



INSPEKČNÍ NÁLEZY 2023

Mgr. Anna Raslová
FV inspektor oddělení FV inspekcí a datové podpory

Přehled inspekcí 2023

MAH	Type of inspection	Critical finding	Major finding
MAH 1	Reinspekce	4	4
MAH 2	QPPV / PSMF site	0	0
MAH 3	Lokální zastoupení	0	0
MAH 4	Lokální zastoupení	1	1
MAH 5	Lokální zastoupení	0	0
MAH 6	QPPV / PSMF site	0	1
MAH 7	Lokální zastoupení	0	1
MAH 8	QPPV / PSMF site	2	6
MAH 9	QPPV / PSMF site	0	1
MAH 10	Lokální zastoupení	0	1
MAH 11	QPPV / PSMF site	0	0
MAH12	Lokální zastoupení	1	1
MAH13	QPPV / PSMF site	0	2
Total		8	18

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 nálezn 1 - Nedostatečné provedení CAPA po předchozí kontrole

- ☞ Nápravná a preventivní opatření (CAPA) navržená držitelem po předchozí kontrole nebyla splněna, případně nebyla splněna v rozsahu schváleném SÚKL. Vzhledem k tomu, že předchozí provedená kontrola byla zaměřená pouze na plnění CAPA z kontroly farmakovigilančního systému z roku XXXX, neprovedení, resp. nedostatečné provedení CAPA je hodnoceno jako mimořádně závažné.
- ☞ Předchozí kontrola zjistila 8 kritických a 3 významné nedostatky.

Kritický nález 2 - Nedostatečný přehled QPPV o farmakovigilančním systému

MAH1:

- ☹ Dle zjištění inspektorů nemá QPPV dostatečný přehled o farmakovigilančním systému držitele a nemá dostatečnou úroveň znalostí v oblasti farmakovigilance jak v odborných činnostech, tak v legislativních požadavcích.
- ☹ QPPV uvedl, že se zabývá pouze odbornou činností, jako jejíž těžiště vidí procházení literatury, aby byla zajištěna bezpečnost přípravku držitele.
- ☹ Bezpečnostní databáze držitele (ve formě tabulky excel) je uložena na počítači zástupkyně QPPV. QPPV (ani nikdo jiný) nemá k bezpečnostní databázi přístup.

MAH2:

- ☹ Rozdělení zodpovědností a spolupráce mezi držitelem a smluvním partnerem není jasně nastaveno. Neexistuje dokument, který by jasně stanovoval, které z farmakovigilančních činností jsou vykonávány QPPV případně deputy QPPV a které jsou delegovány na smluvního partnera. Některé z FV činností (např. stahování hlášení z EudraVigilance databáze) nejsou smlouvou pokryty vůbec.
- ☹ QPPV není kontinuálně vzděláván ve farmakovigilanci a nemá přehled o aktuálně platných legislativních a farmakovigilančních požadavcích. QPPV nezná frekvenci aktualizace EURD listu, monitoring globální literatury není prováděn.

Kritický nález 3 - Nedostatečné školení pracovníků

- ☉ Školení pracovníků držitele a medicínských reprezentantů společnosti v oblasti farmakovigilance neprobíhá odpovídajícím způsobem. Pro vstupní ani pro periodické školení není k dispozici školicí materiál, školení je prováděno ústně. Držitel předložil pouze podpisový arch potvrzující školení v tématech „QPPV, zastupování QPPV, PSMF, PSUR, Hlášení NÚ, monitoring literatury a výsledky interních a externích PhV auditů“, držitel nebyl nicméně schopen předložit důkaz o náplni školení, která je dle zjištění inspektorů nedostatečná:
- ☉ Ředitel výroby neví o povinnosti sbírat případy speciálních situací - např. užívání v těhotenství, při kojení nebo mimo schválenou indikaci
- ☉ Zaměstnanci neví přesně, co je nežádoucí účinek.
- ☉ Účinnost školení není vyhodnocována.

Kritický nález 4 - Audit neplní svoji funkci

MAH1:

- 🕒 Audit farmakovigilančního systému je prováděn osobou, která při kontrole na místě potvrdila, že nemá dostatečné znalosti v oblasti vedení auditů obecně, a ani v oblasti farmakovigilančních aktivit, procesů a systémů.
- 🕒 Vzhledem k tomu, že požadavkem GVP Module IV je: *„Auditors should demonstrate and maintain proficiency in terms of the knowledge, skills and abilities required to effectively conduct and/or participate in pharmacovigilance audit activities.* nesplňuje tato osoba požadavky na auditora dle GVP. Ve výsledku jsou provedené interní audity pouze formální, neboť při nich nebyly zachyceny zjevné a zásadní nedostatky farmakovigilančního systému,

MAH2:

- 🕒 Audit farmakovigilančního systému je prováděn QPPV. Audit nesplňuje legislativní požadavky na nezávislost, jelikož QPPV je součástí farmakovigilančního systému a audituje činnosti, které má sám provádět, případně nad nimi mít dohled. Audity jsou zaměřeny jen na malou část farmakovigilančního systému. Rozsah auditů je tedy vzhledem k jejich periodě 3 roky, nedostatečný.

Kritický nálezn 5 - Chybějící distribuce edukačních materiálů

- ☞ Distribuce edukačních materiálů (EM) pro LP byla provedena naposledy na podzim 2020. Držitel přijal rozhodnutí o zastavení distribuce ze strany společnosti zajišťující distribuci, bez povolení SÚKL. Zástupce držitele zpětně notifikoval emailem SÚKL o zastavení distribuce na podzim 2021.
- ☞ V poskytnuté emailové komunikaci zaměstnanců společnosti podzimu 2021 je uvedeno, že distribuce prostřednictvím KAM (key account manažerů) byla ukončena v létě 2019. V emailové komunikaci je nesprávně uvedeno, že zveřejnění EM na webu SÚKL ruší povinnost distribuovat edukační materiály prostřednictvím KAM nebo jiným způsobem ze strany společnosti. Státní ústav pro kontrolu léčiv nikdy povinnost distribuce edukačních materiálů pro daný LP nezrušil.

Kritický nález 6 - PSUR

- 👁 Během inspekce byla držitelem předložena tabulka léčivých přípravků držitele včetně údaje o jejich právních základech. U přípravků XX byla jako právní základ registrace uvedena registrace dle článku 10(1) generikum, tento údaj byl také uveden v XEVMPD. Dle dokumentů dostupných SÚKL kontrolní skupina zjistila, že tyto přípravky byly ve skutečnosti zaregistrovány na základě článku 10(3) hybrid. Tuto skutečnost během inspekce potvrdil i držitel.
- 👁 Kvůli nesprávně uvedenému právnímu základu registrace přípravků XX nebyl držitel notifikován a vyzván EMA k předložení PSUR v rámci probíhajícího hodnocení PSUSA. Vzhledem k tomu, že i pracovníci držitele měli chybné údaje o právním základu registrace, nebyla potřeba předložení PSUR identifikována ani při pravidelném monitoringu EURD listu a PSUR nebyl tedy předložen v termínu.

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

Významný nález 1 – chybějící hlášení v databázi NÚ

MAH1:

- ☞ Hlášení nebylo ve výpisu předloženém před kontrolou na místě. Během kontroly na místě bylo zjištěno, že hlášení není ani v bezpečnostní databázi držitele. Hlášení bylo staženo z EudraVigilance, ale „nebylo vyhodnoceno jako **nežádoucí účinek, protože je uvedeno SmPC/PIL**“. Z pohledu základního fungování farmakovigilančního systému jde o zásadní nepochopení definice nežádoucího účinku.

MAH2:

- ☞ Proces pro stahování hlášení z EudraVigilance databáze není popsán v řízené dokumentaci. Tento proces není jasně nastaven, dle dostupných dokumentů stahování z EV databáze zajišťuje QPPV, ale ve skutečnosti jej provádí zaměstnanec dodavatele farmakovigilančních služeb. Ve smlouvě není poskytování této činnosti sjednáno. Perioda kontroly EV databáze je příliš dlouhá (6 měsíců).
- ☞ V databázi držitele nejsou přítomna dvě hlášení databáze
- ☞ Není zajištěn zástup pro kontrolu a stahování hlášení z EudraVigilance databáze

Významný nález 2 – PSMF

MAH1:

- ☞ Držitel předložil během kontroly dvě verze PSMF
- ☞ Předložená revize č. 1 obsahuje sice dílčí úpravy, přesto však některá nápravná opatření z minulé inspekce nebyla provedena, např. stále chybí kopie registrace do EudraVigilance, jako zdroje bezpečnostních informací nejsou uvedeni relevantní partneři držitele, nadále chybí popis farmakovigilančních procesů, informace ohledně IT systémů není dostatečná, Příloha H neobsahuje všechny požadované údaje, např. chybí informace o tom, zda je přípravek obchodován, a typ procedury.
- ☞ PSMF verze 2 je zcela nový dokument. Použitím nového vzoru dokumentu došlo celkově k zásadnímu zlepšení zejména po formální stránce.
- ☞ Zásadním nedostatkem platné verze PSMF je, že nepopisuje skutečný stav farmakovigilančního systému ani farmakovigilanční procesy tak, jak ve skutečnosti probíhají.

MAH2:

- ☞ Archivace předchozích verzí PSMF není odpovídajícím způsobem zajištěna. Dle platné legislativy má držitel rozhodnutí o registraci povinnost zajistit archivaci po dobu minimálně pěti let poté, co byl systém, který je popsán v základním dokumentu farmakovigilančního systému, držitelem rozhodnutí o registraci formálně ukončen.

Významný nálezn 3 – Nedostatky v písemných postupech a dokumentech

MAH1:

- ☉ Kontrolovaná osoba předložila dokumenty vyžádané v ohlášení kontroly se zpožděním a to i dokumenty, které by měl být držitel rozhodnutí o registraci schopen poskytnout obratem (smlouvy, PSMF, SOP)
- ☉ Dne 10. 1. předložila kontrolovaná osoba zcela novou verzi PSMF a nové verze SOP, o nichž tvrdí, že jde o plánovanou revizi dokumentace. Nová verze PSMF a nové verze SOP platí od 1. 1., není tedy jasné, proč je držitel nepředložil nejpozději 2. 1.
- ☉ V době kontroly na místě 25 dní po začátku platnosti SOP nebylo dosud provedeno školení na nové verze SOP . V SOP X.X.X Systém školení pracovníků není popsán postup školení aktualizovaných SOP, není stanovena minimální lhůta pro školení před začátkem platnosti nového postupu.
- ☉ Standardní operační postupy neposkytují návod, jak mají být farmakovigilanční činnosti konkrétně prováděny, ani nepopisují, jak jsou farmakovigilanční činnosti prováděny ve skutečnosti, popř. je tento popis nejasný či přímo chybný.

Významný nálezn 3 – Nedostatky v písemných postupech a dokumentech

MAH2:

- ☞ neodpovídají reálně prováděným procesům, obsahují chyby, nesouvisející a zastaralé informace, chybí popisy procesů např. tvorba EM, DHPC.
- ☞ Revize SOP držitele – zaznamenaná nesprávná praxe v procesu revidování, kdy chybí doba pro proškolení zaměstnanců, je potřeba mít nastavenou dobu mezi revizí a účinností nové verze SOP. Doporučeno vedení excelové tabulky se sledováním změn mezi verzemi.

MAH3:

- ☞ Archivace předchozích verzí PSMF není odpovídajícím způsobem zajištěna. Během kontroly na místě byly zjištěno, že neplatné předchozí verze PSMF nejsou archivovány v papírové podobě, ale je uchovávána pouze jejich neřízená elektronická verze, která není originální dokumentací, ani skenem originální dokumentace. Dle platné legislativy má držitel rozhodnutí o registraci povinnost zajistit archivaci po dobu minimálně pěti let poté, co byl systém, který je popsán v základním dokumentu farmakovigilančního systému, držitelem rozhodnutí o registraci formálně ukončen.

Významný nález 4 – Nedostatečná dostupnost medicínského konzultanta

- ☞ Vzhledem k tomu, že QPPV nemá medicínské vzdělání, využívá držitel k jeho podpoře služeb medicínského konzultanta. V předložené smlouvě je uvedeno, že služba bude poskytována **do 2 kalendářních dnů, resp. do 4 kalendářních dnů** během dovolené nebo pracovní neschopnosti od vznesení dotazu či požadavku QPPV. Vzhledem tomu, že povinností QPPV je dostupnost 24/7, musí být nepřetržitá dostupnost stanovena i pro medicínsky vzdělanou osobu, která je využívána k podpoře QPPV bez lékařského vzdělání. V urgentních případech není možné čekat na odpověď 2 nebo až 4 dny.
- ☞ Hodnocení nedostatku jako „významného“ vychází ze skutečnosti, že při předchozí kontrole nebyl přístup k medicínsky vzdělané osobě zajištěn. Vzhledem k nedostatečnému provedení nápravného opatření není možné hodnocení nedostatku jako „méně významný“, které by bylo použito při prvním pochybení.

Významný nálezn 5 – Nedostatky zpracování hlášení

Bylo identifikováno 11 nedostatků zpracování hlášení podezření na nežádoucí účinky např:

- ☞ Bezpečnostní databázi držitele není možné vytvořit hlášení pouze na účinnou látku, vždy musí být zadán název přípravku, a to přípravek držitele – a to i v případě, kdy název přípravku není znám. Tím jsou do hlášení vkládány nesprávné, skutečnosti neodpovídající údaje.
- ☞ Do EudraVigilance byla odeslána hlášení obsahující pouze speciální situaci bez nežádoucího účinku
- ☞ Hlášení z registrů jsou v poli C.1.3 označena jako spontánní, přestože jde o systematický sběr bezpečnostních informací, a tedy o vyžádané/solicited hlášení podezření na nežádoucí účinky
- ☞ Hlášení nesprávně odesláno do databáze EudraVigilance do modulu EVPM, i když šlo zjevně o hlášení z klinické studie, přičemž podezřelé LP byly zároveň přípravky ve studii (IMPs).
- ☞ Pro 8 testovaných hlášení byla nahlášená nežádoucí reakce „angína“ v jazyce hlásitele (anglicky tonsillitis) zaměněna za reakci „angina pectoris“, která představuje úplně odlišný medicínský koncept. Nesprávnost kódování byla potvrzena porovnáním se zdrojovou dokumentací k hlášením i popsanou léčbou nežádoucích účinků.

Významný nálezn 6 – Držitel systematicky nesleduje deviace

MAH1:

- ☉ Během kontroly na místě byly diskutovány 2 příklady deviací, které byly zjištěny v rámci kontrolní činnosti držitele. V prvním případě se jednalo o nezodpovězení dotazu položeného v rámci PSUSA. Bylo přijato odpovídající preventivní opatření, zástupci držitele však uvedli, že nebyla provedena a formálně zaznamenána analýza příčiny deviace, ani záznam o provedeném opatření. V druhém případě šlo o pozdní podání bezpečnostní změny vzešlé z hodnocení PSUSA (u 2 LP). Bylo přijato odpovídající preventivní opatření, zástupci držitele však uvedli, že nebyla provedena a formálně zaznamenána analýza příčiny deviace, ani záznam o provedeném opatření.
- ☉ Zástupci držitele dále uvedli, že odchylky od systému (deviace) nejsou systematicky sledovány a o odchylkách a jejich řešení nejsou vedeny formální, ucelené záznamy (deviation tracker). Farmakovigilanční systém je tedy v tomto ohledu spravován nahodile, bez možnosti kontinuálního zlepšování na základě zaznamenaných a odstraněných deviací.

Významný náález 6 – Držitel systematicky nesleduje deviace

MAH2:

- 👁 Během inspekce bylo zjištěno několik deviací, které byly držitelem vyřešeny, ale nebyl o nich proveden záznam, ačkoliv držitel má pro vedení těchto záznamů zavedený tracker.

MAH3:

- 👁 Zástupci držitele uvedli, že odchylky od systému (deviace) nejsou systematicky evidovány a o odchylkách a jejich řešení nejsou vedeny formální, ucelené záznamy (deviation tracker). Farmakovigilanční systém je tedy v tomto ohledu spravován bez možnosti kontinuálního zlepšování na základě zaznamenaných a odstraněných deviací.

Významný nález 7 – signály

- 👁 Během inspekce na místě bylo zjištěno, že není prováděna detekce signálů pro registrované přípravky. Zástupce držitele uvedl, že detekci signálů provádí údajně výrobce/dodavatel, léčivého přípravku, ale tato skutečnost není uvedena ve smlouvě s výrobcem a držitel o tom nemá ani jiný doklad.

Významný nálezný 8 – Literatura

- Držitel během inspekce na místě sdělil, že monitoring globální literatury provádí výrobce, ale tato informace není ve smlouvě s výrobcem LP uvedena. Za monitoring literatury primárně odpovídá držitel. Případné nežádoucí účinky jsou sledovány službou MLM, ovšem nastavená perioda stahování hlášení vytvořených MLM service (jednou za 6 měsíců) je příliš dlouhá.

Významný nález 9 – smlouvy

MAH1:

- ☞ V předložené Příloze ke smlouvě o poskytování služeb s poskytovatelem služeb není uvedena možnost auditu služeb společnosti. Zástupce držitele ve svém vyjádření sdělil následující: „CompanyXX is not PV provider (it is PV colaborator) and therefore the audit phrase is not included in the Service contract.“ Inspektoři soudí, že takové vysvětlení je nesprávné, protože sám držitel označuje CompanyXX v Annexu C za zdroj bezpečnostních dat, má se společností CompanyXX i „PV Agreement“, který mj. ukládá společnosti předávat držiteli hlášení podezření na nežádoucí účinek a provádět follow-upy.
- ☞ Dále je v předloženém Ustanovení o farmakovigilanci rozdíl mezi českou a anglickou verzí ve výčtu sledovaných sponzorovaných webových stránek
- ☞ Farmakovigilanční smlouva mezi držitelem a „Centrálou“ je příliš obecná. Ze smlouvy není jasné, zda si je držitel vědom toho, jaké činnosti delegoval na „Centrálu“ a má je auditovat v rámci pravidelného auditu svého farmakovigilančního systému.

MAH2:

- ☞ Některé procesy poskytovatele farmakovigilančních služeb nejsou prováděny tak, jak jsou popsány ve smlouvě. Nasmlouvané činnosti jsou ve smlouvě popsány způsobem, který by při správném provádění zajistil držiteli získávání kvalitních informací pro hlášení u území ČR. Nicméně např. pro předání hlášení není používám AE form a není dodáván překlad literárních článků, což na úrovni centrály držitele zásadně zhoršuje možnost kvalitního zpracování hlášení podezření na nežádoucí účinky. Poslední audit provedený u Poskytovatele FV služeb nezmiňuje, že služby nejsou poskytovány ve smluveném rozsahu.

Významný nálezn 10 – databáze NÚ

- Bezpečnostní databáze držitele je vedena jako soubor Excelu, obsahuje ovšem pouze výpis hlášení odeslaných držitelem do EV a neodpovídá požadavkům na bezpečnostní databázi. Funkci bezpečnostní databáze by lépe plnil zavedený ADR tracker, ve kterém chybí některá pole pro záznam položek povinných pro hlášení nežádoucích účinků i těch, která povinná nejsou, ale nesou pro hodnocení nahlášené reakce důležitou informaci
- V databázi dále není možnost zachycení informace o dalších verzích konkrétního hlášení, nejsou zde pole pro záznam provedení nulifikace
- V databázi držitele chybí hlášení z národní autority, nejsou součástí hodnocení bezpečnosti léčivých přípravků držitele ačkoliv jsou držitelem stažena.

AI ve farmakovigilanci

Pharmacovigilance: a good fit for AI



Procedures are elaborate, mature, and high-sensitivity: good fit for automation and allow for some error tolerance



Multiple information flows are required including scientific literature, regulatory documentation



ICSRs carry a wealth of unstructured information



At times faced with high velocity data, can benefit from methods that help scale processes



Error tolerance affects trade-off between explainability and performance on a risk-based approach

AI ve farmakovigilanci

☞ Přijímá SÚKL nástroje AI jako součást farmakovigilačních procesů?

Ano

- je nutné je uvést v PSMF

☞ Pokud ano, jak bude AI auditováno ohledně chybovosti nebo zaujatosti?

Obdobně jako ostatní IT systémy

- kontroluje se validace, testování a kontroly výstupů systému.

☞ Jaký je postoj/názor SÚKLu na rozvoj AI ve farmakovigilančních aktivitách?

Obezřetný

- AI je jistě budoucnost, ale je důležité, aby si MAH uvědomil jeho odpovědnost za tyto systémy a prováděl kontinuální validaci, monitoring, dokumentoval a hodnotil výkonnosti modelu. Také upozorňujeme na riziko užívání obzvláště opensource AI kvůli úniku citlivých dat.

AI ve farmakovigilanci

Odkazy:

Reflection paper on the use of artificial intelligence in the lifecycle of medicines

<https://www.ema.europa.eu/en/news/reflection-paper-use-artificial-intelligence-lifecycle-medicines>

Update on AI in pharmacovigilance at EMA

https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-update-ai-pharmacovigilance-ema-j-durand-ema_en.pdf



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