



Farmakovigilanční inspekce, nejčastější nálezy

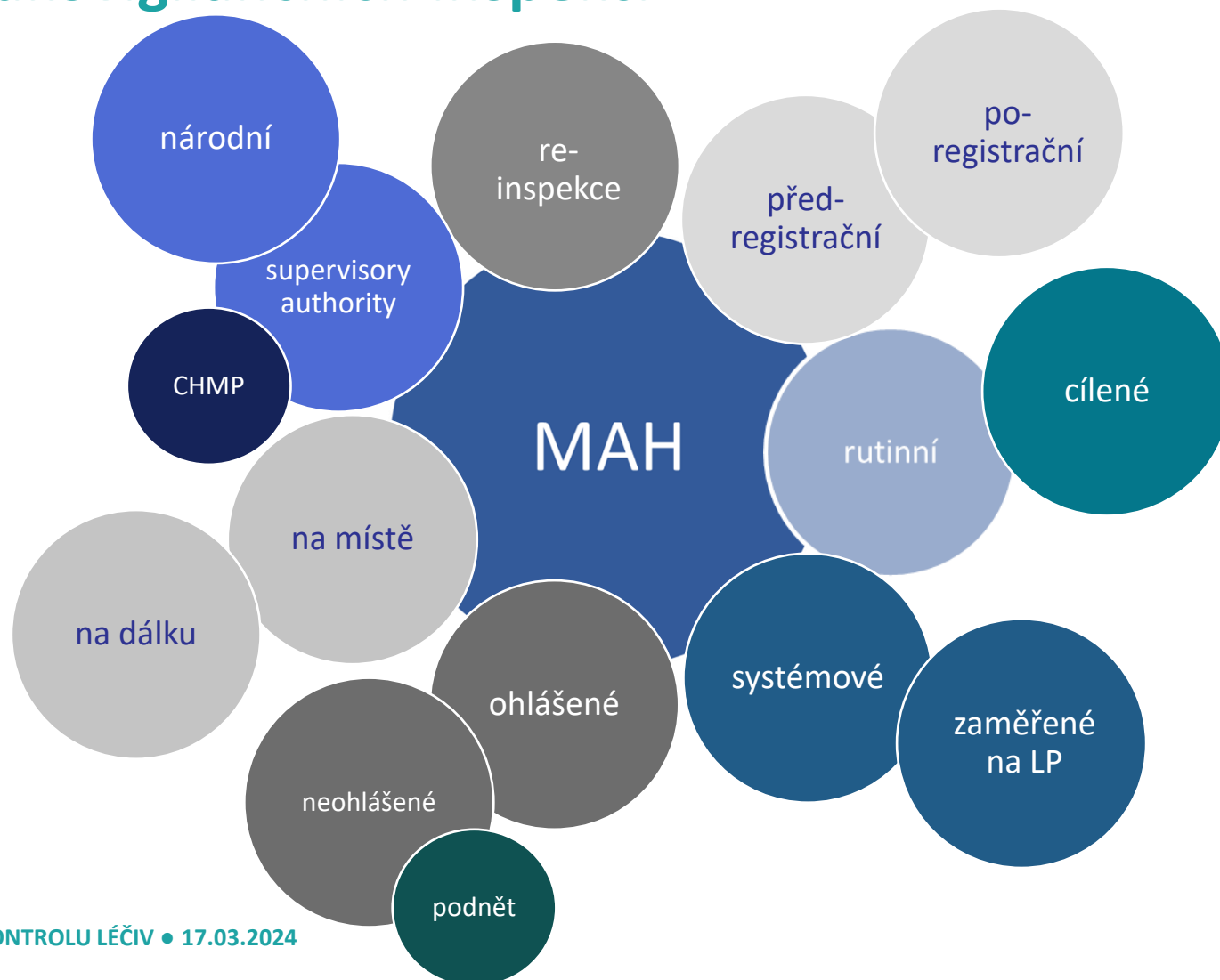
Mgr. Anna Raslová

17.03.2024

Obsah prezentace

- 👁 Typy farmakovigilančních inspekcí
- 👁 Plánování farmakovigilančních inspekcí
- 👁 Průběh farmakovigilanční inspekce – legislativa
- 👁 Průběh farmakovigilanční inspekce v praxi
- 👁 Nejčastější nedostatky
- 👁 Přestupky, správní delikty, sankce inspekci
- 👁 Přehled FV inspekcí v ČR

Typy farmakovigilančních inspekcí



Typy farmakovigilančních inspekcí

před-registrační inspekce

- pouze pro centralizované přípravky
- slouží k prověření FV systému a jeho připravenosti.

po-registrační inspekce

- pro LP již registrované různými procedurami, národně, MRP/DCP, CAP

Typy farmakovigilančních inspekcí

rutinní inspekce

- kontrola dodržování legislativních požadavků
- všechny oblasti FV systému

cílené inspekce

- pokud je podezření že FV systém držitele nefunguje, jak by měl, může být inspekce považována za vhodný způsob, jak danou záležitost prošetřit

Důvody pro cílenou farmakovigilanční inspekci

- 👁️ problémy v komunikaci zjištěných rizik nebo změn poměru B/R, pozdě hlášené ICSRs/PSURs
- 👁️ nízká kvalita ICSRs/PSURs
- 👁️ nejsou plněny povinnosti uložené v registraci LP, nebo navržené v RMP
- 👁️ nedodržení plánu nápravných a preventivních opatření
- 👁️ podněty z ostatních zemí, například zprávy z jejich inspekci
- 👁️ a další...

Typy farmakovigilančních inspekcí

podle místa

- **V místě uložení PSMF- tzv. PSMF site**
 - kontrola se věnuje celému FV systému držitele
- **V místě lokálního zastoupení držitele**
 - kontrola činností probíhajících na území ČR
- **U dodavatele FV služeb**
 - vždy v rámci kontroly držitele, kontrola delegovaných činností

Typy farmakovigilančních inspekcí

Supervisory authority

- pro centralizovaně registrované přípravky
- 4 letý plán rutinních EU inspekcí schvaluje CHMP
- většinou systémové inspekce
- LP registrované jinými registračními procedurami (národní, MRP/DCP) v rámci kontrolovaného systému mohou být zahrnuty do inspekce
- v některých případech jsou vyžádány CHMP
- u CHMP vyžádaných vznikají 2 protokoly

Typy farmakovigilančních inspekcí

Národní inspekce

- probíhají dle ročního plánu inspekcí
- mohou být zařazeny i další inspekce, například na podnět
- vzniká pouze jeden protokol a to v češtině
- v ČR bez poplatků

Plánování farmakovigilančních inspekcí

Roční plán inspekcí

- připravován interně vždy na konci předchozího roku
- během roku může být plán i několikrát upravován
- neveřejný

Plánování farmakovigilančních inspekcí

Kritéria pro zařazení do plánu

- „compliance history“ – dodržování legislativních povinností zjištěných od FV hodnotitelů, datamanažerů nebo během minulých inspekcí (ostatní CAs, případně jiných typů – GCP, GMP...)
- doporučená re-inspekce
- na základě zařazení MAH do programu inspekcí EMA (CHMP)

Plánování farmakovigilančních inspekcí

Kritéria pro zařazení do plánu

- LP s dalšími FV aktivitami nebo aktivitami pro minimalizaci rizik
- uložené poregistrační povinnosti
- MAH nebyl nikdy kontrolován
- významné organizační změny, např. fúze, akvizice
- změna QPPV
- změna safety databáze
- na základě podnětu ve smyslu §42 zákona č. 500/2004, správní řád

Průběh farmakovigilanční inspekce – legislativa

👁 **Kontrolní řád** – zákon č. 255/2012 Sb., o kontrole, ve znění pozdějších předpisů:

- kdo může být subjektem inspekce
- doba trvání inspekce
- práva a povinnosti inspektorů i inspektovaných
- protokol o kontrole
- námitky
- oprava nesprávností

Průběh farmakovigilanční inspekce – legislativa

kdo může být subjektem inspekce

- „kontrolovaná osoba“ – držitel rozhodnutí o registraci
- „povinná osoba“ – osoba, která kontrolované osobě poskytuje služby případně se podílí na činnosti kontrolované osoby *[plný text viz kontrolní řád § 5 odst. 2 písm. a)]* – pracovníci filiálky nebo smluvního partnera

Průběh farmakovigilanční inspekce – legislativa

doba trvání inspekce

- **zahájení kontroly**

- předložením pověření ke kontrole kontrolované osobě / povinné osobě (průkaz inspektora, pověření ředitele SÚKL)
- doručením oznámení o zahájení kontroly kontrolované osobě

- **ukončení kontroly**

- marným uplynutím lhůty pro podání námitek
- dnem doručení vyřízení námitek kontrolované osobě
- dnem, ve kterém byly námitky předány k vyřízení správnímu orgánu

Průběh farmakovigilanční inspekce – legislativa

práva inspektorů

- vstupovat do prostor
- požadovat údaje, dokumenty
- pořizovat obrazové nebo zvukové záznamy
- užívat technických prostředků kontrolované osoby
- vyžadovat součinnost od kontrolované/povinné osoby

povinnosti inspektorů

- zjistit stav věci
- šetřit práva kontrolované/povinné osoby
- předložit pověření ke kontrole
- vyhotovit protokol o kontrole

Průběh farmakovigilanční inspekce – legislativa

práva inspektovaných

- požadovat pověření ke kontrole
- namítat podjatost
- seznámit se s obsahem protokolu o kontrole
- podávat námitky proti kontrolním zjištěním

povinnosti inspektovaných

- umožnit kontrolu
- poskytnout součinnost
- v určené lhůtě podat písemnou zprávu o nápravných a preventivních opatřeních

Průběh farmakovigilanční inspekce – legislativa

protokol o kontrole

- zákon stanovuje povinný obsah
- je vyhotoven do 30/60 dnů od posledního úkonu kontroly
- doručí se kontrolované osobě datovou schránkou, nebo poštou

Průběh farmakovigilanční inspekce – legislativa

námitky

- námitky **proti kontrolnímu zjištění** uvedenému v protokolu o kontrole může kontrolovaná osoba podat ve lhůtě 15 dnů ode dne doručení protokolu o kontrole
- písemně
- musí být zřejmé, **proti jakému kontrolnímu zjištění směřují a musí obsahovat odůvodnění nesouhlasu**

Průběh farmakovigilanční inspekce – legislativa

oprava nesprávností

- nesprávnosti v protokolu o kontrole se opraví formou dodatku k protokolu o kontrole
- je-li nutné, provede se došetření věci, výsledek došetření se zaznamená v dodatku k protokolu o kontrole

Průběh farmakovigilanční inspekce v praxi

- 👁 zahájení inspekce – ohlášení
- 👁 vyžádání dokumentace
- 👁 rozsah inspekce
- 👁 průběh vlastní inspekce na místě či telekonference
- 👁 poslední kontrolní úkon
- 👁 protokol
- 👁 námitky
- 👁 CAPA

Zahájení inspekce – Ohlášení

inspekce rutinní

- domluva na termínu inspekce na místě – obvykle telefonicky cca 4 až 8 týdnů předem
- oznámení o zahájení kontroly držiteli datovou schránkou nebo poštou
- součástí je seznam požadované dokumentace včetně PSMF a rozsah kontroly

inspekce na podnět

- zahájení inspekce předložením pověření ke kontrole bez předchozího ohlášení

Vyžádaná dokumentace

Seznam dokumentace je součástí ohlášení zahájení kontroly:

- aktuální verzi PSMF včetně příloh ve strojově čitelném formátu
- standardní operační postupy ve strojově čitelném formátu
- smlouvy se společnostmi zajišťujícími farmakovigilanční činnosti
- smlouvy s licenčními partnery
- aktuální seznam registrovaných přípravků
- seznam všech hlášení podezření na nežádoucí účinky přijatých držitelem, a to včetně hlášení stažených ze systému EudraVigilance a hlášení, které nepodléhají povinnosti reportování do EudraVigilance
- seznam předložených Periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR)
- seznam všech identifikovaných bezpečnostních signálů
- seznam bezpečnostních změn předložených

Rozsah inspekce

Stanoveno inspektorem

- podle typu inspekce
 - rozsah PSMF site X rozsah inspekce lokálního zastoupení držitele
- případně na základě dalších zjištěných informací (databáze SÚKL, EMA, informace o inspekcích od ostatních inspektorů v rámci EU)
- na základě předložené dokumentace se rozsah může změnit

Rozsah inspekce

- 👁 QPPV
- 👁 organizace společnosti
- 👁 PSMF
- 👁 písemné postupy
- 👁 PSUR
- 👁 RMP a dodržování RMM
- 👁 systém pro sběr, zpracování
a reportování nežádoucích účinků
- 👁 IT systémy
- 👁 studie (klinické, PASS)
- 👁 signal management
- 👁 archivace
- 👁 systém řízení jakosti
- 👁 farmakovigilanční audit
- 👁 školení
- 👁 Regulatory Affairs

Co připravit pro inspekci na místě

jednací místnost

- vhodný dostatečně velký prostor (neprůchozí a klidný)
- připojení k elektrické síti a Wi-Fi
- v případě připojení pracovníků na dálku i promítání/obrazovku

dokumentace a pracovníci

- připravit dle zasláního rozsahu

Doba trvání inspekce na místě

-  **doba trvání** – liší se dle velikosti MAH, rozsahu a typu inspekce
- běžně 1–5 dní
 - od 9 do 17 hodin nebo od 9 do 13 hodin
 - závisí také na připravenosti a spolupráci inspektovaných

Průběh vlastní inspekce na místě

- 👁️ příchod inspektorů a příprava/technické zajištění
- 👁️ zahájení – předložení průkazů
- 👁️ provedení inspekce dle programu – řízené rozhovory, kontrola dokumentace, náhled do IT systémů, sledovacích tabulek atd.
- 👁️ na konci dne je zasílána tabulka s požadavky na dokumentaci, nebo písemné vyjádření držiteli
- 👁️ poslední den projednání závěrů z inspekce na místě
– pozor! – nejedná se o konec inspekce

Příprava protokolu, ukončení inspekce

👁 **Zhotovení protokolu** během 30/60 dnů od posledního kontrolního úkonu

- Většinou se jedná o poslední zhodnocení dokumentu zaslaného držitelem

👁 **Obsah protokolu:**

- administrativní část
- stručný popis inspektovaného
- nedostatky
- přehled inspektovaných oblastí (tabulka)
- hodnocení
- přílohy – seznam vyžádaných dokumentů, program inspekce na místě, seznam účastníků, případně další

Námitky, návrh nápravných a preventivních opatření (CAPA)

Námitky

- do 15 dnů od doručení protokolu MAH
- Musí být odůvodněné a proti konkrétnímu kontrolnímu zjištění

Návrh CAPA

- standardně do 30 dnů od doručení protokolu
- stanovený formát, zasílán e-mailem ve formátu Word držiteli
- inspektoři se vždy vyjádří – souhlas/nesouhlas – žádost o doplnění (v některých případech se vyžaduje zpráva o provedení CAPA)

Co následuje po inspekci

na straně inspektovaného

- Splnění plánu CAPA a ???

na straně inspektora

- informace o výsledku inspekce se standardně předá do EMA
 - CHMP vyžádané inspekce – celý protokol v systému IRIS
 - ostatní inspekce – na jednoduchém formuláři – informace se sdílí s ostatními inspektory v rámci EU
- podrobnější informace na vyžádání
- zhodnocení potřeby re-inspekce
- v případě inspekce CAP – stanovení data příští inspekce
- v případě vyžádaná zprávy o provedení CAPA její zhodnocení

Nálezy – klasifikace

- ☞ **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 významný 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

Nálezy v oblasti QPPV/lokální kontaktní osoby pro FV

- 👁️ QPPV nemá dohled nad systémem, nemá přístup do IT systémů MAHa
- 👁️ QPPV není zapojena do FV činností nebo do přípravy smluv s partnery
- 👁️ QPPV nemá dohled nad lokálními činnostmi, např. implementací RMM
- 👁️ QPPV nemá znalosti v oblasti farmakovigilance
- 👁️ není oficiální smlouva s medicínsky vzdělanou osobou, která není zaměstnanec MAH

Nálezy v oblasti organizační struktury

- 👁 držitel je součástí nadnárodní skupiny a je s ním jednáno jako s lokálním zastoupením
- 👁 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
- 👁 žádný nebo nedostatečný dohled nad smluvně zajištěnými činnostmi
- 👁 smluvní partneři, kteří nejsou uvedeni v PSMF, nejsou zahrnuti do strategie auditů

Nálezy v oblasti počítačových systémů a databází

- ☞ 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 R3 standardy
- ☞ bezpečnostní databáze nemá pole pro WWUID

Nálezy v oblasti písemných postupů/procesů

- 👁 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
- 👁 písemné postupy jsou příliš obecné

Nastavení zpracování ISCRs

- MAH není registrovaný v databáze EudraVigilance (EV)
- ICSRs, nebyla odeslána do databáze EV
- hlášení neobsahující NÚ byla odeslána do databáze EV
- monitoring literatury není prováděn, chybí evidence nebo je nedostatečný
- v souvislosti s MLM – není nastaven proces pro sledování webových stránek EudraVigilance a pro stahování zachycených případů

ICSRs – zpracování v databázi

- 👁 nízká kvalita zpracování hlášení
- 👁 nesprávně tvořeno světově unikátní číslo hlášení (WWUID)
- 👁 informace nejsou zadány ve strukturovaných polích (reakce, anamnéza pacienta, provedené testy, jednotky testů)
- 👁 anamnéza pacienta je kódovaná mezi reakce
- 👁 není uváděno lékařské potvrzení reakce
- 👁 není uváděna reakce a popis případu v jazyce ve kterém bylo hlášení podáno
- 👁 neprovádí se, nebo je nedostatečná kontrola kvality zpracování hlášení podezření na NÚ

Plán pro řízení rizik – RMP

- 👁 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 – EM, DHPC
 - není evidence, zda byly distribuovány
 - odd. farmakovigilance SÚKL nebylo informováno o zaslání EM/DHPC
 - EM přestali být distribuovány

PSUR – periodic safety report

- 👁 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)
- 👁 nepředložené PSUR, většinou zaviněno chybou v databázi Art57 a špatnou kontrolou EURD listu

Nálezy v oblasti systémů kvality

- 👁 nejsou školeni smluvní partneři (např. lékaři zodpovídající dotazy, nominované lokální kvalifikované osoby pro FV)
- 👁 nejsou prováděny audity /nejsou prováděny audity lokálních smluvních partnerů
- 👁 audit provádí osoba, která je součástí FV systému společnosti nebo není dostatečně kvalifikovaná
- 👁 systém držitele není vůbec auditován

PSMF

- MAH chybí na titulní straně PSMF
- PSMF není aktuální nebo nejsou dostatečně aktualizované přílohy
- chybí popis činností lokálních osob pro otázky farmakovigilance a jejich seznam
- chybí logbook, nebo není dostatečně podrobný (nejsou popsány provedené změny)
- v seznamech nejsou uvedeni lokální smluvní partneři
- v seznamu zdroje bezpečnostních informací chybí například sociální sítě, webové stránky pasientské programy atp.

Nálezy týkající se Art.57 databáze /XEVMPD

- MAH nemá v databázi uvedené všechny LP, nebo uvádí LP, které mají již zrušenou registraci
- identifikační čísla PSMF – MFL čísla – chybně uvedena nebo více MFL čísel pro jeden FV systém
- údaje o QPPV nejsou aktualizované
- chybné údaje o LP (právní základ registrace)

Vysvětlení pojmů – správní delikt

- 👁️ jedná se o obecný pojem který není legálně definován
- 👁️ „Za správní delikt se obecně považuje protiprávní **jednání** odpovědné osoby, jehož znaky jsou **stanoveny zákonem a s nímž zákon spojuje hrozbu sankce** trestní povahy stanovené normou správního práva a ukládané v rámci výkonu veřejné správy.“

Vysvětlení pojmů – přestupek

- 👁 § 5 odst. 1 zákona č. 250/2016 Sb. o odpovědnosti za přestupky a řízení o nich
 - Přestupkem je **společensky škodlivý protiprávní čin**, který je v zákoně za přestupek výslovně označen a který vykazuje znaky stanovené zákonem, nejde-li o trestný čin.
- 👁 přestupek může spáchat fyzická i právnická osoba
- 👁 vztahuje se na něj délku promlčecí doby (§30)
 - 1 rok nebo **3 roky**, jde-li o přestupek, za který zákon stanoví sazbu pokuty, jejíž horní hranice je alespoň 100 000 Kč
- 👁 dobu zániku odpovědnosti za přestupek (§32 odst.3)
 - 3 roky od jeho spáchání, nebo **5 let**, jde-li o přestupek, za který zákon stanoví sazbu pokuty, jejíž horní hranice je alespoň 100 000 Kč

Vysvětlení pojmů – sankce

👁 „Trest nebo také sankce je uvalení nějakého omezení, újmy, ztráty nebo bolesti, jímž oprávněná osoba vymáhá dodržování mravních, společenských nebo právních pravidel daného společenství.“

[wikipedie]

👁 Více o sankcích v ZoL: Část 1 Hlava 6 zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech

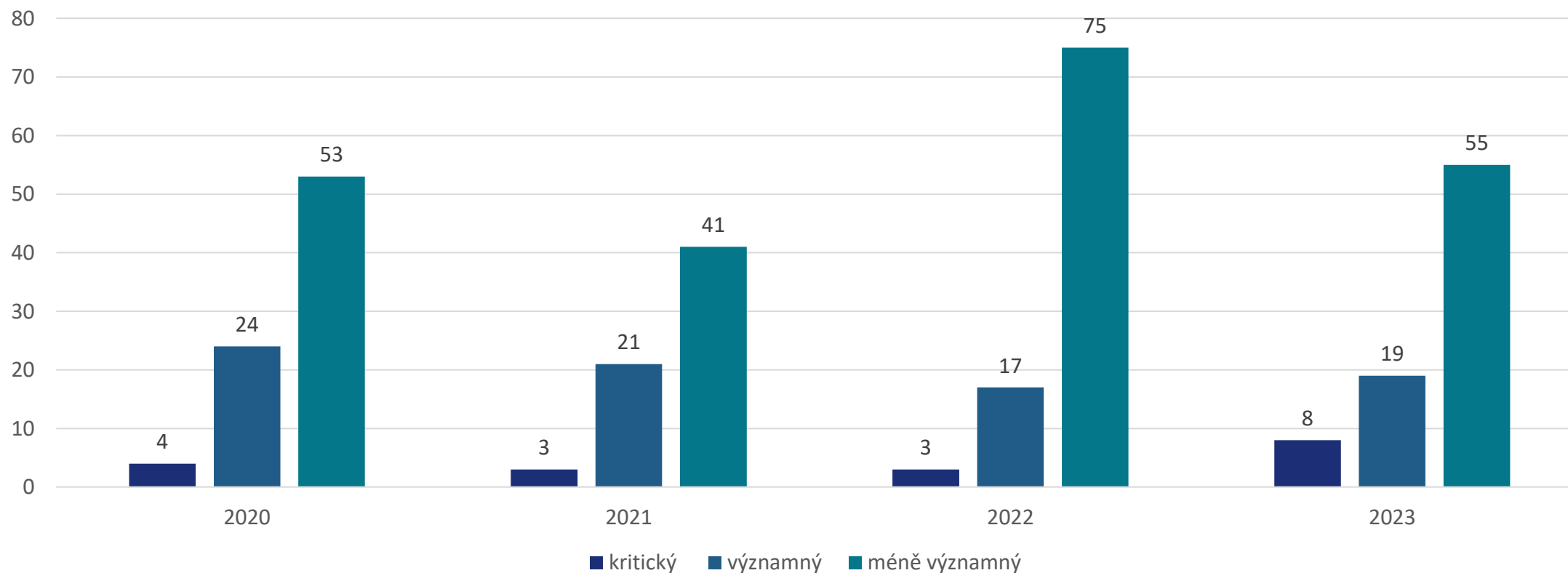
👁 Dle § 107 odst. 1 písm. e) lze uložit sankci až 20 mil.

Přehled FV inspekcí v ČR

Rok	CHMP inspekce	PSMF site	Non-PSMF site	Inspekce celkem
2019	2	1	2	5
2020	1	7	4	12
2021	1	3	7	11
2022	3	3	8	14
2023	1	5	7	13

Přehled FV inspekci v ČR

Nedostatky 2020–2023



Přehled FV inspekci – 2023

- 👁 2 inspektoři
- 👁 2 datamanažerky
- 👁 17 hodnotitelů
- 👁 103 PSMF na území ČR
- 👁 713 MAH v ČR
- 👁 ??? Registrovaných LP



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