

Contratti e Accordi con parti terze in un sistema di Farmacovigilanza

Paolo Porcelli

XXVI CONGRESSO NAZIONALE GIOAR

Palermo, 26 maggio 2017



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

- Introduzione
- Riferimenti normativi
- Perché è necessario redigere contratti e accordi
- Differenti tipi di accordi: accordi di Co-marketing/Co-licensing, distributori, produttori, outsourcing, Patient Support Programmes e Market Research Programmes, Investigator Initiated Studies, cambio di Titolarità
- Deviazioni più comuni



Ufficio Ispezioni GVP

Direttore Ufficio
Ispezioni GVP

(Elena Giovani)

Assistente
amministrativo

Marisa Marchetti

Ispettore Senior
GVP

Paolo Porcelli
(farmacista)

Ispettore Junior
GVP

Eraldo Donnarumma
(farmacista)

Candidato
Ispettore Junior
GVP

Pina Guido
(farmacista)

Dario Rovazzani
(medico)
in distacco dalla CRI



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Riferimenti normativi (1)

Le disposizioni legislative di farmacovigilanza incluse nel Regolamento (CE) n. 726/2004, nella Direttiva 2001/83/CE e nel Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 non comprendono definizioni giuridiche per i contratti e accordi (e *statement of work*).

Non è prevista alcuna definizione di contratto e di accordo (e *statement of work*) nell' Allegato I GVP - Definizioni (rev. 3).

Riferimenti normativi (2)

Per quanto riguarda la collaborazione in materia di attività di farmacovigilanza, nel Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 (3) è riportato che il PSMF dovrebbe contenere informazioni chiave e documenti che coprono tutti gli aspetti delle attività di farmacovigilanza, comprese informazioni sulle attività che sono state subappaltate.

Inoltre, nel caso di subappalto, l'articolo 6 del Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione
stati:

Article 6

Subcontracting

1. The marketing authorisation holder may subcontract certain activities of the pharmacovigilance system to third parties. It shall nevertheless retain full responsibility for the completeness and accuracy of the pharmacovigilance system master file.

2. The marketing authorisation holder shall draw up a list of its existing subcontracts between it and the third parties referred to in paragraph 1, specifying the product(s) and territory(ies) concerned.



Perché è necessario avere contratti e accordi?

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad avere contratti e accordi redatti in forma appropriata e coerente col sistema di farmacovigilanza adottato
- La QPPV è tenuta ad avere una sufficiente supervisione del funzionamento di questo sistema
- I contratti fanno parte del sistema di farmacovigilanza



L'importanza dei contratti

Lo scopo della stesura di contratti/accordi di farmacovigilanza è per regolare i rapporti di lavoro tra le parti e in particolare per:

- facilitare la raccolta, la gestione e la protezione di dati di sicurezza
- fornire un quadro delle relazioni tra le parti
- dettagliare il trasferimento/delega di attività di farmacovigilanza
- descrivere la fornitura di servizi di farmacovigilanza da terze parti che comprendono i dettagli della supervisione delle attività da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e gli standard di performance applicati



Esempi dei più comuni tipi di accordi

**Distribution
Manufacturing**

Outsourcing

**Change of
ownership**

**Market research
programmes**

**Investigator
Initiated
Studies (IIS)**

**Co-marketing
Co-licensing**

**Patient Support
Programmes
(PSPs)**



Accordi di Co-marketing/Co-licensing (1)

Diversi in modo significativo a seconda del titolare di AIC o del medicinale:

- accordi di cooperazione allo sviluppo
- diversi titolari di licenza hanno una licenza per lo stesso medicinale in diversi territori
- diverse ditte commercializzano lo stesso medicinale con diversi nomi commerciali nello stesso territorio
- unico titolare di AIC, ma il titolare di AIC ha un accordo di vendita con un'altra azienda in uno o più territori

Accordi di Co-marketing / Co-licensing (2)

GVP Module VI - Section IV.B.7: "Where the MAH has set up contractual arrangements with a person or an organisation, explicit procedures and detailed agreements should exist between the MAH and the person/organisation to ensure that the MAH can comply with the reporting obligations. These procedures should in particular specify the processes for the exchange of safety information, including timelines and regulatory reporting responsibilities and should avoid duplicate reporting to competent authorities."

Accordi di Co-marketing/Co-licensing (3)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve individuare correttamente tutti i dati che devono essere scambiati, le responsabilità, le modalità per gli scambi e le tempistiche. Si dovrà tener conto ad esempio di:

- AEs (Spontaneous, solicited, unsolicited)
- casi provenienti da MRP (Market Research Programmes) e PSP (Patient Support Program)
- dati di sicurezza relativi a situazioni particolari (ad esempio gravidanza, misuse, off-label use, ecc.)
- informazioni per l'adempimento di RMP misure (ad esempio follow-up mirati su eventi di particolare interesse)
- tempistiche e responsabilità definite per lo scambio delle informazioni di sicurezza
- specificare chiaramente se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha deciso di scambiare informazioni sui segnali



Accordi di Co-marketing / Co-licensing (4)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile del "reference safety information"?

Produzione degli PSUR:

- l'accordo specifica in che modo tutti i dati di sicurezza sono disponibili per essere inseriti negli PSURs?
- fa riferimento a un accordo sulle conclusioni degli PSUR?

Accordi di Co-marketing/Co-licensing (5)

GVP Module VI - Section IV.B.4: "When transfer of pharmacovigilance data occurs within an organisation or between organisations having concluded contractual agreements, the mechanism should be such that there is confidence that all notifications are received; in that, a confirmation and/or reconciliation process should be undertaken."

C'è la garanzia che tutti i dati vengono raccolti e scambiati?
In che modo ogni organizzazione avrà la supervisione del sistema?

Accordi di Co-marketing/Co-licensing – problematiche/possibili deviazioni (1)

- Alcune attività di farmacovigilanza (le più significative) possono essere delegate ai partner di co-marketing/co-licensing e gestite quindi con i loro sistemi di farmacovigilanza. Tuttavia, nel PSMF si fa riferimento solo al contratto, invece che un'appropriata cross reference ai partner del PSMF.
- Mancanza di meccanismi appropriati per la supervisione delle attività di farmacovigilanza delegate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio/meccanismi non chiaramente definiti
 - anche quando i meccanismi sono descritti nell'accordo, essi non possono essere eseguiti (ad esempio la riconciliazione dei casi non viene effettuata con la frequenza definita).

Accordi di Co-marketing/Co-licensing – problematiche/possibili deviazioni (2)

- Se un partner non detiene un'autorizzazione (MA) all'interno dell' EEA, il titolare dell'AIC che invece la detiene nella EEA deve assicurare che gli accordi siano sufficientemente dettagliati per garantire che i requisiti di farmacovigilanza nell'EEA siano soddisfatti e pensati con la dovuta e opportuna flessibilità. Problematiche già individuate dovrebbero essere incluse;
 - scambio elettronico E2B;
 - QC dei dati in entrata non tiene conto dei requisiti europei date di ricezione riportate in modo errato in riferimento al day zero;
 - descrizione insufficiente del sistema di farmacovigilanza del partner nel PSMF del titolare di AIC EU per consentire a questo di essere conforme ai requisiti di farmacovigilanza della EEA. Un semplice riferimento nello SDEA non è appropriato.



Accordi di Co-marketing/Co-licensing – problematiche/possibili deviazioni (3)

- Mancanza della previsione di modalità operative per la condivisione di “audit findings” relativi al sistema di farmacovigilanza del partner che influenza o può influenzare la performance delle attività di farmacovigilanza svolte per conto del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Distributori (1)

A seconda del tipo di distributori, l'entità delle informazioni da inserire negli accordi possono variare;

- Distributori che sono titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio a livello nazionale
 - a seconda delle disposizioni sulle responsabilità per lo scambio di informazione sul segnale, potrebbe essere necessario includere.
- Distributori che sono anche coinvolti nell'implementazione di misure di minimizzazione dei rischi (ad esempio distribuzione di Materiali didattici)
 - gli accordi devono prevedere disposizioni per garantire che il distributore venga informato degli aggiornamenti di questi materiali.

Distributori (2)

- Distributori che sono coinvolti solo nel trasporto dei medicinali senza alcun'altra attività associata (ad es. grossisti)
 - una richiesta di base sulle responsabilità per lo scambio di AEs e PQC deve essere inclusa.

Produttori (1)

Le informazioni sul produttore contenute nel contratto sono presenti sul PIL (o sull'imballaggio esterno)?

Percorso potenziale per la segnalazione di AE/reclami (complaints).

C'è bisogno di descrivere il processo per il trasferimento di queste informazioni al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

- definire la tipologia di informazioni da trasferire
- tempistiche
- attività di riconciliazione.

Produttori (2)

Considerazione per i casi in cui il produttore è anche titolare di AIC per il principio attivo:

- c'è un accordo valido che regola lo scambio di informazioni su importanti problemi di sicurezza che potrebbero avere un impatto su entrambe le autorizzazioni?

Deve essere previsto un accordo per garantire che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sia informato di tutti gli eventuali "*concern*" di sicurezza/revisioni di qualità del prodotto (PQRs). Ciò potrebbe essere particolarmente rilevanti per i biologici.

Produttori - problematiche/possibili deviazioni

- Il produttore deve essere riportato sui PIL (imballaggio esterno?). Nell'accordo non è specificata la lingua da utilizzare per lo scambio di AE, casi da situazioni speciali e PQC
- Laddove la lingua da utilizzare relativamente allo scambio di informazioni sulla sicurezza è stata specificata, può mancare la conferma dei casi e / o la previsione di un processo di riconciliazione

Outsourcing

Il livello delle informazioni incluse negli accordi può differire a seconda del tipo di attività affidata in outsourcing;

- è a livello globale o locale?
- è per tutte le attività del sistema di farmacovigilanza o solo per alcune attività (ad esempio preparazione degli PSUR, QPPV)?

Le attività esternalizzate sono dettagliate in maniera adeguata?

È stata prevista la condivisione dei risultati di ispezioni/audit?

È stata prevista anche la condivisione di qualsiasi altra informazione (ad esempio SmPCs/PIL aggiornati)?

Outsourcing - problematiche/possibili deviazioni

- mancanza di meccanismi appropriati per la supervisione di tutte le attività di farmacovigilanza delegate dal titolare di AIC/
meccanismi non chiaramente definiti
 - meccanismi potrebbero includere indicatori di performance, controlli a campione/QC e audit
- mancata previsione della condivisione delle risultanze di audit/
ispezioni relative al fornitore di servizi che influenzano o
potrebbero influenzare le prestazioni delle attività di
farmacovigilanza svolte da questo per conto del titolare
dell'autorizzazione all'immissione in commercio
- mancata previsione relativa al modo in cui la parte terza deve
essere tenuta aggiornata su informazioni necessarie allo
svolgimento delle attività affidatele (ad esempio aggiornamenti a
SmPCs (se è il caso), cambiamenti nelle SOP del titolare di
AIC (quando questa utilizza le SOP del MAH)



Patient Support Programmes e Market Research Programmes

È stato previsto qualcosa per lo scambio di specifiche informazioni sulla sicurezza con associate le relative tempistiche?

Sono state previste le informazione che il titolare di AIC deve fornire alla parte terza (ad esempio materiali formativi, SmPC/PIL, FAQ)?

Sono contemplate misure per assicurare che il personale che svolge le attività sia adeguatamente formato nei processi in generale e in particolare per la segnalazione di AE?

Sono previste attività per la supervisione appropriata del titolare di AIC sui programmi?



Investigator Initiated Studies (IIS) (1)

Le sospette reazioni avverse ai medicinali oggetto di studi clinici dovrebbero essere inoltrate solo dallo sponsor sulla base di quanto previsto per la sperimentazione clinica. Nel caso di IIS, lo sponsor deve essere l'investigator o l'istituzione associata.

L'accordo dovrebbe chiaramente definire chi è responsabile della segnalazione di SUSARs alle Autorità Competenti nazionali e ai comitati etici.

La maggior parte degli ispettori/NCA si aspettano almeno uno scambio bidirezionale tra il ricercatore e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle informazioni di sicurezza più importanti, che potrebbero influenzare la conduzione dello studio o il profilo beneficio/rischio del medicinale autorizzato.



Investigator Initiated Studies (IIS) (2)

Se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce finanziamenti e/o il medicinale (gratuitamente), è necessario un accordo per prevedere almeno le aspettative/richieste minime.

Sono consigliati lo scambio di SAE, interim safety analyses e final study reports.

Queste informazioni devono essere fornite e considerate nei processi di analisi del segnale del titolare di AIC.

Cambio di Titolarità

La domanda di trasferimento della titolarità deve contenere il contratto di cessione tra la società attuale titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la società che ha acquisito il diritto al trasferimento della titolarità. Nel contratto deve essere esplicitamente dichiarato che il nuovo titolare di AIC è in possesso di:

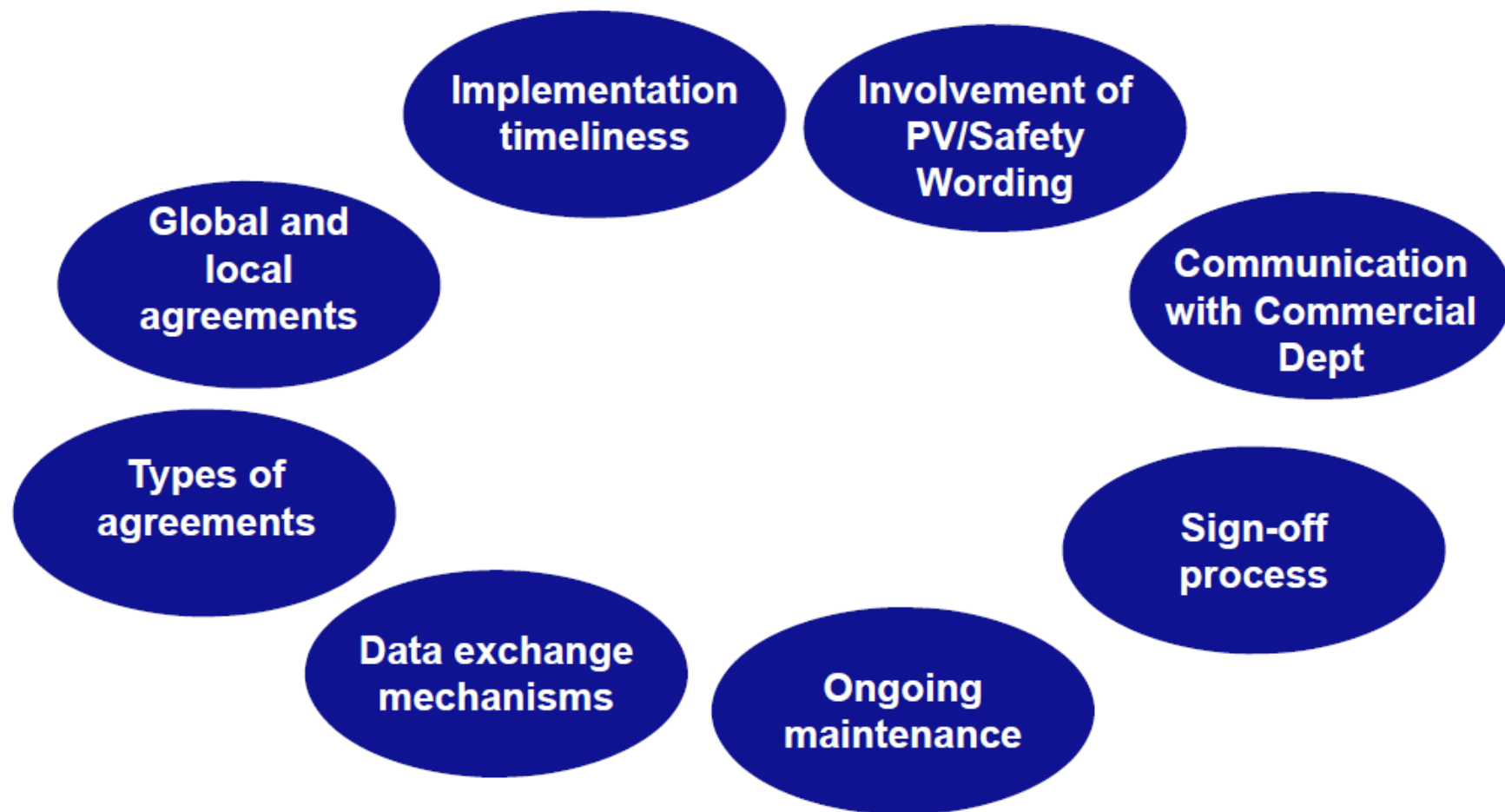
- ICSRs
- PSURs
- RMP/problemi di sicurezza in corso/impegni post-marketing (commitments)
- segnali identificati e sotto valutazione
- variazioni di sicurezza pending

L'accordo dovrebbe specificare come e quando i dati saranno trasferiti.



Cambio di Titolarità - problematiche/possibili deviazioni

- Dati di farmacovigilanza non resi disponibili dal precedente proprietario/impegno del nuovo proprietario per recuperare i dati
 - particolari problematiche per le quali il proprietario precedente è in liquidazione/fallimento
- variazioni di sicurezza pending o non presentate dal precedente o nuovo titolare di AIC tempestivamente
- ritardi nella presentazione di PSUR da parte del precedente titolare di AIC



Deviazioni più comuni (1)

Non è presente alcun accordo/contratto vigente

Gli accordi/contratti sono scaduti

Gli accordi/contratti non riflettono i requisiti legislativi vigenti

Nessun processo di revisione è in atto

Deviazioni più comuni (2)

Mancanza di oversight della QPPV e del dipartimento di farmacovigilanza sugli accordi contrattuali in vigore

Mancato coinvolgimento della QPPV nella stesura e nell'approvazione di nuovi contratti

Carenze negli accordi

- nessuna tempistica per lo scambio di dati/informazioni
- nessuna previsione per lo scambio di dati di sicurezza in situazioni speciali (ad esempio gravidanza, misuse, off-label use, etc)
- esclusione di alcuni tipi di casi dallo scambio di dati

