



## Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2018-2019

# ISPEZIONI DI FARMACOVIGILANZA, DUE APPROCCI A CONFRONTO: EMA vs FDA

## Regulatory authority inspections in pharmacovigilance: European and American Authorities comparison and similitudes

**Giuseppina C. D'Amico, Francesco Belli, Laura P. Boga**

Progetto di stage svolto presso <sup>1</sup>Dompé farmaceutici S.p.A. Milano

### Keywords

Drug Safety  
Pharmacovigilance  
inspection  
EMA  
FDA  
Comparison  
and Similitudes.

### Abstract

*Background* Safety of drugs is of utmost importance to patients and healthcare professionals. The pharmaceutical industries have an ethical and legal responsibility to ensure that the products they market do not harm the patients they are intended for and that the Benefit/Risk profile is maintained positive. The repercussions of a drug found to have a negative safety profile are enormous for patients, healthcare professionals and industries. Regulatory bodies that approve marketing authorizations have a responsibility to protect public health through the continuous monitoring of drug safety; Marketing Authorization Holders (MAH) collect, collate, process and analyze adverse drug reactions to maintain a continuous overview of the safety profile of their medicines and highlight potential risks. There are specific rules in place in all countries, with defined role and responsibilities for regulatory authorities and MAHs. In line with regulatory requirements, Regulatory Authorities conduct pharmacovigilance inspection in order to assess the compliance to law requirements and pharmacovigilance obligations of the MAHs or any organization providing pharmacovigilance services to MAHs. Main objective of the regulatory inspections is to determine that the MAH has personnel, system, and facilities in place to meet their pharmacovigilance obligations and to identify, record and address non-compliance which may pose a risk to public health. Inspection results may be used as a basis for enforcement action, where considered necessary. Inspections are conducted according to specific guidelines and rules, respectively in force in the EU and in the American territory, and the MAH shall be fully aware of the regulations before hosting an inspection. Regulatory requirements shall be duly reflected in company procedures and there must be evidence that pharmacovigilance processes are performed in compliance with regulations and company procedures.

*Aim* The intent is to present and to analyze the different types of inspections (both EMA and FDA inspections) that can involve the pharmacovigilance department, rather performed by the European or the American inspectorate.

*Methods and Results* To gain knowledge of the inspection process and to get the inspected Team familiar with the same, specific trainings and mock interviews are generally performed with concerned company personnel who participate to the inspection, either in the front or in the backroom, before the inspection. An effective preparation both Team and the dedicated rooms is essential for the inspection. Before hosting the AIFA inspection, the Good Pharmacovigilance Practices (GVP) and the European legislation in the field of Pharmacovigilance have been carefully reviewed and mock interviews performed by qualified personnel.

Corrispondenza: Giuseppina C. D'Amico. E-mail: giuseppinacarolinadamico@gmail.com

---

For the FDA inspection, the Food and Drug Administration guideline have been reviewed, ad hoc training received, and mock interviews performed.

*Conclusion* We pointed out how the inspections performed by the two Authorities are different in many ways and to a small extent there are some similitudes. The inspection process itself may vary between the two regulatory bodies, based on the inspector habit, background and rules, although the general aim is the same: to verify MAH compliance and to protect public health.

---

## Introduzione

Le Autorità Regolatorie conducono le ispezioni di Farmacovigilanza (FV) per verificare la conformità delle aziende farmaceutiche e di fornitori di servizi (TPP) delegati a fornire supporto in ambito di Farmacovigilanza (FV), così come previsto dalla normativa applicabile in materia.

Gli scopi principali delle ispezioni regolatorie sono i seguenti:

- determinare che il titolare all'immissione in commercio (AIC) disponga di personale, sistemi e strutture idonee ad ottemperare agli obblighi di legge;
- identificare, riportare e registrare qualsiasi non conformità, in particolare quelle che potrebbero determinare un rischio per la salute pubblica.

I risultati delle ispezioni possono essere utilizzati dall'Autorità come base per imporre misure e provvedimenti. In caso di rilevamento di non conformità grave, all'azienda è richiesta immediata risposta con implementazione di cambiamenti o miglioramenti dei processi, affinché il sistema di FV sia adeguato; possono altresì essere intraprese misure restrittive significative nei confronti dell'azienda, fino al temporaneo divieto di commercializzazione dei medicinali.

L'Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicine Agency*, EMA) è stata fondata nel 1995. Questo Ente agisce sia a livello Europeo (nei territori dell'Unione Europea, EU), sia a livello globale. L'EMA garantisce la tutela della salute pubblica, attraverso un'attenta e costante valutazione dei medicinali autorizzati e commercializzati in accordo con quanto stabilito dalla comunità scientifica e fornisce agli organismi deputati negli Stati Membri informazioni sui medicinali indipendenti e basate su dati scientifici. La ricerca per lo sviluppo di nuovi farmaci e l'innovazione scientifica viene supportata, promossa ed incentivata da EMA, grazie anche alla collaborazione di diversi paesi che condividono conoscenze, informazioni e pratiche innovative, il cui scopo è quello di raggiungere prestazioni sempre migliori e standard sempre più elevati, ma anche garantire alla popolazione l'accesso ad un maggior numero di terapie farmacologiche.

La missione di EMA è quella di:

- facilitare lo sviluppo e l'accesso ai medicinali;
- valutare le domande per l'autorizzazione all'immissione in commercio;
- monitorare la sicurezza dei medicinali durante il loro ciclo vitale, compreso il coordinamento delle ispezioni ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio o richiedenti;
- fornire informazioni sui medicinali agli operatori sanitari e ai pazienti.

Con la Direttiva 2010/84/EU e 2012/26/UE, EMA e le Autorità Nazionali hanno iniziato a valutare la conformità alle norme di Farmacovigilanza del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, attraverso le ispezioni.

L'attività regolatoria della *Food and Drug Administration* (FDA) come la conosciamo oggi, ebbe inizio nel 1906 data in cui fu firmata la legge "*Pure Food and Drugs*", che garantiva la protezione dei consumatori, vietando il commercio di cibi e farmaci adulterati o contrassegnati in modo errato. La legge prevedeva controlli anche sugli standard di composizione, qualità e purezza delle sostanze attive utilizzate nei farmaci e quanto dichiarato nelle etichette degli stessi e nella Farmacopea degli Stati Uniti o nel Formulario Nazionale. A tal riguardo, i produttori che non rispettavano le norme, potevano essere soggetti a sanzioni.

Nel 1927, il *Bureau of Chemistry's Regulatory Powers* è stato riorganizzato sotto un nuovo corpo quale il "*Food, Drug, and Insecticide organization*". Successivamente, nel

1930, lo stesso Ente è stato poi rinominato “*Food and Drug Administration (FDA)*”. L’FDA ha il compito di monitorare i composti chimici ed è l’ente governativo più antico a tutela dei consumatori.

Il presente progetto aveva lo scopo di analizzare i diversi tipi di ispezione cui è sottoposto il Dipartimento di Farmacovigilanza dell’azienda, confrontando tra loro due Autorità Regolatorie ispettive, ovvero quella Europea, EMA, e quella Americana, FDA e individuando le principali differenze tra le due procedure.

## Metodi e Risultati

Nella prima parte del lavoro è stato analizzato il processo ispettivo messo in atto dalle due Autorità Regolatorie (EMA e FDA), studiando in particolare le normative e le leggi in vigore in materia di ispezioni. Successivamente è stato analizzato l’approccio e la preparazione dell’Azienda e del personale di Farmacovigilanza in fase pre-ispettiva e ispettiva. In conclusione, sono stati discussi i risultati ottenuti, delineando le principali differenze e le similitudini riscontrate confrontando le due Autorità Regolatorie.

### Ispezioni EMA

#### TIPOLOGIE E SCOPI DELLE ISPEZIONI EMA

Le ispezioni di farmacovigilanza in Europa si svolgono come previsto dalla Direttiva 2001/83 CE (poi di seguito modificata), dal Regolamento CE 726/2004 e come ulteriormente dettagliato nelle procedure dell’EMA. Queste procedure supportano l’armonizzazione per il mutuo riconoscimento in materia di ispezioni, facilitando così la collaborazione amministrativa e lo scambio di informazioni ottenute durante il processo ispettivo. Le ispezioni vengono condotte dall’Autorità Nazionale competente degli Stati Membri, secondo le linee guida delle procedure fornite dell’Unione Europea, utilizzate come base per la definizione di procedure standard sul sistema di qualità stabilito.

L’EMA è responsabile di mantenere aggiornate e di pubblicare, ogni volta vi sia una modifica, le suddette procedure. In tale ambito, EMA gioca un ruolo importante nella coordinazione delle ispezioni di Farmacovigilanza a livello europeo ed è coinvolta principalmente nei seguenti processi:

- preparazione di un programma di ispezioni di Farmacovigilanza di routine basata sul rischio, in relazione ai prodotti autorizzati a livello centrale (CAP);
- coordinamento e programmazione delle ispezioni di Farmacovigilanza richieste dal *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)*;
- preparazione di guide aggiornate e sempre attuali sulle ispezioni di Farmacovigilanza in collaborazione con il *Pharmacovigilance Inspections Working Group (PhVIWG)*;
- chiarimento di eventuali problemi tecnici nell’applicazione e nell’interpretazione delle norme;
- elaborazione di linee guida a livello europeo in merito alle ispezioni di Farmacovigilanza.

Come riportato nelle “*Good Pharmacovigilance Practice (GVP)*” Modulo III - Capitolo III.B.1, vi sono diversi tipi di ispezioni, che possono essere classificate come segue:

- Ispezioni di Farmacovigilanza di routine: esse sono comunemente pianificate in anticipo e rientrano nel piano di ispezioni dell’Autorità. Si focalizzano prevalentemente sulla valutazione dell’intero sistema di Farmacovigilanza messo in atto dal Titolare di AIC; ma possono essere scelti uno o più prodotti medicinali come esempio per verificare l’efficacia e la funzionalità del sistema, come peraltro previsto dalle GVP. Lo scopo, quindi, è quello di valutare il sistema di Farmacovigilanza andando a verificare/analizzare:
  - l’organizzazione globale dell’azienda e il sistema di Farmacovigilanza analizzando le informazioni riportate nel *Pharmacovigilance System Master File (PSMF)*;
  - il ruolo e le responsabilità del *Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance (QPPV)*;
  - le responsabilità e il ruolo del Titolare di AIC in relazione al sistema di farmacovigilanza;
  - formazione del personale, qualifica ed esperienza dello staff dedicato;

- luogo di raccolta e registrazione degli *Individual Case Safety Reports* (ICSR) e processi di valutazione;
- l'accuratezza e la completezza dei dati inclusi per la stesura dei *Periodic Safety Update Reports* (PSUR). In questo caso viene valutato il razionale per la valutazione del beneficio/rischio del prodotto commercializzato e le conclusioni complessive ad esso associato. Viene controllato, inoltre, che vi sia una pianificazione *ad hoc* per la stesura e una programmazione annuale per la sottomissione degli PSUR all'Autorità Competente;
- il processo per la valutazione del beneficio/rischio: valutazione della sicurezza, fonti utilizzate per la *signal detection* e la metodologia di analisi, l'appropriatezza delle attività di *follow-up*; l'implementazione di misure di minimizzazione del rischio, delle variazioni autorizzate nelle informazioni di sicurezza del prodotto; le comunicazioni per la sicurezza e la distribuzione delle stesse all'interno ed all'esterno dell'azienda;
- studi clinici, con particolare interesse sull'attività di gestione delle informazioni di sicurezza e la processazione dei dati;
- database aziendale di *safety*, con riferimento ai processi di validazione e conformità rispetto alle regole internazionali imposte.
- Ispezioni di Farmacovigilanza per causa: vengono programmate in seguito all'identificazione di un trigger (le ispezioni sono considerate il modo più appropriato per verificare eventuali problemi), come per esempio nel caso di:
  - ritardo o fallimento nell'identificazione e/o nella comunicazione dei rischi legati ad un prodotto;
  - fallimento del rispetto degli obblighi di segnalazione;
  - una richiesta particolare da parte delle Autorità competenti, o l'adempimento ad impegni (*commitment*) regolatori.

Lo scopo di queste ispezioni dipenderà dai diversi *trigger* che sono stati riscontrati.

- Ispezioni di Sistema: sono progettate per verificare che le procedure, i sistemi di Farmacovigilanza messi in atto, il personale e le strutture siano conformi agli obblighi imposti.
- Ispezioni prodotto-specifiche: sono focalizzate principalmente su un determinato prodotto e sul sistema di Farmacovigilanza messo in atto per lo stesso.
- Ispezioni di Pre-autorizzazione: ispezioni, non obbligatorie, condotte prima che venga concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto medicinale. Un esito dell'ispezione di pre-autorizzazione negativo, qualora venissero riscontrate non conformità, potrebbe determinare un ritardo nell'ottenimento dell'AIC del prodotto, il diniego all'autorizzazione o il posticipo in attesa di una nuova ispezione di verifica (basato sulla Direttiva 2010/84/EU art 21a and REG Art 14.8).
- Ispezioni di Post-autorizzazione: esse possono essere di diverso tipo ("Per causa" o di "*routine*") ed hanno lo scopo di esaminare che il Titolare di AIC sia adempiente agli obblighi normativi di Farmacovigilanza.
- Ispezioni annunciate e ispezioni non-annunciate: la maggior parte delle ispezioni di *routine* sono notificate in anticipo e la data dell'ispezione è comunicata al Titolare di AIC, in modo da assicurarsi che ci sia la disponibilità del personale fondamentale per l'ispezione. In tal caso si parla di "ispezioni *annunciate*". Le ispezioni "*non-annunciate*" sono condotte con minimo o addirittura senza preavviso (ciò avviene quando il preavviso potrebbe compromettere l'oggettività dell'ispezione o quando la stessa ispezione è condotta e programmata in poco tempo a causa di un'emergenza imprevista di sicurezza).
- Re-ispezioni: possono essere condotte su base routinaria, come previsto nel programma delle ispezioni, oppure anticipate, quando nella precedente ispezione sono state riscontrate delle *non-compliance* significative nel sistema di farmacovigilanza ed è necessario verificare le azioni implementate per risolvere le osservazioni e valutare la conformità alla normativa, incluse le modifiche al sistema di farmacovigilanza. Le re-ispezioni anticipate vengono svolte inoltre quanto è noto (da ispezioni precedenti) che l'azienda ispezionata non ha implementato in modo corretto o sufficiente le azioni correttive e preventive pianificate in risposta all'ispezio-

ne precedente (nella pianificazione delle ispezioni vengono sempre considerati fattori di rischio).

- Ispezioni da Remoto: le ispezioni generalmente sono condotte da uno o più ispettori direttamente nel luogo in cui si trova il Titolare di AIC o dove è collocato fisicamente il PSMF. In alcuni casi specifici, le ispezioni possono essere condotte da remoto, organizzando interviste *ad hoc* con il personale interessato, può essere riesaminata la documentazione (incluso il database di sicurezza), possono essere riesaminati i documenti e il PSMF tramite accesso remoto, oppure attraverso dei meccanismi di comunicazione alternativi (Es. via internet o telefonicamente). Questo tipo di ispezioni sono condotte generalmente, quando le attività di Farmacovigilanza vengono svolte in un paese localizzato fuori dagli stati EU, oppure quando un fornitore di terze parti non è presente nel sito ispezionato, ovvero qualora ci dovessero essere dei problemi logistici per un'ispezione in loco o per circostanze eccezionali (es. in caso di pandemia e/o per restrizioni di viaggio).
- Ispezioni programmate per l'autorizzazione centralizzata: EMA stabilisce e concorda con gli Stati Membri, il *Pharmacovigilance Inspectors Working Group* (PhVIWG), *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) e il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) un programma di ispezioni di routine per i prodotti medicinali che hanno ricevuto l'autorizzazione tramite procedura centralizzata. Questi tipi di ispezioni sono prioritizzate sulla base del rischio per la salute pubblica ed ogni Titolare di AIC dovrebbe essere ispezionato almeno una volta ogni quattro anni, seppure questo range temporale possa variare in base alle considerazioni sul rapporto Beneficio/Rischio e in base alle informazioni ottenute dalle precedenti ispezioni. Spetta all'Autorità Nazionale Competente prioritizzare l'ispezione di Titolari di AIC aventi prodotti con autorizzazione centralizzata nel programma nazionale, le informazioni ottenute al termine dell'ispezione, saranno poi condivise con l'Autorità Europea. Come riportato nelle GVP modulo III.C.4.3, gli Stati Membri sono responsabili per la pianificazione e per la coordinazione delle ispezioni di Farmacovigilanza nel proprio territorio: ciò si applica indipendentemente dal tipo di procedura di autorizzazione del prodotto medicinale (nazionale, di mutuo riconoscimento o decentralizzato).

#### SITI DA ISPEZIONARE

Qualsiasi ufficio che svolge attività di Farmacovigilanza in toto o in parte, potrebbe essere oggetto di ispezione. I siti da ispezionare possono essere collocati in Europa, dove si trova l'EU QPPV, oppure in paesi *extra*-EU. La tipologia e il numero dei siti da ispezionare devono essere preventivamente selezionati dagli ispettori al fine di assicurare il raggiungimento degli obiettivi ispettivi.

I Titolari di AIC che hanno prodotti autorizzati e le aziende che hanno presentato domanda di autorizzazione con procedura centralizzata, sono soggetti a ispezioni di Farmacovigilanza. Pertanto, detti soggetti dovranno:

- essere sempre pronti all'ispezioni, che potrebbero essere non-annunciate;
- mantenere aggiornato e rendere disponibile il PSMF agli Ispettori qualora richiesto;
- assicurarsi che le organizzazioni esterne a cui sono delegate attività di farmacovigilanza siano concordi ad essere ispezionate, prima che venga svolta l'ispezione;
- rendere disponibile agli ispettori qualsiasi informazione e/o documentazione richiesta preventivamente, rispettando la tempistica prevista, o durante l'ispezione;
- assicurarsi che lo *staff* coinvolto direttamente e indirettamente nelle attività di Farmacovigilanza sia presente e disponibile nei giorni di ispezioni per le interviste;
- assicurarsi che i dati di farmacovigilanza siano disponibili ed accessibili in un unico sito nell'Unione Europea
- assicurarsi che i piani di azioni preventive e correttive vengano implementati, in risposta alle osservazioni emerse dall'ispezione, prioritizzando secondo gravità i *finding* critici e/o maggiori [1].

## PROCESSO ISPETTIVO

Per i medicinali autorizzati con procedura centralizzata, l'Autorità competente nazionale è responsabile di verificare, per conto dell'Unione Europea, che il Titolare di AIC (prodotti aventi autorizzazione centralizzata) soddisfi i requisiti legislativi di Farmacovigilanza imposti. L'Autorità competente nazionale corrisponde all'Autorità dello Stato membro in cui si trova fisicamente il PSMF [2, 3].

In linea generale, un Titolare di AIC dovrebbe essere ispezionato almeno una volta ogni quattro anni, sulle considerazioni basate sul rischio. Si specifica che:

- qualora il Titolare di AIC dovesse avere lo stesso Sistema di Farmacovigilanza per prodotti autorizzati attraverso diverse procedure regolatorie (centralizzata, nazionale, mutuo riconoscimento o decentralizzata), i risultati ottenuti dell'ispezione ed eventuali osservazioni, sono applicabili a tutti i prodotti coperti da quel sistema specifico;
- in collaborazione con EMA, l'Autorità Competente dello Stato membro interessato ispeziona i Titolare di AIC di prodotti autorizzati con procedura nazionale, inclusi quelli autorizzati con mutuo riconoscimento o con procedura decentralizzata. Per cooperazione si intende la condivisione delle informazioni inerenti ai siti ispezionati;
- le ispezioni devono essere pianificate, coordinate, condotte e descritte in rapporti di ispezione secondo le procedure vigenti, redatte dal PhVIWG, e devono essere eseguiti e documentati i *follow-up* nella fase post-ispettiva. Le informazioni verranno anche in questo caso condivise, a supporto dell'armonizzazione per il mutuo riconoscimento delle ispezioni di Farmacovigilanza in territorio europeo.

Le procedure europee per le ispezioni di Farmacovigilanza sono riportate e descritte nelle GVP modulo III. Le attività ispettive vengono effettuate seguendo il piano ispettivo redatto, nonostante esso possa essere modificato, al fine di garantire il raggiungimento degli obiettivi dell'ispezione.

Le ispezioni iniziano solitamente con una riunione di apertura ovvero, un *opening meeting*, a cui partecipano il *Team* di ispettori, e il personale interessato del Titolare di AIC ispezionato.

La riunione ha diversi obiettivi, tra cui:

- introdurre il *Team* di ispettori;
- definire il contesto normativo per la conduzione dell'ispezione;
- fornire informazioni sullo scopo e sugli obiettivi dell'ispezione;
- chiarire la logistica, la tempistica e altri riferimenti previsti nel piano ispettivo;
- presentare i rappresentanti del Titolare di AIC;
- fornire una panoramica generale sul Sistema di Farmacovigilanza messo in atto.

Durante l'ispezione può essere chiesto di:

- revisionare i documenti aziendali;
- verificare il Sistema informatico;
- intervistare lo *staff* del Titolare;
- revisionare le comunicazioni interne ed esterne, (es. registri, comunicazioni con le Autorità ecc.);
- visitare diversi locali dell'azienda.

L'ispezione si conclude con un incontro finale, *il closing meeting*, al quale partecipano i rappresentanti dell'azienda che hanno presidiato al meeting di apertura.

Le finalità del *closing meeting* sono:

- illustrare e classificare a seconda della gravità i *finding*;
- spiegare le procedure e le tempistiche per la distribuzione del *report* finale, della risposta da parte del Titolare di AIC e fornire indicazioni su eventuali azioni di *follow-up*;
- presentare un elenco verbale dei *finding* riscontrati;
- fornire l'opportunità al Titolare di AIC di correggere eventuali incomprensioni o errate informazioni nelle osservazioni riscontrate [1].

## ISPETTORI DI FARMACOVIGILANZA

L'articolo 14 del Regolamento EU No 520/2012 afferma che "tutto il personale coinvolto nello svolgimento di attività in ambito di Farmacovigilanza deve ricevere un addestramento iniziale e continuo. A tal riguardo anche l'Autorità Nazionale Competente e l'EMA dovrebbero mantenere piani di formazione e relativa evidenza".

Gli Ispettori coinvolti nelle ispezioni di Farmacovigilanza devono essere nominati dallo

Stato Membro in conformità alle normative nazionali o seguire le disposizioni dell'Autorità nazionale competente, come riportato nel modulo III.B.9. Gli ispettori devono essere nominati in base alla loro esperienza e ai requisiti minimi definiti dall'Autorità Nazionale Competente. Come descritto nella GVP modulo 3, Capitolo III.B.5, viene valutata la formazione e l'esperienza dell'ispettore, che deve ricevere una formazione nella misura necessaria a garantire la competenza e la capacità richiesta per preparare, condurre e riportare gli esiti di un'ispezione.

Nel 2009 è stato approvato dai vertici delle Agenzie dei Medicinali nazionali e dal Consiglio di Amministrazione dell'EMA, il mandato dell'ente PhVIWG, secondo l'articolo 57 (1) (i) del regolamento (CE) No. 726/2004. Durante le riunioni del PhVIWG, gli ispettori di Farmacovigilanza lavorano sull'armonizzazione e sul coordinamento di tutte le attività correlate alla Farmacovigilanza a livello comunitario [2, 5]

#### FOLLOW-UP ISPETTIVO

Nel caso in cui durante un'ispezione, dovessero essere riscontrate delle non-conformità, sono previsti dei *follow-up* fino alla definizione del piano delle azioni correttive e preventive (CAPA *plan*).

Come riportato nella GVP modulo III.B.6, durante il follow-up si procederà alla:

- revisione delle azioni correttive e preventive (CAPA) pianificate dal Titolare di AIC;
- revisione dello stato di avanzamento dei report, qualora necessario;
- re-implementazione del piano delle azioni correttive e preventive;
- richiesta di sottomettere alle Autorità i dati precedentemente non notificati e di distribuire comunicazioni di *safety* non ancora inviate;
- richiesta di una riunione con il Titolare di AIC;
- comunicazione del risultato dell'ispezione ad altre Autorità regolatorie (anche fuori dell'UE);
- altre azioni relative ai prodotti a seconda dell'impatto della non conformità e dell'esito delle azioni di *follow-up*.

#### REPORT ISPETTIVO

L'Ispettore designato come responsabile, al termine dell'ispezione, dovrà preparare un *Report* ispettivo (*Inspection Report, IR*). L'IR deve essere preparato secondo uno standard comune, (**Tabella 1**) e deve essere disponibile entro 30 giorni dall'ispezione. Nei giorni che intercorrono tra la fine dell'ispezione e la sottomissione dell'IR, gli Ispettori dovranno rivedere e commentare i documenti analizzati durante la fase ispettiva e

**Tabella 1** Appendice 1, Sezione A: "Procedure for reporting of pharmacovigilance inspections, administrative information template".

Inspection type	National routine
Name and address(es) of site(s) inspected	
Contact person	If different from QPPV
Date(s) of inspection	
Lead inspector if any	
Reporting inspector if any	
Accompanying inspector(s) and experts:	
Previous PhV inspections: Date and competent authority (inspectorates)	
Purpose of inspection	
Products selected to provide system examples	As part of the general systems review, there are products chosen for close evaluation of ADR reports, PSURs, etc. Note also: CAPs, MRPs, NAs as appropriate
Name and location of EU/EEA qualified person for pharmacovigilance	Name: Contact details:
Date of first issue of report to MAH	Date of submission
Deadline for submission of responses by MAH	
Date(s) of receipt of responses from MAH	
Date of final version of report	

dovranno concordare il contenuto della relazione. Qualora l'Ispettore ritenesse opportuno ricevere ulteriori informazioni dal sito ispezionato, la durata prevista per la stesura dell'IR potrebbe subire delle variazioni. È bene ricordare che in questo caso si considera come data di fine ispezione il giorno in cui il Titolare di AIC fornisce all'investigatore le informazioni aggiuntive richieste.

L'IR è scritto solitamente in lingua inglese, nonostante ci possano essere delle eccezioni legate alla legge locale che prevede venga usata la lingua madre (in quest'ultimo caso il *report* dovrà poi essere tradotto e/o modificato in inglese sotto la responsabilità del Capo ispettore).

Il *report* deve contenere una valutazione precisa e dettagliata sulla *compliance* del Titolare di AIC in relazione alle norme EU e alle leggi locali [6].

Il *report* deve includere alcuni elementi base ed ogni osservazione deve essere classificata riportando il requisito normativo al quale si fa riferimento. Lo stesso dovrà riportare le conclusioni generali basate sui risultati ottenuti durante l'ispezione (circa la *compliance* con le leggi EU e con il regolamento locale) [6].

Le non-conformità sono classificate secondo la procedura EU, come segue:

- *Critical (CR) findings* (Osservazioni Critiche): grave inottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida; si ha quando si riscontrano delle deficienze nei sistemi, pratiche o processi di Farmacovigilanza che influiscono negativamente sui diritti, sulla sicurezza, sulla salute e sul benessere dei pazienti o che ne comportino un rischio potenziale per la salute.
- *Major (MA) findings* (Osservazioni Maggiori): inottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida; si ha quando si riscontrano deficienze nei sistemi, pratiche o processi di Farmacovigilanza che potrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che potrebbero comportare un rischio potenziale per la salute pubblica [7].
- *Minor (MI) findings* (Osservazioni Minori): quando si riscontrano deficienze nei sistemi, pratiche o processi di Farmacovigilanza che non dovrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che non dovrebbero comportare un rischio potenziale per la salute pubblica [7].
- *Comments and/or recommendations*: quando si riscontrano osservazioni che possono portare a suggerimenti su come migliorare la qualità e a ridurre la probabilità che si verifichi una deviazione futura. Questa non è da considerarsi come una deviazione [7].

Il *report* finale viene inviato al Titolare di AIC.

#### RISPOSTA DEL TITOLARE DI AIC

Quando il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riceve il *report* finale, deve fornire una risposta per ogni *finding* emerso durante l'ispezione. La risposta deve essere inserita direttamente in una tabella (**Tabella 2**) e l'informazione deve essere:

- chiara;
- concisa;
- esaustiva (devono essere incluse le azioni correttive proposte e intraprese).

È auspicabile che il Titolare di AIC riporti anche le azioni preventive (per prevenire e identificare carenze simili nel sistema di farmacovigilanza). Le risposte fornite, verranno attentamente valutate dall'Ispettore [6].

#### AZIONI

L'Agenzia, la Commissione o le Autorità competenti possono intraprendere azioni nei confronti del Titolare di AIC, sulla base delle non conformità riscontrate, in base al potenziale impatto negativo sulla salute pubblica. L'articolo 111 (8) della Direttiva 2001/83/CE, determina che qualora il Titolare di AIC non rispetti gli obblighi legislativi imposti, possa essere soggetto a sanzioni dissuasive. Queste sanzioni talvolta, possono essere anche pecuniarie, come riportato nel regolamento CE n. 658/2007 (e anche nell'articolo 84 Bis della Direttiva 2019/5. Esistono diverse sanzioni normative (come riportato nella GVP III, capitolo III.B.7), tra cui quelle più gravi possono comportare:

- *warning letter*, dichiarazione di non conformità o avviso di violazione (*infringement notice*): sono strumenti legislativi in conformità alla normativa nazionale che le Auto-

**Tabella 2** Appendice 1, Sezione D.2. “*Procedure for reporting of pharmacovigilance inspections, Guidance for responding to inspection findings*”.

<b>Root cause analysis</b>	Identify the root cause(s) which, if adequately addressed, will prevent recurrence of the deficiency. There may be more than one root cause for any given deficiency.
<b>Further assessment</b>	Assess the extent to which the deficiency exists within the pharmacovigilance system and what impact it may have for all products. Where applicable, describe what further assessment has been performed or may be required to fully evaluate the impact of the deficiency e.g. retrospective analysis of data may be required to fully assess the impact.
<b>Corrective action(s)</b>	Detail the action(s) taken / proposed to correct the identified deficiency.
<b>Preventative action(s)</b>	Detail the action(s) taken / proposed to eliminate the root cause of the deficiency, in order to prevent recurrence. Action(s) to identify and prevent other potential similar deficiencies should also be considered.
<b>Deliverable(s)</b>	Detail the specific outputs from the proposed / completed corrective and preventative action(s). For example, updated procedure/work instruction, record of re-training, IT solution.
<b>Due date(s)</b>	Specify the actual / proposed date(s) for completion of each action. Indicate when an action is completed.

rità competenti emettono in caso di non-conformità, indicando quali linee guida e quali norme legislative sono state violate. Verranno specificate le misure che il Titolare di AIC deve adottare per rettificare la non-conformità al fine di prevenirne altre;

- pubblicazione di una lista di Titolari di AIC costantemente non conformi;
- azioni mirate nei confronti dei Titolari di AIC: possono variare da restrizioni urgenti in termini di sicurezza a variazione dello stato autorizzativo, sospensione o revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio; i prodotti non ancora sul mercato potrebbero subire ritardi nell'approvazione;
- revoca del prodotto: qualora siano state omesse importanti informazioni di *safety*;
- sanzioni amministrative: di solito vengono applicate delle multe a quota fissa o basate sugli utili dell'azienda o riscosse su base giornaliera;
- rinvio per azione penale: con possibilità di reclusione (conformemente alla legislazione nazionale) [1].

## Ispezioni FDA

### FDA: DIVERSI TIPI DI ISPEZIONI E SCOPI

L'Ufficio degli Affari Regolatori (ORA) della FDA, si occupa di gestire tutte le attività dell'Agenzia. ORA si occupa anche di ispezionare i prodotti e i produttori, di effettuare analisi a campione dei prodotti e di verificare tutti i medicinali importati negli Stati Uniti. All'interno di ORA, le ispezioni per i prodotti biologici sono sotto la responsabilità dell'ufficio di *Bioresearch Monitoring Operations* (BIMO) e includono:

- ricerche cliniche e non cliniche condotte per supportare la richiesta di approvazione, licenze, pre-commercializzazione e autorizzazione all'immissione in commercio presentate all'Agenzia per i prodotti regolati dalla FDA;
- attività di post-approvazione - come il *reporting Post-Market Adverse Drug Experience* (PADE) - e le strategie di valutazione e di mitigazione del rischio (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS) [9].

Questo progetto si concentra principalmente sul secondo tipo di ispezioni di farmacovigilanza post-market, PADE.

Vi sono tre principali documenti di riferimento FDA relativi alla conduzione delle ispezioni post-marketing, sottoelencati:

- *PADE Reporting Inspection* (Program number 7353.001);
- *REMS Reporting Inspection* (Program number 7353.001c);
- *Investigations Operations Manual* (specificamente il capitolo 5) che fornisce istruzioni generali sulle ispezioni e informazioni ad hoc sulle ispezioni BIMO.

Inoltre, esiste un documento (non ancora formalmente in vigore) *Best Practices in Drug and Biological Product Post-Market Safety Surveillance for FDA Staff, November 2019* che descrive il processo ispettivo. Secondo la terminologia FDA, l'Ispettore viene indicato come Investigatore e un'ispezione può essere condotta da uno o da più investigatori [10, 11].

## ISPEZIONI PADE

Gli obiettivi delle ispezioni PADE sono:

- assicurare la disponibilità di farmaci per uso umano, sicuri ed efficaci per il popolo americano;
- verificare l'accuratezza, l'affidabilità e la tempestività dei dati post-marketing inviati all'FDA;
- supportare la revisione medica all'interno dell'FDA, assicurando la trasmissione tempestiva dei dati e la valutazione continua per la sicurezza dei prodotti;
- monitorare la conformità delle aziende secondo i requisiti PADE.

Ogni anno, attraverso un approccio basato sul rischio, il *PADE Compliance Team* seleziona le aziende da ispezionare. Questo approccio prende in considerazione diversi fattori, come per esempio la data dell'ultima ispezione PADE all'azienda, la conformità negli anni passati dell'azienda, l'approvazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci o approvazione ottenute con procedure abbreviate, e per problemi di sicurezza del prodotto (altri fattori possono essere considerati essenziali). Le ispezioni post-marketing sul territorio americano possono essere annunciate o non-annunciate, al contrario in genere le ispezioni in territori internazionali sono preannunciate. Il rifiuto dell'ispezione, così come determinare il ritardo, diniego o limitazione nella conduzione della stessa, potrebbero far dedurre problemi nella produzione dei farmaci, ai sensi della sezione 501 (J) della legge FD&C Act [21 U.S.C. 351(j)].

Solitamente, le ispezioni condotte da FDA iniziano con un *meeting* di apertura, in cui gli Investigatori descrivono lo scopo e il tipo di ispezione (ad es. sorveglianza di *routine*, ispezione per causa, ispezioni di controllo di conformità, ecc.).

L'ispezione consiste in una serie di interviste e nella revisione di documenti. Inoltre, gli investigatori possono anche analizzare i sistemi informatici utilizzati in supporto alle attività di Farmacovigilanza, come ad esempio il *safety database*, oppure possono ispezionare alcune aree aziendali, come per esempio l'archivio di Farmacovigilanza. Gli argomenti trattati durante l'ispezione dipendono dalla tipologia della stessa e possono essere dettagliati in un programma di ispezione fornito al Titolare di AIC, non obbligatorio. Per le ispezioni PADE, gli Investigatori esaminano la conformità dell'azienda alle disposizioni e ai regolamenti riportati nelle **Table 3, 4 e 5** a seconda del tipo di prodotto [9] [10-12].

**Tabella 3** PADE Statutory Provisions/Regulations-Prescription Drug Product for Human Use.

FD&C Act, Subchapter V, Part A, Section 505	New Drugs
21 CFR 310.305	New drugs: Records and reports concerning ADEs on marketed prescription drugs for human use without approved new drug applications.
21 CFR 314.80	New drug applications: Post-marketing reporting of ADEs.
21 CFR 314.81(b)(2)	New drug applications: Annual reports.
21 CFR 314.90	New drug applications: Waivers.
21 CFR 314.98	Abbreviated applications: Post-marketing reports.
21 CFR 314.540	Accelerated approval of new drugs for serious of life-threatening illnesses: Post-marketing safety reporting.
21 CFR 314.630	Approval of new drugs when human efficacy studies are not ethical or feasible: Post-marketing safety reporting.
21 CFR Part 4, Subpart B	Post-marketing safety reporting for combination products.

**Tabella 4** PADE Statutory Provisions / Regulations - Prescription Drug Products for Human Use.

PHS Act, Subchapter II, Part F, Subpart 1	Regulation of biological products
21 CFR 600.80	Biological products: Post-marketing reporting of adverse experiences.
21 CFR 601.28	Biologics licensing: Annual reports of post-marketing paediatric studies.
21 CFR 601.44	Accelerated approval of biological products for serious of life-threatening illnesses: Post-marketing safety reporting.
21 CFR 601.70	Post-marketing studies: Annual progress reports of post-marketing studies.
21 CFR 601.93	Approval of biological products when human efficacy studies are not ethical or feasible: Post-marketing safety reporting.
21 CFR Part 4, Subpart B	Post-marketing safety reporting for combination products.

**Tabella 5** PADE Statutory Provisions / Regulations - Prescription Drug Products for Human Use.

FD&C Act, Subchapter VII, Part H, Section 760	Serious adverse event reporting for non-prescription drugs
21 CFR 329.100	Post-marketing reporting of ADEs under section 760 of the FDCA.
21 CFR Part 4, Subpart B	Post-marketing safety reporting for combination products.

#### GIUDIZIO DELL'AUTORITÀ E REPORT ISPETTIVO

Al termine dell'ispezione, gli investigatori forniscono all'azienda il risultato finale dell'ispezione, come riportato di seguito:

- nessuna azione: durante l'ispezione non sono state rilevate condizioni o pratiche non conformi o ad ogni modo, le osservazioni riscontrate non sono tali da giustificare azioni da parte dell'FDA;
- azione volontaria: durante l'ispezione sono state individuate e documentate non conformità, per le quali l'FDA non intende intraprendere e/o raccomandare nessuna azione regolatoria (consultiva, amministrativa o giudiziaria) poiché le osservazioni non soddisfano i requisiti minimi per intraprendere un'azione regolatoria;
- azione ufficiale: durante l'ispezione sono state individuate non conformità per le quali è raccomandato intraprendere un'azione regolatoria.

In caso in cui vi siano non conformità rilevanti, queste vengono riportate in un modulo denominato FDA 483-Osservazioni Ispettive (**Tabella 6**) che sarà fornito dagli investigatori all'azienda al completamento dell'ispezione. Il modulo FDA 483 viene di fatto utilizzato per comunicare all'azienda ispezionata quelle condizioni discutibilmente significative, relative a prodotti e/o processi o ad altre violazioni del *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (FDCA) e relativi atti che sono stati osservati durante l'ispezione [10-12].

I fattori che influenzano il rilascio o meno di un avviso o di una lettera di avvertimento dipendono, dalla natura e dall'entità delle violazioni (ad esempio: ripetute o intenzionali), la storia dell'azienda ispezionata in termini di risultati ispettivi e le azioni correttive attuate dal Titolare. I risultati dell'ispezione verranno notificati all'ufficio di conformità PADE e verranno poi riportati nel rapporto di ispezione conclusivo. L'azienda dovrà fornire una risposta scritta alle osservazioni sollevate dall'FDA (attraverso il mo-

**Tabella 6** REMS Observations/Citations.

Failure to comply with REMS Medication Guide - <b>FDCA Section 505-1[355-1](e)(2)(a)</b>
Failure to comply with REMS Communication Plan - <b>FDCA Section 505-1[355-1](e)(3)</b>
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) A - <b>FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(A)</b>
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) B - <b>FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(B)</b>
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) C - <b>FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(C)</b>
Failure to comply with REMS Communication Plan - <b>FDCA Section 505-1[355-1](e)(3)</b>
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) D - <b>FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(D)</b>
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) E - <b>FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(E)</b>
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) E - <b>FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(E)</b>
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) F - <b>FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(F)</b>
Failure to comply with REMS Implementation System - <b>FDCA Section 505-1[355-1](f)(4)</b>
Failure to comply with REMS Timetable for Submission of Assessments - <b>FDCA Section 505-1[355-1](d)</b>

dulo FDA 483, lettera di avvertimento/avviso), specificando il tipo di azione correttiva che si intende mettere in atto per risolvere quanto riscontrato durante l'ispezione. Ogni osservazione dovrebbe essere analizzata e trattata singolarmente nella risposta, andando a descrivere sia le azioni completate che quelle pianificate: per le azioni completate deve essere presentata la documentazione pertinente (es. Registri di addestramento, SOP, ecc.); per quelle pianificate, dovranno essere fornite le scadenze per il completamento [10-12].

#### COME IL PERSONALE DEL TITOLARE DI AIC SI PREPARA ALL'ISPEZIONE DI FARMACOVIGILANZA

Il Dipartimento di Farmacovigilanza è solito lavorare costantemente e duramente ogni giorno per raggiungere prestazioni sempre migliori e per garantire la sicurezza della salute pubblica. Le attività di Farmacovigilanza sono regolate da requisiti legislativi, linee guida e procedure interne che sono monitorate attraverso audit eseguiti regolarmente al Dipartimento di Farmacovigilanza. Gli *Audit* non sono solo un requisito normativo, ma sono anche un modo utile ed efficace per identificare aree di miglioramento e per garantire una conformità maggiore agli standard imposti dalla normativa. Il Dipartimento di Farmacovigilanza riceve audit non solo dal *Quality Assurance* del Dipartimento di qualità della stessa azienda, ma anche da esterni come per esempio da partner commerciali e da fornitori. Di norma, tramite il processo di *audit* il *Team* di farmacovigilanza familiarizza con i processi ispettivi, con le interviste e con il recupero dei documenti richiesti.

L'ispezione FDA è notificata tramite *e-mail* alla persona responsabile di Farmacovigilanza (il cui contatto viene fornito all'FDA dopo l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio). Dalla notifica, inizia ufficialmente la preparazione all'ispezione, verificando le diverse aree di competenza della Farmacovigilanza e formando i dipendenti potenzialmente coinvolti durante il processo ispettivo.

Nella fase pre-ispettiva, l'azienda può avvalersi del supporto tecnico di consulenti esterni che preparano e guidano la Farmacovigilanza e gli altri Dipartimenti coinvolti, prima e durante l'*iter* ispettivo. Il Dipartimento di Farmacovigilanza ha il compito di selezionare, identificare, addestrare e preparare i dipendenti di altri Dipartimenti potenzialmente coinvolti alla fase ispettiva.

#### ATTIVITÀ PRE-ISPETTIVE

Nella fase pre-ispettiva il responsabile di farmacovigilanza organizza in maniera ordinata e precisa le attività da svolgere, assegnando a ogni componente del *Team* un ruolo ben preciso, senza tralasciare però le attività *routinarie*, che non si fermano mai. Vengono rivisti e discussi i principali processi e le attività potenzialmente oggetto di verifica.

#### *Company Operating Procedure*

Le procedure operative standard (SOP) sono delle istruzioni che descrivono in maniera dettagliata e precisa come deve essere svolta un'attività giornaliera allo scopo di standardizzare il processo e le attività.

Durante la fase pre-ispettiva è bene procedere alla:

- revisione della lista di procedure in corso, in modo da assicurarsi che tutti i processi di Farmacovigilanza e i processi annessi siano coperti da una linea guida interna standardizzata;
  - verifica delle SOP affinché siano adeguate e ancora in corso di validità;
  - traduzione di SOP dalla lingua locale in inglese.
- È consigliato ri-esaminare le SOP relative a:
- ICSR: valutazione, sottomissioni e archiviazione;
  - *Data Entry* e codifica convenzionale per la processazione dei casi;
  - attività di *follow-up*;
  - monitoraggio della letteratura;
  - attività di riconciliazione;
  - reclami sul prodotto (*product complaints*): riconciliazione, gestione dei casi e archiviazione;

- report periodici: programmazione, preparazione e sottomissione;
- attività di Farmacovigilanza durante I trial clinici;
- attività di Farmacovigilanza per gli studi post-marketing, incluso il programma di assistenza al paziente.

#### *Training*

Il *training* erogato a tutto il personale dipendente deve essere documentato, e devono essere testate le competenze acquisite. Secondo SOP aziendale sono previsti due tipi di *training* da erogare al personale aziendale: l'*induction* e il *re-fresh*. L'*induction* viene effettuata nel momento dell'assunzione a tutta la popolazione aziendale ed è un primo approccio alla materia e al flusso interno di Farmacovigilanza. Il *refresh* invece viene erogato ogni anno, come promemoria di quanto appreso durante l'*induction*.

Durante la fase pre-ispettiva è stato verificato che i registri di formazione, relativi ai *training* erogati a tutti i dipendenti dell'azienda, fossero ordinati, disponibili e facilmente reperibili durante l'ispezione.

I dipendenti del dipartimento di Farmacovigilanza sono obbligati ad una formazione e ad un aggiornamento costante sui requisiti normativi e sulle attività legislative relative alla Farmacovigilanza. La formazione può essere svolta internamente all'azienda o esternamente. Ogni dipendente del Dipartimento di Farmacovigilanza deve aggiornare il proprio *Personal file*, tracciando la formazione ricevuta, i certificati e aggiornando il proprio curriculum.

#### *Business partners and agreements*

Gli accordi di scambio dei dati di sicurezza (SDEA) possono essere richiesti dagli investigatori durante le ispezioni sia da EMA che da FDA, per questo motivo, è bene verificare in maniera preventiva, che tutti gli SDEA siano debitamente firmati, in corso di validità, coerenti con le attività in corso e facilmente reperibili qualora richiesti.

#### *Individual Case Safety Report*

Tra le attività pre-ispettive, si deve revisionare la gestione, l'ordine e l'archiviazione degli *Individual Case Safety Report* (ICSR) raccolti in azienda. Viene verificato inoltre, che l'archivio cartaceo e il database elettronico di sicurezza siano allineati e completi nella documentazione.

È bene che i documenti di validazione del Database di sicurezza siano controllati e allocati in una zona che ne faciliti il recupero, qualora richiesti.

#### *Preparazione dello staff*

Può essere utile, organizzare un *training* incentrato sulle ispezioni di Farmacovigilanza condotte dall'Autorità americana (sul processo ispettivo e sullo scopo) ed estendere l'invito a tutti i dipendenti potenzialmente coinvolti nell'ispezione, ed effettuare un coaching *ad hoc* solo per lo *staff* di Farmacovigilanza. Possono essere inoltre, effettuate simulazioni di interviste e preparate delle presentazioni per gli investigatori in modo da illustrare i principali processi e i flussi di Farmacovigilanza.

#### *Inspection awareness*

È di fondamentale importanza informare preventivamente dell'ispezione i diversi *partner*, i *provider*, i consulenti di Farmacovigilanza e il *provider* del database di sicurezza, in modo da coinvolgere le diverse parti, qualora necessario, durante la fase ispettiva.

#### *Materiale*

Alcuni listati possono essere preparati in anticipo, estrapolando preventivamente i dati dal *database* di sicurezza. Questi listati possono includere:

- lista di tutti i prodotti autorizzati e/o venduti in US, con relativa data di approvazione e indicazione terapeutica;
- report periodici sottomessi, evidenziando due date fondamentali la *due date* e la data effettiva di sottomissione;
- listati dei reclami di qualità ricevuti per i prodotti commercializzati in US;
- listati con tutte le ICSR processate; (questi dati sono stati estrapolati dal database

e inseriti in un *file Excel ad hoc* dove si è specificato, il nome del prodotto, la data in cui la segnalazione è arrivata al Titolare di AIC, eventualmente la data di sottomissione all'Autorità, eventi riportati, e serietà);

- lista di tutte le SOP;
- lista di tutti i produttori e dei distributori;
- lista degli studi *post marketing* (condotti dallo sponsor e non);
- documenti regolatori riferiti all'autorizzazione negli Stati Uniti.

#### Organizzazione della Back-Room e della Front-Room

In previsione dell'ispezione, devono essere riorganizzate fondamentalmente, due aree dedicate: la *Back-Room* e la *Front-Room*.

La *Back-Room* è una stanza strategica poiché durante l'ispezione in questo luogo vengono assemblati tutti i documenti richiesti, rivisti prima della consegna all'investigatore. Una *Back-Room* ben organizzata, permette di ridurre le tempistiche di consegna dei documenti, evitando così possibili osservazioni da parte dell'ispettore.

La *Back-Room* deve avere le seguenti caratteristiche:

- **COLLOCAZIONE:** è preferibile scegliere una stanza sullo stesso piano della *Front room*, sufficientemente lontana da questa ma contemporaneamente nelle sue vicinanze, in modo da facilitare la consegna dei documenti. È preferibile scegliere una posizione tranquilla e non disturbata in modo che lo staff possa essere concentrato ed efficiente;
- **ATTREZZATURA:** nella *Back-Room* devono essere disponibili tutti i dispositivi elettronici, come *PC*, telefono e stampante, scanner, oggetti di cartoleria per preparare la documentazione cartacea da presentare all'investigatore;
- **PERSONALE QUALIFICATO:** il quale dovrà rivedere e analizzare rapidamente la documentazione richiesta e tenere registrazione di quanto consegnato.

Nella *Back-Room* possono essere accolte inoltre le persone, prima dell'intervista, alle quali viene effettuato un breve e rapido *coaching* e aggiornamento. Questo *step* è stato fondamentale per impostare il tono appropriato e preparare ancora una volta, la persona ispezionata all'intervista.

#### Creazione folder con tutti i documenti richiesti durante l'ispezione

Nella *Back-Room* sono state archiviate le copie della documentazione richiesta e consegnata, sono state create delle cartelle, una elettronica e una cartacea, nelle quali sono stati tracciati i documenti richiesti durante l'ispezione. Il fine era quello di avere una copia dei documenti sottoposti all'investigatore da archiviare.

#### *Front-Room*

La sala di ispezione deve essere scelta con attenzione, deve essere sufficientemente capiente e lontana da fonti di disturbo o distrazione. La *Front-Room* deve essere attrezzata con tutti gli articoli di cancelleria necessari, dispositivi elettronici (*computer*, *monitor*, telefono) e acqua. È inoltre auspicabile avere una sala adiacente adibita al ristoro, a disposizione dell'investigatore.

#### ATTIVITÀ ISPETTIVE

Riunioni di apertura: presentazioni e organogramma

Durante l'*Opening meeting* il Titolare di AIC ha la possibilità di presentare l'azienda farmaceutica, la sua storia il proprio portfolio di prodotti, mentre l'investigatore ha modo descrive il tipo e lo scopo di ispezione. All'*Opening meeting* possono partecipare le alte cariche aziendali, che possono intervenire qualora ritenuto opportuno e i rappresentanti aziendali coinvolti nell'ispezione.

#### PANORAMICA DEL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA E DEL PERSONALE

##### *Processing Workflow diagram*

Viene presentata l'azienda, mostrando dove è collocata la casa madre e dove sono collocate le sedi affiliate, spiegando nel dettaglio i ruoli e i dipartimenti presenti in ogni sede.

Sono presentati i flussi di processazione e la gestione delle ICSR, e vengono spiegati i flussi di Farmacovigilanza messi in atto dal Titolare di AIC, in modo che l'investigatore possa comprendere il lavoro svolto quotidianamente dal *Team*.

## Discussione

### Confronto tra le due Autorità FDA ed EMA

Le attività ispettive delle Autorità europea e americana sono state messe a confronto (Tabella 7).

**Tabella 7** Differenze tra FDA ed EMA.

	EMA	FDA
Ispezioni Annunciate	Solitamente SI	SI, in caso di ispezioni di pre-autorizzazione o di routine (5 giorni in anticipo) o qualora le ispezioni fossero fuori dallo stato. NO, se le ispezioni sono per causa o follow-up, dove avevano ottenuto dei risultati negative.
PSMF	SI	NO
Richiesta di documenti in anticipo	SI	NO
Opening meeting	SI	SI
Agenda	SI	NO
Presentazione del dipartimento di FV	SI	NO
Registro dei documenti richiesti	SI	NO
Interviste al personale non appartenente al dipartimento di FV	SI	Poche volte
Tour della struttura	Se necessario	Se necessario
Tour dell'archivio	SI	Se necessario
Elenco delle condizioni discutibili	Descritti nel Report ispettivo	Vengono notificati durante l'ispezione e durante il <i>closing meeting</i> .
Report ispettivo finale	SI	SI

#### FDA:

- le ispezioni FDA includono tutto il portfolio di prodotti aziendali, ma potrebbero essere svolte delle ispezioni su prodotti specifici (es. farmaci, prodotti biologici e/o dispositivi medici);
- le ispezioni, generalmente iniziano con una riunione di apertura "*opening meeting*" dove l'investigatore presenta il tipo di ispezione e l'Azienda ha modo di presentarsi;
- l'FDA solitamente avvisa preventivamente dell'ispezione se questa avviene fuori dal territorio americano;
- non viene fornita alcuna agenda o piano di ispezione; tutte le richieste sono estemporanee e imprevedibili;
- l'investigatore inizia l'ispezione presentando le sue credenziali e mostrando il modulo originale FDA-483 già firmato;
- l'investigatore non è tenuto a firmare nessun documento non-FDA e sono tenuti a segnalare tali richieste nel rapporto d'ispezione;
- l'investigatore FDA potrebbe richiedere un tour della struttura e porre domande per confermare e valutare le risposte del personale, verificando l'appropriatezza della struttura e la prontezza del personale;
- l'investigatore FDA richiede in maniera formale e verbale i documenti da visionare;
- durante il *meeting* di chiusura, l'investigatore fornisce al sito ispezionato, (quando applicabile) il form FDA-483, con l'elenco di *non conformità significative*, qualora durante l'ispezione avesse rilevato osservazioni significative relative a prodotti e/o ai processi o altre violazioni della legge FD&C e degli atti correlate. Se durante un'ispezione precedente è stata fatta un'osservazione che non è stata corretta o è ricorrente, verrà annotato sul form FDA-483.

#### EMA:

- L'ispezione è condotta dall'autorità nazionale competente. Le ispezioni europee vengono annunciate contattando la persona di riferimento (EU-QPPV).
- L'autorità competente nazionale richiede prima della notifica di ispezione, il *Pharmacovigilance System master file* (PSMF);
- le ispezioni iniziano sempre con una riunione di apertura durante la quale l'ispet-

- tore ha modo di spiegare lo scopo e di descrivere il tipo di ispezione, mentre l'Azienda ha l'opportunità di presentarsi e di presentare il portfolio prodotti;
- viene resa disponibile un'agenda che riporta quali argomenti saranno affrontati, quali funzioni saranno intervistate nella fase ispettiva e quando: in questo modo, l'azienda può organizzarsi anticipatamente per assicurare che tutte le persone da intervistare siano presenti il giorno in cui dovranno essere intervistate. Il piano di ispezione include interviste anche per il personale di altri dipartimenti come per esempio, *Medical Affairs, Regulatory Affairs, Marketing*. L'azienda dovrà informare tutto il personale, affinché sia a conoscenza dell'ispezione e che si renda disponibile per la data indicata;
  - gli ispettori chiedono di fare un tour della struttura e pongono domande per confermare e valutare la prontezza del personale, al fine di valutare l'appropriatezza della struttura;
  - gli ispettori tengono un modulo sul quale riportano tutte le richieste fatte e i documenti ricevuti. Questo documento è consegnato al sito ispezionato come promemoria per la documentazione da fornire;
  - al termine dell'ispezione i risultati emersi vengono riportati verbalmente (se applicabile) durante la riunione di chiusura. Il report finale di ispezione, in lingua inglese, viene fornito per ogni sito ispezionato.

In conclusione, possiamo affermare che vi sono sostanziali differenze tra le due ispezioni condotte dalle due Autorità, nonostante esse abbiano un solo obiettivo comune: tutelare la salute pubblica. Inoltre, il processo ispettivo può variare in base alle esperienze personali del *team* ispettivo, al contesto e alle linee guida che l'ispettore deve seguire.

#### ABBREVIAZIONI

**ADE:** *Adverse drug experience*  
**ADR:** *Adverse drug reaction*  
**AIC:** *Autorizzazione all'Immissione in Commercio*  
**AIFA:** *Italian Medicines Agency*  
**BIMO:** *Bioresearch Monitoring Operations (FDA)*  
**CHMP:** *Committee for medicinal products for Human Use*  
**CVMP:** *Committee for medicinal products for veterinary use*  
**DS:** *Drug Safety*  
**DSUR:** *Development safety update report*  
**EEA:** *European Economic Area*  
**EMA:** *European Medicines Agency*  
**FDA:** *U.S Food and Drug Administration*  
**FD&CA:** *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*  
**GMP:** *Good Manufacturing Practices*  
**GVP:** *Good pharmacovigilance practices*  
**ICSR:** *Individual case safety report*  
**IR:** *Inspection Report*  
**IO:** *Inspection overview*  
**MAH:** *Marketing authorisation holder*  
**MRA:** *Mutual recognition agreement*  
**NGF:** *Nerve Growth Factor*  
**ORA:** *Office of Regulatory Affairs (FDA)*  
**PAES:** *Post-authorisation efficacy study*  
**PADE:** *Post-market Adverse Drug Experience*  
**PASS:** *Post-authorisation safety study*  
**PHS A:** *Public Health Service Act*  
**PhVIWG:** *Pharmacovigilance Inspectors Working Group*  
**PRAC:** *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*  
**PSMF:** *Pharmacovigilance System Master File*  
**PSUR:** *Periodic Safety Update Report*  
**PhV:** *Pharmacovigilance*

**QPPV:** Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance  
**REMS:** Risk Evaluation and Mitigation Strategies  
**RMP:** Risk Management Plan  
**SD:** Safety Database  
**SDEA:** Safety Data Exchange Agreement  
**SOP:** Standard operating procedures  
**SUSARs:** Reporting Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction  
**USA:** United States of America

## Bibliografia

- [1] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-iii-pharmacovigilance-inspections\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-iii-pharmacovigilance-inspections_en.pdf). Last access on 15/Feb/2020
- [2] REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 “Laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (<https://eurlex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=EN>) Last access on 15/Feb/2020
- [3] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf). Last access on Last access on 15/Feb/2020
- [4] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/ispezioni-gvp> Last access on Last access on 15/Feb/2020
- [5] <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF> Last access on 20/Feb/2020.
- [6] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedure-reporting-pharmacovigilance-inspections-requested-cvmp\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedure-reporting-pharmacovigilance-inspections-requested-cvmp_en.pdf) Last access on 20/Feb/2020.
- [7] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/verbale-dispezione-e-classificazione-delle-deviazioni> Last access on 20/Feb/2020.
- [8] <https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/marketingauthorisation/compliance/pharmacovigilance-inspections/pharmacovigilance-inspection-procedures-human> ) Last access on 15/Feb/2020
- [9] CSM & MCA. Pharmacovigilance. Current Problems in Pharmacovigilance. 1993; p. 1.
- [10] SIGAR. Pharmacovigilance Education and Certification—Report on a Feasibility Survey. *Pharmacoepi & Drug Safety*. 1995. pp. 305–309.
- [11] Skegg DCG, Doll R. The case for recording events in clinical trials. *Br Med J*. 1977; 2: 1523–1524.
- [12] [search.usa.gov/search?query=Pharmacovigilance+inspection&affiliate=fda1](http://search.usa.gov/search?query=Pharmacovigilance+inspection&affiliate=fda1) Last access on 15/Feb/2020
- [13] Wallander MA. The way towards adverse event monitoring in clinical trials. *Drug Safety*. 1993; 8:251–262.
- [14] Medicines Act 1968. Guidance notes on applications for clinical trial exemptions and clinical trial certificates. MCA. 1996. pp. 94–99.
- [15] Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davis DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. 4. Oxford University Press; 1991. pp. 18–45.
- [16] Rawlins MD, Jefferys DB. Study of United Kingdom product licence applications containing new active substances, 1987–9. *Br Med J*. 1991; 302:223–225.
- [17] Talbot JCC. Drug safety—a shared responsibility. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991. Spontaneous reporting; pp. 37–45.
- [18] Waller PC, Wood SM, Langman MJS, Breckenridge AM, Rawlins MD. Review of company post marketing, surveillance studies. *Br Med J*. 1992; 304:1470–1472.
- [19] MCA, CSM, RCGP, BMA, ABPI. Guidelines for company sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM guidelines) *Br J Clin Pharmacol*. 1994; 38:95–97.
- [20] Kristofferson A, Nilsson BS. Zimeldine: febrile reactions and peripheral neuropathy. In: Kammüller ME, Bloksma N, Seinen W, editors. *Autoimmunity and Toxicology*. Elsevier Science Publishers BC; 1989. pp. 183–214.
- [21] Strom BL. What is Pharmacoepidemiology? In: Strom BL, Wiley, editors. *Pharmacoepidemiology*. 2. New York: 1994. pp. 3–13.
- [22] Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. End of the line for ‘third-generation-pill controversy?’ *Lancet*. 1997; 349:1113–1114.
- [23] Edwards R, Wiholm BE, Martinez C. Concepts in risk-benefit assessment. A simple merit analysis of a medicine? *Drug Safety*. 1996; 15: 1–7.
- [24] D’Arcy PF, Harron DWG, editors. *Proceedings of The Third International Conference on Harmonisation Yokohama 1995*. Queens’ University of Belfast; 1996.
- [25] Arnold BDC. A review of the European Community Regulatory Requirements for expedited and periodic ADR reporting. *Drug Inf J*. 1997; 31: 181–186.
- [26] MAIL 87. Pharmacovigilance in the new European system. 1995. Medicines Control Agency, January/February.
- [27] Report of CIOMS (Council for International Organisations of Medical Sciences) Working Group III, Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Geneva. 1995.