

Ricadute aziendali della nuova normativa di farmacovigilanza

Enrico Marchesi, Laura Paola Boga

Consulenti di Farmacovigilanza

KEY WORDS

Pharmacovigilance
Regulations
GVP

Abstract

Year 2012. The new EU pharmacovigilance legislation enforcement in year 2012 represents the biggest change for human medicines in a generation.

With the main objective to enhance promotion and protection of public health by reducing burden of adverse drug reactions and optimising the use of medicines, the new legislation was like an earthquake, in term of economic and human resources and of workload, for both the marketing authorisation holders (MAHs) and competent authorities, which had to adapt previous practices, to implement new activities, to update and prepare procedures and ensure adequate training.

Through the new PSURs (periodic safety update reports), RMP (risk management plan) and PSMF (pharmacovigilance system master file) requirements, the Pharmacovigilance Department is no longer a stand-alone unit of the MAH organization, but requires the involvement and support of the other main departments in the company.

Ensuring individual case safety report collection, evaluation and reporting, as well as preparing periodical reports or managing risk minimization/management plans has become a challenging activity that should be performed according to quality standard and measured for compliance and performance.

In an age of deep economic crisis, the pharmacovigilance strongly impact on MAH organization and budget.

Introduzione

Nell'anno 2012 la farmacovigilanza ha vissuto una fase cruciale della sua storia, in quanto sono stati introdotti dalla legislazione europea numerosi cambiamenti normativi particolarmente innovativi.

L'anno 2012 può essere considerato uno degli anni storici per la farmacovigilanza in quanto sono stati introdotti dalla legislazione europea numerosi cambiamenti normativi che hanno portato una ventata di innovazione nel modo di operare fino ad allora adottato dalle aziende e dalle autorità competenti. Per alcuni versi la nuova legislazione ha dato indicazioni più dettagliate sul modo di operare cercando di creare maggiore uniformità di comportamenti, per altri sono state ampliate le responsabilità nella conduzione delle attività di farmacovigilanza e per altri ancora sono stati inseriti dei nuovi requisiti, tra cui l'applicazione sistematica della attività di assicurazione di qualità, che hanno avuto un notevole impatto non solo sulle attività che le aziende sono tenute a svolgere, ma anche sulla loro struttura organizzativa.

Il fine di tutto ciò è la volontà del legislatore di tutelare maggiormente la salute del cittadino fruitore dei prodotti dell'industria farmaceutica, imponendo alle aziende farmaceutiche norme di comportamento che assicurino attenzione e reattività immediata a situazioni di rischio associate alla somministrazione di farmaci.

A complemento di tutto ciò, in un'ottica di maggiore trasparenza, il legislatore si è anche preoccupato di introdurre richieste o obblighi per portare in luce ed a conoscenza del pubblico tutte le problematiche di sicurezza e le attività ad esse connesse per ridurre al minimo il rischio di insorgenza di reazioni avverse collegate all'uso dei farmaci.

La nuova legislazione

La nuova legislazione è finalizzata alla tutela del cittadino, pertanto i suoi obblighi si applicano non solo alle aziende farmaceutiche, ma anche alle autorità regolatorie europee, compresa l'EMA.

Corrispondenza: Enrico Marchesi, Viale Golgi 80/b, 27100 Pavia, e-mail: enrico.marchesi@gmail.com

La nuova normativa investe sia le attività delle aziende farmaceutiche che quelle delle agenzie nazionali e internazionali.

Essa ha introdotto numerose novità mediante la revisione del regolamento e della direttiva già operanti nella comunità europea e l'introduzione delle buone pratiche di farmacovigilanza in sostituzione del Volume 9A.

Sono stati rivisti ed implementati il Regolamento EC 726/2004 (ora Regolamento EU 1235/2010) relativo alla gestione della farmacovigilanza per i prodotti autorizzati con procedura centralizzata e la Direttiva 2001/83/EC (ora Direttiva 2010/84/UE) relativa alla gestione della farmacovigilanza per i prodotti autorizzati attraverso le altre procedure (mutuo riconoscimento, decentralizzata e nazionale). Le due norme sono state accompagnate da un Regolamento EU di Esecuzione (n. 520/2012) allo scopo di introdurre delle norme transitorie per l'applicazione di quegli articoli del regolamento e della direttiva che normano aspetti critici per la farmacovigilanza.

Con la pubblicazione delle *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP), che a completamento saranno costituite da 16 moduli monotematici, sono state definite in dettaglio le attività da svolgere nelle varie aree della farmacovigilanza, dalla gestione degli eventi avversi, al sistema di qualità, alla *signal detection*, ecc.

Tra le novità legislative, alcune rappresentano solo delle messe a punto su quanto si conosceva e si stava già facendo, mentre altre rappresentano delle espansioni di attività o addirittura di novità, anche se in germe erano già presenti nella legislazione precedente. Tra le prime occorre annoverare:

- l'uso di una terminologia standard, quali l'uso del dizionario MedDRA per la codifica di reazioni/eventi avversi, anamnesi medica, indicazioni terapeutiche e test di laboratorio;
- l'uso di formati standard per i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR), i Piani di Gestione del Rischio (RMP) e il protocollo, il sommario ed il rapporto finale degli studi PASS (studi post-autorizzativi sulla sicurezza);
- l'adozione della Farmacopea Europea per l'uso di terminologie relative ai prodotti medicinali;
- l'adozione delle nomenclature internazionali ISO (es. codice nazione, unità di misura, forma farmaceutica, via di somministrazione, ecc.);
- il formato ICH E2B(R2) per la trasmissione dei dati di *safety* ad Eudravigilance.

Altre attività erano già definite nella legislazione precedente, ma sono state ulteriormente dettagliate ed ampliate, per esempio è stata introdotta la richiesta di espandere l'analisi dei dati di sicurezza ad ulteriori informazioni o è stato posto l'obbligo legislativo ad attività per le quali v'era solo un invito dell'EMA alle aziende farmaceutiche.

Tra queste attività vanno annoverate:

- la valutazione del rischio beneficio introdotta nel nuovo formato degli PSUR;
- la valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio inserite nel RMP;
- l'obbligo di presentare un RMP per tutti i prodotti per i quali viene richiesta una nuova autorizzazione o un'estensione di autorizzazione;
- l'obbligo legislativo di popolare il database dei prodotti (EVMPD) dell'EMA con le informazioni dei prodotti medicinali autorizzati nella comunità europea allargata (cioè dei 28 stati membri più Liechtenstein, Norvegia ed Islanda);
- l'obbligo per le autorità regolatorie di analizzare i dati di safety contenuti nel database Eudravigilance ai fini della *signal detection*, attività che verrà successivamente estesa a tutte le aziende farmaceutiche;
- l'estensione dell'obbligo di notifica delle reazioni avverse non gravi, non validate da un operatore sanitario oppure serie attese originate da Paesi extra-europei.

Tra le novità assolute vanno annoverate:

- l'introduzione e la gestione del *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF) in sostituzione della Descrizione Dettagliata del Sistema di Farmacovigilanza (DDPS);
- il coinvolgimento dell'Assicurazione di qualità in tutte le attività di farmacovigilanza;
- la valutazione e misurazione della qualità e delle prestazioni nelle attività di farmacovigilanza, con l'introduzione degli indicatori di performance.

L'impatto sulle società farmaceutiche

Il Servizio di farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche ha dovuto rispondere alle richieste della nuova legislazione adeguando le attività già consolidate ed implemen-

La nuova legislazione richiede l'adeguamento di attività già consolidate e l'implementazione di nuove, aggiornando le procedure e istruendo adeguatamente il personale addetto.

tandone di nuove, aggiornando procedure e istruzioni operative ed istruendo adeguatamente il personale addetto: tutto ciò ha comportato un grosso impegno da parte delle aziende in termini di tempo e di personale. La nuova legislazione ha dato luce al Servizio di FV che ricopre una posizione strategica in azienda e che richiede il supporto e il coinvolgimento di altre funzioni aziendali per lo svolgimento delle attività di routine. L'introduzione dell'obbligo di riportare alle autorità regolatorie europee anche i casi di reazioni avverse non serie europee, serie attese extra-europee e quelli da fonti non mediche ha praticamente duplicato il tempo/uomo da dedicare a questa attività. In aggiunta, l'introduzione dell'obbligo di raccolta e valutazione di casi di abuso, misuso, sovradosaggio, uso al di fuori dei termini di autorizzazione di un medicinale ('off-label'), esposizione occupazionale e mancanza di efficacia, oltre ai già noti gravidanza ed allattamento, anche se non associati ad evento avverso, ha ulteriormente aggravato l'impegno degli addetti alla farmacovigilanza nelle aziende.

L'inserimento negli PSUR della valutazione separata dei rischi e dei benefici e della loro valutazione congiunta ha più che raddoppiato le risorse da dedicare a questa attività. In pratica l'impegno alla produzione di questi documenti vede coinvolte anche altre aree aziendali che si trovano improvvisamente ad affrontare novità legislative non previste e per le quali necessitano di essere istruiti adeguatamente per poter rispondere pienamente a quanto è loro richiesto. La preparazione di un rapporto di aggiornamento periodico è diventata così complessa che spesso richiede di identificare un coordinatore per tale attività.

Novità anche a carico dei *Risk Management Plan*, con nuovi formati e l'obbligo di valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio proposte ed eventualmente introdurre di nuove (qualora quelle precedentemente identificate non si siano dimostrate efficaci). Queste misure possono talora essere complesse da analizzare e quindi anche per queste attività le aziende devono prevedere delle risorse qualificate aggiuntive.

L'inserimento ed il mantenimento delle informazioni relative ai prodotti medicinali di cui l'azienda è titolare ha comportato lo scorso anno un notevole sforzo organizzativo, specialmente a carico del Regolatorio e della Farmacovigilanza aziendale, che hanno dovuto raccogliere, ordinare e riportare le informazioni nel database EVMPD. Inoltre, una volta completato l'inserimento iniziale, l'impegno permane in quanto le informazioni inserite devono essere mantenute costantemente aggiornate ed il database deve essere popolato con le informazioni relative alle nuove specialità medicinali autorizzate successivamente o con i vari aggiornamenti degli RCP (riassunti delle caratteristiche del prodotto) approvati o con le informazioni circa la QPPV (qualified person responsible for pharmacovigilance) e la localizzazione del PSMF. Anche se l'impegno per questa attività può sembrare minore, esso richiede personale specializzato specifico con un impatto importante in termini di risorse.

L'obbligo di analizzare i dati delle reazioni avverse contenuti nel database Eudravigilance ai fini della *signal detection* rappresenta un ulteriore aggravio per le società farmaceutiche. Questa attività, pur se prevista dal Regolamento 520/2012 non è ancora stata attivata per un ritardo nell'implementazione del sistema di Eudravigilance. L'EMA comunicherà quando sarà possibile effettuare tali analisi e le relative modalità. Anche per questa attività è necessario che le aziende abbiano a disposizione personale specializzato con conoscenze statistiche, che dovranno quindi identificare ed istruire oppure potranno utilizzare soluzioni esterne all'azienda.

Tra gli obblighi nuovi previsti dalla legislazione figura l'introduzione e la gestione del *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF). Questa attività richiede il coinvolgimento e contributo costante di varie aree funzionali delle aziende in quanto a preparazione e suo successivo mantenimento. Il PSMF è definito come un documento "vivo" in continua evoluzione, che deve essere però sempre disponibile, nella versione più aggiornata, in quanto può essere richiesto dall'Autorità Competente e deve essere fornito entro 7 giorni. Le funzioni coinvolte nella gestione di questo documento sono normalmente, oltre alla farmacovigilanza, il Regolatorio aziendale per i prodotti di cui l'azienda è titolare AIC nei vari Paesi della comunità europea allargata, il Marketing e/o Affari Legali per i contratti con partner esterni europei ed extra-europei, l'Assicurazione di Qualità per gli audit interni ai sistemi di farmacovigilanza ed esterni ai partner

commerciali, la Direzione Medica per gli studi clinici e l'*Information Technology* per i database ed i vari software utilizzati in farmacovigilanza. Il coinvolgimento di tutte queste aree necessita di un coordinamento che la nuova legislazione ha posto in capo alla QPPV. Inoltre per le aziende titolari di tipologie diverse di prodotti (es. vaccini o emoderivati) è auspicabile mantenere un PSMF differente per ogni tipologia (sistemi di FV diversi). Tutto ciò si traduce in un aggravio di lavoro sia per la farmacovigilanza in primis ma anche per altre funzioni aziendali interessate.

Le attività di Assicurazione di Qualità estese in modo perentorio alla farmacovigilanza con il modulo I delle GVP rappresentano un impegno notevole in termini di risorse. Molte aziende, pur essendo dotate di personale qualificato per le attività di assicurazione di qualità, spesso dedicato alla produzione o allo sviluppo clinico, non sono dotate di personale specializzato in farmacovigilanza. Diventa pertanto improrogabile qualificare il personale esistente anche per queste attività o acquisire personale specializzato dall'esterno. Ciò si traduce ovviamente in un aggravio di costi ed un aumentato carico di lavoro.

Infine, gli indicatori di 'performance' e di 'compliance' per le attività di farmacovigilanza introdotte mediante il Regolamento 520/2012 e dettagliate nella GVP XVI, attualmente ancora in bozza, ma concettualmente valida e la cui pubblicazione è attesa entro la fine del corrente anno 2013, richiedono un ulteriore impegno per il personale della farmacovigilanza e/o dell'assicurazione di qualità in funzione dell'attribuzione aziendale di tale responsabilità. La necessità di monitorare costantemente tutte le attività di farmacovigilanza per introdurre quei correttivi eventuali al fine di migliorarne la performance si aggiunge alla necessità di tenere sempre sotto controllo il sistema di farmacovigilanza mediante audit programmati sulla base del rischio. Ovviamente questa ulteriore attività si aggiunge a quella che già grava sul personale che in azienda dovrà svolgere questi controlli. È difficile qui stabilire quante risorse devono essere dedicate alla gestione di tali indicatori essendo questi legati alla loro numerosità, alla complessità organizzativa aziendale ed alle attribuzioni di responsabilità per la loro gestione.

Conclusioni

La nuova normativa ha introdotto non solo delle regole più restrittive per la conduzione di attività prima routinarie, ma anche delle novità onerose per le aziende in termini di risorse economiche ed umane da dedicare alla farmacovigilanza.

Le nuove normative hanno rappresentato una svolta molto importante nel modo di condurre la farmacovigilanza rispetto al passato, il tutto focalizzato alla tutela della salute dei pazienti. Esse hanno dato maggiore visibilità alla farmacovigilanza in azienda prevedendo per essa sia un coinvolgimento attivo nelle varie attività aziendali sia la possibilità/necessità di avvalersi del contributo e della collaborazione delle altre funzioni aziendali.

Queste norme hanno introdotto non solo delle regole più restrittive per la conduzione di quelle attività che fino a ieri erano entrate nella routine, ma hanno anche introdotto delle novità molto onerose per le aziende in termini di risorse economiche ed umane, da dedicare alle attività di farmacovigilanza. Per le aziende ciò si è tradotto e si traduce sia nella necessità di qualificare ulteriormente il personale che svolge attività di farmacovigilanza, sia di aumentare l'organico dedicato alla farmacovigilanza, ma anche in un adeguamento di risorse per quelle funzioni che contribuiscono ad essa in modo significativo. In aggiunta a ciò, le risorse che erano già presenti prima dell'introduzione delle nuove regole, hanno visto aumentare il carico di lavoro, con l'onere di creare nuove procedure per coprire gli aspetti nuovi della legislazione e di aggiornare le procedure esistenti e tutti i contratti con i partner per renderli consoni alle nuove regole.

Risulta pertanto facile intuire come tutto ciò influisca sugli aspetti organizzativi, sulle risorse da dedicare in termini di tempo/uomo e forza lavoro per le società farmaceutiche. In un momento di crisi del lavoro, queste nuove regole vanno contro tendenza e richiedono un investimento significativo nell'organico dell'azienda farmaceutica.