività di farmacovigilanza [4].

Lo standard ISO suggerisce i KPI come uno strumento importante per quantificare l'efficienza del sistema qualità che consente di valutare se il nostro sistema sta operando all'interno di una soglia d'errore accettabile come pure se le prestazioni e gli esiti desiderati sono stati ottenuti.

Le caratteristiche principali dei KPI sono la quantificabilità e la direzionalità.

Per quanto riguarda la quantificabilità, un esempio di KPI è rappresentato dalla percentuale di ICSR inviati ad Eudravigilance (EV) in un dato lasso di tempo, che descrive la tendenza reale del processo e che, per raggiungere l'obiettivo di qualità, dovrebbe tendere al 100%.

Per quanto riguarda la direzionalità, il valore del KPI dovrebbe ridursi od aumentare a seconda dell'obiettivo di qualità, in maniera diretta od inversa nel caso si tratti di un indicatore di errore [12].

Lo scopo principale dello studio è stato di valutare i KPI che descrivono sia la qualità sia la compliance delle specifiche attività di farmacovigilanza all'interno della *Marketing Company* italiana, come di seguito riportato:

- Il processo di controllo di qualità (QC) di ICSR inviati dalla MC al luogo di raccolta dati (DES)
- La tempestività di sottomissione di ICSR al DES.
- La tempestività di sottomissione di ICSR *Expedited* dalla MC alle Autorità Regolatorie (*Regulatory Authorities*, RA).

Come scopo secondario abbiamo confrontato la performance di invio mensile di ICSR al DES dell'Azienda italiana con quella di altre Aziende europee.

### Metodi

Secondo il Modulo I delle GVP, un sistema di qualità deve essere documentato da indicatori di *performance* che sono utilizzati per monitorare continuamente il buon livello delle attività di farmacovigilanza [4].

La MC italiana ha implementato un sistema di segnalazione della qualità nella gestione degli ICSR inviati al DES ed alle RA. Quindi abbiamo valutato la *performance* di questo sistema di segnalazione usando specifici KPI:

1. un KPI della qualità, con soglia tarata a  $\leq 2\%$ , consistente nella percentuale di ICSR con errori inviata al DES e rilevata mensilmente durante il processo di QC;
2. un KPI di compliance, con soglia tarata a  $\geq 97,5\%$ , consistente nella percentuale di ICSR inviati mensilmente al DES in tempo, secondo l'intervallo di tempo richiesto dalle procedure operative dell'Azienda;
3. un KPI di compliance, con soglia tarata a  $\geq 95\%$ , consistente nella percentuale di ICSR inviati mensilmente al RA in tempo, secondo l'intervallo di tempo richiesto dalle procedure operative dell'Azienda;
4. un confronto delle *performance* della AZ MC italiana con quelle di altre AZ MC.

Come per la qualità, il processo QC consisteva di quattro stadi successivi: triage, inserimento dei dati, QC e sottomissione al DES di tutti gli ICSR ricevuti. Per mantenere traccia di tutte le attività di QC, l'AZ MC italiana ha sviluppato uno specifico modulo da compilare con il numero mensile dei casi contenenti errori e con il tipo di errore riscontrato (es. errore di battitura, informazioni mancanti, etc.).

Nel 2015, in linea con i requisiti di qualità richiesti da Casa Madre, il processo di QC è stato eseguito dal personale aziendale addetto alla farmacovigilanza sul 15%

degli ICSR ricevuti attraverso la rete italiana di farmacovigilanza (RNF) e sul 100% degli ICSR *expedited* ricevuti da altre fonti (mail, fax, telefono) che richiedevano la sottomissione alla RA. In accordo con le procedure operative aziendali, gli ICSR da controllare venivano selezionati in base a criteri di priorità.

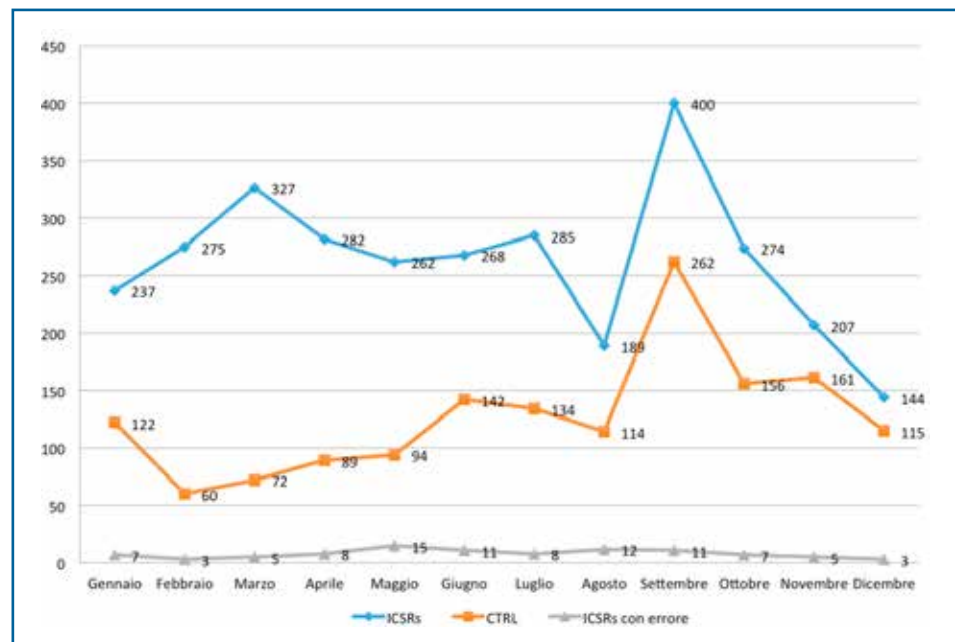
Per quanto riguarda la *compliance*, i dati venivano raccolti da un report mensile inviato dalla sede centrale alla MC locale che mostrava la percentuale di ICSR mandati tempestivamente dalla marketing company al DES e al RA e se i KPI erano stati raggiunti o meno.

Per questa analisi abbiamo confrontato la prestazione della MC italiana con quella dell'intero gruppo aziendale (GLOBAL). Inoltre, allo scopo di confrontare MC con carichi di lavoro simili e di verificare se il sistema locale di segnalazione poteva avere influenzato la loro efficienza, abbiamo selezionato le principali MC europee in base al numero di ICSR gestiti nel corso del 2015. Quindi abbiamo suddiviso le MC europee in due sottogruppi in base alla modalità di reporting: le MC con un sistema simile a quello italiano (Italia, Spagna e Belgio), in cui erano gestiti gli ICSR riportati dalle Autorità sanitarie ed inviate direttamente alla MC locale, e le MC con un diverso sistema di reporting (UK, Svezia e Finlandia) che gestiscono solo gli ICSR spontanei ricevuti per telefono, fax o e-mail da qualsiasi fonte (consumatori, professionisti sanitari, etc.).

## Risultati

Nel corso del 2015, l'Azienda italiana AZ ha ricevuto un totale di 3150 ICSR provenienti sia dalla RNF che da ogni altra fonte spontanea (es. telefono, fax o e-mail) con una media di 262 casi al mese (range 144-400). In accordo con le procedure operative aziendali sul QC, sono stati controllati 1522 ICSR (48,3%) e sono state trovate 95 segnalazioni contenenti errori. La **Figura 4** mostra l'andamento annuale di ICSR, il numero di controlli effettuati e il numero di casi con errori.

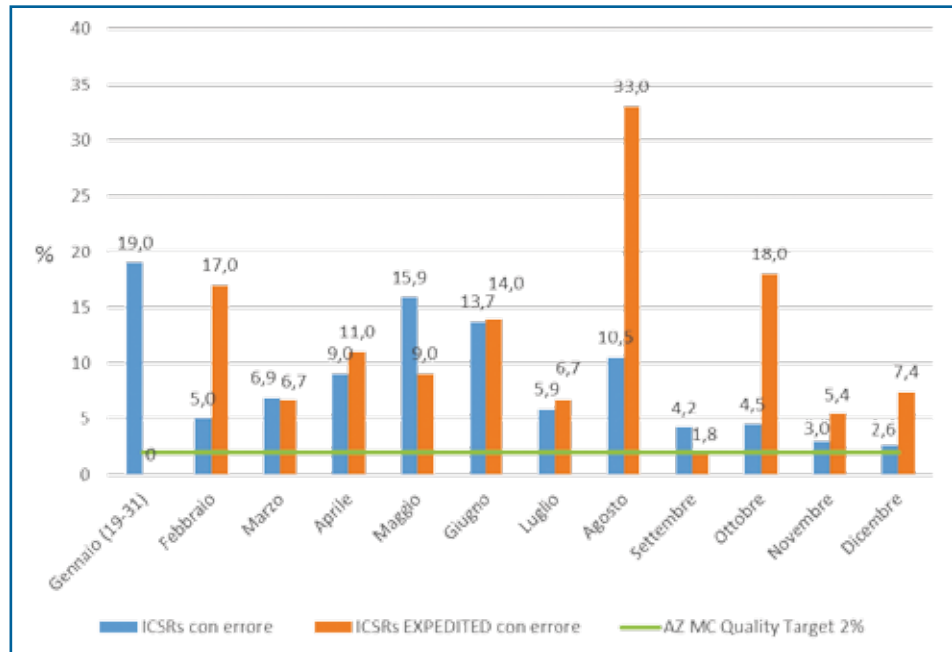
**Figura 4** AZ Italia nel 2015.  
ICSRs = Individual Case Safety Reports; CTRL = ICSR controllati.



### KPI della Qualità: % di ICSR con errori

Per analizzare la *performance* del nostro sistema di qualità riguardante la gestione degli ICSR, abbiamo valutato la percentuale di ICSR, anche *expedited*, con errori riscontrata durante il processo mensile di controllo e l'abbiamo confrontata con il target aziendale di qualità fissato al  $\leq 2\%$  (**Figura 5**). Dal momento che le nuove procedure di QC erano divenute operative dal 19 gennaio 2015, abbiamo iniziato l'analisi da quella data per evitare eterogeneità nella valutazione.

**Figura 5** Percentuale di ICSR e di ICSR con errori confrontate con il target aziendale (2%).



Come si vede dal grafico la percentuale di ICSR con errore era piuttosto variabile durante l'anno. Il valore più alto è stato osservato nei mesi di gennaio (19,0%) e maggio (15,9%) mentre, nel caso degli ICSR expedited, l'andamento annuale aveva un brusco incremento nel mese di agosto (33%) per poi cadere sotto la soglia di qualità nel mese di settembre (1,8%).

Per quantificare la grandezza della deviazione rispetto alla soglia di qualità del KPI, abbiamo sviluppato uno strumento di monitoraggio che confrontava la percentuale mensile di ICSR con errore con la soglia attesa della qualità da parte dell'Azienda; in **Tabella 2** si può notare che nel corso dell'intero anno la soglia di qualità del 2% è stata sempre superata. La differenza tra la percentuale con errore riscontrata e quella attesa variava da un minimo del 2% nel mese di settembre ad un massimo del 17% a gennaio.

**Tabella 2** Monitoraggio del KPI di qualità nel corso del 2015.

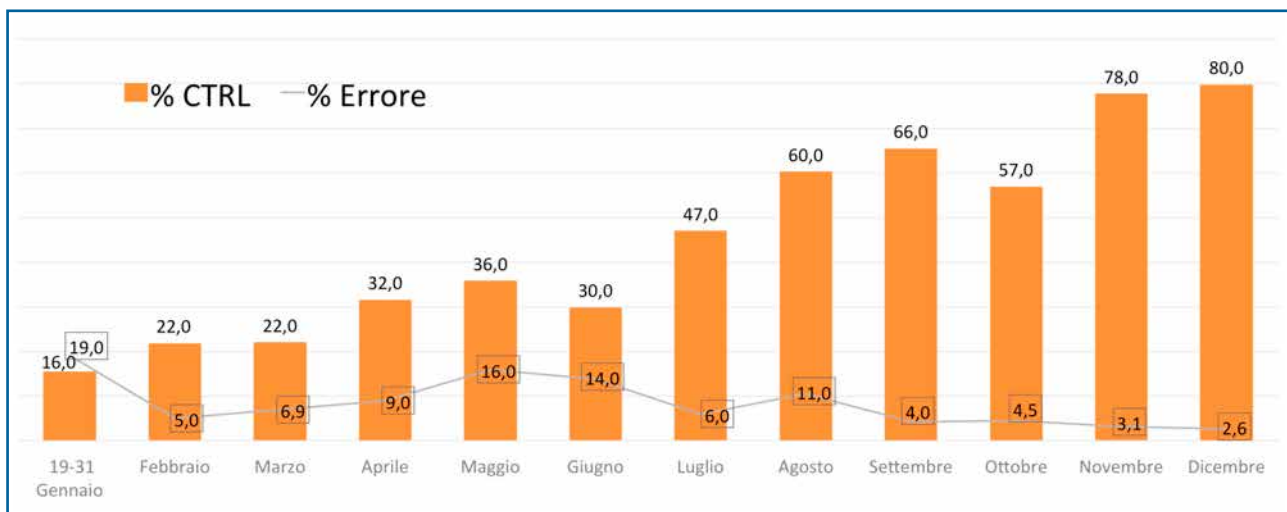
MESE	MC QUALITY TARGET (%)	MC ITALIA ICSRs con errore (%)	Δ MC ITALIA vs AZ QUALITY TARGET (%)	CAP A	V A L U T A Z I O N E	C H I U S U R A	Commenti/ ulteriori info
Gennaio (19-31)	2,0	19,0	17,0				
Febbraio	2,0	5,0	3,0				
Marzo	2,0	6,9	5,0				
Aprile	2,0	9,0	7,0				
Maggio	2,0	16,0	14,0				
Giugno	2,0	14,0	12,0				
Luglio	2,0	6,0	4,0				
Agosto	2,0	11,0	9,0				
Settembre	2,0	4,0	2,0				
Ottobre	2,0	4,5	3,5				
Novembre	2,0	3,1	1,1				
Dicembre	2,0	2,6	0,6				

CAPA (Corrective and Preventive Actions)



Questo strumento di monitoraggio è stato sviluppato per rendere il personale addetto alla sicurezza in grado di effettuare una valutazione continua dell'andamento della percentuale di errore e di implementare eventualmente un'Azione Correttiva e Preventiva (*Corrective and Preventive Action, CAPA*).

Allo scopo di far emergere i fattori che potessero aver influenzato l'andamento annuale della percentuale di errore, abbiamo confrontato il numero mensile di ICSR controllati con quello dei casi riscontrati con errore. La **Figura 6** mostra l'andamento annuale della percentuale di ICSR controllati mensilmente (colonne rosse) in confronto con la percentuale di casi riscontrati con errore (linea verde); la percentuale di ICSR controllati aumentava fino a raggiungere l'80% nel mese di dicembre, mentre la percentuale di casi con errore si riduceva gradualmente a partire dal mese di maggio. Non abbiamo riscontrato una correlazione statistica tra queste due variabili ( $r = 0,28$ ). Comunque è importante notare che tra i mesi di maggio e giugno vi era stato un cambiamento nello staff che gestiva i casi.



**Figura 6** Confronto tra la percentuale di ICSR controllati e la percentuale di quelli con errore.

#### KPI di compliance: percentuale di ICSR inviati al DES e al RA

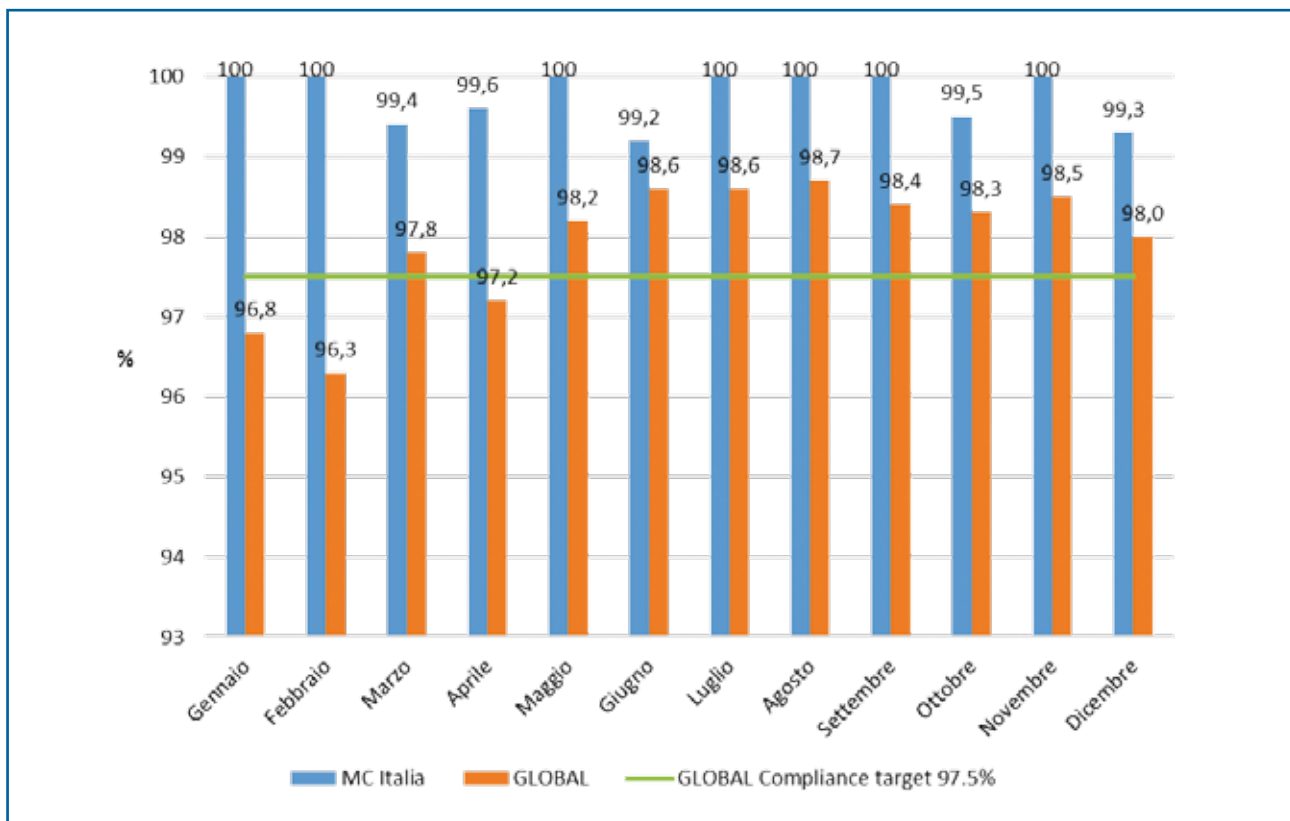
##### 1. ICSR inviati dalla MC Italiana al DES

Per quanto riguarda i KPI di *compliance*, abbiamo analizzato l'andamento della percentuale di ICSR inviati in tempo al DES dall'Azienda italiana e l'abbiamo confrontata con quella dell'intero gruppo aziendale mondiale (**Figura 7**). Nel corso del 2015, la MC italiana era sempre sopra la soglia stabilita del 97,5% e raggiungeva il valore del 100% nella maggior parte dei mesi (7/12). Al contrario, il gruppo aziendale globale non raggiungeva la soglia attesa in tre mesi (gennaio, febbraio e aprile) ed in generale mostrava valori più bassi rispetto all'Azienda italiana.

Anche per il KPI di *compliance* abbiamo sviluppato uno strumento di monitoraggio che confronta questi parametri ed esprime in percentuale le ICSR inviate tardivamente nel corso dell'anno (**Tabella 3**).

In generale, le percentuali mensili di ICSR inviate tardivamente al DES sono simili, con il divario maggiore osservato nei mesi di gennaio (+3,2%) e febbraio (+3,7%) e con una media mensile del +1,8%.

Dal momento che esistono diversi sistemi di segnalazione tra le Aziende di AZ, abbiamo confrontato le MC europee con lo stesso metodo di segnalazione degli ICSR al DES con quelle che utilizzavano un sistema differente (**Tabella 4**).



**Figura 7** Percentuale di ICSR inviati al DES dall'Azienda italiana in confronto con il gruppo aziendale globale (anno 2015).

**Tabella 3** Sistema di monitoraggio mensile di AZ Italia.

MESE	MC Compliance Target (%)	MC Italia in tempo (%)	Global in tempo (%)	MC Italia tardivi (%)	Global tardivi (%)	Δ MC Italia vs Global tardivi (%)	C A P A	V A L U T A Z I O N E	C H I U S U R A	Commenti/ ulteriori info
Gennaio	97,5	100	96,8	0	3,2	+3,2				
Febbraio	97,5	100	96,3	0	3,7	+3,7				
Marzo	97,5	99,4	97,8	0,6	2,2	+1,5				
Aprile	97,5	99,6	97,2	0,4	2,8	+2,5				
Maggio	97,5	100	98,2	0	1,8	+1,8				
Giugno	97,5	99,2	98,6	0,8	1,4	+0,6				
Luglio	97,5	100	98,6	0	1,4	+1,4				
Agosto	97,5	100	98,7	0	1,3	+1,3				
Settembre	97,5	100	98,4	0	1,6	+1,6				
Ottobre	97,5	99,5	98,3	0,5	1,7	+1,2				
Novembre	97,5	100	98,5	0	1,5	+1,5				
Dicembre	97,5	99,3	98,0	0,7	2,0	+1,3				

**Tabella 4** Confronto tra MC europee in base al sistema di segnalazione.

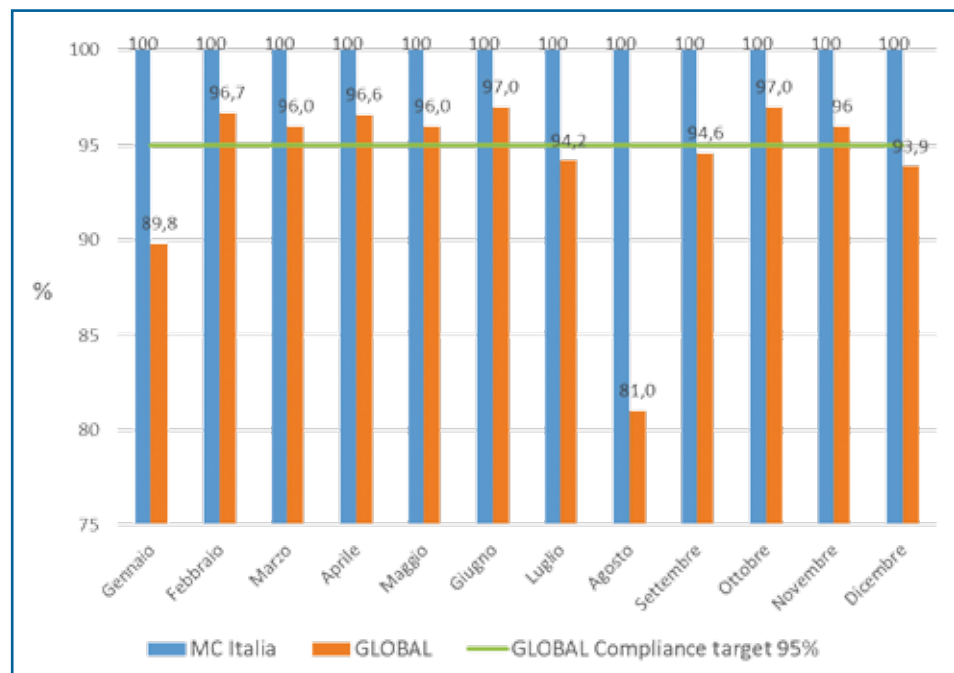
MC europee con sistema di segnalazione simile a quello italiano	ICSR inviati al DES	Tardivi	COMPLIANCE (%)
ITALIA	3222	8	99,7
SPAGNA	986	7	99,3
BELGIO	592	21	96,4
TOTALE	4800	36	99,2
MC europee con sistema di segnalazione diverso	ICSR inviati al DES	Tardivi	COMPLIANCE (%)
UK	2292	55	97,6
SVEZIA	1028	38	96,3
FINLANDIA	595	7	98,8
TOTALE	3915	100	97,4

Come si può vedere, tra le MC europee con un sistema di segnalazione simile a quello italiano solo quella belga risultava sotto la soglia di compliance, ma in generale le percentuali erano decisamente sopra il valore soglia. Al contrario, nel gruppo di MC con un diverso sistema di segnalazione, tre erano sotto la soglia e solo quella finlandese raggiungeva il valore atteso. In questo gruppo, le percentuali erano in genere più basse rispetto al primo gruppo e leggermente inferiori alla soglia.

## 2. ICSR inviati da AZ Italia a RA:

Un altro importante KPI di compliance; che abbiamo osservato, era la percentuale mensile di ICSR inviati tempestivamente all'Autorità Regolatoria (RA) dalla MC italiana in confronto con l'analoga percentuale inviate dall'intero gruppo aziendale (GLOBAL) (**Figura 8**).

**Figura 8** Percentuale di ICSR inviati mensilmente dall'Azienda italiana a Regulatory Authority in confronto con quelle dell'Azienda Globale nell'anno 2015.



Nella **Figura 8** si può facilmente notare che nel 2015 la MC italiana era sempre sopra la soglia prevista del 95%. Nel gruppo aziendale globale, invece, la percentuale di ICSR inviati mensilmente in tempo a RA era sotto la soglia in 5 mesi, con una brusca caduta in agosto (81,0%).

Analogamente agli ICSR inviati al DES, anche in questo caso abbiamo sviluppato un sistema di monitoraggio che quantificava la grandezza del divario su base annuale tra l'Azienda italiana e le altre Aziende (**Tabella 5**).

**Tabella 5** Sistema di monitoraggio mensile dell'Azienda italiana (ICSR inviati a RA).

MESE	MC Compliance Target (%)	MC Italia in tempo (%)	Global in tempo (%)	MC Italia tardivi (%)	Global tardivi (%)	$\Delta$ MC Italia vs Global tardivi (%)	C A P A	V A L U T A Z I O N E	C H I U S U R A	Commenti/ ulteriori info
Gennaio	95	100	89,8	0	10,2	+10,2				
Febbraio	95	100	96,7	0	3,3	+3,3				
Marzo	95	100	96,1	0	3,9	+3,9				
Aprile	95	100	96,6	0	3,4	+3,4				
Maggio	95	100	96,4	0	3,6	+3,6				
Giugno	95	100	97,3	0	2,7	+2,7				
Luglio	95	100	94,2	0	5,8	+5,8				
Agosto	95	100	81,0	0	19,0	+19,0				
Settembre	95	100	94,6	0	5,4	+5,4				
Ottobre	95	100	96,5	0	3,5	+3,5				
Novembre	95	100	96,2	0	3,8	+3,8				
Dicembre	95	100	93,9	0	6,1	+6,1				

Nel 2015, le maggiori differenze tra la MC italiana e le altre Aziende sono state osservate nei mesi di gennaio (+10,2%) e di agosto (+19,0%), con una differenza media mensile di +5,8%.

## Discussione

Abbiamo analizzato i dati di una *Marketing Company* che gestisce un considerevole quantitativo di ICSR ogni anno. La strategia e le procedure messe in atto dall'Azienda per individuare ed, eventualmente, mitigare gli errori riscontrati ha portato al controllo mensile di un grande numero di casi. La prima analisi è stata fatta considerando un KPI di qualità, costituito dalla percentuale di casi controllati mensilmente con errore e che era un parametro critico nel processo di gestione degli ICSR nella MC. La Global MC ha settato la soglia target di qualità al  $\leq 2\%$ . Abbiamo scoperto che, durante il periodo di osservazione di un anno (2015), la soglia target di qualità non è mai stata raggiunta con una grande variabilità nella percentuale di errore (compresa tra il 2,6% e il 19,0%). Al fine di spiegare tale risultato, abbiamo ricercato l'esistenza di una correlazione tra il numero di ICSR e la percentuale di casi con errore. Abbiamo ipotizzato che il grande numero di report poteva aver influenzato la rilevazione dell'errore spiegando così la grande variabilità nel corso dell'anno, ma l'analisi dei nostri data non ha supportato questa ipotesi. Perciò, non sembra necessario intervenire sul metodo di controllo per aumentare la qualità del processo. Un altro fattore che potrebbe aver influenzato il processo di qualità è il turnover del personale che ha gestito gli ICSR tra maggio e giugno. Infatti, da quando la MC italiana ha esternalizzato le attività di farmacovigilanza ad un provider esterno, il turnover del suo personale potrebbe aver causato un calo nella soglia di attenzione che potrebbe spiegare il marcato incremento nella percentuale di ICSR trovati con errore in quel periodo (14% e 12%). Questo importante aspetto dovrebbe essere preso in considerazione da qualsiasi MC che esternalizza le attività di farmacovigilanza e che può utilizzare i KPI per monitorare la performance dei providers.

Tenendo conto di questa osservazione, abbiamo implementato un'azione correttiva che consisteva nella selezione casuale mensile di ICSR per evitare in futuro ogni possibile *bias* dovuto alla selezione arbitraria dei casi come fatto precedentemente. Inoltre, una possibilità per migliorare la qualità di una MC potrebbe essere quella di potenziare il monitoraggio in modo più preciso, vale a dire, come abbiamo proposto, valutando il divario mensile rispetto alla soglia target utilizzando uno strumento di monitoraggio per focalizzare meglio le principali deviazioni.

Per quanto riguarda i KPI di compliance, abbiamo analizzato due parametri:

- 1) la percentuale di ICSR inviati al DES in tempo, secondo le tempistiche stabilite dalle procedure operative aziendali con una soglia target fissata al 97%;
- 2) la percentuale di ICSR sottomessi alle Autorità Regolatorie in tempo, con una soglia fissata al 95%.

Questi indicatori sono stati presi in considerazione sia per la MC italiana sia per l'intero gruppo di MC nel mondo. I risultati ottenuti con il primo indicatore hanno dimostrato una eccellente compliance della MC italiana, sempre oltre la soglia target per tutto il periodo osservato. Al contrario, i dati osservati delle Global MC hanno mostrato un trend discontinuo con la soglia target non sempre raggiunta. Poiché esistono diversi sistemi di segnalazione tra le MC, abbiamo selezionato le principali MC europee (EU MC) che annualmente gestiscono un simile numero di ICSR e le abbiamo divise in due gruppi: EU MC con un sistema di segnalazione simile a quello italiano (Spagna, Italia, Belgio) e le EU MC con un diverso sistema di segnalazione (Regno Unito, Svezia e Finlandia). Quindi abbiamo confrontato i dati annuali di ICSR inviati al DES da diverse MC ed abbiamo scoperto che le EU MC con un sistema di segnalazione simile a quello italiano avevano una performance migliore rispetto alle EU MC con un sistema diverso. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che il sistema di segnalazione simile a quello italiano amministra report di sicurezza da fonti spontanee ed anche dall'Autorità Regolatoria (che sono più semplici da gestire in quanto trattasi di schede standardizzate). Gli altri sistemi, al contrario, gestiscono solo report spontanei che possono essere più complicati e che provengono da sorgenti imprevedibili (per esempio dallo screening del web). Inoltre, i continui cambiamenti degli obblighi di segnalazione e, conseguentemente, delle procedure interne aziendali potrebbero aver influenzato le differenze tra i sistemi. A questo proposito, il sistema di farmacovigilanza messo in atto da AstraZeneca consente un continuo monitoraggio di qualsiasi deviazione ed un tempestivo intervento con azioni preventive e correttive.

Quanto alla percentuale di ICSR inviati alle Autorità Regolatorie, i dati analizzati hanno mostrato una performance eccellente della MC italiana con il 100% di casi inviati in tempo durante l'anno 2015, mentre i risultati del Global hanno mostrato un buon trend complessivo ma i valori sono stati per quattro volte sotto la soglia target, con un marcato calo durante il mese di agosto (-13,8%). La nostra ipotesi è che, durante le vacanze, la sottomissione di ICSR alle autorità regolatorie può diventare più difficile e per questo le MC dovrebbero implementare procedure operative più snelle ed efficienti. A questo proposito, le MC stanno attualmente migliorando le linee guida allo scopo di semplificare i metodi di codifica e di rendere più veloce l'intero processo.

In conclusione, la valutazione continua dei KPI è un'attività cruciale per migliorare e mantenere i requisiti di qualità di un sistema di farmacovigilanza all'interno di una *Marketing Company* e rappresenta la via migliore per garantire un sistema di qualità efficace ed efficiente.

## Bibliografia

- [1] Mammì M, et al. Pharmacovigilance in pharmaceutical companies: An overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013; 4(Suppl. 1): S 33-S37.
- [2] De Carli G. Quality Assurance e Farmacovigilanza. PARTE II. Quality Assurance in Pharmacovigilance (ii). *GIFF* 2014; 7(1): 27-35.
- [3] EMA. Good pharmacovigilance practices. Disponibile al sito [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Ultimo accesso 17 novembre 2016.
- [4] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module I. EMA/541760/2011. Disponibile al sito [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129132.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129132.pdf). Ultimo accesso 17 Novembre 2016.
- [5] Gagnon S, Schueler P, Fan J. Pharmacovigilance and Risk Management. In: Bairu M, Chin R, editors "Global Clinical Trials Playbook, 1st Edition". Elsevier, 30 May 2012. Chapter 13. [https://www.elsevier.com/\\_data/assets/pdf\\_file/0010/96967/Pharmacovigilance-and-risk\\_link.pdf](https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0010/96967/Pharmacovigilance-and-risk_link.pdf).
- [6] Directive 2001/83/EC, 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal L - 311, 28/11/2004*, p. 67-128.
- [7] Commission Implementing Regulation (EU) N. 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. Disponibile al sito [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2012\\_520/reg\\_2012\\_520\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2012_520/reg_2012_520_en.pdf). Ultimo accesso 17 novembre 2016.
- [8] Lanati A. Qualità in biotech e pharma – gestione manageriale dei processi dalla ricerca ai suoi prodotti. Ed. Springer. 2009.
- [9] ISO-9001/2015. Disponibile al sito <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:en>. Ultimo accesso 17 novembre 2016.
- [10] Continuous Improvement – Plan, Do, Check, Act. Disponibile al sito <http://www.qualityandproducts.com/2009/04/24/continuous-improvement-plan-do-check-act/>. Ultimo accesso 17 novembre 2016.
- [11] 9001 Quality Management system Documentation Structure. Disponibile al sito <https://systemdocuments.wordpress.com/2014/11/19/9001-quality-management-system-documentation-structure/>. Ultimo accesso 17 novembre 2016.
- [12] De Carli G. Quality Assurance e Farmacovigilanza. PARTE I. Quality Assurance in Pharmacovigilance (i). *GIFF* 2014; 6(4): 5-16.