



NÁLEZY FV INSPEKČÍ 2018

Radim Tobolka

Seminář Aktuality ve farmakovigilanci, SÚKL

Přehled PhV inspekcí v roce 2018

MAH	Type of inspection	Critical finding	Major finding
MAH 1	Headquarter	0	0
MAH 2	Headquarter	3	2
MAH 3	Headquarter	0	1
MAH 4	Headquarter	0	0
MAH 5	Affiliate	0	2
MAH 6	Headquarter	0	0
MAH 7	Affiliate	0	4
MAH 8	Headquarter	0	0
MAH 9	Headquarter	0	1
MAH 10	Affiliate	0	0
MAH 11	Headquarter	0	7
MAH 12	Headquarter	3	9
Total		6	26

Kritický nález 1

Společnost **XXX** není v době kontroly registrovaná do systému EudraVigilance, není tedy prakticky schopna elektronicky hlásit podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků.

Příčina

Nedostatečné personální zabezpečení, chybějící kontrola nastaveného systému. Po ukončení pracovní smlouvy s pracovníkem zajišťujícím QPPV společnosti **XXX** ... se začaly řešit zjištěné nedostatky.

Kritický nálezn 2a

V době kontroly nejsou informace o PSMF společnosti [redacted] a jejím přípravku zadáné do XEVMPD, přestože od 21. 7. 2015 mají všichni držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků na území EU povinnost registrovat PSMF v databázi XEVMPD, registrované léčivé přípravky měly být v databázi XEVMPD zadány již od července 2012.

Příčina

V době kontroly nebyla společnost [redacted] registrovaná do systému EudraVigilance. Po ukončení pracovní smlouvy s pracovníkem zajišťujícím QPPV společnosti [redacted] ... se začaly řešit zjištěné nedostatky.

Kritický nález 2b

V době kontroly **není** v registrační dokumentaci k přípravku LP v části 1.8.1 zaveden **souhrn PSMF**.

Příčina

Nebyl dostatečně nastaven PhV systém, včetně souvisejících povinností doplnění registrační dokumentace.

Kritický nález 3

- Monitorování globální odborné literatury a monitorování lokálních odborných časopisů ve státě ZZ se v době kontroly neprovádí.
- Před datem DD, kdy byla zahájena spolupráce v oblasti PhV se společností ■■■, se monitorování literatury pravidelně neprovádělo, pouze při revizích registrační dokumentace.

Příčina

Nedostatečné personální zabezpečení, chybějící kontrola nastaveného systému. Po ukončení pracovní smlouvy s pracovníkem zajišťujícím QPPV společnosti ■■■ ... se začaly řešit zjištěné nedostatky.

Kritický nález 4

- a) QPPV a ani žádný jiný pracovník společnosti ■■■ nemá dohled nad PhV aktivitami prováděnými **mimo EU**.
- b) Není jasné, zda společnost ■■■ nominovala **lokální kontaktní osoby** pro PhV, **smlouvy s partnery mimo EU** nebyly předloženy, ani QPPV ani pracovníci, kteří se účastnili kontroly na místě, tuto informaci nemají.
- c) QPPV není zapojena do **připomínkování smluv s partnery**, nemá tedy možnost zajistit Safety Data Exchange Agreement.
- d) Ani QPPV ani pracovníci ■■■ nemají **dohled nad činnostmi prováděnými smluvním partnerem**, není vedena evidence činností, které mají být v rámci smlouvy prováděny, nejsou předávány žádné pravidelné reporty.

Kritický nálezn 4 - příčiny

- Společnost ■■■ má aktuální registrace v dvou zemích mimo EU, z toho v jedné doposud vůbec neměla obchodní aktivity a tím ani prodeje na tomto trhu, a v druhé jsou obchodní aktivity ve stadiu příprav s cílem zahájení možných prodejů. O těchto aktivitách ani o nominovaných lokálních kontaktních osobách pro PhV či smlouvách a Safety Data Exchange Agreements v zemích mimo EU **držitel zatím neinformoval QPPV**.
- Přehled o činnostech prováděných smluvním partnerem má QPPV. **Evidence PhV činností** se nevedla, vyplývala pouze z fakturace (QPPV si činnosti zaznamenávala pouze do deníku), podrobné reporty nebyly zasílány.

Další posouzení

Tyto nedostatky byly zčásti zaviněny častými **personálními změnami** jak u držitele, tak u partnerů mimo EU, z čehož vyplynuly informační těžkosti.

Kritický nález 5

PSMF společnosti [REDACTED], verze 02 ze dne 20.1.2018 **nebyl předložen** na žádost inspektora v požadovaném termínu (což bylo 26.1.2018, datum žádosti předložení PSMF bylo 1.1.2018).

Příčina

Verze 01 PSMF v době vyžádání byla již neaktuální, připravovala se nová verze. Verze 02 PSMF byla sice vypracována 20.1.2018, ale nebyla předložena na žádost inspektora v požadovaném termínu z důvodu, že nebyly plně vypracovány jednotlivé přílohy. Proto se odeslání kompletního PSMF opozdilo.

Další posouzení

Důvodem pozdní finalizace jednotlivých příloh byla nedostatečná spolupráce s držitelem, a to zejména pro **časté personální změny**.

Kritický nálezy 6

Nejsou předkládány PSUR v souladu s legislativou. PSUR pro přípravek LP byl předložen naposledy v roce 2012, látka není uvedena na seznamu EURD a ani rozhodnutí o registraci přípravku předkládání PSUR neupravuje, PSUR tedy měly být předkládány podle zákona v tříletých intervalech, předloženy nebyly.

Příčina

Účinná látka ÚL1 uvedená v EURD seznamu se jevila jako neblížší účinné látce ÚL2 obsažené v přípravku LP a dle ní byla nastavena frekvence intervalu předkládání PSUR pro LP. Tím došlo k omylu, tedy k nesprávnému nastavení intervalů předkládání PSUR pro tento přípravek.

Další posouzení

Harmonogram na předkládání PSUR pro složitost některých případů byl sporně nastaven.

Významný nález 1

- Přehled QPPV o PhV požadavcích v zemi Z1 není dostatečný, není zajištěn dohled nad lokálními PhV činnostmi **lokální kontaktní osoby pro PhV**, tato osoba není v době kontroly ani formálně jmenována (přípravek LP1 byl v Z1 na trh uveden již v roce 2007).
- Ve **smlouvě s distribuční společností v zemi Z2** není nastaveno předávání informací o podezření na nežádoucí účinky přípravku LP2, školení PhV, možnost provést audit, předávání informací o lokálních legislativních požadavcích v oblasti PhV.

Příčina

Nedostatečně nastavený systém PhV v oblasti spolupráce s distributory.

Významný nález 2a

Informace uvedené v PSMF neodpovídají skutečnosti nebo nejsou správné:

- a) kontaktní údaje QPPV nejsou uvedeny v **XEVMPD**, jak se uvádí v PSMF,
- b) společnost [redacted] ve skutečnosti v době kontroly nepoužívá pro hlášení ICSR do systému EudraVigilance WebTrader, v době kontroly **není vůbec registrovaná do systému EudraVigilance**,
- c) v PSMF se uvádí, že společnost [redacted] může dostat závažná hlášení podezření na nežádoucí účinky z národních autorit (viz část 5.3.2 PSMF), avšak od 22.11.2017 je v EU již nastaven pouze centralizovaný reporting, tedy všichni hlásí ICSR **pouze do EMA**,
- d) v PSMF se dále uvádí, že se nezávažná hlášení reportují do 90 dnů národním autoritám „if applicable“, to není pravda, i nezávažná hlášení se v době kontroly reportují **pouze do EMA** – bez výjimky (na území EU),

Významný nález 2b

Informace uvedené v PSMF neodpovídají skutečnosti nebo nejsou správné:

- e) diagram zobrazující proces reportování ICSRs není správně (Annex E2),
- f) v PSMF není uvedeno, že společnost [REDACTED] **neprovádí žádné studie** nebo poregistrační programy,
- g) není uvedeno, že lokální literární monitoring v České republice je zajištěn s pomocí smluvního partnera SP (i když se jedná o partnera ZZZ, nikoliv přímo [REDACTED]),
- h) v příloze B2 PSMF je jako **lokální kontaktní osoba** pro PhV v zemi ZZ uvedena paní P1, během kontroly na místě však bylo uvedeno, že lokální osoba je paní P2,
- i) v seznamu SOP nejsou uvedena všechna SOP relevantní pro PhV systém, např. SOP pro provádění interních auditů.

Významný nález 3

Nejsou uzavřeny PhV dodatky s partnery a nejsou nastaveny odpovědnosti v rámci licenční smlouvy, není jasné, kdo je odpovědný za aktualizaci RMP, předkládání PSUR (pokud by byly vyžadovány), není nastaveno předávání informací o podezření na nežádoucí účinky, komunikace v případě zachycení farmakovigilančního signálu apod.

Příčina

QPPV neměla k dispozici, a tedy neprovedla revizi licenčních a technických smluv před jejich uzavřením. Nebylo odhaleno, že rozdělení PhV povinností není jejich součástí.

Významný nález 4a

- a) Systematicky nejsou uplatňována **vylučovací kritéria reportování ICSRs z literatury**, do systému EudraVigilance jsou tedy hlášeny případy z ČR na přípravek, který společnost [redacted] nemá registrovaný v ČR nebo přípravek společnosti [redacted] není v ČR obchodován.
- b) **Název účinné látky** je systematicky uváděn v poli pro název léčivého přípravku (B.4.k.2.1) namísto v poli B.4.k.2.2.
- c) Systematicky nejsou na SÚKL posílány literární články souběžně s odeslaným hlášením z literatury.
- d) Nedostatečná **kvalita zpracování ICSR**.
- e) **Nesprávně hodnocená závažnost** u hlášení H1 a H2.

Významný nálezy 4b

- f) U zdrojové dokumentace k hlášení H3 není uložen **záznam tel. follow-up** s manželkou pacienta.
- g) Hlášení H4 spojené s podezřením na závadu v jakosti (hlášeno „Product odour abnormal“) nebylo předáno k řešení jako **podezření na závadu v jakosti**.
- h) Používání **dotazníků pro pacienty** s život ohrožujícími nežádoucími reakcemi XX při léčbě ÚL1 není formálně zahrnuto do postupu pro zpracování hlášení.
- i) **23 případů** život ohrožující nežádoucí reakce XX indukované účinnou látkou ÚL1, které byly zpracovány v rámci MLM Service EMA, **nebylo staženo do databáze a zpracováno**.

Významný nález 5

V době kontroly se **neprovádí lokální monitorování odborné lékařské literatury.**

Příčina

We would like to clarify that local monitoring of scientific literature of Czech Republic was considered included in the global literature search performed by GPU. However, there was a lack of awareness by the LPO that the GPU journal list for Czech Republic – although comprehensive with currently 44 journals – did not sufficiently cover all relevant local journals.

Významný nálezy 6a

Obsah PSMF není dostatečný nebo informace nejsou aktuální/relevantní:

- a) není uveden **PSMFL code**,
- b) opakovaně je uváděn odkaz na **Volume 9A, který není již platný**, plánování PSUR je popisováno s odkazem na frekvence stanovené v rozhodnutí o registraci,
- c) je zmíněno reportování do FDA, přestože žádné přípravky společnosti ■■■ nejsou registrované v USA,
- d) není popsán proces **zastupování EU-QPPV**, kontaktní údaje a Curriculum Vitae zástupce EU-QPPV chybí,
- e) EU-QPPV není medicínsky vzdělaná, v PSMF **není uvedeno, jak je zajištěn přístup k medicínsky vzdělané osobě** a kdo to je,
- f) chybí **kopie registrace do EudraVigilance**,
- g) v PSMF není uvedeno, že společnost ■■■ neprovádí **žádné poregistrační neintervenční studie** bezpečnosti a jiné programy,
- h) chybí stručný **popis PhV činností**, odkaz na písemné postupy nebo obecné vysvětlení pojmů není dostačující, z uvedeného není jasné, kdo a jak provádí dané činnosti,
- i) **seznam přípravků neobsahuje informace** o typu registrace (CP, MRP/DCP, NR), datum uvedení přípravku na trh a informaci, zda jsou navržena jiná než rutinní opatření pro minimalizaci rizik,

Významný nález 6b

- j) **seznam inspekcí**, pokud je uváděn, by měl pro úplnost obsahovat stručný popis zjištěných nedostatků, stejně tak seznam provedených auditů, který by navíc měl obsahovat status nápravných a preventivních opatření (zde informace o tom, zda byly zjištěny kritické nebo významné nedostatky chybí úplně),
- k) chybí **seznam distributorů a dalších smluvních partnerů**, např. partner využívaný na globální úrovni pro přípravu PSUR/RMP,
- l) **seznam licenčních partnerů a seznam lokálních kontaktních osob** pro PhV/filiálek nejsou uvedeny v příloze,
- m) **seznam smluv s partery** neobsahuje informaci o tom, kterého se týká přípravku, není uveden stát, ve kterém platí, dále by mělo být uvedeno datum poslední aktualizace smlouvy,
- n) **seznam monitorovaných časopisů** není nutné uvádět v PSMF, to není vyžadováno, pokud je již uváděn, je vhodnější jej prezentovat jako přílohu k PSMF,
- o) **Logbook** není veden jako samostatná příloha PSMF.

Příčina

During the life cycle of PSMF document was updated irregularly without implementation of newly introduced legal requirements.

Významný nález 7

- V době kontroly, po dobu několika měsíců, **nebylo zajištěno zastupování EU-QPPV** v případě jeho nepřítomnosti. Zástupce QPPV nebyl formálně určen. V případě nepřítomnosti QPPV nebylo tedy v daném období zabezpečeno převzetí povinností QPPV a ani osoba, která je zodpovědná za jejich plnění. Tento nedostatek není hodnocen jako kritický, protože ještě před finalizací tohoto protokolu byl zástupce QPPV formálně jmenován.
- V době kontroly **není formálně zajištěn přístup k medicínsky vzdělané osobě** (EU-QPPV nemá lékařské vzdělání).

Příčina

No formal designation of the deputy QPPV for the inspection time. Five PHV department employees have medical education, they were in contact with QPPV via telephone/e-mail.

Významný nález 8

- Pracovníci centrálního PhV oddělení **nemají dohled nad lokálními PhV činnostmi** – není vyžadována pravidelná rekondiliace. Měsíční reporty o činnosti filiálky ani jiné dokumenty, které by dokazovaly, že pracovníci centrály společnosti [REDACTED] jsou pravidelně informováni o lokálních činnostech nebo lokálních požadavcích, nebyly předloženy.
- Pracovníci společnosti [REDACTED] nemají přehled o **PhV školení lokálních smluvních partnerů**.

Příčina

Insufficient communication between the headquarters and affiliates/representatives.

Významný nálezy 9

- a) Při reportování ICSR do systému EudraVigilance **nejsou využívána všechna dostupná R3 pole** (např. v části Test nejsou výsledky provedených vyšetření zadány strukturovaně, nejsou využívány tzv. Nullflavours).
- b) Pro číslování hlášení jsou využívány **znaky, které nelze použít pro pojmenování souborů**, např. „/“, v případě hlášení z literatury tedy nelze splnit požadavek, aby kopie literárního článku byla nazvána číslem souvisejícího hlášení.
- c) Do databáze EV bylo reportováno 10 hlášení vytvořených z článku A1, přestože byl **článek zachycen v rámci MLM Service** a hlášení byla vytvořena EMA.
- d) Hlášení CZ-CZSUKL-XXXX, které bylo reportováno na ID společnosti, je v databázi společnosti zadáno s **prefixem ZZ**, to není správně, protože se jedná o český případ.
- e) Nedostatečná **kvalita zpracování hlášení** z literatury (viz následujících 7 příkladů...).

Významný nález 10

Ve společnosti [REDACTED] je **nesprávně nastavený postup při zpracování hlášení podezření na nežádoucí účinky z vědecké literatury**: v případě, že je zachycen článek obsahující informaci o nežádoucím účinku účinné látky, kterou obsahuje nějaký přípravek společnosti [REDACTED], je nejprve poslán dotaz autorovi článku, zda se v popisovaném případě jednalo o přípravek společnosti [REDACTED]. Hlášení není zpracováno, pokud se v EV mezitím objeví hlášení ze zachyceného článku zpracované jiným držitelem rozhodnutí o registraci; toto hlášení je staženo a zadáno do sledovací tabulky v Excelu. Vlastní hlášení společností [REDACTED] zpracováno není a není tedy ani odesláno do EV.

Příčina

Nesprávný výklad legislativy GVP Module VI.B.1.1.2 EU-QPPV. Vzhledem k zanesení literárního hlášení jiným MAHy do EV databáze, mylně EU-QPPV předpokládala duplicitu těchto článků a následná povinnost těchto hlášení do EV byla EU-QPPV vyloučena.

Významný nález 11

- a) QPPV nemá dostatečný dohled nad přípravky držitele rozhodnutí o registraci, které jsou registrované v rámci procedur MRP a v jiných státech jsou jiné společnosti držiteli rozhodnutí o registraci vlastnění společností [REDACTED], smlouvy nejsou uzavřeny.
- b) QPPV nemá přehled o provedených PhV školeních smluvních partnerů (např. v zemi ZZ).

Příčina

- a) Společnost [REDACTED] nemá uzavřené PhV smlouvy se státy, ve kterých jsou přípravky držitele rozhodnutí o registraci [REDACTED] registrované v rámci procedur MRP.
- b) Popis PhV školení smluvních partnerů není uveden v PhV dokumentech.

Významný nález 12

- a) **Není zajištěno zastupování QPPV v plném rozsahu,** zástupkyně QPPV v době kontroly nemá dostatečnou kvalifikaci, školení, nemůže reportovat ICSRs do systému EudraVigilance.
- b) **Přístup k medicínsky vzdělané osobě** v případě zastupování není formálně nastaven.

Příčina

- a) Zástupkyně QPPV byla do své funkce jmenován dne D, v době kontroly nebyla náležitě proškolená ve PhV.
- b) S medicínsky vzdělanou osobou nebyla v době kontroly uzavřena smlouva.

Významný nález 13

- Směrnice Farmakovigilance, jediný písemný postup pro PhV činnosti ve společnosti [REDACTED], **neobsahuje postupy pro provádění PhV činností**, obsahuje pouze výčet prováděných PhV činností.
- Ve společnosti [REDACTED] **není stanovena lhůta pro úvodní PhV školení nových pracovníků**.
- Ve společnosti [REDACTED] **není stanoven postup pro provádění PhV auditů**, není ani definována strategie auditů obecně.

Významný nález 14

- **Smlouvy** o vzájemném předávání informací a nastavení odpovědností např. za přípravu PSUR, RMP **s licenčními partnery nejsou uzavřeny.**
- **Smlouva** mezi XXX a YYY obsahuje **nesprávnou informaci ohledně reportování ICSRs** lokálním autoritám, v době kontroly se v EU reportuje centralizovaně do EMA.
- **Ve smlouvě** mezi XXX a ZZZ **není uspokojivě nastaven proces pro vzájemnou výměnu informací o bezpečnosti:** nejsou určeny kontaktní osoby na obou stranách, není stanoveno, kdo provádí rekongiliace, kdo školí pracovníky ZZZ ohledně PhV, QPPV nemá dohled nad PhV školením.

Významný nález 15

Monitorování literatury je nedostatečné:

- a) globální monitorování se neprovádí,
- b) není jasné, zda jsou stahována ICSR relevantní k přípravkům společnosti [REDACTED] z databáze EudraVigilance, v době kontroly není v úložišti společnosti uloženo žádné hlášení, důkaz o tom, že bylo staženo hlášení zpracované v rámci MLM Service předložen nebyl,
- c) ze 7 literárních citací nebyl ani jeden literární článek zachycen v rámci literárního monitoringu, respektive záznam ohledně zachycení článků nebyl předložen.

Příčina

Není vytvořen funkční systém pro monitorování literatury.

Významný nález 16

- a) **Proces pro provádění PhV auditů není uspokojivě nastaven** (není stanovena strategie auditů, není definovaná klasifikace nedostatků dle GVP, proces pro provádění auditů je nastaven v souladu s SVP a SDP, nikoliv GVP).
- b) **Externí audit farmakovigilance dosud proveden nebyl**, interní audit, který se alespoň zčásti týkal kontroly PhV činností, proběhl jeden v roce 2018, tento audit však nebyl proveden nezávislým auditorem.
- c) **Není veden evidenční záznam nápravných a preventivních opatření** ke zjištěným nedostatkům.
- d) **Audity smluvních partnerů v oblasti PhV se neprovádějí.**

Významný nález 17

- a) V době kontroly jsou v databázi XEVMPD zadány nesprávné údaje týkající se registrovaných přípravků společnosti [REDACTED]:
- pro přípravek LP je zde uvedena jako držitel rozhodnutí o registraci společnost [REDACTED], přestože tento přípravek je registrován v zemi ZZ společností YYY,
 - ke dni finalizace protokolu o kontrole nejsou zadány přípravky, které má společnost [REDACTED] registrované v České republice,
- b) PSMF společnosti [REDACTED] je registrovaný dvakrát, jednou s číslem MFL1 a podruhé s číslem MFL2 (předložený PSMF uvádí číslo MFL2).

Hlavní problematické okruhy

- ☞ QPPV jmenována pouze formálně, v organizační struktuře držitele nehraje plnohodnotnou roli
- ☞ Nedostatečný dohled QPPV nad PhV aktivitami společnosti mimo ČR
- ☞ Odpovědnosti subdodavatelů nedostatečně popsány ve smlouvách
- ☞ Problémy s kontinuitou PhV aktivit při personálních změnách



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