

# QUALITY ASSURANCE E FARMACOVIGILANZA. PARTE I

## Quality Assurance in Pharmacovigilance (i)

Gianfranco De Carli

Consulente di Farmacovigilanza e QA Auditor

### Keywords

Pharmacovigilance  
QA  
Quality  
Pharmacovigilance Audit  
Human safety

### Abstract

An introductory review of the rules and modality to apply Quality Criteria, quality System and relevant Quality Assurance with a peculiar view of the Pharmacovigilance involved people. This is the first of three articles related to several aspects of the QA in Pharmacovigilance with brief description of Quality System and Manual, Policy and SOP system. There is a first view of the reason to perform Pharmacovigilance auditing and the relevant check list. A mention to the Regulatory Inspections and the way to cope with this stressing situation is described and some advice are discussed.

## Introduzione

Poco più di un decennio fa il concetto di *Quality Assurance* (QA) applicato alla Farmacovigilanza (FV) veniva visto ancora come un “nice to have” di non sistematica applicazione [1]. Tutti coloro che lavoravano nell’ambito delle Direzioni Mediche/Ricerca Clinica e Regolatorio erano a conoscenza dell’applicazione delle Buone Norme di Pratica Clinica (*Good Clinical Practice*, GCP) e di tutte le implicazioni pratiche che ne derivavano, ma la Buona Pratica Clinica coinvolgeva solo marginalmente la Farmacovigilanza sia periferica, ovvero delle affiliate, che centrale intesa come farmacovigilanza delle case madri globali od europee. Le multinazionali si preoccupavano di più di avere un flusso regolare e affidabile di casi dalle affiliate locali, ma non vi era un processo codificato di revisione della qualità dell’intero sistema di Farmacovigilanza.

L’ICH (*International Conference on Harmonization*) prima e le normative/direttive europee poi introdussero la Qualità tra i requisiti della Farmacovigilanza sia industriale che degli Stati Membri [2]. A partire dal 2012, FV e QA sono imprescindibilmente legati alle *Regulation* e Direttive europee [3-4] e alle *Good Vigilance Practice* (GVP) [5] con un forte e diretto riferimento al Modulo I [6] e al Modulo IV [7] interamente dedicati al concetto di qualità e alle modalità di verifica.

La presente revisione vuole fornire una panoramica dei problemi inerenti l’applicazione di un Sistema di Qualità alla Farmacovigilanza di una azienda farmaceutica utile sia ad un Responsabile del Servizio di Farmacovigilanza nazionale sia ad una *Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance* (QPPV) come previsto dalle norme Europee.

## Sistema di Qualità in Farmacovigilanza

Definire il concetto di qualità

---

*La Qualità totale inizia con la formazione e termina con la formazione*

---

Traducendo letteralmente dalla GVP I “la qualità di un sistema di farmacovigilanza può essere definita come tutte le caratteristiche del sistema che sono dedicate a produrre *outcome* pertinenti agli obiettivi della farmacovigilanza in accordo ad una stima delle probabilità” [6].

La GVP I precisa inoltre che la qualità è “dipendente dal metro di misura e può (*a mio avviso deve*) essere misurata”. Aggiungerei sistematicamente misurata ma, ancora più importante, la Qualità deve essere oggetto di “discussione e formazione”. Visto che al concetto di qualità viene attribuita una paternità giapponese, Kaoru Ishikawa dice: “la qualità totale inizia con la formazione e termina con la formazione” [8]. Ma cosa

---

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

si intende veramente per Qualità? Utilizzando il termine giapponese *Kaizen* [9], ovvero cambiare in meglio, forse ci avviciniamo maggiormente a quanto si può e si deve fare per incrementare la qualità in FV.

Quasi tutte le aziende infatti hanno un sistema procedurale, ma poche si attrezzano per controllare che questo risponda ai criteri normativi e di qualità. Ancora meno sono le aziende che in modo sistematico verificano che le procedure vengano applicate. La qualità non è un fatto solamente tecnico, ma ha aspetti organizzativi e gestionali e va a coinvolgere tutta l'azienda, compresa l'alta direzione: questa deve avere in merito una precisa politica e ne deve curare l'attuazione, anche considerando lo stretto rapporto esistente tra qualità ed efficienza aziendale (e alla fine profitto).

La qualità di un prodotto o di un servizio è rappresentata dalle caratteristiche che gli consentono di soddisfare le attese di chi lo utilizza. Non si può quindi individuare un livello "assoluto" di qualità: sono le esigenze degli utilizzatori a definire di volta in volta le caratteristiche che il prodotto o il servizio deve possedere per soddisfarli. Citando un ente certificatore italiano [10]: "Se per esempio a prima vista un'auto di grossa cilindrata appare qualitativamente superiore a una utilitaria, ciò non è in assoluto corretto. Se all'acquirente serve un veicolo dai bassi consumi, dalle dimensioni ridotte e di facile utilizzo in città sarà l'utilitaria a soddisfarlo e quindi ad avere per lui una "qualità" superiore. Il livello di qualità richiesto dal cliente deve poi essere raggiunto in modo non sporadico, ma costante nel tempo e per questo è necessario che siano coinvolte tutte le funzioni aziendali: è per questo motivo che si parla sempre più frequentemente di Garanzia della Qualità e di Sistemi di Qualità".

## Il Sistema di Qualità

Il Sistema di Qualità si compone di tutto l'insieme di singole azioni, attività più o meno ampie nell'insieme dei processi di una azienda e delle risorse umane ed economiche che una azienda dispone con la finalità di assicurare, a se stessa ed agli *stakeholder* che gli obiettivi siano coerenti con quanto tutti gli aventi diritto, leggi incluse, si aspettano. Nell'azienda farmaceutica esistono aree peculiari che impattano, in presenza di risultati qualitativamente inferiori, la sicurezza di impiego nell'uomo (sia in sperimentazione clinica che durante l'utilizzo nel mercato). Molte di queste azioni sono ben note e ricadono nell'ambito della cosiddetta Farmacovigilanza. Nel 1994 sono state emanate in Europa le norme ISO della famiglia 9000 a cui si ispirano molti dei sistemi di qualità applicabili anche alla Farmacovigilanza [11].

## Il Manuale della Qualità

*Il Manuale della Qualità è un documento che descrive le metodiche e gli strumenti per raggiungere gli obiettivi di Qualità*

Il Manuale della Qualità è il documento che evidenzia le Politiche, le Procedure ed i Requisiti del Sistema di Gestione della Qualità di una organizzazione (**Tabella 1**). Può esserci un Manuale della Qualità aziendale di cui faccia parte anche la Farmacovigilanza oppure il Manuale della Qualità della Direzione Medica o Regolatoria entro cui sia inclusa sempre la Farmacovigilanza. Data l'ampiezza ormai raggiunta dalle attività che possono afferire alla Farmacovigilanza può essere previsto un manuale della Qualità ad uso esclusivo della Farmacovigilanza.

In ogni caso per avere un buon Manuale della Qualità non basta scriverlo ispirandosi a lavori più o meno analoghi; serve innanzitutto che l'azienda abbia un forte *commitment* verso la Qualità, che l'organizzazione aziendale sia adeguatamente preparata

**Tabella 1** Elementi essenziali di un Manuale della Qualità applicabile alla Farmacovigilanza

Introduzione, generalità del sistema di qualità
Scopo e campo di applicazione del Manuale della Qualità
La normativa di riferimento
Termini, definizioni ed abbreviazioni
Applicabilità e Responsabilità
Descrizione dei processi a cui si applica
Definizione dei Livelli minimi accettabili
Outcome, controlli e misurazioni
Audit interni
Azioni correttive e preventive

e strutturata e che l'approccio interfunzionale sia una regola condivisa.

L'interfunzionalità è fondamentale nel raggiungimento della Qualità anche perché permette sinergie e controlli incrociati. Due esempi: la formazione degli Informatori Scientifici del Farmaco e la preparazione della tabella di pianificazione (*schedule*) dei *Periodic Safety Update Report (PSUR)*.

Nel primo caso serve una buona interazione non solo con il Responsabile del Servizio Scientifico, ma anche con la parte Commerciale, per preparare un buon materiale formativo che illustri finalità (prima ancora che modalità) della Farmacovigilanza per creare terminali sensibili ad ogni possibile segnale. Se l'Informatore non percepisce l'utilità della Farmacovigilanza sarà meno attento e circostanziato nel raccogliere e trasmettere la segnalazione.

La preparazione della pianificazione annuale degli PSUR è fondamentale per preparare i relativi *line-listing*, raccogliere tutti i dati utili allo PSUR e inviarlo alle Autorità in accordo alla tipologia della registrazione e alle scadenze definite dall'Europa (*EURDs list*) [12].

La Farmacovigilanza potrebbe preparare la pianificazione annuale da sola, ma l'interazione con la Direzione Regolatoria crea un circuito virtuoso di doppio controllo che assicura una migliore qualità della specifica attività. Servirebbe un trattato ma in sintesi il Manuale della Qualità dovrebbe anche definire i livelli minimi accettabili per ogni azione (non è pensabile che su migliaia di casi gestiti da una Farmacovigilanza aziendale il livello di qualità sia sempre del 100% anche se dovrebbe tendervi) e la periodicità dei controlli.

## II Sistema Procedurale

La base fondamentale di un sistema di Qualità sono le procedure, meglio quelle che vengono definite all'inglese *Standard Operating Procedure (SOP)*. Esse sono un insieme di istruzioni scritte che documentano la routine o azioni eseguite in modo ripetuto da una organizzazione. Lo sviluppo e l'utilizzo delle SOP va di pari passo con lo sviluppo dei sistemi di qualità delle aziende. La SOP descrive quindi le operazioni in un'area definita ma che è parte di un più vasto insieme di attività che devono essere descritte nel sistema di qualità e nel Manuale di Qualità.

### Tabella 2 Gli elementi del Sistema Procedurale

**Policy:** ovvero documenti di alto livello che contengono dichiarazioni di intenti della Società relativamente al suo impegno nel mantenere standard scientifici e di qualità con espliciti riferimenti alle norme, leggi cogenti di valore nazionale o super nazionale.

Nel campo della Farmacovigilanza la *Policy* è la dichiarazione della Società con cui delinea il proprio impegno nella salvaguardia della sicurezza di impiego nell'uomo dei farmaci ed altri prodotti commercializzati sia nella fase di sviluppo clinico che post-marketing.

**General Procedure (GP) o Master Document (MD):** sono documenti di secondo livello che tracciano linee guida relative alle modalità di applicazione delle politiche individuate ed ai principali processi del Sistema di Farmacovigilanza e di Qualità; danno evidenza del modo in cui sono soddisfatti i requisiti delle norme di riferimento e dei requisiti che impattano ad esempio intere Regioni geografiche come l'Europa, le Americhe o sono tipiche di sistemi complessi come quelli informatici a livello aziendale.

Nell'ambito della Farmacovigilanza una tipica GP descrive il ruolo e gli incarichi della QPPV e della sua influenza su processi interfunzionali.

**Standard Operating Procedure (SOP):** sono documenti che descrivono uno specifico aspetto o una specifica operatività fornendo le corrette indicazioni che permettano di poter operare senza consultare le norme di legge di riferimento.

Sono la base formativa del personale addetto alla Farmacovigilanza ed alle attività correlate e descrivono modi e tempi di gestione delle segnalazioni, invio alla casa madre o ai *Third Parties*, come e quando fare gli PSUR, oppure come fare una *due diligence* o uno SDEA.

**Working Instruction (WI):** sono documenti relativi ad un singolo processo e descrivono operatività con dettagli di tipo pratico e operativo.

**Controlled Document:** sono documenti che comprovano attività sistematiche realizzate o che sono prova di azioni/controlli eseguiti. Si applica questa definizione a documenti che debbono essere conservati con particolare attenzione e per tempi definiti da altre SOP.

**Third Parties:** Parti Terze di un processo o azione; nel caso specifico possono essere altre aziende farmaceutiche (licenziatari, concessionari ecc.) o fornitori di servizi (es CRO).

**Due Diligence:** processo di acquisizione di informazioni su di una Parte Terza al fine di verificare la capacità a soddisfare requisiti di affidabilità e qualità

**SDEA:** Safety Data Exchange Agreement; capitolato tecnico tra due aziende per lo scambio di informazioni relative alla sicurezza di impiego di un farmaco nell'uomo

Si dice talvolta che la SOP dovrebbe essere in grado da sola di permettere ad un neo assunto di svolgere una attività senza la guida di un supervisore. Non è proprio completamente vero in quanto la SOP non descrive minuziosamente operatività (che sono meglio descritte in quelle che possono essere denominate *Working Instruction*) (WI), ma ne traccia le azioni fondamentali, i tempi, i controlli. Per fare un esempio in Farmacovigilanza: come gestire una segnalazione di reazione avversa da farmaco (es. quando e come inviare ad Eudravigilance) viene descritto in una SOP di Farmacovigilanza; come collegarsi alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV), controllare e scaricare i casi dovrebbe essere oggetto di una WI.

Afferenti al sistema procedurale vi sono quindi molti tipi di documenti. Ogni organizzazione può definirne la tipologia in base alle proprie caratteristiche ma generalmente essi si dividono come riportato in **Tabella 2**.

I benefici del Sistema Procedurale sono innanzitutto legati alla riduzione della variabilità delle modalità di realizzazione di una azione e al miglioramento della qualità complessiva delle azioni svolte.

I documenti del Sistema Procedurale devono essere rivisti sistematicamente anche con il contributo degli operativi.

Una buona procedura è comunque di scarso valore se non viene applicata, seguita e controllata. Ma è utile introdurre prima un concetto di misura della Qualità.

### Key Performance Indicator

#### Per misurare la Qualità occorrono indicatori attendibili

Non si può fare Qualità se non si misura la stessa in modo sistematico e attendibile. Una modalità è quella di individuare delle variabili il più possibile misurabili in modo univoco, prive di giudizi esterni che ne possano influenzare il valore. Questi indicatori sono identificati come *Key Performance Indicators* (KPI). Le loro caratteristiche principali sono riassunte in **Tabella 3**.

Per fare un esempio sulla quantificabilità: dati 100 *Individual Case Safety Report* (ICSR) da inviare ad Eudravigilance (EV), il numero dei casi inviati nel tempo prefissato dalla normativa, espresso come percentuale dei casi inviati nel tempo prefissato, costituisce un KPI. Se il numero tende a 100 si raggiunge l'obiettivo qualitativo previsto. Nel mondo reale il 100% può essere un obiettivo raggiungibile ma può essere accettabile anche un valore leggermente inferiore per cui si può stabilire un *Minimum Acceptable Value* (MAV) per il singolo processo, stabilito ad esempio al 98%. Per una azienda con un elevato numero di casi/anno può essere veramente difficile raggiungere il 100% dei casi inviati in tempo.

Applicare un MAV pari a 98 ad una azienda che processa 5000 casi/anno (un dato che alcune aziende italiane raggiungono e superano solo con i casi della RNFV) oppure a valori come 50.000 casi/anno (valore che una parte delle multinazionali europee raggiungono) vuol dire avere rispettivamente 100 o 1000 casi/anno non inviati nei tempi corretti. Diverso potrebbe essere il MAV di un KPI che descrivesse la percentuale dei casi fatali/*life-threatening* inattesi inviati a EV. In questo caso potrebbe essere lecito applicare il valore 100%.

Si capisce anche il concetto di direzionalità: il KPI deve aumentare o diminuire in modo correlato alla qualità raggiunta, sia direttamente che inversamente se si tratta di un indicatore di errore. Esempio di KPI inversamente correlato è la % di campi presenti nella *source documentation* e non riportati nel CIOMS per un errore di *data entry*; il valore dovrebbe tendere a zero.

Anche in questo caso potranno esservi dei campi in cui sia accettabile un margine di errore ed altri in cui il MAV richiesto potrebbe essere pari a zero. Vi sono KPI che non sono numerici ma che possono essere del tipo tutto o niente. Esempio l'invio della comunicazione ad AIFA del cambio del responsabile italiano o a EV della QPPV e del suo *deputy*. I KPI entrano nell'audit di Farmacovigilanza come parte di una *check list* di cui più avanti è possibile trovare un esempio.

**Tabella 3** Caratteristiche dei KPI

Quantificabilità	I KPI dovrebbero essere in larga parte numerici
Direzionalità	I KPI devono avere una direzionalità ovvero descrivere il miglioramento del processo
Operatività	I KPI devono essere legati al contesto ovvero misurare modifiche effettive del processo

## Audit di Farmacovigilanza

**L'Audit è la valutazione indipendente e sistematica di attività per determinare se esse siano svolte in accordo a i requisiti predefiniti**

Cos'è un audit? La parola è molto utilizzata ma darne una definizione aiuta a capire meglio il senso sia del termine che dell'azioni che ne conseguono. Ci viene in aiuto la GVP modulo IV che descrive l'audit come un insieme di attività volte alla verifica, attraverso misure, valutazioni delle prove di appropriatezza ed efficienza delle operazioni, della qualità del Sistema di Farmacovigilanza (**Tabella 4**). Un audit è un modo sistematico di controllare e revisionare delle attività portate a termine in accordo a predefiniti requisiti che possono essere aziendali o previsti da norme di legge o da standard prefissati. Trattandosi di un controllo, questo dovrà fondarsi su una modello condiviso, indipendente, privo di errori e di conflitti di interesse. Banale nella definizione ma, applicandolo alla Farmacovigilanza, è facile imbattersi in aziende in cui il QA è un membro della Farmacovigilanza stessa che di tanto in tanto si improvvisa auditor oppure che l'auditor sia in qualche modo influenzabile da equilibri interni all'azienda essendo QA pro-tempore. Tanto l'azienda farmaceutica è di dimensioni ridotte tanto più è probabile che questo accada. Dall'altra parte vi sono molte aziende multinazionali di dimensioni rilevanti nelle quali è facile trovare dei QA di gruppo che una simpatica vignetta descriveva come i torturatori dell'inquisizione.

**Tabella 4** Caratteristiche dell'Audit

Valutazione indipendente e sistematica di attività per determinare se esse siano svolte in accordo a requisiti predefiniti
1. Organizzato in modo sistematico
2. Pianificato in modo metodico
3. Gestito in modo indipendente,
4. Privo di errori sistematici, di conflitti di interesse, obiettivo e imparziale
5. Valutazione fondata su Leggi, Regole, Procedure

### Perché condurre Audit di Farmacovigilanza

Attraverso l'audit, ma soprattutto nella fase preparatoria dell'audit alla Farmacovigilanza si identificano in modo razionale i processi tipici della funzione, si assicura la comprensione e l'adesione delle norme di legge e ai requisiti regolatori. Nel fare questo si identificano rischi del processo e gli ambiti di miglioramento; questo lavoro rende l'azienda farmaceutica sicuramente più preparata ad affrontare poi le ispezioni delle Autorità regolatorie. Alla fine si può affermare che gli audit al sistema di Farmacovigilanza sono uno dei meccanismi per incrementare e mantenere la sicurezza di impiego di un farmaco per il paziente.

### Audit di Farmacovigilanza: la *check list*

Condurre un audit di Farmacovigilanza organizzato in modo sistematico significa in primo luogo preparare delle *check list* che, a seconda della variabile da controllare, della numerosità e dell'importanza per la Farmacovigilanza, abbiano frequenze diverse ed adeguate. *Check list* sono disponibili in internet ed anche su alcune pubblicazioni del GIQAR [13] e del TheRQA [14].

Il contenuto di una *check list* spazia da aree molto ripetitive, come controllo dei casi, tempi di disseminazione degli ICSR (come nell'esempio di **Tabella 5**) a fatti e rilievi che non dovrebbero essere suscettibili di cambiamenti frequenti ma che proprio per questo rischiano di essere dimenticati e quindi devono essere verificati. Un esempio: lettere di nomina presso le autorità dei Paesi che richiedono un Responsabile locale o un *contact point* (es. Italia, ma anche Francia, Grecia, Spagna, Portogallo, Turchia, ecc), i *Curriculum Vitae* (che devono essere datati e firmati e sistematicamente aggiornati), le *Job Description*, ecc.

Quanto previsto dal Manuale della Qualità diviene parte delle *check list* da utilizzare durante l'audit alla Farmacovigilanza.

### Audit di Farmacovigilanza: *Case processing*

“È molto difficile ovviare all'*underreporting* ma si può facilmente migliorare il *reporting incompleto*”. Infatti un buon sistema di revisione della segnalazione spontanea permette di verificare le informazioni mancanti o scorrette. Fondamentale quindi la

**Tabella 5** Esempio di check list per un audit di FV

Oggetto dell'audit	Misura del KPI	MAV
Selezione (5%) degli ICSR e dei documenti associati	% dei casi gestiti in accordo ai tempi della procedura con verifica dei QC, della <i>Medical review</i> , dei <i>follow-up</i> , dell'adesione del CIOOMS ai documenti fonte	95%
5 casi fatali o <i>life-threatening</i>	% dei casi riportati alle CA e congruità del CIOOMS con i documenti fonte e <i>follow-up</i>	100%
2 casi gravi di letteratura indicizzata	% dei casi riportati alle CA e congruità del CIOOMS con i documenti fonte	100%
1 gravidanza (se presente)	% dei casi gestiti in accordo ai tempi della procedura con verifica dei QC, della <i>Medical review</i> , dei <i>follow-up</i> , dell'adesione del CIOOMS ai documenti fonte	100%

**KPI:** Key Performance Indicators

**MAV:** Minimum Acceptable Value

**QC:** Quality Control

**CA:** Competent Authority

**Tabella 6** Esempio di contenuto di una *check list* per il *case processing*

Come è stato raccolto e processato il caso e come gli sia stata assegnata una tempistica di gestione e relative scadenze di invio (es grave/non grave; atteso/inatteso, da inviare alle CA, da inserire in EV)
Se il caso è stato validato
Se è stata fatta la ricerca dei duplicati
Se il <i>narrative</i> ed i campi principali sono stati tradotti ed inseriti correttamente
Se è stato correttamente utilizzato il MedDRA <i>code</i>
Se è stata fatta una revisione della <i>listedness</i> vs il CCSI o del <i>expectedness</i> vs il CCDS
Se il <i>day 0</i> è preso come riferimento della tempistica anche se proviene da un <i>Third Party</i>
Se vi sono due tentativi documentati di <i>follow-up</i>
Se è stato fatto un tentativo di <i>follow-up</i> con il medico curante nel caso si tratti di <i>consumer report</i>
Se vi è una rintracciabilità di tutti le codifiche tipiche del caso (ad es. il codice della RNFV o il codice di altre Agenzie come il codice BfArM, ecc.)

**Listedness:** presenza di una reazione o gruppo di reazioni nel CCSI

**CCSI:** Company Core Safety Information documento aziendale dove vengono riportate tutte le informazioni di sicurezza; non necessariamente tutte le informazioni saranno presenti anche nel SmPC del prodotto.

**Expectedness:** presenza di una reazione o gruppo di reazioni nel CCDS o nel SmPC di riferimento

**CCDS:** Company Core Data Sheet, documento di riferimento aziendale la cui struttura è equivalente allo SmPC/RCP

revisione critica del caso, la qualità e tempestività del *follow-up*. Nel *case processing* il QA dovrà verificare quanto riportato in **Tabella 6**.

Ovviamente la lista è incompleta ed ogni azienda ne svilupperà una dedicata e migliorativa del proprio peculiare processo di gestione delle segnalazioni.

### Audit di Farmacovigilanza: *risk based approach*

Tempo e risorse richiedono di limitare i controlli. Si può scegliere in modo casuale cosa sottoporre ad audit da una lista di azioni, ma può non essere il modo migliore, anche se a mio avviso una quota minore dell'audit dovrebbe includere variabili scelte a caso. L'approccio corrente è quello *risk-based* ovvero auditare almeno una parte delle azioni sulla base di un semplice algoritmo che preveda di dare priorità secondo quanto descritto in **Tabella 7**.

Credo che siano facilmente intuibili le motivazioni di queste scelte *risk-based* anche se accade che in presenza di variazioni delle strutture ci si dimentica che modifiche strutturali (anche senza variazioni delle persone coinvolte) possono alterare meccanismi procedurali consolidati. Sempre restando nel tema degli audit *risk-based* un esempio interessante è quello del *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) che conduce i suoi audit alle aziende utilizzando questionari on-line che le aziende sono invitate a completare. Un approccio analogo potrebbe essere utilizzato dal QA aziendale per decidere cosa auditare proprio stimolando la collaborazione delle strutture coinvolte.

Tra gli indicatori *soft*, considerando *hard* quelli facilmente misurabili (casi, tempi, ecc) vi sono variazioni che impattano indirettamente sulla qualità come ad es. variazioni del personale senza adeguato periodo di formazione e di passaggio delle consegne, modifiche delle dimensioni dello staff di Farmacovigilanza, variazioni/*upgrade* del database, modifiche nella linea gerarchica, ecc.

**Tabella 7** Punti oggetto del risk-based audit

a) Processi o azioni variate dopo l'audit precedente
b) Processi o azioni soggette a <i>finding</i> all'audit precedente
c) Aree mai o parzialmente auditate in precedenza
d) Aree per cui siano avvenuti cambiamenti normativi
e) Aree in cui si siano verificati avvicendamenti di personale
f) Nuovi <i>Service Providers</i> o <i>Third Parties</i>
g) Processi interfunzionali con modifica delle strutture

**Tabella 8** Audit alla *Medical Information*

Attività	Verifica della Farmacovigilanza
Richiesta di letteratura su reazioni avverse	Da approfondire con il richiedente se vi sia un evento specifico da lui direttamente osservato
Richiesta di letteratura su di un uso <i>off-label</i>	Da approfondire se il farmaco sia o meno stato già effettivamente impiegato e se siano disponibili dati di rischio-beneficio
Cessione di un farmaco ad uso compassionevole	Raccolta e verifica a posteriori su dati di (efficacia) sicurezza

### Audit alla *Medical Information*

È ancora piuttosto diffusa la convinzione che le responsabilità in Farmacovigilanza siano limitate alla gestione della segnalazione degli eventi mentre essa si estende alla ricerca degli eventi nascosti all'interno di altre attività. Alcuni esempi di controllo alla *Medical Information* sono riportati nella **Tabella 8**.

Questi approfondimenti/verifiche dovrebbero sistematicamente entrare in un processo di QA ed avere verifiche documentate sia a livello locale che regionale/centrale. Per brevità non sono elencati altri tipi di controllo che verranno ripresi nelle rassegne successive, ma la Farmacovigilanza deve estendere i propri controlli anche ai *Product Complaints* ed al sistema che li cataloga e come tali questi controlli devono essere descritti nella SOP della Farmacovigilanza.

### Preparazione degli PSUR

*Il Periodic Safety Update Report è uno degli outcome più importanti della Farmacovigilanza*

In accordo sempre alle varie GVP la preparazione degli PSUR deve rispettare dei criteri di qualità. Essi sono riassunti in **Tabella 9**.

Il sistema di qualità dovrebbe anche descrivere come avviene l'integrazione dei dati da varie fonti ed i controlli effettuati sulle singole fonti. Buona norma procedurale sarebbe inserire nel sistema di qualità dell'azienda controlli come ad esempio la verifica da parte di funzioni di QA dei *line listing* utilizzati per la preparazione dello PSUR onde evitare grossolane dimenticanze di gruppi di eventi. Molti database hanno modalità informatiche nella selezione dei casi da inserire nei *line listing* dedicati agli PSUR rendendo meno onerosa la ricerca dei casi, ma proprio questa modalità può portare alla esclusione involontaria ad es. di prodotti con stesso principio attivo ma con salificazione diversa, oppure con non chiara definizione di *expectedness* e *listedness*.

Un discorso a parte meriterebbe anche il controllo della RNFV qualora essa sia la fonte primaria di uno PSUR. Prima della sua elaborazione sarebbe utile un controllo dei casi scaricati sia per SM (Specialità Medicinale) che per PA (Principio Attivo) in quanto, se nell'intervallo tra due PSUR, fossero intervenute variazioni di titolarità sarebbero visibili casi pregressi che potrebbero non essere ancora stati inseriti nel data base aziendale. Ma non è tutto; dalla GVP VII rev.1: "Se la preparazione dello PSUR è delegata ad una parte terza (consulente o altra azienda) il MAH deve assicurare che

**Tabella 9** Controlli da effettuare sul contenuto dello PSUR

<i>Case management</i> degli eventi spontanei
Documentazione (report) degli studi clinici
<i>Screening</i> della letteratura
Ricerca e gestione dei segnali
Attività di ricerca <i>post-marketing</i>
Modalità di integrazione dei dati di beneficio/rischio

questa persona od organizzazione che fornisce lo PSUR sia soggetta ad un sistema di qualità in accordo alla legislazione presente. Procedure e accordi dettagliati devono documentare la relazione esistente tra il MAH e la parte terza. Gli accordi possono specificatamente descrivere le modalità di audit del processo di preparazione dello PSUR” [15]. Molte aziende infatti ricorrono per la preparazione degli PSUR a consulenti esterni che non sempre possono documentare una preparazione relativa alla qualità del loro operato per cui l’azienda si trova nella necessità di sopperire inserendoli in un sistema di qualità aziendale attraverso formazione e audit. Vi è poi un altro aspetto fondamentale, la presenza di un sistema di qualità che garantisca la tempestiva e corretta *submission* alle date richieste. Di frequente la pianificazione degli PSUR è sotto il controllo del Dipartimento Regolatorio dell’azienda per cui la pianificazione annuale, da farsi con un congruo anticipo onde evitare di arrivare in ritardo con PSUR che abbiano data di *submission* i primi giorni di gennaio, dovrebbe essere sottoposta a verifica del QA. Una modalità è quella di preparare la pianificazione annuale degli PSUR entro la prima settimana di ottobre e farla approvare (firme, *routine slip*, ecc.) dalle funzioni Regolatoria, Farmacovigilanza e QA. La pianificazione può essere fatta cartacea ma, nel caso di aziende con molti prodotti e molte scadenze, un sistema di gestione documentale provvisto di controlli e allarmi (ne esistono alcuni gratuiti sul web) può essere molto utile. Lo stesso QA dovrà con frequenza da definire in base alla numerosità degli PSUR, verificare l’avvenuta *submission* (ricevute del corriere o posta registrata), l’archiviazione degli PSUR e delle prove di consegna.

## Ispezioni regolatorie

*Le ispezioni regolatorie servono a valutare la conformità delle aziende alle norme e alla legislazione corrente*

Non si può scindere la Qualità dalle Ispezioni Regolatorie. Citando il sito AIFA “Le ispezioni di Farmacovigilanza (*Good Pharmacovigilance Practices*, GVP) ottemperano a quanto previsto dal D.L.vo 24 aprile 2006 n° 219 all’art.134, assicurando l’osservanza delle disposizioni del titolo IX (*Farmacovigilanza*) attraverso l’ispezione dei locali, le registrazioni e i documenti dei titolari di AIC relativamente alle attività di *Farmacovigilanza*. La funzione principale degli ispettori di Farmacovigilanza è valutare la conformità delle aziende farmaceutiche con la normativa italiana e la legislazione comunitaria in materia di monitoraggio della sicurezza dei medicinali somministrati ai pazienti. Ciò è assicurato dall’effettuazione delle ispezioni alle aziende titolari delle autorizzazioni all’immissione in commercio dei medicinali. Un altro compito degli ispettori GVP è quello di condurre ispezioni su studi clinici con problematiche correlate alla Farmacovigilanza con particolare attenzione agli Studi PASS”. Le modalità

**Tabella 10** Definizioni delle deviazioni (finding) per AIFA vs la GVP modulo IV

Dal sito AIFA	Dalla GVP
Critiche: deficienze nei sistemi, pratiche o processi di farmacovigilanza che influiscono negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che comportino un rischio potenziale per la salute pubblica. Grave inottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida.	<b>Critical</b> is a fundamental weakness in one or more pharmacovigilance processes or practices that adversely affects the whole pharmacovigilance system and/or the rights, safety or wellbeing of patients, or that poses a potential risk to public health and/or represents a serious violation of applicable regulatory requirements.
Maggiori: deficienze nei sistemi, pratiche o processi di farmacovigilanza che potrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che potrebbero comportare un rischio potenziale per la salute pubblica. Inottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida.	<b>Major</b> is a significant weakness in one or more pharmacovigilance processes or practices, or a fundamental weakness in part of one or more pharmacovigilance processes or practices that is detrimental to the whole process and/or could potentially adversely affect the rights, safety or wellbeing of patients and/or could potentially pose a risk to public health and/or represents a violation of applicable regulatory requirements which is however not considered serious
Minori: deficienze nei sistemi, pratiche o processi di farmacovigilanza che non dovrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che non dovrebbero comportare un rischio potenziale per la salute pubblica.	<b>Minor</b> is a weakness in the part of one or more pharmacovigilance processes or practices that is not expected to adversely affect the whole pharmacovigilance system or process and/or the rights, safety or well-being of patients

di conduzione dell'ispezione sono descritte nel sito AIFA e sono ben riassunte nella diapositiva alla quale si rimanda nel sito della nostra Agenzia [16].

Il processo ispettivo termina con la catalogazione dei *findings* di cui si riporta il *grading* in accordo ai criteri adottati da AIFA e dalla GVP (Tabella 10) [7, 16].

### Aree più frequentemente toccate dalle Ispezioni Regolatorie

L'elenco di **Tabella 11** non è esaustivo ed ogni ispezione è diversa da un'altra se non altro perché sono diversi i percorsi formativi e le esperienze vissute degli ispettori dei vari Paesi. Gli argomenti trattati dagli Ispettori italiani sono in genere sovrapponibili a quelli riportati sempre in **Tabella 11**.

### Come rispondere durante una ispezione regolatoria

L'aiuto viene da una presentazione del 2013 presente sul sito del MHRA. La raccomandazione è quella di rispondere con le modalità definite in **Tabella 12**.

Specifiche: significa che il responsabile di un processo dovrebbe valutare il vero significato del *finding* e verificarlo nel contesto della sua organizzazione. Il *finding* potrebbe essere solo la punta di un iceberg che richiede profonde variazioni della SOP o dell'organizzazione strutturale. Uno PSUR inviato in ritardo può essere una semplice dimenticanza, a cui si rimedia migliorando il controllo (doppio controllo sulla pianificazione della Farmacovigilanza e del Regolatorio) oppure essere legato a una parziale conoscenza della normativa (fatto che richiede uno sforzo formativo). Rispondere in modo specifico quindi vuol dire analizzare le radici profonde del *finding* e porvi adeguati rimedi.

Misurabili: la correzione al *finding* deve essere concreta (modifica della SOP, introduzione di un controllo ulteriore) e deve portare dei benefici che si riflettano su indicatori concreti (variazione dei KPI). Non sono da escludere interventi formativi e/o azioni di prevenzione dell'errore come ad esempio una più dettagliata WI da allegare alla SOP in vigore.

Fattibili e realistiche: dopo una ispezione regolatoria la tendenza è quella di lasciarsi prendere la mano da proposte di modelli di lavoro che non sono realizzabili in modo stabile e duraturo. Non si devono fare promesse che non si è in grado di mantenere anche perché gli Ispettori delle Agenzie europee e italiane hanno nel loro modello operativo la re-ispezione e quindi sono in grado di verificare quanto realistica e realizzabile sia stata la risposta (in una prossima rassegna parleremo anche delle modalità di stesura dei piani CAPA ovvero *Corrective Actions and Preventive Actions*).

Definibili nel tempo: parole come "faremo", "modificheremo" devono essere accompagnate dalla scadenza entro cui realizzare gli aggiustamenti identificati. Un *critical finding* può richiedere una correzione immediata, prima ancora di modificare una SOP o una WI potrebbe essere necessario emanare una "warning instruction" accompa-

**Tabella 11** Aree più frequentemente oggetto di Ispezione Regolatoria

Formazione del personale di farmacovigilanza e formazione del personale aziendale
Organizzazione aziendale, Sistema di Qualità, presenza del QA, Sistema Procedurale
Responsabile del Sistema di Farmacovigilanza o della QPPV e sua capacità di influenzare i processi
Gestione dei casi da segnalazione spontanea, di ricerca clinica, di gravidanza e di letteratura
SUSAR, <i>end-study reports</i>
Gestione degli studi istituzionali, osservazionale, dell'uso compassionevole e dell' <i>off-label</i>
Database, sistemi informatici e notifica dei casi a casa madre o invio in <i>Eudravigilance</i>
<i>Signal detection</i> e sue modalità
Pianificazione e preparazione degli PSUR
Gestione degli stampati e dei documenti di sicurezza e loro trasmissione alle persone interessate

**Tabella 12** Qualità delle risposte a una ispezione regolatoria

Specifiche
Misurabili
Fattibili
Realistiche
Definibili nel tempo

gnata da una riunione formativa per mettere fine immediatamente ad un processo o comportamento deviante dalle norme o che propone rischi ai pazienti. Il *grading* del *finding* influenza comunque la velocità di risposta al *finding* stesso.

### Front Office e Back Office

L'ispezione è sempre un momento di stress per chi la subisce e accade di frequente che le persone coinvolte nelle interviste talvolta non abbiano la tranquillità necessaria per mostrare agli ispettori azioni e controlli che realmente vengono eseguiti, ma dei quali non si ha la capacità immediata di trovare prove documentali.

Una strategia per affrontare al meglio l'eventuale ispezione regolatoria è quella di identificare due diversi livelli di partecipazione dividendole in *front-office* (la/le persone intervistate) e *back-office* (staff di Farmacovigilanza, Regolatorio, *Medical Information*, Ricerca Clinica, ecc., che stanno nelle retrovie ma vengono informate di tutte le richieste degli ispettori). Quindi organizzare un supporto in grado di agire in una sorta di *war room* dove tutta la documentazione possa essere raccolta (meglio se in fotocopia) potrebbe permettere un rapido supporto ed anche azioni correttive immediate al termine della singola intervista. È sempre raccomandabile essere presenti in due all'intervista (anche in tre, tra cui il QA se possibile) in modo che la persona non intervistata possa uscire per passare l'eventuale quesito al *back-office*. In genere l'atteggiamento degli Ispettori delle varie Agenzie europee non è inquisitorio per cui sono più interessati alla verifica della reale qualità piuttosto che a una cultura da quiz in cui vi sono 30 secondi per rispondere e la prima risposta è quella che conta. La mia esperienza di *back-office* conferma la validità di questo approccio. Anche a posteriori è possibile chiedere la modifica di un *finding* se vi sono prove certe di aver portato a termine un'azione che non si è stati in grado di far vedere all'ispettore.

Un fatto che si evidenzia osservando i risultati di ispezioni dell'AIFA, rispetto a quelle del MHRA, è che sembrerebbe esserci una più generale disattenzione al concetto di Qualità e di misurabilità della stessa, spalmato su tutti processi di farmacovigilanza nelle aziende italiane piuttosto che una carenza specifica in un particolare processo.

### Document retention

Superare una ispezione significa anche avere accesso ai documenti in modo rapido e ordinato. Vi sono aziende che non sono state in grado di evitare *finding* solo perché nessuno aveva curato l'archiviazione degli PSUR e delle prove di invio all'Autorità, perché trial clinici conclusi non avevano a disposizione l'*end-study report*. Gli archivi delle aziende non sono uno stanzone polveroso in cui relegare scatoloni sfondati pieni di carta. L'archiviazione dei documenti relativi alla sicurezza di impiego di un farmaco nell'uomo è un punto, troppo spesso trascurato, da sottoporre ad audit. Un caso di reazione avversa può essere modificato in ogni momento anche a distanza di molti anni, ma non dovrebbe restare più di 24 mesi in un archivio vivo. Un responsabile di Farmacovigilanza o una QPPV dovrebbe avere un file excel o anche un semplice registro cartaceo che gli permetta di recuperare rapidamente la prova documentale richiesta dagli ispettori. Più in generale una azienda dovrebbe organizzare l'archiviazione in 2-3 livelli in funzione della situazione in cui si trova il documento come esemplificato in **Tabella 13**.

Queste date sono una proposta dettata più da necessità legali che dalle GVP che chiedono che, prendendolo come esempio, il *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF) venga conservato per almeno 5 anni dopo la fine della commercializzazione di un prodotto. Se il volume delle attività è ridotto (pochi casi/anno e pochi PSUR) l'archivio di medio termine può essere evitato. In ogni caso sia l'archivio di medio termine che quello di lungo termine devono prevedere armadi o luoghi provvisti di controllo degli accessi, di sistemi di spegnimento degli incendi che non danneggino la carta (gas estinguenti) oppure essere almeno resistenti al fuoco per 120 minuti (REI 120), anche se queste specifiche non sono menzionate nelle normative e nelle GVP, ma sono da far risalire a norme di conservazione dei documenti cartacei più generali. Gli archivi vivi possono non essere dotati di sistemi anti-incendio, ma essere coperti dalle norme di sicurezza generali dei luoghi di lavoro, né avere particolari restrizioni di accesso essendo oggetto di attività lavorative quotidiane. Se la Farmacovigilanza ha

**Tabella 13** Tipologie di archivio e tempi di conservazione

Archivio vivo	Archivio medio-termine	Archivio di lungo termine
24 mesi	Ulteriori 5 anni dopo i primi 24 mesi	Almeno 10-20 anni dopo la expiry date dell'ultimo lotto prodotto

degli spazi dedicati questi archivi dovrebbero essere posti in uffici dotati di chiave o accesso elettronico (*badge*). Gli archivi di medio e lungo termine dovrebbero invece essere ad accesso ristretto e registrato anche se questo non è specificatamente descritto nelle normative o nelle GVP. L'auditor non dovrebbe inoltre scordare di verificare i sistemi di controllo dei sistemi di "pest control" ovvero di tutto ciò che attiene alla lotta ad animali, invertebrati e organismi vari in grado di danneggiare un archivio cartaceo come roditori, insetti xilofagi (la carta è un derivato del legno), muffe, ecc. Anche una semplice ispezione viva che rilevi feci di ratto e presenza di insetti o muffe potrebbe essere sufficiente quando accuratamente certificata e registrata ad intervalli periodici. Se l'archivio contenesse anche supporti informatici (esempio dischi/nastri di *back-up*) una adeguata protezione degli stessi dovrebbe essere documentata. È difficile stabilire la giusta frequenza dei controlli per un audit di Farmacovigilanza ma è auspicabile almeno un controllo annuale sulle modalità di conduzione degli archivi mentre il *pest control* potrebbe essere fatto ogni 4-6 mesi.

## Conclusioni

La Qualità in Farmacovigilanza è fortemente influenzata dalla valutazione effettuata dal *management aziendale*. Quando essa si trova correttamente inserita nelle mappe dei rischi aziendali (strumento che ogni amministratore di azienda dovrebbe avere) si può verificare che l'adesione alle norme relative alla Farmacovigilanza sia sostanzialmente differente e migliore rispetto alle aziende che vedono la Farmacovigilanza solo come un'area di mera ottemperanza e una spesa da contenere al minimo.

Un buon responsabile di FV o una QPPV hanno capacità limitata se il *management aziendale* non percepisce il loro valore e di riflesso aumenta anche il livello di rischio che corre il paziente per una attività non condotta secondo i migliori standard. I contesti europeo e italiano hanno tratto un grande beneficio dalle attività ispettive dell'Europa e del MHRA, prese come standard di riferimento, ma anche dall'attività ispettiva dell'AIFA che ha creato un ambiente positivamente orientato al miglioramento della Qualità in Farmacovigilanza.

La discussione sulla Qualità in Farmacovigilanza verrà ampliata nei prossimi numeri della rivista ("Quality Assurance e Farmacovigilanza. Parte II e Parte III") ai controlli di qualità sui dati di *safety* degli studi clinici, della gestione delle SUSAR e degli *end-study report*, ai *Development Safety Update Report* (DSUR), ai controlli sulle *Reference Safety Information* e sulla catena *Core Company Safety Information*, *Core Company Data Sheet* e i vari *SmPC*. Altre aree oggetto delle prossime rassegne saranno la stesura dei CAPA, le modalità di conduzione di una *due diligence* per stendere un *Third Party Agreement* ed il relativo *Safety Data Exchange Agreement* (SDEA), il *Risk Management Plan* (e in particolare le azioni di minimizzazione del rischio e la relativa efficacia) e il *PSMF* e il suo controllo e mantenimento. Verranno inoltre approfondite la ricerca di letteratura indicizzata e non, la ricerca sul web, la validazione dei sistemi informatici dedicati alla Farmacovigilanza, la *business continuity* e le modalità di attuazione del *disaster recovery*, che sono sicuramente oggetto di un'attenzione a livello più generale da parte dell'azienda.

## Bibliografia

- [1] Jack A, Pv QA. Quality Assurance for Pharmacovigilance, GIQAR Annual Congress 25 – 26<sup>th</sup> May 2006. Disponibile al sito <http://www.ssfa.it/Page.asp?SiteID=1&PaginalD=1304>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [2] DIRECTIVE 2001/83/EC, 6 November 2001, on the Community code relating to medicinal products for human use disponibile al sito [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf). Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [3] REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, 31 March 2004. Disponibile al sito <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [4] COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 520/2012, 19 June 2012, on the performance of pharmacovigilance activities. Disponibile al sito <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.

- [5] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Disponibile al sito [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [6] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems. Disponibile al sito [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). Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [7] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance systems and their quality systems. Disponibile al sito [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). Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [8] Ishikawa K. Wikipedia. Disponibile al sito [http://en.wikipedia.org/wiki/Kaoru\\_Ishikawa](http://en.wikipedia.org/wiki/Kaoru_Ishikawa). Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [9] Rossi Tonon A. Le cinque regole Kaizen per aumentare la produttività in azienda. Disponibile al sito <http://corriereinnovazione.corriere.it/persona/2014/27-ottobre-2014/cinque-regole-kaizen-aumentare-produttivita-azienda-230424027630.shtml>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [10] Cos'è la Qualità. Disponibile al sito <http://www.cert.it/qualita/centro.html>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [11] ISO 9000, Quality Management. Disponibile al sito [http://www.iso.org/iso/iso\\_9000](http://www.iso.org/iso/iso_9000). Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [12] EMA Periodic Safety Update Report. Disponibile al sito [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&). Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [13] Pharmacovigilance Audit Manual, GIQAR, published by SSFA April 2010.
- [14] Pharmacovigilance Auditing, The RQA 11/2013.
- [15] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). Disponibile al sito [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). Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [16] MHRA, How to respond to an Inspection. Disponibile al sito [https://www.google.it/?gws\\_rd=ssl#q=inspection+smart+mhra](https://www.google.it/?gws_rd=ssl#q=inspection+smart+mhra). Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [17] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/panoramica-del-processo-di-ispezione-di-farmacovigilanza>
- [18] Responding to the inspection findings. Disponibile al sito <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Theinspectionprocess/index.htm>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [19] Cos'è la Qualità. Disponibile al sito [www.cert.it/qualita/centro.html](http://www.cert.it/qualita/centro.html). Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [20] Good Pharmacovigilance Practice: Risk-based inspection. Disponibile al sito <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Riskbasedinspections/>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.