



Come affrontare un audit interno al sistema di farmacovigilanza: preparazione, responsabilità e conduzione

Vidello Ambra, Lazzarini Luigi

Sanofi Italia

PAROLE CHIAVE

Pharmacovigilance Internal Audit
Pharmacovigilance Systems
MAHs
Inspection

Abstract

Inspective activities of Regulatory Bodies over Pharmaceutical companies Pharmacovigilance Systems (PMS) increased gradually during the last decade and, as well it has increased the internal Audit that companies uses for both complying to regulatory requests and for establishing an internal system effectiveness and readiness for inspections.

We undertook a short review of the internal Audits requirements and operations together with the review of the preparation and of all other phases seen from the Auditees point of view. The value of the internal Audit is dual: in fact, it is not only an effective tool for preparing an inspection, but also a diagnostic tool for assuring a correct management and a good efficacy of the PMS.

Introduzione

Negli ultimi anni, in particolare dopo l'emergere di problemi legati alla sicurezza di alcune classi di farmaci (es. statine, Vioxx®, Mediator®) in alcuni paesi dell'Unione Europea e degli Stati Uniti, è cresciuta la pressione del pubblico e dei media verso le Autorità regolatorie per migliorare il monitoraggio sulla sicurezza dei farmaci e per aumentare la valutazione critica del profilo di safety in tutto il loro ciclo di vita. Soprattutto in Unione Europea (UE), questi sforzi delle Autorità regolatorie hanno avuto come risultato un incremento delle revisioni del rapporto rischio/beneficio di nuovi farmaci e in numerosi casi la rivalutazione di medicinali - o di intere classi - per quanto concerne la sicurezza.

Nel settore farmaceutico, questa pressione ha trovato applicazione nel nuovo regolamento UE che rafforza il ruolo delle ispezioni interne al sistema di farmacovigilanza (FV) delle aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) da parte delle Autorità regolatorie. A tutti gli effetti ciò si è concretizzato in un'augmentata importanza dell'Audit interno condotto dagli stessi titolari. Esso è diventato sempre più simile ad un'ispezione esterna, con lo scopo non di replicare, ma di valutare la solidità e l'efficacia di un sistema che è percepito dalle società farmaceutiche come un sistema di monitoraggio di prevenzione dei rischi, la cui efficacia è strategica per la tutela del patrimonio aziendale.

Ispezione e Audit sono molto diversi nei loro significati, anche se obiettivo finale e tecniche di realizzazione possono essere condivise. Si assuma comunque che anche

Corrispondenza: Ambra Vidello, e-mail: ambravidello@yahoo.it

gli stessi Audit interni sono a loro volta oggetto di ispezione, in quanto parte essenziale del sistema. Le ispezioni di farmacovigilanza sono condotte da ispettori delle Autorità Competenti (CA) degli Stati membri al fine di garantire che i titolari dell'autorizzazione stiano adempiendo ai loro obblighi normativi.

La prima comparsa nei regolamenti UE di qualsiasi riferimento all'Audit interno di un sistema di farmacovigilanza è stato nel 2001 con un documento rilasciato dal CPMP (ora CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) "*Compliance on Pharmacovigilance Regulatory Obligations*" [1]. Non a caso in questo documento troviamo anche la prima definizione dei requisiti del sistema di farmacovigilanza. Da allora e dalla recente applicazione della Direttiva 2010/84/EU [2] e della *Commission Implementing Regulation 520/2012* [3], l'Audit interno al sistema di farmacovigilanza è diventato di per sé un elemento importante del sistema di qualità relativo alla gestione della farmacovigilanza. In base alla regolamentazione, "*The marketing authorization holder shall perform a regular Audit of his Pharmacovigilance system*" [4] e "*Risk-based Audits of the quality system shall be performed at regular intervals to ensure that the quality system complies with the quality system requirements set out in Articles 8, 10, 11 and 12 and to determine its effectiveness. Those Audits shall be conducted by individuals who have no direct involvement in or responsibility for the matters or processes being Audited*" [5], per i titolari AIC è necessario dotarsi di un sistema di Audit interni che permetta la valutazione del proprio sistema di farmacovigilanza in rapporto a:

- requisiti del sistema di qualità;
- obblighi normativi;
- requisiti interni e locali.

In realtà questo non è solo un obbligo normativo, ma è anche una metodologia utile per identificare qualsiasi processo o settore che potrebbe essere a rischio normativo/ di ispezione. I titolari di AIC, in particolare quelli con organizzazioni complesse e geograficamente distribuite, hanno quindi disegnato i propri sistemi di Audit interni su misura per la loro organizzazione e li utilizzano per monitorare le diverse componenti dei loro sistemi (processi centrali, affiliati locali, subappaltatori, fornitori di servizi, ecc.), applicando una frequenza differenziata e adattata al loro controllo in base a una *risk evaluation*.

Per la formazione di un efficace processo di comunicazione e per la valutazione della presenza di punti o processi deboli del sistema vengono poi applicati approcci più sofisticati, come la *mock inspection* (ispezioni simulate) e la *inspection readiness* (preparazione di Ispezioni regolatorie), per poi agire con azioni preventive mirate o riallocare risorse necessarie per rendere più robusto il sistema.

Considerando sia la letteratura relativamente limitata dedicata agli Audit interni ai sistemi di farmacovigilanza che la complessità di tali sistemi che si interfacciano con la maggior parte delle divisioni della aziende farmaceutiche, ma anche la crescente attenzione riservata dai titolari di AIC agli Audit interni, si è deciso di razionalizzare e riassumere tutto il materiale, gli strumenti e la documentazione disponibile presso la filiale locale di una grossa azienda farmaceutica multinazionale, al fine di tracciare una sorta di linee guida su come affrontare un Audit interno al sistema di farmacovigilanza.

In questa analisi sono state considerate sia le informazioni "ufficiali" (SOP&Policies aziendali, Documenti ufficiali, ecc.) che le esperienze individuali acquisite dal personale chiave del sistema. Ovviamente questo documento non ha l'intento di diventare una procedura o un documento di riferimento, ma piuttosto di essere uno strumento utile da consultare per iniziare ad affrontare in modo strutturato il processo di Audit interno di un sistema di farmacovigilanza.

Oltre alla raccolta ed analisi dei documenti, sono stati valutati sia lo svolgimento che le risultanze di un precedente Audit interno, condotto nel luglio 2012. Questo tipo di procedimento ha dato l'opportunità di mappare di nuovo tutte le funzioni e le persone coinvolte nel sistema di farmacovigilanza e quindi di discutere il loro contributo e coinvolgimento in questo complesso sistema. Ciò è stato fondamentale per comprendere sia i punti chiave dell'Audit interno alla farmacovigilanza, che i punti di forza e le debolezze del sistema, che hanno fornito spunti di miglioramento.

Infine, per avere un quadro completo di ciò che è un Audit interno, ha contribuito alla definizione del documento la partecipazione ad altri Audit interni, ad esempio relativamente a studi clinici, HSE (*Human and Safety Environment*) o attinenti l'area delle Buone Pratiche di Fabbricazione.

Audit Interno - Che cos'è e come funziona

L'Audit è definito come un processo sistematico, disciplinato, indipendente e documentato per ottenere evidenze e valutarle con obiettività al fine di determinare la misura in cui ne sono soddisfatti i criteri (ISO 19011) [6]. L'Audit, come descritto nelle "Guidelines in Good Pharmacovigilance practice" - Module IV - Pharmacovigilance Audit" [7] è basato sulla valutazione del rischio nel contesto della farmacovigilanza. Gli obiettivi dell'Audit dovrebbero essere basati sulla valutazione dei requisiti del sistema di farmacovigilanza, compreso il suo sistema di qualità.

L'Audit Interno o più propriamente l'Audit che il titolare di AIC applica al sistema di qualità della farmacovigilanza è uno dei più complessi, articolati e in continua evoluzione nell'ambito dei sistemi di gestione della qualità di una società farmaceutica a causa di alcune differenze importanti rispetto ad altri processi che storicamente erano soggetti a verifiche e ispezioni regolamentari. Le ragioni sono legate al fatto che nell'ambito della FV ci sono più regole (pre-marketing e post-marketing), quindi più funzioni che interagiscono nel processo, e inoltre sono più numerosi i documenti e le attività oggetto di un Audit in FV. Come ultimo aspetto, ma forse il più interessante, un Audit al sistema di farmacovigilanza si propone di osservare tutta l'organizzazione e come le varie funzioni sono parte efficace del processo.

L'Audit al sistema di farmacovigilanza si è sviluppato come ramo a sé stante degli Audit GCP (*Good Clinical Practices*), poiché con questi ultimi condivide la gestione degli eventi avversi durante gli studi clinici. In seguito, con l'evoluzione delle normative e delle esperienze acquisite anche attraverso le ispezioni condotte, l'organizzazione, gli scopi, gli obiettivi e le tecniche di Audit in farmacovigilanza si sono evoluti e ora arrivano ad abbracciare, come ci si aspetterebbe da un'ispezione, tutto il complesso della sicurezza e della qualità del sistema di farmacovigilanza.

Gestione degli Audit alla Farmacovigilanza

Per assicurare l'indipendenza degli Audit dai processi controllati, essi vengono generalmente assegnati a personale specifico, specializzato e indipendente, spesso dedicato solo a tale attività, per garantire sia le competenze che la formazione degli Auditor, ma anche per avere un giusto supporto in caso di reali ispezioni. Per questo scopo esistono soluzioni organizzative differenti, idonee alle dimensioni della società/organizzazione; tipicamente gli Audit Interni sono effettuati da un dipartimento dedicato - assicurando così con una completa segregazione delle funzioni - o da una funzione del *Quality Globale*. È più difficile dimostrare la segregazione delle funzioni nelle piccole organizzazioni o in un'organizzazione in cui le responsabilità di controllo non sono centralizzate, ma sono ampiamente distribuite. In questi casi può essere efficace, dove possibile, usare un servizio esterno, purché abbia esperienza consolidata e documentata. Sono possibili anche soluzioni miste, in particolare dove alcune parti del sistema sono conferite a servizi esterni. È tuttavia importante che l'insieme delle attività di Audit interno siano basate su regole e competenze stabilite e documentate, in modo che la stessa metodologia venga applicata con gli stessi criteri di valutazione. Da qui la necessità di avere *policies* e procedure di Audit che dettagliano ogni aspetto di definizione dei requisiti, di conduzione e di riesame dell'Audit.

Strategia dell'Audit: i piani di controllo

La strategia di Audit deve essere definita, applicata e documentata secondo piani predefiniti e coerenti. Deve quindi essere effettuata una selezione basata su un modello di analisi e valutazione del rischio, utilizzando criteri di valutazione definiti (es. status regolatorio, portafoglio prodotti, numero dei casi, status dei *periodic safety update reports*, aggiornamenti di *labelling*, rotazione del personale, cambiamenti di sistemi informatici, risultati delle verifiche precedenti), che permetta di modulare la frequenza degli Audit nelle varie componenti del sistema aziendale. La strategia e la pianifica-

zione dovrebbero includere sia i servizi che i siti internet delle società ed eventuali *subcontractors*/servizi conferiti. Tutto ciò si traduce in un piano aggiornato annualmente, approvato dalla direzione aziendale e condiviso con la persona qualificata per la farmacovigilanza (QPPV), su una pianificazione di tre anni. La strategia di Audit del titolare di AIC (o, nel caso, di Casa madre) è un punto che può essere investigato durante l'ispezione, per cui è necessario che ogni suo elemento sia documentato e ogni modifica giustificata.

Audit plan/agenda

Una volta che l'Audit è programmato, questo viene assegnato a un gruppo guidato da un Lead Auditor che informa l'organizzazione oggetto dell'Audit e concorda le date. Tutto questo è documentato nell'agenda, insieme con tutti i dettagli per quanto riguarda il campo di applicazione, i processi implicati/sistemi che saranno oggetto di verifiche. La durata prevedibile per un Audit è di 3-4 giorni, e questa sarà riportata in agenda. È importante notare che, una volta che un piano e un'agenda vengono distribuiti, qualsiasi cambiamento delle date di scadenza, come pure le loro ragioni oggettive, devono essere documentati e tenuti a disposizione.

Il piano di Audit dovrà indicare almeno:

- lo scopo dell'Audit;
- l'organizzazione dell'Audit, compreso qualsiasi riferimento a codice, politica o SOP di qualsiasi condotta o SOP applicata come guida di Auditing o di riferimento;
- la composizione del gruppo di Audit e la qualifica del personale;
- le date dell'Audit;
- le persone/funzioni rilevanti che saranno intervistate o dovranno essere presenti;
- la documentazione pertinente che dovrà essere fornita in anticipo per il gruppo di Audit;
- ogni documento che dovrà essere disponibile aggiornato al momento dell'Audit (e la cronistoria delle versioni precedenti);
- qualsiasi contatto/dati logistici.

La definizione di una data di Audit deve innanzitutto tenere in considerazione il lasso di tempo necessario a costituire un gruppo di preparazione per l'Audit.

Preparazione dell'Audit

Prima dell'Audit in genere viene eseguita una revisione dettagliata dei relativi documenti rilevanti, quali le SOP, ma anche degli accordi di farmacovigilanza con partner di marketing e degli elenchi dettagliati di tutti i casi di FV rilevanti e la relativa documentazione. Da questi elenchi, gli Auditor selezioneranno i casi che verranno esaminati - se possibile - prima di iniziare l'Audit. Questo approccio, oltre a permettere la comprensione dell'insieme del processo, consente di risparmiare tempo per l'effettivo svolgimento dell'Audit e contribuisce a rendere il controllo più efficiente ed efficace. Dal punto di vista del soggetto sottoposto ad Audit, la preparazione dell'Audit è sicuramente più complessa; ma questo sarà trattato in una sezione successiva.

Conduzione dell'Audit

L'Audit inizia con una riunione di apertura in cui sono presentati, a tutto il personale coinvolto, i compiti degli Auditor e ogni dettaglio del programma è finalizzato in modo da essere certi che tutti i punti siano trattati secondo il programma.

L'Audit ha inizio subito dopo l'incontro di apertura. Gli spazi, la documentazione e ogni efficace soluzione per consentire la valutazione di processi "remoti" (ad esempio l'archiviazione) dovrebbero essere stati preparati in modo da consentire un esame semplice ed efficace da parte dell'Auditor. L'Audit procederà quindi secondo l'agenda, alternando momenti di interviste con le persone a momenti dedicati al controllo della documentazione. È fondamentale per l'efficienza del processo di Audit che la documentazione richiesta da parte degli Auditor sia prontamente disponibile, come pure che il personale sia in grado di fornire dettagli o spiegazioni; questa efficienza del processo evita di lasciare «punti in sospeso» durante l'Audit; questi ultimi possono diventare *issues* e talvolta la mancanza di capacità di risolverli in modo veloce è considerata una criticità per l'intero sistema di qualità.

È utile ricordare la natura dei test che gli Auditor utilizzano per vagliare i processi; qui di seguito sono elencati in ordine di importanza in base alle evidenze che forniscono:

- a) *Inquire*: intervista con le persone necessarie per descrivere un processo, i loro ruoli e la documentazione utilizzata. Spesso è utilizzata un'intervista strutturata in modo da facilitare l'identificazione di possibili problemi (nel caso di risposte discordanti ricevute da persone diverse). Di per sé l'intervista non si traduce in un'evidenza, ma è molto utile per identificare o confermare aree di interesse e/o in cui è necessario un test più approfondito.
- b) *Observation*: osservazione delle normali operazioni in loco. Questa tecnica di test può essere applicata nel caso di piccoli siti o attività o è comunque preferibile in altri casi (ad esempio per un Audit GMP, *Good Manufacturing Practices*, o GDP, *Good Distribution Practices*). La tecnica dell'osservazione è poco adatta per un Audit di farmacovigilanza in quanto richiederebbe troppo tempo per essere attuata in modo completo. Tuttavia è utilizzata in casi specifici, come per l'uso di un sistema informatico, e come test per le misure di sicurezza o per le regole di archiviazione.
- c) *Inspection*: verifica della documentazione di uno o più campioni. Questo è il test più utilizzato che viene eseguito sui processi e consiste nel verificare che anche in un solo campione tutti i requisiti di processo siano stati formalmente rispettati. Nel tipico caso, la selezione del campione è casuale e fatta direttamente dall'Auditor nel corso della visita (ad esempio può essere applicata per la selezione dei record del personale). Questo test può essere combinato con l'intervista e l'osservazione in un "test of one" o "walk through", attraverso i quali l'Auditor è condotto all'interno del processo.
- d) *Re-performing*: significa che l'Auditor seleziona da un elenco un numero statisticamente significativo di casi e segue tutto il processo per verificare sistematicamente se un punto-chiave o "punto di controllo" è stato soddisfatto e adeguatamente documentato in base a quanto definito (SOP). Questo test di prova è previsto per i processi "core" e per i controlli "ex post" o di secondo livello, che sono immessi sul processo critico come salvaguardia, quale ad esempio le riconciliazioni periodiche di informazioni tra i servizi interfacciati.

Per disciplinare e uniformare il lavoro, è prassi comune per l'Auditor operare questi controlli attraverso *check list* che dettagliano come svolgerli e come documentarli in modo da avere un controllo sulla coerenza, soprattutto quando si applica una tecnica "soft" come l'intervista. Esempi di queste *check list* possono essere facilmente ottenuti o sintetizzati da guide alle normative disponibili in internet.

Conclusione dell'Audit

L'incontro conclusivo è generalmente preparato dagli Auditor che di solito si esprimeranno attraverso il loro Leader o comunque come team. Scopo della riunione di chiusura è:

- 1) riassumere l'Audit e in particolare i risultati e le osservazioni da parte del team di Audit e far sì che questi risultati della verifica siano comprensibili e che non vi sia alcuna incomprensione;
- 2) fornire al soggetto verificato ulteriori informazioni, con la possibilità di correggere eventuali incomprensioni;
- 3) richiedere le copie di tutti i documenti necessari e non ancora recuperati.

Durante questo incontro l'Audit team spiegherà i risultati già classificati come critici e maggiori, indicando un livello di priorità approssimativa, mentre è difficile che siano forniti dettagli sui punti che saranno classificati come minori; tutte queste informazioni saranno poi coerentemente descritte nel rapporto finale di Audit.

La riunione di chiusura si svolge solitamente per un periodo di tempo limitato, ma è l'occasione per chiarire ogni eventuale malinteso che possa essersi verificato durante l'Audit o fornire altri documenti giustificativi. In questi casi risulta comunque utile per concordare ulteriori documenti da inviare agli Auditor subito dopo la conclusione. Quest'ultima è una pratica non comune e solitamente deve essere espressamente concordata.

Reporting

Il rapporto scritto dell'Audit deve essere preparato dagli Auditor entro un tempo fissato dalla riunione di chiusura, solitamente 30 giorni di calendario. È pratica comune che il report finale sia rilasciato inizialmente come documento *in draft* e inviato per il controllo del contenuto al fine di evitare qualsiasi errore o malinteso. Il report riporterà i risultati, già discussi nella riunione di chiusura, con la loro valutazione espressa secondo una scala denominata in modo differente in base agli standard aziendali, ma di solito basata su tre livelli, seguendo così la classificazione ufficiale fornita per i risultati degli Audit: *critical, major, minor* o altre (ottimizzazioni). Questa classificazione può essere leggermente diversa o adattata a seconda della politica aziendale.

Le osservazioni dell'Audit e le conclusioni elaborate riflettono lo stato delle attività oggetto di Audit solo nel momento in cui esso è stato effettuato e non tengono conto delle azioni intraprese dopo tale data, per cui il rapporto di Audit conterrà una dichiarazione a tale riguardo, come pure una dichiarazione che i risultati e le osservazioni si riferiscono solo alla documentazione esaminata.

Il rapporto conterrà:

- date e sedi dell'Audit;
- identificazione del/dei processo/i o sistema oggetto dell'Audit;
- scopo dell'Audit;
- modifiche intervenute nella pianificazione;
- identificazione del team di Audit;
- identificazione dei proprietari dei processi interessati e delle persone intervistate con il loro ruolo nel processo;
- normativa di riferimento per l'Audit;
- breve descrizione dell'organizzazione dell'entità e dati principali di attività;
- ogni particolare attività o regolamenti applicati dall'organizzazione oggetto dell'Audit;
- descrizione delle attività principali di farmacovigilanza;
- descrizione del sistema di qualità in atto nell'organizzazione;
- particolari sulla documentazione verificata;
- sintesi dei risultati dell'Audit con la classificazione e commento dagli Auditor sulle aree di rischio alle quali dovrebbe essere data la priorità;
- osservazioni dell'Audit (classificazione, area/processo, descrizione nei dettagli e ogni riferimento alle evidenze raccolte dal revisore...).

È chiaramente consigliato che già dal rapporto orale di fine Audit si inizi il disegno del *CAPA plan (corrective action and preventive action plan*, piano di azioni correttive e preventive), in modo da essere in grado di rispondere in tempo utile e poter fornire già in sede di report finale la chiusura di almeno parte delle azioni correttive necessarie. È particolarmente importante che l'attenzione si focalizzi sulle questioni più rilevanti e che, se è stata osservata una *finding*, questa sia già propriamente indirizzata verso la correzione. Questo piano d'azione correttivo deve essere concordato con la funzione che, a seconda della diversa organizzazione, è incaricata di seguire il follow-up dell'Audit.

Mentre i risultati degli Audit devono essere discussi e sintetizzati nel *Pharmacovigilance System Master File*, è tuttora in discussione in che misura il livello di dettaglio dovrebbe arrivare ed è buona norma non rendere disponibili i rapporti di Audit interno all'autorità ispettiva se non dopo richiesta esplicita e consultazione con gli Auditor.

Follow-up

L'attività di follow-up può essere definita come costante verifica che tutte le conclusioni derivanti da un Audit siano state prese in considerazione e affrontate con azioni appropriate in modo da ridurre o evitare il rischio evidenziato dall'osservazione stessa. Il follow-up può essere affidato localmente al *Quality Assurance (QA)* oppure valutato formalmente da una terza parte che assicura la coerenza delle *finding* degli Auditor, ovvero dal *lead Auditor*, dagli *Auditor di Corporate*, o dalla *Company Qualified Person for Pharmacovigilance Office*. È fondamentale che la persona che dovrà svolgere queste attività venga identificata formalmente e sia competente e indipendente, di modo che questa parte del processo sia efficacemente assicurata. Infatti, è vero che un Audit

è efficace come strumento diagnostico e per gli scopi per cui è richiesto dalla normativa, ma è anche vero che è molto più efficace il processo di follow up implementato sui risultati dell'Audit stesso.

A livello locale, il compito di coordinare il follow-up può essere assunto o dal *Quality Management* locale o dalla *Qualified Person* per la FV o addirittura dal management superiore, ma in ogni caso è riportato periodicamente agli organi di controllo aziendali.

Come preparare in modo efficace un Audit interno al sistema di farmacovigilanza ed avere interazioni efficaci durante tutto il processo

La preparazione di un Audit o di un'ispezione si è evoluta fino ad usare strumenti diagnostici e di comunicazione standardizzati, frutto di esperienze pregresse, che possono essere facilmente utilizzabili da tutte le persone che hanno a che fare con gli Audit. Nonostante un Audit interno sia sempre difficile da gestire, attraverso un processo organizzato ed all'interno di un team affiatato e preparato, sarà molto più semplice affrontarlo e apprezzarne l'aspetto di utilità diagnostica. Nella realtà la preparazione all'Audit/ispezione è un processo continuo che viene periodicamente testato e si basa su diverse fasi, di seguito elencate, con diversi strumenti o tecniche disponibili:

- preparazione a lungo termine (strumenti di prontezza);
- preparazione di Audit e logistica;
- tecniche di gestione di Audit;
- post-Audit (follow-up).

Preparazione a lungo termine/gaps analysis

Una preparazione a lungo termine è di solito basata su una auto-valutazione periodica delle lacune esistenti tra la situazione ideale e quella esistente. Si basa su una diagnosi preliminare e può utilizzare diversi strumenti per il consolidamento e/o per la documentazione, che variano da una matrice di controllo dei rischi complessi - a volte utilizzata a livello aziendale - fino a un semplice file excel per aiutare a fornire un quadro chiaro sulle aree di rischio, ma anche utile per mostrare, graficamente e facilmente, il profilo di rischio per diverse componenti di un sistema. Questo tipo di strumento è tanto più utile quanto più è utilizzato in siti/Paesi diversi e quindi i risultati sono confrontabili. Altri punti positivi di questi strumenti sono la semplicità d'utilizzo, la loro adattabilità e la capacità di fornire un'immagine immediata dei punti deboli del sistema; inoltre si prestano facilmente a mostrare l'evoluzione e i miglioramenti avvenuti o ancora necessari. Altri aspetti positivi sono che questi strumenti possono essere adattati ed utilizzati per tutti i processi e sono veloci da implementare.

Un esempio è riportato in **Figura 1** e mostra il profilo di rischio generale o la prontezza di un sistema di qualità per alcuni processi regolamentati. L'utilizzo è molto semplice e richiede di rispondere in un file excel circa l'esistenza di processi documentati e controllati:

- 1) si richiede di rispondere alle domande, di solito specifiche e basate sulle *findings* più comuni negli Audit; dove la risposta è "No", si dovrebbe fare riferimento a un piano d'azione correttivo (già in corso/pianificato o no);
- 2) qualsiasi risposta positiva sarà considerata come assenza di rischio, una risposta negativa (assenza di documento o di un processo) con un intervento correttivo programmato sarà considerata come «rischio presente ma sotto controllo» e una risposta negativa senza azioni correttive previste sarà considerata come «rischio presente e non sotto controllo»;
- 3) il grafico mostrerà, per ogni zona interessata, il profilo di rischio complessivo (si veda, ad esempio, la **Figura 2**).

È interessante osservare che questo tipo di strumenti può essere utilizzato per una diagnosi generale dei requisiti generali del sistema di qualità (**Figura 2**), ma anche per la valutazione dei rischi specifici legati al diverso tipo di ispezioni regolamentate (**Figura 3**). I vantaggi di questi strumenti sono la semplicità, l'economicità e l'impatto visivo immediato del grafico risultante. Inoltre non hanno bisogno di un Auditor esperto per indicare una diagnosi di un sistema: al contrario, se le domande sono ben particolareggiate, tali strumenti possono essere utilizzati da chiunque conosca il processo, combinando un approccio ben strutturato insieme alla semplicità di esposizione dei risultati.

Copia di QGSD-010901 [modalità compatibilità] - Microsoft Excel

INSPECTION READINESS / Generalities							
Quality Documents & Training							
Ques #	QUESTION	Answer (Yes / No / Partially / NA)	CAPA defined (Yes / No)	CAPA Reference(s) (if any)	Responsible for Action Plan	Due Date	Comments (if needed)
Quality documents (QD)							
QD.1	Do you have a list of:						
QD.1.1	Current affiliate quality documents?	Yes					
QD.1.2	Historical affiliate quality documents ?	Partially	No				Not as a QD, it can be always reconstructed
QD.2	Is there a central repository for all affiliate quality documents?	Yes					
QD.3	Are all required affiliate quality documents in place (refer to local regulations and relevant operational quality unit websites for mandatory affiliate quality documents)?	Yes					
QD.4	Is there a process in place to develop or update affiliate quality documents in line with global or other applicable quality documents?	Yes					
QD.5	Do all quality documents applicable to affiliate activities reflect current practices?	Partially	Yes	2013.01	QA	30/06/2013	
QD.6	Do you have a defined process for review, approval, distribution and revision of affiliate quality documents?	Yes					
QD.7	Is there a periodic review to update affiliate quality documents?	Yes					
Training							
TRA.1	Do you have a training program implemented and executed in accordance with global quality documents (including for new staff and temporary personnel)?	Partially	Yes	2012.12	QA	28/02/2013	
TRA.2	Are all training records complete, accurate, current and easily retrievable?	No	Yes	2012.12	QA	28/02/2013	
TRA.3	Does the training at least include:						
TRA.3.1	Basic GxP health-regulated fundamentals and all regulatory requirements applicable to the job position?	Yes					
TRA.3.2	Understanding affiliate and global quality documents related to job description (including new or revised quality documents) (Read & Understand or face to face training)?	Yes					
Mandatory for calculation							

Figura 1 Esempio di strumento Excel per valutare il profilo di rischio generale/prontezza di un sistema di qualità

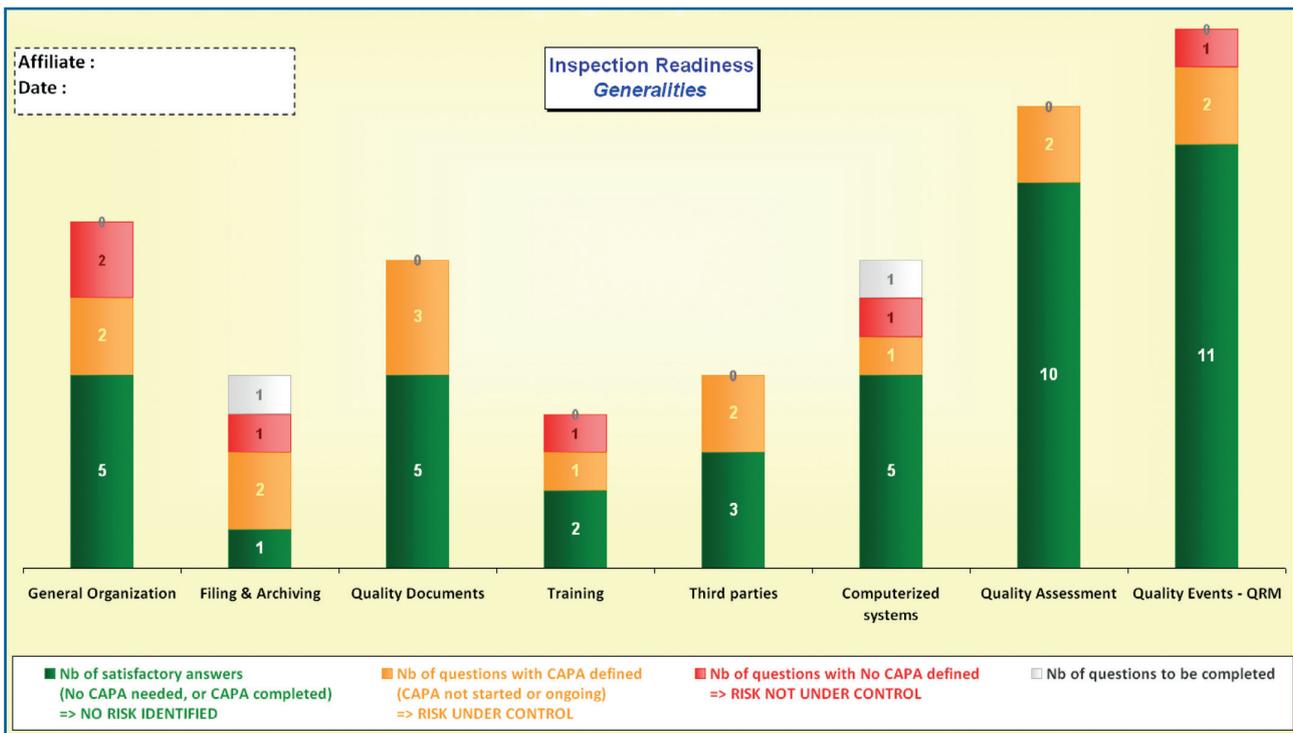


Figura 2 Esempio di profilo di valutazione del rischio per un sistema di qualità

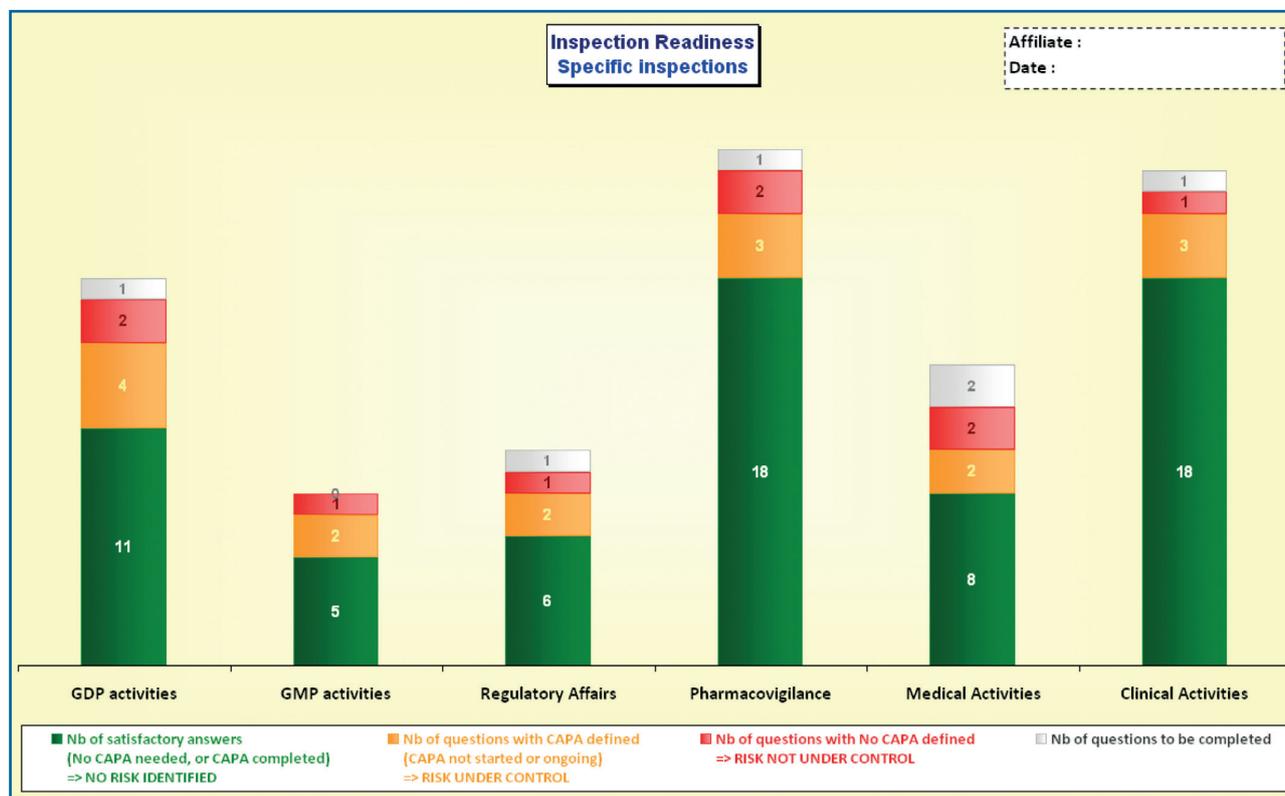


Figura 3 Esempio di profilo di rischio specifico legato a differenti aree

Aspetti negativi di questi strumenti sono che, nonostante sembri un modo semplice e veloce basato per lo più su interviste, l'autoreferenzialità degli intervistati potrebbe far sembrare la situazione reale più soddisfacente di quello che è. Un altro punto critico è che questi strumenti, una volta realizzati, sono ampiamente utilizzati per le review di sistema, e quindi possono portare ad infinite discussioni sulla loro interpretazione. In sintesi i vantaggi di questo approccio sono:

- le "aree di intervento" sono tracciate in uno strumento semplice ma standardizzato;
- le zone di rischio sono immediatamente evidenti e la valutazione può essere facilmente condivisa come tutti gli aggiornamenti;
- lo strumento, se ben progettato, permette una reale e periodica valutazione del rischio su tutte le tematiche GxP.

È chiaro che questi tipi di strumento sono utili quando applicati strategicamente e costantemente come modalità per conoscere e migliorare ogni sistema in vista di un Audit o di un'ispezione ed operare con un piano a medio termine per l'eventuale mitigazione dei rischi presenti nel sistema.

Preparazione e logistica: il gruppo di Audit

Una volta che l'Audit è stato annunciato, viene formato un team di persone per gestire ogni aspetto. Il team di solito è composto da tutte le persone che sono coinvolte dall'Audit: nel caso di un Audit al sistema di farmacovigilanza, tipicamente ne saranno parte il responsabile del sistema di FV (o la QPPV), ma anche rappresentanti di altre funzioni quali informazione medica e scientifica, QA, risorse umane e training, sistemi informatici, direzione legale, archivi e servizi generali, marketing e *regulatory affairs*. Tra tutti questi è nominato un coordinatore, che in genere corrisponde al responsabile del servizio di farmacovigilanza oppure al responsabile QA, che assume la guida e coordina tutte le attività per la preparazione dell'Audit.

Le attività di preparazione di questo team a volte sono regolamentate da SOP aziendali che assegnano le responsabilità per ogni componente della squadra e, in particolare, le figure più importanti sono:

- un delegato per ogni area coinvolta,;
- il responsabile della logistica dell'Audit;
- l'incaricato di introdurre le attività aziendali e l'organizzazione nel corso della riunione di apertura;
- l'incaricato che dovrà raccogliere tutta la documentazione necessaria.

Questo team, a parte il ruolo che avrà nel corso dell'Audit ed alcuni compiti di tipo organizzativo, in preparazione dell'Audit dovrà:

- a) rivedere lo scopo dell'Audit e informare la direzione e tutte le persone interessate dell'Audit in arrivo;
- b) rivedere la documentazione del sistema per il suo aggiornamento;
- c) fornire l'elenco di documenti di qualità (QD) applicabili locali (cioè *Policies Corporate*, SOP, istruzioni di lavoro, guide, modulistica) e la lista storica dei QD;
- d) individuare e fornire gli indicatori chiave di performance e le metriche che consentono di dimostrare che il sistema di FV sia costantemente sotto controllo;
- e) fornire lo stato e gli aggiornamenti della "*Detailed Description of the Pharmacovigilance System*";
- f) fornire l'elenco e gli aggiornamenti degli ultimi Audit interni e aggiornamenti/avanzamento delle CAPA;
- g) preparare l'elenco e i riferimenti con stato di convalida per tutti i sistemi informatici utilizzati, direttamente o indirettamente, per i processi. La lista dovrebbe includere il riferimento all'amministratore di sistema e al proprietario del sistema e dovrebbe consentire di valutare l'efficacia del "*Change Control*";
- h) preparare l'elenco e i riferimenti per tutti i siti internet/social media gestiti o patrocinati dalla società e riferimenti per i processi di rilevazione dei segnali relativi;
- i) fornire una lista di persone potenzialmente intervistabili.

È da sottolineare l'importanza del lavoro che dovrà essere svolto all'interno della *Documentation room*. Infatti non è da dimenticare che è dalla performance di persone che devono recuperare in modo veloce ed efficace i documenti richiesti che dipenderà l'impressione generale: durante una giornata di Audit è infatti normale far fronte alla richiesta di 15-20 diversi documenti da ogni Auditor e la loro disponibilità tempestiva è un buon indicatore della preparazione del personale. La migliore organizzazione per la gestione della *Document room* dovrebbe includere una persona designata per la gestione della documentazione, aiutata da altre specifiche per ogni area funzionale (ogni reparto operativo pertinente), disponibili in ogni momento durante l'ispezione per recuperare i documenti richiesti, da almeno un membro dello staff per preparare le copie dei documenti e da una persona per prendere nota di ogni documento consegnato agli Auditor.

CAPA Plan e follow-up

Come discusso in precedenza, l'Audit si concluderà con un incontro finale in cui verrà presentato il risultato dell'ispezione e le relative *findings*. Per tutte queste sarà necessario un piano di CAPA documentato, ma se una di queste è critica o richiede una correzione immediata, è necessario attuare interventi di minimizzazione del rischio che potrebbero essere discussi con gli Auditor già nel corso della riunione finale. Questa correzione immediata permetterà agli organismi auditati di continuare un processo che altrimenti dovrebbe essere arrestato immediatamente. A parte questo caso particolare, un CAPA *plan* dovrà essere predisposto e documentato in un breve periodo di tempo dopo aver ricevuto il rapporto dell'Audit. In verità il *debriefing* dell'Audit e la preparazione per i CAPA *plan* dovrebbero iniziare subito dopo la riunione di chiusura, meglio se il giorno dopo; di solito la preparazione del CAPA *plan* viene affidato allo stesso team che ha gestito l'Audit.

I CAPA *plan* dovrebbero basarsi sui risultati riportati nella relazione finale e sulle eventuali raccomandazioni date per la risoluzione delle *findings*; queste devono essere riviste con attenzione e valutando ogni riferimento normativo dato. È possibile riassumerle come segue:

- a) correzioni o azioni per modificare la specifica non conformità o osservazione: se possibile, cercare di rimuovere immediatamente il punto che genera l'anomalia o la non conformità osservata. Questo potrebbe tradursi in un aggiornamento di documenti o di SOP e nello svolgimento di corsi di formazione;

- b) azione correttiva concepita per evitare che la stessa non conformità si ripeta: correggere il processo, solitamente attraverso controlli o modificando il processo stesso;
- c) azioni preventive, previste per evitare che le osservazioni diventino rischi reali. Ogni correzione o CAPA dovrebbe essere decisa all'interno del gruppo di Audit e poi proposta in dettaglio per l'attuazione. Affinché una CAPA sia efficace deve:
 - a) essere semplice: una soluzione semplice sarà più facile e veloce da implementare ed è più credibile che un insieme complesso di azioni;
 - b) rispondere concretamente alla *finding*: un osservatore esterno verificherà se la *finding* è stata accompagnata da una CAPA pertinente;
 - c) indicare il riferimento dell'attuazione della CAPA: cioè una SOP aggiornata, un nuovo form, un nuovo controllo implementato, un report, ecc;
 - d) informare se una *finding* è già stata corretta prima dell'arrivo del report finale; in questo caso, dare sempre evidenza di come il punto è stato chiuso;
 - e) se la *finding* è composta da molteplici osservazioni, rispondere a ciascuna, punto per punto;
 - f) assegnare sempre un responsabile per il completamento della CAPA e lasciare a lui/lei la completa accettazione della CAPA;
 - g) assegnare sempre una data realistica per il completamento della CAPA e - se il caso - completare prima della scadenza. Comunque, non prendere più di 12 mesi, anche per le soluzioni più complesse;
 - h) presentare ogni CAPA al team e avere il consenso su di essa;
 - i) follow-up: mentre il follow-up della CAPA deve essere fatto -di solito- dal team di Auditor, l'ente che è stato sottoposto ad Audit deve monitorare i progressi nella correzione;
 - j) una CAPA non affrontata correttamente e completamente si tradurrà in una *finding* di maggior gravità nell'Audit successivo.

Al completamento di ogni CAPA, gli Auditor sono informati e hanno evidenza delle correzioni. Quando tutte le *findings* risulteranno chiuse, l'intero processo di revisione sarà formalmente concluso. Purtroppo, nella maggior parte dei casi si sarà superato l'anno e quindi si dovrà già iniziare a prepararsi per un nuovo Audit.

Le CAPA stesse devono essere prese molto sul serio perché sono derivanti da diagnosi eseguite da professionisti (gli Auditor) che cercano di anticipare quello che potrebbe essere l'output di un'ispezione delle Autorità Regolatorie. Poiché il controllo è eseguito da occhi esterni su un buon numero di punti del proprio sistema in un lasso di tempo limitato, ci potrebbe essere qualche errore di interpretazione o di incomprensione e talvolta si può non essere d'accordo con i risultati riportati: in questo caso si può discutere apertamente con gli Auditor ed esprimere chiaramente la propria opinione, ma questo durante l'incontro al termine dell'Audit o quando si riceve il *draft* del report finale, non nel momento in cui si è impegnati in una CAPA formale, con data fissata per l'attuazione.

Panoramica delle ispezioni

Come detto prima, l'Audit interno al sistema di farmacovigilanza è un requisito normativo specifico e, quindi, nel corso di un'ispezione ci si aspetta di ritrovare tal sistema ben organizzato e documentato. Il livello di documentazione richiesto dipende dal tipo di ispezione e dal soggetto ispezionato. Nel caso di ispezioni al QPPV o sul sistema implementato in azienda, la richiesta può variare dal grado di informazione del QPPV sull'attività di Auditing, alla metodologia di valutazione del rischio utilizzato per la selezione della frequenza di Audit per le filiali o per i fornitori esterni, o ad una qualsiasi altra metrologia applicata per il riesame della direzione del piano di Audit della società. È ancora in discussione se il fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza (*Summary of Pharmacovigilance Systems*, SPS) debba includere o meno ogni riferimento alla conclusione dell'Audit e in quale misura questo dovrebbe essere dettagliato. L'interpretazione del MHRA [8], l'Agenzia di regolamentazione dei medicinali e prodotti sanitari del Regno Unito, indica che il fascicolo SPS deve contenere una nota associata a qualsiasi Audit in cui sono state rilevate *findings* significative. Ciò significa che la presenza delle *findings* che rientrano nei criteri comuni di *major* o *critical* deve essere indicata, così come è necessario fornire una breve descrizione delle azioni correttive e/o preventive associate alla *finding* significativa, la data in cui è

stata identificata e la data di risoluzione, con un veloce riferimento al rapporto di Audit e al piano di azioni correttive e preventive.

A parte questo particolare significato dell'Audit come requisito normativo, esso ha come fine ultimo la valutazione della conformità del sistema FV ai requisiti normativi e di qualità del sistema e di prevenire - o di anticipare - qualsiasi esito negativo. In tutto ciò sarebbe molto importante verificare se l'aumento e il perfezionamento delle attività di Audit ai sistemi di farmacovigilanza hanno avuto effetto sui risultati delle ispezioni. Questo è molto difficile poiché le informazioni sulle ispezioni di solito non sono disponibili o sono disponibili unicamente come dati aggregati. Esistono però due eccellenti eccezioni: la *Food and Drugs Administration*, che attraverso il "*Freedom of Information Act*" o FOI, rende disponibile interamente o parzialmente una copia di ogni "*warning letter*" emessa, e nel Regno Unito la MHRA, che nel suo website [9] dedica una sezione interamente a questi risultati ed è a oggi la risorsa più preziosa e trasparente per le ispezioni di farmacovigilanza. La ricerca delle "*warning letter*" della FDA non è facile e per di più, quelle concernenti la farmacovigilanza, o meglio sorveglianza post-marketing, non si trovano raggruppate insieme ed è perciò complicato quantificarle ed analizzarle. Al contrario, l'autorità ispettiva nel Regno Unito, la MHRA, diffonde periodicamente dal maggio 2007 un "*Inspection Metrics Report*" [10] che, quasi unico nella sua trasparenza, fornisce una visione molto interessante sull'evoluzione delle ispezioni, del grado e del tipo di *findings* rinvenute durante gli Audit al sistema di farmacovigilanza.

La **Tabella 1** mostra il numero di ispezioni considerate per ogni periodo che sono state contabilizzate in ogni report periodico. Il rapporto ispezioni/anno è un rapporto abbastanza costante, tra 72 e 121 ispezioni/anno. La tabella mostra anche la suddivisione per tipo di società farmaceutica ispezionata (innovativi, generici o altro - cioè tradizionali). La **Tabella 2** mostra invece il numero corrispondente delle *findings* per periodo. La **Figura 4** mostra l'evoluzione nel tempo del rapporto *findings*/ispezione. Come previsto, si può notare che nel corso degli anni il numero di *findings*/ispezione diminuisce costantemente, anche se recentemente è stato osservato un piccolo aumento fisiologico delle *findings major*, forse a causa dell'attuazione della nuova normativa UE che ha aggiunto nuovi requisiti normativi.

Tabella 1 N. ispezioni/tipo di aziende ispezionate (Gen 2006 - Mar 2012)

Period	Innovative Pharma	Generics	Others	Total
Jan-June/2006	11	8	13	32
July-Dec/2006	10	21	9	40
Jan-June/2007	10	14	19	43
July-Dec/2007	17	17	10	44
Jan-June/2008	21	15	8	44
July-Dec/2008	16	21	18	55
Jan-June/2009	18	27	8	53
July 2009-Mar 2010	30	34	4	68
Apr 2010-Mar 2011	34	52	24	110
Apr 2011-Mar 2012	25	32	24	81

Fonte: Dati MHRA "*Inspection Metric Report*"

Tabella 2 N. di ispezioni/*findings* (Gen 2006 - Mar 2012)

Period	Critical	Major	Other
Jan-June/2006	25	115	141
July-Dec/2006	16	106	144
Jan-June/2007	12	130	145
July-Dec/2007	29	170	153
Jan-June/2008	23	158	146
July-Dec/2008	14	172	161
Jan-June/2009	6	93	170
July 2009-Mar 2010	14	152	194
Apr 2010-Mar 2011	15	296	255
Apr 2011-Mar 2012	19	219	165

Fonte: Dati MHRA "*Inspection Metric Report*"

Figura 4
Evoluzione temporale del numero di finding/ ispezione

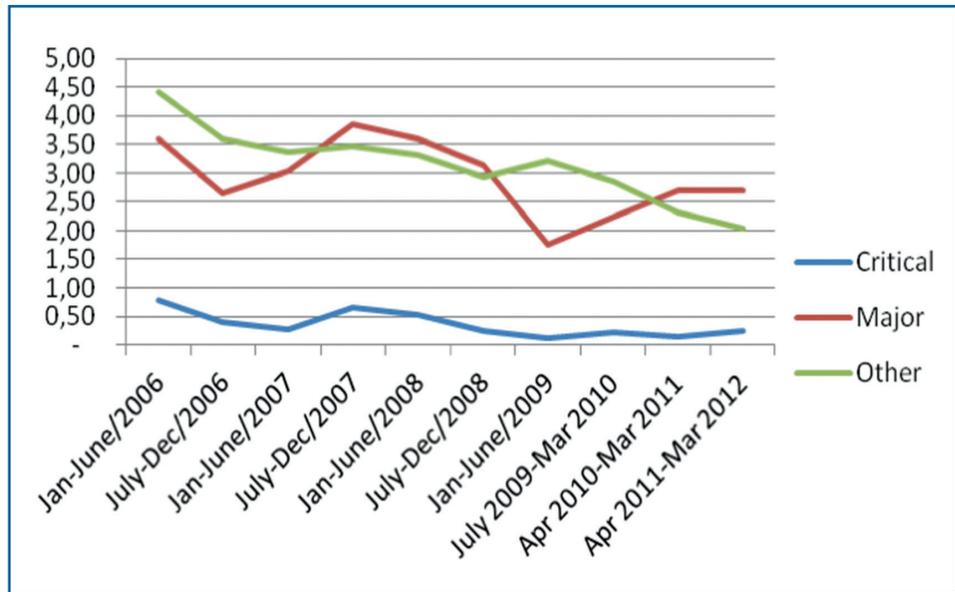


Tabella 3 Evoluzione temporale delle *finding critical*/aree

Period	System failure	Spont.case process	PSUR prod	QPPV	Litterat. Searche	QA auditin	Medical informatio	Signal generativ	Contracts & agreement	Clinical trials	SOPS	Training	Sales rep	IT	Archiving	Prod. Quality	Ref.Safety inform.	Reg. Affairs	Quality System	Miscel	DDPS	RMP	MAH Oversight
Jan-June/2006	24%	20%	12%	8%	0%	0%	0%	8%	4%	8%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	0%	0%	12%			
July-Dec/2006	37%	0%	0%	38%	0%	0%	0%	6%	6%	13%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%			
Jan-June/2007	17%	25%	8%	42%	0%	0%	0%	8%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%			
July-Dec/2007	10%	29%	17%	14%	0%	0%	0%	17%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	12%	0%	3%	0%			
Jan-June/2008	0%	17%	27%	23%	0%	4%	0%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	17%	0%	4%	0%			
July-Dec/2008	14%	37%	7%	7%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	14%	0%	0%	21%			
Jan-June/2009	0%	17%	32%	17%	0%	0%	0%	17%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	17%	0%	0%	0%			
July 2009-Mar 2010	15%	14%	7%	7%	0%	0%	7%	14%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	22%	0%	0%	14%			
Apr 2010-Mar 2011	7%	13%	13%	0%	0%	0%	0%	13%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	26%	13%	0%	7%	0%	0%	7%
Apr 2011-Mar 2012	0%	11%	11%	0%	0%	0%	0%	11%	5%	5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	37%	0%	0%	10%	0%	0%	10%

Tabella 4 Evoluzione temporale delle *finding major*/aree

Period	System failure	Spont.case process	PSUR prod	QPPV	Litterat. Searche	QA auditin	Medical informatio	Signal generativ	Contracts & agreement	Clinical trials	SOPS	Training	Sales rep	IT	Archiving	Prod. Quality	Ref.Safety inform.	Reg. Affairs	Quality System	Miscel	DDPS	RMP	MAH Oversight
Jan-June/2006	1%	10%	11%	13%	10%	10%	1%	9%	8%	3%	8%	5%	2%	4%	0%	0%	2%	1%	2%	1%			
July-Dec/2006	0%	22%	13%	7%	6%	9%	3%	9%	6%	5%	7%	0%	0%	1%	0%	1%	6%	1%	3%	3%			
Jan-June/2007	0%	16%	15%	10%	7%	4%	5%	12%	6%	5%	6%	2%	2%	2%	1%	0%	5%	0%	2%	2%			
July-Dec/2007	0%	14%	12%	11%	7%	3%	2%	11%	8%	3%	4%	3%	2%	1%	1%	2%	9%	1%	0%	3%			
Jan-June/2008	0%	17%	13%	11%	6%	2%	5%	10%	3%	4%	3%	3%	1%	1%	1%	1%	8%	0%	4%	1%			
July-Dec/2008	1%	19%	19%	8%	7%	1%	1%	9%	6%	2%	2%	3%	0%	1%	0%	1%	8%	0%	11%	3%			
Jan-June/2009	0%	23%	19%	11%	4%	1%	3%	8%	2%	2%	1%	2%	0%	1%	0%	2%	11%	0%	4%	6%			
July 2009-Mar 2010	1%	20%	17%	9%	4%	3%	1%	9%	11%	4%	2%	1%	0%	1%	0%	3%	9%	0%	3%	5%	0%	1%	1%
Apr 2010-Mar 2011	0%	19%	15%	6%	4%	2%	0%	15%	6%	2%	2%	0%	0%	2%	0%	3%	13%	0%	3%	4%	1%	1%	2%
Apr 2011-Mar 2012	0%	19%	16%	9%	2%	0%	1%	12%	12%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	4%	12%	1%	5%	3%	0%	2%	1%

Tabella 5 Evoluzione temporale delle *finding minor (or other)*/aree

Period	System failure	Spont.case process	PSUR prod	QPPV	Litterat. Searche	QA auditin	Medical informatio	Signal generativ	Contracts & agreement	Clinical trials	SOPS	Training	Sales rep	IT	Archiving	Prod. Quality	Ref.Safety inform.	Reg. Affairs	Quality System	Miscel	DDPS	RMP	MAH Oversight
Jan-June/2006	0%	6%	6%	6%	4%	6%	11%	4%	10%	4%	6%	8%	4%	6%	6%	4%	1%	1%	0%	4%			
July-Dec/2006	0%	3%	7%	9%	6%	5%	7%	5%	9%	3%	8%	8%	2%	8%	6%	7%	3%	1%	0%	3%			
Jan-June/2007	0%	3%	7%	9%	6%	5%	7%	5%	9%	3%	8%	8%	2%	8%	6%	7%	3%	1%	0%	3%			
July-Dec/2007	0%	0%	6%	7%	3%	8%	12%	5%	8%	3%	7%	7%	2%	7%	5%	5%	4%	1%	2%	0%			
Jan-June/2008	0%	0%	8%	5%	2%	6%	8%	8%	12%	4%	6%	5%	1%	5%	8%	5%	6%	1%	1%	0%			
July-Dec/2008	0%	7%	6%	10%	2%	2%	10%	9%	12%	2%	4%	2%	0%	8%	4%	7%	10%	0%	2%	3%			
Jan-June/2009	0%	12%	9%	8%	4%	4%	11%	6%	11%	1%	6%	4%	0%	3%	0%	5%	8%	1%	2%	5%	1%		
July 2009-Mar 2010	0%	12%	10%	4%	6%	3%	7%	7%	12%	3%	11%	4%	0%	0%	0%	2%	8%	0%	2%	4%	1%	2%	2%
Apr 2010-Mar 2011	0%	9%	14%	4%	7%	5%	6%	9%	12%	1%	8%	3%	0%	1%	0%	2%	6%	0%	2%	5%	1%	1%	1%
Apr 2011-Mar 2012	0%	13%	13%	2%	2%	4%	6%	9%	11%	2%	11%	5%	0%	1%	1%	3%	7%	1%	5%	4%	0%	1%	0%

La diminuzione lenta ma abbastanza costante nel numero medio delle *findings major* e *critical* potrebbe, ovviamente, essere messa in relazione con un adattamento fisiologico delle aziende farmaceutiche alla pratica d'ispezione e al loro miglioramento nella *readiness*; la relativa lentezza di questa diminuzione può essere giustificata sia con la costante evoluzione del sistema di farmacovigilanza sia con il maggiore grado di compliance che viene ora chiesto di dimostrare durante un'ispezione. Se analizziamo più in dettaglio l'evoluzione del rapporto area/processo in cui sono state evidenziate delle *findings* nel corso di un'ispezione (**Tabelle 3, 4 e 5**), possiamo individuare alcune evidenti tendenze.

Valutando l'evoluzione delle *findings* è anche interessante osservare che questa è leggermente cambiata, soprattutto per quelle classificate come *critical* o *major*, ed è più concentrata sul principale processo centrale di farmacovigilanza (vale a dire la gestione dei casi, le relazioni, i ruoli e le responsabilità) affinché vengano ispezionati tutti i processi tipici normativi nell'ambito della FV, tra i quali la gestione delle informazioni di sicurezza fino alla loro utilizzazione per l'aggiornamento del foglio illustrativo (*labelling*). In particolare, è notevole come dal 10% delle *findings major* nell'Auditing al QA del 2006, si sia arrivati all'1% all'inizio del 2012. D'altra parte, è in qualche modo difficile spiegare perché il numero delle *findings* sugli accordi contrattuali sia ancora in aumento.

In ogni caso, l'individuazione dei trend è un esercizio molto difficile ed è più pragmatico fare affidamento sul documento MHRA denominato "*Common Inspection Findings*", che è disponibile nel web [11] o su altri documenti simili che di solito sono parte della formazione avanzata alla FV in tutte le case farmaceutiche che hanno avuto l'esperienza di essere auditate.

Conclusioni

La farmacovigilanza è oggi una delle attività più regolamentate e controllate all'interno del settore farmaceutico, e un grande sforzo, soprattutto all'interno dell'Unione Europea, è stato fatto da parte delle Autorità Regolatorie al fine di assicurare un completo, efficace e continuo monitoraggio e una revisione del profilo di sicurezza di medicinali con lo scopo di avere in atto un sistema che è in grado di assicurare il diritto alla salute dei cittadini, dei pazienti e di tutti i soggetti interessati. Questo, unitamente alle attività ispettive che sono in rapida crescita, ha portato anche le aziende a progettare e implementare pratiche di Audit interni sempre più avanzate e sofisticate, che vengono solitamente gestite con lo stesso livello di attenzione e di professionalità delle ispezioni condotte dagli Enti Regolatori. Naturalmente, più è in costante miglioramento l'organizzazione del sistema di qualità sulle attività di farmacovigilanza -come richiesto dalla normativa europea- e più aumentano le aspettative degli Auditor interni ed esterni, così come dimostrato dall'osservazione circa la leggera diminuzione del numero delle *findings* per ispezione riportata dai dati MHRA. Purtroppo non ci sono dati pubblici relativi alle ispezioni di altri organismi regolatori e, osservando nel complesso la trasparente e completa serie di informazioni messe a disposizione dalla MHRA, si può solo apprezzare e trarre vantaggio da queste informazioni.

Tornando al sistema di Audit interno, in parallelo e in modo complementare al sistema di ispezioni, le industrie farmaceutiche hanno aumentato e migliorato i loro sistemi di Audit e addirittura creato piani per la *inspection readiness* che sono almeno allo stesso livello professionale delle ispezioni, ma con strumenti ancora più validi e hanno una efficacia tale da coprire l'intera area della FV di una multinazionale europea o anche una rete di FV a livello mondiale. La combinazione di questi due sistemi di controllo, una volta effettivamente applicati, ha l'effetto sia di rafforzare il sistema complessivo per garantire la sicurezza d'uso di medicinali e la salute pubblica, sia di assicurare alla società una miglior gestione della sicurezza nelle principali attività aziendali e l'adeguato aggiornamento e la comunicazione dei rischi a tutti i soggetti interessati. Considerando questo contesto, è evidente la necessità di disporre di linee guida scritte da seguire nel corso di un Audit interno di Farmacovigilanza. Il nostro progetto si propone dunque come guida completa sull'Audit Interno alla FV, utilizzabile da due grandi divisioni coinvolte in questo genere di Audit: farmacovigilanza e Qualità.

Bibliografia

- [1] CPMP/PHVWP/1618/01, Position Paper on Compliance with Pharmacovigilance Regulatory Obligations.
- [2] DIRECTIVE 2010/84/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 15 December 2010, amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
- [3] COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council.
- [4] DIRECTIVE 2010/84/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 15 December 2010, amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Art. 104 (2), Paragraph 2.
- [5] COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council.
- [6] International Organisation for Standardisation (ISO) standard 19011 "Guidelines for quality and/or environmental management systems Auditing. <http://www.iso.org/iso/home.html> (verified 24/01/2013).
- [7] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IV – Pharmacovigilance Audits, EMA/228028/2012, 12 December 2012.
- [8] Main Audit findings and the Pharmacovigilance System Master File: clarification of the legal requirements, Advisor, Supplement issue 307S – 17/08/2012 Canary Ltd, PO Box 9, Guildford, Surrey GU3 2WZ, UK.
- [9] <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/index.htm> (verified 11/02/2013).
- [10] <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Pharmacovigilanceinspectionmetrics/index.htm> (verified 24/01/2013).
- [11] <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Theinspectionprocess/index.htm> (verified 13/02/2013).