

Nálezy z PV inšpekcií a odporúčania ŠÚKL pre držiteľov registrácie liekov

Aktuálny stav vývoja v rámci EMA a ŠÚKL.

MUDr. Soňa Fundárková, Mgr. Monika Čičová

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

monika.cicova@sukl.sk / +421 903 255 185

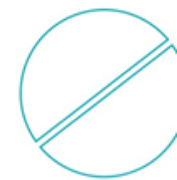
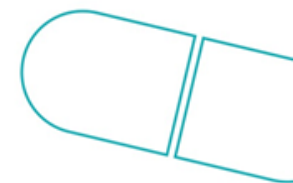
sona.fundarkova@sukl.sk / +421 /2/50 70 13 29

SARAP, Modul 2, 11. október 2022 (09:15 – 09:45)



Obsah prezentácie:

- Inšpekcie SFP - rozdelenie
- Proces inšpekcie SFP
- Zmeny procesu národnej inšpekcie
 - dištančná inšpekcia SFP
 - predkladanie dokumentácie
- Národné inšpekcie & EMA inšpekcie
- Najčastejšie nálezy z inšpekcií



Inšpekcia SFP

Mandát:

- *§ 129 ods. 2 písm. f)* zákona č. 362/2011 Z. z.
- inšpekcia **dodržiavania požiadaviek** zákona v oblasti dohľadu nad bezpečnosťou liekov (FV) u MAH-a.

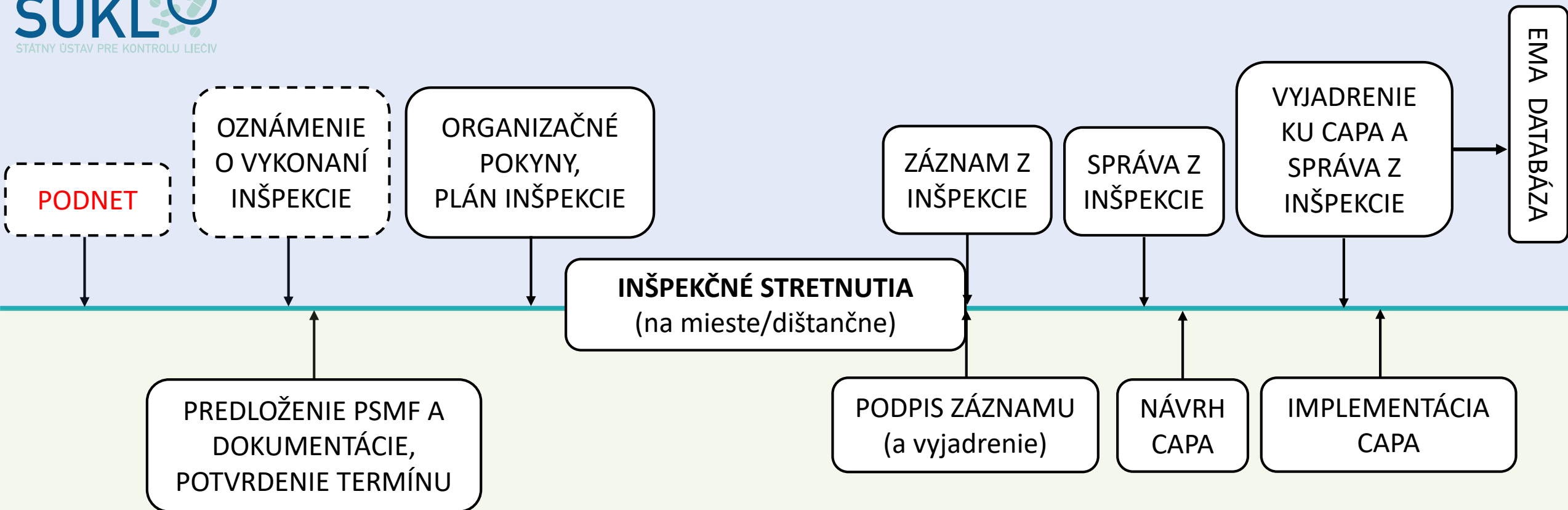
Cieľ:

- **oboznámenie** sa so systémom FV MAH-a (postupy, aktuálnosť, zber NÚL),
- **kontrola**:
 - personálnych, systémových a priestorových podmienok,
 - odstránenia nedostatkov (CAPA),
- **identifikácia, zaznamenanie** a **upozornenie** na **nesúlads** SFP, ktorý by mohol viesť k ohrozeniu zdravia pacienta

Inšpekcie SFP - rozdelenie

1. PODĽA ROZSAHU (Inspection scope)		
SYSTÉMOVÁ INŠPEKCIA	INŠPEKCIA ZAMERANÁ NA LIEK	
2. PODĽA TYPU REGISTRÁCIE LIEKU		
EMA (CAP)	NÁRODNÉ LIEKOVÉ AGENTÚRY (DCP, MRP, NAP)	
3. PODĽA STAVU REGISTRÁCIE (Inspection timing)		
PRED-REGISTRAČNÁ INŠPEKCIA	INŠPEKCIA PO REGISTRÁCI LIEKU	
4. PODĽA SPÔSOBU VÝKONU INŠPEKCIE (Inspection location)		
NA MIESTE	DIŠTANČNÁ INŠPEKCIA (NA DIAĽKU)	
5. PODĽA SPÔSOBU OZNÁMENIA		
OZNÁMENÁ	NEOZNÁMENÁ	
6. PODĽA FREKVENCIE A STIMULU		
RUTINNÁ	NÁSLEDNÁ	CIELENÁ (NA PODNET)
7. PODĽA SUBJEKTU INŠPEKCIE		
LOKÁLNE ZASTÚPENIE	MIESTO ULOŽENIA PSMF (QPPV)	POSKYTOVATEĽ FV SLUŽIEB

INŠPEKČNÝ PROCES



SUBJEKT INŠPEKCIE

Zmeny inšpekčného procesu

- **Spôsob výkonu inšpekcie:** na mieste / dištančne*/ hybridne
- **Komunikácia:** e-mailová adresa sfp-inspekcie@sukl.sk
- **Predkladanie dokumentácie****
- **Úprava záznamu z inšpekcie**
- **Formát správy z inšpekcie:** harmonizácia s EMA, proces komentovania
- **Proces predkladania a prípravy CAPA***:** papierovo + elektronicky
- **Inšpekčný tím:** vedúci inšpektor + inšpektori SFP + expert / pozorovateľ
- **Komunikácia prostredníctvom ÚPVS**

Dištančná inšpekcia SFP*

Preferovaná ak - zhoršenia epidemiologickej situácie / nedostatku personálnych zdrojov

ŠPECIFIKÁ:

- dlhší priebeh (kontrolu a predkladanie dokumentácie),
- výber komunikačnej platformy,
- test spojenia (pred inšpekciou),
- spôsob predkladania dokumentácie,
- príprava prezentácii (nekomerčné),
- požadovaná účasť konkrétnych osôb (plán),
- písomná komunikácia (e-mail).

KOMPLIKÁCIE:

- technické problémy – komunikačná platforma, kvalita pripojenia,
- nedostupnosť personálu,
- nečitateľnosť predkladanej dokumentácie,
- kontrola priestorov a technického vybavenie
- slabšia interaktivita subjektu

Predkladanie dokumentácie počas inšpekcie**

- **Podľa požiadaviek:** v oznámení o inšpekcii (dodatočných)
- **Spôsob predkladania:** EudraLink / e-mailom / v súlade s interným postupom
- **Číslovanie predkladanej dokumentácie** (tabuľka)
- **Predloženie v termíne**
- **Formát:** pdf. + možnosť vyhľadávania v dokumente (funkcia Ctrl +F)
- **Vyznačenie informácií podľa požiadaviek**
- **Anonymizácia citlivých údajov** (zmluva – finančné ohodnotenie, ...)

	A	B	C	D	E	F
1	Číslo	Názov dokumentu	Opis dokumentu / Konkretizácia požiadavky	Vyžiadal (iniciálky)	Dátum vyžiadania	Termín na doručenie vyžiadanej dokumentácie
2						
3						
4						

Príprava CAPA***

- Harmonizácia s postupmi EMA

Analýza hlavnej príčiny

= Čo spôsobilo nedostatok FV systému? Ako? Prečo? Kedy vznikol?

Posúdenie dopadu

= Do akej miery sa nález týka FV systému a aký dopad môže mať na všetky lieky zahrnuté v systéme FV? (Čo už bolo zhodnotené a čo je potrebné zhodnotiť aby bolo možné úplne vyhodnotiť dopad?)

Nápravné opatrenie(a)

= Čo sa vykoná bolo vykonané aby bol **napravený** zistený nález?

Preventívne opatrenie(a)

= Čo sa vykoná / bude sa vykonávať aby sa **neopakoval** zistený nález? Ako často?

Spôsob realizácie opatrenia(i)

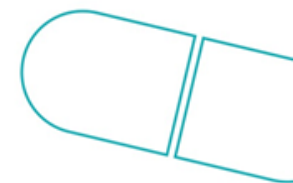
= Ako sa vykoná / vykonala náprava?

Termín

= Kedy bolo/ bude nápravné opatrenie vykonané? Dátum: XX.XX.XXXX

Národné inšpekcie & EMA inšpekcie

- *Zodpovednosť za FV systém a plán inšpekcií*
- *Príjem a spracovanie podnetov*
- *Inšpekčný tím*
- *Oznámenie a administratívna činnosť (EMA inspection office/ ŠÚKL)*
- *Inšpekčné postupy – harmonizácia*
 - *Pharmacovigilance inspection procedures: human*
- *Jednotná klasifikácia nálezov*
- *Databáza vykonaných inšpekcií (poučenie v správe z inšpekcie)*



Nálezy z inšpekcií SFP

Oblasť č. 1

Subjekt inšpekcie:	Lokálne zastúpenie / QPPV
Oblasť inšpekcie:	Chýbajúce, neaplikovateľné a neaktuálne postupy - ŠPP & PSMF
Nález:	ŠPP: <ul style="list-style-type: none">• Existujúce: nedostatočne popísané, nekonkrétne alebo nie sú v súlade s reálnym vykonávaním činností, niektoré časti sú irelevantné.• Neexistujúce: dôležité FV procesy nie sú popísané. PSMF: <ul style="list-style-type: none">• nevyhovuje formálnym požiadavkám (označenie)• obsahuje neaktuálne informácie,• chýbajú informácie alebo sa uvádzajú neúplné informácie.
Legislatívny rámec:	Zákon 362/2011 Z. z. §68 ods. 15 písm. e ŠPP: Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 8, GVP I.B.1.11 PSMF: Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 1, 2, 3, 4, 5; GVP II.B.4., II.B.5., II.B.6.1

Klasifikácia: MENŠÍ – VÄČŠÍ – KRITICKÝ

Nálezy z inšpekcií SFP

Oblasť č. 2

Subjekt inšpekcie:	Lokálne zastúpenie / QPPV
Oblasť inšpekcie:	Príjem, zber, evidencia a spracovanie NÚL
Nález:	Držiteľ nesprístupnil kontaktné údaje na hlásenie podozrení na NÚL na webovej stránke v SPC a PIL. Nevykonáva sa kontrola funkčnosti kontaktných údajov (pravidelnosť, evidencia). Nehodnotia sa NÚL z hľadiska očakávanosti, kauzality a závažnosti.
Legislatívny rámec:	Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 12 ods. 1 Zákon 362/2011 Z. z. §60 ods. 1, písm. d, e; §68 ods. 15 písm. e, GVP: VI.B.1., VI.B.1.1.1., VI.B.1.1.2.

Klasifikácia: VÄČŠÍ – KRITICKÝ

Nálezy z inšpekcií SFP

Oblasť č. 3

Subjekt inšpekcie:	Lokálne zastúpenie / QPPV
Oblasť inšpekcie:	Monitoring lokálnej literatúry & ŠPP
Nález:	Lokálny monitoring sa nevykonáva vo všetkých krajinách . Deň 0 nie je stanovený / je stanovený nesprávne v ŠPP. Nesprávny interval globálneho a lokálneho monitoringu literatúry. Zoznam monitorovaných periodík nezodpovedá portfóliu liekov držiteľa.
Legislatívny rámec:	Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 8 a 12 (1) Zákon 362/2011 Z. z. §60 ods. 1, písm. d, e; §68 ods. 15 písm. e, §68b ods. 2 GVP VI.B.1., VI.B.1.1.2, VI.App.2.1.

Klasifikácia: MENŠÍ – VÄČŠÍ – KRITICKÝ

Nálezy z inšpekcií SFP

Oblasť č. 4

Subjekt inšpekcie:	Lokálne zastúpenie / QPPV
Oblasť inšpekcie:	Audity – interné, externé, evidencia a ich výkon
Nález:	Audit nie je vykonávaný (pravidelne; interný/ zmluvných partnerov). Plán auditov nie je vypracovaný na obdobie 5 rokov (a súčasťou PSMF). Audit nie je vykonávaný nezávislou osobou (dQPPV, LSO).
Legislatívny rámec:	Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 13 ods.1,2 Zákon 362/2011 Z. z. §60 ods. 1) písm. f, §68 ods. 15) písm. e, GVP: I.B.6., I.B.12., IV.B.2.1, IV.B.2.2, IV.B.2.3. IV.B.3.1.1.

Klasifikácia: **VÄČŠÍ – KRITICKÝ**

Nálezy z inšpekcií SFP

Oblasť č. 5

Subjekt inšpekcie:	Lokálne zastúpenie / QPPV
Oblasť inšpekcie:	Chýbajúce, neaplikovateľné a neaktuálne postupy - BCP
Nález:	Držiteľ nemá k dispozícii príslušné pokyny o postupoch používaných v núdzových prípadoch vrátane prevádzkovej continuity (business continuity plan). BCP nezahŕňa postupy v oblasti farmakovigilancie.
Legislatívny rámec:	Zákon 362/2011 Z. z. §68 ods. 15) písm. e, Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 10 bod (4) GVP I.B.7, I.B.8, I.B.11.3

Klasifikácia: **VÄČŠÍ**

Nález z inšpekcií SFP

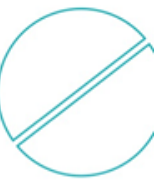
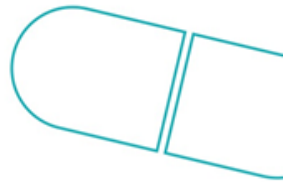
Kazuistika

Subjekt inšpekcie:	Lokálne zastúpenie / QPPV
Oblasť inšpekcie:	Monitoring lokálnej literatúry – nezachytenie prípadu
Nález:	Držiteľ nezaslal hlásenie podozrenia na NÚL do Eudravigilance, ktoré identifikoval v rámci lokálneho monitoringu odbornej literatúry.
Legislatívny rámec:	Smernica 2001/83/ES čl. 107 ods. 3 Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 11, písm. c, Zákon 362/2012 Z.z. §60 ods.1, písm. c, §68 ods. 15) písm. e, §68b ods. 2
Analýza príčiny	Kontrola rešerše resp. súhrnu odborného článku.
Nápravné opatrenia:	Vyžiadanie celého literárneho článku so zachyteným kľúčovým slovom. → Identifikácia NÚL. → Dodatočné spracovanie prípadu.
Preventívne opatrenia:	Interná kontrola a zhodnotenie celých článkov identifikovaných v rešerši lokálnej literatúry, nie súhrnu.

Klasifikácia: VÄČŠÍ

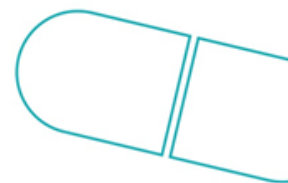
Take home message :

- *Zverejnenie* kontaktných údajov a ich funkčnosť (web, SPC, PIL).
- *Evidencia* vykonávania FV činností (rekonciliácia).
- *Oznamovanie KO podľa názvu držiteľa* (MP 139-2021).
- *Aktualizácia údajov v Art. 57 bezodkladne a PSMF.*
- *Postup v súlade* s usmernením OF (DHPC, EM).
- *Povinnosť predloženia PSMF do 7 dní* (kalendárnych).
- *Novela Zákona 362/2011 Z.z. (§68 písm. e).*



Odporúčania, inšpekčné postupy a pokyny súvisiace s SFP:

- Moduly správnej farmakovigilančnej praxe:
 - [Module III – Pharmacovigilance inspections \(Rev 1\)](#)
- EMA usmernenia k inšpekcii:
 - [Pharmacovigilance inspection procedures: human](#)
- ICH usmernenia:
 - [E2A –E2F Pharmacovigilance](#)
- Metodické pokyny ŠÚKL:
 - [MP 139-2021](#)
- Legislatíva a iné dôležité linky:
 - [webová stránka sukl/bezpecnost-liekov/linky](#)

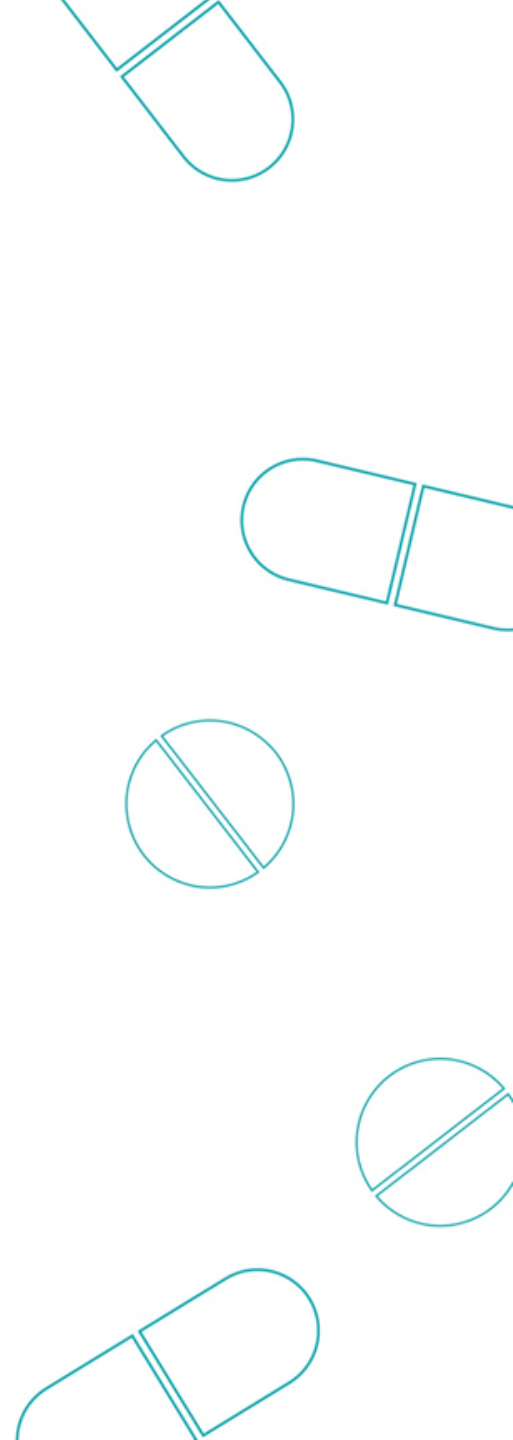


Kontaktné mailové adresy pre otázky a predkladanie dokumentov

oblasť	adresa
vymenovanie a zmena QPPV alebo kontaktnej osoby pre farmakovigilanciu v SR	fv-kontakt@sukl.sk
informácie o inšpekcii SFP, komunikácia a predkladanie dokumentov počas národnej inšpekcie SFP	sfp-inspekcie@sukl.sk
DHPC, edukačné materiály, všeobecné informácie o farmakovigilancii	pharmacovigilance@sukl.sk
hlásenia podozrení na nežiaduce účinky liekov	neziaduce.ucinky@sukl.sk

Ďakujeme za pozornosť

monika.cicova@sukl.sk / sona.fundarkova@sukl.sk



Príprava CAPA*** príklad vypracovania

Nález: *Tel. číslo držiteľa určené na nahlasovanie hlásení podozrení na NÚL nebolo funkčné. Držiteľ nezabezpečil zber bezpečnostných informácií v súlade s legislatívou.*

Analýza hlavnej príčiny: Po zmene poskytovateľa telekomunikačných služieb **nebola vykonaná kontrola funkčnosti** tel. čísla (1). V súčasnosti **nie je zavedený pracovný postup** (SOP) pravidelnej kontroly funkčnosti tel. linky (2).

Posúdenie dopadu: Na základe nefunkčnosti tel. čísla určeného na nahlasovanie podozrení na NÚL mohlo dôjsť ku **strate, nedostupnosti** (nespracovaniu) **informácií** o nežiaducich účinkoch liekov, ktoré môžu mať **vplyv na hodnotenie pomeru benefitu a rizika** lieku, čím je ovplyvnená aj **bezpečnosť a zdravie pacienta**.

Nápravné opatrenie(a): **Vyžiadanie tel. čísel od poskytovateľa služieb, ktoré sa v čase nefunkčnosti pokúsili dovolať na tel. číslo pre hlásenie NÚL.** Overenie dôvodu telefonátu a prípadný zber a spracovanie hlásení NÚL.

Spôsob realizácie opatrenia(i): Vyžiadanie tel. čísel vykoná **XY** do **XX.XX.2022**. Overenie dôvodu telefonátov, zber a spracovanie NÚL vykoná **XZ** do **XX.XX.2022**.

Termín: Nápravné opatrenia budú vykonané najneskôr do **XX.XX.2022**

Preventívne opatrenie(a):

- Vypracovanie nového ŠPP** (SOP) týkajúceho sa pravidelnej kontroly funkčnosti tel. čísla na hlásenie podozrení NÚL.
- Preškolenie** príslušných pracovníkov na vykonávanie činnosti v súlade s novým ŠPP (SOP).
- Pravidelná **kontrola funkčnosti** tel. čísla určeného na hlásenie podozrení na NÚL v súlade s novým ŠPP držiteľa.

Spôsob realizácie opatrenia(i): Vypracovanie ŠPP vykoná **XU** a schváli manažér kvality **AX** do **XX.XX.2022**. Preškolený bude **BX**, ktorého školenie vykoná **CX** do **XX.XX.2022**. Pravidelná kontrola funkčnosti tel. čísla bude evidovaná pracovníkom **BX** v dokumente **TL-XXX-YZ od XX.XX.2022**.

Termín: Preventívne opatrenia budú vykonané najneskôr do **XX.XX.2022**

Klasifikácia nálezov

Kritický nález (critical finding, CR): Nedostatok vo farmakovigilančnom systéme, postupoch alebo procesoch, ktorý nepriaznivo ovplyvňuje práva, bezpečnosť alebo zdravie pacientov alebo ktorý predstavuje potenciálne riziko pre verejné zdravie alebo predstavuje vážne porušenie platných právnych predpisov a usmernení.

Väčší nález (major finding, MA): Nedostatok vo farmakovigilančnom systéme, postupoch alebo procesoch, ktorý by mohol potenciálne nepriaznivo ovplyvniť práva, bezpečnosť alebo zdravie pacientov alebo ktorý by mohol predstavovať riziko pre verejné zdravie alebo predstavuje porušenie platných právnych predpisov a usmernení.

Menší nález (minor finding, MI): Nedostatok vo farmakovigilančných systémoch, postupoch alebo procesoch, u ktorého sa nepredpokladá, že nepriaznivo ovplyvní práva, bezpečnosť alebo zdravie pacientov.

Odporúčanie / komentár (Comment): Nedostatok, ktorý nemôže byť klasifikovaný ako kritický, väčší alebo menší ale ktorý svedčí o odchýlke od požiadaviek na správnu funkciu farmakovigilančného systému, odporúčenie alebo komentár vedúci k návrhom, ako zlepšiť kvalitu alebo znížiť možnosť odchýlky v budúcnosti.