



Il PSMF e il sistema di qualità di Farmacovigilanza

Paolo Porcelli

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

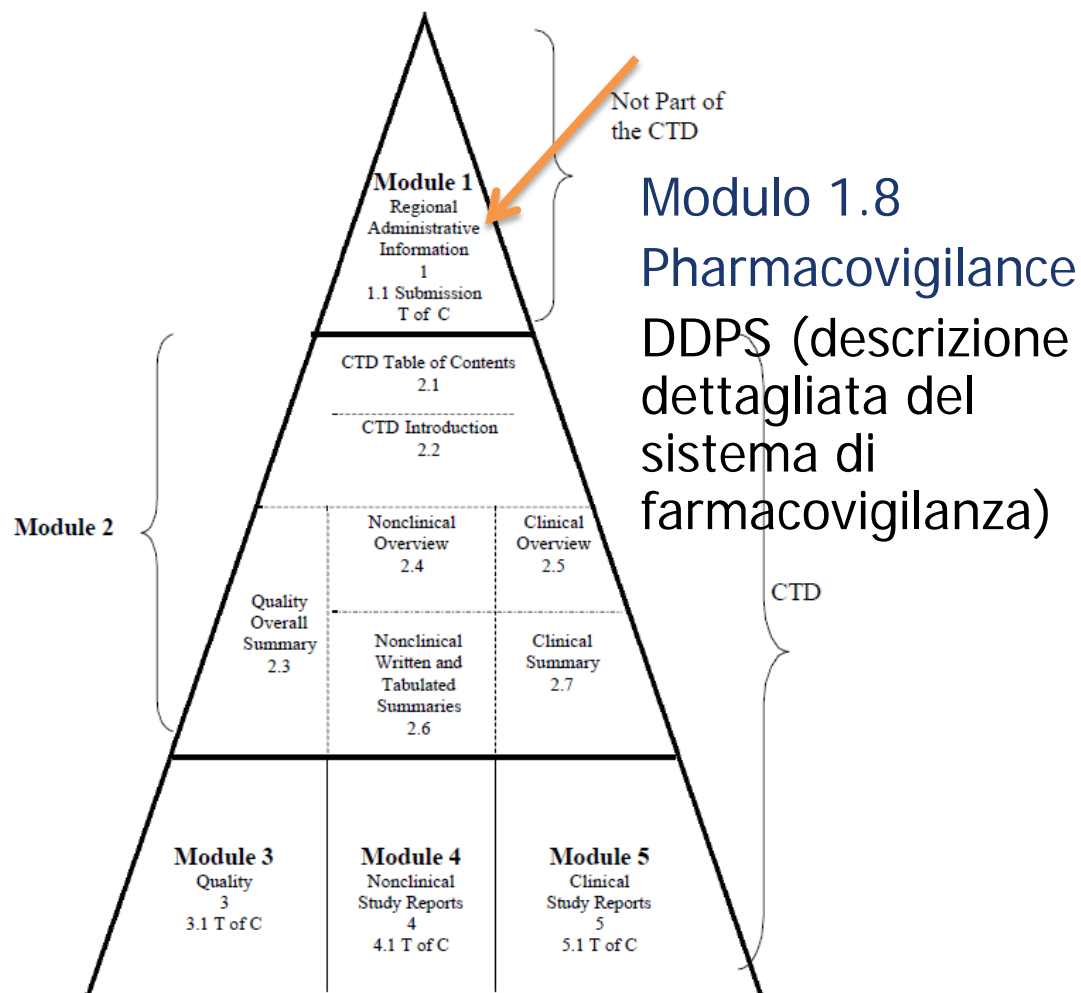
* **Paolo Porcelli**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.



DDPS - PSMF

Diagrammatic Representation of the ICH Common Technical Document



La nuova normativa prevede l'introduzione di un riassunto del sistema di farmacovigilanza all'interno del dossier di autorizzazione ed elimina il DDPS e la necessità di variazioni per il suo aggiornamento.

Il PSMF non è incluso nel dossier dell'AIC, ma il Titolare era tenuto a presentare una variazione al modulo 1.8.1 per introdurre il riassunto del sistema di farmacovigilanza.



Modulo 1.8.1 Riassunto del sistema di Farmacovigilanza

Prova che l'Applicant ha a sua disposizione una persona qualificata (QPPV)

Stato Membro in cui la QPPV risiede e svolge i suoi compiti

Dettagli e recapiti della QPPV

Dichiarazione firmata per confermare che la QPPV ha a sua disposizione i mezzi necessari per svolgere i compiti e le responsabilità elencate nel titolo IX

Riferimento al luogo dove viene conservato il PSMF

Numero assegnato al PSMF via XEVMDB (EVCODE), se disponibile

Come e quando viene richiesto un PSMF e che uso ne fanno gli ispettori

- può essere richiesto non collegato a un annuncio ispezione → si ritiene necessaria la sua valutazione prima di inviare l'eventuale annuncio ispezione
- nell'ambito di un annuncio imminente ispezione → si preannuncia la possibilità di condurre un'ispezione di FV
- nella lettera di annuncio ispezione → si richiede che venga fornito entro un determinato numero di giorni (minimo 7 giorni dalla richiesta) o immediatamente disponibile presso la sede della QPPV /PSMF

Il PSMF è uno strumento utile per ottenere una maggiore comprensione dell'organizzazione del sistema di farmacovigilanza da ispezionare e orienta la decisione sulla preparazione, durata e tipo d'ispezione e sul numero di ispettori necessari.

II.B.6. Pharmacovigilance system master file presentation

The pharmacovigilance system master file shall be continuously accessible to the QPPV [IR Art 7(2)] and to the competent authorities on request [REG Art 16(4), DIR Art 23(4), IR Art 7]. The information shall be succinct, accurate and reflect the current system in place, which means that whatever format is used, it must be possible to keep the information up to date and, when necessary, to revise to take account of experience gained, technical and scientific progress and amendments to the legislative requirements [IR Art 4(1)].



CONFIDENTIAL

PHARMACOVIGILANCE SYSTEM MASTER FILE

MARKETING AUTHORISATION HOLDER (MAH):

Pillole Farmaceutici S.p.A, Avellino, Italy

PSMF LOCATION:

Pillole Farmaceutici S.p.A
Corso Magenta 1/A,
Avellino, Italy

EV REFERENCE NUMBER:

MFLXXXX

CONCERNED MAHs (sorted by Country):

Austria, Vienna, Pillole Pharmaceuticals GmbH	Hungary, Budapest, Pillole Hungary Kft.
Belgium, Brussels, Pillole SA/NV	Poland, Warsaw, Pillole Poland Sp. z o. o.
Bulgaria, Sofia, Pillole Bulgaria Ltd.	Russia, Moscow, Pillole Pharmaceuticals LLC
China, Shanghai, Pillole Pharmaceutical Co.	Slovenia, Ljubljana, Pillole Slovenija d.o.o.
France, Courbevoie, Pillole SA	Spain, Barcelona, Pillole Espana SA
Germany, Hamburg, Pillole GmbH	Turkey, Istanbul, Pillole Ilac Tikaret AS
Greece, Athens, Pillole Hellas S.A.	United Kingdom, Cheadle, Pillole Ltd

DATE OF PREPARATION OF THE FIRST EDITION: 12 November 2012

LAST UPDATE: Edition 4, version 1, issued on 01 August 2014

The information contained in this document is confidential and property of Pillole Farmaceutici S.p.A. and intended solely for the specified addressee(s). Any distribution, publication or disclosure must be approved by Pillole Farmaceutici S.p.A. If you are not the intended recipient, please contact Pillole Farmaceutici S.p.A. at +39 0659781 in order to arrange its return.

Struttura del PSMF

TABLE OF CONTENTS

ABBREVIATIONS

DEFINITIONS

Sezioni

Module 1: Qualified Person Responsible For Pharmacovigilance (QPPV)
Module 2: Organisational Structure Of The Marketing Authorisation Holder
Module 3: Sources of Safety Data
Module 4: Computerised Systems and Databases
Module 5: Pharmacovigilance Processes
Module 6: Pharmacovigilance System Performance
Module 7: Quality System

Allegati (A-I)

Annex A Qualified Person for Pharmacovigilance
Annex B The Organisational Structure of the MAH
Annex C Sources of Safety data
Annex D Computerised systems and Databases
Annex E Pharmacovigilance Process, and written procedures
Annex F Pharmacovigilance System Performance
Annex G Quality System
Annex H Products
Annex I Document and Record Control - Logbook

Principali fonti d'informazioni per il PSMF 1/2

- Quality Assurance: sistema di qualità (SOP e documenti correlati) e training;
- Risorse Umane: Organigrammi, Job descriptions e training;
- Affari Regolatori: AIC (elenco e status, rinnovi, nuove, variazioni di safety e status, stampati (RCP e FI), provvedimenti limitativi e limitazioni urgenti di sicurezza, Risk Management Plan, misure di minimizzazione del rischio (es, materiale educativo, DHCP), database art.57 (XEVMPD - EudraVigilance eXtended Medicinal Product Dictionary);
- Ufficio Legale: contratti e SDEA;
- Information Technology: database e sistemi informatici, back up dei dati, disaster recovery e business continuity;

Principali fonti d'informazioni per il PSMF 2/2

- Direzione medica: Patient Support Program (PSP), ricerche di mercato, protocolli di studi, RMP e misure di minimizzazione del rischio;
- Servizio scientifico: screening della letteratura (locale), ricerche bibliografiche richieste da HCPs;
- Marketing: ricerche di mercato, monitoraggio websites aziendali e social media, RMP e misure di minimizzazione del rischio;
- Ricerca clinica: elenco e status prodotti medicinali in sperimentazione, elenco delle sperimentazioni cliniche per molecola/medicinali senza e con autorizzazione al commercio nell'EEA (→ DSURs e Safety Management Plan), emendamenti ai protocolli degli studi clinici, studi clinici non-interventistici;
- Officine di produzione: procedure su reclami.

Deviazioni sul PSMF

- Il PSMF non era inizialmente disponibile nella sede indicata (ad es. perché gestito attraverso un software che al momento dell'ispezione non era fruibile a causa di disservizi collegati al server in uso, oppure perché l'ultima versione aggiornata dello stesso era priva della firma d'approvazione prevista → la versione inviata prima dell'ispezione non era aggiornata!).
- Non era previsto un aggiornamento costante del PSMF, ma quando necessario (l'attività peraltro era stata delegata a una parte terza e il contratto prevedeva solo una manutenzione annuale).
- La data di emissione riportata corrispondeva a quella di stesura e non a quella di approvazione e validità che era successiva.
- La cover page non riportava le cross reference agli altri PSMF né le stesse erano presenti nel database previsto dall'art. 57 del Regolamento (CE) n. 726/2004.

Deviazioni sul PSMF

- Non vi era una POS per la stesura e mantenimento del PSMF e pertanto non era previsto un suo aggiornamento.
- Non erano state rispettate le tempistiche per la revisione e aggiornamento previste nella relativa POS.
- Il PSMF non era stato predisposto secondo quanto previsto dalla GVP II e presentava numerose carenze, inesattezze, refusi e in varie sezioni le diverse attività non erano descritte in maniera dettagliata, completa, accurata ed esaustiva.
- La cover page del PSMF non riportava il codice MFL assegnato dall'Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (XEVMPD) e non è stato possibile ottenere un'evidenza che questo sia stato ottenuto, pur risalendo il primo summary/introduzione a luglio 2012.

Deviazioni sul PSMF

- Era stato introdotto solo per 2 medicinali nel corso delle procedure di rinnovo dell'AIC, ma era relativo a tutto il listino della ditta; le necessarie variazioni per tutti gli altri medicinali non erano state effettuate.
- Il sistema di farmacovigilanza descritto nel PSMF non era applicabile all'intero listino dei medicinali riportati nell'Annex H e in varie sezioni le diverse attività non erano descritte in maniera dettagliata, completa ed esaustiva e gli organigrammi presenti non rispecchiavano quelli in vigore.
- Gli allegati non presentavano un razionale di compilazione ed erano disorganizzati ed incompleti (ad esempio organigramma, elenco dei medicinali di cui le ditte erano titolari di AIC, elenco dei consulenti esterni).

Module 1 – QPPV, Annex A

- L'aggiornamento relativo alla nuova QPPV è stato effettuato con un mese di ritardo durante la revisione del PSMF trimestrale.
- Incongruenze relative alla persona di contatto di Farmacovigilanza in Italia.
- Nell'Annex A era riportata l'effettuazione di un training alla "sales force" che invece non risultava esserci più in quanto venivano utilizzati ISF di un'altra ditta che peraltro non era menzionata tra i contratti.
- L'Annex A non includeva tutte le attività delegate a parti terze.

Module 2 - Struttura organizzativa, Annex B

- Non era presente l'organigramma generale della ditta, ma solo quello dell'ufficio di farmacovigilanza che peraltro non coincideva con l'organigramma fornito in ispezione dove erano presenti altre figure e non contemplava né la funzione/figura di QA, né le altre (ad es. quella del Benefit Risk).
- Sono state rilevate discrepanze numeriche tra gli organigrammi presenti e quelli in vigore (ad es. in uno risultavano in servizio cinque dipendenti in un altro tre).
- L'organigramma del PSMF non coincideva con quello pubblicato nel sito web aziendale .

Module 2 - Struttura organizzativa, Annex B

- Si faceva riferimento all'affiliata italiana che formalmente non esisteva e non erano chiari i rapporti con le affiliate e se il sistema di farmacovigilanza descritto nel PSMF era applicabile anche ai loro prodotti medicinali. Numerosi riferimenti erano infatti presenti nel PSMF relativamente ad affiliate (ad es. in Austria, Ungheria, Repubblica Ceca, Romania), ma nessun prodotto medicinale registrato nei relativi paesi era presente nell'Annex H. Inoltre l'Annex B non conteneva la lista delle affiliate prevista nel core del PSMF, né era presente alcuna cross reference ad eventuali altri PSMF.

Module 2 - Struttura organizzativa, Annex B

- La lista degli accordi contrattuali non era completa e non erano riportate le tipologie di accordi (ad es. non erano riportati i contratti con le CRO alle quali era stata affidata la gestione di studi (interventistici e osservazionali), con i partner commerciali, con gli agenti di commercio con rapporti di agenzia per l'informazione medico scientifica e con i consulenti che effettuavano gli audit).

Module 3 - Fonti di Dati di Sicurezza, Annex C

- Le fonti dei dati di sicurezza non erano sempre del tutto comprensibili e in particolare le informazioni contenute nell'Allegato C erano incomplete (il dipartimento di farmacovigilanza non era a conoscenza di molte attività gestite da altri dipartimenti e non conosceva tutti i territori in cui i prodotti del MAH venivano commercializzati).
- Erano presenti solo fonti dell'UE ma non erano contemplate le non-UE.
- Sono stati individuati casi in cui nel PSMF non erano riportati gli studi, e i registri o Patient Support Programs (PSPs) che il titolare stava conducendo o sponsorizzando (o se li riportava le liste erano incomplete).

Module 4 - Sistemi informatici, Annex D

- Sono stati riscontrati casi in cui il PSMF non conteneva tutti i dettagli richiesti e descritti nella GVP II.
- Le informazioni riportate relativamente al safety database (PcV Manager) in particolare sulla sua validazione, non erano vere in quanto lo stesso non era ancora stato validato.
- Nella sez. 4.1 "Safety database" veniva riportato che alcune affiliate trasmettevano a Casa Madre le sospette reazioni avverse via eudravigilance, senza specificare che la trasmissione avveniva attraverso l'ambiente di test; peraltro le affiliate interessate non erano tutte, ma solo Francia e Grecia.
- Non era chiara l'utilità e la comprensione di un documento presente nell'Annex D.2, peraltro scritto in italiano, e del quale si faceva riferimento nell'Annex D.1.

Module 5 – Processi di farmacovigilanza, Annex E

- La descrizione delle attività di farmacovigilanza, la gestione dei dati e l'archiviazione conteneva dettagli insufficienti a descrivere adeguatamente il sistema o semplicemente si riferiva a procedure operative standard (POS).
- La descrizione delle attività di rilevamento del segnale non era sufficientemente dettagliata, in quanto non descriveva la metodologia o la frequenza delle attività di rilevazione del segnale, o era in contrasto tra quanto riportato nella POS e quanto effettivamente veniva svolto.
- Alcune procedure utilizzate non erano state riportate nell'Annex E (ad es. Criteri di gestione delle procedure operative standard, Training del personale R&D, Audits, Data review report).
- L'attività di analisi del segnale indicata come essere svolta su base trimestrale e annuale in realtà viene svolta solo su base annuale.
- Le procedure in uso erano elencate nell'Annex E in ordine casuale e irrazionale e non era riportata la POS madre.

Module 6 - Performance del Sistema di farmacovigilanza, Annex F 1/2

- La Sezione 6 non includeva una descrizione di come poteva essere garantita la tempestività delle variazioni di sicurezza o come il titolare avrebbe assicurato che i commitments del Risk Management Plan fossero eseguiti o relativamente alla presentazione degli PSURs.
- Nessuna indicazione o riferimenti relativi ai key performance indicators erano incluse nel PSMF nell'Allegato F.
- L'Annex F non conteneva riferimenti sufficienti e adeguati sul monitoraggio continuo delle prestazioni del sistema di farmacovigilanza e dei relativi dati; inoltre nonostante fosse previsto che alcuni KPI avessero cadenza semestrale, non erano ancora presenti i KPI relativi al semestre precedente conclusosi da mesi.

Module 6 - Performance del Sistema di farmacovigilanza, Annex F 2/2

- Nessuna metrica era riportata nell'Allegato F per dimostrare il rispetto della tempistica (15 giorni) prevista per la notifica degli ICSRs, negli ultimi 12 mesi. L'Allegato conteneva solo un elenco di tutti gli ICSRs che erano stati notificati alle Autorità dell'Unione Europea, con le relative ricevute e le date di notifica. Questo non agevolava il monitoraggio di questa importantissima attività di farmacovigilanza.
- Nell'Allegato F la Compliance ICSR/PSUR era stata riportata per stato (UE rispetto al resto del mondo). Quindi non forniva informazioni sulla conformità a livello di paese o a livello EMA.

Module 7 - Sistema di Qualità, Annex G

- La descrizione del metodo utilizzato per pianificare gli audit del sistema di farmacovigilanza era scarsa.
- L'Allegato non era completo (ad es. non conteneva quello che la ditta considerava essere l'ultimo audit al sistema) e/o dettagliato in tutte le sue parti o addirittura non era presente.
- Nell'Allegato G del PSMF, non erano stati riportati e/o evidenziati gli audit di farmacovigilanza associati a deviazioni non ancora risolte.
- Le note che descrivevano deviazioni significative riscontrate in un audit e già risolte erano state riportate nell'Allegato G e non all'interno del corpo principale del PSMF (come richiesto dall'articolo 104 (2) della Direttiva 2001/83/CE, come modificata).
- Le azioni correttive e preventive non erano presenti o erano descritte male (ad es. senza alcun riferimento alla deviazione che era stata identificata).
- Alcune note associate a significative deviazioni dell'audit non contenevano le date in cui erano state individuate le deviazioni.

Annex H - Elenco dei prodotti medicinali

- L'elenco dei medicinali non era aggiornato e in alcuni casi non includeva tutte le confezioni autorizzate e presenti anche in XEVMPD e lo stato di commercializzazione, sia a livello EU, sia non EU dei medicinali.
- L'elenco dei medicinali riportava tutti i prodotti della ditta (casa Madre e affiliate). Per i prodotti locali è stato constatato che invece facevano parte del sistema di farmacovigilanza di un partner con la quale la ditta aveva un contratto di licenza. Tuttavia nell'Allegato non era presente alcuna cross-reference.
- Sin dalla prima versione del PSMF la lista dei prodotti "Annex H" riportava tutte le 45 AIC dei medicinali del gruppo, ma il PSMF era stato introdotto solo per 20 AIC in tempi diversi.
- Nell'Annex H era presente un medicinale, nonostante nel database dell'art. 57 questo risultasse essere ancora associato ad un vecchio PSMF della ditta e non a quello attuale.
- Era presente un Annex H2 che riportava l'elenco degli studi clinici.

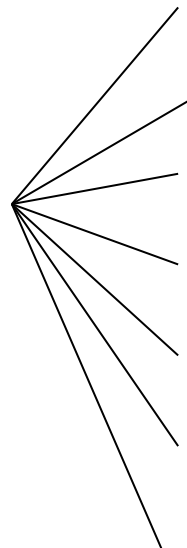
Annex I – Logbook

- Nell'Annex I non vi è traccia del passaggio dalla gestione manuale del PSMF all'utilizzo del software "PSMF Manager".
- Contiene riferimenti di difficile interpretazione e vaghi.
- Non è compilato/presente pur non essendo il PSMF alla prima versione.
- Nell'Annex I Logbook non è stata riportato i cambiamenti relativi agli elenchi delle procedure (POS, create, eliminate e/o sostituite da altre).

Un sistema di qualità

è parte del sistema di farmacovigilanza e consiste di proprie strutture e processi [IR Art 8(2), GVP I .B.2.]

Esso copre

- 
- struttura organizzativa
 - responsabilità
 - procedure
 - processi e risorse
 - gestione adeguata delle risorse
 - gestione della conformità
 - gestione delle registrazioni

Tutti gli elementi, i requisiti e le disposizioni adottati per il sistema di qualità devono essere documentati in modo sistematico e ordinato.



GUIDELINE ON MONITORING OF COMPLIANCE WITH PHARMACOVIGILANCE REGULATORY OBLIGATIONS AND PHARMACOVIGILANCE INSPECTIONS

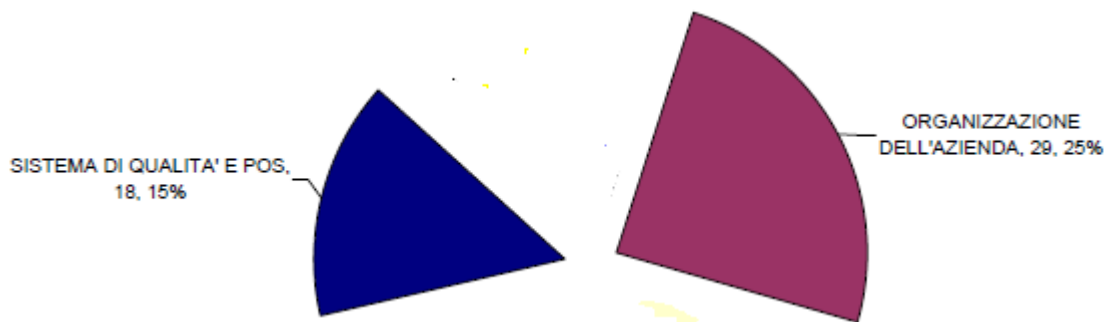
**(INCORPORATES GUIDANCE ON THE DETAILED DESCRIPTION OF THE MAH'S
PHARMACOVIGILANCE SYSTEM TO BE INCLUDED IN THE MARKETING AUTHORISATION
APPLICATION)**

**THIS GUIDELINE WILL BE INCORPORATED IN VOLUME 9 OF EUDRALEX
AFTER THE CONSULTATION PROCESS**

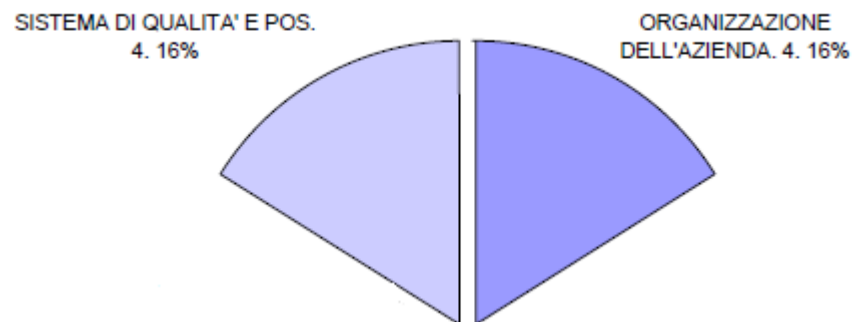
DRAFT AGREED BY: - CHMP PHARMACOVIGILANCE WORKING PARTY - CVMP PHARMACOVIGILANCE WORKING PARTY - GCP INSPECTION SERVICES GROUP - GMP INSPECTION SERVICES GROUP	 June 2005 May 2005 June 2005 May 2005
ADOPTION BY CHMP/CVMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION FURTHER DISCUSSED BY CHMP/CVMP PRIOR TO RELEASE FOR CONSULTATION	 June 2005 February 2006
TRANSMISSION TO COMMISSION	 March 2006
This guideline replaces guideline / NfG Reference CPMP/PHVWP/1618/01 Position Paper on Compliance with Pharmacovigilance Regulatory Obligations (Adopted November 2001)	
KEYWORDS	pharmacovigilance system monitoring inspection



2012 - Siamo partiti da:



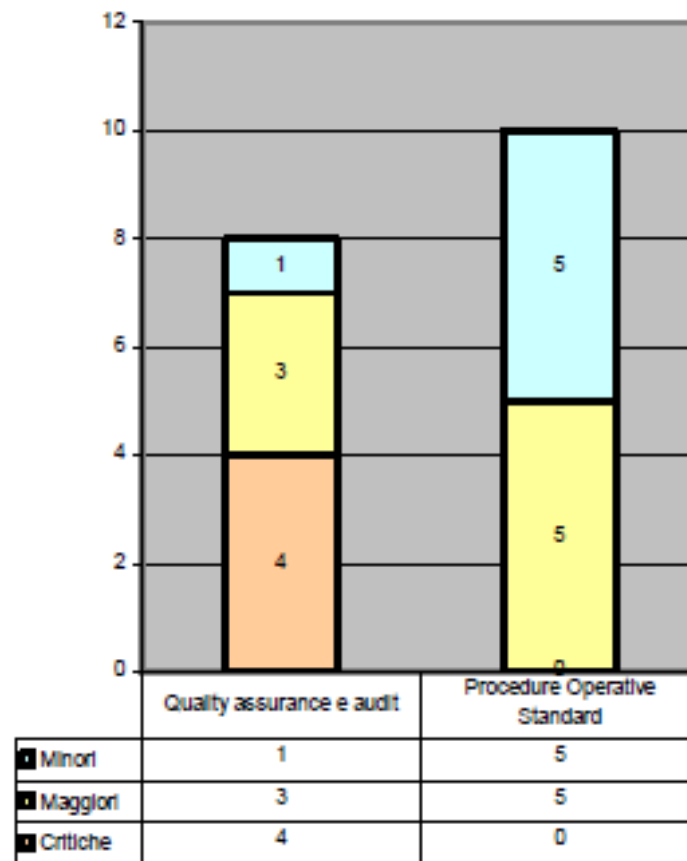
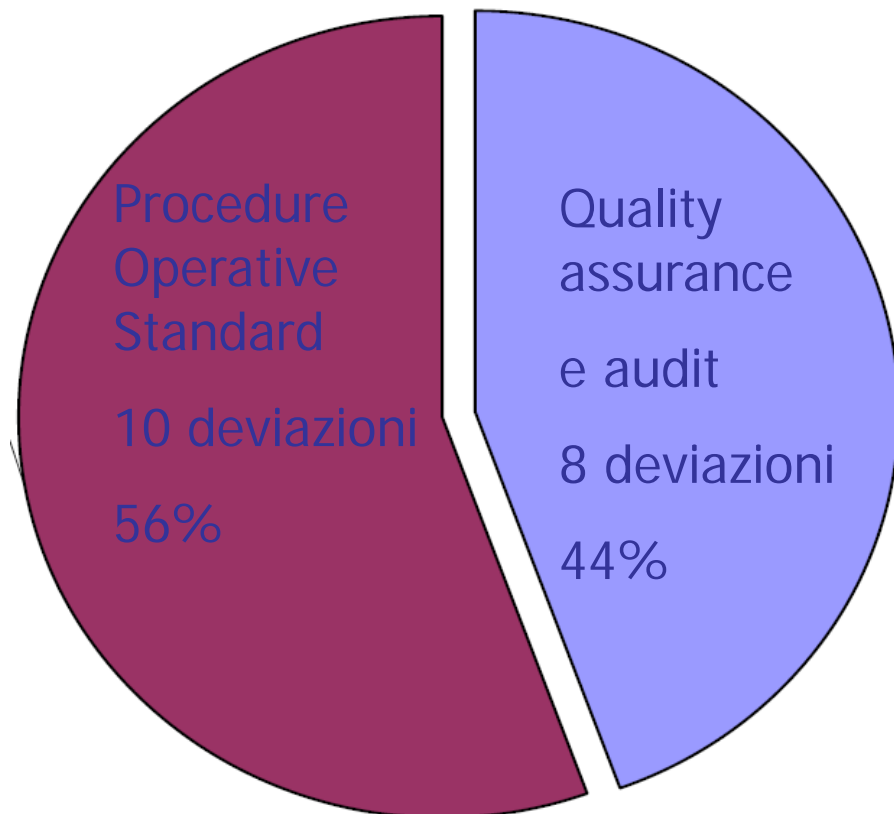
Percentuale su totale deviazioni
per categoria principale



Percentuale sulle deviazioni
critiche suddivise per categoria
principale

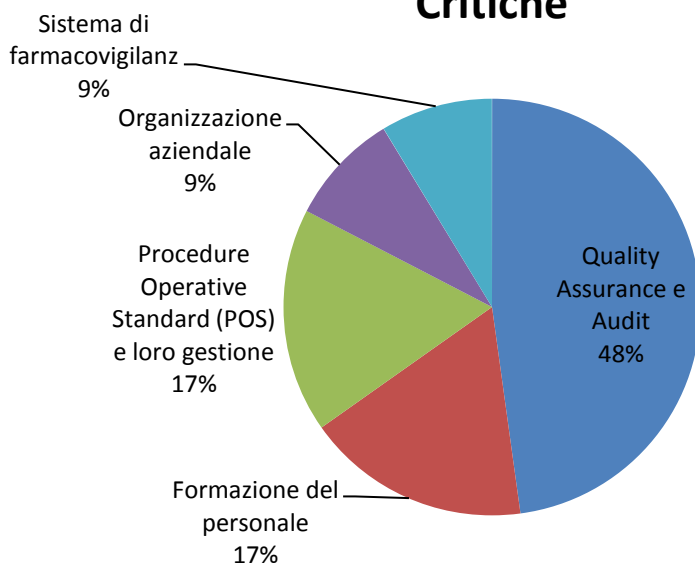


2012 - Sistema di qualità e procedure



2015 ripartizione delle deviazioni su: sistemi di FV, organizzazione, QA e audit, formazione e POS

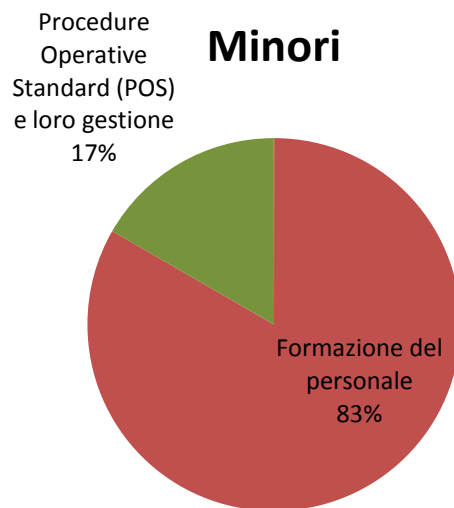
Critiche



Maggiori

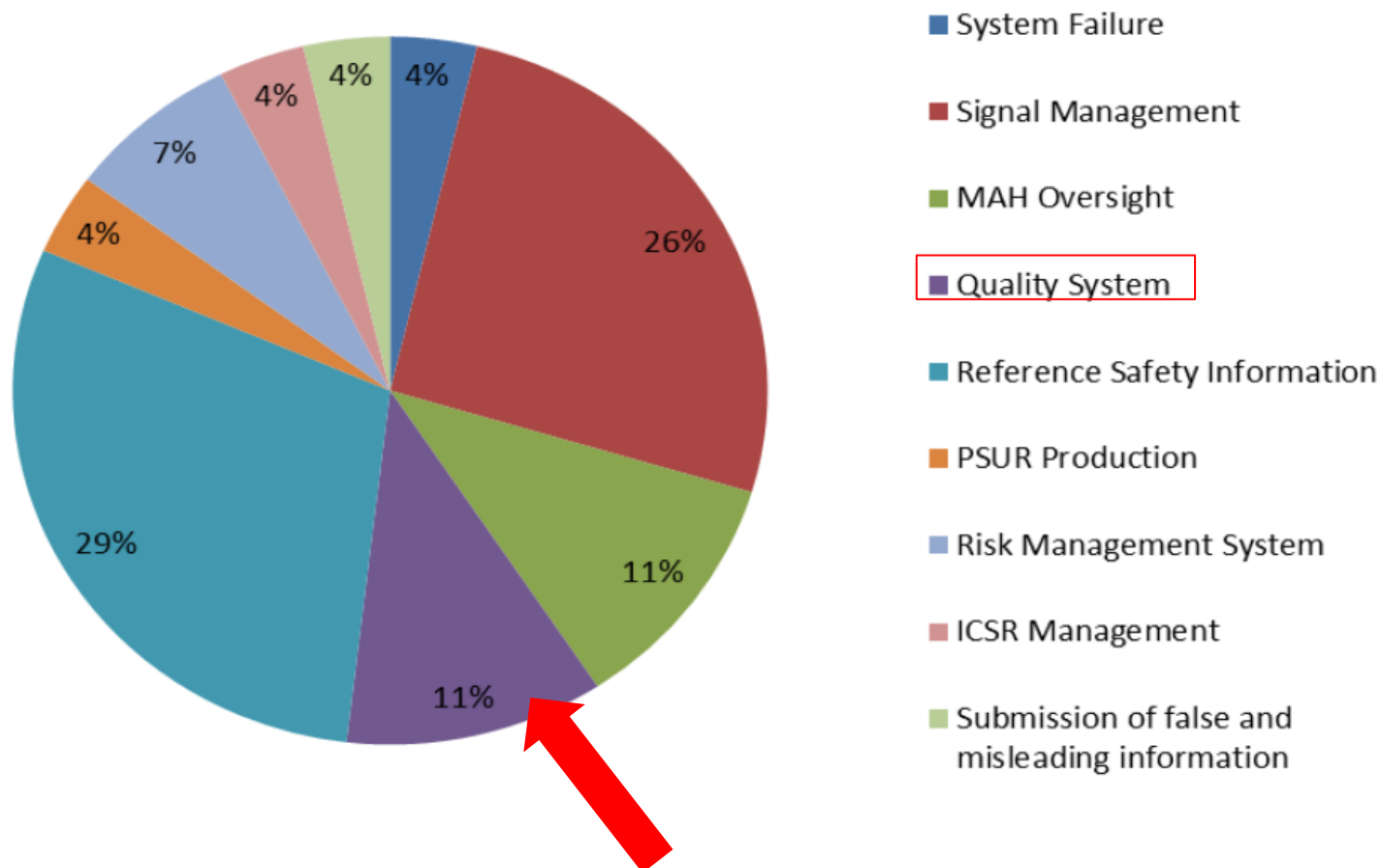


Minori





Deviazioni critiche in UK (aprile 2014 - marzo 2015)



Common Inspection findings

- 47 MHRA PV Inspections in financial year 2014 – 2015
- 24 critical findings:
 - 29% Reference Safety Information (RSI) updates
 - 26% Signal Management
 - 11% Submission of false or misleading information
 - 11% Quality Management System (QMS) ←
- 169 Major findings:
 - 15% Signal Management
 - 15% Individual Case Safety Report (ICSR) Management
 - 14% Quality Management System (QMS) ←
 - 11% Literature searching
 - 8% Reference Safety Information updates
- 155 Minor findings:
 - 12% PV System Master File (PSMF)
 - 11% Periodic Safety Update Report (PSUR)
 - 11% Contracts and Agreements
 - 10% Reference Safety Information updates
 - 10% Pharmacovigilance auditing ←

QMS is emerging topic area associated with critical findings.

Per costruire un sistema di qualità di FV occorre tenere in considerazione almeno:

- Regolamento 1235/2010 e Direttiva 2010/84
Basi legali
- Regolamento 520/2012
Requisiti minimi dei sistemi di qualità per lo svolgimento delle attività di Farmacovigilanza
- GVP, Module I Pharmacovigilance Systems and their Quality Systems
- GVP, Module II Pharmacovigilance System Master File, PSMF
- GVP, Module IV Pharmacovigilance audits
- GVP, ANNEX 1
- Serie ISO (ISO 9000, ISO 9001-2008, ISO 19011)

Consistenza con i principi della serie ISO

ISO 9000, dal titolo *Sistemi di gestione per la qualità - Fondamenti e vocabolario*: emessa nel 2000; ultima revisione del 2005 (ISO 9000:2005) recepita nello stesso anno dall'UNI (UNI EN ISO 9000:2005); il documento non è una norma e descrive il vocabolario ed i principi essenziali dei sistemi di gestione per la qualità e della loro organizzazione;

ISO 9001, dal titolo *Sistemi di gestione per la qualità - Requisiti*: emessa nel 1987, rivista una prima volta nel 1994 e revisionata sostanzialmente (radicale cambio di approccio e di visione) nel 2000; ulteriori revisioni nel 2008 (ISO 9001:2008) e nel 2015 (ISO 9001:2015); la norma definisce i requisiti di un sistema di gestione per la qualità per una organizzazione. I requisiti espressi sono di "carattere generale" e possono essere implementati da ogni tipologia di organizzazione.

Consistenza con i principi della serie ISO anche per gli audit

GVP IV.A. Introduction

The principles in this Module are aligned with internationally accepted auditing standards, issued by relevant international auditing standardisation organisations and support a risk-based approach to pharmacovigilance audits.

Consistenza con i principi della serie ISO

GVP IV.A.1. Terminology

Auditee: [entity] being audited (ISO 19011 (3.7))

See The Institute of Internal Auditors (IIA), www.theiia.org

International Auditing Standardisation Organisations: More details can be found at: regarding The Institute of Internal Auditors (IIA) Standards at www.theiia.org/guidance/standards-and-guidance/ippf/standards/full-standards; the **International Organisation for Standardisation (ISO) standard 19011 Guidelines for Quality and/or Environmental Management Systems Auditing** at www.iso.org/iso/home.html; Information Systems Audit and Control Association (ISACA) Standards at www.isaca.org/Standards; The International Auditing and Assurance Standards Board (IAASB) Standards at www.ifac.org/auditing-assurance/clarity-center/clarified-standards; The International Organisation of Supreme Audit Institutions (INTOSAI) Standards at www.issai.org/composite-347.htm.

Audit

IV.B.1. Pharmacovigilance audit and its objective

Pharmacovigilance **audit** activities should verify, **by examination and evaluation of objective evidence**, the appropriateness and effectiveness of the implementation and operation of a pharmacovigilance system, including its quality system for pharmacovigilance activities.

In general, **an audit is a systematic, disciplined, independent and documented process for obtaining evidence and evaluating the evidence objectively** to determine the extent to which the audit criteria are fulfilled, contributing to the improvement of risk management, control and governance processes.³

Audit evidence consists of records, statements or other information, which are relevant to the audit criteria and verifiable. Audit criteria are, for each audit objective, the standards of performance and control against which the auditee and its activities will be assessed. In the context of pharmacovigilance, audit criteria should reflect the requirements for the pharmacovigilance system, including its quality system for pharmacovigilance activities, as found in the legislation and guidance.

³ Benchmarking, reviews of qualifications, risk assessment questionnaires, surveys or other activities in which evidence of fulfilment of pharmacovigilance requirements is not independently obtained and evaluated, would not be regarded as an audit.

IV.B.2 . The risk-based approach to pharmacovigilance audits

"A risk-based approach is one that uses **techniques to determine the areas of risk**, where risk is defined as the **probability** of an event occurring that will have an **impact** on the achievement of objectives, taking account of the **severity** of its outcome and/ or **likelihood of non-detection** by other methods."

Il primo passo da considerare per un approccio risk based sulla programmazione degli audit di farmacovigilanza è quello di definire l'universo.

Il risk-based approach per gli audit di farmacovigilanza

IV.B.2. “A risk-based approach is one that uses **techniques to determine the areas of risk**, where risk is defined as the **probability** of an event occurring that will have an **impact** on the achievement of objectives, taking account of the **severity** of its outcome and/ or **likelihood of non-detection** by other methods.”

Il primo passo da considerare per un approccio risk based sulla programmazione degli audit di farmacovigilanza è quello di definire l'universo.



Tutte le
attività di
FV

Sistema di
qualità per
la FV

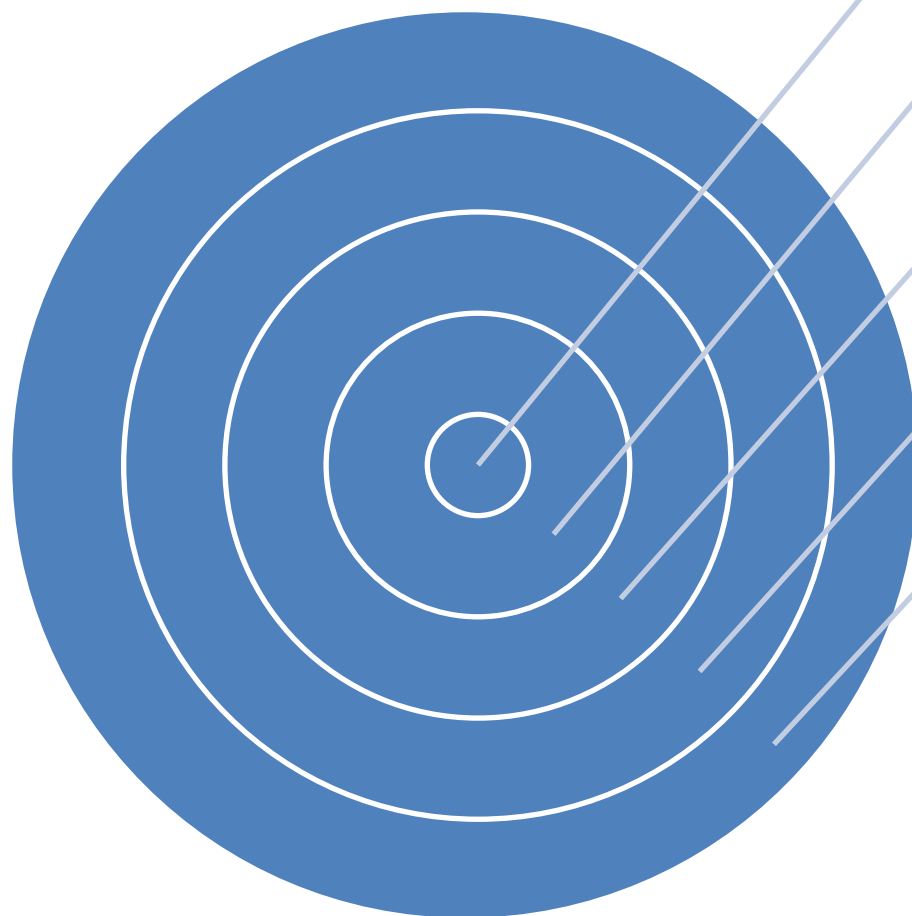
Interazion
e con altri
dipartimen
ti

Attività
delle
affiliate

Attività
effettuate
da terze
parti



Il risk-based approach per gli audit di farmacovigilanza



Definire i fattori di rischio del
sistemi di FV

I fattori di rischio devono essere
definiti in procedure scritte

La metodologia e frequenza del
Risk assessment deve essere
definita in procedure scritte

Occorre classificare i rischi
(alto, medio, basso)

Determinare i piani operativi,
strategici e tattici

Deviazioni più frequenti 1/2

- Mancanza di sistemi di qualità specifici per la farmacovigilanza e pertanto inadeguati e non efficaci a garantire la pianificazione, l'aderenza alla qualità, il controllo e l'assicurazione della qualità nello svolgimento delle attività di farmacovigilanza (ad es. sistemi di qualità adottati per le officine).
- Assenza di pianificazioni e svolgimento di audit ai sistemi di farmacovigilanza in uso, sia a livello globale sia a livello dell'affiliata italiana e alle parti terze.
- Presenza di elenchi di audit da effettuare (stilati secondo risk-based approach ?) che non avevano le caratteristiche di piani di audit e che non tenevano conto di tutti coloro che dovevano essere auditati (ad es. distributori, produttori, CRO).
- Audit effettuati da figure non indipendenti e senza formazione adeguata in materia (ad es. capo del dipartimento Regulatory Affairs).

Deviazioni più frequenti 2/2

- Assenza di descrizione del sistema di qualità di farmacovigilanza che nel PSMF era stato riportato con un generico rimando a una WI annessa alla SOP sul Pharmacovigilance System Master File.
- Mancata conoscenza del QA Manager dei processi di farmacovigilanza.
- Formazione del responsabile QA incentrata sulle GMP e assente in riferimento alla farmacovigilanza.
- Documentazione non sempre completa, reperibile e redatta con buoni standard di qualità e corrispondente a quanto richiesto.
- Nell'Annex E del PSMF non erano state riportate alcune procedure e/o Working Instruction.
- Module 7 - Sistema di Qualità e Annex G del PSMF: spesso incompleti e/o non dettagliati in tutte le parti o addirittura talvolta non presenti.



Simposio GVP AIFA
sulle ispezioni di
Farmacovigilanza
Roma, 15 Novembre 2016



Grazie per
l'attenzione



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