

Paolo Porcelli, PhV Senior Inspector, GCP-GVP Inspectorate

GIORNATA DI STUDIO "VI INCONTRO NAZIONALE DEI RESPONSABILI



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
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	\boxtimes			obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	\boxtimes			☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	\boxtimes			☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	\boxtimes			☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società				☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	\boxtimes			facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	\boxtimes			☐ facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	\boxtimes			☐ facoltativo
7. Sperimentatore				☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	\boxtimes			☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	\boxtimes			facoltativo

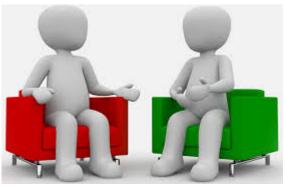
^{*} Paolo Porcelli, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

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



51 Ispezioni dal luglio 2012

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

Training

Contract/

agreement

Database

Comply with actions requested by NCA and EMA

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

Module XII
Continuous pharmacovigilance
ongoing benefit-risk
evaluation, regulatory action
and planning of public
communication

Module XIII on incident management

is no longer under development

Module XIV International cooperation 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

Agenzia Staliana del Farmaco

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

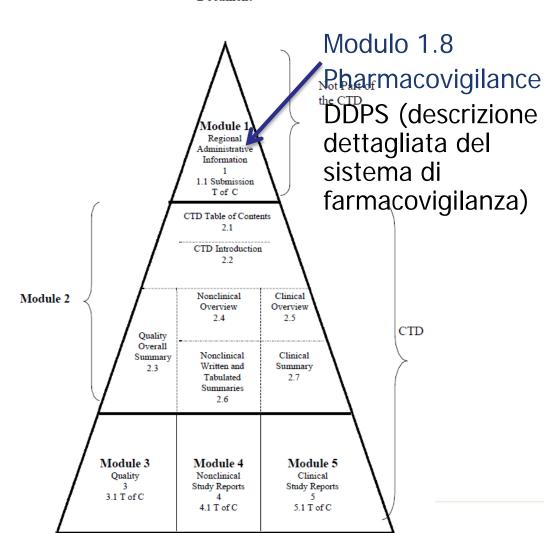
Allegati (A-I)

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



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 <u>PSMF non è incluso</u> 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 XEVMDP (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)].



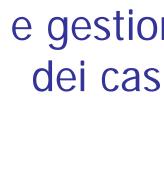
Esempi di deviazioni sull'introduzione e gestione del PSMF

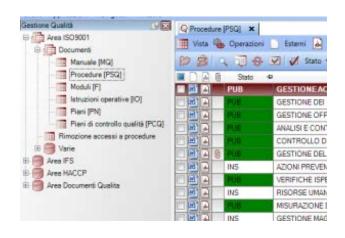
- Descrizione del sistema di farmacovigilanza nel PSMF MFL9999 non applicabile all'intero listino dei prodotti del gruppo Pippo riportati nell'Annex H. Assenza di dettagli e completezza nella descrizione nelle varie sezioni;
- mancata introduzione del PSMF di Pluto e carenze nella sua stesura e gestione, 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.

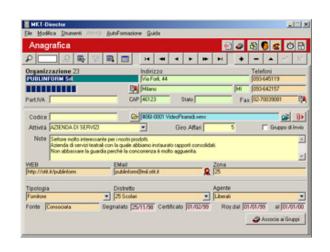




ICSRs e gestione dei casi









Excel line listing di tutti i casi contenuti nel global safety database dal... e fino a

Foglio1 Case

type		Reporter			Drugs (generic name)	(Serious & non- serious; MedDRA PT)	sources	HCP confirmed?	subject sex	subject age	identifiable patient?		Causality	Causality	(case level against EU SPC)	(case level against IT SPC)	(case level against CCSI)			date	editor
CT	Serious	United Kingdom	24Jan2005, 27Jan2005, 16May2006			Pleural effusion,	HCP	Yes	М	45	Yes	Unresolved	Unrelated	Possible				30Jan2005, 31Jan2005, 30May2006		01Aug2009	Giovanni Rossi
Registry	Serious	Japan	19Jan2005, 08Apr2005, 16May2006	20Jan2005, 08Apr2005, 23May2006	heparin	Myocardial infarction	Consumer, HCP	Yes	F	34	Yes	Resolved	Related	Unrelated	Unexpected		Unexpected		29Jan2005, 18Apr2005, 26May2006	11Aug2009	Giovanni Rossi
Spont	Non-serious	United Kingdom	19Jan2005, 08Apr2005	20Jan2005, 08Apr2005	codeine	Lower limb pain	Consumer, literature	Yes			No	Resolved	Related	Related		Expected	Expected			06Jun2009	Giovanni Rossi
PMS	Serious	USA	01Mar2009	02Mar2009	heparin	Respiratory failure	Consumer	No	F	67	Yes	Resolved	Possible	Unrelated	Expected		Expected			01Jun2009	Giovanni Rossi
Spont	Serious	United Kingdom	01Apr2009	02Apr2009	paracetamo ; ibuprofen	I Chest infection	HCP	Yes	F	47	Yes	Fatal	Related	Related	Unexpected		Expected	15Apr2009		15Apr2009	Giovanni Rossi
				_						aso è s	tato ricevi	uto dall'/	Autorità F	Regolatori	a						
-	Registry Spont PMS Spont Si rac	CT Serious Registry Serious Spont Non-serious PMS Serious Spont Serious Si raccomanda I Si invita a fornira	CT Serious United Kingdom Registry Serious Japan Spont Non-serious United Kingdom PMS Serious USA Spont Serious USA Spont Serious United Kingdom Si raccomanda l'utilizzo Si invita a fornire una si	Company Company	Company by PV Dept	Company by PV Dept (generic name)	Company by PV Dept (generic name) non-serious; MedDRA PT	CT Serious United Kingdom Paparon (Superior Consumer, Infarction (Superior Consumer, Infarcti	CT Serious United Kingdom Papara (Superior Procession of Mark (Superior Of Mark (Superi	CT Serious United Kingdom 19Jan2005, 16May2006 Spont Non-serious United Kingdom 19Jan2006, 16May2006 Spont Serious USA 01Mar2009 02Mar2009 paracetamol Consumer, 16 Spont Serious USA 01Mar2009 02Mar2009 paracetamol Consumer, 16 Spont Serious USA 01Mar2009 02Mar2009 paracetamol Consumer, 16 Spont Serious USA 01Mar2009 02Mar2009 paracetamol Chest 16 Spont Serious USA 01Mar2009 02Mar2009 paracetamol Chest 16 Spont Serious United Kingdom 01Apr2009 02Mar2009 paracetamol Chest 16 Spont Serious USA 01Mar2009 02Mar2009 paracetamol Chest 16 Spont 16 Spont Serious USA 01Mar2009 02Mar2009 paracetamol Chest 16 Spont 16 Spont Serious USA 01Mar2009 02Mar2009 paracetamol Chest 16 Spont	CT Serious United Kingdom 27Jan2005, 16May2006 Point (Mar2009)	CT Serious United Kingdom 19Jan2005, 16May2005 27Jan2005, 16May2006 23May2006 23May200	CT Serious United (Si raccomanda l'utilizzo di una metodologia che possa permettere di identificare se il caso è stato ricevuto dall'/ Si invita a fornire una spiegazione di come vengono definiti i diversi "Case type" Company by PV Dept (generic name) population non-month of name) non	CT Serious United Kingdom Planare) by PV Dept (generic name) serious; MedDRA PT) CT Serious United Kingdom Planare) Serious (singdom Registry Serious (non-serious) (non-	CT Serious United (Singdom Part of Many 2005) (Samay 2005) (Samay 2006) (Samay 2006	CT Serious United (Kingdom 27Jan2005, 16May2006 (16May2006 (16May2006) (16May2006 (16May2006) (16May20	CT Serious United Kingdom (ZJan 2005, 16May 2006) 2 May 2006 (Span 2005, 08Apr 2005) 1 May 2006 (Span 2005) 1 May	CT Serious United Kingdom 24Jan2005, 27Jan2005, 16May2006 27Jan2005, 16May2006, 16	Company by PV Dept (generic name) by PV S De	CT Serious United (Xingdom) 1947 (Serious) 27Jan2005, 16May2006 (Serious) 1948 (Serious) 27Jan2005, 16May2006 (Serious) 1948 (Serious) 27Jan2005, 16May2006 (Serious) 1948	CT Serious United Kingdom 2/Jan2005, 2/Jan20



Excel line listing di tutti i casi contenuti nel global safety database dal ... fino a

Foglio2 Drug-event

Case Id (MCN)	Case type	Seriousness	Country of Reporter	Suspect Drug (generic name)	Is suspect drug a Company X product?		Event (Serious & non-serious; MedDRA PT)	Indication	Seriousness (event level)	Expectedness (drug-event level against EU SPC)	Expectedness (drug-event level against IT SPC)	Expectedness drug-event level against IB)	Expectedness (drug-event level against CCSI)	All report sources	Is the case HCP confirmed?	Patient / subject sex	Patient / subject age	Is there an identifiable patient?	Outcome (event level)	Reporter Causality	Company Causality (case level)	Protocol ID	Subject ID	reported to	Dates reported to EMA
123451	СТ	Serious	United Kingdom	codeine	Yes		Pleural effusion	Facial pain	Serious			Unexpected		HCP	Yes	45	Yes	Yes	Unresolved	Unrelated	Possible	DOM123		30Jan2005, 31Jan2005, 30May2006	
123451	СТ	Serious	United Kingdom	frusemide	Yes		Pleural effusion	Cardiac failure congestive	Serious			Unexpected		НСР	Yes	45	Yes	Yes	Unresolved	Unrelated				30Jan2005, 31Jan2005, 30May2006	
	СТ	Serious	United Kingdom	paraceta mol	No		Pleural effusion	Facial pain	Serious					HCP	Yes	45	Yes	Yes	Unresolved	Unrelated				30Jan2005, 31Jan2005, 30May2006	
123451	СТ	Serious	United Kingdom	codeine	Yes		Pericardial effusion	Facial pain	Non-serious			Unexpected		HCP	Yes	45	Yes	Yes	Unresolved	Unrelated	Possible	DOM123		30Jan2005, 31Jan2005, 30May2006	
123451	СТ	Serious	United Kingdom	frusemide	Yes		Pericardial effusion	Cardiac failure congestive	Non-serious			Unexpected		HCP	Yes	45	Yes	Yes	Unresolved	Unrelated	Possible	DOM123	1234	30Jan2005, 31Jan2005, 30May2006	
123451	СТ	Serious	United Kingdom	paraceta mol	No		Pericardial effusion	Facial pain	Non-serious					HCP	Yes	45	Yes	Yes	Unresolved	Unrelated	Possible	DOM123		30Jan2005, 31Jan2005, 30May2006	
123462	Registry	Serious	Japan	heparin	Yes		Myocardial infarction		Serious	Unexpected			Unexpected	Consumer, HCP	Yes	34	Yes	Yes	Resolved	Related	Unrelated				29Jan2005, 18Apr2005, 26May2006
123473	Spont	Non-serious	United Kingdom	codeine	Yes	leg ache	Lower limb pain		Non-serious		Expected		Expected	Consumer, literature			No	No	Resolved	Related	Related				
123475	PMS	Serious	USA	heparin	Yes		Respiratory failure		Serious	Expected			Expected	Consumer	No	67	Yes	Yes	Resolved	Possible	Unrelated	PMS321	1897		
123484	Spont	Serious	United Kingdom	paraceta mol	Yes		Chest infection		Serious	Unexpected			Expected	HCP	Yes	47	Yes	Yes	Fatal	Related	Related			15Apr2009	
123484	Spont	Serious	United Kingdom	ibuprofen	No		Chest infection		Serious					HCP	Yes	47	Yes	Yes	Fatal	Related	Related			15Apr2009	
Note:	Si invi	ta a fornire	e una spi	egazion	e di cor	ne vengo	ono definiti i	diversi "(Case type	"		evuto dall'Aut			olla taboli	augete	inform	azioni							



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 <u>devono essere registrati</u> in Eudravigilance all'interno della comunità XEVMPD (Extende Eudravigilance Medicinal Product Dictionary - la sola registrazione per l'invio di ICSR non è sufficiente)
- ✓ I titolari di AIC devono <u>presentare</u> tutte le informazioni dei loro medicinali autorizzati nell'UE (CAPs, NAPs, MRPs and DCPs)
- ✓ I titolari di AIC devono <u>mantenere aggiornate</u> 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 <u>qualità dei</u> 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





Phone: 0039 06 5978 4360 email: p.porcelli@aifa.gov.it website: www.agenziafarmaco.gov.it