

# MEDICINALI PER USO UMANO: LE AREE DI INTERAZIONE SULLA SICUREZZA DEI PAZIENTI NELLE GXP

## Medicines for human use: aspects on patient safety in GxP Guidelines

Davide Susini, Maria Terni, Raffaele Di Marzo

Group Pharmacovigilance, Kedrion S.p.A.

### Keywords

Patient Safety  
GxP  
GVP

### Abstract

Modern Pharmacovigilance started being mentioned in the 1960s. Since then, for about 50 years, this science has progressed without clear guidelines related to its processes. The Good Pharmacovigilance Practices were born from the need to deepen and regulate Pharmacovigilance. These guidelines however have only recently been published in the pharmaceutical world. The other GxPs have been in place for many years and have overcome the trial period with regards to their applicability. This article highlights how the GxPs deal, directly and indirectly, with the topic “patient safety” and where the GxP principles can be found in the GVP modules.

### Introduzione

*In accordo con la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Farmacovigilanza è la disciplina e l'insieme di attività volte all'individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci. Monitorare la sicurezza di un farmaco attraverso la Farmacovigilanza, dunque, vuol dire anche promuoverne un uso razionale e garantirne l'appropriatezza prescrittiva, contribuendo alla protezione dei pazienti e alla salute pubblica.*

La parola “sicurezza” associata al mondo farmaceutico e all'*healthcare* in generale sta diventando un argomento sempre più oggetto di attenzione da parte di tutti gli *stakeholder*; inoltre, negli ultimi tempi, è stato registrato un incremento dell'interesse anche da parte del consumatore stesso. Quando si parla di sicurezza, la Farmacovigilanza è senza dubbio una delle attività maggiormente coinvolte: dagli anni '60, dal caso Talidomide, questa scienza si è evoluta in maniera profonda, ma molti processi legati alla Farmacovigilanza presentavano ancora agli inizi degli anni Duemila lacune soprattutto in relazione agli obiettivi e ai metodi utilizzati [1]. La mancanza di una regolamentazione chiara si faceva sentire ed è con l'implementazione della Direttiva 2010/84/UE, resa effettiva nel 2012, che sono stati fatti sensibili passi avanti in materia. In questo modo anche la Farmacovigilanza ha ottenuto le sue “buone pratiche”: *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP). Queste linee guida si sono rivelate una svolta epocale per quanto riguarda la *safety* dei prodotti medicinali: un processo come la *signal detection* è diventato ancora più centrale rispetto al passato e ha permesso di fornire una soluzione efficace e immediata al processo di raccolta e valutazione delle segnalazioni; con l'introduzione e l'espansione del concetto di Sistema di Qualità applicato alla Farmacovigilanza si è ottenuto una maggiore strutturazione dei dipartimenti interessati all'interno di aziende farmaceutiche, enti no profit e autorità regolatorie (l'esempio più illuminante è la creazione del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC, presso l'Agenzia Europea dei Medicinali, EMA). La regolamentazione della Farmacovigilanza si può definire quindi molto giovane, a differenza delle linee guida che regolano gli altri processi del *lifecycle* dei prodotti medicinali: le altre buone pratiche in campo farmaceutico, GxP, sono effettive già da alcuni decenni ed è proprio da qui che nasce il bisogno di analizzarle per individuare quale spazio forniscono alla *safety* dei pazienti e in che modo si intersecano con le GVP.

Corrispondenza: Davide Susini, Group Pharmacovigilance, Kedrion S.p.A.  
Località Pierangeli, Castelvecchio Pascoli, 55051 - Barga (LU). E-mail: d.susini@kedrion.com

## GxP

**Con il termine GxP ci si riferisce a un gruppo di linee guida riguardanti la qualità che sono focalizzate sul prodotto medicinale per ciò che concerne la sua sicurezza e destinazione d'uso. Le GxP prese in considerazione sono: GLP (Buone Pratiche di Laboratorio), GMP (Buone Pratiche di Produzione), GCP (Buone Pratiche Cliniche), GDP (Buone Pratiche di Distribuzione) e GVP (Buone Pratiche di Farmacovigilanza).**

Con il termine GxP ci si riferisce a un gruppo di linee guida riguardanti la qualità che sono focalizzate sul prodotto medicinale per ciò che concerne la sua sicurezza e destinazione d'uso. L'acronimo GxP venne introdotto per la prima volta all'interno delle regolamentazioni federali pubblicate dalla *Food and Drug Administration (Code of Federal Regulations, CFR)*. Due sono gli aspetti centrali delle GxP: *traceability*, l'abilità di ricostruire la storia dello sviluppo di un farmaco e *accountability*, la capacità di risalire a chi ha contribuito a cosa e quando durante lo sviluppo di un farmaco. La struttura di tutte le GxP è analoga e può essere riassunta attraverso le 5 "P":

- *People*: definire ruoli, responsabilità e modalità di training per le attività che devono essere svolte;
- *Procedures*: creare documentazione che vada a coprire tutti i processi e che consenta di investigare e riportare eventuali deviazioni;
- *Products*: definire specifiche per principi attivi, eccipienti, intermedi e prodotti finiti;
- *Premises and equipment*: avere a disposizione strumenti e locali idonei a svolgere le attività;
- *Processes*: definire gli step critici, gestire i cambiamenti attraverso adeguate procedure di *change control* [2].

Le GxP che intendiamo comparare sono: GLP (Buone Pratiche di Laboratorio), GMP (Buone Pratiche di Produzione), GCP (Buone Pratiche Cliniche), GDP (Buone Pratiche di Distribuzione) e GVP (Buone Pratiche di Farmacovigilanza).

## Good Laboratory Practice

### Definizione

Le Buone Pratiche di Laboratorio (*Good Laboratory Practice, GLP*) sono un sistema di qualità relativo alle condizioni in cui sono pianificati, eseguiti, monitorati, registrati, archiviati e comunicati gli studi preclinici sulla salute e la sicurezza ambientale [3].

### Caratteristiche principali

Lo studio preclinico sulla salute e la sicurezza ambientale è un esperimento o una serie di esperimenti in cui un elemento di test viene esaminato in condizioni di laboratorio o nell'ambiente per ottenere dati sulle sue proprietà e/o sulla sua sicurezza, allo scopo di sottomettere tali dati alle appropriate Autorità Regolatorie.

Queste linee guida sono applicate ai test di sicurezza preclinici riguardanti i componenti di prodotti farmaceutici, prodotti antiparassitari, prodotti cosmetici, farmaci veterinari nonché additivi alimentari, additivi per mangimi e prodotti chimici industriali. Questi componenti sono spesso sostanze chimiche sintetiche, ma possono essere anche di origine naturale o biologica e, in alcune circostanze, organismi viventi.

I principi delle GLP sono stati adottati dall'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico) per promuovere la qualità e la validità dei dati sperimentali utilizzati per determinare la sicurezza di sostanze e prodotti chimici [4]. Anche al di fuori dell'Unione Europea, Autorità Regolatorie come la *Food and Drug Administration (FDA)* e la *US Environmental Protection Agency (EPA)* richiedono studi da condurre in conformità con le GLP.

Le GLP prevedono l'ispezione e la verifica delle procedure organizzative e delle condizioni per le quali sono programmate, svolte, registrate e comunicate le ricerche di laboratorio. Per gli studi previsti nelle domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), le ispezioni GLP sulla sicurezza preclinica, tossicologica e farmacologica possono essere richieste per tutta la durata del periodo di commercializzazione: esistono infatti ispezioni GLP pre-autorizzazione e post-autorizzazione.

L'adozione e l'applicazione dei principi di Buona Pratica di Laboratorio sono importanti perché si propongono di valutare *ex ante* gli effetti che i prodotti chimici possono avere sull'uomo.

I requisiti fondamentali delle GLP sono:

- organizzazione della struttura del test e del personale;
- programmazione dell'assicurazione di qualità;
- strutture;

- apparecchi, materiali e reagenti;
- test ed elementi di riferimento;
- procedure operative standard;
- esecuzione dello studio;
- presentazione dei risultati dello studio;
- archiviazione di documenti e materiali [3].

### Sicurezza in GLP

*Dalle analisi effettuate secondo GLP si ottengono dati sulle proprietà e/o sulla sicurezza rispetto alla salute umana e/o all'ambiente delle sostanze testate. Per la valutazione della sicurezza, devono essere applicate rigorosamente e in modo approfondito le pratiche scientifiche fondamentali, indipendentemente dallo scopo dello studio e da dove viene condotto.*

Lo scopo delle GLP è quello di testare sostanze chimiche, naturali o biologiche per ottenere dati sulle loro proprietà e/o sulla loro sicurezza rispetto alla salute umana e/o all'ambiente. Per la valutazione della sicurezza, devono essere applicate rigorosamente e in modo approfondito le pratiche scientifiche fondamentali, indipendentemente dallo scopo dello studio e da dove viene condotto.

Le indagini devono essere progettate e condotte da esperti; ove possibile, devono essere utilizzati metodi di prova e sistemi di test standardizzati e convalidati; i dispositivi e gli strumenti di prova devono essere adeguatamente calibrati e la loro accuratezza assicurata e, cosa più importante, tutti i dati, comprese le note grezze di laboratorio, dovrebbero essere disponibili per una revisione indipendente. I requisiti delle GLP, basati su questi principi, sono indispensabili per poter fare affidamento sui dati scientifici prodotti negli studi condotti per la determinazione della sicurezza dei prodotti chimici. Per queste ragioni molte Autorità regolatorie nel mondo richiedono *compliance* alle GLP e danno un maggior peso scientifico agli studi GLP rispetto a quelli non-GLP.

La valutazione della sicurezza di qualsiasi sostanza dovrebbe includere anche la revisione sistematica di tutti gli studi pertinenti [5].

## Good Manufacturing Practices

### Definizione

Le Buone Pratiche di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practices, GMP*) sono costituite da un insieme di regole che descrivono i metodi, i processi, le attrezzature, i mezzi e la gestione della fabbricazione dei medicinali per assicurarne standard di qualità appropriati.

### Caratteristiche principali

Lo scopo per il quale tali linee guida sono state create è assicurare che un farmaco sia prodotto, analizzato e rilasciato in un regime di qualità controllata e certificata. In questo modo, è minimizzato il pericolo che vi siano rischi non previsti per il paziente [6].

La produzione o l'importazione di medicinali è soggetta all'autorizzazione di fabbricazione o d'importazione. Il titolare dell'autorizzazione deve rispettare i principi e le linee guida delle GMP e utilizzare sostanze attive prodotte in conformità con esse.

I requisiti fondamentali delle GMP prevedono che:

- tutti i processi di fabbricazione siano chiaramente definiti e si debba poter dimostrare che i medicinali prodotti presentino la qualità richiesta e risultino conformi alle specifiche ad essi applicabili;
- le fasi critiche dei processi di fabbricazione e le modifiche significative a detto processo siano convalidate;
- si disponga di tutte le risorse necessarie all'applicazione delle GMP tra cui:
  - a) personale con qualifiche e addestramento adeguati,
  - b) locali e spazio adeguati,
  - c) servizi ed attrezzature adeguati,
  - d) materiali, contenitori ed etichette corretti,
  - e) procedure ed istruzioni approvate,
  - f) idonee infrastrutture per l'immagazzinamento e il trasporto;
- le istruzioni e le procedure siano scritte in forma esplicativa con un linguaggio chiaro, privo di ambiguità e applicabile alle strutture esistenti;
- gli operatori siano addestrati a eseguire in modo corretto le procedure;
- nel corso della fabbricazione si redigano documenti da cui risulti che tutte le fasi previste nelle procedure e istruzioni operative siano effettivamente svolte e che il

- prodotto soddisfi le aspettative in termini tanto di quantità che di qualità; eventuali deviazioni significative andranno registrate integralmente ed esaminate;
- i documenti di fabbricazione, distribuzione compresa, che consentono di tracciare la cronistoria completa di un dato lotto siano archiviati in forma comprensibile e accessibile;
  - la distribuzione (all'ingrosso) dei prodotti minimizzi i rischi che potrebbero comprometterne la qualità;
  - esista un sistema che consenta di ritirare qualunque lotto di prodotto dalla distribuzione o dalla vendita;
  - si riesaminino i reclami relativi ai prodotti commercializzati, si ricerchino le cause dei difetti di qualità e si prendano misure adeguate riguardanti i prodotti difettosi nonché azioni correttive per evitare il ripetersi di tali inconvenienti.

Queste linee guida favoriscono un approccio basato sul rischio per la produzione e il rilascio dei prodotti medicinali e garantiscono che questi siano costantemente prodotti e controllati in base a standard di alta qualità, a vantaggio e per la sicurezza dei pazienti [7]. Anche le GMP prevedono ispezioni per la verifica della *compliance* alle stesse.

### Sicurezza in GMP

***Le GMP definiscono i requisiti che devono essere soddisfatti durante le fasi di sviluppo, produzione e controllo dei medicinali. Il rispetto di queste linee guida garantisce la qualità farmaceutica dei medicinali che è a sua volta pre-requisito indispensabile perché il medicinale possa essere definito sicuro ed efficace. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia, che sono caratteristiche inderogabili di ogni medicinale, possono essere ottenute solo con la stretta osservanza delle GMP durante tutte le fasi del processo produttivo e il successivo controllo analitico.***

La produzione di farmaci è un processo complesso e le Autorità Regolatorie richiedono ai produttori di conformarsi ai requisiti delle GMP per garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia del prodotto. Le GMP richiedono che sia progettato un sistema di Assicurazione della Qualità (*quality assurance*, QA) per garantire ogni fase del processo di produzione.

Test, controlli e verifiche devono essere eseguiti a intervalli definiti e richiedono uno stretto rapporto di lavoro tra il personale QA e i team di produzione. I produttori di medicinali devono quindi avere una persona qualificata (*qualified person*, QP) per garantire quanto sopra descritto.

La QA costituisce un concetto di ampia portata che investe tutti gli aspetti che singolarmente o collettivamente influenzano la qualità di un prodotto e indirettamente quindi incide sulla sua sicurezza, una volta che questo è entrato in commercio; essa rappresenta il complesso delle misure prese allo scopo di garantire che i medicinali abbiano la qualità richiesta per l'impiego cui sono destinati.

Attraverso il concetto di QA si assume che l'azienda incorpori sistematicamente i requisiti di sicurezza, qualità ed efficacia dei prodotti all'interno dei processi produttivi, di controllo e di rilascio per la vendita [7].

### Good Clinical Practice

#### Definizione

Le Norme di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice*, GCP) sono uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L'aderenza agli standard delle GCP garantisce non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki (dichiarazione sviluppata dalla Associazione Medica Mondiale come un insieme di principi etici riguardanti tutta la comunità medica, per ciò che concerne la sperimentazione umana), ma anche la qualità dello studio clinico condotto [8].

#### Caratteristiche principali

Le GCP si pongono come obiettivo principale la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei pazienti che partecipano agli studi clinici e forniscono altresì assicurazioni circa l'attendibilità e l'accuratezza dei dati relativi agli studi clinici stessi. Infatti, le linee guida specificano come gli studi clinici devono essere condotti e definiscono il ruolo e le responsabilità degli Sponsor, degli Sperimentatori e dei Monitor (anche conosciuti come CRA, *Clinical Research Associate*) [8].

Gli aspetti principali trattati dalle GCP sono:

- responsabilità del Comitato Etico Indipendente: deve salvaguardare i diritti, la sicurezza e il benessere di tutti i soggetti coinvolti in una sperimentazione clinica;
- responsabilità dello Sperimentatore: persona responsabile della conduzione dello studio presso il centro di sperimentazione;
- responsabilità dello Sponsor: individuo o organizzazione che inizia, dirige e/o finanzia uno studio;
- responsabilità del Monitor: persona designata dallo Sponsor, responsabile di assicurare che lo studio sia condotto e documentato in modo appropriato;
- contenuti del Protocollo della sperimentazione clinica: è un documento che descrive gli obiettivi, il disegno, la metodologia, le considerazioni statistiche e gli aspetti relativi all'organizzazione di una sperimentazione clinica;
- contenuti dell'Investigator Brochure: è un documento che raccoglie dati clinici e non clinici sui prodotti in fase di sperimentazione che sono rilevanti per la sperimentazione clinica [9].

L'obiettivo prioritario delle GCP è la necessità di assicurare che i dati relativi agli studi siano attendibili e accurati. Al pari di quanto descritto per le GLP e le GMP, questo avviene attraverso ispezioni da parte delle Autorità Regolatorie.

### Sicurezza in GCP

*L'aderenza agli standard GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.*

Anche le GCP prevedono ispezioni per la verifica della *compliance* alle stesse. La *compliance*, ovvero la conformità ai requisiti delle GCP, garantisce che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti partecipanti allo studio clinico siano protetti. Garantisce inoltre che la sperimentazione clinica fornisca dati credibili, con la speranza di ottenere un farmaco idoneo alla commercializzazione. Lo sponsor è responsabile della valutazione della sicurezza del farmaco in fase di sperimentazione; inoltre, deve informare gli Sperimentatori, le Autorità Regolatorie e i Comitati Etici sulle questioni che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti. Il mantenimento di informazioni sulla sicurezza e la comunicazione degli eventi avversi sono fondamentali per garantire la tutela del benessere e della sicurezza dei pazienti coinvolti.

Le GCP, insieme alle altre normative di riferimento (Direttiva 2001/20/EC e Direttiva 2001/83/EC), costituiscono la vera e propria "Farmacovigilanza negli studi clinici": al pari delle GVP, all'interno delle GCP si trova il concetto di reazione avversa da farmaco (ADR) definita come reazione nociva e non voluta ad un prodotto medicinale.

In caso di ADR, tutte le funzioni coinvolte in una sperimentazione clinica si devono comportare come segue:

- gli Sperimentatori devono notificare prontamente allo Sponsor tutte le ADR serie e inattese;
- lo Sponsor deve notificare prontamente tutte le ADR serie e inattese a tutti gli sperimentatori interessati, al Comitato Etico Indipendente e, dove richiesto, alle Autorità Regolatorie;
- il Monitor deve verificare che gli eventi avversi siano stati correttamente registrati e riportati da parte dello sperimentatore;

Inoltre le GCP richiedono che anche eventi avversi (ovvero eventi non correlabili direttamente alla somministrazione di un farmaco) e/o anomalie nei test di laboratorio identificate nel protocollo come critiche per la valutazione della sicurezza devono essere riportati allo Sponsor in accordo a tempistiche e modalità specificate nel protocollo stesso.

Lo Sponsor si serve delle ADR e degli eventi avversi registrati e valutati per elaborare i rapporti periodici, che devono essere presentati alle Autorità Regolatorie secondo quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili.

Per ogni sperimentazione clinica verrà individuato un determinato insieme di rischi e saranno effettuate considerazioni riguardanti la sicurezza del paziente. I protocolli degli studi clinici devono essere, quindi, ben progettati per identificare tutti i potenziali rischi per la sicurezza dei pazienti e includere metodi per ridurli al minimo. La conformità al protocollo è essenziale per proteggere i soggetti inclusi nelle sperimentazioni cliniche.

La *compliance* alle linee guida viene misurata controllando documenti e sistemi e valutata tramite ispezioni e audit condotte da terze parti indipendenti dalla sperimentazione clinica.

## Good Distribution Practice

### Definizione

Le Buone Pratiche di Distribuzione (*Good Distribution Practice; GDP*) riguardano qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, salvo la fornitura di medicinali direttamente al pubblico. Queste attività coinvolgono produttori, depositi, importatori, distributori all'ingrosso e le persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico nello Stato Membro interessato [10].

### Caratteristiche principali

Le GDP descrivono gli standard minimi che un distributore all'ingrosso deve soddisfare per garantire che la qualità e l'integrità dei farmaci siano mantenute lungo tutta la catena di approvvigionamento. Lo scopo delle GDP è garantire che il processo di distribuzione non abbia alcun impatto negativo sul prodotto. Non deve esserci alcuna alterazione della proprietà del medicinale durante la distribuzione a farmacisti o pazienti.

Gli argomenti fondamentali trattati dalle GDP sono:

- gestione della qualità;
- personale coinvolto;
- locali e attrezzature del distributore;
- documentazione;
- operazioni intraprese dai distributori al fine di garantire che l'identità del medicinale non venga persa;
- reclami, restituzioni, sospetti di medicinali falsificati e richiami di medicinali;
- attività esternalizzate;
- auto-ispezioni;
- trasporto;
- disposizioni specifiche per i broker [10].

### Sicurezza in GDP

***Le GDP hanno l'obiettivo di garantire una corretta distribuzione dei farmaci, infatti una corretta gestione del processo distributivo ha un impatto significativo sull'integrità e la qualità del prodotto e di conseguenza anche sulla sicurezza dei pazienti che ne faranno uso.***

Conservare e trasportare i medicinali in modo corretto è essenziale per mantenerne inalterate le caratteristiche per tutto il periodo di validità indicato sulle confezioni e garantirne l'attività farmacologica. Secondo la Farmacopea Italiana (FU), "un medicamento è considerato stabile quando, in un determinato periodo di tempo, le sue proprietà essenziali non cambiano o cambiano entro limiti tollerabili, se conservato in un recipiente adatto, in condizioni definite di temperatura, di umidità e di esposizione alla luce". Questo significa che i principi attivi di un medicinale non devono essere considerati stabili indefinitamente, bensì soggetti nel tempo a variazioni anche significative delle loro proprietà [11].

Come le altre linee guida GxP, anche le GDP riportano i concetti di "Sistema di Qualità" e "Sistema di Gestione dei Rischi".

- 1) Sistema di Qualità: deve essere implementato un adeguato sistema di qualità a tutto il processo di distribuzione dei prodotti medicinali, includendo in esso struttura organizzativa, procedure, processi e risorse. Il sistema di qualità deve essere completamente documentato e la sua efficacia deve essere monitorata. È necessario redigere un manuale di qualità o una documentazione equivalente.
- 2) Sistema di Gestione dei Rischi: la gestione dei rischi è un processo sistematico per la valutazione, il controllo, la comunicazione e il riesame dei rischi per la qualità dei medicinali. Esso deve garantire che la valutazione dei rischi connessi alla qualità sia basata su conoscenze scientifiche e abbia come obiettivo principale la protezione della salute del paziente. L'entità dell'impegno, la struttura e la documentazione del processo devono essere commisurati al livello di rischio. Come altre linee guida il sistema di gestione dei rischi applicato alle GDP è basato sui principi descritti nel modulo dell'*International Conference on Harmonization (ICH) Q9 "Quality Risk Management"*.

Le GDP hanno l'obiettivo di garantire una corretta distribuzione dei farmaci, infatti una corretta gestione del processo distributivo ha un impatto significativo sull'integrità e la qualità del prodotto e di conseguenza anche sulla sicurezza dei pazienti che ne faranno uso.

Un altro possibile problema per la sicurezza dei pazienti consiste nella contraffazione dei farmaci. Con la definizione di medicinale falsificato, conformemente a quanto previsto dall'art 1, comma nn-bis del D.Lgs. 219/2006, si intende un medicinale che comporti una falsa rappresentazione rispetto a:

- identità (l'imballaggio, l'etichettatura, la denominazione, la composizione in relazione a uno qualsiasi dei componenti, compresi gli eccipienti e il relativo dosaggio);
- origine (il fabbricante, il Paese di fabbricazione, il Paese di origine, il titolare dell'AIC);
- tracciabilità (la sua storia, i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati).

Il fenomeno della falsificazione coinvolge farmaci di marca e generici, ed in particolare i medicinali salvavita. Un medicinale falsificato può contenere le medesime sostanze di quello originale, sostanze e/o dosaggi diversi, può non contenere alcun principio attivo o addirittura può essere composto da ingredienti contaminati e pericolosi. Le diverse tipologie hanno tutte un comune denominatore nella scarsa qualità e sicurezza in quanto la produzione e la distribuzione non avvengono in conformità agli standard di qualità previsti dalle GMP e dalle GDP [12].

Questo problema viene risolto con il reclamo e il ritiro del prodotto. È opportuno distinguere tra reclami riguardanti la qualità del medicinale e reclami riguardanti la distribuzione. In caso di reclamo a causa della qualità di un medicinale e di un potenziale difetto del prodotto, il fabbricante e/o titolare dell'AIC deve essere informato senza indugio, mentre qualsiasi reclamo riguardante la distribuzione di un prodotto deve essere studiato a fondo per stabilirne l'origine o il motivo.

Anche le GDP prevedono che vi sia un controllo del sistema distributivo attraverso un programma di autoispezioni che devono verificare la corretta applicazione delle linee guida e proporre eventuali azioni correttive necessarie.

## Good Pharmacovigilance Practice

### Definizione

Le Buone Pratiche di Farmacovigilanza (*Good Pharmacovigilance Practice, GVP*) costituiscono uno standard di qualità per il monitoraggio della sicurezza dei farmaci con l'obiettivo di contribuire a ridurre i rischi e aumentare i benefici dei prodotti medicinali. Garantiscono che le reazioni avverse verificatesi dopo la somministrazione di prodotti medicinali siano individuate, raccolte e valutate allo scopo di prevenirne l'insorgenza.

### Caratteristiche principali

Lo scopo delle GVP è quello di garantire che venga effettuato un monitoraggio continuativo del profilo di sicurezza di tutti i medicinali immessi in commercio, con l'obiettivo di intraprendere tutte le azioni appropriate al fine di ridurre i rischi e aumentare i benefici connessi con il suo utilizzo. Ciò include la raccolta e la valutazione delle ADR durante tutto il ciclo di vita del medicinale, la notifica di tali segnalazioni alle Autorità Regolatorie e conseguenti aggiornamenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)/Foglio illustrativo (PIL). Con l'avvento delle GVP, i pazienti sono stati ulteriormente incoraggiati a segnalare le reazioni avverse: i consumatori possono riportare potenziali ADR al proprio medico, direttamente al titolare dell'AIC o tramite le modalità previste da ogni autorità competente (compilazione di moduli cartacei e/o elettronici). Le GVP vengono divise nei seguenti moduli:

- **GVP MODULO I: Il sistema di Farmacovigilanza e il suo sistema di qualità**  
Il Titolare AIC deve garantire che sia presente un sistema di Farmacovigilanza in azienda e per gestire tale sistema deve nominare, a titolo stabile e continuativo, una Persona Qualificata per la Farmacovigilanza (QPPV). Il Titolare AIC deve assicurare alla QPPV sufficiente autorità per poter influenzare il sistema in accordo ai requisiti delle GVP.
- **GVP MODULO II: *Pharmacovigilance System Master File***  
Il Titolare AIC deve mantenere e rendere disponibile su richiesta un documento di riferimento del sistema di Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance System Master*

*File*, PSMF). Il PSMF è un documento che descrive il Sistema di Farmacovigilanza di un Titolare AIC e agisce da strumento di supporto per garantire la conformità ai requisiti delle GVP.

- **GVP MODULO III: Ispezioni**  
Il Titolare AIC può essere ispezionato dalle Autorità Regolatorie. Le ispezioni valutano la conformità delle aziende farmaceutiche con la normativa locale, la legislazione comunitaria e le GVP in materia di Farmacovigilanza.
- **GVP MODULO IV: Audit**  
Il Titolare AIC deve condurre regolarmente audit al proprio sistema di Farmacovigilanza: lo scopo di questi audit è di verificare e valutare l'appropriatezza e l'efficacia dei processi inclusi nel sistema di Farmacovigilanza. La pianificazione e la frequenza con cui devono essere organizzati questi audit deve seguire un approccio basato sul rischio.
- **GVP MODULO V: Sistema di Gestione del Rischio**  
Un medicinale è autorizzato sulla base del fatto che i suoi benefici superano i suoi rischi per la popolazione target. Tuttavia, non tutte le reazioni avverse potenziali o reali sono identificate dal momento in cui viene concessa l'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio. L'obiettivo del sistema di gestione del rischio è quello di monitorare il profilo di sicurezza per tutto il ciclo di vita del medicinale. Le aziende richiedenti l'AIC sono tenute a presentare un documento chiamato *Risk Management Plan* (RMP), che deve includere informazioni sul profilo di sicurezza di un medicinale e piani per l'attività di Farmacovigilanza finalizzati ad acquisire una maggiore conoscenza del prodotto. In questo documento devono anche essere riportate le attività proposte dal Titolare AIC per minimizzare i rischi riscontrati.
- **GVP MODULO VI: ADR**  
Ogni Titolare AIC deve avere in vigore un sistema per la raccolta e la registrazione di qualsiasi segnalazione di reazione avversa occorsa in UE o in Paesi terzi e ricevuta da qualsiasi fonte (es. consumatori, operatori sanitari, letteratura scientifica, ecc.).
- **GVP MODULO VII: Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**  
Il titolare dell'AIC deve preparare e presentare Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e Rapporto di valutazione del beneficio/rischio periodico (PBRER). Sono documenti di Farmacovigilanza destinati a fornire una valutazione completa del rapporto beneficio/rischio di un medicinale in un determinato intervallo di tempo. Questi documenti vengono sottomessi alle Autorità Regolatorie in accordo a quanto previsto dalle GVP.
- **GVP MODULO VIII: Studio Post Autorizzativo sulla Sicurezza**  
Lo Studio Post Autorizzativo sulla Sicurezza (PASS) è un qualsiasi studio (interventistico o non interventistico, imposto dalle Autorità o effettuato volontariamente) relativo a un medicinale autorizzato condotto allo scopo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza, o per determinare l'efficacia delle misure di gestione del rischio.
- **GVP MODULO IX: Segnali di sicurezza**  
Un segnale di sicurezza è un'informazione su un evento avverso nuovo o noto che può essere causato da un medicinale e richiede ulteriori indagini. L'EMA, insieme alle Autorità Regolatorie negli Stati Membri e ai Titolari AIC sono responsabili della rilevazione e della gestione dei segnali di sicurezza. Questi possono essere rilevati da un'ampia gamma di fonti, come segnalazioni spontanee, segnalazioni da studio clinico e letteratura scientifica. La valutazione dei segnali di sicurezza stabilisce se esista o meno una associazione tra un medicinale e un evento avverso segnalato. Questa attività fa parte delle attività di Farmacovigilanza di routine ed è essenziale per garantire che le Autorità Regolatorie dispongano di informazioni aggiornate su benefici e rischi di un medicinale.
- **GVP MODULO X: Monitoraggio addizionale**  
L'UE ha introdotto un nuovo processo per etichettare il medicinale che viene tenuto sotto stretto monitoraggio di sicurezza da parte di una Autorità Regolatoria. Il farmaco sotto monitoraggio addizionale deve riportare un triangolo nero rovesciato nel PIL e nell'RCP, insieme a una breve frase che ne fornisce il significato. La presenza di questo simbolo significa che il farmaco deve essere monitorato con maggiore

intensità rispetto agli altri prodotti medicinali, in quanto ci sono meno informazioni disponibili su di esso (per esempio perché è un prodotto nuovo sul mercato o perché esistono dati limitati sul suo uso a lungo termine). Questo non significa che il prodotto in questione non sia sicuro.

- **GVP MODULO XV: Comunicazioni di sicurezza**  
Il presente modulo fornisce orientamenti ai Titolari di AIC, alle Autorità competenti negli Stati Membri e all'EMA su come comunicare e coordinare le informazioni sulla sicurezza relative ai medicinali autorizzati nell'UE. La comunicazione di informazioni sulla sicurezza a pazienti e operatori sanitari è una responsabilità per la salute pubblica ed è essenziale per raggiungere gli obiettivi di Farmacovigilanza in termini di promozione dell'uso razionale, sicuro ed efficace dei farmaci, prevenzione dei danni da reazioni avverse, riduzione dei rischi e contributo alla protezione di pazienti e salute pubblica.
- **GVP MODULO XVI: Misure di minimizzazione del rischio**  
Questo modulo fornisce una guida sulle misure di minimizzazione del rischio, ossia interventi intesi a prevenire o ridurre l'insorgenza di reazioni avverse associate all'esposizione a un medicinale, e a ridurre la gravità o l'impatto sul paziente. Pianificare e attuare misure di minimizzazione del rischio e valutarne l'efficacia sono elementi chiave della gestione del rischio connesso all'uso di prodotti medicinali [13].

## Sicurezza in GVP

I medicinali possono influenzare negativamente la salute dei pazienti in modo non intenzionale e dannoso. Questi effetti, chiamati reazioni avverse, rappresentano i potenziali rischi connessi all'uso di medicinali.

È importante identificare i rischi di un medicinale il più rapidamente possibile e adottare misure per minimizzarli e promuovere un uso sicuro ed efficace di quel prodotto. I dati devono essere trasmessi alle autorità entro determinate scadenze e qualsiasi problema emergente in merito al rapporto rischio/beneficio deve essere immediatamente notificato.

## Analisi comparativa

Analizzando le linee guida GxP emerge (**Tabella 1**) in quali aree è trattata la sicurezza, con particolare riferimento al consumatore.

**Tabella 1** Riferimenti alla sicurezza nelle GxP.

GxP	Argomento	Fase del <i>lifecycle</i> del prodotto	Sicurezza dei pazienti	Riferimenti
GLP [3]	Tossicologia, ricerca impurezze, contaminanti, sostanze potenzialmente pericolose	Sviluppo preclinico	Test su sostanze chimiche, naturali o biologiche per ottenere dati sulla sicurezza riguardo la salute umana	Sezione II
GMP [7]	Qualità	Produzione	Sistema di assicurazione di qualità per ogni fase del processo di produzione dei medicinali	Cap. 1 Cap. 4 Cap. 5 Cap. 8
GCP [9]	Profilo di sicurezza e tollerabilità	Ricerca clinica	Mantenimento delle informazioni sulla sicurezza e comunicazione di eventi avversi occorsi durante una sperimentazione clinica	Cap. 2 Cap. 3 Cap. 4 Cap. 5 Cap. 6 Cap. 7 Cap. 8
GDP [10]	Trasporto, stoccaggio, conservazione prodotto	Distribuzione	Mantenimento dell'integrità del prodotto e prevenzione della falsificazione dei medicinali	Cap. 4 Cap. 5 Cap. 6 Cap. 9 Cap. 10
GVP [13]	Gestione ciclo di vita prodotto e monitoraggio continuo del profilo beneficio/rischio	Commercializzazione		Tutti i moduli delle GVP

Allo stesso modo è utile rilevare come le GVP, di più recente elaborazione, abbiano ripreso concetti e principi dalle altre GxP (**Tabella 2**).

**Tabella 2** Interazione dei moduli GVP con le altre GxP.

Modulo GVP	Argomento	Interazione con	Note
Modulo I	Il sistema Farmacovigilanza e il suo sistema di qualità	GMP	Alcuni principi del sistema di qualità per la Farmacovigilanza sono assimilabili ai concetti di qualità GMP
Modulo II	Pharmacovigilance System Master File	GMP	Alcuni principi del sistema di qualità per la Farmacovigilanza sono assimilabili ai concetti di qualità GMP
Modulo III	Ispezioni	GMP, GCP, GLP	Anche gli altri processi GxP sono sottoposti a ispezioni da parte delle Autorità Regolatorie
Modulo IV	Audit	GMP, GCP, GDP	Gli audit come strumento di verifica e controllo della compliance sono presenti anche nelle altre GxP
Modulo V	Sistema di Gestione del Rischio	GMP, GCP, GLP	I piani di gestione del rischio contengono informazioni che possono originare da studi clinici e preclinici e da ambienti produttivi
Modulo VI	Gestione reazioni avverse da farmaco	GMP, GCP, GDP, GLP	Problemi di sicurezza come le ADR possono derivare da una non corretta applicazione delle GxP
Modulo VII	Periodic Safety Update Report	GMP, GCP, GLP	I PSUR contengono informazioni che possono originare da studi clinici e preclinici e da ambienti produttivi
Modulo VIII	Studi post-autorizzativi sulla sicurezza	GCP	Gli studi PASS presentano principi simili (ma strutturalmente diversi) a quelli riportati nelle GCP (per es. redazione di un protocollo dello studio)
Modulo IX	Gestione Segnali di sicurezza	GMP, GCP	I dati che contribuiscono alla validazione di un segnale possono provenire anche da studi clinici o dall'ambiente produttivo (reclami, difetti di qualità)
Modulo X	Monitoraggio addizionale		
Modulo XV	Comunicazioni di sicurezza	GMP, GCP	Problemi di sicurezza che richiedono una particolare comunicazione possono derivare anche da studi clinici o dall'ambiente produttivo (reclami, difetti di qualità)
Modulo XVI	Misure di minimizzazione del rischio	GMP, GCP, GLP	Le misure di minimizzazione del rischio riportate nei piani di gestione del rischio possono derivare da rischi dovuti ad una non corretta applicazione delle GxP

## Conclusioni

I requisiti presenti all'interno delle GxP sono ormai da molti anni fondamentali per lo sviluppo dei farmaci con un elevato standard di qualità. Comparando queste linee guida si comprende come la corretta applicazione di tutte le GxP nelle varie "fasi di vita" di un prodotto medicinale abbia un potenziale impatto sul profilo di sicurezza del farmaco e quindi anche sulla salute del paziente. L'avvento recente delle GVP ha evidenziato inoltre come i dati e le informazioni prodotte dalle altre GxP contribuiscono ai processi di Farmacovigilanza.

In sintesi questo articolo consente di evidenziare che ogni tipo di GxP regola processi diversi nella vita di un prodotto medicinale ma la loro corretta applicazione contribuisce in maniera importante all'uso sicuro dei farmaci riducendo notevolmente i rischi per la salute dei pazienti.

## Bibliografia

- [1] Edwards I R. An agenda for UK clinical pharmacology Pharmacovigilance. Br J Clin Pharmacol. 2012; 73: 979-82.
- [2] Good practice (GxP) in the pharmaceutical industry. Disponibile al sito: <http://quality.eqms.co.uk/blog/good-practice-in-the-pharmaceutical-industry>. Ultimo accesso il 6 settembre 2018.
- [3] Principles on Good Laboratory Practice (as revised in 1997). Disponibile al sito: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>. Ultimo accesso il 6 settembre 2018.
- [4] BPL in Italia: Disponibile al sito: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=1080&area=buona%20pratica%20laboratorio&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1080&area=buona%20pratica%20laboratorio&menu=vuoto). Ultimo accesso il 6 Settembre 2018.
- [5] Richard A. Becker, Erik R. Janus, Russell D. White, Francis H. Kruszewski, Robert E. Brackett, "Good Laboratory Practices and Safety Assessments", Environ Health Perspect. 2009; 117: A482-A483.
- [6] Lorini A., Schiavi A. Norme di buona fabbricazione - GMP. In: Qualità in biotech e pharma. 2010; 131-7.
- [7] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. Disponibile al sito: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_it](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_it). Ultimo accesso il 6 settembre 2018.

- [8] Good-clinical-practice compliance. Disponibile al sito: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000072.jsp&mid=WCOB01ac05800268ad](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000072.jsp&mid=WCOB01ac05800268ad). Ultimo accesso il 6 settembre 2018.
- [9] ICH, Guideline for Good Clinical Practice E6(R1), 10 June 1996. Disponibile al sito: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf). Ultimo accesso il 6 settembre 2018.
- [10] Linee guida del 7 marzo 2013 sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano, Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea. Disponibile al sito: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_notizie\\_1307\\_listaFile\\_itemName\\_0\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_1307_listaFile_itemName_0_file.pdf). Ultimo accesso il 6 settembre 2018
- [11] Palozzo A, Trojnic MP. LA CATENA DEL FREDDO: *una sfida alla qualità nell'ambito farmaceutico*. Disponibile al sito: [http://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/la-catena-del-freddo/catena\\_del\\_freddo\\_2008.pdf](http://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/la-catena-del-freddo/catena_del_freddo_2008.pdf). Ultimo accesso il 6 settembre 2018.
- [12] Agenzia Italiana del Farmaco, Contrasto al crimine farmaceutico. Disponibile al sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/contrasto-al-crimine-farmaceutico>. Ultimo accesso il 6 settembre 2018.
- [13] Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices, EMA. Disponibili al sito: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp&mid=WCOB01ac058058f32c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WCOB01ac058058f32c). Ultimo accesso il 6 settembre 2018.