# RASSEGNA

# **QUALITY ASSURANCE E FARMACOVIGILANZA. PARTE II Quality Assurance in Pharmacovigilance (ii)**

# Gianfranco De Carli

Consulente di Farmacovigilanza e QA Auditor

### **Keywords**

Pharmacovigilance QA Quality Pharmacovigilance Audit Human safety Third Parties Agreement SDEA

### Abstract

The paper is the second of three describing several aspects of the QA role and activities in Pharmacovigilance.

The current issue provides an introductory description of the points related to the Third Parties Agreements and Safety Data Exchange Agreements with a brief view of the related Audit.

QA role in the Periodic Safety Update Reports production, revision and submission and Document Retention Procedure are also discussed.

# Introduzione

Facendo seguito al precedente articolo ritorniamo sul concetto di Qualità e *Quality Assurance* (QA) applicato alla Farmacovigilanza (FV). E' utile ricordare la necessità di un Sistema di Qualità in Farmacovigilanza che la Direttiva EU 2010/84 pone tra i compiti fondamentali di un Titolare di AIC o *Marketing Authorization Holder* (MAH) ovvero di avere e mantenere un Sistema di Farmacovigilanza per adempiere agli obblighi di legge, che sia adeguato a rilevare ogni variazione del profilo di beneficio/rischio dei prodotti medicinali autorizzati.

Questo sistema di qualità si deve estendere anche al di fuori dell'azienda Titolare di AIC e coinvolgere tutti gli attori di una eventuale "filiera" di trasmissione delle informazioni di sicurezza.

Chiunque entri nella "filiera" della Farmacovigilanza può essere definito una parte terza (*Third Party*, TP) e così si esprime la *Good Vigilance Practice* (GVP) I. Una parte terza può essere una industria farmaceutica che commercializzi un farmaco sviluppato e registrato da un'altra industria oppure che lo commercializzi in una parte del mondo non coperta dalla struttura commerciale/distributiva dell'azienda scopritrice. Un TP può essere anche una società di servizi (ad es. CRO, *contract research organization*) che svolga una servizio di Farmacovigilanza (es scarico dei casi dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza italiana) o un consulente che editi degli PSUR (*periodic safety update reports*).

Ovviamente le tipologie di accordi saranno differenti e diversi saranno i controlli per assicurare la qualità dei vari sistemi sottoposti a verifica.

# Accordi con Parti Terze - Third Parties Agreements (TPA)

Che la parte terza sia un'altra industria farmaceutica o una società di servizi; in entrambi i casi, la prima azione a cui la Farmacovigilanza e il QA dovrebbero partecipare è la cosiddetta "due diligence".

# Due diligence

Prima di scegliere un Third Party è necessaria la" due diligence". Con "due diligence" (in italiano, analisi del dovuto e quindi, in termine finanziario, dei conti) si intende un processo investigativo che viene messo in atto per analizzare valore e condizioni di un'azienda, o di un ramo di essa, per la quale vi siano intenzioni di acquisto. In ambito di Farmacovigilanza la due diligence è una attività che

Corrispondenza: Gianfranco De Carli, Interrato dell'Acqua Morta 10, 37129 Verona E-mail: decarli.gianfranco@libero.it, www.gdc-pharmaservices.it

dovrebbe essere propedeutica ad ogni accordo con TP intese estensivamente sia come co-marketer, licenziatari, concessionari, distributori, sia come fornitori di servizi.

Stringere accordi di partnership in un ambiente in cui esiste un Sistema di Qualità impone che anche il partner venga scelto sulla base di criteri di qualità, al fine di garantire che non vi siano anelli deboli di una catena di gestione delle informazioni di sicurezza. La due diligence andrebbe svolta prima di definire accordi commerciali tra due imprese farmaceutiche ma nella vita reale è facile verificare che questo accada sempre più di rado. Prima si definisce l'accordo commerciale e poi si verificano gli standard di qualità del partner e i dati di Farmacovigilanza. Alla fine è fondamentale che entrambi i contraenti si accordino per un processo di interscambio delle informazioni di safety (Safety Data Exchange Agreement, di cui parleremo estensivamente più avanti) tempestivo e tracciabile, fondato su degli standard qualitativi adeguati ed in linea con i requisiti normativi.

Cosa verificare durante una *due diligence* dipende molto dalla tipologia degli accordi commerciali e dalla tipologia del prodotto. Se si tratta di un prodotto non ancora immesso sul mercato e che costituisca una vera innovazione terapeutica, l'attenzione alla verifica del profilo di beneficio/rischio sarà molto più alta e di conseguenza sarà più complessa la *due diligence* (ad es. per la presenza di attività di *signal detection* complesse o di *Risk Management Plan*). Diverso il fatto se l'oggetto dell'accordo commerciale e della *due diligence* è un prodotto consolidato e da decenni presente sul mercato, dove la parte rilevante potrebbe essere data dalla necessità di acquisizione di un database storico piuttosto complesso. Una traccia minima può essere quella descritta in **Tabella 1**.

# Due diligence face to face o due diligence attraverso un questionario

Sembrerebbe semplice rispondere, ma in un contesto in cui la *spending review* interessa anche la ricerca farmaceutica, questionari e teleconferenze possono sostituire gli incontri *face to face*. È però obbligatorio conservare prove scritte di ogni attività di *due diligence* scambiandosi minute delle teleconferenze firmate e datate, prove documentali etc. Un esempio di sezione di un questionario è riportato in **Figura 1**.

# Virtual Data Room (VDR)

Sempre più di frequente la *due diligence*, e successivamente una buona parte del processo che porta agli accordi con i TP, si svolge mettendo in comune tutta la documentazione in uno spazio virtuale, consultabile anche in remoto, chiamato *Virtual Data Room*.

La stessa due diligence di Farmacovigilanza può essere condotta con questa modalità, essendo possibile l'accesso all'intero database (per il prodotto oggetto di accordo),

Tabella 1 Aree da verificare in una due diligence.

Area	Verifiche
Sistema di Farmacovigilanza	<ul> <li>Presenza di un database validato</li> <li>Volumi di reazioni avverse raccolte/anno</li> <li>Capacità di raccogliere gli eventi dai territori interessati</li> <li>Standard Operating Procedure dedicate alla Farmacovigilanza</li> <li>Modalità di gestione dei casi</li> <li>Periodic safety Update Report, Development Safety Update Report</li> <li>Company Core Data Sheet, Company Core Safety Information</li> </ul>
Sistema di Qualità	<ul> <li>- Presenza di una funzione di QA</li> <li>- Certificazione ISO 9001</li> <li>- Altre certificazioni (ad es. Farmindustria in Italia)</li> </ul>
Presenza del Responsabile di Farmacovigilanza	<ul> <li>Responsabile Globale</li> <li>Qualified Person Responsible For Pharmacovigilance</li> <li>Responsabile Nazionale/i</li> <li>Medical Safety Officer dedicati</li> </ul>
Organizzazione	<ul> <li>- Presenza di una Direzione Medica/Regolatoria</li> <li>- Capacità di condurre studi clinici pre- o post-marketing</li> <li>- Rete Informatori Scientifici</li> <li>- Medical Information</li> <li>- QA di produzione (product complaints)</li> </ul>

# Figura 1 Stralcio di parte di un questionario di *due diligence.*

X.1.Check of compliance	Answer				
Have you got a Quality Assurance Responsible Person?					
How often has pharmacovigilance been controlled?					
Has your company been never inspected on Good Pharmacovigilance Practice?					
If yes, by which authorities and when?					
Have the detected findings reported on audit reports been readily managed and, where possible, resolved?					
Please provide a brief description of the process by which this	s is done.				
Please indicate any critical finding on the pharmacovigilance system, detected by a regulatory authority audit over the past two years, including the name of who made the external audit and if the matter was resolved.					
Is the compliance with the pharmacovigilance SOP monitored	and are the related deviations				
promptly handled and, where possible, be resolved? Please p process by which this is done	•				

Tabella 2 Informazioni di Farmacovigilanza reperibili nella Virtual Data Room.

Data base delle reazioni avverse per il prodotto dalla nascita

Elenco e copia degli PSUR dalla nascita del prodotto

Variazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Company Core Data Sheet e Company Core Safety Information

Signal Detection e documentazione sui segnali aperti

Risk Minimisation Plan e Risk Minimisation Action

Detailed Description of the Pharmacovigilance System e/o Pharmacovigilance System Master File

verificarne la storia regolatoria ed altre caratteristiche riassunte in **Tabella 2**. Un momento di verifica importante da condurre con l'ausilio della VDR è dato dal controllo della compatibilità dei due database aziendali di Farmacovigilanza. Talvolta accade di dover trasferire il database da un'azienda all'altra e se per poche centinaia di casi si può ipotizzare un trasferimento manuale, nel caso di database con migliaia di casi il costo in termini di risorse umane potrebbe essere proibitivo. Nel caso di un *global divestment* l'azienda acquirente dovrà acquisire tutto il database di Farmacovigilanza e la verifica della trasferibilità dei dati, anche usando la modalità .xml, potrebbe non essere automatica e richiedere un supporto informatico importante.

# Third Parties farmaceutici – II contratto (Assett Purchase Agreement, APA)

Effettuata la due diligence, si dovrà stendere il contratto (Assett Purchase Agreement, APA) che è di competenze di altre funzioni. La Farmacovigilanza e il QA dovranno comunque chiedere e verificare l'inserimento di alcune clausole rilevanti per la loro attività ovvero:

• un articolo che definisca la necessità di rispettare tutti i requisiti normativi di Farmacovigilanza nei territori interessati dall'APA

- il riferimento ad un capitolato tecnico chiamato SDEA (Safety Data Exchange Agreement), concordato tra le Farmacovigilanze delle due aziende, che entri in vigore contestualmente alla firma dell'APA e che definisca tempi, modi e caratteristiche dello scambio di informazioni di Safety e che preveda anche metriche e riconciliazioni
- la possibilità di eseguire verifiche sui sistemi di Farmacovigilanza e sulle ottemperanze allo SDEA e quindi audit
- un articolo che descriva i provvedimenti, inclusa la rottura del contratto stesso, in caso di violazione agli accordi di Farmacovigilanza

È vero che un TP che sia anche una compagnia farmaceutica è sicuramente un part-

# Box 1 tipologie di accordo commerciale tra aziende farmaceutiche.

### Licenza (Licence)

Sono accordi per cui una azienda (*Licensor*) concede dei diritti (*Licence*) ad un TP (*Licensee*); tali diritti sono finalizzati alla cessione della titolarità di AIC; in genere entrambe le aziende hanno un proprio AIC ma una delle due aziende mantiene il database di Safety; entrambe hanno responsabilità paritetiche verso le Autorità Sanitarie dei paesi in cui sono titolari. A volte una sola delle due aziende mantiene il diritto di condurre studi clinici. Di norma esiste uno SDEA che codifica lo scambio delle segnalazioni di eventi avversi, chi realizza gli PSUR, se vi sono modalità per concordare documenti come i *Risk Minimisation Plan* e il *Pharmacovigilance System Master File*, etc. Lo SDEA deve prevedere riconciliazioni, metriche per la verifica della trasmissione "on time", audit sistematici. Se l'attività commerciale è svolta in parallelo nei vari paesi si può definire **co-marketing.** 

# Concessione di Vendita (Co-Promotion)

Sono accordi per cui una azienda (MAH) si avvale della possibilità di promozionare un prodotto con il supporto di un TP (concessionario di vendita); il nome commerciale e il prodotto sono identici e corrispondono al prodotto registrato dal MAH; una sola mantiene il database di safety e la responsabilità verso l'Autorità Sanitarie del paese. Vi è uno SDEA a senso unico per garantire che tutte le informazioni di Farmacovigilanza arrivino al MAH inclusi reclami di prodotto, richieste di letteratura. Da segnalare la necessità di verifica sui materiali promozionali e la formazione degli Informatori Scientifici.

### Accordi di Distribuzione (Distribution Agreement)

Generalmente il distributore non detiene la titolarità di AIC e non conduce attività di promozione. Normalmente non è necessario uno SDEA, fatte salve richieste della autorità locale o dalla visibilità del distributore presso medici e pazienti. Il contratto dovrà far riferimento all'obbligo per il distributore di riportare alla Farmacovigilanza del MAH qualunque tipologia degli eventi indesiderati raccolti specificando i tempi di reporting, le schede da utilizzare etc. Se il distributore non ha un proprio impianto procedurale può essere raccomandabile far siglare una Policy di farmacovigilanza del titolare ed una SOP che preveda tempi/modi e riconciliazioni del reporting dei casi.

Se il distributore riporta sulle confezioni il proprio recapito e contatti è raccomandabile che vi sia anche un accordo che preveda il reporting anche di eventuali richieste di letteratura e di richieste in generale da parte di medici, pazienti e altri operatori.

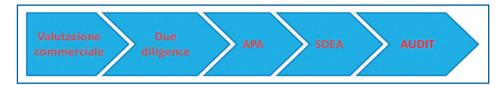
# Disinvestimento (Divestment)

Il titolare dei diritti di una molecola può decidere di cederla ad un'altra azienda farmaceutica a livello globale (global) o di continente (region). Questo comporta una cessione non solo dei diritti commerciali ma anche di tutte le informazioni produttive, distributive e non ultime di sicurezza. Il nuovo titolare sarà integralmente responsabile della molecola e, relativamente alle informazioni di sicurezza/farmacovigilanza, dovrà garantire sia la gestione corrente che la conoscenza cumulativa come ad esempio detenere il database delle segnalazioni di reazioni avverse, i dati di esposizione dall'inizio della commercializzazione del precedente titolare, l'informazione cumulativa utile alla produzione degli PSUR etc. Uno SDEA è necessario per garantire la raccolta degli eventi generati dal prodotto dell'azienda cedente ancora nel canale distributivo e potrà cessare pochi mesi dopo la scadenza della validità dell'ultimo lotto del prodotto.

### Produzione (Supply Agreement)

Se il titolare dei diritti di una molecola decide di far produrre la propria specialità medicinale o il prodotto finito è necessario che nell'accordo vi siano riportate clausole per assicurare il MAH che ogni informazione relativa alla sicurezza del prodotto venga a lui riportata. Qualora la produzione riguardi il prodotto confezionato e i recapiti del produttore compaiano nelle confezioni assieme a quelle del MAH potrebbe essere raccomandata la preparazione di uno SDEA.

Figura 2
Processo di gestione di un accordo con Parti terze.



ner privilegiato, in quanto probabilmente già dotato di strutture, funzioni e sistemi che potrebbero essere già perfettamente allineate con le Direttive Europee e le GVP. Diversi sono però gli accordi commerciali ai quali due compagnie farmaceutiche possono dare vita, legati alla tipologia dell'accordo, di conseguenza diversi possono essere gli SDEA e le modalità di stesura e il contenuto degli stessi. Per facilitare la comprensione dei contenuti degli SDEA una sintesi non completa e semplificata a fini didattici delle tipologie di accordo commerciale tra aziende farmaceutiche è descritta nel **Box 1**.

Third Parties farmaceutici – II Safety Data Exchange Agreement (SDEA)

Lo SDEA è un accordo tecnico tra le parti che definisce le modalità di svolgimento della Farmacovigilanza. Una volta che l'APA è stato firmato, le Farmacovigilanze, con il supporto del *Quality Assurance*, devono preparare il capitolato tecnico che disciplinerà lo scambio di informazioni di Safety. La **Figura 2** riassume il processo.

La parte principale dello SDEA sarà rivolta alla modalità e tempistica con cui verranno scambiate le segnalazioni di eventi indesiderati. In Europa le definizioni dei casi oggetto di segnalazione sono ampiamente descritti nelle GVP, inclusi quelli definiti di speciali interesse (abuso, perdita di efficacia, esposizione professionale, gravidanze, etc.) ma non si devono dimenticare i *Product Complaints* (reclami di prodotto) e le richieste di letteratura potenzialmente associati ad eventi indesiderati. Entrambe queste porte di ingresso delle segnalazioni devono essere oggetto di verifiche sistematiche. Una attenzione particolare deve essere rivolta al *Day 0* ovvero quella data che fa scattare l'orologio regolatorio.

Di fatti la prima persona della filiera che viene a conoscenza della segnalazione di un evento indesiderato stabilisce il *Day O*. Lo SDEA dovrà tener conto di questo, dato che vi potrebbero essere eventi da trasmettere all'autorità in 7 o 15 giorni lavorativi per cui il passaggio dal partner all'azienda, che ha l'effettiva gestione della Farmacovigilanza, sottrae tempo a questa scadenza regolatoria. Se il partner ritarda di qualche giorno si corre il rischio che il tempo di elaborazione e valutazione (*medical evaluation, expectedness*, preparazione del file .xml) generi un ritardo nel reporting alle Autorità (ad es. Eudravigilance).

Third Parties farmaceutici – Audit di Farmacovigilanza ai Third Parties

Un sistema di Qualità richiede verifiche sistematiche: gli Audit.

Per garantire che il Sistema di Qualità sia solidamente esteso ai TP, questi andranno auditati regolarmente (**Tabella 3**). La possibilità di condurre un audit dovrebbe essere già inserita nell'APA e/o nello SDEA; comunque se questo non fosse stato fatto (ad esempio per contratti stesi in tempi antecedenti alle GVP) si possono sempre invocare le nuove direttive europee.

L'audit è la parte finale del processo già riassunto in Figura 2.

L'audit dovrebbe essere anticipato con una lettera contenente le motivazioni, i riferimenti normativi e contrattuali, l'agenda e le aree oggetto di audit. In **Tabella 4** sono riportate le aree che possono essere oggetto di audit e che danno una idea di quanto possa essere ampio un audit quando ad esempio le due aziende siano partner di alta complessità organizzativa e con prodotti di alto valore commerciale.

Un'altra modalità di anticipare ad un TP le aree oggetto di audit è riportata nella versione inglese di **Figura 3**.

# Report dell'audit ai Third Parties farmaceutici

Effettuato l'audit si dovrà stendere il primo draft facendo attenzione alla veridicità delle informazioni riportate e ai precisi riferimenti normativi, contrattuali e procedurali a cui si riferiranno le deviazioni o *findings*.

Questa è la parte più difficile, in quanto talvolta prassi consolidate non trovano riscon-

# Tabella 3 Audit ai TP, punti fondamentali.

,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
Responsabilità di Farmacovigilanza locali
Compliance con le responsabilità locali
Procedure Locali
Sistema di farmacovigilanza locale
Flusso delle informazioni da tutte le fonti
Raccolta/gestione ed invio alla QPPV dei casi
Expedited reporting
Gestione delle Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions
Gestione dei Product Complaints
Medical Information
Interazione con altre strutture
Rapporti con altri Partner
Materiale promozionale
Training
Procedure di <i>Document Retention</i> e Archivio
Compliance dei sistemi elettronici di Farmacovigilanza
Business Continuity/Disaster Recovery

Tabella 4 Funzioni e attività oggetto di audit.

Tabella 4 i uliziolii e attivita oggetto	izioni e attivita oggetto di addit.	
Funzione	Argomenti	
Titolare di AIC o MAH	Ruolo, conoscenza obblighi FV, deleghe di legge, matrice dei rischi	
Risorse	Formazione ISF, obblighi di FV, come rendere obbligatoria la formazione di FV, escalation process	
Commerciale	Formazione ISF, verifica del materiale promozionale e RCP, obblighi di FV degli ISF, training	
Responsabile Licenze in-out	Contratti licenza in-out, regole di FV. safety data exchange agreements	
Responsabile Servizio Scientifico	Obblighi di legge, approvazione materiali, reporting degli eventi, interazione con FV, formazione ISF	
Responsabile Sicurezza	Armadi ignifughi, sistemi antieffrazione, pest control	
Responsabile IT	Validazioni, back-up, disaster recovery dei sistemi informatici della FV, out of hours	
ISF	Obblighi di legge, reporting degli eventi, tempi e modi	
Intervista telefonica		
Responsabile FV Italia/EUQPPV	Ruolo, modalità di attuazione, conoscenza della normativa, out of hours, tracciabilità del lavoro svolto,	
Back-up Responsabile FV Italia/ EUQPPV deputy	discussione di casi singoli, visione d'insieme, procedure, C.V., formazione	
Responsabile Gerarchico, Responsabile FV	Corresponsabilità e supporto	
Responsabile Studi Clinici	Obblighi di legge, interazione con la FV, revisione protocolli; reportistica, expedited reporting, DIL	
Responsabile Medical Information	Quesiti di Letteratura	
Direttore Affari Regolatori	Variazioni stampati, DHCP Letters	
QA di produzione	Procedure di recall, product complaints, interazione con la FV	

Figura 3 Riassuntiva dei Sistemi oggetto di audit.

System Audited	Audited?	Note or comments
1. ADVERSE EVENT REPORTING	✓	
2. CLINICAL TRIALS AND PATIENT NAMED PROGRAM	х	
3. Commercial/Marketing	х	
4. Deals and third parties agreements	NA	
5. QPPV responsibilities	✓	
6. Legal/Business Development	✓	
7. Medical Information	х	
8. Quality Assurance Activities	✓	
9. Regulatory Affairs	✓	
10 Standard Operating Procedures	✓	
11 Training Procedures and Documentation		

tro nella normativa. Una regola da seguire è quella di condividere con gli auditati la prima stesura dell'audit; questo mette al riparo da fraintendimenti o dall'aver sottovalutato o non visto una particolare azione o prova. Generalmente il primo draft dovrebbe essere preparato in 2-3 settimane e lasciato 1 settimana al TP auditato per eventuali correzioni o suggerimenti (questo non implica la loro accettazione incondizionata). Ottenuta la versione aggiornata, in una altra settimana dovrebbe essere fatta la versione definitiva, che deve essere inviata al TP per completare le risposte ai *findings* e proporre le azioni correttive. Questa non è una modalità standard, ma quella adottata dall'autore. Un esempio di sezione del report contenente un *finding* è riportata in **Figura 4.** Un report di audit dovrebbe a mio avviso contenere una prefazione, un *executive summary*, una breve descrizione dell'azienda auditata, le definizione dei *findings* adottate, una tabella riassuntiva delle aree oggetto di audit e una sezione di allegati se necessari.

Figura 4
Esempio di descrizione
di un *finding* con i commenti
del TP.

### Category: Archiving

### No. X GRADING XXXXX

### Finding:

The [AUDITEE] central archive did not have processes and procedures in place to demonstrate that appropriate environmental conditions are maintained to ensure the safe long-term storage of clinical research documentation:

- Temperature and humidity is monitored but not automatically controlled. Temperature and humidity levels are recorded using a thermograph that is reviewed and replaced weekly. However, these records are not retained and are destroyed after one week.
- The [AUDITEE] archiving SOP does not contain details of the management of the facility including limits for environmental conditions and procedures for the loan of archived material.
- In addition there is currently no pest control within the facility to prevent potential damage from rodents and insects.

### Recommendation:

[AUDITEE] should:

- Retain all records regarding the monitoring of temperature and humidity at all of the Pharmaceutical archives. If these records are on thermal paper, a photocopy of this information should also be retained with the original and these documents archived to provide assurance of the maintenance of the conditions within the facilities.
- Consider updating the current archiving SOP to include these additional requirements or create a separate SOP to cover the facility management of the archive.
- Implement pest control equipment and monitoring as soon as possible.

### Owner:

XXXX

### Response:

[AUDITEE] add comment

Corrective Action(s):	Owner:	Completion Date:
A systematic retention policy for the records regarding the monitoring of temperature and humidity of all Pharmaceutical archives has been defined and will be disciplined in relevant SOP.	xxxxx	XXXXXX
Current archiving SOP will be revised following relevant Recommendation in order to provide all the details regarding the management of the Pharmaceutical archives. This SOP will also include requirements the management of temperature/humidity records and pest control.	XXXXX	xxxxxx
Pest Control for the Pharmaceutical archives has already been implemented. Details covering the specific requirements for this activity (materials, records, frequency of control) will be inserted in archiving SOP.	xxxxx	XXXXXX

Normalmente si può fare riferimento al DDPS (*Detailed Description of the Pharmacovigilance System*) o al PSMF (*Pharmacovigilance System Master File*) per la lista delle SOP, ma si può anche allegare la Master List al report. Gli allegati dovrebbero riguardare prove documentali rilevanti al fine di attestare la corretta esecuzione di un processo, in particolare quando questo processo non è puntualmente descritto in una SOP. La versione finale deve essere fatta firmare dalla Farmacovigilanza, dal QA ed eventualmente dal Direttore Medico/Regolatorio e se necessario dal MAH (talvolta anche la funzione Legale entra in questo processo) e controfirmata dalle funzioni auditate presso il TP. Entrambe le aziende ne tratterranno una copia negli archivi di Farmacovigilanza o di QA.

# Tracciatura dei findings nel PSMF

Come previsto dai moduli II e IV delle GVP, i *findings* critici e maggiori devono essere riportati nel PSMF e soggetti a verifiche per determinare la loro correzione e conclusione. Di regola il QA dovrebbe avere una tabellina dei *findings* e pianificare dei momenti di controllo a 3-6 e 12 mesi (a seconda della gravità) e verificare il completamento delle azioni previste.

# Third Parties che forniscono servizi: i Service Providers

Nella gestione della Farmacovigilanza l'outsourcing è uno strumento utilizzato sia in modo continuativo che temporaneo. Molte aziende affidano in toto o in parte l'attività di farmacovigilanza a società di servizi. Queste sono di fatto parte della filiera di farmacovigilanza e ricadono nella sfera delle responsabilità del MAH. Il QA aziendale dovrebbe considerare di inserire i Services Providers in un piano di audit che preveda almeno una visita ogni due anni. L'agenda può essere semplificata, ma i controlli devono essere altrettanto meticolosi (l'agenda fa riferimento ad un service provider che gestisce la raccolta e il rinvio dei casi locali e degli PSUR). I punti per una Agenda per un Service Provider sono:

- presenza e conoscenza della normativa locale e delle procedure del committente
- presenza e conoscenza del contratto e delle eventuali procedure/flow chart associate
- ambiti e ruolo del service provide
- modalità di gestione dei casi
- registro o database locale
- registro comunicazioni dell'autorità regolatoria
- registro richieste di letteratura
- registro dei product complaints
- raccolta lettere di riconciliazioni e metriche
- archivi
- training del personale con CV e Job Description.

Anche nel caso dei *Services Providers* l'iter dell'audit e le modalità di preparazione del report non dovrebbero differire sostanzialmente da quelli degli altri TP.

# Conclusioni

Anche in questo secondo articolo sono stati esposti contenuti che sono da gestire a più mani tra la Farmacovigilanza ed il QA. La trattazione è incompleta in quanto l'argomento è vasto e sfaccettato.

Nel prossimo numero verranno affrontati altri argomenti correlati, quali la relazione tra RCP/SmPC ed i documenti di riferimento della safety, il *Core Company Safety Information* ed il *Core company Data Sheet,* con le problematiche correlate di *expectedness* e *listedness*. Parleremo inoltre di *Risk Management Plan* e delle azioni di minimizzazione del rischio e delle verifiche della loro efficacia e appropriatezza.

# Sitografia

- DIRECTIVE 2001/83/EC, 6 November 2001, on the Community code relating to medicinal products for human use disponibile al sito <a href="http://ec.eu-ropa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir">http://ec.eu-ropa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir</a> 2001 83 consol 2012/dir 2001 83 consol 2012 en.pdf. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, 31 March 2004, disponibile al sito <a href="http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF">http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF</a>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.

- COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 520/2012, 19 June 2012, on the performance of pharmacovigilance activities disponibili al sito <a href="http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ/devUriServ/de
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Disponibile al sito <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\_listing/doc
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)Module I Pharmacovigilance systems and their quality systems. Disponibile al sito <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/06/WC500129132.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/06/WC500129132.pdf</a>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)Module IV Pharmacovigilance systems and their quality systems. Disponibile al sito <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/12/WC500136233.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/12/WC500136233.pdf</a>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- EMA Periodic Safety Update Report. Disponibile al sito <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\_listing/document\_listing\_000361.jsp&">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\_listing/document\_listing\_000361.jsp&</a>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII Periodic safety update report (Rev 1). Disponibile al sito <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2013/04/WC500142468.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2013/04/WC500142468.pdf</a>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- MHRA, How to respond to an Inspection. Disponibile al sito <a href="https://www.google.it/?gws\_rd=ssl#q=inspection+smart+mhra">https://www.google.it/?gws\_rd=ssl#q=inspection+smart+mhra</a>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/panoramica-del-processo-di-ispezione-di-farmacovigilanza
- Responding to the inspection findings. Disponibile al sito <a href="http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPhar-macovigilancePractice/Theinspectionprocess/index.htm">http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPhar-macovigilancePractice/Theinspectionprocess/index.htm</a>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- Good Pharmacovigilance Practice: Risk-based inspection. Disponibile al sito <a href="http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionan-dstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Riskbasedinspections/">http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionan-dstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Riskbasedinspections/</a>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.