

Inšpekcie Správnej farmakovigilančnej praxe

Prehľad najčastejšie sa vyskytujúcich nedostatkov zistených pri inšpekciách SFP
príprava, priebeh inšpekcie, kritériá pre posudzovanie závažnosti nálezov,
CAPA, reinšpekcie

MUDr. Soňa Fundárková

MUDr. Pavol Gibala, CSc.

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, ŠÚKL

Agenda

- Legislatívny rámec
- Cieľ inšpekcie SFP
- Typy inšpekcií – prehľad

- Plánovanie inšpekcií
- Inšpekcia SFP
 - Príprava
 - Priebeh
 - Aktivity po inšpekcii
- Klasifikácia nedostatkov

- Nálezy

Legislatívny rámec

Národné právne predpisy

- Zákon **362/2011** Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov

EÚ právne predpisy

- Smernica Európskeho parlamentu a Rady **2001/83/ES**
- VYKONÁVACIE NARIADENIE KOMISIE (EÚ) č. **520/2012**
- NARIADENIE EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY (EÚ) č. **1235/2010**
- GVP – Good Pharmacovigilance Practice (**GVP**)

Cieľ inšpekcie SFP

- Zistiť, či držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má k dispozícii personálne, systémové a priestorové podmienky, ktoré sú v súlade so súvisiacimi platnými právnymi predpismi a deklarovateľnými v časti 1.8.1
- Identifikovať, zaznamenať a upozorniť na nesúlad so požiadavkami SFP, ktorý by mohol viesť k ohrozeniu zdravia pacienta
- Zistiť postupy, aké používa (ŠPP a pod.)
- Zistiť, ako zabezpečuje farmakovigilanciu na Slovensku
- Kontrolovať údaje uvedené v PSMF ich aktuálnosť a adekvátnosť
- Kontrolovať odstránenie nedostatkov, ktoré boli zistené počas predchádzajúcej inšpekcie

Subjekty podliehajúce inšpekcii SFP

- PSMF / QPPV na území Slovenska
- PSMF/ QPPV mimo územia Slovenska ale s lokálnym zastúpením držiteľa zabezpečujúcim vykonávanie FV činností na Slovensku
- Tretie strany vykonávajúce farmakovigilančné aktivity

Typy inšpekcií SFP – I.

- **Pred – registračná**
vykonáva sa pred udelením rozhodnutia o registrácii lieku za účelom preverenia vhodnosti existujúceho FV systému
- **Po – registračná**
vykonáva sa po udelení rozhodnutia a jej cieľom je priebežné preverovanie súladu FV systému držiteľa s platnými záväznými požiadavkami a jeho dodržiavanie
- **Systémová**
preskúmanie funkčnosti celého FV systému
- **Zameraná na liek**
preskúmanie relevantného farmakovigilančného problému u konkrétneho lieku ako aj implementácie všeobecných postupov daného FV systému na preskúmaný liek

Typy inšpekcií SFP – II.

- **Rutinná**
Inšpekcia vykonávaná podľa už pripraveného plánu a je zameraná na celý FV systém, na všetky oblasti.
- **Cielená**
na podnet, zameriava sa na špecifické FV problémy avšak môže byť vykonaná aj ako celková systémová inšpekcia
- **Ohlásená**
- **Neohlásená**
- **Re – inšpekcia**
následná kontrola nápravných opatrení

Typy inšpekcií SFP – III.

- **Podľa miesta**
 - V mieste PSMF/QPPV
 - V mieste lokálneho zastúpenia
 - Na diaľku vykonávaná prostredníctvom internetu alebo telefónu

Plánovanie inšpekcie -I

Plán inšpekcií

- Vypracováva inšpektor
- Schvaľuje vedúci oddelenia farmakovigilancie do konca kalendárneho roka
- Upravuje sa priebežne počas roka (ak je potreba)
- Nezverejňuje sa

Plánovanie inšpekcie – II

Kritéria na zaradenie do plánu inšpekcií

- Doteraz nevykonaná inšpekcia farmakovigilancie
- Veľké množstvo registrovaných liekov na Slovensku, spôsob registrácie
- Významné organizačné zmeny – fúzie viacerých subjektov
- Zistený nesúlad s legislatívnymi požiadavkami (podnety od FV posudzovateľov, zlá kvalita hlásení podozrení na NUL)
- Nedostatky zistené počas predchádzajúcich inšpekcií
- Podnety z iných národných agentúr

Inšpekcia SFP

Predprípravné stretnutie v odôvodnených prípadoch

Príprava

- Telefonické dohodnutie termínu
- Poslanie oznámenia o inšpekcii, poverenie na inšpekciu, plán inšpekcie
- Vyžiadanie dokumentov

Priebeh

- Otvorenie inšpekcie
- Vykonanie inšpekcie
- Výstupný míting

Aktivity po vykonaní inšpekcie

- Predbežná správa
- Zaslanie pripomienok od inšpektovaného subjektu
- Záverečná správa
- Kontrola plnenia nápravných opatrení
- Re-inšpekcia (dľa potreby)

Príprava inšpekcie – I.

- Telefonické dohodnutie vhodného termínu, miesta a času inšpekcie
 - dohaduje sa vo všetkých prípadoch okrem cielenej inšpekcie
- Následné písomné zaslanie Oznámenia o vykonaní inšpekcie
 - najmenej **jeden mesiac pred plánovaným termínom** inšpekcie
 - požiadavka na zoznam zaslaných dokumentov
- Príprava plánu inšpekcie
- Zaslanie plánu inšpektovanému subjektu
 - 2 dni pred samotnou inšpekciou
- Časový odhad trvania inšpekcie
 - 2-3 dni

Dokumenty požadované k inšpekcii SFP

- Zoznam aktuálne registrovaných liekov
- Hlavný súbor systému farmakovigilancie
- Zoznam a kópie štandardných pracovných postupov
- Prehľad hlásení o podozrení na nežiaduce účinky liekov zo SR za definované obdobie
- Prehľad PSUR predložených na ŠÚKL alebo zaslaných do repozitára PSUR za definované obdobie
- Prehľad vypracovaných RMP
- Prehľad edukačných materiálov za definované obdobie
- Plány distribúcie edukačných materiálov
- Zoznam neintervenčných klinických štúdií vykonávaných na území Slovenska
- iné

Priebeh inšpekcie SFP – I.

Otvorenie inšpekcie

- Členovia inšpekčného tímu štátneho ústavu,
- Zástupcovia držiteľa, lokálneho zastúpenia
- Kvalifikovaná osoba pre farmakovigilanciu (ďalej len kvalifikovaná osoba),
- Lokálna osoba zodpovedná za farmakovigilanciu u lokálneho zastúpenia držiteľa
- Osoba zodpovedná za manažment kvality

Priebeh inšpekcie SFP – II

Výkon inšpekcie podľa programu

- Organizačná štruktúra spoločnosti
- Kvalifikovaná osoba, jej kvalifikácia, náplň práce, zastupiteľnosť a nezávislosť, poverenie, doklady o školeniach
- Cielené pohovory so zamestnancami
- Kontrola farmakovigilančnej dokumentácie (elektronická, tlačaná):
 - zbieranie, validácia, vyhodnocovanie a klasifikovanie ICSR, sledovanie ICSR, prevencia dvojitych hlásení, dodržiavanie termínov pre hlásenie závažných hlásení, monitorovanie literatúry,
 - signály, ich analýza, vyhodnocovanie rizika, komunikácia s národnou autoritou, implementácia RMP, vrátane edukačných materiálov,
 - PSUR, evidencie
- Kontrola počítačových systémov využívaných na FV aktivity
- Kontrola zmlúv s partnermi
- Manažment kvality (ŠPP, audit – správy z auditov, implementácia CAPA)
- Tréning a školenie zamestnancov, prezentácie určené ku školeniam
- Obsah Hlavného súboru a jeho súlad s požiadavkami SFP
- Archivácia súvisiacich dokumentov

Priebeh inšpekcie SFP – III

Záver inšpekcie

- Záverečné zhodnotenie priebehu inšpekcie
- Príprava záznamu o inšpekcii (zhodnotia a identifikujú sa jednotlivé nálezy. Záznam z inšpekcie uvádza sa len niektoré zistené nedostatky, nie je určená ich závažnosť)
- Ukončenie inšpekcie **na mieste**

Aktivity po inšpekcii – I.

Predbežná správa

- do 30 dní
- administratívne údaje o tom, čo bolo kontrolované, kedy, kde a kto bol prítomný
- dokumenty, ktoré sa počas inšpekcie kontrolovali
- súlad alebo nesúlad s národnými právnymi predpismi, príslušnými EÚ predpismi a princípmi SFP

- Pripomienky inšpektovaného subjektu – 15 dní s návrhom nápravných a preventívnych opatrení, vrátane termínu splnenia

- Po doručení návrhu preventívnych a nápravných opatrení, inšpektorský tím posúdi ich vhodnosť vzhľadom na zistené nálezy

Aktivity po inšpekcii – II.

Záverečná správa

- vyjadrenie súhlasu/nesúhlasu s nápravnými opatreniami navrhnutými inšpektovaným subjektom,
 - uvedie sa stanovisko inšpektovaného subjektu k predbežnej správe
 - Následná inšpekcia zameraná na kontrolu plnenia preventívnych a nápravných opatrení
- alebo**
- Vyžiada sa zaslania dôkazu o splnení nápravných opatrení

Klasifikácia nedostatkov



Kritický nález (*Critical*)

Nesplnenie požiadaviek stanovených v zákonoch Slovenskej republiky alebo v Nariadeniach EÚ.

Kritické nálezy sa považujú za neakceptovateľné.

Možné následky:

obmedzenie uvádzania lieku na trh, udelenie pokuty v správnom konaní

Klasifikácia nedostatkov



Väčší nález

Podmienky, postupy alebo procesy, ktoré nie sú v súlade s požiadavkami Správnej farmakovigilančnej praxe a môžu nežiaduco ovplyvňovať funkčnosť systému farmakovigilancie držiteľa ovplyvniť údaje o účinnosti a/alebo bezpečnosti lieku.

Nálezy klasifikované ako väčšie, môžu zahŕňať viacero menších nálezov. Viac väčších nálezov môže poukazovať na vážne nedostatky v systéme farmakovigilancie, ktoré ohrozujú zdravie pacienta alebo verejné zdravie a môžu byť považované za kritický nález, vrátane jeho následkov.

Možné následky:

Odmietnutie údajov o účinnosti a bezpečnosti lieku alebo vyžadovanie ich prehodnotenia

Klasifikácia nedostatkov



Menší nález:

Podmienky, postupy alebo procesy, ktoré nie sú v súlade s požiadavkami správnej farmakovigilančnej praxe, ale u ktorých sa nepredpokladá, že môžu nežiaduco ovplyvňovať systém farmakovigilancie ako aj údaje o účinnosti a/alebo bezpečnosti lieku.

Veľa menších môže poukazovať na zlú kvalitu a súčet sa môže rovnať väčšiemu nálezu s jeho následkami

Možné následky:

Nálezy klasifikované ako menšie poukazujú na potrebu zlepšenia podmienok, postupov a procesov systému FV.

Klasifikácia nedostatkov

Odporúčania



Nálezy môžu viesť k návrhom ako zlepšiť kvalitu a znížiť možnosť odchýlok v budúcnosti.

Vykonané inšpekcie systému farmakovigilancie v SR za rok 2014-2016

| Rok | Počet inšpekcií spolu | V sídle QPPV | Filiálka |
|------|-----------------------|--------------|----------|
| 2014 | 4 | 3 | 1 |
| 2015 | 7 | 5 | 2 |
| 2016 | 9 | 2 | 7 |

Klasifikácia negatívnych nálezov z inšpekcie SFP (2014-2016)

| Kritické | Väčší | Menší | Odporúčania |
|----------|-------|-------|-------------|
| 9 | 131 | 62 | 104 |

Časté nálezy - registrované lieky

- nesúlad so zoznamom liekov zaslaným držiteľom a databázou podľa art.57, databázou ŠUKL a zoznamom liekov uvedeným v prílohe H (PSMF)
- Databáza neobsahuje aktuálne registrované lieky držiteľa
- Názvy liekov uvádzané v PSMF sa nezhodujú s názvami liekov v európskej databáze podľa art.57
- Niektoré lieky sú v databáze podľa art.57 uvedené dvakrát
- Identifikačné čísla PSMF – MFL čísla – nie sú uvedené pre niektoré lieky

Časté nálezy – Lokálna osoba zodpovedná za FV

- Lokálna osoba nemá vystavené poverenie na vykonávanie činností súvisiacich s FV
- Poverenie nie je podpísané lokálnou osobou zodpovednou za FV
- Pracovná náplň lokálnej osoby nepopisuje povinnosti súvisiace s FV aktivitami vykonávanými na Slovensku
- Uvedenie lokálnej osoby v prílohe PSMF nie je aktuálne
- Chýbajú kontaktné údaje lokálnej osoby v prílohe PSMF
- Lokálne osoby nie sú dostatočne školené v oblasti FV
- Lokálna osoba nemala dohľad nad vykonávaním FV činností
- Držiteľ neposlal na ŠUKL formulár na vymenovanie lokálnej osoby zastupujúcej držiteľa na Slovensku

Časté nálezy – Zástup za lokálnu osobu

- Chýba spôsob dokumentácie preberania a odovzdávania agendy v čase neprítomnosti lokálnej osoby zodpovednej za FV
- Denníky dokumentácie zastupovania neobsahujú položky, ktoré špecifikujú dostatočne činnosti a aktivity, ktoré sa počas zastupovania vykonali
- Chýbajú podpisy osôb pri preberaní a odovzdávaní agendy

Časté nálezy – **príjem, evidencia, spracovanie, zasielanie ICSR**

- Zamestnanci spoločnosti nemajú k dispozícii formuláre, podľa ktorých by vedeli zaznamenať hlásenie NUL
- Chyby v systémoch, tabuľkách dokumentoch určených na evidenciu hlásení NUL (jednotlivým hláseniam nie sú pridelené identifikačné čísla, nevedie sa evidencia nezávažných hlásení)

Nálezy – príjem, evidencia, **spracovanie**, zasielanie ICSR

- Neuvedená identifikácia pacienta
- Neuvedená závažnosť
- V poli pre liek je uvedené liečivo
- V poli pre liečivo je uvedená terapeutická skupina (napr. kortikosteroidy)
- Nesprávne označené hlásenie (iniciálne ako FUP a naopak)
- Pole pre test nevyplnené, prípadne pri testoch nie sú uvedené jednotky

Nálezy – príjem, evidencia, spracovanie, **zasielanie** ICSR

- Držiteľ nemá zabezpečený elektronický presnos hlásení so ŠUKL
- Držiteľ zasiela hlásenia prijaté zo ŠUKL späť (ak sa jedná o doplňujúcu informáciu, držiteľ to má zasielať ako FUP ku hláseniu ŠUKL)
- Držiteľ zasiela aj nezávažné hlásenia na ŠUKL
- Držiteľ nenahlásil všetky závažné hlásenia na ŠUKL

Nálezy – Monitoring literatúry

- v časovom období jedenkrát za mesiac nie je dostatočný. Nie je tak zabezpečený dostatočný monitoring lokálnej literatúry
- kľúčové slová uvedené v zmluvách zabezpečujúcich monitoring literatúry sú uvádzané v anglickom jazyku
- Veľmi úzke portfólio časopisov v súvislosti s množstvom registrovaných liekov
- Neboli zachytené články obsahujúce hlásenia na liečivo, ktoré obsahuje liek držiteľa
- ŠPP o spracovaní a hlásení nežiaducich účinkov liekov nie je dostatočne popísané monitorovanie literatúry, nie sú v ňom uvedené záznamy o prehľadanej literatúre.

Nálezy – PSUR, RMP, edukačné materiály

- PSUR, RMP – pripravuje centrála
- Edukačné materiály
 - nie je vedená evidencia o ich distribúcii
 - nedostatočná cieľová skupina zdravotníckych pracovníkov
- Nedostatočná spolupráca medzi farmakovigilanciou a „Regulatory“ a „Marketing“.

Nálezy – Manažment kvality, systém ŠPP

- Oblasť FV nie je súčasťou činnosti manažmentu kvality
- ŠPP nedostatky v definíciách,
 - neúplne informácie,
 - nezrozumiteľne popísané postupy,
 - nedostatočne popísané postupy
- Systém Štandardných pracovných postupov nie je dostatočný. ŠPP spoločnosti nepokrývajú dostatočne všetky činnosti súvisiace s farmakovigilanciou.
- Nie všetky farmakovigilančné pracovné postupy vykonávané spoločnosťou sú popísané v ŠPP

Nálezy – Manažment kvality, auditu

- „Audit“ vykonáva osoba, ktorá je súčasťou FV systému spoločnosti (lokálna osoba zodpovedná za farmakovigilanciu, QPPV)- selfinspection
- Nápravné opatrenia uložené v správe z auditu, neboli vykonané
- Nedostatočná kontrola plnenia nápravných opatrení
- Nápravné opatrenia nie sú vykonané

Nálezy – Školenia personálu

- Školenie vykonáva osoba, ktorá nie je súčasťou FV systému
- Prezentácie určené na školenie zamestnancov
 - Neaktuálne – odkaz na neplatnú legislatívu, neplatné definície
 - Buď veľmi rozsiahle
 - Buď veľmi stručné (nie je dostatočná, neobsahuje všetky informácie potrebné ku plneniu FV povinností)

Nálezy – PSMF

- Nie je uvedený aktuálny zoznam lokálnych kontaktných osôb a ich kontaktné údaje
- Nejednotné organizačné schémy
- Nie je uvedený zoznam lokálnych zmluvných partnerov
- Je písaný viacerými jazykmi (jadro – angličtina, prílohy – nemčina)
- Príloha H – chýba registračné číslo lieku, v zozname liekov sú uvedené aj výživové doplnky
- Neobsahuje aktuálne registrované lieky danej krajiny
- Uvedené 2 QPPV – v databáze art.57 pre tie isté lieky len 1 QPPV
- V zozname LSO sú uvedené tieto osoby ako QPPV

ĎAKUJEM za pozornosť

sona.fundarkova@sukl.sk