



Sistemas informatizados en farmacovigilancia

M. Garrote Gallego

CTO de Oqotech S.L.

Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFV) permiten garantizar la autenticidad y la calidad de los datos de seguridad para la evaluación continua de los riesgos asociados a los medicamentos. La demostración documentada de que un sistema informatizado es adecuado para el uso previsto es de obligado cumplimiento.

PALABRAS CLAVE: BPFV, GVP, Validación sistemas informatizados, Compliance GVP, GAMP5.

Good Pharmacovigilance Practices (GVP) ensure the authenticity and quality of safety data for the ongoing assessment of risks associated with drugs. The documented demonstration that a computerized system is suitable for the intended use is mandatory.

KEYWORDS: BPFV, GVP, Validation of computerized systems, Compliance GVP, GAMP5.

Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFV) se establecen, con el objetivo de facilitar el desarrollo de obligaciones para la industria farmacéutica, como un conjunto de estándares de calidad referentes a la organización y funcionamiento de los titulares de autorización de comercialización de medicamentos. Tienen como fin dar una respuesta de forma rápida y completa a cualquier solicitud de información de las autoridades competentes en materia de seguridad de medicamentos.

El uso de sistemas informatizados puede facilitar el acceso rápido a la información y también puede ser una vía de reporte de datos por parte de agentes de la salud y los pacientes. Asimismo, los sistemas pueden ser utilizados como herramientas en la gestión de procesos industriales.

Se considera sistema informatizado al conjunto de elementos físicos (hardware) y programas asociados (software) diseñados y ensamblados para realizar una o diversas actividades establecidas.

En el presente artículo analizaremos los riesgos asociados a los sistemas informatizados que dan soporte a la actividad de farmacovigilancia, los requisitos exigidos a nivel normativo en este sentido, así como la definición del proyecto de validación durante todo el ciclo de vida del sistema.

REQUISITOS DE BPFV PARA SISTEMAS INFORMATIZADOS

Las buenas prácticas de farmacovigilancia aplican principalmente a los registros de los casos gestionados en la organización, estando dentro de su alcance el registro y gestión de los datos electrónicos, funcionalidades de los sistemas informatizados en la gestión de los procesos y su seguridad asociada, el aseguramiento de la confidencialidad del paciente, la documentación asociada al sistema informatizado y su validación, los proveedores de servicio tecnológico, la capacitación y seguridad asociada a los usuarios finales que harán uso del sistema y las integraciones entre sistemas informatizados, tanto para la obtención y registro de datos como para el traspaso de información a las autoridades competentes.

A continuación, se analizan los requisitos de las buenas prácticas de farmacovigilancia dirigidos a los administradores de los sistemas informatizados, las características de los propios sistemas informatizados y/o a las verificaciones del comportamiento final del proceso. Por tanto, su aplicación tendrá tanto una parte técnica del sistema como procedimental.

GESTIÓN DE DOCUMENTACIÓN

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados son los que se muestran en la Tabla 1.

REGISTROS ELECTRÓNICOS

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados son los que vemos en la Tabla 2.

GESTIÓN DE DATOS

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados se muestran en la Tabla 3.

VALIDACIÓN DE SISTEMAS INFORMATIZADOS

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados son los que se muestran en la Tabla 4.

TABLA 1.

REQ DOC	REQUISITOS GESTIÓN DE DOCUMENTACIÓN DE FARMACOVIGILANCIA
REQ DOC 1	Gestión informatizada de la documentación
REQ DOC 1.1	Registro de fecha de alta del documento y persona que realiza la acción
REQ DOC 1.2	Codificación del documento
REQ DOC 1.3	Asociación de registros y documentos asociados
REQ DOC 1.4	Registro de generación o recepción, evaluación y/o notificación
REQ DOC 1.5	Identificación documento interno o externo
REQ DOC 2	Documentación interna (ejemplos)
REQ DOC 2.1	Ficha técnica medicamento
REQ DOC 2.2	Información básica de seguridad de producto (IBSP)
REQ DOC 2.3	Base de datos de reacciones adversas
REQ DOC 2.4	Cifras de ventas
REQ DOC 2.5	Información de búsquedas bibliográficas semanales en revistas biomédicas
REQ DOC 2.6	Información de seguridad referentes a ensayos clínicos
REQ DOC 2.7	Estudios observacionales
REQ DOC 2.8	Acuerdos de licencia y de comercialización
REQ DOC 2.9	Problemas de calidad que puedan desencadenar problemas de seguridad para el paciente
REQ DOC 3	Documentación externa (ejemplos)
REQ DOC 3.1	Contratos con empresas externas para subcontratar actividades de farmacovigilancia. Con descripción detallada del servicio

TABLA 2.

REQ REG	REQUISITOS REGISTROS ELECTRÓNICOS SOBRE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA
REQ REG 1	Gestión de registros asociados a las sospechas de reacciones adversas (SRA)
REQ REG 1.1	Registro de fecha de alta del documento y persona que realiza la acción
REQ REG 1.2	Se debe recoger todas las SRA. El registro debe diferenciar: uso incorrecto, sobredosis, dependencia y abuso de los medicamentos, uso fuera de las condiciones autorizadas, errores de medicación, medicamentos extranjeros, o exposición durante el embarazo o lactancia
REQ REG 1.3	Veracidad de la información. Registro del contraste de la información con la documentación fuente
REQ REG 1.4	Registro de la persona y fecha de conocimiento de la información
REQ REG 1.5	Registro de la fecha de alta de la reacción adversa y asignación del número de identificación correlativo unívoco e inequívoco para mantener su trazabilidad
REQ REG 1.6	Registro de la valoración
REQ REG 1.7	Registro del seguimiento
REQ REG 1.8	La información de seguimiento adicional que se recibe quedará registrado y fechado de igual forma que la información inicial
REQ REG 1.9	Documentos y/o registros relacionados con un mismo SRA deben conservarse conjuntamente. Es necesario que pueda hacerse un seguimiento de todas las actividades relativas a su recepción, evaluación y notificación
REQ REG 1.10	Cuando se reciba información directamente de un paciente /usuario que sugiera que se ha producido una RA, el TAC debería intentar obtener el permiso del paciente para contactar con el profesional sanitario responsable del seguimiento clínico para obtener información adicional
REQ REG 1.11	Registro y evaluación de la información referente a sobredosis, exposición en embarazo o lactancia, uso incorrecto, dependencia o abuso de medicamentos o a errores de medicación que no derive en consecuencias clínicas perjudiciales para el sujeto

TABLA 3.

REQ DAT	REQUISITOS GESTIÓN DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA
REQ DAT 1	Sistema de gestión de los datos de SRA
REQ DAT 1.1	Debe asegurara la integridad, exactitud, fiabilidad, consistencia y confidencialidad de toda la información
REQ DAT 2	Datos de carácter personal
REQ DAT 2.1	Garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal de acuerdo a la legislación vigente
REQ DAT 2.2	Notificación de la Agencia Española de Protección de Datos los ficheros de farmacovigilancia que contengan datos de carácter personal (ya sean informatizados o en papel)
REQ DAT 3	Control de acceso
REQ DAT 3.1	Por persona adaptado a las características del fichero o archivo
REQ DAT 4	<i>Audit trail</i>
REQ DAT 4.1	Cualquier corrección de datos debe hacerse de manera que puedan leerse los datos anteriores, documentado el motivo del cambio, la fecha e identificación (ej.: firma, iniciales, código de usuario, etc.) de la persona que hizo la modificación
REQ DAT 4.2	Si se transforman los datos durante su procesamiento, debe mantenerse su trazabilidad, pudiéndose comparar los datos iniciales con los cambios sucesivos
REQ DAT 5	Búsqueda rápida y selectiva de información
REQ DAT 5.1	Según criterios de gravedad, edad del paciente, sexo, fármacos, fechas de notificación, fechas de SRA, fechas de transmisión electrónica, procedencia, etc.
REQ DAT 5.2	Acceso inmediato a datos esenciales (número de identificación del caso, fármaco, reacción y narrativa del caso), por ejemplo, en menos de una hora
REQ DAT 5.3	La información detallada de cada caso, incluyendo documentación fuente, debe ser accesible en menos de tres días
REQ DAT 6	Procedimientos de reconciliación o de confirmación periódica o individual, para garantizar la completa transferencia de información
REQ DAT 6.1	Si se transfiere información de FV de cualquier fuente, internamente (p.ej, entre departamento de información médica y departamento de FV), o externamente (entre la central y filiales o entre compañías licenciatarias)

TABLA 4.

REQ VAL	REQUISITOS VALIDACIÓN DE SISTEMAS INFORMATIZADOS ASOCIADOS A ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA
REQ VAL 1	Los sistemas informatizados de gestión de datos tienen que estar validados
REQ VAL 2	Seguridad física y lógica
REQ VAL 2.1	Control de acceso no autorizado a los equipos y soportes informáticos
REQ VAL 3	Gestión de usuarios y seguridades
REQ VAL 4	Copias de seguridad de los datos
REQ VAL 5	Procesos de migración
REQ VAL 5.1	Documentados y validados
REQ VAL 6	<i>Audit trail</i>
REQ VAL 7	Control de cambios
REQ VAL 7.1	Que garantice que la actualización es controlada y la validación del sistema se mantiene durante su ciclo de vida
REQ VAL 8	Procedimiento alternativo de gestión de datos en caso de fallo temporal del sistema
REQ VAL 9	Plan de recuperación ante desastres
REQ VAL 10	Formación
REQ VAL 11	Adaptada a sus responsabilidades en el uso de los sistemas informatizados de gestión de datos
REQ VAL 10	PNTs

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados son los que se muestran en la Tabla 4



La demostración documentada de que un sistema informatizado es adecuado para el uso previsto es de obligado cumplimiento

NOTIFICACIÓN EXPEDITIVA DE REACCIONES ADVERSAS

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados los vemos en la Tabla 5.

REQUERIMIENTOS DE TRANSMISIÓN

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados se muestran en la Tabla 6.

INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD (IPS)

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados se describen en la Tabla 7.

PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS (PGR)

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados se muestran en la Tabla 8

ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN (EPA) OBSERVACIONALES

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados los vemos en la Tabla 9.

ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN DE SEGURIDAD (EPAS)

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados se muestran en la Tabla 10.

ARCHIVO

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados están descritos en la Tabla 11.

GARANTÍA DE CALIDAD

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados son los que se muestran en la Tabla 12.

ACUERDOS Y CONTRATOS

Los requisitos aplicables a los sistemas informatizados se describen en la Tabla 13.

DISEÑO DEL PROYECTO DE VALIDACIÓN DE SISTEMAS INFORMATIZADOS ASOCIADOS A LA ACTIVIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

A continuación, se especifican los principales pasos en el diseño y ejecución de un proyecto de validación de sistemas informatizados asociados a las actividades del área de farmacovigilancia.

ESTRATEGIA

Materializada en un plan de validación del sistema informatizado, centralizando en un documento el alcance de la validación (definiendo el sistema como parte software y hardware), identificando la normativa aplicable y guías de buenas prácticas seguidas para elaborar la metodología del proyecto, concretando el equipo de proyecto (con una visión multidisciplinar que abarque la experiencia y conocimientos en el área de calidad, IT y procesos de farmacovigilancia), estableciendo los criterios de aceptación para dar por validado el sistema y detallando la metodología a desarrollar durante el proyecto.

DEFINIENDO EL USO PREVISTO DEL SISTEMA INFORMATIZADO Y EL SERVICIO SOLICITADO AL PROVEEDOR TECNOLÓGICO

Estableciendo los requerimientos de usuario exigidos al sistema a nivel operativo, de seguridad e integridad de datos, tecnológico e informático, así como concretando el acuerdo de calidad del servicio a suministrar por el proveedor tecnológico que de soporte en la gestión del sistema.

ASEGURANDO LA INSTALACIÓN Y CONFIGURACIÓN DEL SISTEMA

Identificando los elementos software y hardware que componen el sistema y asegurando una mínima definición

TABLA 5.

REQ NEX	REQUISITOS NOTIFICACIÓN EXPEDITIVA DE REACCIONES ADVERSAS
REQ NEX 1	Cumplimiento de requisitos de información y formato
REQ NEX 1.1	Cumplimiento de requisitos información mínima, criterio de gravedad, relación de causalidad plazos de notificación, terminología MedDRA y formato electrónico
REQ NEX 2	Codificación de la notificación
REQ NEX 2.1	Registro del SRA recibido de la AEMPS, sin necesidad de enviarse de nuevo al SEFV-H (Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano). Se mantendrá el número de notificación de la AEMPS como número de identificación mundial, el TAC (titular de autorización de comercialización de un medicamento) puede asignarle otro número. Debe quedar registro de la entrada de la notificación
REQ NEX 3	Información asociada a la notificación
REQ NEX 3.1	Nombre comercial, principio activo, la concentración, la forma farmacéutica de los medicamentos implicados así como la dosis administrada.
REQ NEX 4	Plazos de notificación
REQ NEX 4.1	Notificación en un plazo no superior a 48 horas en SRA relacionadas con medicamentos de terapias avanzadas que impliquen una transmisión de una enfermedad u otro problema
REQ NEX 5	Intentos de contacto
REQ NEX 5.1	Los intentos de contacto con el notificador deben quedar registrados

TABLA 6.

REQ TRA	REQUISITOS TRANSMISIÓN
REQ TRA 1	Conocer los datos necesarios para la transmisión electrónica de SRA, relacionar también el identificador electrónico que asigna la EMA (ID profile), acuerdos con terceros si se externaliza esta función, procesos de recepción de las SRA remitidas desde la AEMPS
REQ TRA 2	Notificación expeditiva en formato electrónico siguiendo los estándares europeos
REQ TRA 2.1	En relación con los plazos, formato, destinatario e información mínima
REQ TRA 3	Se debe guardar constancia electrónica de la adecuada recepción del envío por parte de la autoridad reguladora competente.
REQ TRA 3.1	En caso de carga on-line en FEDRA, se deberán archivar los comprobantes de la comunicación electrónica de cada caso de SRA con la fecha de envío al SEFV-H
REQ TRA 3.2	En la opción de transmisión electrónica en formato XML, se tendrá acceso al propio sistema informático en donde se puedan identificar los mensajes de acuse de recibo (acknowledgement) de los diversos envíos, para comprobación del cumplimiento de plazos
REQ TRA 4	El TAC se debe asegurar de que la transmisión electrónica ha sido efectiva (recepción del acknowledgement, o ACK). Ante cualquier problema en la transmisión electrónica se seguirán las instrucciones que determine la EMA y la AEMPS. El TAC debe mantener un registro de los problemas temporales en las comunicaciones, ya sean de la AEMPS o del TAC

TABLA 7.

REQ IPS	REQUISITOS INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD (IPS)
REQ IPS 1	El TAC debería incluir en un solo IPS los datos relativos a todos los medicamentos de los que sea titular que contengan un mismo principio activo. No obstante, cuando se considere relevante para su evaluación, los datos de combinaciones a dosis fijas, formas farmacéuticas, vías de administración o indicaciones terapéuticas distintas, se podrán presentar en secciones diferenciadas del IPS, o en IPS separados
REQ IPS 2	El TAC debe elaborar y presentar a las autoridades sanitarias los IPS con el contenido, frecuencia y plazos que establece la legislación vigente, siguiendo las recomendaciones establecidas en el documento de Preguntas y Respuestas sobre IPS, de la AEMPS

TABLA 8.

REQ PGR	REQUISITOS PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS (PGR)
REQ PGR 1	En el plan de farmacovigilancia se deben especificar, para cada riesgo identificado o potencial, las medidas específicas que se utilizarán para caracterizar los riesgos y ampliar la información correspondiente. Se pueden limitar a las actividades habituales de farmacovigilancia, o puede incluir la realización de estudios u otras actividades que sean necesarios

de cada uno de ellos, estableciendo la criticidad de cada elemento con un enfoque basado en riesgos y verificando que la infraestructura informática final sea conforme con las especificaciones técnicas de cada elemento.

ASEGURANDO LA FUNCIONALIDAD DEL SISTEMA

Elaborando la matriz de trazabilidad para identificar las funcionalidades a utilizar por la organización, revisando que existan procedimientos normalizados de trabajo que establezcan la

metodología a seguir por administradores y usuarios del sistema, así como verificando el diseño operativo, técnico y de seguridad mediante la cualificación de la operación (OQ) del sistema.

ASEGURANDO LA ACTIVIDAD DE LOS USUARIOS

Mediante la definición de usuarios que identifiquen de forma única a cada miembro de la organización, diseñando los perfiles de seguridad de acuerdo a sus perfiles de puesto de trabajo y asegurando su capacita-

ción a través de un plan de formación continuo.

ASEGURANDO LA INTEGRIDAD DE LA INFORMACIÓN

Mediante la definición de una auditoría de integridad de datos que analice el cumplimiento de la regla ALCOA+ del flujo de información que se gestione el proceso informatizado en todo su ciclo de vida.

ASEGURANDO EL PROCESO FINAL INFORMATIZADO

Verificando la integración de todos

TABLA 9.

REQ EPA	REQUISITOS ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN (EPA) OBSERVACIONALES
REQ EPA 1	El TAC debe tener un registro actualizado de los EPA realizados en España de los que sea promotor. El RFV (Responsable de Farmacovigilancia) debe tener acceso a dicho registro
REQ EPA 2	El TAC comunicará expeditivamente las SRA graves ocurridas en España, de las que pueda esperarse razonablemente que tenga conocimiento, al órgano competente en materia de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma donde ejerza su actividad el profesional sanitario que ha informado del caso. La notificación expeditiva de SRA se realizará de forma electrónica por el RFV siguiendo las instrucciones publicadas por la AEMPS (en la sección de transmisión electrónica). Estos casos se incluirán en los IPS

TABLA 10.

REQ EPAS	REQUISITOS ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN DE SEGURIDAD (EPAS)
REQ EPAS 1	El RFV debe revisar los protocolos de los EPAS que se realicen en España, si no hubiesen sido revisados por el QPPV (Persona responsable en materia de farmacovigilancia en Europa). En todo caso, el RFV debe conocer el protocolo de los EPAS que se realicen en España garantizando que los procedimientos de comunicación de SRA son los adecuados, que los aspectos de seguridad están adecuadamente monitorizados y que se realizan de acuerdo a la normativa española. Esta revisión debe quedar documentada

TABLA 11.

REQ ARCH	REQUISITOS ARCHIVO
REQ ARCH 1	El sistema de gestión del archivo establecido por el TAC debe garantizar la conservación adecuada de la documentación relacionada con las actividades de farmacovigilancia, así como su disponibilidad de una forma rápida y completa. Las instalaciones del archivo pasivo o histórico deben ofrecer medidas de protección de los materiales archivados contra posibles destrucciones por agua, fuego, luz y plagas
REQ ARCH 1.1	Las notificaciones de SRA recibidas y la documentación adicional de seguimiento, los IPS y la correspondencia mantenida con las autoridades sanitarias tienen que conservarse hasta al menos cinco años después de la finalización de la comercialización del medicamento a que se refieren, excepto si durante ese periodo se solicita una nueva autorización de comercialización, cambios en el registro inicial, como nueva indicación, nueva posología, etc.
REQ ARCH 1.2	El TAC debe conservar los PNT históricos por un periodo mínimo de 10 años. Se conservará la documentación relativa al CV, entrenamiento y formación del RFV y técnicos del departamento de farmacovigilancia, incluida la de aquellos que ya no trabajan para el TAC, durante el tiempo que el TAC mantenga su actividad
REQ ARCH 1.3	Se debe disponer de un sistema de registro de la documentación archivada en el archivo pasivo, con un sistema de control de entrada y salida de documentación del mismo, en el que quede constancia de la documentación retirada, de la persona que la retira y de la fecha de salida y retorno. Este sistema debe quedar recogido en un procedimiento interno de la compañía
REQ ARCH 1.4	El acceso al archivo pasivo o, en su caso, al archivo general, debe estar restringido al personal autorizado

TABLA 12.

REQ UGC	REQUISITOS GARANTÍA DE CALIDAD
REQ UGC 1	El TAC debe realizar auditorías periódicas del sistema de farmacovigilancia con el fin de comprobar que todas las actividades se realizan de acuerdo a la legislación vigente, las BPFV y los PNT establecidos
REQ UGC 2	El TAC debe establecer un programa de garantía de calidad documentado que especifique la frecuencia, el contenido y el ámbito/ alcance de las auditorías en función de la complejidad del sistema de farmacovigilancia
REQ UGC 3	El resultado de cada auditoría debe quedar documentado en un informe, que se remitirá a la dirección del TAC y al RFV diligentemente. El TAC debe registrar las auditorías realizadas, y documentar las fechas de envío y de recepción de los informes correspondientes
REQ UGC 4	Se establecerán medidas correctoras para cada una de las deficiencias observadas y se realizará un seguimiento documentado de su implementación
REQ UGC 5	El TAC debe mantener un archivo de las actividades de garantía de calidad, incluyendo informes de auditoría, implantación y seguimiento de medidas correctoras
REQ UGC 6	El procedimiento para realizar auditorías, así como los aspectos a auditar deben estar establecidos en un PNT

TABLA 13.

REQ ACU	REQUISITOS ACUERDOS Y CONTRATOS
REQ ACU 1	El TAC puede subcontratar o transferir alguna de las actividades derivadas de sus obligaciones y responsabilidades en farmacovigilancia. El TAC es el responsable final en materia de FV de los medicamentos de los que es titular
REQ ACU 2	Deben existir acuerdos o contratos formalizados con terceros en los siguientes casos:
REQ ACU 2.1	Externalización de actividades de farmacovigilancia o utilización de proveedores de servicios externos para la realización de dichas actividades
REQ ACU 2.2	Distribución y fabricación por terceros
REQ ACU 2.3	Licencias, promoción y comercialización conjuntas
REQ ACU 3	Los acuerdos o contratos relativos a FV deben incluir una descripción detallada de las actividades de farmacovigilancia asignadas a cada parte involucrada que especifique: el contenido y el formato de los datos que deben ser transferidos, procedimientos de conciliación y plazos de transferencia. Las actividades no mencionadas en el contrato residen en el TAC. Los acuerdos deben estar firmados y fechados por los representantes de ambas partes

los factores nombrados anteriormente, asegurando la gestión, control y trazabilidad de los procesos.

TENIENDO PRESENTE QUE, COMO CUALQUIER OTRO SISTEMA DE CALIDAD, SE DEBE MANTENER EN EL TIEMPO

Mantenimiento del estado de control a través de la implantación de procedimientos de gestión que establecen la metodología a seguir en la gestión continua del sistema y auditorías de evaluación periódica del estado de la validación, cumplimiento del servicio del proveedor e integridad de datos.

CONCLUSIONES

1. La validación de sistemas infor-

matizados es una demostración documentada de que un sistema informatizado es adecuado para el uso previsto; siendo sistema informatizado el conjunto de elementos físicos (hardware) y programas asociados (software) diseñados y ensamblados para realizar una o diversas actividades establecidas.

2. Los principales riesgos del proceso informatizado en el ámbito de la farmacovigilancia son: asegurar la integridad de los datos en la introducción de la información del caso, realizar un seguimiento exhaustivo de dichos datos en todo el ciclo de vida del registro electrónico a través del audit trail y asegurar la exportación y

traspaso de datos de los casos tratados a las plataformas de las autoridades competentes.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] CTI/BPFV/127/00/11, aprobado por el comité técnico de inspección (CTI) el 21 de diciembre de 2011. Buenas prácticas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica medicamentos de uso humano.
- [2] Real Decreto 577/2013, de 26 de julio por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- [3] Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
- [4] ISPE, "GAMP5, "A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems". 2008.
- [5] EMA/CHMP/ICH, "ICH guideline Q9 on quality risk management". 2015. 