



# FARMAKOVIGILANČNÍ INSPEKCE: PŘEHLED A ČASTÉ NEDOSTATKY

Zuzana Chomátová

## Farmakovigilanční inspekce – právní základ

- 🌀 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 1235/2010
- 🌀 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/84/EU
- 🌀 Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. ve znění pozdějších předpisů
- 🌀 Zákon č. 255/2012 Sb., o kontrole (kontrolní řád), ve znění pozdějších předpisů
- 🌀 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 (i u smluvních partnerů MAH)
- dozorčí úřad pro MAH, kteří mají PSMF uložený na území České republiky
  - SÚKL provádí FV inspekce pro CAP (program inspekcí EMA)
- 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

- vždy v místě PSMF

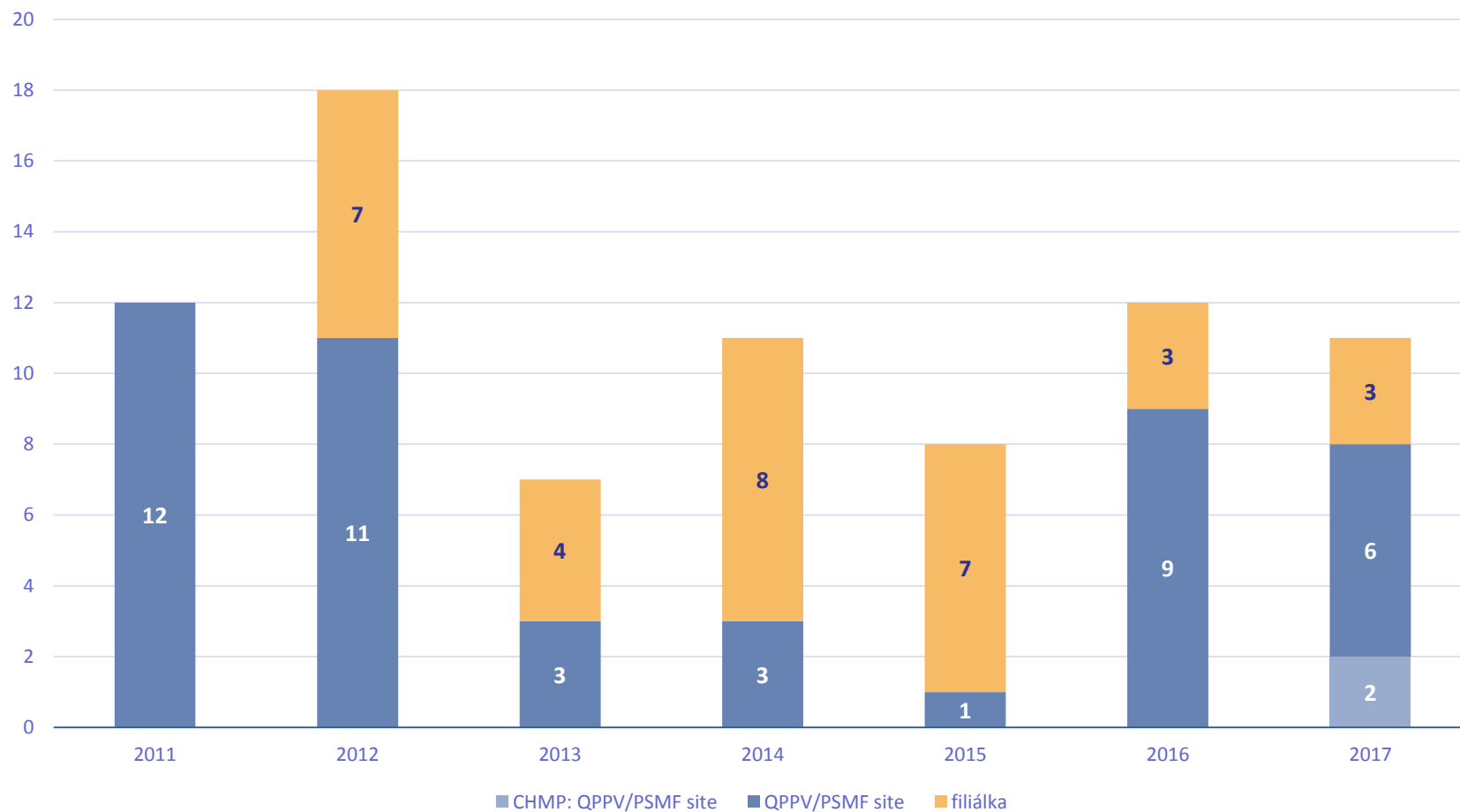
– plánování na základě kritérií a případně rizik

- rizika identifikovaná na základě informací od MAH dle PHV-6, od FV hodnotitelů a datamanažerů
- v místě PSMF / filiálka / smluvní partner

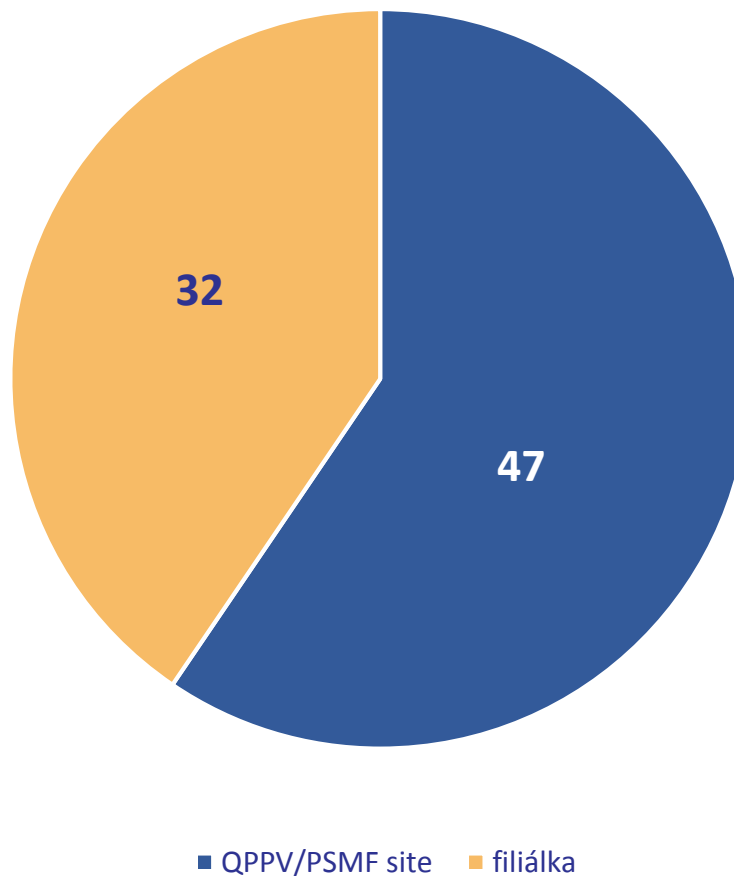
# Přehled FV inspekcí v ČR

rok	počet provedených FV inspekcí			
	celkem	CHMP: QPPV/PSMF site	QPPV/PSMF site	filiálka
2011	12	0	12	0
2012	18	0	11	7
2013	7	0	3	4
2014	11	0	3	8
2015	8	0	1	7
2016	12	0	9	3
2017 (plán)	11	2	6	3

# Přehled FV inspekcí v ČR

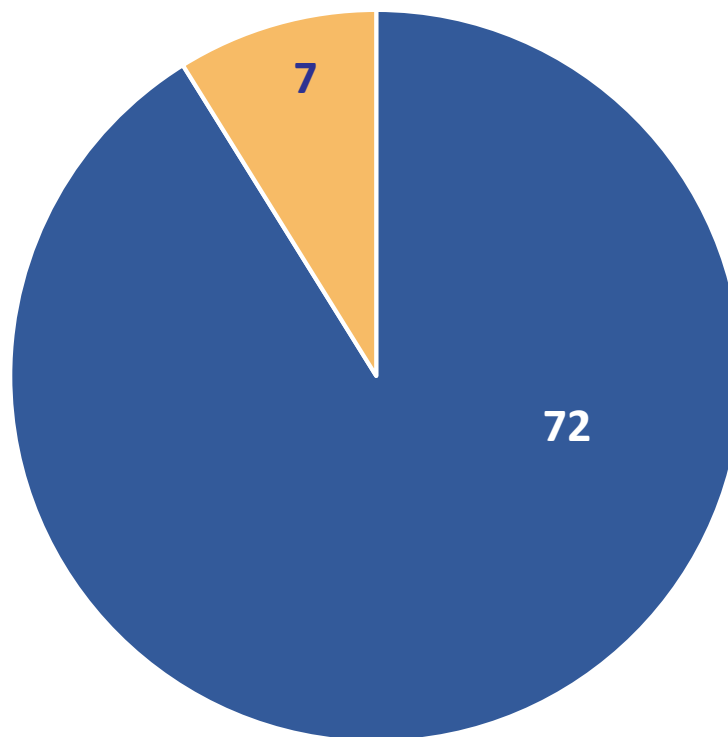


## Přehled FV inspekcí v ČR – dle místa (2011-2017)



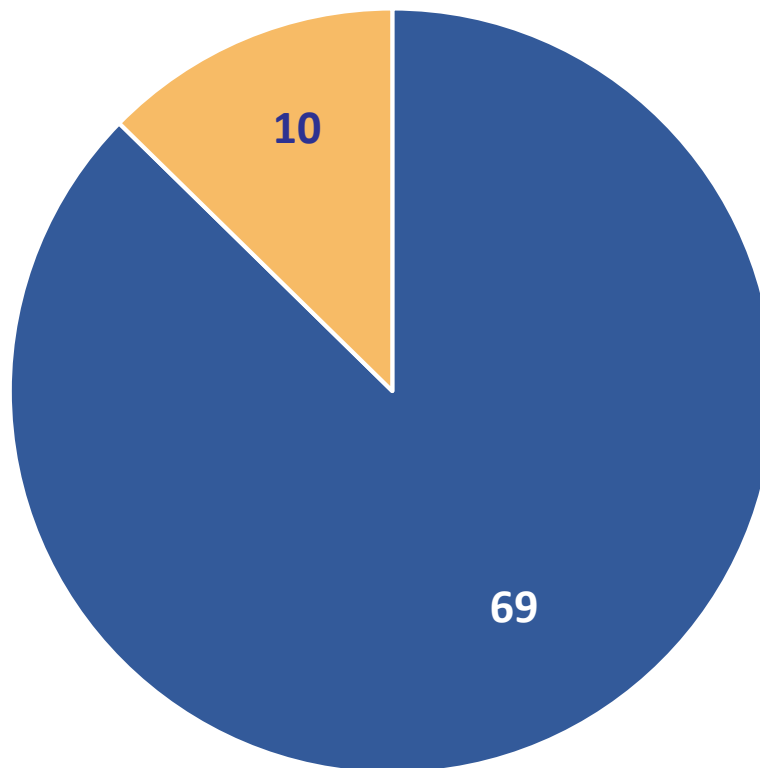


# Přehled FV inspekcí v ČR – dle typu (2011-2017)



■ úvodní ■ re-inspekce

## Přehled FV inspekcí v ČR – dle žadatele (2011-2017)

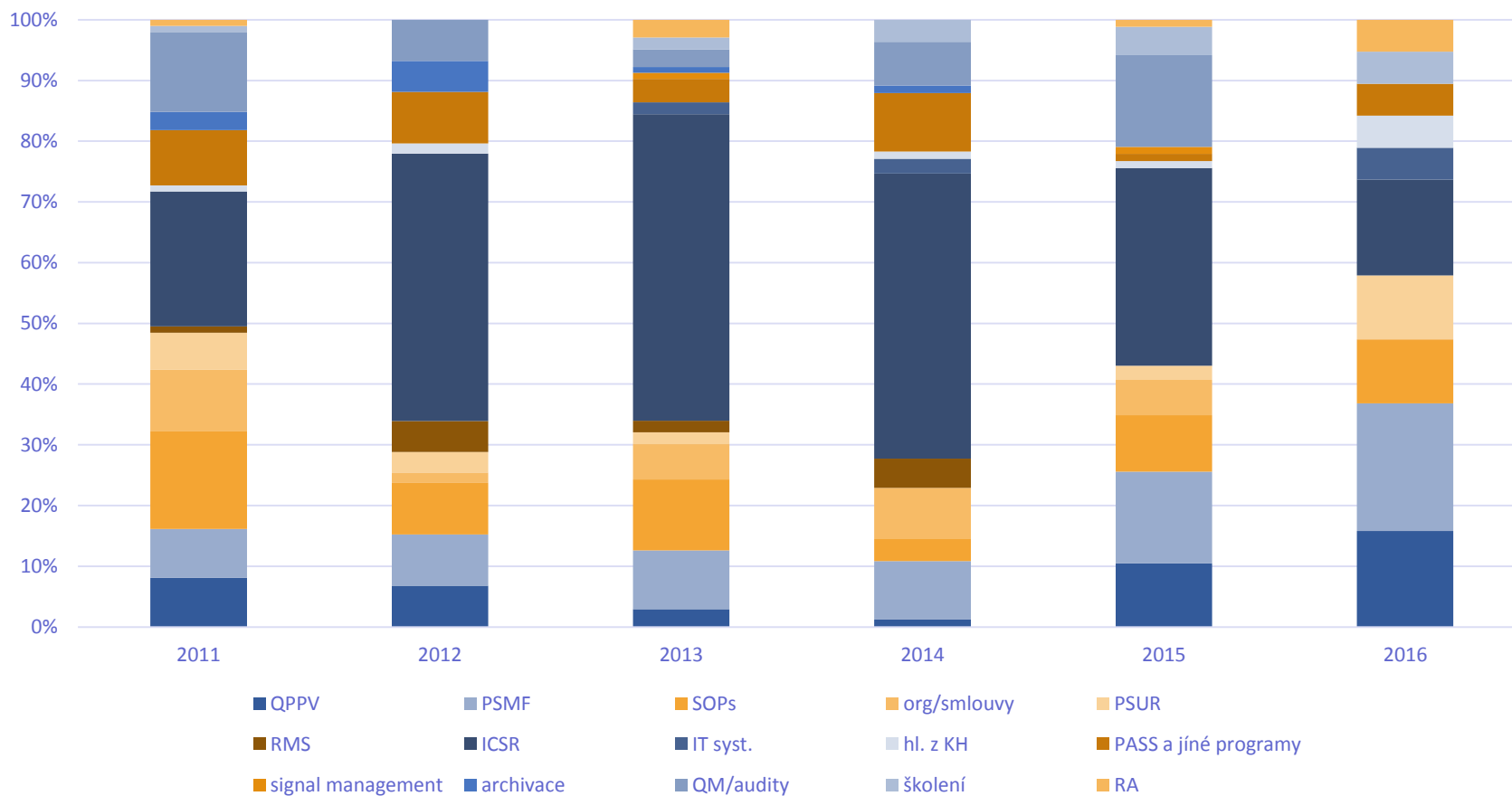


■ národní ■ CAP program

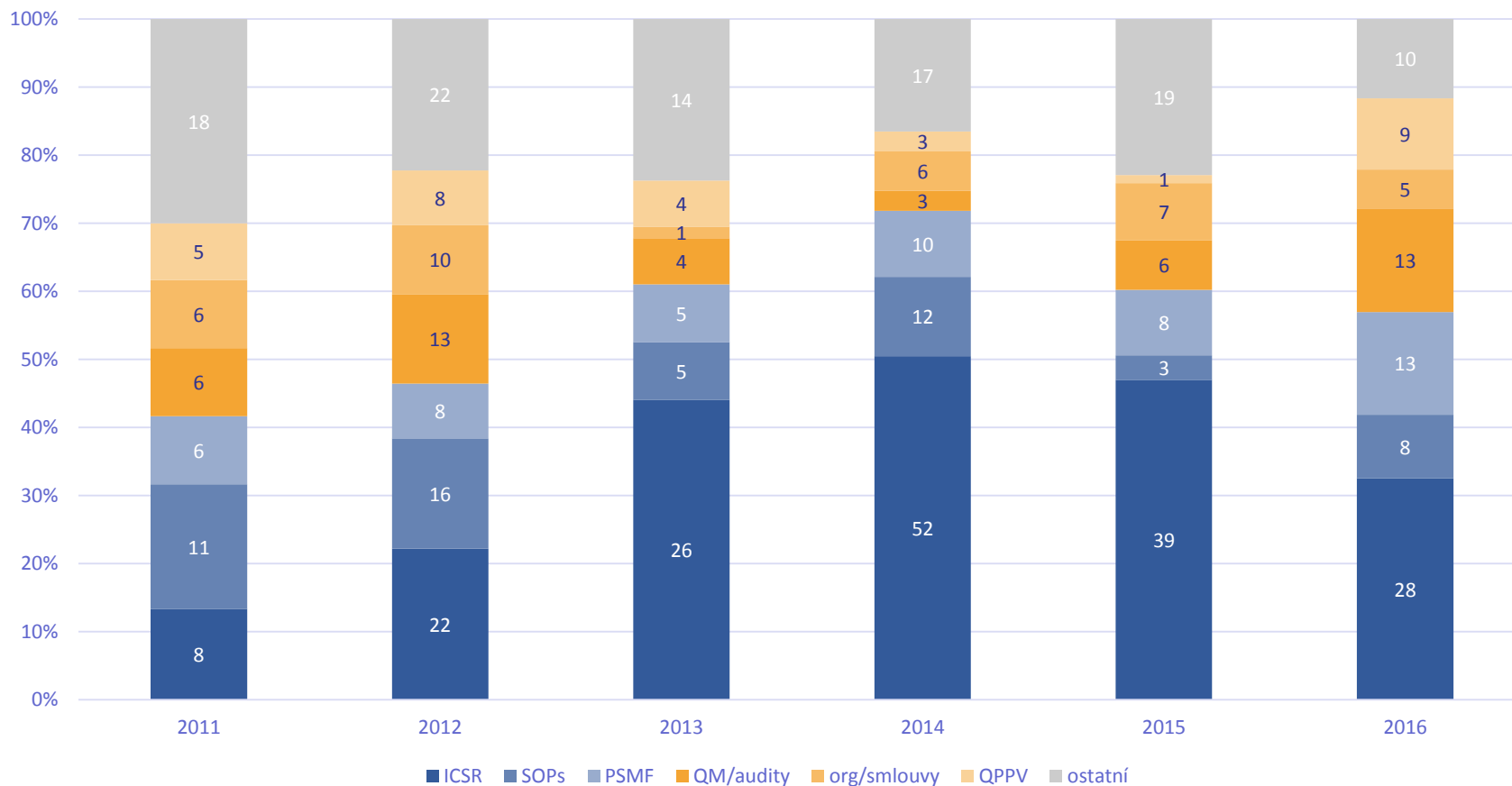
## Farmakovigilanční inspekce – klasifikace nedostatků

- 👁️ 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, bezpečnost nebo blaha pacientů,
- 👁️ doporučení: pozorování inspektorů vede k návrhu, jak zlepšit kvalitu nebo snížit možnost pochybení, které by mohlo v budoucnu nastat

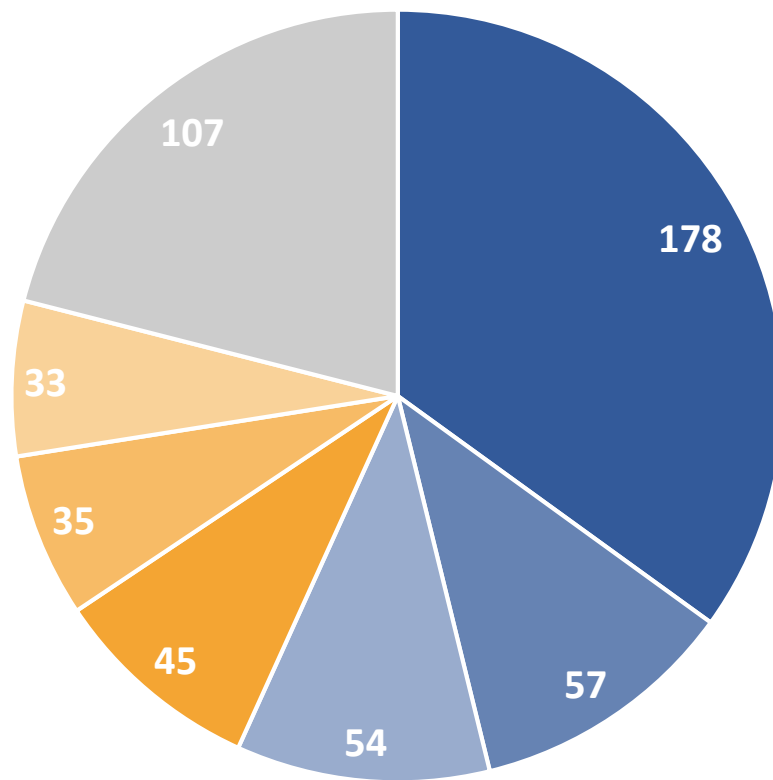
# Přehled nedostatků – dle oblastí FV systému



# Přehled nedostatků – dle oblastí FV systému

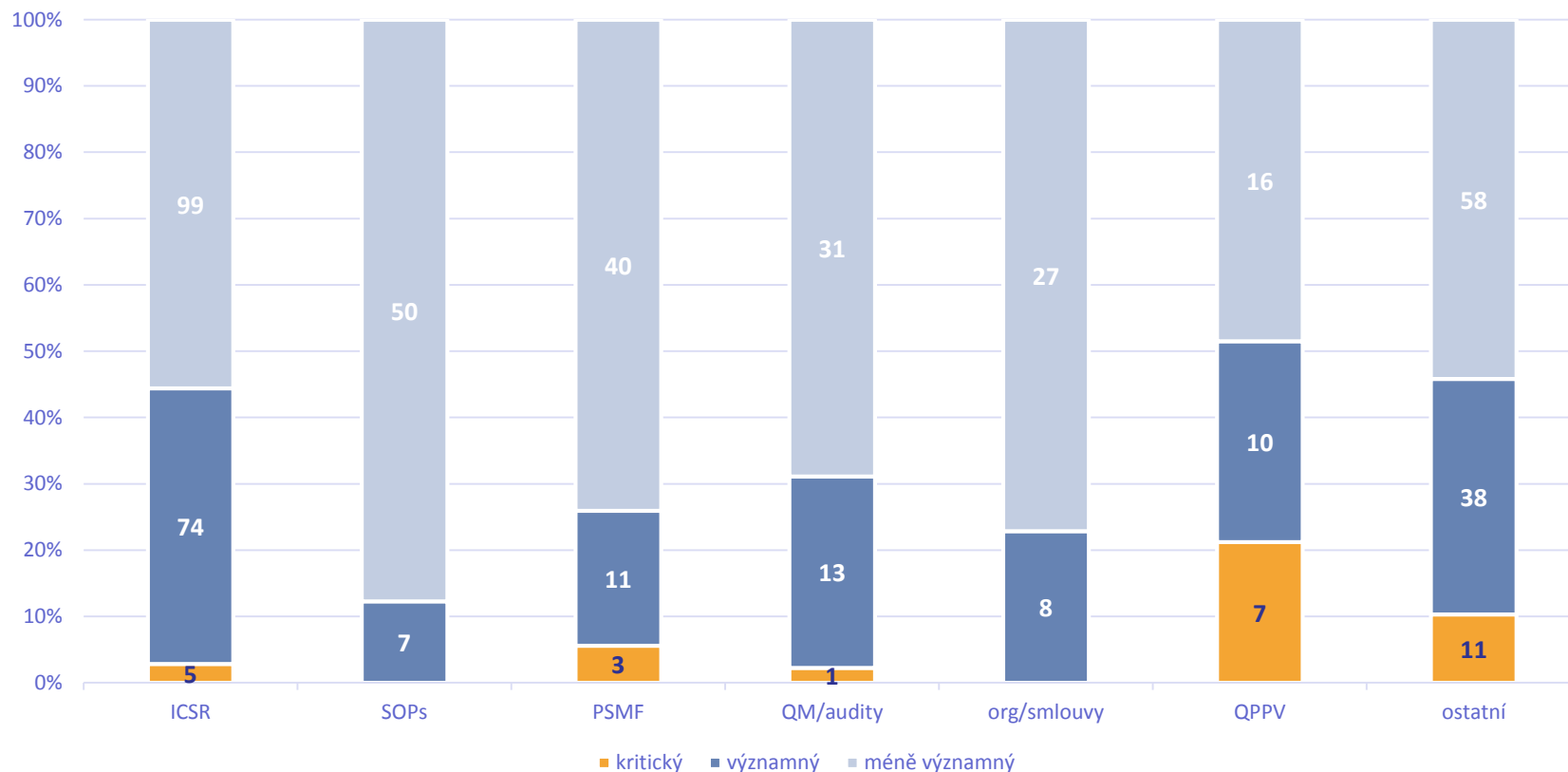


# Přehled nedostatků – dle oblastí FV systému (2011–2017)



■ ICSR ■ SOPS ■ SPMF ■ QM/audity ■ org/smlouvy ■ QPPV ■ ostatní

# Přehled závažnosti nedostatků – dle oblastí FV systému (2011–2017)



## Kritické nedostatky

- 👁️ QPPV nemá dohled nad FV systémem, nejasné odpovědnosti, není zajištěno zastupování
- 👁️ PSMF není registrovaný v databázi podle čl.57, není zaveden do registrační dokumentace
- 👁️ MAH není registrovaný v EudraVigilance
- 👁️ nepředložené ICSR, které splňují expediční kritéria
- 👁️ nepředložené PSUR nebo nebyla podána harmonizační změna
- 👁️ není systém pro školení pracovníků/partnerů ohledně FV povinností
- 👁️ texty doprovázející přípravek nejsou udržovány aktuální



## Nedostatky v oblasti zpracování ISCRs

- 👁 MAH není registrovaný pro elektronickou výměnu hlášení s EMA/s MS, které vyžadují hlášení
- 👁 na SÚKL nejsou posílány aktualizované PHV-4 registrační formuláře
- 👁 ISCRs, která splňují expediční kritéria, nebyla hlášena SÚKL/příslušné NA (*hodnocení závažnosti nedostatku záleží na počtu a okolnostech*)
- 👁 monitoring literatury
  - neprovádí se nebo chybí evidence
  - nezachycené články nebo nesprávně vyhodnocené

## Nedostatky v oblasti zpracování ISCRs

### nízká kvalita zpracování hlášení

- informace nejsou zadané 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

## Nedostatky v oblasti zpracování ISCRs

- 👁 nesprávně určený Case Report Type (hlášení spontánní vs. ze studie ostatní, často v případě hlášení z klinických studií, kde MAH není sponzor)
- 👁 hlášení ze studií bez vyhodnocené kauzality
- 👁 jsou hlášeny případy z klinických intervenčních studií, které nesplňují definici pro SUSAR

## Nedostatky v oblasti písemných postupů (SOP)

- 👁 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
- 👁 termíny pro předávání bezpečnostních informací nejsou konzistentní s nastavenými termíny ve smlouvách s partnery
- 👁 písemné postupy nejsou aktuální (vzhledem k např. nové FV legislativě)

## Nedostatky v oblasti PSMF

- 👁️ formát – měl by být modulární (viz GVP II), řízený dokument
- 👁️ obsah nedostatečný – zřejmě stále není jasné, co uvádět v přílohách, rozsah informací a jak informace prezentovat
- 👁️ proces pro udržování PSMF – není nastaven → PSMF není aktuální nebo informace nejsou správně (např. filiálky nebývají zapojeny do kontroly)

## Nedostatky v oblasti PSMF

### chybí

- informace o zástupci QPPV, kontaktní lékařsky vzdělané osobě
- zdroje dat (chybí lokální partneři, lokální studie, programy atd.) → partneři, kteří chybí v PSMF nemusí být zahrnuti od strategie auditů!
- popis lokálních činností nebo činností, které zajišťuje partner
- informace o IT systémech
- 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)

## Nedostatky v oblasti PSMF

- 👁️ přehledy ukazatelů výkonnosti nejsou prezentovány přehledně
- 👁️ chybí nebo není dostatečný popis plánování auditů
- 👁️ seznamy provedených auditů neobsahují informace o zjištěných nedostatcích, není uvedeno, do kdy budou splněna nápravná opatření
- 👁️ plány auditů nezahrnují audity smluvních partnerů (spíš nedostatek z oblasti QM)

## Nedostatky v oblasti systému jakosti / auditů

- 👁 není vedena nebo není dostatečná evidence
- 👁 nejsou školeni smluvní partneři
- 👁 nejsou prováděny audity / audity lokálních smluvních partnerů
- 👁 audity 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



## Nedostatky v oblasti organizace / smluvních partnerů

- 👁️ smlouvy se smluvními partnery nejsou aktuální (např. seznam LP, případně nejsou zohledněny změny legislativy)
- 👁️ ke smlouvám s partnery není vypracován farmakovigilanční dodatek → není zajištěn sběr dat

## Nedostatky v oblasti QPPV / lokální FV osoby

- 👁️ QPPV nemá dohled nad systémem
- 👁️ QPPV nedostává relevantní informace od MAH (zdroje, partneři, podané změny registrace)
- 👁️ QPPV není kvalifikovaná dostatečně
- 👁️ 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.

## Nedostatky v ostatních oblastech

- 👁 FV databáze neumožňuje dodržovat platné ICH E2B R2 standardy
- 👁 neprovádí se nebo je nedostatečná kontrola kvality zpracování hlášení podezření na NÚ
- 👁 RMP nejsou vypracované / aktualizované, přestože přípravek má edukační materiály nebo je prováděna bezpečnostní studie
- 👁 RMM (edukační materiály, informační dopis pro zdravotnické pracovníky)
  - není evidence, zda byly distribuovány nebo distribuce neschválených materiálů (pozor! – pokyny PHV-7 a PHV-8)
  - pokud přípravek má černý trojúhelník – pozor na jeho velikost v edukačních materiálech

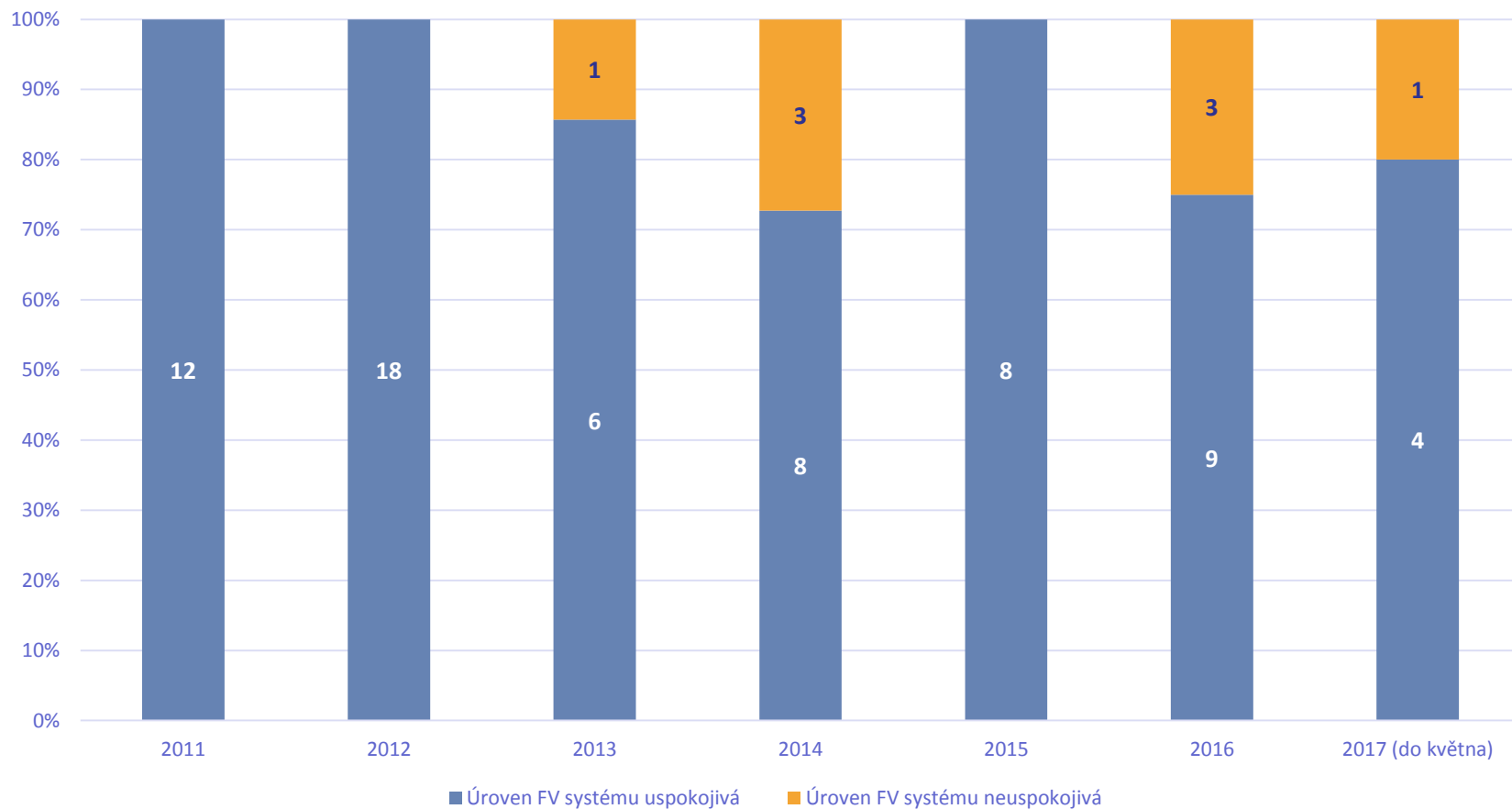
## Nedostatky v ostatních oblastech

- 👁 nepředložené PSUR nebo špatná kvalita
- 👁 nejsou udržovány aktuální texty doprovázející přípravek (SPC, PIL)
- 👁 databáze podle čl.57
  - přípravky nejsou zadány nebo nejsou zadány všechny
  - po převodu registrace není uveden aktuální MAH
  - identifikační čísla PSMF – MFL čísla – chybně uvedena nebo více MFL čísel pro jeden FV systém
  - není uveden název MAHa nebo všechny kontaktní údaje QPPV

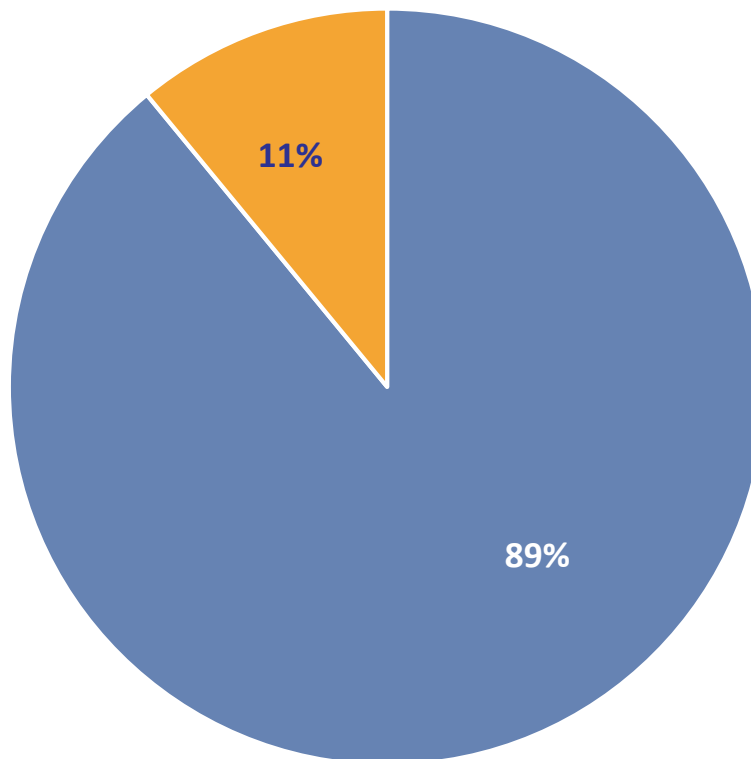
## Úroveň FV systému - přehled

rok	Úroveň FV systému	
	uspokojivá	neuspokojivá
2011	12	0
2012	18	0
2013	6	1
2014	8	3
2015	8	0
2016	9	3
2017 (do května)	4	1

# Úroveň FV systému - přehled



# Úroveň FV systému – celkový přehled



■ uspokojivá ■ neuspokojivá



**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)