

La nuova legislazione sulla Farmacovigilanza

Il PSMF – Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza

Gian Nicola Castiglione - Chiesi Farmaceutici S.p.A., GdL Farmacovigilanza Farindustria

Auditorium Confindustria
Roma, 13 settembre 2012



FARMINDUSTRIA

Riferimenti normativi

- Regolamento (UE) n. 1235/2010
- Direttiva 2010/84/UE
- Regolamento di esecuzione n. 520/2012
- Guideline on good pharmacovigilance practice, Module II – Pharmacovigilance system master file
- Q&A on transitional arrangements (July 2012)
- Q&A on practical transitional measures for the implementation of the pharmacovigilance legislation (July 2012)



Definizioni

Sistema di Farmacovigilanza

Un sistema di controllo e di segnalazione usato dal titolare di AIC e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità elencate nel titolo IX, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischio/beneficio

Documento di riferimento del sistema di Farmacovigilanza

Una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza usato dal titolare di AIC in relazione ad uno o più medicinali autorizzati (Direttiva 2010/84/EC)

Fascicolo di riferimento del sistema di FV (Regolamento di Esecuzione n. 520/2012, Capo 1)

Pharmacovigilance System
Master File (PSMF)



Dalla legislazione vigente sul Fascicolo di riferimento del Sistema di Farmacovigilanza

- DDPS non piú richiesto
- Riassunto del sistema di farmacovigilanza per tutte le nuove AIC
- PSMF & allegati mantenuti dal titolare di AIC
- Accessibile alle autorità regolatorie
- Verso la semplificazione
- Locazione nella UE
- Registrazione in Eudravigilance
- Applicabile a tutti i prodotti autorizzati in UE, senza distinguo tra i tipi di procedura di registrazione
- Notifica degli aggiornamenti alla QPPV, quando applicabile
- Riferimento per le ispezioni di farmacovigilanza e per un supporto nella valutazione del rischio
- Necessità di una procedura globale che descriva i processi di mantenimento e aggiornamento



PSMF

Fornisce una disamina dello stato attuale del sistema globale di farmacovigilanza

Un PSMF o più PSMF?

Il titolare di AIC può, se del caso, utilizzare distinti sistemi di farmacovigilanza per le diverse categorie di medicinali. Ciascuno di tali sistemi sarà descritto in un distinto PSMF



Locazione del PSMF

- Luogo dell'Unione Economica Europea in cui sono svolte le principali attività di farmacovigilanza del titolare di AIC, o dove opera la QPPV



- Dettagli circa la locazione dovranno essere inseriti nell'extended Eudravigilance Medicinal Product Dictionary (XEVMPD)
 - Eventuali variazioni dovranno essere notificate ad EMA per l'aggiornamento del XEVMPD e del portale dell'agenzia

Obiettivo

- Gestire e migliorare costantemente il sistema di farmacovigilanza
- Permettere al Titolare di AIC e alla QPPV di
 - garantire l'operatività del sistema di farmacovigilanza in linea con i requisiti regolatori
 - tenere sotto controllo la compliance rispetto al sistema
 - ottenere informazioni sulle carenze del sistema, o la mancanza di aderenza (non-compliance) alle richieste di legge
 - monitorare i rischi e le deficienze nella conduzione di aspetti specifici di farmacovigilanza



Verso la semplificazione

- Non piú il DDPS con la domanda di AIC
 - L'Applicant dovr  presentare nel modulo 1.8.1 il Riassunto del sistema di farmacovigilanza, che include i seguenti elementi:
 - Conferma che l'Applicant ha a sua disposizione una QPPV
 - Stati Membri in cui la QPPV risiede e svolge i suoi compiti
 - Dettagli dei contatti della QPPV
 - Dichiarazione firmata dall' Applicant che attesti che il richiedente ha i mezzi necessari per svolgere compiti e responsabilit  di farmacovigilanza
 - Riferimento al luogo dove viene conservato il PSMF per quel prodotto
 - Se disponibile, il numero (EVCODE) assegnato al PSMF via XEVMDP (*)
 - Eventuali modifiche al PSMF saranno inoltrate all'autorit  competente, solo su richiesta
- ☺ Significativa riduzione del numero di variazioni che saranno limitate alle informazioni riportate nel Riassunto del sistema di farmacovigilanza

(*) XEVMPD: extended Eudravigilance Medicinal Product Dictionary; Q&A on practical transition measures (question n. 2.3)



Struttura del PSMF



Le informazioni contenute nel PSMF devono essere precise, succinte e devono rispecchiare il sistema di farmacovigilanza in atto

Sezioni

1. QPPV (responsabilità, back-up, attività delegate, dettagli di contatto, persona locale di contatto per la FV)
2. Struttura organizzativa del Titolare di AIC e siti dove vengono svolte le attività di FV
3. Fonte dei dati di sicurezza
4. Sistemi computerizzati e database
5. Processi e gestione dei dati di FV
6. Prestazione (*performance*) del sistema di FV
7. Sistema di Qualità (procedure, addestramento e audit)

Allegati (Liste)

- Prodotti registrati dal Titolare di AIC in EU e inclusi nel PSMF
- Piani di azione (*policies*), POS e istruzioni di lavoro
- Contratti per le attività delegate, con relativi prodotti e territori
- Compiti delegati dalla QPPV
- Audit effettuati negli ultimi 5 anni e programma di audit
- Indicatori di prestazione (se applicabile)
- PSMF mantenuti dallo stesso titolare dell'AIC (se applicabile).
- Diario tracciante i cambi apportati al sistema (i.e. *Logbook*)



Fondamentali, per descrivere il sistema di FV

Di dettaglio, e in allegato perché variabili

Accessibilità al PSMF

- Il PSMF deve essere permanentemente a disposizione di
 - QPPV
 - Autorità competenti, su richiesta ed in caso di ispezione nel luogo dove è mantenuto
- Il titolare di AIC renderà disponibile copia del PSMF su richiesta dell'autorità competente o EMA entro 7 giorni dal ricevimento della richiesta
- Pur non essendo prevista una valutazione del PSMF durante la valutazione di una nuova AIC (i.e. pre-autorizzazione), questo potrà essere richiesto in situazioni specifiche (es. istituzione di un nuovo PSMF, problemi di sicurezza prodotto-specifici, non aderenza ai requisiti regolatori)



Formato e layout del PSMF

- Preferibilmente in formato elettronico, e prontamente stampabile in caso di richiesta da parte delle autorità competenti
 - Qualunque sia il formato, deve essere completo, comprensibile, e tale da assicurare che tutta la documentazione sia accessibile
 - Tracciabilità delle variazioni apportate
- Scritto in inglese (lingua locale prevista solo per AIC nazionali)
- Indicizzato e con navigazione dei contenuti
- Accesso ristretto al fine di assicurare un appropriato controllo e archiviazione
- Nel Modulo II - GVP sono dettagliati i contenuti della *cover page* e il posizionamento dei vari allegati



Controllo delle modifiche al PSMF

- Le autorità competenti possono sollecitare informazioni relative alle variazioni apportate al PSMF, quali ad esempio, ma non limitate a:
 - Cambio/aggiornamento del database di FV
 - Fornitura di servizi per le attività di farmacovigilanza (es. esternalizzazione della gestione dei singoli casi, PSUR, RMP, ...)
 - Cambi organizzativi (es. fusioni, acquisizioni, delega/trasferimento della gestione del PSMF)
- E' necessario istituire un sistema di controllo delle modifiche apportate al PSMF e un robusto processo che garantisca una pronta comunicazione delle stesse e che sia documentato da procedure operative
- E' necessario mantenere un registro (*logbook*) nel quale registrare i cambiamenti apportati al sistema di farmacovigilanza
- Se i cambiamenti sono estesi e hanno un impatto significativo sul sistema di farmacovigilanza, potrebbe considerarsi l'opportunità di emettere una nuova versione del PSMF



Autorità competenti e PSMF

- Le autorità competenti nazionali devono supervisionare il PSMF del titolare di AIC e il Riassunto del sistema di farmacovigilanza presentato per le nuove autorizzazioni

CP

- L'autorità dello stato membro dove è locato il PSMF diventa l'autorità che ha la supervisione del PSMF

CP/MRP/DC/NP

- Le autorità nazionali competenti supervisionano il sistema di FV in cooperazione con la autorità che ha la supervisione del PSMF, e EMA

MRP/DC/NP

- Le singole autorità nazionali competenti sono responsabili della supervisione del PSMF

- Le autorità nazionali condividono le informazioni sul PSMF e le utilizzano per programmare le ispezioni di farmacovigilanza



EMA e PSMF

- Responsabilità principale, in relazione al PSMF
 - Mantenimento del database in EU
 - Diffusione delle informazioni → portale WEB
 - Coordinamento delle attività a livello della UE
- L'Agenzia gestirà le liste dei prodotti in XEVMPD, che prevede un meccanismo per mantenere aggiornate le informazioni sulla posizione del PSMF, le informazioni di contatto della QPPV ed i prodotti relativi al sistema di farmacovigilanza descritto nel PSMF
- L'elenco delle sedi dell'UE in cui sono conservati i PSMF e le informazioni di contatto per richieste di farmacovigilanza per tutti i prodotti medicinali autorizzati nell'UE, sarà reso pubblico tramite il portale web



QPPV e PSMF

- La QPPV deve verificare e garantire che le informazioni contenute nel PSMF siano accurate e che corrispondano al sistema di farmacovigilanza sotto la sua responsabilità
- Le modifiche al sistema di farmacovigilanza devono essere comunicate alla QPPV al fine di supportare la sua autorità ad apportare cambi al sistema

QPPV e PSMF

Modifiche da comunicare prontamente alla QPPV:

- Aggiornamenti del PSMF, o la sua locazione, notificati alle autorità competenti
- Inserimento di azioni correttive e preventive (CAPA) al PSMF (ad esempio, a seguito di audit o ispezioni) e deviazioni da quanto definito nel Sistema di gestione della qualità di farmacovigilanza
- Variazione dei criteri previsti per la sorveglianza (*oversight*) del sistema di farmacovigilanza
- Cambiamenti negli accordi per la fornitura del PSMF alle autorità competenti
- Trasferimento a terze parti di attività significative per la farmacovigilanza (es. esternalizzazione della produzione di PSUR)
- Inclusione di prodotti nel sistema di farmacovigilanza, dei quali la QPPV è responsabile
- Variazioni delle informazioni relative ai prodotti già inclusi nel PSMF che a seguito di attività di farmacovigilanza (es nuove indicazioni, studi, ...) richiedono un cambiamento o un maggiore carico di lavoro



QPPV e sistema di qualità

Il titolare di AIC si assicura che la QPPV abbia l'autorità sufficiente per influire sul funzionamento delle attività di farmacovigilanza e del sistema di qualità

Quali relazioni tra QPPV e sistema di qualità?

Ieri,	Oggi, anche e non solo
<ul style="list-style-type: none">• DDPS	<ul style="list-style-type: none">• PSMF
<ul style="list-style-type: none">• Coinvolgimento nelle ispezioni e le audit	<ul style="list-style-type: none">• Revisione del sistema di qualità
<ul style="list-style-type: none">• Monitoraggio delle metriche relative alla sottomissione regolatoria di ICSRs / PSURs / ASRs / DSURs	<ul style="list-style-type: none">• Pianificazione delle audit
<ul style="list-style-type: none">• Risoluzione delle non-conformità e delle risposte conseguenti ispezioni e audit	<ul style="list-style-type: none">• Ruolo attivo nelle due diligence di acquisizione prodotti
<ul style="list-style-type: none">• Revisione delle POS	<ul style="list-style-type: none">• Validazione del database di FV
<ul style="list-style-type: none">• Revisione e approvazione di documenti prodotto-specifici	<ul style="list-style-type: none">• Uso della terminologia
	<ul style="list-style-type: none">• Monitoraggio dei portali delle autorità regolatorie

