

# FARMAKOVIGILANČNÍ INSPEKCE

Ing. Zuzana Chomátová

# Farmakovigilanční inspekce – právní základ

- 👁️ Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. ve znění pozdějších předpisů
- 👁️ Zákon č. 500/2004 Sb., o správním řízení (správní řád), ve znění pozdějších předpisů
- 👁️ Zákon č. 255/2012 Sb., o kontrole (kontrolní řád), ve znění pozdějších předpisů
- 👁️ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 1235/2010
- 👁️ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/84/EU
- 👁️ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance inspections
- 👁️ Union procedures and guidance on pharmacovigilance inspections of marketing-authorisation holders of human medicines

## Farmakovigilanční inspekce – role SÚKL

- 👁 provádí FV inspekce u držitelů rozhodnutí o registraci
- 👁 dozorčí úřad pro MAH, kteří mají PSMF uložený na území České republiky
  - např. SÚKL provádí FV inspekce pro CAP (z programu inspekcí EMA),
  - v ČR uloženy PSMF, MAH přitom nemá registrovaný žádný LP v ČR
- 👁 sdílení informací o plánovaných a provedených FV inspekcích – úložiště EMA

## Farmakovigilanční inspekce – plánování inspekcí

 roční plány inspekcí

 zařazení MAH do plánu inspekcí:

- podle plánu EMA pro CAP
- plánování na základě kritérií a případně rizik (rizika identifikovaná na základě informací od MAH dle PHV-6, od FV hodnotitelů a datamanažerů)

 ad hoc inspekce – většinou cílené

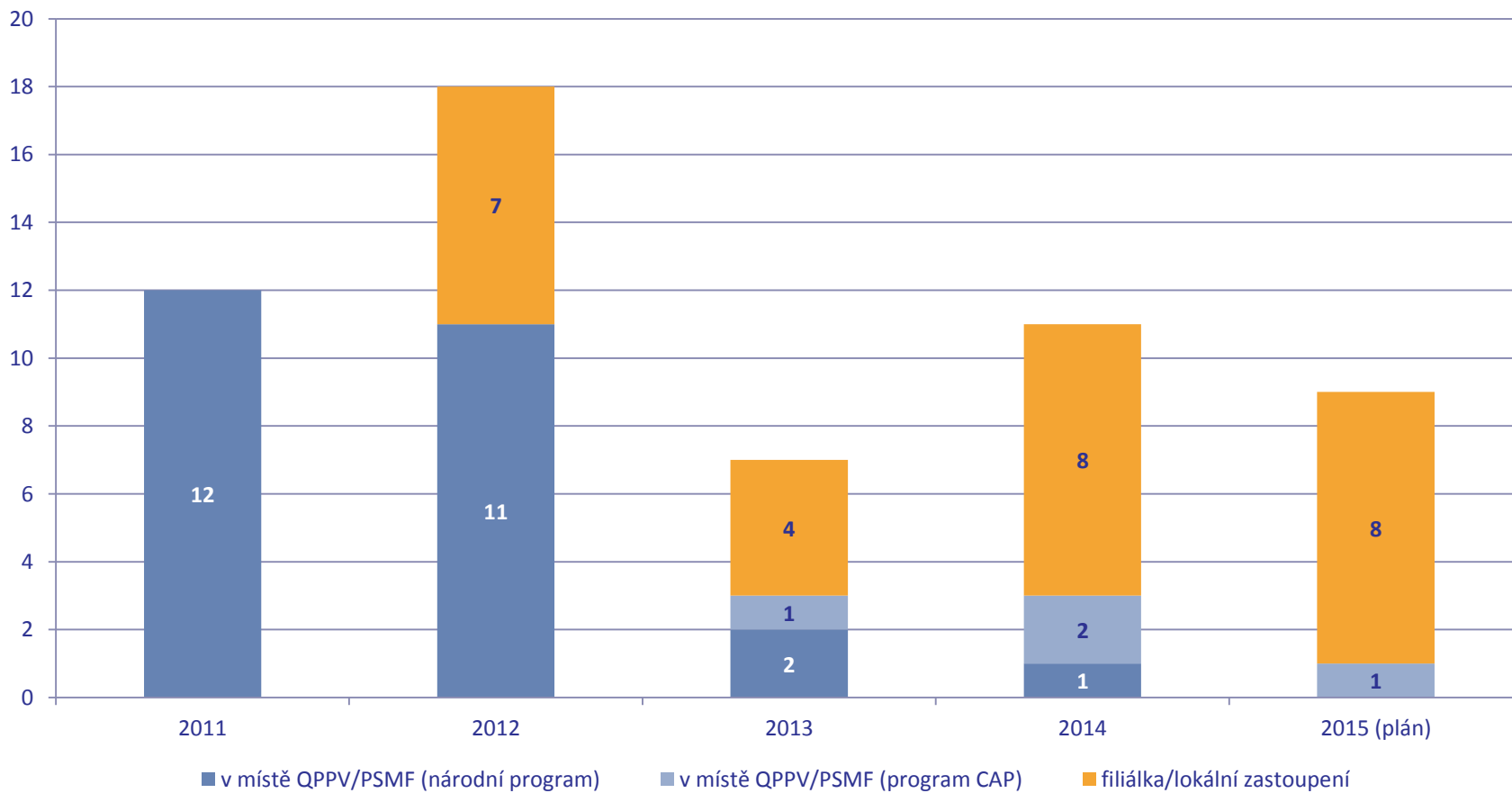
## Farmakovigilanční inspekce – přehled

- 👁 inspekce CAP (v případě, že PSMF je uložen na území ČR) – vždy se provádějí v místě QPPV/PSMF
- 👁 inspekce dle národního programu – MAH, kteří mají registrované přípravky v ČR (nezávisle na typu registrace – NR/MR/DCP i CAP):
  - v místě QPPV/PSMF
  - filiálka/lokální zastoupení
  - smluvní partneři (pouze v rámci inspekce u MAH)

## Přehled FV inspekcí v ČR

| rok         | počet provedených FV inspekcí |                                              |                                       |                                |
|-------------|-------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
|             | celkový                       | v místě<br>QPPV/PSMF<br>(národní<br>program) | v místě<br>QPPV/PSMF<br>(program CAP) | filiálka/lokální<br>zastoupení |
| 2011        | 12                            | 12                                           | 0                                     | 0                              |
| 2012        | 18                            | 11                                           | 0                                     | 7                              |
| 2013        | 7                             | 2                                            | 1                                     | 4                              |
| 2014        | 11                            | 1                                            | 2                                     | 8                              |
| 2015 (plán) | 9                             | 0                                            | 1                                     | 8                              |

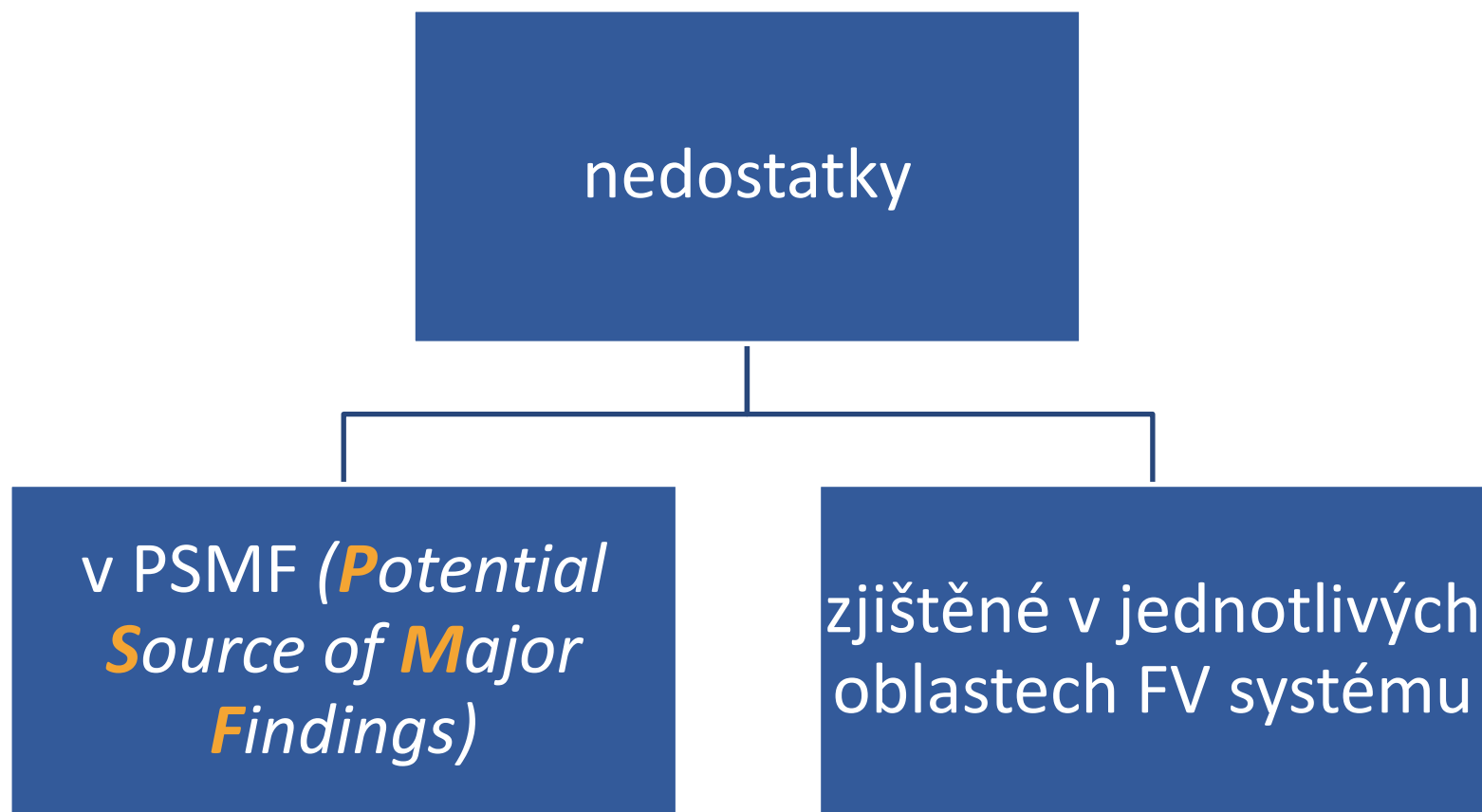
# Přehled FV inspekcí v ČR



## Farmakovigilanční inspekce – klasifikace nedostatků

- 👁 kritický nedostatek: nedostatek FV systému, postupů nebo procesů, který **nepříznivě ovlivňuje** práva, bezpečnost nebo blaho pacientů nebo který **znamená možné riziko** pro veřejné zdraví nebo který představuje závažné porušení zákonů,
- 👁 významný nedostatek: nedostatek FV systému, postupů nebo procesů, který **by mohl nepříznivě ovlivnit** práva, bezpečnost nebo blaho pacientů nebo který **by mohl znamenat možné riziko** pro veřejné zdraví nebo představovat závažné porušení zákonů,
- 👁 méně důležitý nedostatek: nedostatek FV systému, postupů nebo procesů, u kterého se **nepředpokládá nepříznivé ovlivnění** práva, bezpečnosti nebo blaha pacientů,
- 👁 doporučení: pozorování inspektorů vede k návrhu, jak **zlepšit** kvalitu nebo snížit možnost pochybení, které by mohlo v budoucnu nastat

## Farmakovigilanční inspekce – přehled častých nálezů



## Nálezy v oblasti QPPV/lokální kontaktní osoby pro FV - **v PSMF**

- 👁️ chybí informace o medicínsky vzdělané osobě (pokud QPPV nemá lékařské vzdělání)
- 👁️ chybí seznam lokálních kontaktních osob pro FV, nebo seznam neobsahuje kontaktní údaje
- 👁️ chybí popis odpovědností lokální kontaktní osoby

## Nálezy v oblasti QPPV/lokální kontaktní osoby pro FV - **zjištěné kontrolou**

- 👁 není oficiální smlouva s medicínsky vzdělanou osobou, která není zaměstnanec MAH
- 👁 centrála společnosti nevyžaduje, aby byly lokální kontaktní osobou pro FV předávány informace o lokálních legislativních požadavcích, pokynech atp.

## Nálezy v oblasti organizační struktury - v PSMF

- 👁 seznam smluvních partnerů není úplný/aktuální
- 👁 chybí stručné informace o předmětu smlouvy, uvedení členského státu EU, ve kterém smlouva platí
- 👁 v seznamu nejsou uvedeni lokální smluvní partneři

## Nálezy v oblasti organizační struktury - **zjištěné kontrolou**

- 👁 smlouvy se smluvními partnery nejsou aktuální (např. seznam LP, případně nejsou zohledněny změny legislativy)
- 👁 ve smlouvách s partnery chybí ujednání o předávání bezpečnostních informací, o školení, o možnosti provést audit

## Nálezy v oblasti zdrojů bezpečnostních informací - **v PSMF**

- 👁️ chybí seznam zdrojů bezpečnostních informací, jako jsou např. filiálky/lokální zastoupení, studie, patientské programy, marketingové průzkumy, webové stránky s poradnou, místa, kde se poskytují medicínské informace (zřejmě z důvodu nepochopení, co by měla příslušná část PSMF obsahovat)
- 👁️ chybí popis odpovědností filiálky/lokálního zastoupení

## Nálezy v oblasti zdrojů bezpečnostních informací - **zjištěné kontrolou**

👁 v příslušné příloze PSMF nejsou uvedeny některé zdroje informací, především lokální (např. webové stránky s poradnou, patientské programy), které jsou významným zdrojem bezpečnostních informací

## Nálezy v oblasti počítačových systémů a databází - **v PSMF**

- ☞ chybí informace o používaných počítačových systémech pro farmakovigilanci, PSMF obsahuje pouze informaci, že MAH má databázi, nic víc - chybí popis systému, doklad o validaci, popis zálohování systému, informace o přístupech atd.

## Nálezy v oblasti počítačových systémů a databází – **zjištěné kontrolou**

- 👁️ systém používaný pro přijímání, shromažďování, ukládání a reportování bezpečnostních informací neumožňuje plnit povinnosti v oblasti FV, např. vytváření tzv. line-listings
- 👁️ systém neumožňuje dodržovat platné ICH E2B R2 standardy

## Nálezy v oblasti farmakovigilančních procesů - v PSMF

- 👁 popis procesů chybí (zřejmě z důvodu nepochopení, co by měla příslušná část PSMF obsahovat), je uveden pouze seznam SOP
- 👁 v popisu zpracování hlášení podezření na NÚ nejsou uvedeny termíny pro např. předání informací, zpracování hlášení
- 👁 nejsou popsány některé kritické FV procesy (GVP I.B.11.3.)

## Nálezy v oblasti farmakovigilančních procesů – zjištěné kontrolou

- 👁 nejsou nastaveny některé FV procesy (např. spolupráce se závadami v jakosti, medicínskými informacemi, proces pro provádění FU)
- 👁 nejsou popsány procesy, které se provádějí / jsou popsány procesy, které se neprovádějí (např. společnost neprovádí klinické studie, ale je nastaven proces pro hlášení z klinických studií)

## Nálezy v oblasti farmakovigilančních procesů – zjištěné kontrolou

- 👁 termíny pro předávání bezpečnostních informací nejsou konzistentní s nastavenými termíny ve smlouvách s partnery
- 👁 písemné postupy nejsou aktuální (vzhledem k např. nové FV legislativě)
- 👁 nesprávně nastaven den 0 pro hlášení podezření na NÚ

## Nálezy v oblasti farmakovigilančních procesů – zpracování ISCRs – **zjištěné kontrolou**

- 👁 MAH není registrovaný pro elektronickou výměnu hlášení s EMA/s MS, které vyžadují hlášení
- 👁 na SÚKL nejsou posílány aktualizované PHV-4 registrační formuláře
- 👁 není vypořádán tzv. backlog
- 👁 ISCRs, která splňují expediční kritéria, nebyla hlášena SÚKL/příslušné NA (*hodnocení závažnosti nedostatku záleží na počtu a okolnostech*)
- 👁 pozdě poslaná hlášení

# Nálezy v oblasti farmakovigilančních procesů – zpracování ISCRs – **zjištěné kontrolou**

## monitoring literatury

- neprovádí se nebo chybí evidence
- nesprávně nastavený proces vyhodnocování literárních článků, např. je vyžadováno potvrzení autora článku, že se jedná o přípravek MAHa
- nebyly zachyceny články obsahující hlášení na účinnou látku, kterou obsahuje LP MAHa (důvody jsou různé, např. časopis není monitorovaný, je nesprávně nastaven rozhodovací postup pro vyžádání plného znění článku nebo lidská chyba)
- není nastaven proces pro paralelní zasílání literárních článků v pdf emailem v případě hlášení z literatury (PHV-4)

# Nálezy v oblasti farmakovigilančních procesů – zpracování ISCRs - **zjištěné kontrolou**

## nízká kvalita zpracování hlášení

- nesprávně tvořeno světově unikátní číslo hlášení (v případě FU je k číslu hlášení přidáno FU1, nebo jsou použity znaky, např. „/“, které nejsou vhodné)
- informace nejsou zadány ve strukturovaných polích (reakce, anamnéza pacienta, provedené testy, jednotky testů)
- název účinné látky nebo skupiny LP je systematicky zadáván do pole pro název LP
- u hlášení ze studií/programů není uveden název LP nebo indikace pro podání přípravku
- anamnéza pacienta je kódovaná mezi reakce

## Nálezy v oblasti farmakovigilančních procesů – zpracování ISCRs – **zjištěné kontrolou**

- 👁 nesprávně určený Case Report Type (hlášení spontánní vs. ze studie ostatní, často v případě hlášení z klinických studií, kde inspektovaný MAH není sponzor)
- 👁 hlášení ze studií bez vyhodnocené kauzality
- 👁 systematicky je zaškrtnuto pole „medically confirmed“ u hlášení od zdravotnických pracovníků
- 👁 iniciály pacienta s diakritikou nejsou správně převedeny v databázi MAHa

## Nálezy v oblasti farmakovigilančních procesů – plány pro řízení rizik – **zjištěné kontrolou**

- 👁 RMP nejsou vypracované, přestože přípravek má edukační materiály nebo je prováděna bezpečnostní studie
- 👁 RMP nejsou aktualizované (např. implementace nových informací do SPC/PIL, ukončená PASS, edukační materiály)
- 👁 RMM (edukační materiály, případně informační dopis pro zdravotnické pracovníky)
  - není evidence, zda byly distribuovány
  - odd. farmakovigilance SÚKL nebylo informováno o informování zdravotnických pracovníků

## Nálezy v oblasti farmakovigilančních procesů – PSUR – **zjištěné kontrolou**

- 👁 kvalita PSUR (např. nejsou zmíněny všechny FV signály, které byly za dané období posuzovány, nejsou uvedena opatření z bezpečnostních důvodů, která byla v daném období provedena, nejsou uvedeny změny, které byly provedené v textech, nejsou uvedeny chybějící informace, potenciální rizika)
- 👁 v předkládání PSUR jsou zjištěny nedostatky pouze výjimečně

## Nálezy v oblasti výkonnosti FV systému - v PSMF

- 👁 v popisu ukazatelů výkonnosti FV systému není vysvětleno, co je cíl (např. 98% včas předložených ICSRs), nejsou popsány monitorovací metody (např. jakým způsobem se provádí kontrola kvality zpracování ICSRs)
- 👁 přehledy ukazatelů výkonnosti uvedené v příloze PSMF nejsou uvedeny přehledně (přílohy obsahují např. čtvrtletní reporty jednotlivých filiálek, nebo velmi podrobné přehledy za měsíc)

## Nálezy v oblasti výkonnosti FV systému – zjištěné kontrolou

 Neprovádí se nebo je nedostatečná kontrola kvality zpracování hlášení podezření na NÚ

*pozn.: používání ukazatelů výkonnosti není povinné (IR 520/2012, článek 9)*

## Nálezy v oblasti systémů kvality - v PSMF

- ☞ chybí nebo není dostatečný popis plánování auditů, např. nejsou uvedena kritéria pro zařazení subjektu do plánu auditů
- ☞ seznamy provedených auditů neobsahují informace o zjištěných nedostatcích, není uvedeno, do kdy budou splněna nápravná opatření
- ☞ plány auditů nezahrnují audity smluvních partnerů

## Nálezy v oblasti systémů kvality – zjištěné kontrolou

- 👁 není vedena nebo není dostatečná evidence (např. zastupování QPPV/lokální kontaktní osoby pro FV, školení, monitorování literatury)
- 👁 nejsou školeni smluvní partneři (např. lékaři zodpovídající dotazy, nominované lokální kvalifikované osoby pro FV)
- 👁 nejsou prováděny audity
- 👁 nejsou prováděny audity lokálních smluvních partnerů

## Nálezy v oblasti systémů kvality – zjištěné kontrolou

- 👁️ audit provádí osoba, která je součástí FV systému společnosti (tzn. účastní se některých FV činností)
- 👁️ příliš dlouhá doba mezi auditem a finální zprávou z auditu (např. finální zpráva z auditu je datovaná rok po provedení auditu), následně nápravná opatření nejsou provedena třeba i rok a půl po provedeném auditu

## Nálezy obecné - v PSMF

- 👁 PSMF není aktuální (např. seznam LP)
- 👁 část hlavní části PSMF nebo některé přílohy nejsou v angličtině
- 👁 seznamy v přílohách nemají požadovaný obsah (např. seznam LP neobsahuje obchodní název, registrační číslo, členský stát EU, ve kterém je LP registrovaný)
- 👁 logbook chybí nebo není dostatečně podrobný (nejsou popsány provedené změny)

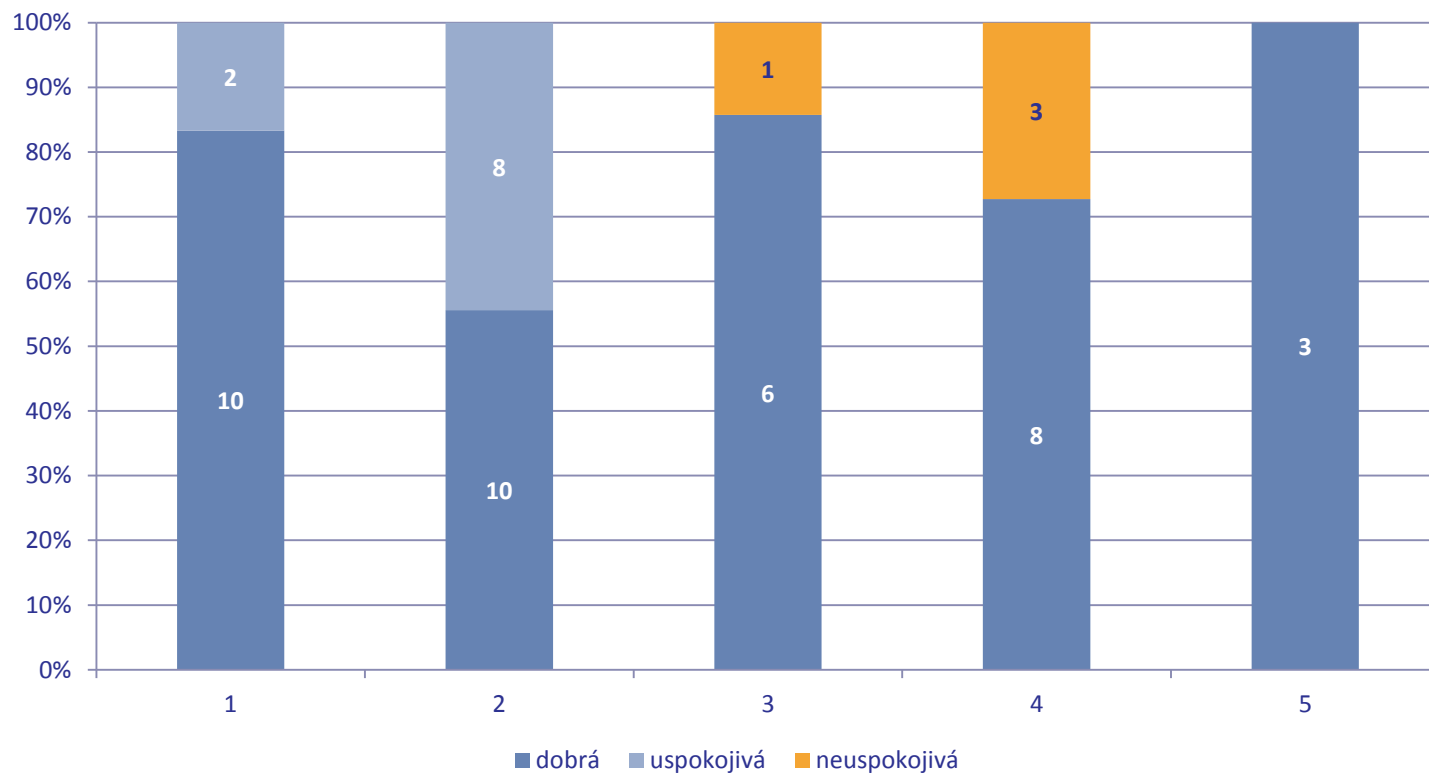
## Nálezy obecné - zjištěné kontrolou

- 👁 nejsou udržovány aktuální texty doprovázející přípravek (SPC, PIL)
- 👁 DDPS, který je stále součástí registrační dokumentace u některých LP MAHa, není aktuální (MAH má zavedený PSMF)

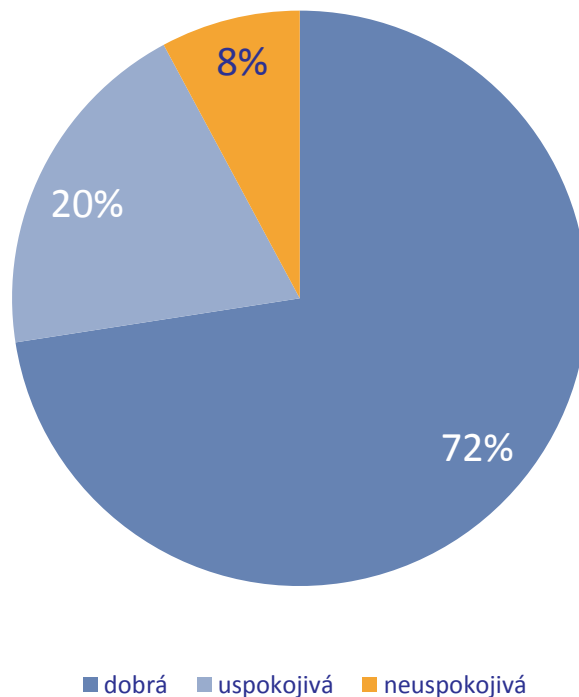
## Úroveň FV systému - přehled

| rok  | Úroveň FV systému |            |              |
|------|-------------------|------------|--------------|
|      | dobrá             | uspokojivá | neuspokojivá |
| 2011 | 10                | 2          | 0            |
| 2012 | 10                | 8          | 0            |
| 2013 | 6                 | 0          | 1            |
| 2014 | 8                 | 0          | 3            |
| 2015 | 3                 | 0          | 0            |

# Úroveň FV systému - přehled



# Úroveň FV systému – celkový přehled





## Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)