

## Dalle ispezioni di Farmacovigilanza

Paolo Porcelli, PhV Senior Inspector, GCP-GVP Inspectorate

GIORNATA DI STUDIO "VI INCONTRO NAZIONALE DEI RESPONSABILI  
DEGLI AFFARI REGOLATORI", 24 febbraio 2016 - Roma



# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

| Interessi nell'industria farmaceutica                                               | NO                                  | Attualmente              | Da 0 a 3 anni precedenti | oltre 3 anni precedenti               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| <i>INTERESSI DIRETTI:</i>                                                           |                                     |                          |                          |                                       |
| 1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> obbligatorio |
| 1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> obbligatorio |
| 1.3 Impiego per una società: altre attività                                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo  |
| 2. Consulenza per una società                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo  |
| 3. Consulente strategico per una società                                            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo  |
| 4. Interessi finanziari                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo  |
| 5. Titolarità di un brevetto                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo  |
| <i>INTERESSI INDIRETTI:</i>                                                         |                                     |                          |                          |                                       |
| 6. Sperimentatore principale                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo  |
| 7. Sperimentatore                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo  |
| 8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari                                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo  |
| 9. Interessi Familiari                                                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo  |

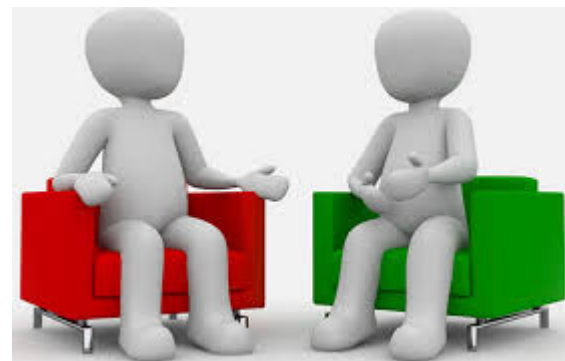
\* **Paolo Porcelli**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.



# Argomenti della presentazione:

- ✓ Introduzione
- ✓ Attività da verificare durante l'ispezione
- ✓ PSMF: struttura, passaggio DDPS-PSMF, gestione, mantenimento ed esempi di deviazioni
- ✓ ICSRs e gestione dei casi Struttura del PSMF
- ✓ Revisione dei documenti di sicurezza e aggiornamento degli stampati



# Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza

Direttore Ufficio Attività Ispettive GCP  
e di Farmacovigilanza

Angela Del Vecchio

Professionalità:

4 medici \*

10 farmacisti

2 Assistenti Amministrativi

Carmelina Barbadoro, Marisa Marchetti

## GVP

2 Ispettori Senior GVP

Guido Mangano\*  
Paolo Porcelli

1 Ispettore Junior GVP

Calogero Cannavò

2 candidati Ispettori Junior GVP

Eraldo Donnarumma  
Pietro Erba

1 collaboratore del processo ispettivo

Simone Cosenza

## GCP

5 Ispettori Senior GCP

Fabrizio Galliccia  
Paola Di Basilio  
Salvatore Caruso\*  
Renato Di Grezia\*  
Maria Letizia Fabrizi\*

2 Ispettori Junior GCP

Federica Menichini  
Angela Pollicino

1 collaboratore del processo ispettivo

Simone Cosenza



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# 51 Ispezioni dal luglio 2012

- Luglio/dicembre 2012 5 ispezioni (1 “CHMP-PRAC requested” in 2 siti, 1 “For cause-previous critical” e 2 “Routine -1<sup>st</sup> insp”)
- 2013 - 15 ispezioni (13 “Routine -1<sup>st</sup> insp”, 1 “For cause-intelligence” e 1 “Routine Re-inspection”)
- 2014 - 14 ispezioni (10 “Routine -1<sup>st</sup> insp”, 1 “For cause-intelligence”, 3 “Routine Re-inspection”)
- 2015 - 14 ispezioni (8 “Routine -1<sup>st</sup> insp”, 3 “For cause-intelligence”, 2 “Routine Re-inspection” e 1 “For cause-previous critical”)
- 2016 - 3 ispezioni (2 “Routine -1<sup>st</sup> insp” e 1 “Re-inspection”)





# Principali attività di FV di un titolare di AIC

Case processing

Signal Detection

Literature searching

Quality assurance  
Audit

Clinical Trials

Database

Comply with  
actions requested  
by NCA and EMA

Contract/  
agreement

Training

PSURs

Risk  
management  
plans

Maintenance of  
Reference safety  
Information

Standard  
operating  
procedure

DDPS/PSMF



# Attività da verificare durante l'ispezione 1/2

- Presentazione dell'organizzazione generale dell'Azienda con particolare riferimento al sistema di farmacovigilanza;
- Introduzione e gestione del Pharmacovigilance System Master File;
- Quality system, quality assurance e audit;
- Procedure Operative Standard e loro gestione;
- Formazione del personale;
- Accordi con parti terze;
- Modalità di ricevimento degli eventi avversi e scambio di informazioni tra i vari dipartimenti aziendali con il dipartimento di FV;
- Gestione delle segnalazioni e follow up delle reazioni avverse;

## Attività da verificare durante l'ispezione 2/2

- Database: modalità di gestione ed invio dei casi;
- Ricerca dei dati presenti in letteratura;
- Analisi del segnale e valutazione del rischio;
- Gestione della Farmacovigilanza negli studi clinici;
- Produzione ed invio degli PSUR;
- Controllo e distribuzione RCP, FI ed etichettatura;
- Archivi;
- Ruolo e responsabilità della QPPV.



## Good pharmacoVigilance Practice (GVP)

Public consultation

Published

Module I  
Pharmacovigilance systems  
and their quality systems

Module II  
Pharmacovigilance system  
master file (Rev 1)

Module III  
Pharmacovigilance  
inspections (Rev 1)

Module IV  
Pharmacovigilance audits  
(Rev 1)

Module V  
Risk management systems  
(Rev 1)

Module VI  
Management and reporting of  
adverse reactions  
(Rev 1)

Module VII  
Periodic safety update  
reports (Rev 1)

Module VIII  
Post-authorisation safety  
studies (Rev 1)  
  
Module VIII addendum I  
(Rev 1)

Module IX  
Signal management

Module X  
Additional monitoring

Module XI  
Public participation in  
pharmacovigilance  
*Public consultation To be  
announced*

Module XII  
Continuous pharmacovigilance  
ongoing benefit-risk  
evaluation, regulatory action  
and planning of public  
communication  
*Public consultation Q3 2015*

Module XIII on incident  
management  
*is no longer under  
development*

Module XIV  
International cooperation  
*Public consultation Q4 2015*

Module XV  
Safety communication

Module XVI  
Risk minimisation measures -  
Selection of tools and  
effectiveness indicators  
(Rev 1)

P I – Vaccines for prophylaxis  
against infectious diseases

P II - Biological medicinal  
products  
*Public consultation Q3 2015*



# Struttura del PSMF

## TABLE OF CONTENTS

ABBREVIATIONS

DEFINITIONS

### Sezioni

Module 1: Qualified Person Responsible For Pharmacovigilance (QPPV)  
Module 2: Organisational Structure Of The Marketing Authorisation Holder  
Module 3: Sources of Safety Data  
Module 4: Computerised Systems and Databases  
Module 5: Pharmacovigilance Processes  
Module 6: Pharmacovigilance System Performance  
Module 7: Quality System

### Allegati (A-I)

Annex A Qualified Person for Pharmacovigilance  
Annex B The Organisational Structure of the MAH  
Annex C Sources of Safety data  
Annex D Computerised systems and Databases  
Annex E Pharmacovigilance Process, and written procedures  
Annex F Pharmacovigilance System Performance  
Annex G Quality System  
Annex H Products  
Annex I Document and Record Control - Logbook

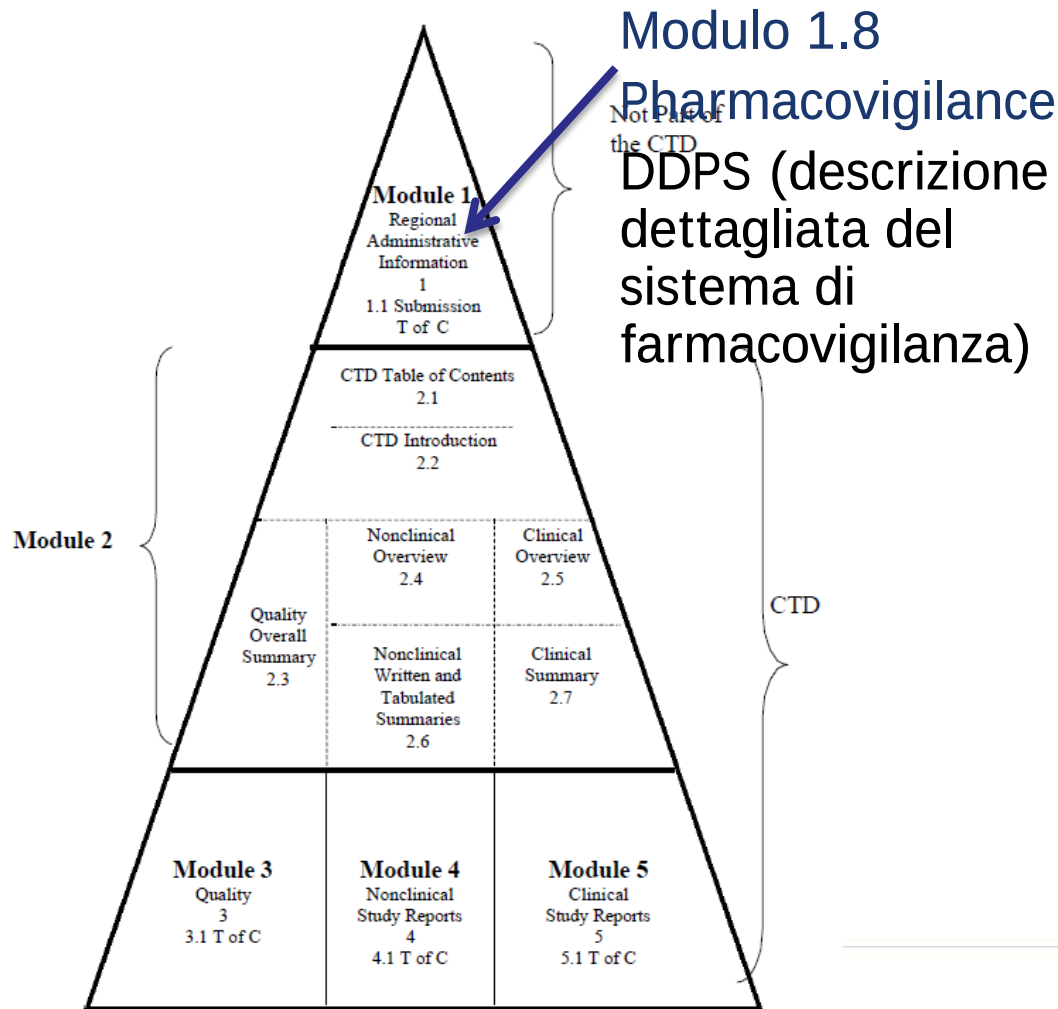


*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# DDPS - PSMF

Diagrammatic Representation of the ICH Common Technical Document



La nuova normativa prevede l'introduzione di un riassunto del sistema di farmacovigilanza all'interno del dossier di autorizzazione ed elimina il DDPS e la necessità di variazioni per il suo aggiornamento.

Il PSMF non è incluso nel dossier dell'AIC, ma il Titolare è tenuto a presentare una variazione al modulo 1.8.1 per introdurre il riassunto del sistema di farmacovigilanza.

## Modulo 1.8.1 Riassunto del sistema di Farmacovigilanza

Prova che l'Applicant ha a sua disposizione una persona qualificata (QPPV)

Stato Membro in cui la QPPV risiede e svolge i suoi compiti

Dettagli e recapiti della QPPV

Dichiarazione firmata per confermare che la QPPV ha a sua disposizione i mezzi necessari per svolgere i compiti e le responsabilità elencate nel titolo IX

Riferimento al luogo dove viene conservato il PSMF

Numero assegnato al PSMF via XEVMDB (EVCODE), se disponibile



## II.B.6. Pharmacovigilance system master file presentation

The pharmacovigilance system master file shall be continuously accessible to the QPPV [IR Art 7(2)] and to the competent authorities on request [REG Art 16(4), DIR Art 23(4), IR Art 7]. The information shall be succinct, accurate and reflect the current system in place, which means that whatever format is used, it must be possible to keep the information up to date and, when necessary, to revise to take account of experience gained, technical and scientific progress and amendments to the legislative requirements [IR Art 4(1)].



# Esempi di deviazioni sull'introduzione e gestione del PSMF

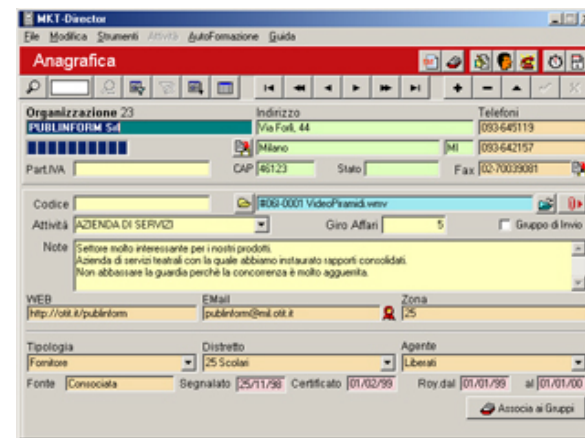
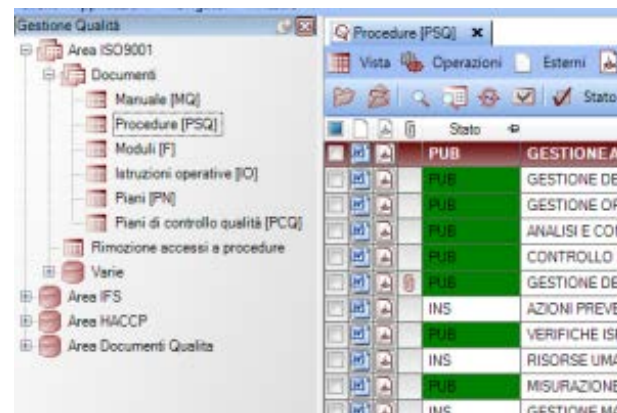
- Descrizione del sistema di farmacovigilanza nel PSMF MFL9999 non applicabile all'intero listino dei prodotti del gruppo Pippo riportati nell'Annex H. Assenza di dettagli e completezza nella descrizione nelle varie sezioni;
- mancata introduzione del PSMF di Pluto e carenze nella sua stesura e gestione, con contenuti nelle sezioni e Annex incompleti e/o non sufficientemente descritte e dettagliati;
- mancata presentazione della variazione dovuta per tutti i medicinali inseriti nell'Annex H, al tempo della prima introduzione del PSMF. Nel PSMF diverse attività non sono descritte in maniera dettagliata ed esaustiva e gli organigrammi presenti non sono coerenti con quelli attualmente in vigore.







# ICSRs e gestione dei casi



## Foglio1 Case

[illegible]

## Foglio2 Drug-event

Note: Si raccomanda l'utilizzo di una metodologia che possa permettere di identificare se il caso è stato ricevuto dall'Autorità Regolatoria  
Si invita a fornire una spiegazione di come vengono definiti i diversi "Case type"  
Se esistono campi separati utilizzati per identificare i casi di gravidanza o casi mortali si prega di inserire ulteriori colonne per inserire nella tabella queste informazioni



# Gestione delle segnalazioni di casi di sospette reazioni avverse

- codifica, valutazione medica, seriousness, upgrade e follow-up
- casi riferiti a principio attivo
- casi particolari/speciali
- casi aperti/chiusi
- invio/notifica dei casi
- monitoraggio su internet o supporti digitali





# Revisione dei documenti di sicurezza e aggiornamento degli stampati e Articolo 57

- ✓ I titolari di AIC devono essere registrati in Eudravigilance all'interno della comunità XEVMPD (Extend Eudravigilance Medicinal Product Dictionary - la sola registrazione per l'invio di ICSR non è sufficiente)
- ✓ I titolari di AIC devono presentare tutte le informazioni dei loro medicinali autorizzati nell'UE (CAPs, NAPs, MRPs and DCPs)
- ✓ I titolari di AIC devono mantenere aggiornate tutte le informazioni successive all'autorizzazione all'immissione in commercio (ad esempio variazioni, ritiri, trasferimento di titolarità)
- ✓ I titolari di AIC devono garantire un livello adeguato di qualità dei dati

# Revisione dei documenti di sicurezza e aggiornamento degli stampati 1/2

- i medicinali della ditta non erano stati inseriti nel dizionario XEVMPD;
- la gestione della revisione dei documenti di sicurezza e aggiornamento degli stampati presenta carenze;
- non è prevista e non viene effettuata, una revisione periodica dei vari documenti di sicurezza al fine di aggiornarli quando necessario e alcuni stampati mancano di riferimenti corretti e completi;
- la ditta non ha provveduto all'aggiornamento degli stampati dei medicinali....;
- non esiste una Procedura Operativa Standard (POS) sulla stesura, mantenimento e gestione degli stampati;





# Revisione dei documenti di sicurezza e aggiornamento degli stampati 2/2

- non sono state effettuate le variazioni per adeguamento al formato predisposto dal Working Group on Quality Review of Documents (QRD).

I fogli illustrativi dei medicinali autorizzati con procedura nazionale devono essere adeguati al formato predisposto dal Working Group on Quality Review of Documents (QRD).

# Comunicati dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione dell'AIFA:

- 23/07/2013 Adeguamento del foglio illustrativo dei medicinali autorizzati con procedura nazionale al formato predisposto dal Working Group on Quality Review of Documents
- 25/09/2013 Proroga dei termini di cui al comunicato "Adeguamento del foglio illustrativo dei medicinali autorizzati con procedura nazionale"
- 15/05/2015 Proroga dei termini - Adeguamento del foglio illustrativo dei medicinali autorizzati con procedura nazionale al formato predisposto dal Working Group on Quality Review of Documents





Grazie per  
l'attenzione



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

Phone: 0039 06 5978 4360  
email: [p.porcelli@aifa.gov.it](mailto:p.porcelli@aifa.gov.it)  
website: [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)