



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Unità Ispezioni di Farmacovigilanza

Angela Del Vecchio
Nunzio Guido Mangano

Rapporto sull'attività ispettiva di Farmacovigilanza
Categorizzazione e metrica delle deviazioni

Aprile 2010 – Dicembre 2011

SOMMARIO

SCOPO DEL PRESENTE RAPPORTO	3
L'ISPettorato di Farmacovigilanza e il processo ispettivo	3
METODOLOGIA UTILIZZATA PER CATEGORIZZARE LE DEVIAZIONI	5
METRICA DELLE DEVIAZIONI	8
Dati complessivi	8
Totale deviazioni per categoria principale.....	9
Deviazioni critiche suddivise per categoria principale.....	10
Analisi delle deviazioni per singola categoria	11
Organizzazione aziendale.....	12
Sistema di qualità e procedure	13
Responsabile del sistema di farmacovigilanza.....	14
Gestione dei casi da segnalazione spontanea	15
Gestione dei casi da sperimentazioni e registri.....	17
Database di farmacovigilanza, sistemi informatici e notifica dei casi	18
Rilevamento dei segnali di rischio.....	19
Gestione degli PSUR.....	20
Gestione degli stampati e dei documenti di sicurezza	21
Altre deviazioni	22
CONCLUSIONI.....	22

SCOPO DEL PRESENTE RAPPORTO

Il presente rapporto fornisce informazioni relative alle ispezioni condotte dall'Ispettorato di Farmacovigilanza dell'AIFA nel periodo aprile 2010 - dicembre 2011.

Oltre a dati cumulativi sul numero di Titolari di AIC e di sistemi di farmacovigilanza valutati, vengono mostrati in dettaglio gli ambiti specifici in cui sono state riscontrate le deviazioni e viene brevemente descritta la metodologia utilizzata per suddividere in categorie principali e secondarie le deviazioni (critiche, maggiori e minori) osservate nel periodo di riferimento.

Si prevede di pubblicare queste informazioni con cadenza annuale.

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

L'ISPETTORATO DI FARMACOVIGILANZA E IL PROCESSO ISPETTIVO

L'Ispettorato di Farmacovigilanza è stato istituito nel mese di aprile 2010 per ottemperare a quanto previsto dall'art. 134 del titolo IX (Farmacovigilanza) del D.L.vo 24 aprile 2006 n° 219 che prevede che la sicurezza d'uso dei medicinali in commercio sia garantita anche mediante attività di verifica dell'osservanza da parte delle aziende farmaceutiche delle disposizioni normative e delle linee guida relative alla Farmacovigilanza. La funzione principale dell'Ispettorato è quindi valutare la conformità delle aziende farmaceutiche con la normativa italiana e la legislazione comunitaria in materia di monitoraggio della sicurezza dei medicinali attraverso l'effettuazione di ispezioni ai sistemi di farmacovigilanza aziendali.

Le ispezioni, condotte secondo una metodologia armonizzata in ambito europeo, prevedono visite in loco durante le quali vengono eseguiti colloqui, esaminati documenti e verificate le modalità di gestione e archiviazione, anche informatica, di tutte le informazioni inerenti la sicurezza dei prodotti medicinali delle aziende farmaceutiche.

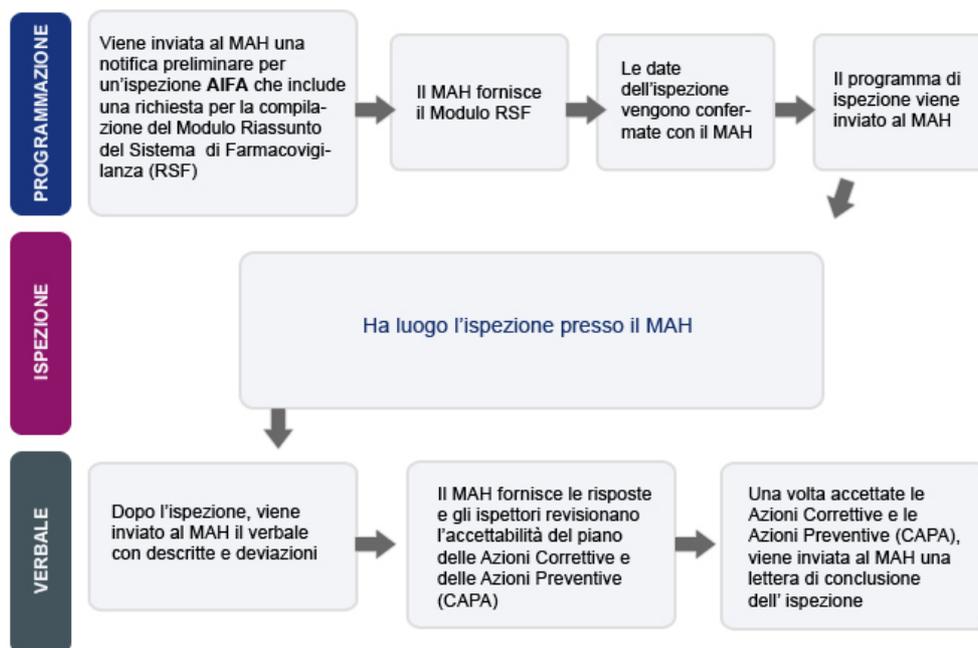
Le ispezioni alle aziende farmaceutiche sono di tre tipi:

1. Ispezioni di routine nazionali: sono ispezioni eseguite presso i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Italia (MAH) e incluse nel programma annuale dell'Unità. Viene inviata anticipatamente la notifica dell'ispezione al MAH e, nel caso si tratti dell'affiliata di un'azienda farmaceutica le cui principali attività di farmacovigilanza vengano svolte in un altro Paese della UE, l'ispezione viene rivolta esclusivamente alla valutazione delle attività svolte in Italia; qualora il responsabile europeo di farmacovigilanza (EU QPPV) risieda e operi in Italia, le ispezioni verificano tutte le attività di farmacovigilanza svolte a livello globale. In quest'ultimo caso le ispezioni sono quelle incluse in un programma edito dall'EMA per la verifica quadriennale dei siti delle EU QPPV dei MAH che hanno prodotti registrati con procedura centralizzata (CAP).

2. Ispezioni straordinarie nazionali: sono ispezioni, che vengono eseguite, per esempio, dopo segnalazioni di specifici problemi di sicurezza oppure per sospette violazioni della normativa in materia di monitoraggio della sicurezza dei medicinali o su richiesta da parte di altri uffici dell’AIFA. In alcuni casi, la notifica di tali ispezioni ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio potrebbe non essere inviata in anticipo.
3. Ispezioni richieste dal Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell’EMA: la Commissione per medicinali per uso umano (CHMP) dell’EMA può richiedere all’ispettorato GPvP ispezioni dei MAH relativamente a medicinali autorizzati con procedura centralizzata.

Il processo ispettivo prevede una fase di preparazione in cui è richiesto ai titolari di AIC che devono essere ispezionati, la compilazione e l’invio in AIFA di un documento chiamato “Riassunto del Sistema di Farmacovigilanza” (RSF). Dopo l’ispezione vera e propria presso gli uffici dell’azienda, il processo ispettivo prevede la stesura di un verbale che viene inviato al titolare di AIC, affinché questi possa rispondere alle deviazioni riscontrate proponendo le opportune azioni correttive e preventive (CAPA), e al responsabile dell’Ufficio di Farmacovigilanza dell’AIFA per eventuali seguiti di competenza. La conclusione del processo ispettivo si ha soltanto quando, a seguito del periodo di follow-up, le azioni correttive vengono accettate dal team ispettivo; in alcuni casi in cui siano state riscontrate deviazioni critiche, ciò avviene solo successivamente ad una re-ispezione effettuata con lo scopo di accertare l’effettiva implementazione delle azioni correttive proposte dall’azienda.

Il grafico seguente illustra in maniera sintetica il processo di ispezione di Farmacovigilanza.



Ulteriori informazioni inerenti il processo ispettivo di farmacovigilanza sono presenti in <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/ispezioni-di-farmacovigilanza> e nella raccolta EudraLex della Commissione [Volume 9A of “The rules governing medicinal products in the European Union”](#).

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 ispettivi redatti nel periodo di riferimento (aprile 2010 – dicembre 2011) 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 1.

La metrica delle deviazioni è stata effettuata esclusivamente sulle deviazioni riscontrate nel corso dell'attività ispettiva condotta in Italia nel periodo aprile 2010 – dicembre 2011. 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 dati maggiormente corrispondenti a quanto osservato nel corso delle ispezioni.

Tabella 1 - Ambiti del sistema di farmacovigilanza in cui possono riscontrarsi deviazioni con maggiore frequenza

<p>1. ORGANIZZAZIONE DELL'AZIENDA</p> <p>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 Appropriately del sistema di farmacovigilanza 1.6 Raccolta delle informazioni di farmacovigilanza in un unico luogo nella UE</p>
<p>2. SISTEMA DI QUALITA' E POS</p> <p>2.1 Quality Assurance e conduzione audit 2.2 Procedure operative standard (POS)</p>
<p>3. QPPV/RESPONSABILE DEL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA</p> <p>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</p>
<p>4. GESTIONE CASI SEGNALAZIONE SPONTANEA</p> <p>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</p>

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

METRICA DELLE DEVIAZIONI (aprile 2010 – dicembre 2011)

Dati complessivi

Nel periodo aprile 2010 – dicembre 2011, fase iniziale dell'attività dell'Ispettorato di Farmacovigilanza dell'AIFA, sono state effettuate complessivamente 16 ispezioni. Due di queste sono state condotte all'estero su richiesta del CHMP, congiuntamente ad ispettorati di altri Paesi UE, e non sono state prese in considerazione per l'elaborazione dei dati riportati nel presente documento; delle rimanenti ispezioni, 13 erano di routine e 1 straordinaria effettuata su richiesta dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA.

I dati qui presentati si riferiscono esclusivamente alle deviazioni riscontrate nel corso delle ispezioni condotte ai sistemi di farmacovigilanza di titolari di AIC operanti in Italia. Poiché più titolari AIC possono condividere il medesimo sistema di farmacovigilanza, le 14 ispezioni hanno interessato complessivamente 24 titolari di AIC.

8 delle 14 ispezioni effettuate sono state dirette alla valutazione del sistema di farmacovigilanza sia nazionale che globale, poiché l'azienda ispezionata svolgeva in Italia le principali attività di farmacovigilanza. Invece, per le rimanenti 6 ispezioni effettuate nei confronti di affiliate di aziende aventi le principali attività relative al sistema di farmacovigilanza in altro Paese UE, scopo esclusivo dell'ispezione è stato il controllo delle modalità operative del servizio di farmacovigilanza nazionale.

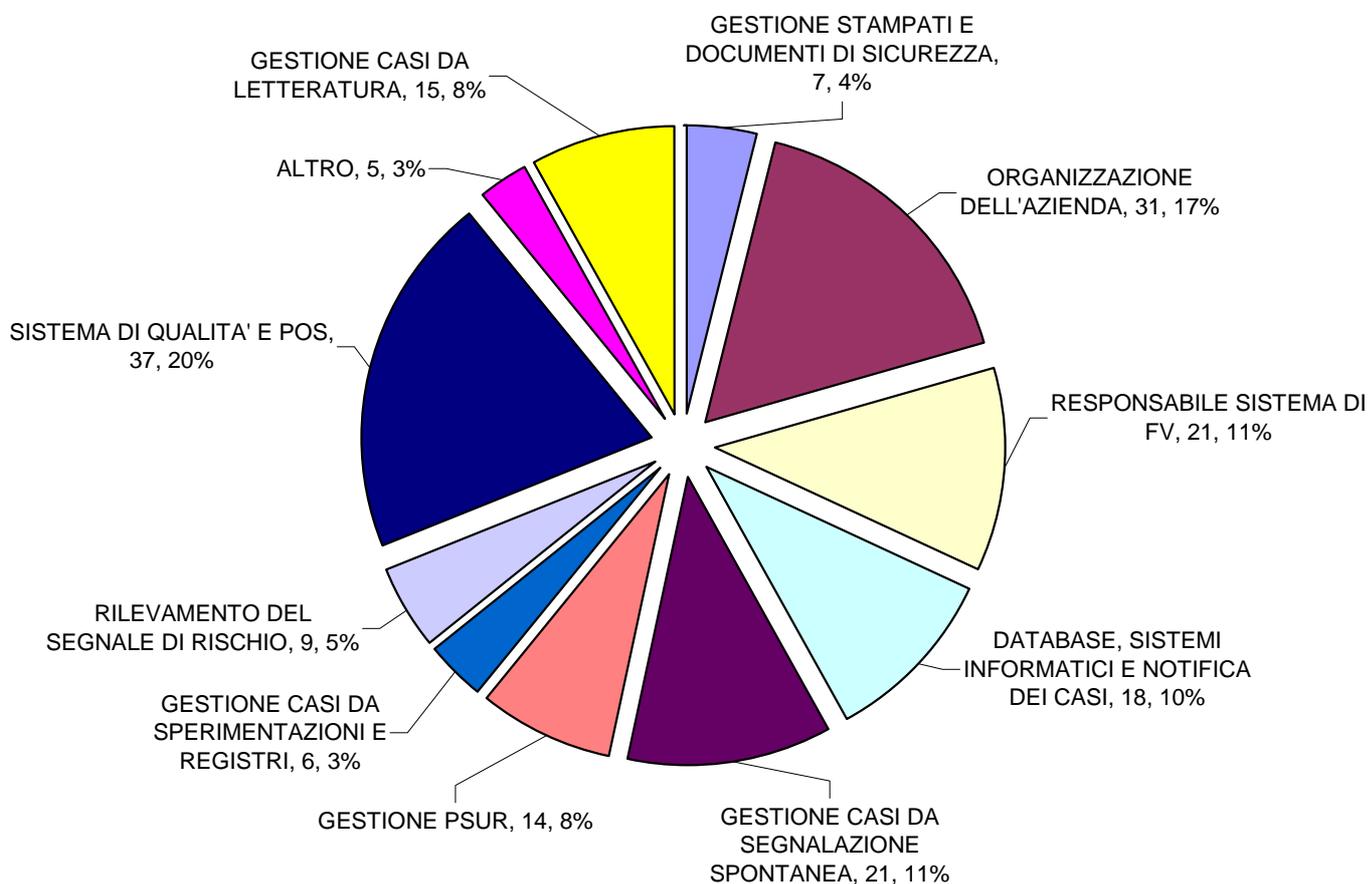
Nel periodo preso in esame non sono state effettuate re-ispezioni.

Come ricavato dalla revisione di tutti i verbali ispettivi prodotti nel periodo di riferimento, sono state riportate complessivamente 171 deviazioni suddivise in:

Critiche	18
Maggiori	81
Minori	72

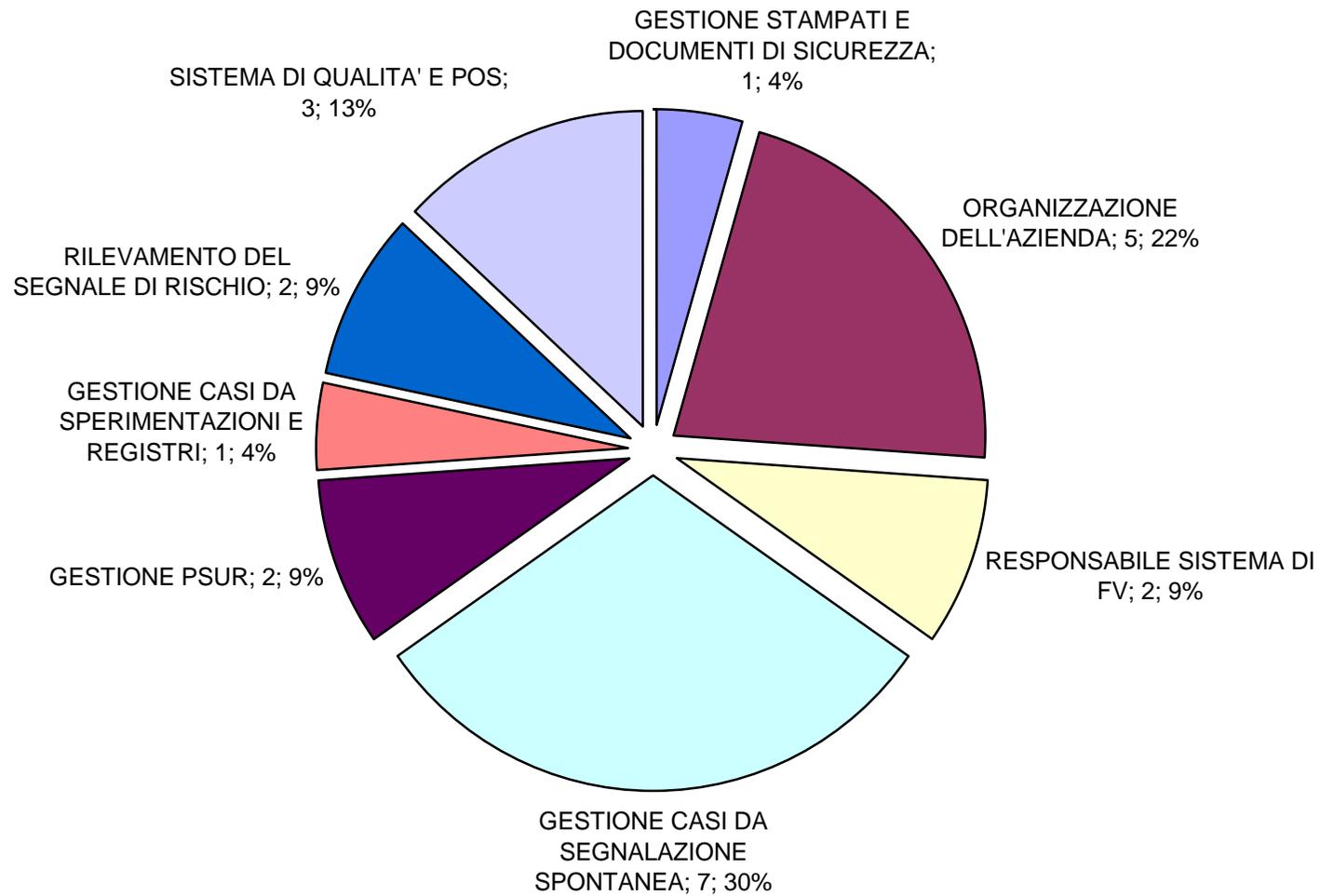
Si fa presente che le deviazioni riportate nei verbali ispettivi si riferiscono esclusivamente a quanto il team ispettivo ha visto e ascoltato durante il processo ispettivo. Pertanto quanto riportato nel verbale ispettivo non implica che non vi possano essere ulteriori deviazioni o che la documentazione, i locali, le attrezzature, il personale o le procedure non esaminate durante l'ispezione siano conformi ai requisiti di qualità e normativi applicabili.

Totale deviazioni per categoria principale



Il grafico mostra gli ambiti principali del sistema di farmacovigilanza in cui sono state riscontrate le deviazioni riportate nei verbali ispettivi, prescindendo dalla loro suddivisione in critiche, maggiori e minori.

Deviazioni critiche suddivise per categoria principale



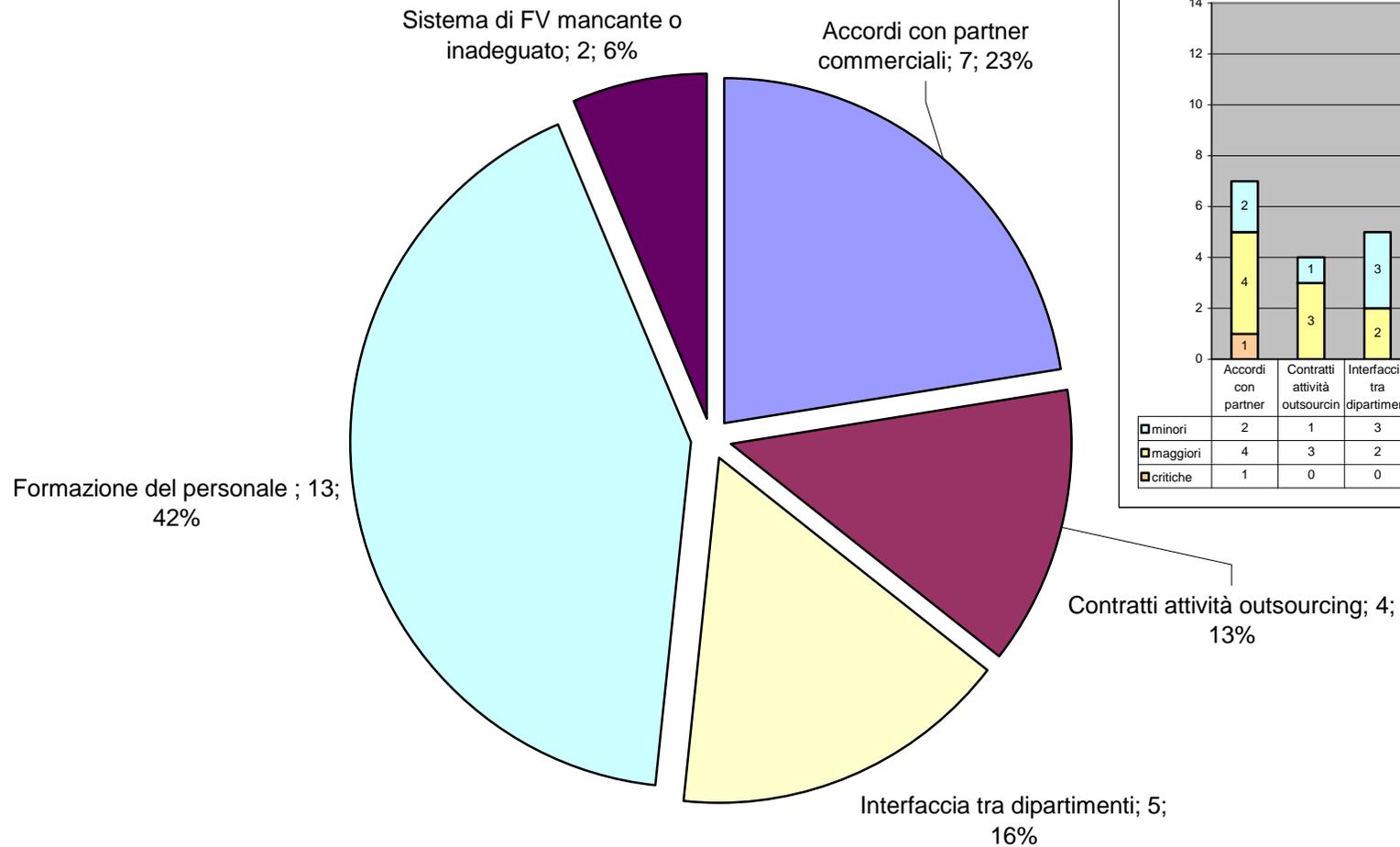
Si ricorda che il numero delle deviazioni critiche è superiore al totale delle deviazioni riportato nei verbali ispettivi in quanto, in alcune situazioni, più deviazioni sono state riportate nei verbali come un'unica deviazione; queste sono state "scorporate" in maniera da ottenere grafici maggiormente corrispondenti a quanto osservato.

Analisi delle deviazioni per singola categoria

Nelle pagine seguenti sono riportate, suddivise nelle 11 categorie principali precedentemente definite, le deviazioni riscontrate nei sistemi di farmacovigilanza delle aziende titolari di AIC ispezionate nel periodo aprile 2010 – dicembre 2011.

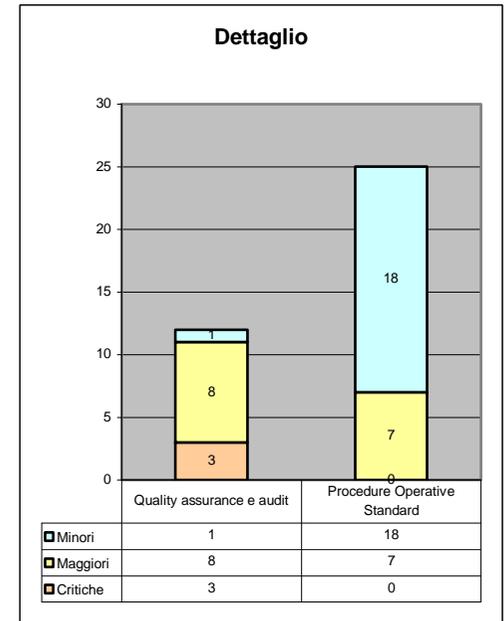
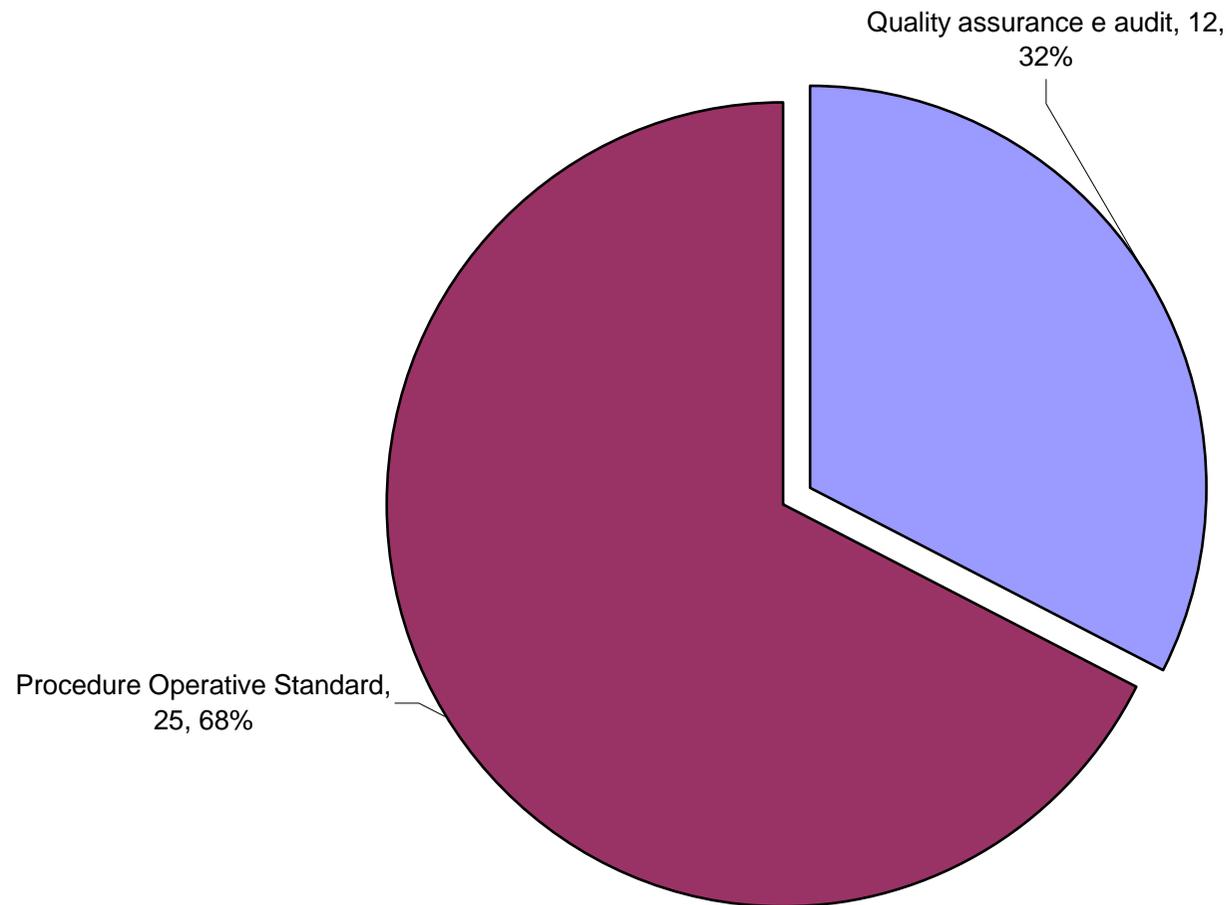
Per ogni categoria principale viene mostrato il numero complessivo di deviazioni riscontrate in ogni specifico settore del sistema di farmacovigilanza; nel box a destra, per ogni settore esaminato, vengono forniti ulteriori dettagli sul numero di deviazioni critiche (in arancione), maggiori (in giallo) e minori (in azzurro).

Organizzazione aziendale



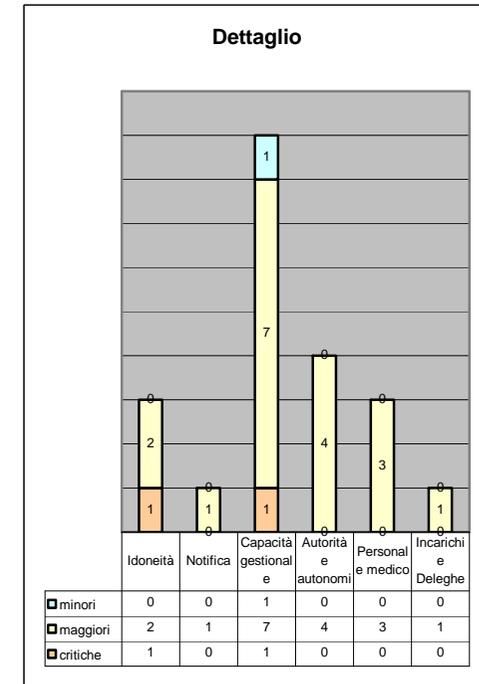
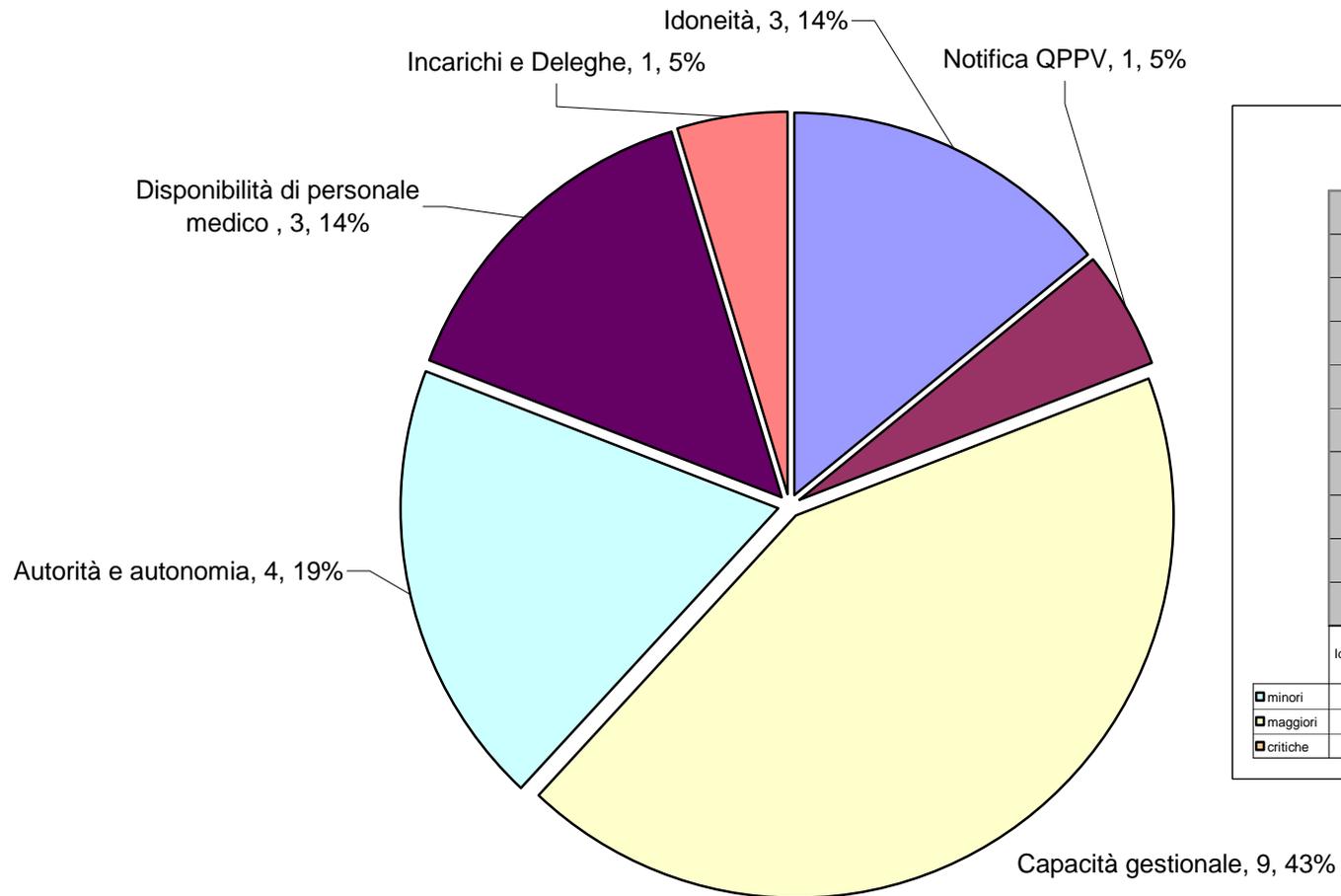
La mancanza o la grave inadeguatezza del sistema di farmacovigilanza implica criticità in tutti i settori della farmacovigilanza che non vengono ulteriormente riportate. La formazione del personale, oltre a quella del personale impiegato specificamente nelle attività di FV, si riferisce anche a quella di tutto il personale aziendale che potrebbe venire a conoscenza di informazioni inerenti la sicurezza di un prodotto medicinale (centralinisti, informatori medico scientifici, ecc.)

Sistema di qualità e procedure



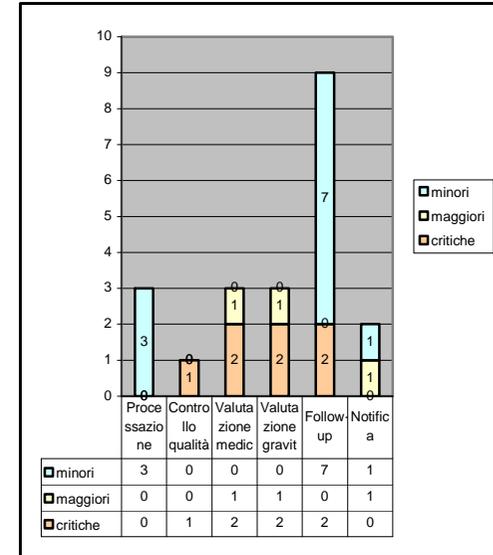
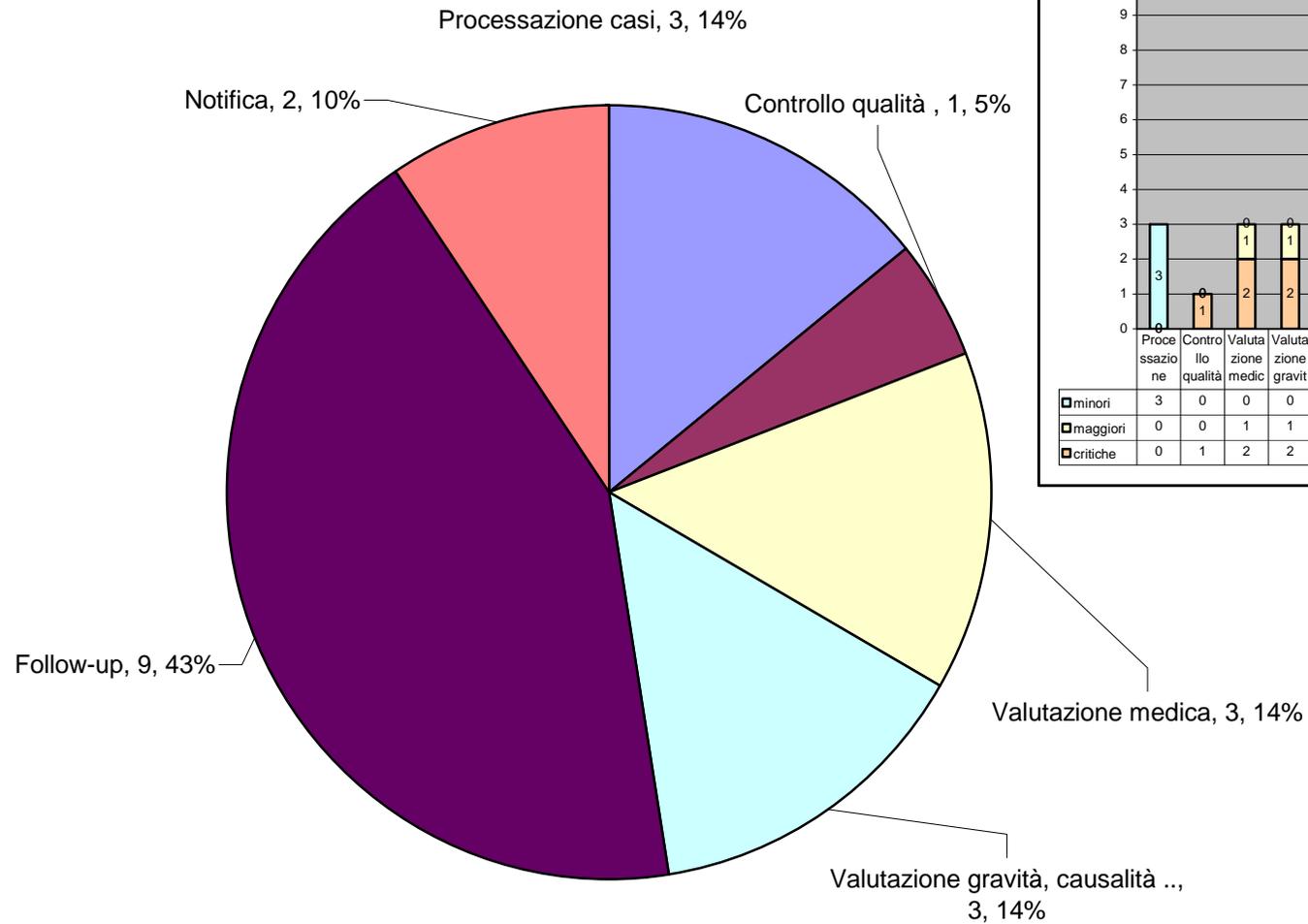
La maggior parte di tali deviazioni è stata riscontrata presso la sede delle affiliate di aziende che hanno casa madre in altro paese UE, affiliate che gestiscono POS locali al di fuori del sistema di qualità aziendale e che non sono state mai auditate.

Responsabile del sistema di farmacovigilanza



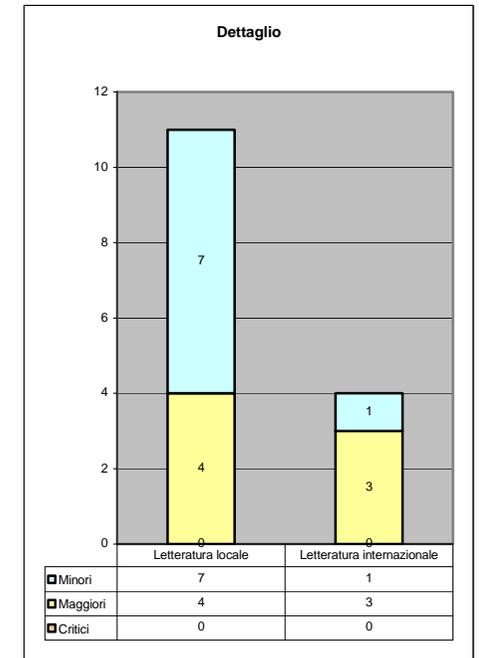
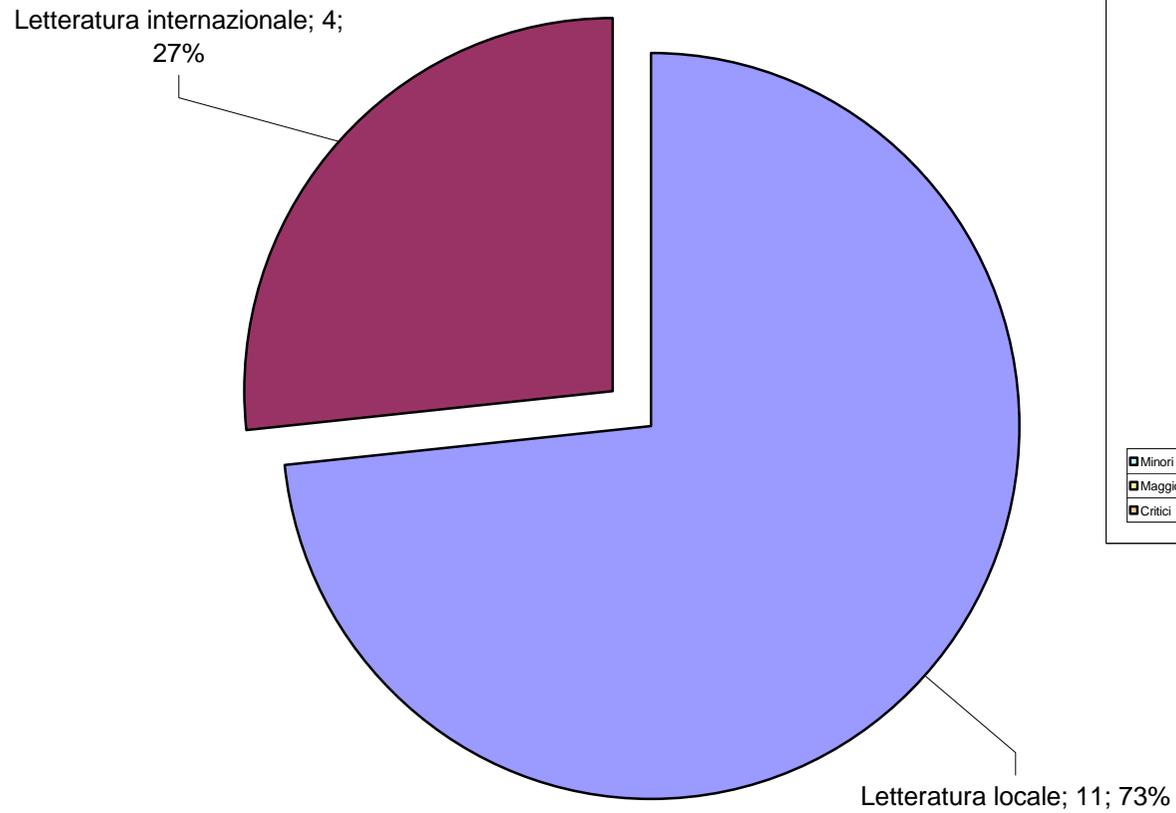
Per capacità gestionale si intende il possesso di una visione complessiva sui processi e la capacità di gestire il sistema di farmacovigilanza nel suo complesso, anche per quanto riguarda le attività svolte dalle affiliate. Un importante indice dell'autorità e dell'autonomia del responsabile di FV è dato dalla sua partecipazione ai processi decisionali aziendali. La disponibilità di personale medico per la valutazione dei casi può essere necessaria qualora il responsabile di FV (pur idoneo per qualifica, esperienza e job description) non sia un medico.

Gestione dei casi da segnalazione spontanea



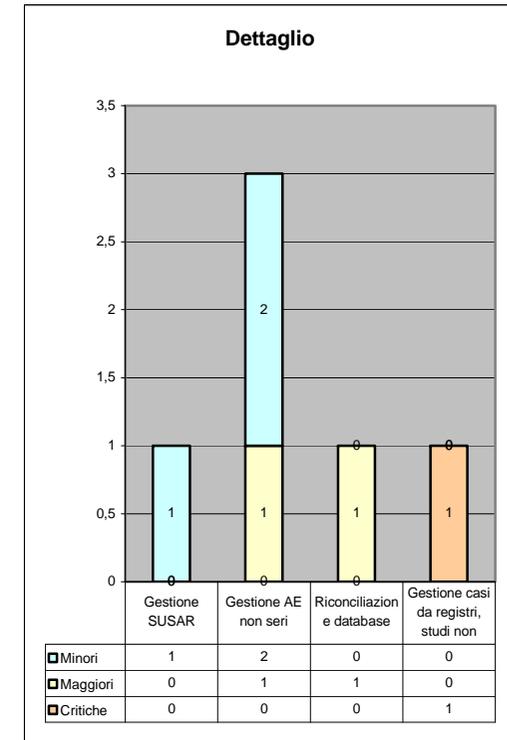
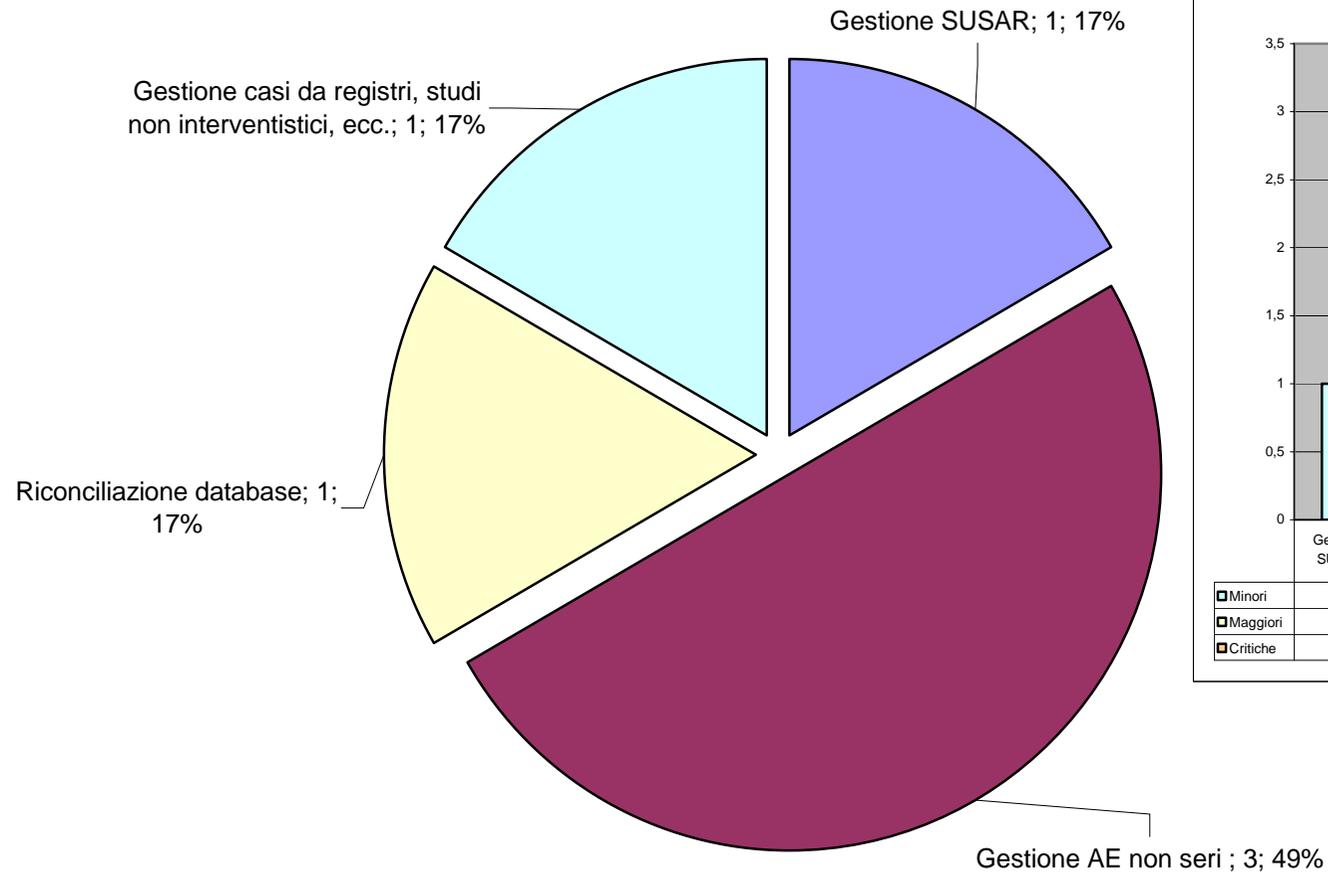
Le deviazioni relative alla processazione dei casi si riferiscono alla mancata presa in carico di tutti i casi di ADR ricevuti, compresi i casi speciali quali, in certe situazioni, quelli di mancanza d'efficacia. Le deviazioni che ricadono nella categoria "follow-up" si riferiscono anche alla mancata richiesta di aggiornamento per casi particolari quali l'esposizione a farmaco in corso di gravidanza.

Gestione dei casi da letteratura



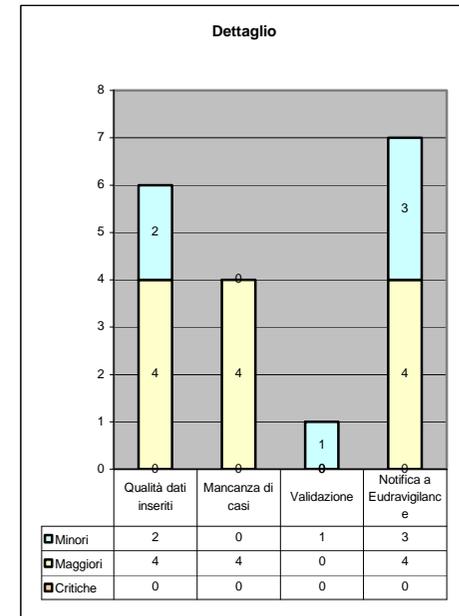
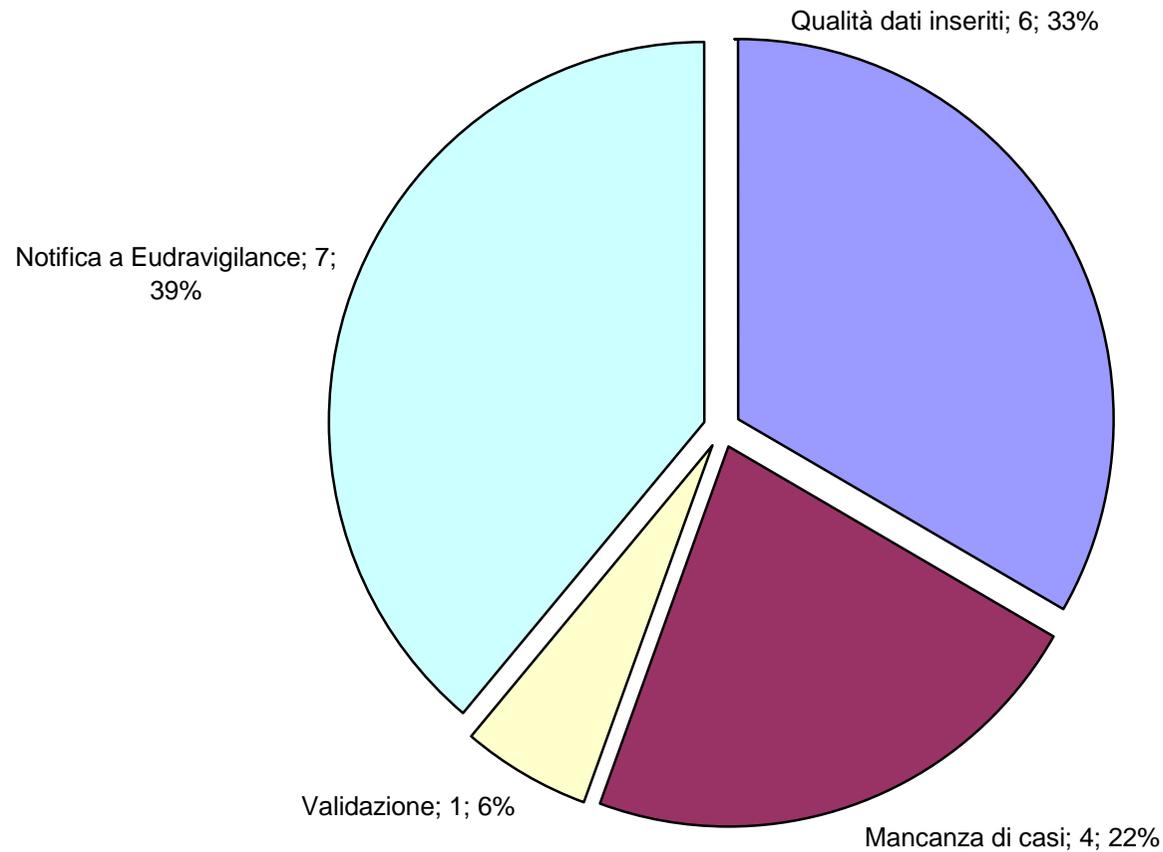
Le linee guida di farmacovigilanza specificano come la valutazione complessiva della sicurezza di un prodotto debba tenere conto di tutte le informazioni disponibili; quindi, non solo dei casi pubblicati sulla letteratura internazionale, ma anche di eventuali "case report" estratti da riviste locali, poster o presentazioni a congressi. Spesso questa attività di ricerca su fonti di informazioni locali viene trascurata, o gestita in maniera carente, non essendo individuate e passate in rassegna pubblicazioni idonee al reperimento di eventuali informazioni sulla sicurezza d'uso dei propri prodotti.

Gestione dei casi da sperimentazioni e registri



La gestione degli eventi avversi non seri delle sperimentazioni cliniche è il dato più rilevante di tale grafico; le aziende non hanno valutato durante lo svolgimento delle sperimentazioni, né la frequenza di tali eventi, né se un evento considerato non serio è effettivamente tale. Tale deviazione potrebbe comportare una sottostima dei casi.

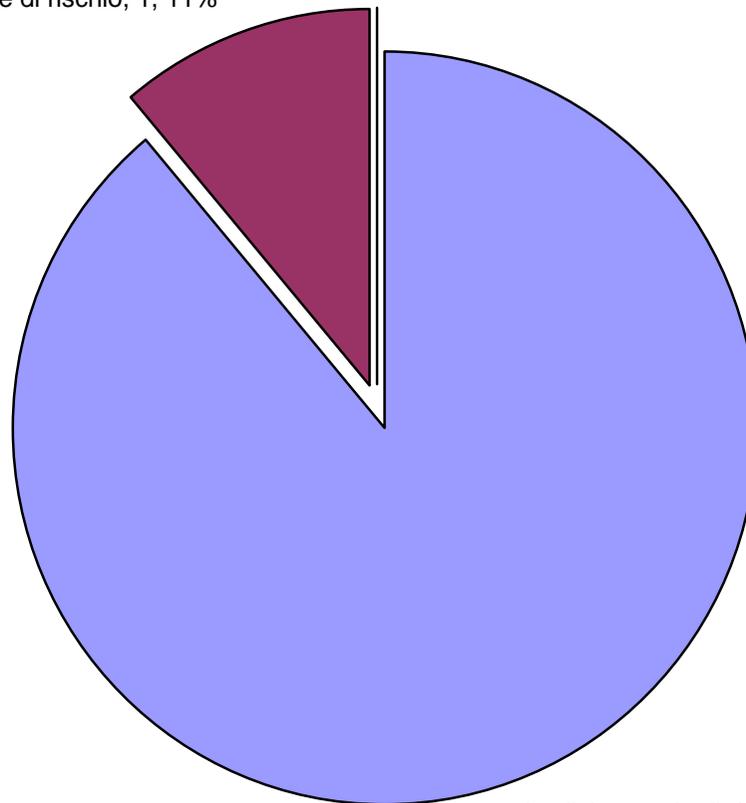
Database di farmacovigilanza, sistemi informatici e notifica dei casi



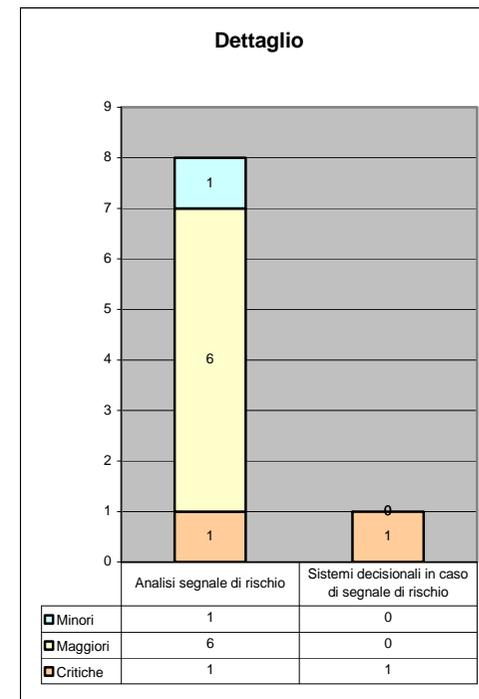
Il controllo della qualità dei dati si riferisce sia alle operazioni di data entry sia alla migrazione dei casi ad un nuovo database di farmacovigilanza; in questa categoria sono comprese anche le operazioni di riconciliazione delle informazioni di sicurezza riportate in più database aziendali di farmacovigilanza.

Rilevamento dei segnali di rischio

Sistemi decisionali in caso di segnale di rischio, 1, 11%

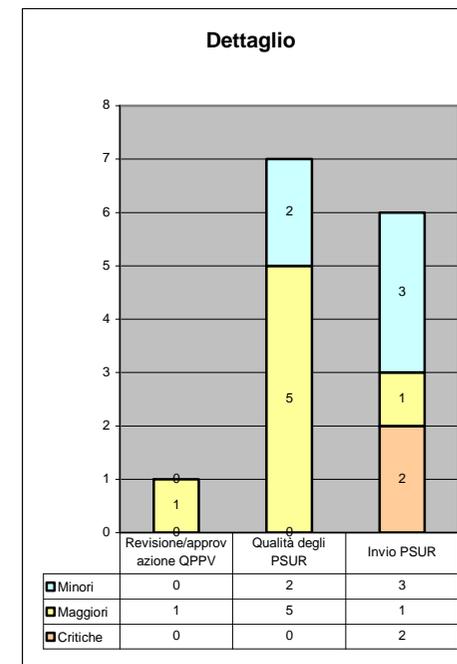
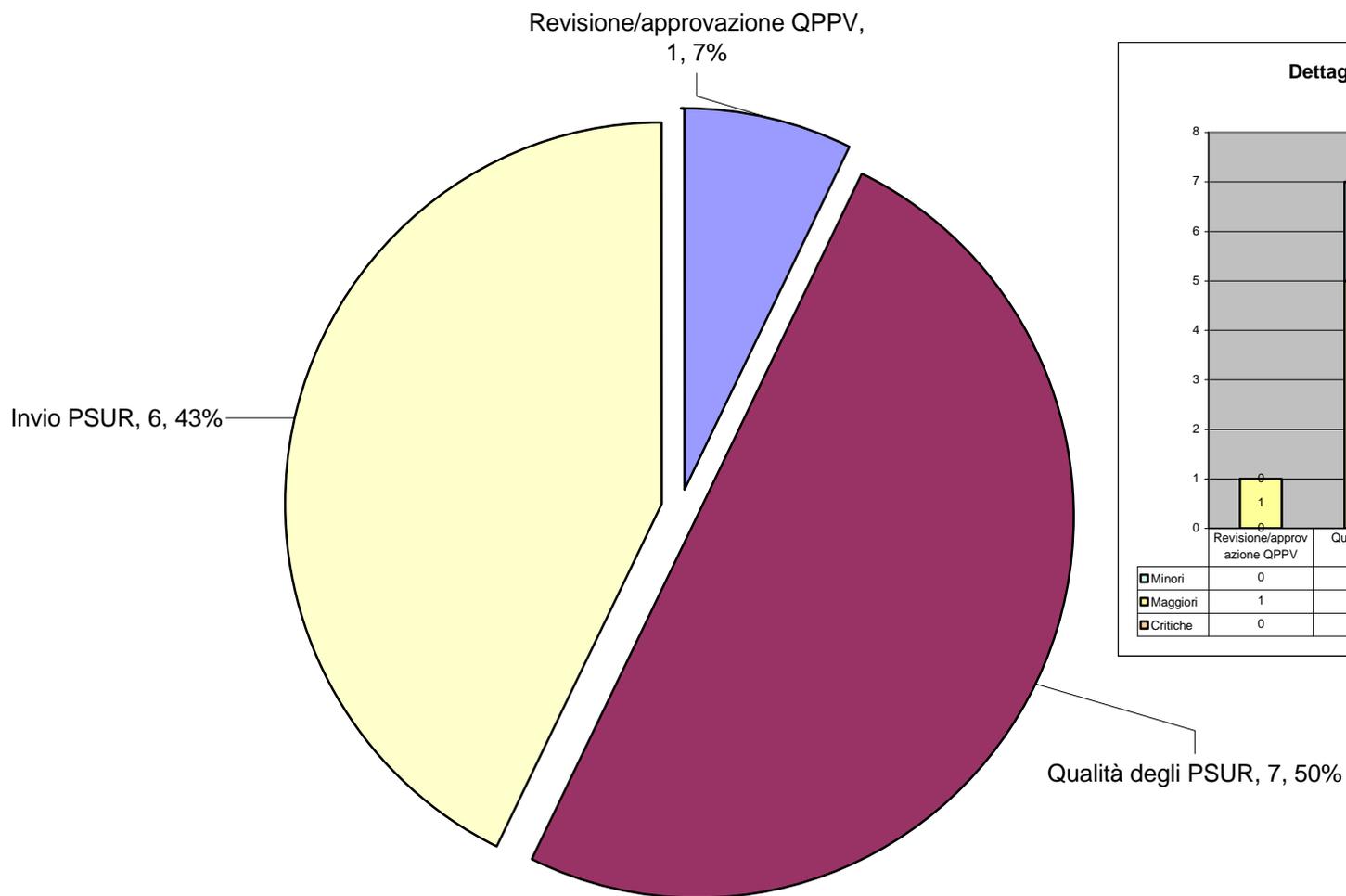


Analisi segnale di rischio, 8, 89%



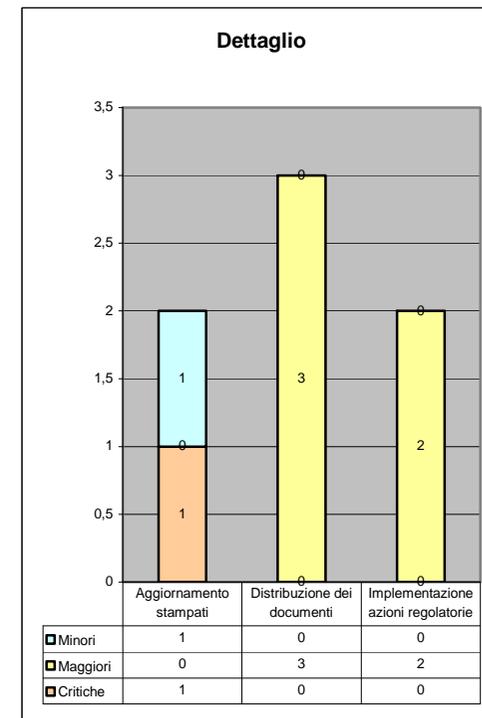
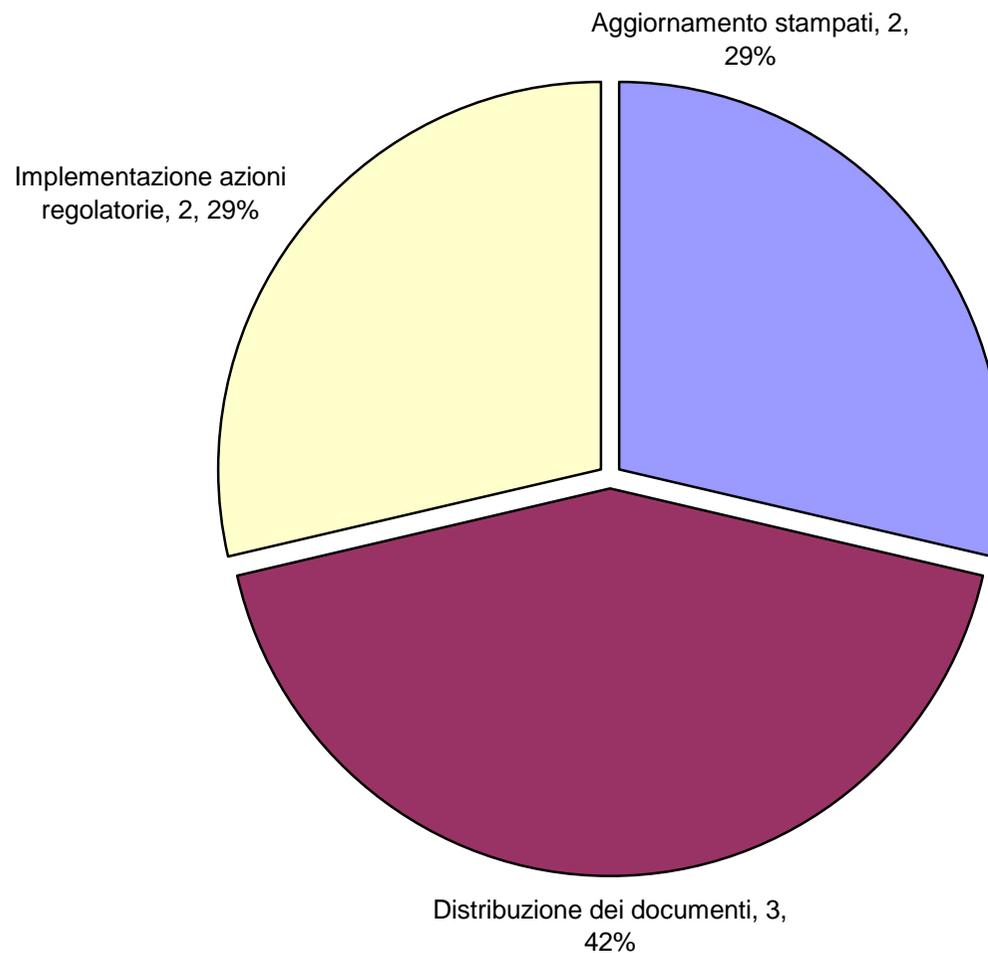
In questo grafico per analisi del segnale di rischio si intende l'effettuazione di una valutazione periodica dei dati di sicurezza non legata alla produzione degli PSUR. La ditta deve disporre anche di adeguati sistemi decisionali atti a valutare il segnale e, se necessario, ad attuare idonee azioni di comunicazione e gestione del rischio (ad es. notifica alle autorità competenti, predisposizione di DHCP, aggiornamento del RMP, ecc).

Gestione degli PSUR



Nella maggior parte delle situazioni, le ditte affiliate hanno come unico compito l'inoltro all'AIFA degli PSUR prodotti da casa madre; ciò nonostante, è compito del responsabile di farmacovigilanza locale garantire il rispetto della tempistica di invio e, eventualmente, presentare nella lettera di accompagnamento dello PSUR informazioni aggiuntive di interesse locale.

Gestione degli stampati e dei documenti di sicurezza



A parte le gravi irregolarità relative ad una mancata attuazione di decisioni regolatorie, si fa presente che il mancato aggiornamento dei documenti di riferimento (RCP, FI, CCDS, ecc), la mancanza di un processo di armonizzazione degli stampati e la cattiva gestione della loro distribuzione agli operatori della farmacovigilanza aziendale, possono avere un impatto negativo sulla valutazione dei casi di reazione avversa.

Altre deviazioni

I verbali ispettivi presi in esame riportano anche due deviazioni maggiori inerenti la mancata comunicazione alle autorità regolatorie del DDPS e tre deviazioni minori inerenti la gestione dei dati sensibili ed il rispetto della normativa sulla privacy.

Inoltre, nei verbali sono presenti alcuni commenti e raccomandazioni rivolti alle aziende in merito ad aspetti del sistema di farmacovigilanza che possono essere migliorati ma che non vengono presi in considerazione nell'elaborazione di questo documento poiché non costituiscono delle vere e proprie deviazioni.

CONCLUSIONI

Questo documento vuole costituire una prima base di partenza per rendere visibili i risultati delle procedure di controllo sui requisiti che devono avere i sistemi di farmacovigilanza e per fornire indicazioni utili al loro miglioramento.

Nonostante la casistica limitata, dall'esame delle deviazioni riportate nei verbali ispettivi si evince che le deviazioni di più frequente riscontro hanno interessato i seguenti settori:

- aggiornamento e formazione del personale aziendale (anche del personale che non è direttamente coinvolto nelle attività di farmacovigilanza);
- gestione di procedure operative standard.

Gli aspetti dei sistemi di farmacovigilanza ispezionati che però presentano maggiori criticità, soprattutto per un possibile impatto sulla salute dei pazienti, riguardano la gestione dei casi da segnalazione spontanea (soprattutto per quanto riguarda la loro valutazione e le attività di aggiornamento e di follow-up), e il rilevamento del segnale di rischio.