

# AKTUALIZOVANÝ POKYN PHV-6 INSPEKČNÍ NÁLEZY 2021 – 2022

Ing. Jan Krouželka  
SÚKL

## Seznam zkratek

|       |                                                                       |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|
| EM    | edukační materiály                                                    |
| EV    | EudraVigilance                                                        |
| EVPM  | EudraVigilance Post-Authorisation Module                              |
| EVCTM | EudraVigilance Clinical Trials Module                                 |
| FV    | farmakovigilance, farmakovigilanční                                   |
| GVP   | Good Pharmacovigilance Practices, správná farmakovigilanční praxe     |
| ICSR  | Individual Case Safety Report (hlášení podezření na nežádoucí účinek) |
| LP    | léčivý přípravek                                                      |
| MAH   | držitel rozhodnutí o registraci                                       |
| PSMF  | základní dokument farmakovigilančního systému                         |
| PSUR  | Periodic Safety Update Report (periodická zpráva o bezpečnosti)       |
| PT    | (MedDRA) Preferred Term                                               |
| QPPV  | kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci                     |

## Obsah

-  Aktualizovaný pokyn PHV-6
-  Inspekční nálezy 2021 – 2022

# AKTUALIZOVANÝ POKYN PHV-6

## Změny v pokynu PHV-6

- 🕒 pokyn PHV-6 aktualizován 8. 4. 2022
- 🕒 nově vyžaduje kontaktní osobu pro otázky farmakovigilance u všech držitelů rozhodnutí o registraci (bez výjimek)
- 🕒 specifikuje způsob hlášení změn (kontaktní osoby pro otázky farmakovigilance, QPPV, případně změn PSMF); lhůta pro hlášení všech změn je stanovena na 7 kalendářních dnů
- 🕒 povinnost hlásit změny PSMF se vztahuje pouze na držitele, kteří mají PSMF uložen na území České republiky
- 🕒 povinnost hlásit změny QPPV a změny kontaktní osoby pro otázky farmakovigilance se vztahuje na všechny držitele

# INSPEKČNÍ NÁLEZY 2021 – 2022

## Přehled inspekcí 2021-07 až 2022-04

| MAH   | Type of inspection  | Critical finding | Major finding |
|-------|---------------------|------------------|---------------|
| MAH 1 | MAH (non-PSMF site) | 0                | 2             |
| MAH 2 | Lokální zastoupení  | 0                | 0             |
| MAH 3 | QPPV / PSMF site    | 0                | 3             |
| MAH 4 | MAH (non-PSMF site) | 0                | 1             |
| MAH 5 | QPPV / PSMF site    | 0                | 1             |
| MAH 6 | Lokální zastoupení  | 0                | 1             |
| MAH 7 | Lokální zastoupení  | 0                | 3             |
| MAH 8 | QPPV / PSMF site    | 0                | 0             |
| MAH 9 | MAH (non-PSMF site) | 0                | 2             |
| Total |                     | 0                | 13            |

## **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

## **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 – Dohled QPPV nad systémem

- QPPV nebyla informována o možné záměně LP: na možnost záměny léčivého přípravku byl SÚKL upozorněn zdravotnickým pracovníkem. Záměna konkrétních přípravků by za určitých okolností mohla vést ke vzniku serotoninového syndromu. Informace byla předána držiteli rozhodnutí o registraci, který potenciální chybu v medikaci řešil na lokální úrovni, aniž by byla kontaktována QPPV – v rozporu s vlastními postupy. QPPV se o této záležitosti dověděla až prostřednictvím inspektorů při kontrole na místě.
- Prezentace farmakovigilančního školení byla z globálního vzoru přeložena pro lepší porozumění pracovníků držitele do češtiny. O provedení překladu nebyla informována ani QPPV, ani kontaktní osoba pro otázky farmakovigilance a překlad obsahoval několik nepřesných informací týkajících se zejména hlášení podezření na nežádoucí účinky.

## Významný nálezy 2 a 3 – Nedostatky monitoringu literatury

- ☞ Monitoring lokální literatury je pro přípravky držitele prováděn jednou měsíčně v databázi Medvik. Tato databáze není vhodná jako jediný zdroj pro monitoring literatury, vzhledem k jejímu obsahu a způsobu indexace časopisů. Z náhodného kontrolovaného vzorku 10 literárních citací nezachytil držitel kvůli nedostatkům databáze Medvik celkem 4 citace.
- ☞ Držitel nezachytil v lokální literatuře dvě hlášení podezření na nežádoucí účinek, která měla být zaslána do EudraVigilance a uložena v databázi držitele. Hodnoceno jako „major“ kvůli nízkému počtu hlášení držitele (objektivně odpovídajícímu portfoliu), v němž dvě neodeslaná hlášení hrála procentuálně velkou roli.

## Významný nález 4 a 5 – Nestahování hlášení z EudraVigilance

- 👁 Držitel A: Z celkového počtu 4 hlášení, u nichž nebylo možné vyloučit, že souvisela s podáním přípravků držitele, a která SÚKL v kontrolovaném období odeslal do EudraVigilance, nebyla v databázi držitele stažena 2 hlášení, z toho jedno závažné. Vzhledem k celkovým počtům hlášení hodnoceno jako „major“.
  
- 👁 Držitel B: 4 hlášení, která SÚKL v kontrolovaném období odeslal do EudraVigilance, nebyla nahrána v databázi držitele, přičemž jedno z nich nebylo ani staženo, ačkoliv se jednalo o závažné hlášení.

## Významný nález 6 – Nedostatečný audit FV systému

- Poslední audity částí FV systému byly provedeny jako interní audity dodavatele farmakovigilančních služeb. Vzhledem k tomu, že dodavatel auditoval činnosti, které poskytoval držiteli, nelze provedené audity považovat za nezávislé.

## Významný nález 7 a 8 – Nedostatečná dokumentace delegace FV činností držitele

👁 Držitel rozhodnutí o registraci v rámci organizace nefunguje samostatně:

Držitel A: právnická osoba v cizině, nemá zaměstnance, pouze formální vedení. Všechny činnosti (nejen farmakovigilanční) vykonávají zaměstnanci jiných společností – centrála nadnárodní skupiny, lokální zastoupení, případně vendori.

Držitel B: Držitel přípravků pouze v ČR, funguje spíše jako pobočka. FV činnosti, které nejsou přímo závislé na lokálních vstupech a personálu, jsou delegované na centrálu.

V obou případech je primárním problémem neexistující dokumentace delegace FV činností, které držitel z pohledu legislativy má. Delegace FV činností přitom musí být dle GVP zajištěna smlouvou, jejíž existence je řádně dokumentována v PSMF.

## Významný nález 9 – Overreporting

👁 Držitel rozhodnutí o registraci zasílá do EudraVigilance informace, které nesplňují 4 minimální kritéria, případně jiné podmínky pro validní hlášení, například:

- Hlášení neobsahuje validní reakci – v poli reakce je uvedena pouze smrt, hospitalizace nebo speciální situace.
- Hlášení nesouvisí s podaným přípravkem.
- Hlášení neobsahuje identifikovatelného pacienta.

## Významný nález 10 – Nedostatečná dokumentace distribuce edukačních materiálů

- ☞ Držitel rozhodnutí o registraci v rozporu s distribučním plánem nebyl schopen doložit záznamy o aktivním zjišťování potřeby doplnění edukačních materiálů. Nebyly doloženy ani záznamy o redistribuci EM.

## Významný nález 11 – Nepředložení DHPC ke schválení

- ☞ Držitel rozhodnutí o registraci nepředložil ke schválení aktualizovaný DHPC a distribuční (komunikační) plán pro hromadnou distribuci tohoto DHPC před uvedením přípravku na trh, ačkoliv to bylo vyžadováno v komunikaci mezi farmakovigilančním hodnotitelem SÚKL a kontaktní osobou pro otázky farmakovigilance. Požadavek na předložení aktualizovaného DHPC nebyl formálně zaznamenán a při změně kontaktní osoby pro otázky farmakovigilance nebyl předán nové osobě.

## Významný nález 12 – Nekvalitní follow-up u hlášení s fatálními následky

- 👁 V následné komunikaci po prvním nahlášení byl hlásiteli položen soubor dotazů, které vůbec nemohly vést ke správnému zhodnocení úmrtí pacienta – nebylo například dotazováno datum úmrtí pacienta a datum podání přípravku. Lékař nebyl dotazován ani po zaslání nálezů z pitevní zprávy zemřelého.
- 👁 Během cca 10 měsíců od nahlášení podezření na nežádoucí účinek neproběhla žádná kontrola správnosti procesů nebo rekonciliace, která by pochybení odhalila a napravila stávající stav. Úmrtí pacienta přitom proběhlo v časové souvislosti s podáním přípravku. K vážnosti tohoto nedostatku přispívá skutečnost, že v období, kdy bylo toto hlášení přijato, probíhalo průběžné hodnocení bezpečnosti přípravku.

## Významný nález 13 – Nízká kvalita zpracování hlášení

👁 Porovnáním zdrojové dokumentace a zadaných hlášení byla zjištěna nízká kvalita jejich zpracování:

- Nesprávně označená závažnost (Other medically important condition namísto Congenital anomaly/Birth Defect).
- Nejsou zakódovány reakce Expozice plodu během těhotenství (Foetal exposure during pregnancy) a Palatoschiza (Palatoschisis – PT Cleft palate) a další informace popsané ve zdrojovém článku (anamnéza dítěte, matky, výsledky testů).
- Nesprávná věková skupina (novorozenec místo kojenec).
- Nesprávný výsledek reakce.
- Nepřesně a málo detailně zadané reakce – použitím nepřesného termínu došlo k posunu reakce pod jiný PT.
- Chybějící hodnoty testů.
- Chybné určení typu hlášení (report type) jako spontánní. Vzhledem k tomu, že šlo o NÚ přípravku z klinické studie, bylo hlášení odesláno nesprávně do EVPM, ačkoli patřilo do EVCTM.



**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](mailto:posta@sukl.cz)