



LEGISLATIVNÍ ZÁKLAD FARMAKOVIGILANČNÍHO AUDITU A INSPEKCE

Mgr. Anna Raslová

17.03.2024

LEGISLATIVNÍ ZÁKLAD FARMAKOVIGILANČNÍHO AUDITU

- 🕒 Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále „**zákon o léčivech**“ nebo ZoL)
- 🕒 Directive 2001/83/EC (Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků), Directive 2010/84/EU amending Directive 2001/83/EC (dále např. „**evropská směrnice** 2001/83“)
- 🕒 Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 (Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012 ze dne 19. června 2012 o výkonu farmakovigilančních činností) (dále „**evropské prováděcí nařízení** 520/2012“)
- 🕒 GVP Module IV Pharmacovigilance audits

EVROPSKÉ PROVÁDĚCÍ NAŘÍZENÍ 520/2012

👁 Článek 13 odd 1

Audity založené na analýze rizika systému kvality **musí být prováděny v pravidelných časových intervalech**, aby byl zajištěn soulad systému s požadavky na systém kvality stanovenými v člancích 8, 10, 11 a 12 a aby bylo možné určit jeho efektivitu. **Uvedené audity provádějí jednotlivci, kteří se nijak nepodílejí na záležitostech a procesech, jež jsou předmětem auditu, ani za ně nenesou odpovědnost.**

Článek 17 odd 1

Audity založené na analýze rizika systému kvality musí být prováděny v **pravidelných časových intervalech** v souladu se společnou metodikou, aby byl zajištěn soulad systému s požadavky stanovenými v člancích 8, 14, 15 a 16 a jeho efektivita.

Zákon o léčivech

👁 § 90 odst. 7 zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech

Ústav provádí pravidelný audit farmakovigilančního systému České republiky a sděluje jeho výsledky Komisi každé 2 roky počínaje 21. září 2013. Ústav se v oblasti farmakovigilance řídí pokyny Komise a agentury⁹⁴).

👁 § 91 odst. 3 zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech – znění od 01.01.2024

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen provádět **pravidelný audit** svého farmakovigilančního systému. Pokud výsledky auditu nasvědčují tomu, že je třeba provést nápravná opatření, držitel rozhodnutí o registraci tyto výsledky spolu s plánem nápravných opatření zaznamená do základního dokumentu farmakovigilančního systému a nápravná opatření provede. Po provedení nápravných opatření je oprávněn tento záznam odstranit.

ZoL Přestupky

- 👁 § 105 odst. 5 písm. o) zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech
- 👁 Držitel rozhodnutí o registraci se dopustí přestupku tím, že: neprovozuje farmakovigilanční systém podle § 91 odst. 1 nebo v rozporu s § 91 odst. 3 **neprovede pravidelný audit farmakovigilančního systému nebo informace o zjištěních auditu nevloží do základního dokumentu farmakovigilančního systému (...)**

GVP Module IV Pharmacovigilance audits

Pokyn pro plánování a provádění farmakovigilančních auditů z GVP:

- 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 processes³.

- 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.**

Periodicita auditů

- 👁 kompetentní autority a EMA – povinnost auditu každé 2 roky
- 👁 Pro držitele není periodicita stanovena. Audity se plánují na základě vyhodnocení rizik. Doporučuje se však minimálně 3 roky pro Hlavní FV procesy nebo hlavní dodavatele FV služeb a 5 let pro ostatní FV audity

LEGISLATIVNÍ ZÁKLAD FARMAKOVIGILANČNÍ INSPEKCE

Česká legislativa

- ☞ Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále „**zákon o léčivech**“ nebo „ZoL“)
- ☞ Zákon č. 255/2012 Sb., o kontrole, ve znění pozdějších předpisů (dále „**kontrolní řád**“)
- ☞ vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků
- ☞ zákon č. 500/2004 Sb., o správním řízení (**správní řád**), ve znění pozdějších předpisů

Evropská legislativa

- ☞ Directive 2001/83/EC (Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků), Directive 2010/84/EU amending Directive 2001/83/EC (dále např. „evropská směrnice 2001/83“)
- ☞ Regulation (EC) No 726/2004 (Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004), EU Regulation 1235/10 amending Regulation (EC) No 726/2004 (dále např. „evropské nařízení 726/2004“)
- ☞ Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 (Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012 ze dne 19. června 2012 o výkonu farmakovigilančních činností) (dále „evropské prováděcí nařízení 520/2012“)

Good pharmacovigilance practices (dále „GVP“)

ZoL

👁 §13 odst. 2, písm. g)

Ústav v oblasti humánních léčiv kontroluje u ...držitelů rozhodnutí o registraci...
dodržování tohoto zákona.

👁 §101 odst. 4

Inspektoři jsou oprávněni kontrolovat dodržování tohoto zákona u ...držitelů
rozhodnutí o registraci... Dále inspektoři provádějí kontroly prostor, záznamů,
dokumentů a základního dokumentu farmakovigilančního systému držitelů
rozhodnutí o registraci nebo jakýchkoli subjektů, které držitel rozhodnutí
o registraci používá pro vykonávání činností stanovených v hlavě páté.

👁 §101 odst. 11

Kontrolu příslušný ústav provádí v souladu s pokyny Komise, pokud byly pro daný
druh kontroly vydány.

ZoL

👁 §100 odst. 2

Na základě žádosti příslušného úřadu členského státu Ústav... sdělí tomuto úřadu obsah protokolu z kontroly.

👁 §101 odst. 10

Jestliže Ústav kontrolou zjistí, že držitel rozhodnutí nedodrží farmakovigilanční systém popsáný v základním dokumentu farmakovigilančního systému a povinnosti stanovené v hlavě páté, upozorní na tyto nedostatky držitele rozhodnutí o registraci. Současně s tímto upozorněním Ústav informuje o zjištěných skutečnostech příslušné orgány ostatních členských států, agenturu a Komisi a přijme podle potřeby nezbytná opatření, včetně uplatnění sankcí.

Evropská legislativa

- ☞ Directive 2001/83/EC (Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků), Directive 2010/84/EU amending Directive 2001/83/EC (dále např. „evropská směrnice 2001/83“)
- ☞ Regulation (EC) No 726/2004 (Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004), EU Regulation 1235/10 amending Regulation (EC) No 726/2004 (dále např. „evropské nařízení 726/2004“)
- ☞ Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 (Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012 ze dne 19. června 2012 o výkonu farmakovigilančních činností) (dále „evropské prováděcí nařízení 520/2012“)
- ☞ Good pharmacovigilance practices (dále „GVP“)

Evropská směrnice 2001/83

👁 čl. 111, odst. 1

Příslušný orgán dotčeného členského státu ve spolupráci s agenturou zajistí, aby byly dodržovány právní požadavky na léčivé přípravky, a to inspekcemi, v případě potřeby i neohlášenými...

👁 čl. 111, odst. 1d

Inspekce mohou být rovněž prováděny u držitelů rozhodnutí o registraci a u zprostředkovatelů léčivých přípravků.

👁 čl. 111, odst. 1g písm. d)

Inspekce provádějí pověření zástupci příslušného orgánu, kteří jsou zmocněni provádět inspekce prostor, evidence, dokumentace a základního dokumentu farmakovigilančního systému držitelů rozhodnutí o registraci nebo jakýchkoli podniků, které držitel rozhodnutí o registraci využívá pro výkon činností popsaných v hlavě IX.

Evropské nařízení 726/2004

👁️ čl. 19, odst. 1 a 2

👁️ Orgány dozoru jsou příslušné jménem Společenství ověřovat, zda držitel rozhodnutí o registraci humánního léčivého přípravku nebo výrobce či dovozce usazený ve Společenství plní požadavky stanovené v hlavě IV, IX a XI směrnice 2001/83/ES.

👁️ čl. 17, odst. 1

Žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za správnost předložených dokumentů a údajů.

Evropské prováděcí nařízení č. 520/2012

Informace obsažené v základním dokumentu farmakovigilančního systému by měly být uchovávány tak, aby zohledňovaly veškeré provedené změny, a příslušným vnitrostátním orgánům by měla být zajištěna jeho snadná přístupnost a dostupnost pro účely inspekce.

👁️ čl. 15, odst. 1f

Příslušné vnitrostátní orgány a agentura stanoví zvláštní postupy a procesy, jejichž cílem je dosáhnout všech těchto cílů: provádět inspekce a předregistrační inspekce.

👁️ čl.7, odst.3

Základní dokument farmakovigilančního systému musí být pro účely inspekce kdykoli a neprodleně k dispozici na místě, kde je uchováván.

Good pharmacovigilance practices (GVP)

- 👁 GVP Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems
- 👁 GVP module II – Pharmacovigilance system master file
- 👁 GVP Module III – Pharmacovigilance inspections

GVP Module I Pharmacovigilance systems and their quality systems

👁 I.C.1.3. Role of the qualified person responsible for pharmacovigilance in the EU

In relation to the medicinal products covered by the pharmacovigilance system, specific additional responsibilities of the QPPV should include: acting as a single pharmacovigilance contact point for the competent authorities in Member States and the Agency on a 24-hour basis and **also as a contact point for pharmacovigilance inspections.**

👁 I.C.1.5. Quality system requirements for pharmacovigilance tasks subcontracted by the marketing authorisation holder

When subcontracting tasks to another organisation, the marketing authorisation holder shall draw up subcontracts... **The other organisation may be subject to inspection** at the discretion of the competent or supervisory authority in the relevant Member State

👁 I.C.2.1. Role of the competent authorities in Member States

Competent authorities in Member States are responsible for pharmacovigilance inspections of organisations in their territory in relation to medicinal products. This is independent of the route of marketing authorisation as well as which competent authority granted the marketing authorisation for the respective medicinal product (see Module III).

GVP Module II – Pharmacovigilance system master file

Co není nutné uvádět přímo v PSMF, musí být přístupné na vyžádání například:

👁 II.B.4.2. PSMF section on the organisational structure of the marketing authorisation holder

Individual contractual agreements shall be made available at the request of national competent authorities and the Agency or **during inspection** and audit and the list provided in the Annexes (see II.B.4.8.).

GVP Module III – Pharmacovigilance inspections

This Module contains guidance on the planning, conduct, reporting and follow-up of pharmacovigilance inspections in the EU and outlines the role of the different parties involved.

👁 III.A. Introduction

The objectives of pharmacovigilance inspections are:

- to determine that the marketing authorisation holder has personnel, systems and facilities in place to meet their pharmacovigilance obligations;
- to identify, record and address non-compliance which may pose a risk to public health;
- to use the inspection results as a basis for enforcement action, where considered necessary.

Pharmacovigilance inspection procedures

- 👁 Vzhledem k tomu co uvádí GVP modul III, by měly být FV inspekce plánovány a prováděny koordinovaně. Proto byly vytvořeny Union procedures k jednotlivým úkonům inspekce. Od členských států je pak očekáváno že je použijí jako základ pro své SOPs
- 👁 Union procedures jsou platné pro všechny typy FV inspekcí jak pro evropské tzv. CHMP vyžádané, tak pro inspekce národní.

Odkazy

GVP

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices>

Pharmacovigilance inspection procedures

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/compliance-marketing-authorisation/pharmacovigilance-inspections-veterinary-medicines/pharmacovigilance-inspection-procedures-human>



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz