

NÁLEZY FV INSPEKČÍ 2020–2021

Mgr. Anna Holubová

Seminář Aktuality ve farmakovigilanci, SÚKL


Seznam zkratek

EV	EudraVigilance
FV	Farmakovigilance, farmakovigilanční
GVP	Good Pharmacovigilance Practices, Správná farmakovigilanční praxe
HCP	Healthcare professional, zdravotnický pracovník
ICSR	Individual Case Safety Report (hlášení podezření na nežádoucí účinek)
MAH	Držitel rozhodnutí o registraci
MLM	EMA Medical Literature Monitoring
PSMF	Základní dokument farmakovigilančního systému
PSUR	Periodic Safety Update Report (periodická zpráva o bezpečnosti)
PSUSA	PSUR single assessment
QPPV	Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci
SDEA	Safety Data Exchange Agreement
SOP	Standardní operační postup
WWUID	Worldwide Unique Case Identification number
XEVMPD	Extended EudraVigilance medicinal product dictionary

Přehled inspekcí 2020-07 až 2021-06

MAH	Type of inspection	Critical finding	Major finding
MAH 1	QPPV / PSMF site	0	4
MAH 2	QPPV / PSMF site	0	0
MAH 3	QPPV / PSMF site	0	2
MAH 4	QPPV / PSMF site	0	2
MAH 5	Lokální zastoupení	0	3
MAH 6	QPPV / PSMF site	3	5
MAH 7	Lokální zastoupení	0	3
MAH 8	Lokální zastoupení	0	3
MAH 9	Lokální zastoupení	0	0
MAH 10	Lokální zastoupení	0	0
MAH 11	QPPV / PSMF site	0	1
MAH12	QPPV / PSMF site	3	8
Total		6	31

Kritické nedostatky

 **Kritický nedostatek (critical, CR):** nedostatek ve farmakovigilančním systému, postupech a procesech, který poškozuje práva, bezpečnost a zdraví pacientů nebo který představuje potenciální riziko pro zdraví veřejnosti nebo který představuje vážné porušení platných právních předpisů a pokynů

Kritický nedostatek 1 a 2

QPPV nemá dostatečný dohled nad farmakovigilančním systémem.

- 👁️ QPPV nemá dohled nad farmakovigilančními aktivitami prováděnými držitelem mimo EU
- 👁️ Není jasně stanoveno, jaké farmakovigilanční činnosti jsou delegovány na externí společnost; u některých činností, které jsou s externím partnerem zajištěny smluvně, nejsou dodržovány termíny uvedené ve smlouvě
- 👁️ Se smluvními partnery nejsou prováděny rutinní rekongilace
- 👁️ QPPV nemá dostatečný přehled o prováděných farmakovigilančních činnostech a během kontroly nebyla schopna odpovědět na základní farmakovigilanční otázky, nebo byla dodaná odpověď v rozporu se skutečností

Kritický nedostatek 1 a 2

QPPV nemá dostatečný dohled nad farmakovigilančním systémem

- QPPV nepředložila záznamy či důkazy o prováděných farmakovigilančních aktivitách
- QPPV nemá přehled o aktuálních požadavcích na farmakovigilanční systém
- Chybně zadaný právní základ léčivého přípravku v xEVMPD
- Nedostatečná komunikace QPPV s autoritami

Kritický nedostatek 3 a 4

Neaktualizované PSMF a další dokumenty tykající se FV

- 🕒 Dokumenty FV systému předložené držitelem jsou neaktualizované a neodpovídají existujícímu FV systému držitele
- 🕒 Obsah PSMF neodpovídá legislativním požadavkům
- 🕒 Předložená verze PSMF je z roku 2017, stejně tak i jeho přílohy. Nejsou v něm tedy popsány změny od roku 2017, které objektivně nastaly. Zároveň nejsou popsány některé změny FV systému, ke kterým došlo od předchozí verze PSMF z roku 2013
- 🕒 PSMF obsahuje mnoho citací legislativy, případně obecných informací o tom, co by mělo PSMF obsahovat; konkrétní údaje pro daného držitele však chybí

Kritický nedostatek 3 a 4

Neaktualizované PSMF a další dokumenty týkající se FV

- 👁 V Annexu C mají být uvedeny kontaktní údaje pro subjekty zodpovědné za poskytování bezpečnostních informací pro přípravky daného farmakovigilančního systému. Takovými subjekty vzhledem k držiteli nejsou regulační orgány nebo veřejné informační kanály
- 👁 V PSMF je nesprávně popsán systém hlášení ICSR
- 👁 Organizační struktura je v PSMF zobrazena v jiném než anglickém jazyce
- 👁 Proces pro udržování aktuálního PSMF není nastaven, jednotlivé úpravy PSMF nejsou značeny verzováním.
- 👁 V PSMF chybí popis kritických farmakovigilančních procesů
- 👁 V Annexu H nejsou přípravky registrované mimo EU

Kritický nedostatek 5

Není prováděn pravidelný audit farmakovigilančního systému

- 👁️ Z předložených dokumentů není jasné, s jakou periodou by měly být prováděny externí audity, v SOP i v PSMF jsou různé údaje
- 👁️ MAH má uvedeno, že farmakovigilanční audit bude prováděn QPPV nebo externím partnerem, zajišťujícím některé farmakovigilanční činnosti. U FV auditu je třeba zaručit zejména nezávislost auditora. QPPV nebo externí partner, na kterého je delegována část farmakovigilančních činností, nemůže být považován za nezávislého auditora
- 👁️ Poslední audit FV systému byl proveden před osmi lety QPPV

Kritický nedostatek 5

Není prováděn pravidelný audit farmakovigilančního systému


- 👁 V SOP držitel uvádí, že interní ani externí audit nemusí být proveden, pokud v daném časovém období proběhl audit licenčním partnerem nebo inspekce autority. Taková to záměna auditu farmakovigilančního systému držitele nemá oporu v legislativě, držitel se z povinnosti pravidelného auditu FV systému vyvázat nemůže
- 👁 V posledních osmi letech neproběhl žádný audit dodavatelů

Kritický nedostatek 6

Neprovedená nápravná a preventivní opatření k nálezům z předchozí kontroly

- ☞ Držitel v několika případech neprovedl, případně provedl pouze částečně nápravná a/nebo preventivní opatření k nálezům z předchozí kontroly farmakovigilančního systému

Významné nedostatky

 **Významný nedostatek (major, MA):** nedostatek ve farmakovigilančním systému, postupech a procesech, který by mohl nepříznivě ovlivnit práva, bezpečnost a zdraví pacientů nebo který by mohl představovat riziko pro zdraví veřejnosti nebo který představuje porušení platných právních předpisů a pokynů

Významné nedostatky – předkládání PSUR

Opakovaně nebyl předložen PSUR

☞ u přípravku držitele byl chybně uveden právní základ registrace tudíž systém XEVMPD nezaslal automatické upozornění na blížící se lhůtu pro předložení PSUR

PSUR byl podán nesprávně na SÚKL ačkoliv látka držitele je zařazena do hodnocení PSUSA

☞ MAH byl upozorněn zástupcem SÚKL prostřednictvím emailu QPPV na chybné podání, na tento e-mail QPPV nereagovala. Důvodem nemožnosti podání PSURu v rámci PSUSA bylo nesprávně zadání právního základu v xEVMPD

Významné nedostatky – seznamy přípravků

Seznam přípravků předložený inspektorům obsahuje řadu chyb

👁 seznam přípravků se neshoduje s Annex H1 nebo s údaji v XEVMPD

Annex H1 PSMF obsahuje chyby

👁 Annex H1 obsahuje přípravky, které již nemají platnou registraci, obsahuje duplicitní informace nebo v něm naopak přípravky nebo informace o nich chybí

XEVMPD obsahuje chyby

👁 v XEVMPD nejsou uvedeny všechny přípravky držitele, zadané přípravky mají špatně uvedený právní základ registrace, chybějí některé informace o přípravcích/držiteli

Významné nedostatky – zpracování ICSR

Neprovedený follow-up

- 👁️ Například nebyl proveden follow-up u hlášení popisující závažné nežádoucí účinky po expozici LP v těhotenství

Chybně odeslaná hlášení do databáze EudraVigilance

- 👁️ Držitel odeslal do databáze EV hlášení neobsahující NÚ, ale pouze neúčinnost

Nezasílání mimoevropských ICSR

- 👁️ Držitel je povinen zajistit sběr dat o závažných nežádoucích účincích (z výrobního pohledu) stejných přípravků ze zemí mimo EU od partnerů, s nimiž je ve smluvním vztahu, v časové lhůtě 15 dní

Významné nedostatky – stahování hlášení z EudraVigilance

Nejsou stahována hlášení z autorit

- 👁️ Externí dodavatel zajišťující stahování z EV jedno hlášení přehlédl a druhé špatně vyhodnotil
- 👁️ Nejsou stahována nezávažná hlášení z regulačních autorit
- 👁️ V době kontroly na místě nejsou stažena některá závažná hlášení
- 👁️ Držitel stažené hlášení nenahrál do své databáze, protože v době, kdy se nežádoucí účinek stal, nebyl ještě držitelem podezřelého léčivého přípravku

Není staženo MLM hlášení

- 👁️ Není staženo MLM hlášení, ve kterém podezřelá účinná látka patří do portfolia držitele

Významné nedostatky – WWUID, vyžádaná tabulka ICSR

ICSR nejsou evidována též dle WWUID

- ☉ Držitel nezaznamenává ve své databázi WWUID pro hlášení vytvořená jinými držiteli nebo lékovými agenturami včetně EMA
- ☉ Z důvodu neevidování WWUID u všech hlášení ve své databázi není držitel schopen operativně reagovat na požadavky regulátorů ohledně ICSR s účinnou látkou registrovanou držitelem, ale vytvořených jinými držiteli nebo lékovými agenturami včetně EMA

Vysoká chybovost dat v tabulce ICSR

- ☉ V předložené tabulce ICSR, která měla obsahovat všechna hlášení NÚ v databázi držitele za období 2016 – 2020, inspektoři identifikovali vysokou chybovost předložených dat, která činí kontrolu dokumentace velmi obtížnou

Významné nedostatky – Migrace dat

Pozdní migrace dat od předchozího držitele

- ☉ K předání informací souvisejících s hlášením nežádoucích účinků došlo koncem roku 2019, samotný import dat (hlášení NÚ) do FV databáze však dle vyjádření QPPV nebyl prioritizován s vysvětlením, že jde o velmi malý počet hlášení NÚ a navíc dostupnost dat je dostatečná. Vyšší prioritu dostal import dat do databáze držitele po zahájení kontroly a migrace byla zahájena v prvním čtvrtletí 2021, import byl dokončen před kontrolou na místě
- ☉ Během videokonference bylo zjištěno, že dosud nebyla provedena detekce duplikátů hlášení v databázi držitele

Významné nedostatky – CAPA

- 🕒 Preventivní opatření řešící kritický nálezn předchozí kontroly není dodržováno
- 🕒 Pozdní splnění nápravných opatření z minulé kontroly

Významné nedostatky – vyžádané dokumenty

Nepředložení vyžádaných dokumentů

👁️ Držitel i po opakovaném upomínání nedodal vyžadované dokumenty.

Pozdní předložení vyžádaných dokumentů

👁️ Držitel dodal některé dokumenty se zpožděním, nebo až po opakované výzvě člena kontrolní skupiny

Významné nedostatky – písemné postupy

SOP pro FV neodpovídají současné legislativě

- 🕒 Postupy nebyly aktualizovány po změně GVP, obsahují informace o postupu zasílání hlášení ICSR národním autoritám, které již nejsou platné

Nepřesné písemné postupy

- 🕒 Popsané postupy neodpovídají ve skutečnosti prováděným činnostem

Činnosti nejsou dostatečně popsány

- 🕒 Písemné postupy obsahují pasáže, které se daného tématu netýkají, případně se netýkají držitele, ale neobsahují popis daného postupu

Významné nedostatky – farmakovigilanční školení

Neprovádění farmakovigilančního školení.

- ☉ Nejsou záznamy o školení lokální osoby ze země mimo EU ačkoliv smlouva s tímto partnerem školení předpokládá
- ☉ Během videokonference bylo uvedeno, že v minulosti neproběhlo farmakovigilanční školení vedoucího pracovníka společnosti
- ☉ Nejsou záznamy nebo neprobíhá školení partnerů zajišťující některé farmakovigilanční aktivity

Významné nedostatky – monitoring literatury

Monitoring globální literatury

- ☉ Není prováděn monitoring globální literatury ačkoliv v PSMF je uvedeno, že probíhá minimálně prohledávání PubMed jednou měsíčně

Významné nedostatky – monitoring literatury

Monitoring lokální literatury

- ☉ Nebyl předložen doklad o monitoringu lokální literatury v zemi mimo EU
- ☉ Nejsou dodržovány termíny dodání výsledků monitoringu sjednané ve smlouvě se společnostmi dodávající tuto službu
- ☉ Držitel nemá k dispozici seznam sledovaných časopisů české lokální literatury
- ☉ O provedeném monitoringu české lokální literatury není žádný záznam
- ☉ Monitoring lokální slovenské literatury provádí lokální osoba na Slovensku, QPPV je informována pouze o záchytu, resp. nezachycení klíčového slova, ale není jasné, jaké zdroje jsou prohledávány, seznam časopisů není k dispozici
- ☉ Nebyly zachyceny literární články lokální české literatury, které obsahují nežádoucí účinek spojený s užíváním účinné látky obsažené v LP držitele

Významné nedostatky – sběr bezpečnostních dat

Nedostatečný sběr bezpečnostních dat

- ☉ Držitel spolupracuje s několika zdravotnickými pracovníky (HCP), ačkoliv mělo proběhnout farmakovigilanční školení těchto pracovníků, neexistuje o něm doklad
- ☉ Držitel uvedl, že HCP s nimiž spolupracují, nemusejí držiteli zasílat bezpečnostní informace, protože mají povinnost hlásit nežádoucí účinky dle Zákona o léčivech. Povinností držitele je shromažďovat i podezření na nezávažné nežádoucí účinky, neúčinnost a speciální situace
- ☉ Vzhledem k přímému kontaktu s pacienty a smluvnímu vztahu s držitelem by tito HCP měli být uvedeni v PSMF jako zdroj bezpečnostních informací s povinností jejich předávání držiteli

Významné nedostatky – QPPV a deputy QPPV

Nedostatečný dohled QPPV nad FV systémem

- 👁️ QPPV při videokonferenci uvedla, že neví o spolupráci lokální pobočky držitele s HCP, QPPV nebyla zapojena do připomínkování smluv s partnery, neměla tedy možnost zajistit SDEA

Předávání agendy mezi QPPV a Deputy QPPV

- 👁️ Nejsou vedeny záznamy o předávání agendy mezi QPPV a Deputy QPPV kvůli zástupu (hand-over meeting)

Hlášení lokální osoby

- 👁️ Nebyla nahlášena lokální osoba na Slovensku (kontaktná osoba pre dohľad nad bezpečnosťou humánných liekov v Slovenskej republike)

Významné nedostatky – studie

Nedostatky managementu hlášení a archivace NÚ z marketingové studie

- 👁 V závěrečné zprávě ke studii bylo uvedeno, že nežádoucí účinky se vyskytly u 5 pacientů, přičemž byly průběžně hlášeny držiteli
- 👁 Inspektoři vyžádali zdrojovou dokumentaci k těmto hlášením, nicméně zdrojová dokumentace nebyla ze strany lokálního zastoupení nalezena
- 👁 Z výše uvedených NÚ nebyl držitelem vytvořen záznam ve FV databázi a hlášení nebyla odeslána do EudraVigilance

Užitečné odkazy

- 👁️ Zákon č. 255/2012 Sb. **Zákon o kontrole** (kontrolní řád)
<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2012-255>
- 👁️ Zákon č. 500/2004 Sb. **Zákon správní řád**
<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2004-500>
- 👁️ Zákon č. 378/2007 Sb. **Zákon o léčivech** a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)
<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>
- 👁️ **GVP** na stránkách EMA <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
- 👁️ Prováděcí **nařízení Komise (EU) č. 520/2012** ze dne 19. června 2012 **o výkonu farmakovigilančních činností**
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg_2012_520/reg_2012_520_cs.pdf



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