



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza

Angela Del Vecchio
Nunzio Guido Mangano

Rapporto sull'attività ispettiva di Farmacovigilanza

Gennaio 2012 – Dicembre 2012

SOMMARIO

SCOPO DEL PRESENTE RAPPORTO	3
METRICA DELLE DEVIAZIONI	3
Dati complessivi	3
Totale deviazioni per categoria principale.....	5
Deviazioni critiche suddivise per categoria principale.....	6
Analisi delle deviazioni per singola categoria	7
Organizzazione aziendale.....	8
Sistema di qualità e procedure	9
Responsabile del sistema di farmacovigilanza.....	10
Gestione dei casi da segnalazione spontanea	11
Gestione dei casi da letteratura.....	12
Database di farmacovigilanza, sistemi informatici e notifica dei casi	13
Gestione degli PSUR.....	14
Gestione degli stampati e dei documenti di sicurezza	15
Altre deviazioni	16
CONCLUSIONI.....	16
ALLEGATO 1 - METODOLOGIA UTILIZZATA PER CATEGORIZZARE LE DEVIAZIONI	18

SCOPO DEL PRESENTE RAPPORTO

Il presente rapporto fornisce informazioni relative alle ispezioni condotte dall'Ispettorato di Farmacovigilanza dell'AIFA nell'anno 2012.

Vengono mostrati i dati cumulativi sul numero di Titolari di AIC e di sistemi di farmacovigilanza valutati, e alcuni dettagli inerenti gli ambiti del sistema di farmacovigilanza in cui sono state riscontrate con maggiore frequenza deviazioni.

Per la metodologia utilizzata al fine di suddividere in categorie principali e secondarie le deviazioni si rimanda all'allegato 1. Maggiori informazioni sull'organizzazione dell'Ispettorato di farmacovigilanza e sul processo ispettivo possono essere reperite al seguente indirizzo internet <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/ispezioni-di-farmacovigilanza>.

Per eventuali richieste di chiarimento o commenti inerenti questo rapporto è possibile inviare un'e-mail a: ispezioniGVP@aifa.gov.it.

METRICA DELLE DEVIAZIONI

Dati complessivi

Nel periodo 1 gennaio 2012 – 31 dicembre 2012 sono state effettuate complessivamente 16 ispezioni, di cui 12 di routine, 2 su richiesta del CHMP dell'EMA e 2 inerenti studi PASS¹. Delle ispezioni che hanno valutato i sistemi di farmacovigilanza aziendali, 10 hanno preso in esame il sistema di una casa madre, 4 il sistema di un'affiliata.

Dall'elaborazione del presente rapporto sono state escluse le deviazioni riscontrate nel corso delle 2 ispezioni EMA, condotte all'estero congiuntamente con Ispettorati di altri Paesi UE, e quelle relative alle 2 ispezioni dirette alla valutazione delle modalità di conduzione degli studi PASS.

I dati di seguito mostrati si riferiscono esclusivamente alle deviazioni riscontrate nel corso delle 12 ispezioni di routine effettuate nel 2012 ai sistemi di farmacovigilanza di titolari di AIC operanti in Italia. Poiché più titolari AIC possono condividere il medesimo sistema di farmacovigilanza, le 12 ispezioni prese in considerazione hanno coinvolto complessivamente 23 titolari di AIC.

4 delle 12 ispezioni erano re-ispezioni volte principalmente alla verifica dello stato di implementazione delle azioni correttive concordate con l'azienda per risolvere deviazioni identificate nel corso di precedenti ispezioni.

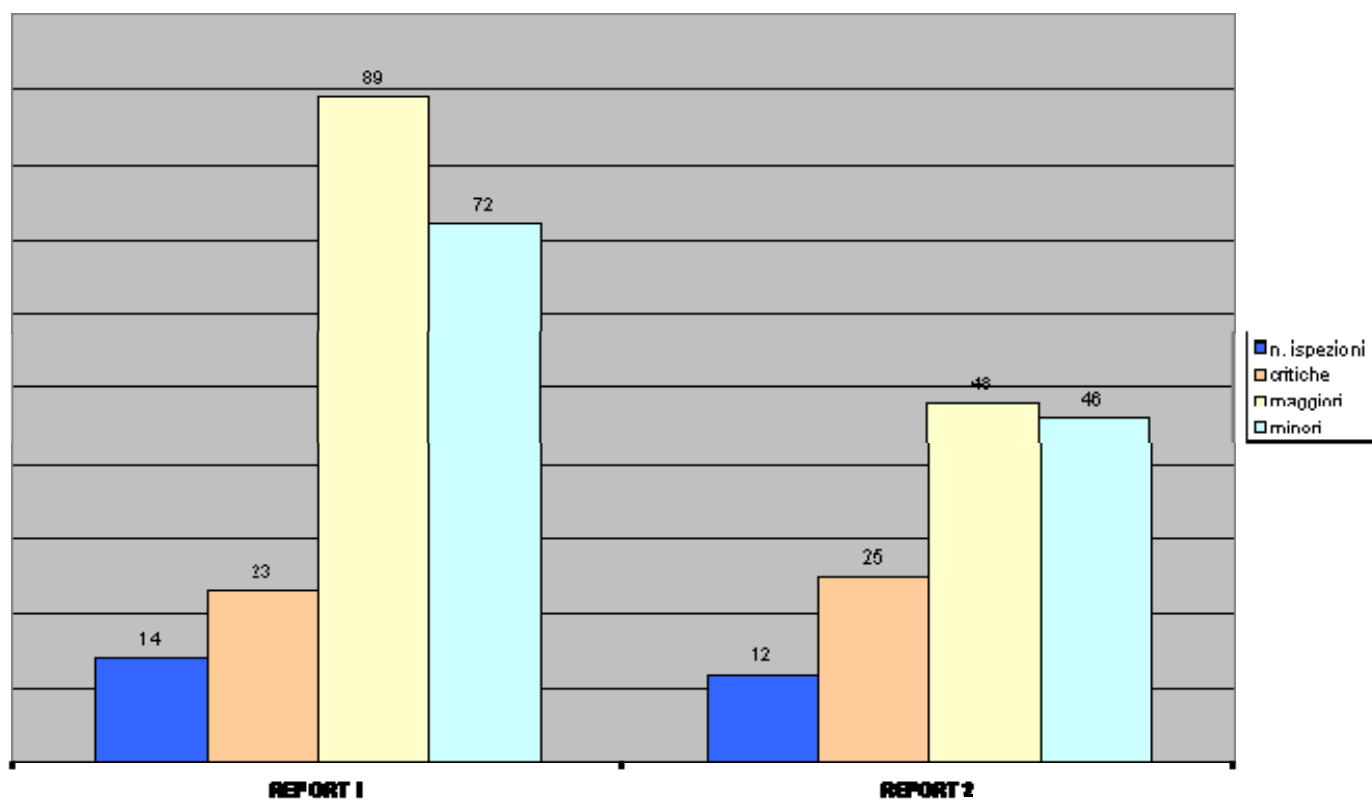
¹ Studi promossi da industrie farmaceutiche che hanno come fine la valutazione e la quantificazione di rischi associati ad un farmaco autorizzato e che sono condotti secondo le condizioni di tale autorizzazione.

Nel periodo di riferimento sono state riportate complessivamente 119 deviazioni suddivise in:

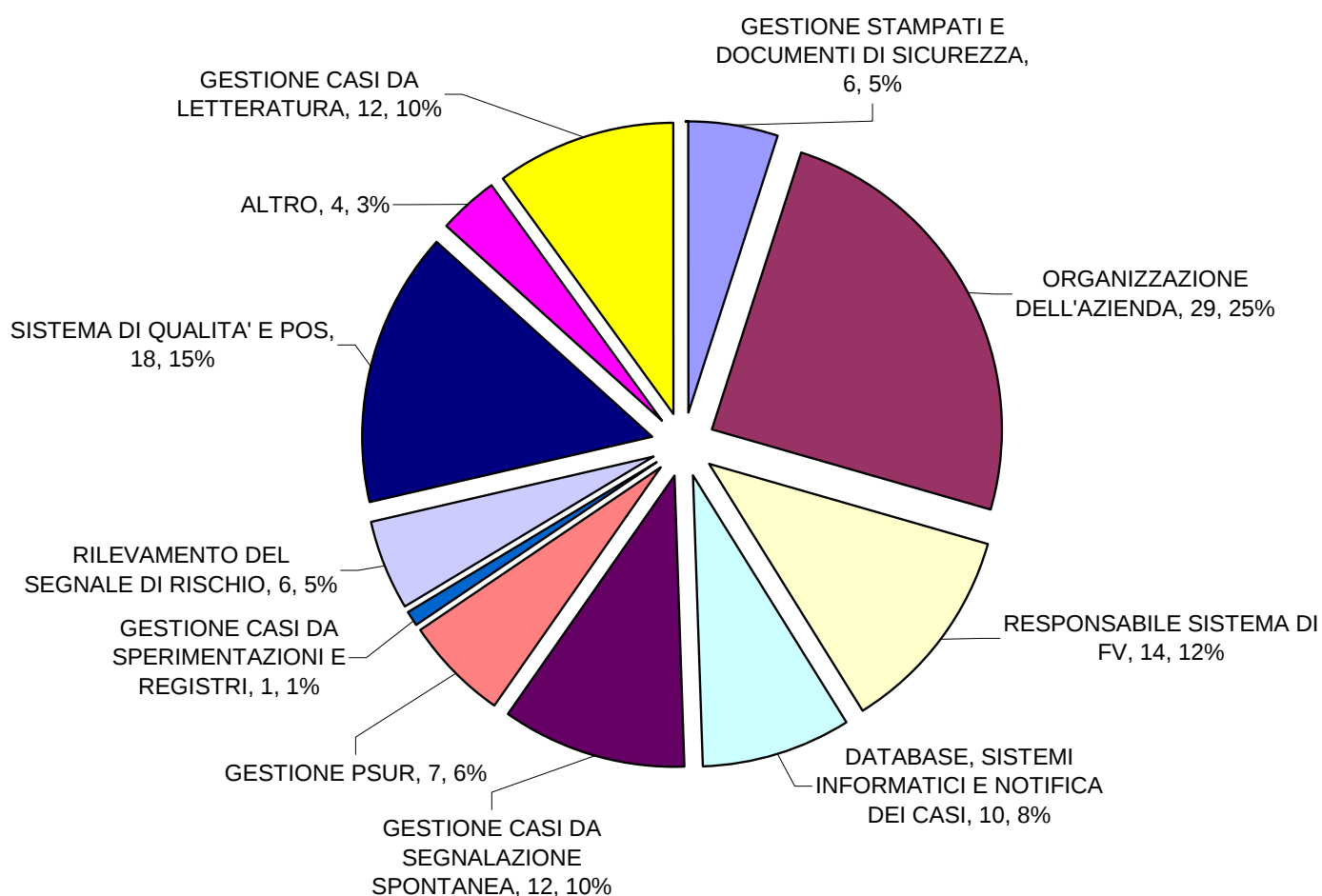
Critiche	25
Maggiori	48
Minori	46

Il grafico sottostante mostra le differenze nel numero di deviazioni riportate nel presente Rapporto (periodo gennaio 2012 – dicembre 2012) rispetto a quelle riportate nel Rapporto n. 1 (periodo aprile 2010 – dicembre 2011).

Confronto rapporto anni 2010-2011/2012

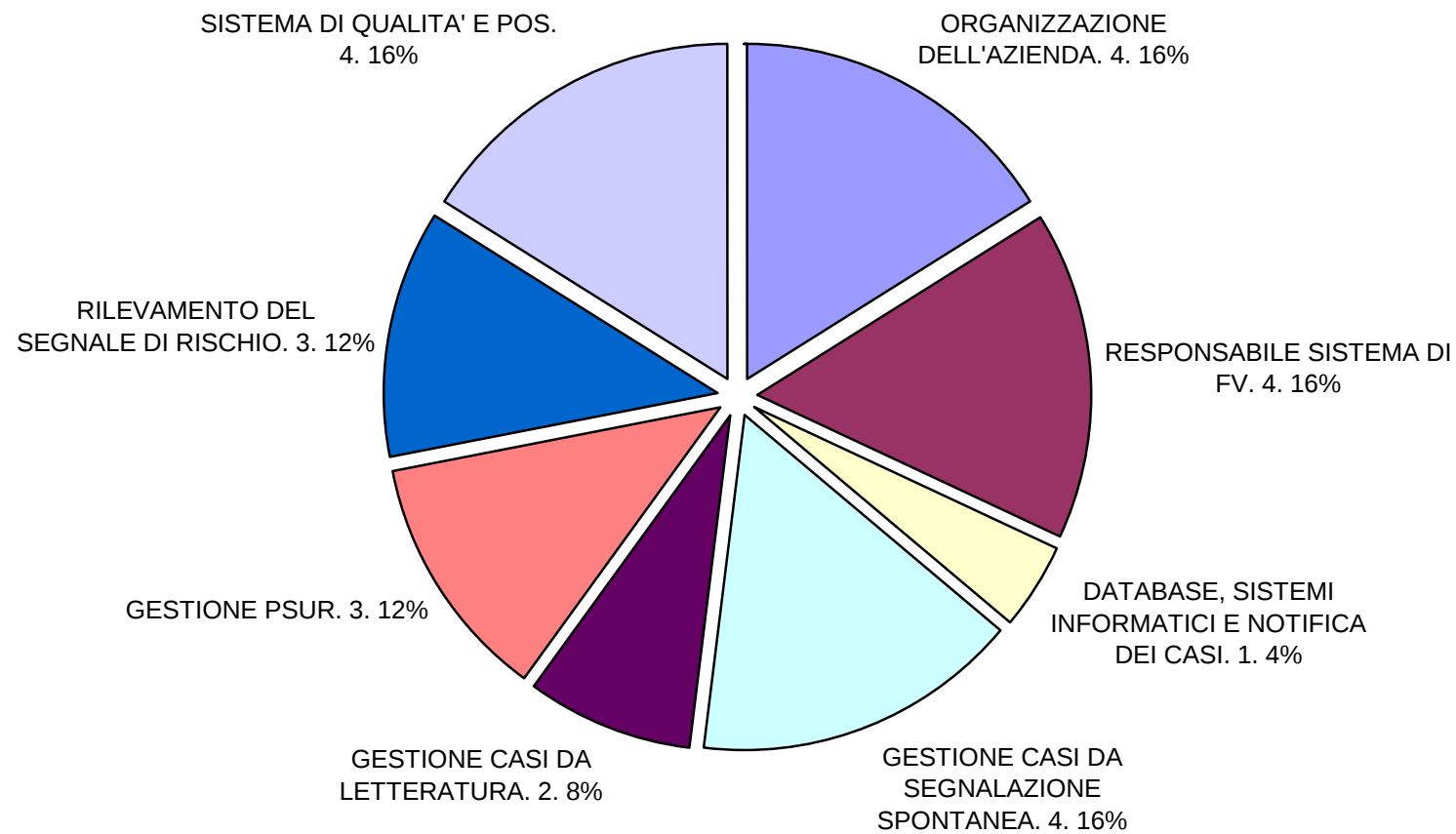


Totale deviazioni per categoria principale



Il grafico mostra gli ambiti principali del sistema di farmacovigilanza in cui sono state riscontrate le deviazioni. Si riferisce a tutte le deviazioni (critiche, maggiori e minori) riscontrate in corso di ispezione nel 2012.

Deviazioni critiche suddivise per categoria principale



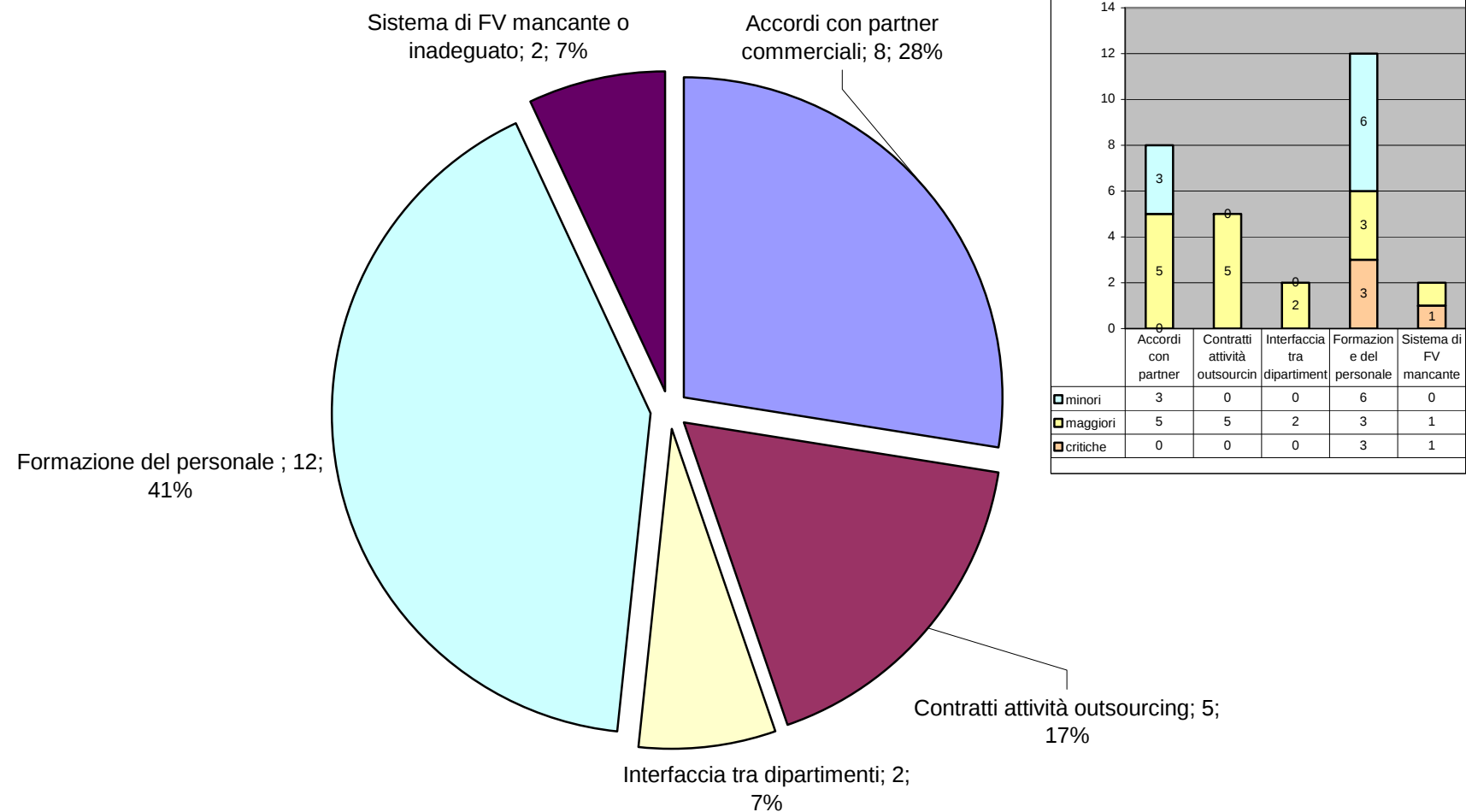
Il grafico mostra gli ambiti principali del sistema di farmacovigilanza in cui sono state osservate deviazioni critiche nel corso delle ispezioni di routine condotte nel 2012..

Analisi delle deviazioni per singola categoria

Nelle pagine seguenti sono riportate, secondo la suddivisione nelle 11 categorie principali definite nell'allegato 1, le deviazioni riscontrate nei sistemi di farmacovigilanza delle aziende titolari di AIC ispezionate nel periodo gennaio 2012 - dicembre 2012.

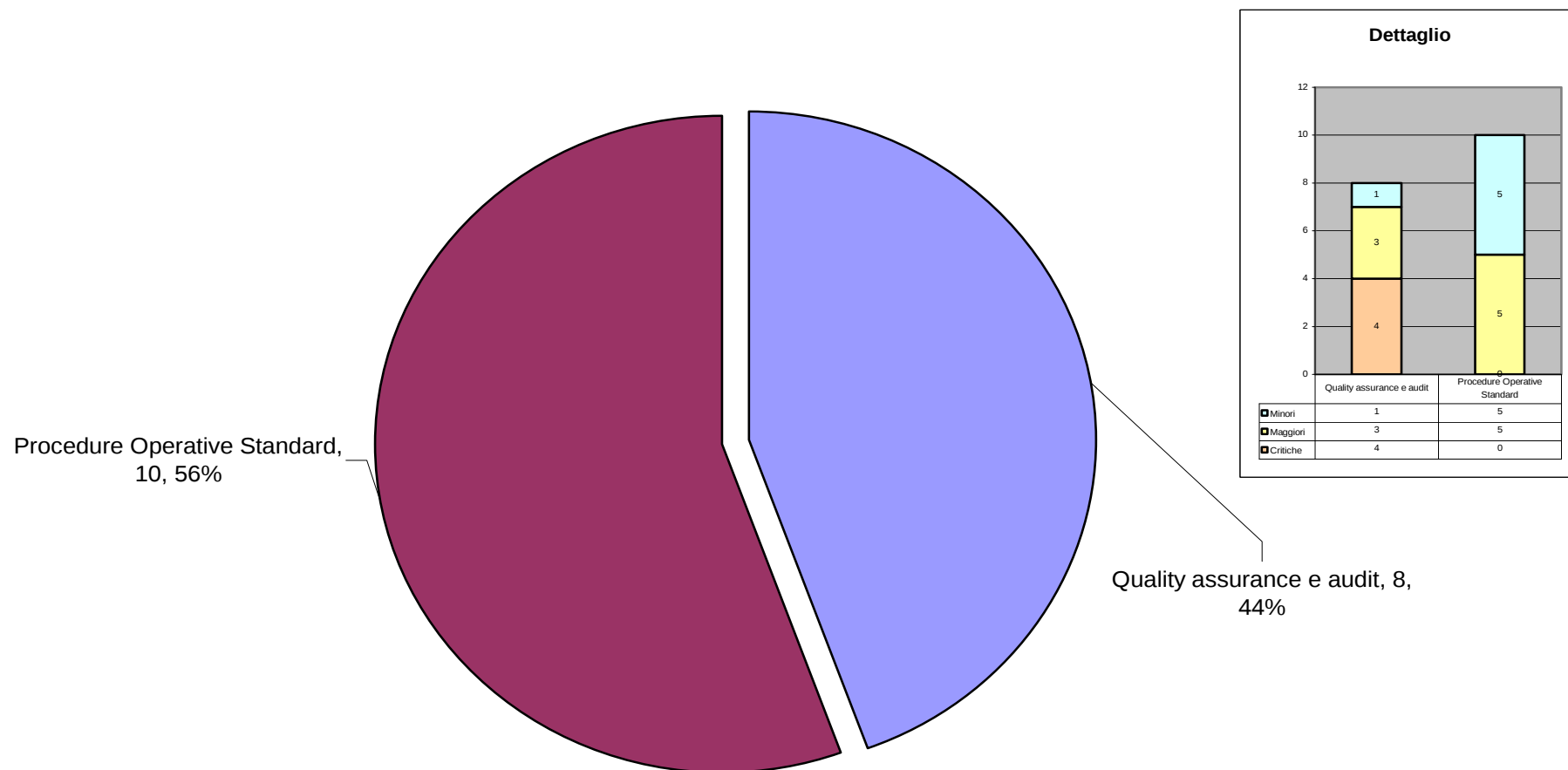
Per ogni categoria principale viene mostrato il numero complessivo di deviazioni riscontrate in ogni specifico ambito del sistema di farmacovigilanza; in alcuni casi vengono riportati in specifici box anche ulteriori dettagli sul numero di deviazioni critiche (in arancione), maggiori (in giallo) e minori (in azzurro).

Organizzazione aziendale



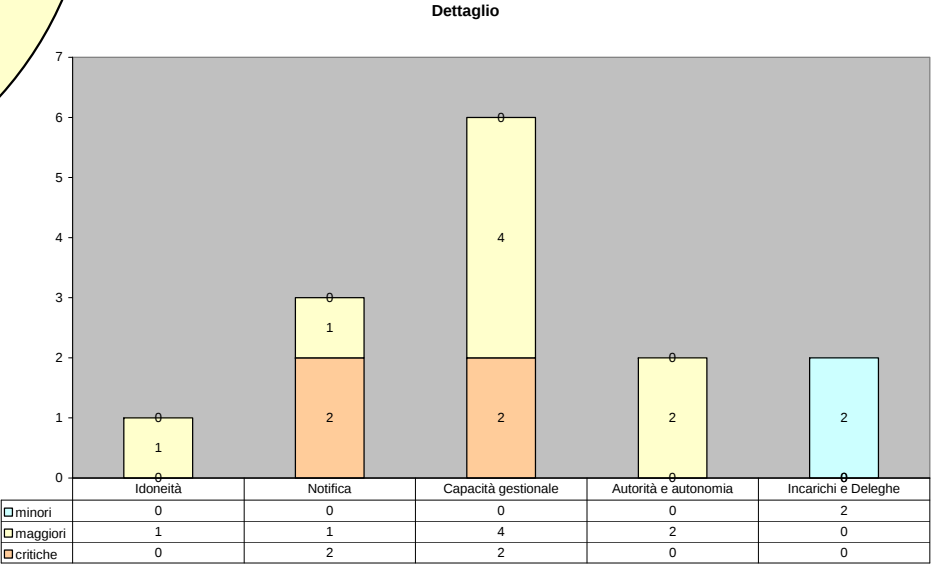
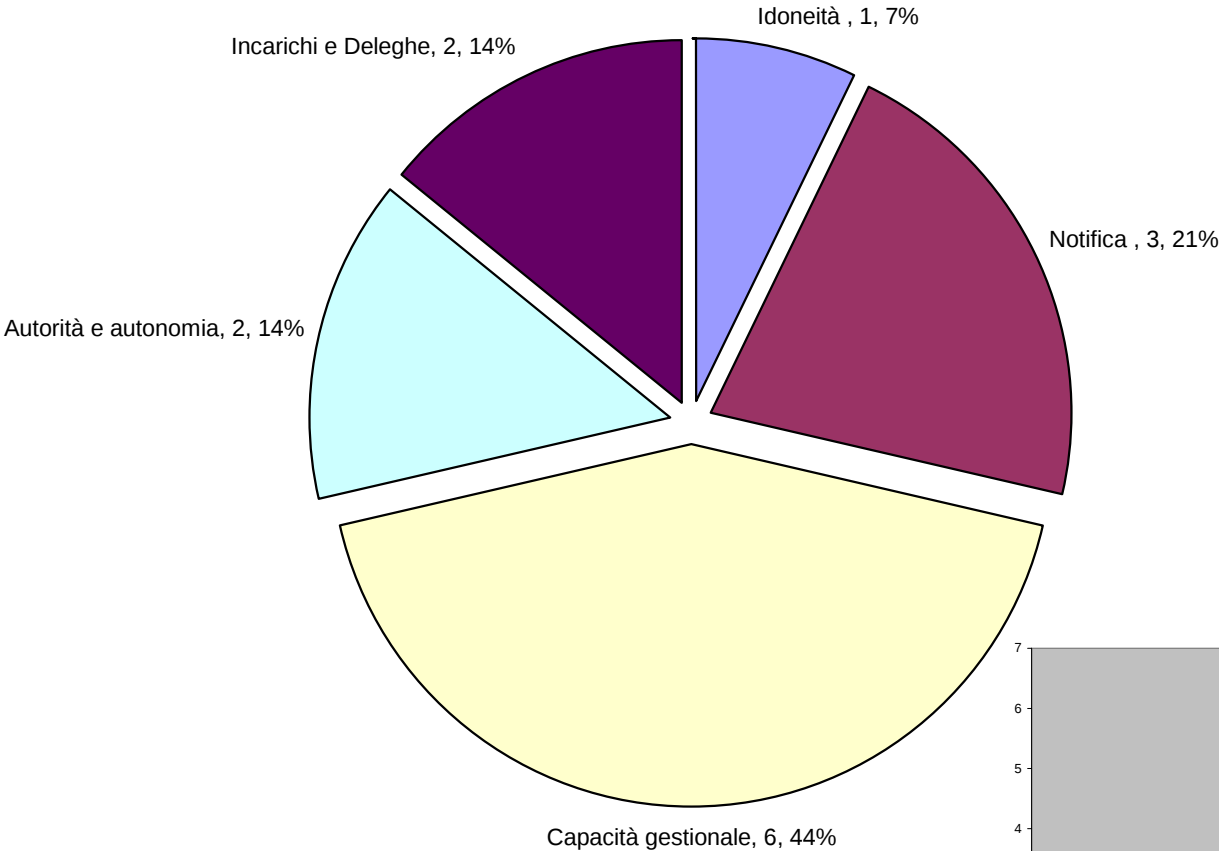
Si fa presente come la mancanza, o la grave inadeguatezza del sistema di farmacovigilanza, implichi criticità in tutte le attività di farmacovigilanza che non vengono ulteriormente riportate.

Sistema di qualità e procedure

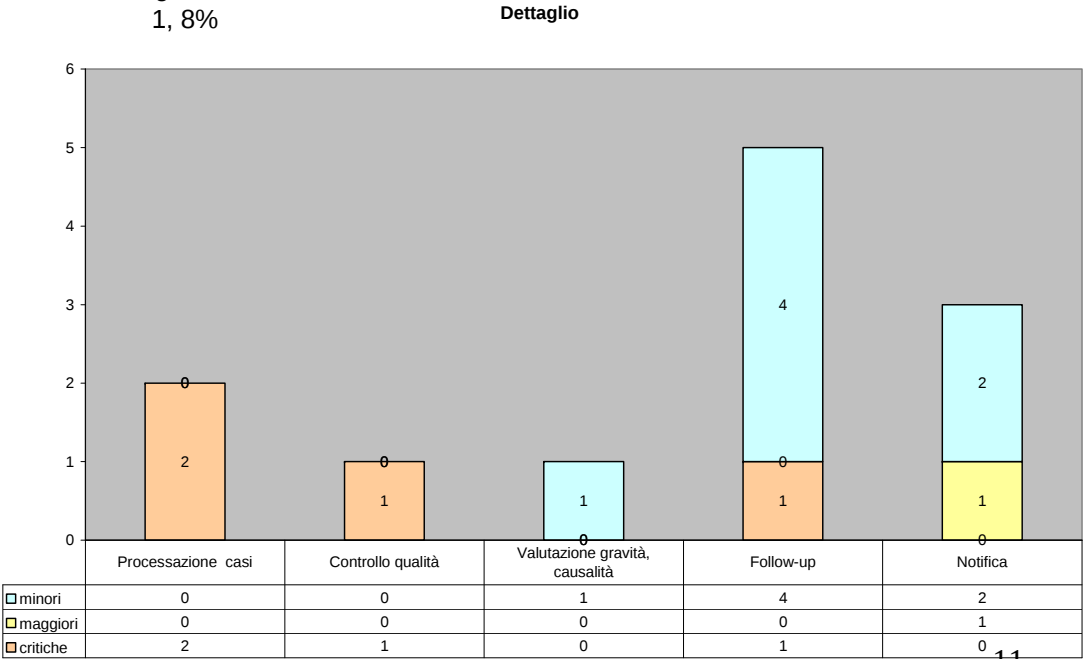
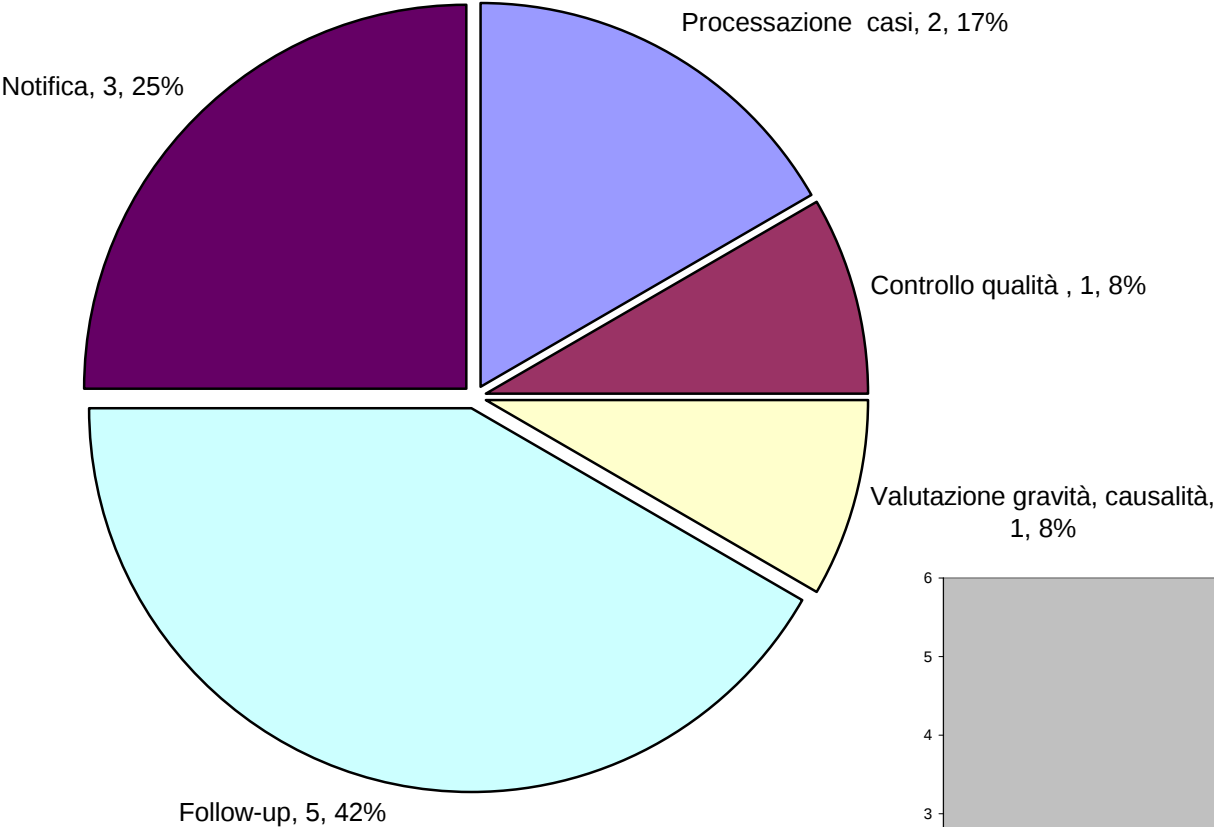


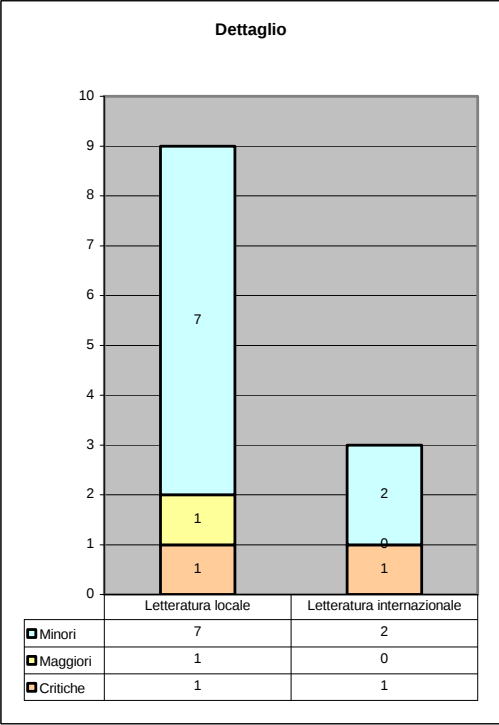
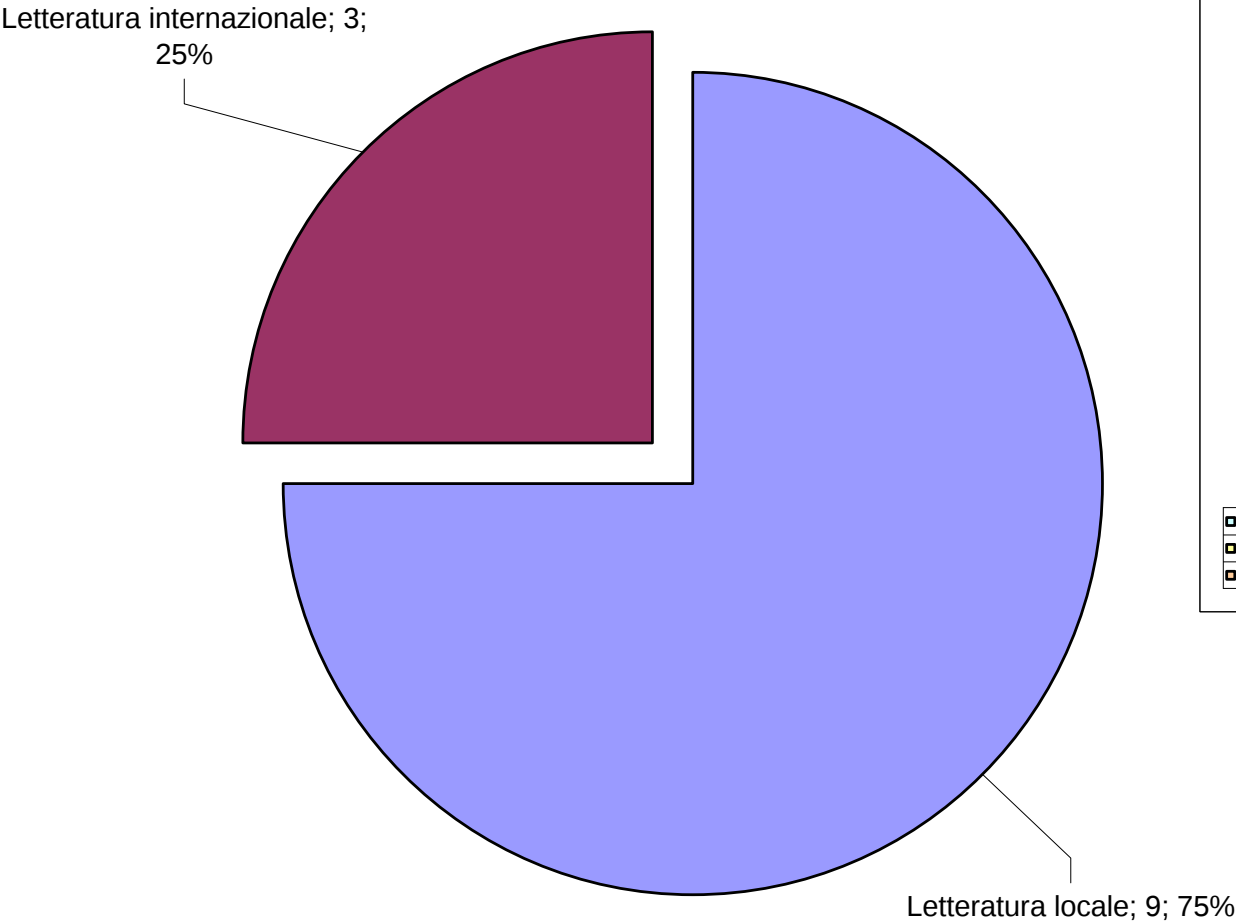
Si ricorda che nel mese di luglio 2012 è entrata in vigore la GVP modulo I che ha introdotto importanti novità rispetto al Volume 9A in merito alle attività di audit e quality assurance.

Responsabile del sistema di farmacovigilanza

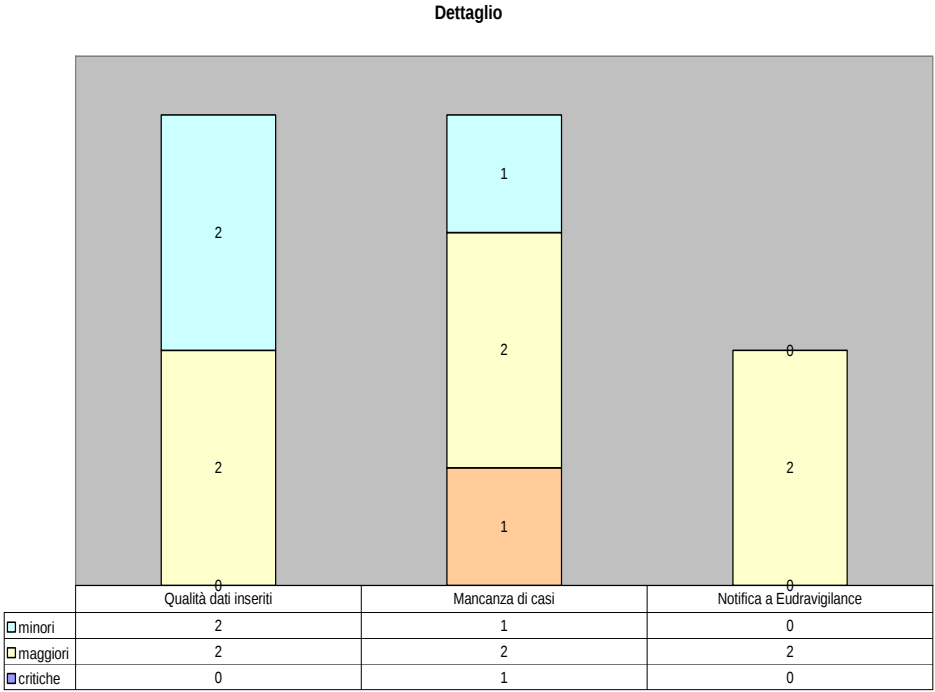
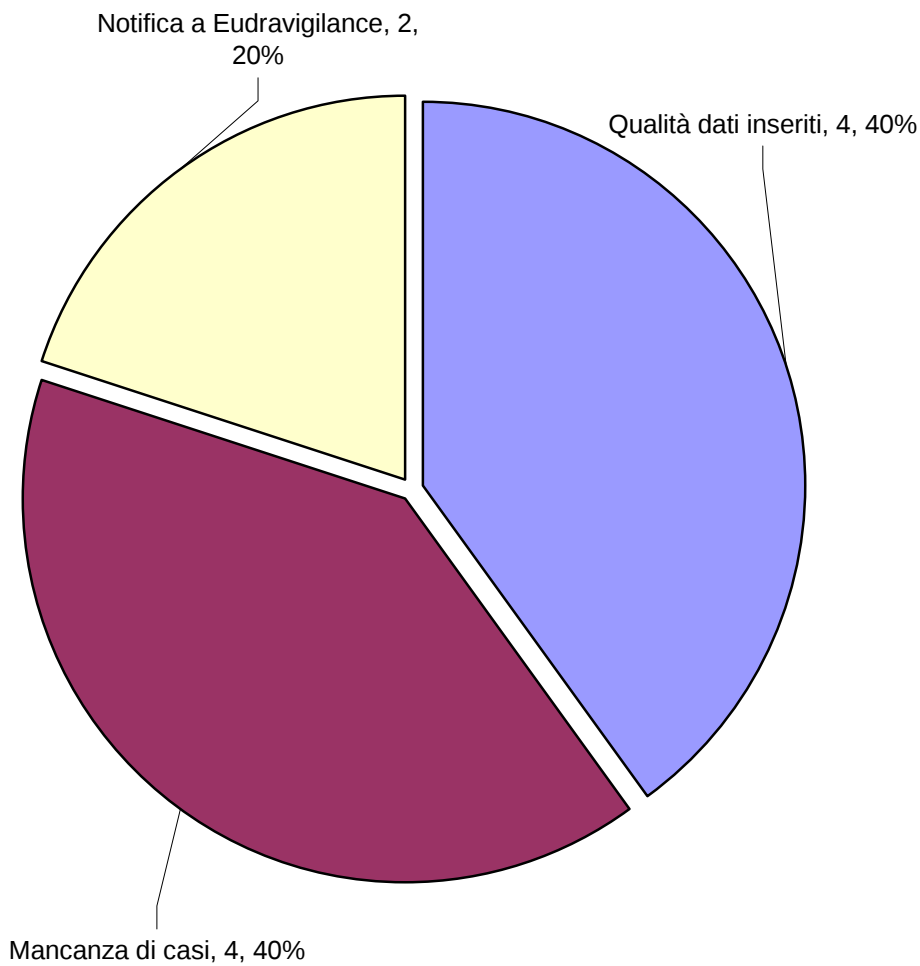


Gestione dei casi da segnalazione spontanea

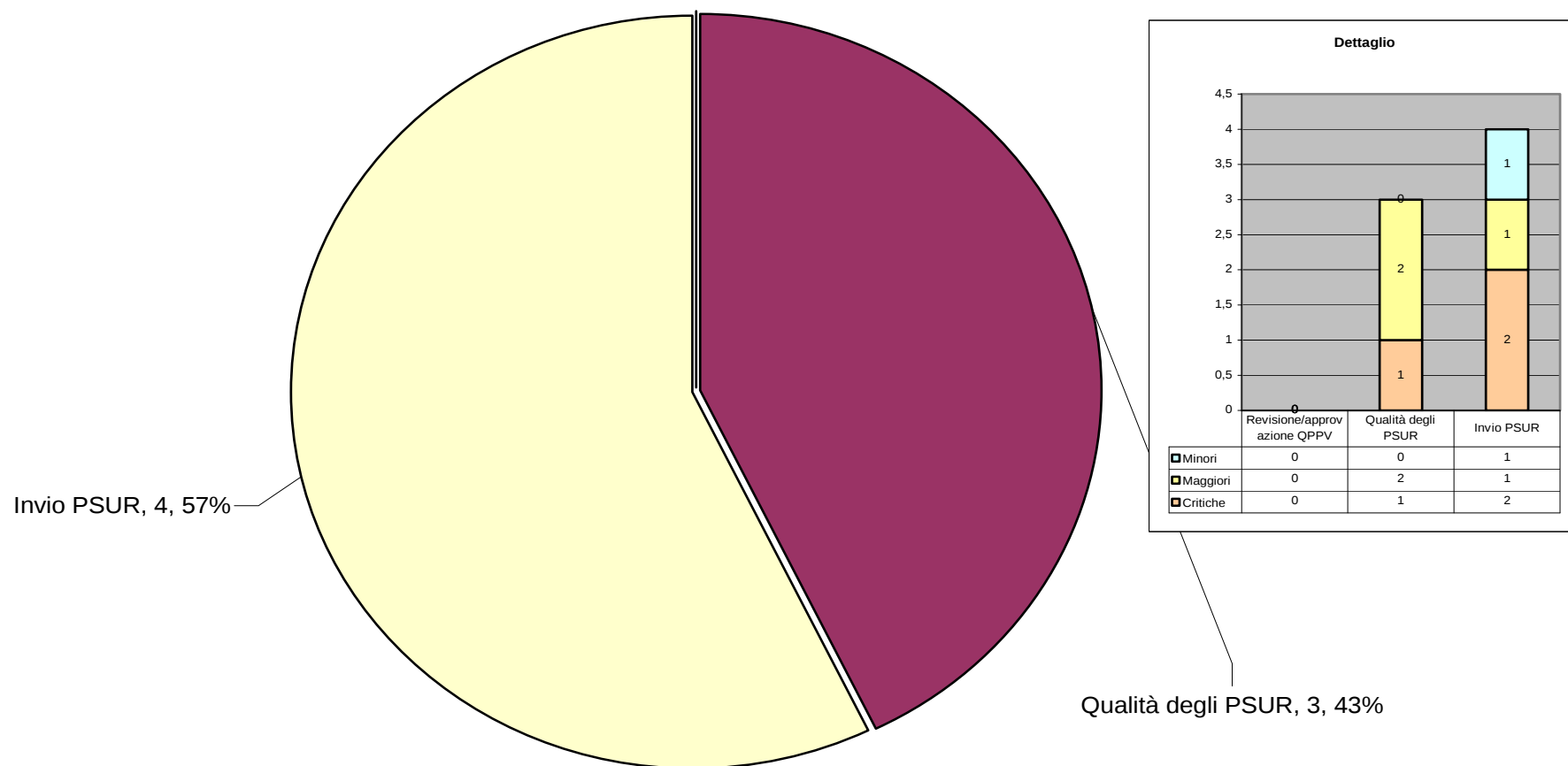




Database di farmacovigilanza, sistemi informatici e notifica dei casi

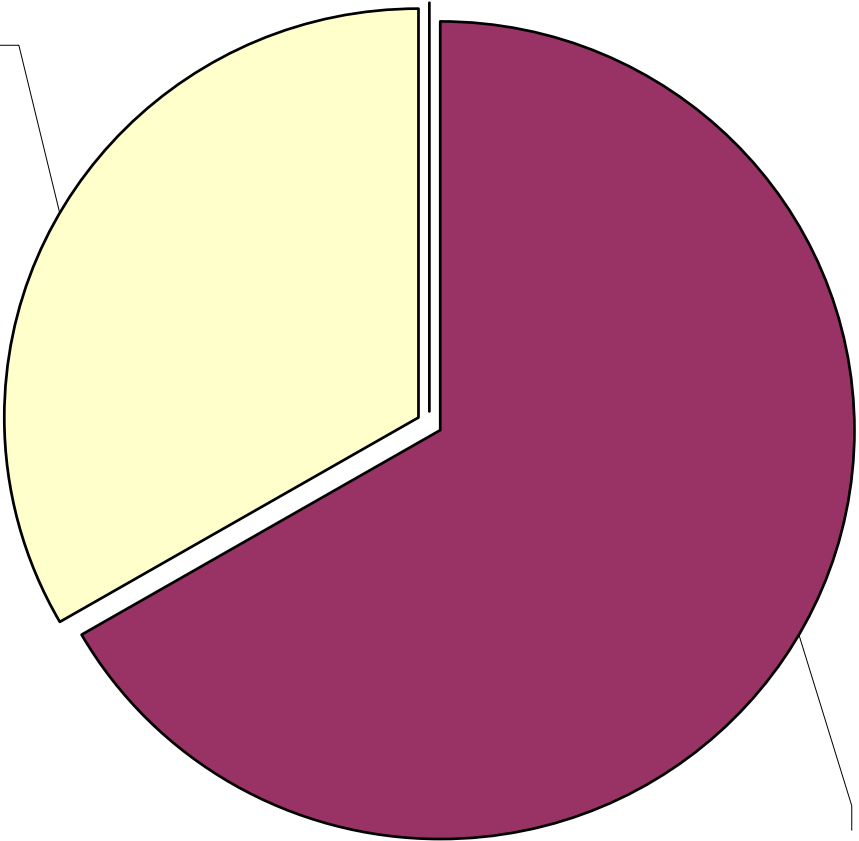


La mancanza di casi nel database di farmacovigilanza viene considerata critica anche sulla base del loro numero e della mancata notifica a Eudravigilance.

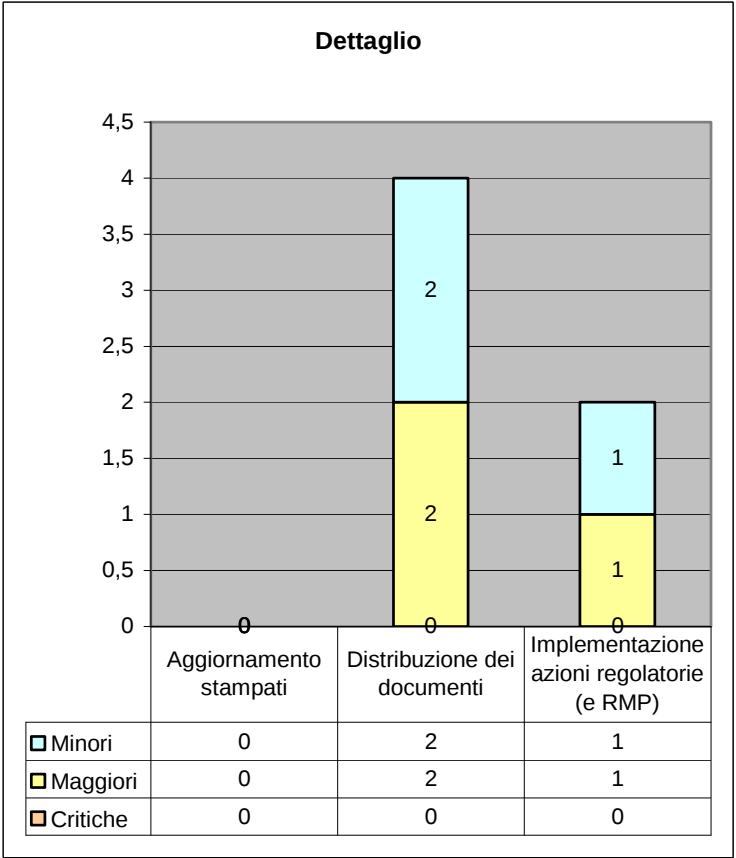


Gli ispettori valutano l'invio degli PSUR secondo le tempistiche previste. Qualora l'azienda non avesse inviato qualche PSUR all'Autorità Competente, e non ne abbia data successiva comunicazione all'AIFA, la deviazione viene considerata una grave infrazione alle normative vigenti.

Implementazione azioni
regolatorie (e RMP), 2, 33%



Distribuzione dei documenti, 4,
67%



Altre deviazioni

Oltre a quanto riportato nei grafici, nel periodo preso in esame sono state riscontrate 6 deviazioni inerenti l'analisi del segnale; 3 di queste deviazioni sono state considerate critiche perché il sistema di farmacovigilanza aziendale non forniva garanzie che l'attività venisse effettivamente svolta con modalità adeguate e con una periodicità diversa da quella prevista per la produzione degli PSUR.

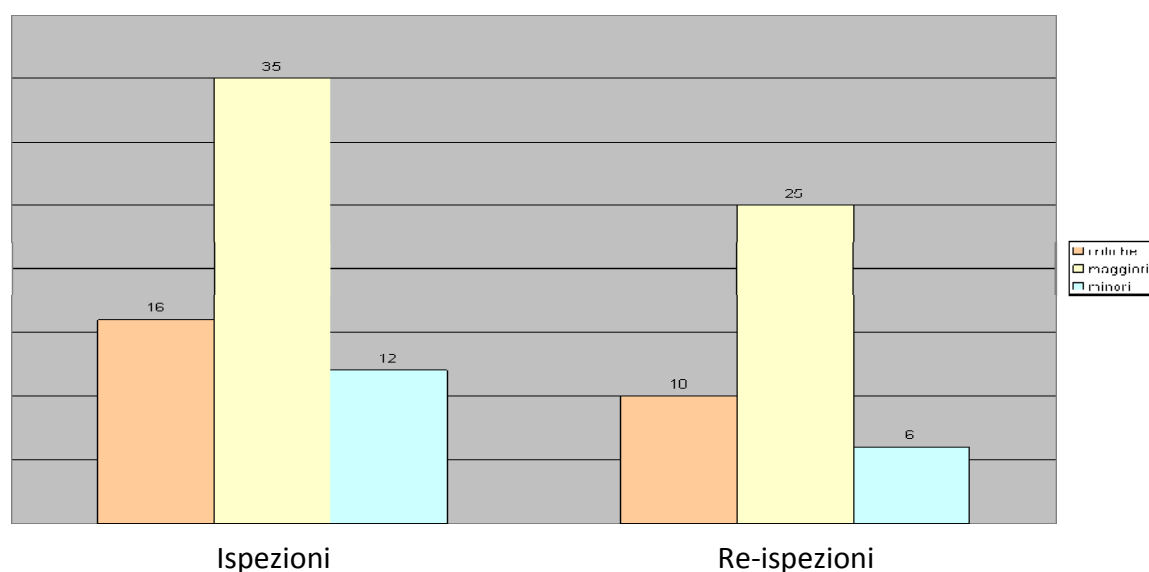
Nel periodo preso in esame (gennaio 2012 – dicembre 2012) sono state individuate anche una deviazione maggiore relativa alla gestione delle SUSAR e 4 deviazioni minori, di cui 3 relative al rispetto delle normative sulla privacy ed 1 relativa all'organizzazione degli archivi.

CONCLUSIONI

Come prevedibile, quanto esposto in questo documento non appare significativamente dissimile da quanto presentato nel primo rapporto sull'attività ispettiva di farmacovigilanza pubblicato a maggio del 2012 e relativo al periodo aprile 2010 – dicembre 2011 (ovviamente, bisogna tenere conto del differente periodo di tempo preso in considerazione nei due Rapporti). Comunque, la casistica complessiva delle deviazioni riscontrate permette adesso di delineare con maggiore accuratezza gli ambiti del sistema di farmacovigilanza in cui si possono riscontrare più frequentemente deviazioni.

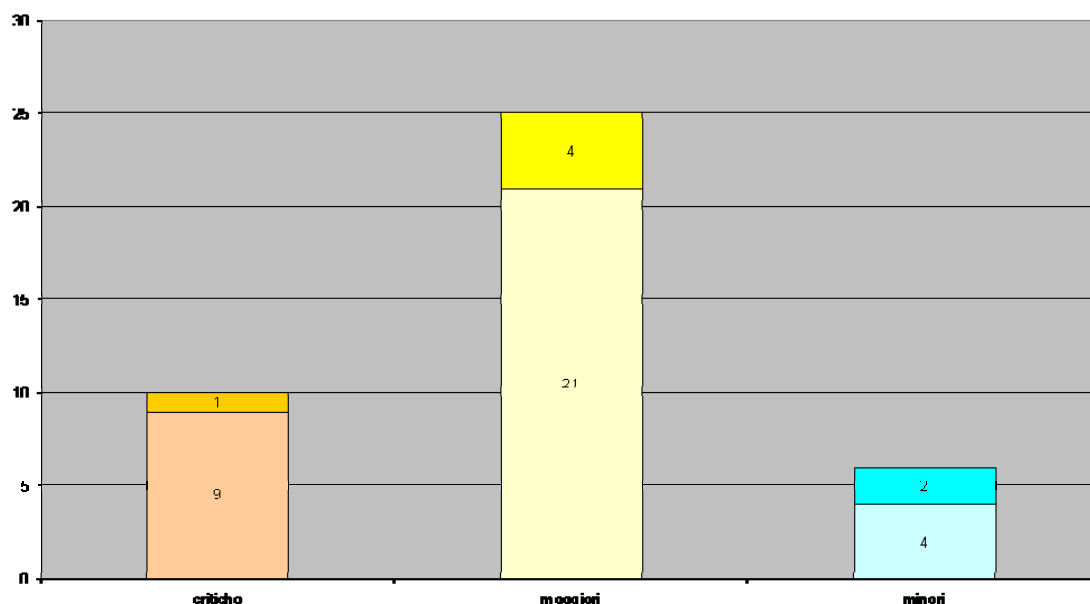
Rispetto al passato è stato anche possibile ottenere una prima valutazione dell'impatto che hanno avuto le ispezioni sul sistema di farmacovigilanza delle aziende. Infatti, come detto all'inizio di questo documento (cfr. paragrafo "Metrica delle deviazioni"), alcune delle ispezioni di routine effettuate erano re-ispezioni, ovvero si trattava di "seconde visite" finalizzate principalmente a valutare lo stato di attuazione delle azioni correttive concordate con l'azienda per risolvere le problematiche riscontrate precedentemente dall'Ispettorato di Farmacovigilanza.

Il grafico seguente mette a confronto il numero di deviazioni riscontrato in corso di ispezione e di re-ispezione.



Il permanere di un elevato numero di deviazioni in corso di re-ispezione è dovuto principalmente a due fattori: da un lato perché l'azienda non aveva ancora provveduto a rimuoverle, dall'altro perché gli ispettori hanno individuato l'esistenza di ulteriori deviazioni che non erano emerse durante la prima visita ispettiva.

Di seguito viene mostrato, con un colore più marcato, il numero di nuove deviazioni riscontrate nel corso delle re-ispezioni.



Per il prossimo futuro ci si aspetta che alcuni cambiamenti inerenti l'attività ispettiva si ripercuotano sul numero delle deviazioni complessivo e sugli ambiti in cui queste vengono maggiormente identificate. In particolare, ci si riferisce alle seguenti novità:

1. aggiornamento della normativa inerente la farmacovigilanza e completa implementazione delle GVP;
2. disponibilità In AIFA di nuovi strumenti informatici per la valutazione delle attività di farmacovigilanza delle aziende titolari di AIC (ad es., banca dati degli stampati);
3. maggiore numero di ispettori dedicati alla valutazione dei sistemi di farmacovigilanza aziendali, conseguente anche all'istituzione di un unico "Ufficio per le Attività ispettive GCP e di Farmacovigilanza".

ALLEGATO 1 - METODOLOGIA UTILIZZATA PER CATEGORIZZARE LE DEVIAZIONI

Nel verbale ispettivo inviato al MAH le deviazioni sono classificate in critiche, maggiori e minori, secondo quanto concordato nell'ambito dell'Unione Europea:

- Critiche: deficienze nei sistemi, pratiche o processi di farmacovigilanza che influiscono negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che comportino un rischio potenziale per la salute pubblica. Grave inottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida.
- Maggiori: 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. Inottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida.
- Minori: 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.

Al fine di elaborare il seguente rapporto si è proceduto ad una ulteriore categorizzazione delle deviazioni in base all'ambito del sistema di farmacovigilanza aziendale in cui sono state riscontrate. Questo ha comportato il riesame di tutti i verbali relativi alle ispezioni effettuate nel periodo di riferimento e la ripartizione delle deviazioni in categorie principali e secondarie.

Le categorie che definiscono gli ambiti in cui possono riscontrarsi le deviazioni sono state stabilite sulla base dei dettami della normativa e delle linee guida vigenti in materia. La categorizzazione delle deviazioni è stata anche messa a confronto con simili categorizzazioni predisposte dall'EMA e da altri Paesi UE tenendo comunque conto delle peculiarità proprie derivanti dalla normativa italiana.

Le possibili deviazioni riscontrabili in corso di ispezione sono state raggruppate in 11 categorie principali, a seconda degli ambiti in cui possono presentarsi all'interno del sistema di farmacovigilanza aziendale messo a punto dal titolare di AIC. Le categorie principali individuate sono:

- 1 Organizzazione dell'Azienda
- 2 Sistema di qualità e procedure
- 3 Responsabile del sistema di farmacovigilanza
- 4 Gestione dei casi da segnalazione spontanea
- 5 Gestione casi da letteratura
- 6 Gestione casi da sperimentazione e registri
- 7 Database, sistemi informatici e notifica dei casi
- 8 Rilevamento del segnale di rischio
- 9 Gestione degli PSUR
- 10 Gestione degli stampati e dei documenti di sicurezza
- 11 Altro.

Per ognuna di queste categorie principali sono state definite ulteriori sottocategorie che vengono riportate in tabella.

La metrica delle deviazioni è stata effettuata esclusivamente sulle deviazioni riscontrate nel corso dell'attività ispettiva condotta in Italia nel corso del periodo di riferimento. Sono stati quindi passati in rassegna i verbali relativi alle ispezioni effettuate in Italia, mentre sono stati esclusi quelli inerenti le ispezioni condotte all'estero congiuntamente ad ispettorati di altri Paesi UE. Nel caso in cui più deviazioni fossero state riportate nel verbale come unica deviazione, queste sono state scorporate in maniera da mostrare nei grafici specifici delle sottocategorie dati maggiormente corrispondenti a quanto osservato nel corso delle ispezioni.

Ambiti del sistema di farmacovigilanza in cui possono riscontrarsi deviazioni con maggiore frequenza

1. ORGANIZZAZIONE DELL'AZIENDA 1.1 Accordi con casa madre/partner commerciali inerenti lo scambio di informazioni di sicurezza 1.2 Contratti con aziende o consulenti per la gestione in outsourcing di attività di farmacovigilanza 1.3 Scambio di informazioni e connessione tra dipartimenti aziendali per le attività di farmacovigilanza 1.4 Formazione del personale 1.5 Appropriatelyzza del sistema di farmacovigilanza 1.6 Raccolta delle informazioni di farmacovigilanza in un unico luogo nella UE
2. SISTEMA DI QUALITA' E POS 2.1 Quality Assurance e conduzione audit 2.2 Procedure operative standard (POS)
3. QPPV / RESPONSABILE DEL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA 3.1 Idoneità 3.2 Segnalazione alle Autorità Competenti delle informazioni inerenti la QPPV 3.3 Capacità gestionale 3.4 Autorità e autonomia 3.5 Disponibilità di personale qualificato dal punto di vista medico 3.6 Incarichi e Deleghe
4. GESTIONE CASI SEGNALAZIONE SPONTANEA 4.1 Presa in carico di tutti i casi di ADR processabili 4.2 Modalità di controllo della qualità nella gestione dei casi 4.3 Valutazione medica dei casi 4.4 Valutazione di gravità, causalità, <i>expectedness</i> 4.5 Follow-up e richiesta aggiornamenti 4.6 Rispetto della tempistica di notifica dei casi
5. GESTIONE CASI DA LETTERATURA 5.1 Screening e notifica letteratura locale 5.2 Screening e notifica letteratura internazionale

6. GESTIONE CASI DA SPERIMENTAZIONI E REGISTRI 6.1 Gestione delle SUSAR 6.2 Gestione degli eventi avversi non seri 6.3 Riconciliazione tra IB e SPC 6.4 Riconciliazione tra database dei clinical trial e database della farmacovigilanza 6.5 Gestione ADR provenienti da registri, studi non interventistici, programmi di supporto al paziente
7. DATABASE, SISTEMI INFORMATICI E NOTIFICA DEI CASI 7.1 Data entry, migrazione o riconciliazione 7.2 Mancanza di casi nel database 7.3 Validazione degli strumenti informatici 7.4 Salvaguardia dei dati 7.5 Notifica dei casi tramite Eudravigilance
8. RILEVAMENTO DEL SEGNALE DI RISCHIO 8.1 Analisi segnale di rischio 8.2 Sistemi decisionali in caso di identificazione di un segnale di rischio 8.3 Azioni di comunicazione e gestione del rischio
9. GESTIONE DEGLI PSUR 9.1 Revisione/approvazione dello PSUR da parte della QPPV 9.2 Modalità di gestione e qualità degli PSUR 9.3 Invio degli PSUR alle autorità competenti
10. GESTIONE DEGLI STAMPATI E DEI DOCUMENTI DI SICUREZZA 10.1 Aggiornamento e armonizzazione dei documenti di sicurezza 10.2 Distribuzione dei documenti di sicurezza aggiornati 10.3 Implementazione di azioni richieste da autorità competenti
11. ALTRO 11.1 Organizzazione archivi 11.2 Rispetto normative sulla privacy 11.3 DDPS e comunicazione variazioni