

# VYBRANÁ INSPEKČNÍ TÉMATA 2021

Jan Krouželka

Seminář Aktuality ve farmakovigilanci, SÚKL

## Obsah

- 🌀 Průběh farmakovigilanční inspekce, specifika inspekce na dálku
- 🌀 Audit farmakovigilančního systému
- 🌀 Annex C PSMF
- 🌀 Lokální literatura: zkušenosti s databází BMČ (Medvik)
- 🌀 Pokyn PHV-6

## Seznam zkratk

API	účinná látka
BMČ	Bibliographia medica Čechoslovaca
EMA	Evropská agentura pro léčivé přípravky
FU	follow-up
FV	farmakovigilance, farmakovigilanční
GVP	Good Pharmacovigilance Practices, Správná farmakovigilanční praxe
MAH	držitel rozhodnutí o registraci
Medvik	Medicínská virtuální knihovna
MeSH	Medical Subject Headings
PSMF	základní dokument farmakovigilančního systému
QPPV	kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv

# Průběh farmakovigilanční inspekce

## Ohlášení inspekce (zahájení kontroly)

U rutinních inspekcí nejprve telefonický kontakt, následuje ohlášení inspekce dle kontrolního řádu. Inspekce může být zahájena i na místě, bez předchozího ohlášení.

Součástí ohlášení je seznam členů kontrolní skupiny, aby kontrolovaná osoba mohla případně namítat podjatost – musí tak ovšem učinit bezodkladně.

Součástí ohlášení inspekce jsou požadavky na dokumentaci. Inspektor očekává, že dokumentace bude doručena včas a ve vyžádané kvalitě (strojově čitelné dokumenty, poskytnutí správných údajů ve vyžádaných tabulkách, čitelnost skenovaných dokumentů – typicky smlouvy).

Nesplnění požadavků může vyústit v méně významný nález nebo i významný nález (dle povahy a rozsahu problému).

Předkládání dokumentů: e-mail nebo Eudralink

## Kontrola na místě

Trvá zpravidla 1 – 3 pracovní dny.

*„Kontrolovaná osoba je povinna vytvořit podmínky pro výkon kontroly, umožnit kontrolujícímu výkon jeho oprávnění stanovených tímto zákonem a poskytovat k tomu potřebnou součinnost a podat ve lhůtě určené kontrolujícím písemnou zprávu o odstranění nebo prevenci nedostatků zjištěných kontrolou, pokud o to kontrolující požádá.“ (Kontrolní řád, § 10, odst. 2)*

Kontrolovaná osoba by měla zajistit podmínky odpovídající potřebám inspekce zejména s ohledem na počet osob, telekonferenci s jiným oddělení nebo dodavatelem, přístup k sociálnímu zařízení.

## Kontrola na dálku

Kontroly na místě se kvůli pandemii staly standardním nástrojem farmakovigilanční inspekce. Provedení na dálku s sebou nese zejména nevýhody zejména v nárocích na kvalitu připojení, pozornost, výměnu dokumentů a vlastní lidskou interakci.

Aktuální praxí při provádění kontrol na dálku je zkrácení doby připojení na půl dne, typicky jde o čas 9 – 13 hod. Tomu odpovídá prodloužení kontroly na dálku na 2 – 5 pracovních dnů.

## Lhůty

Úkon	Lhůta (zdroj)
Vydání protokolu (SÚKL)	30 dní od provedení posledního kontrolního úkonu 60 dní od provedení posledního kontrolního úkonu ve zvlášť složitých případech (kontrolní řád)
Podání námitek (kontrolovaná osoba)	15 dní (kontrolní řád) Námitky se podávají písemně, musí z nich být zřejmé, proti jakému kontrolnímu zjištění směřují, a musí obsahovat odůvodnění nesouhlasu s tímto kontrolním zjištěním. Námitku musí podat oprávněná osoba. Námitka by měla být podána v češtině, Ústav nicméně připouští podání i v angličtině.
Podání návrhu nápravných a preventivních opatření (kontrolovaná osoba)	30 dní (interní předpis SÚKL, uvedeno v protokolu) Podání v angličtině připuštěno.
Podání doplnění návrhu nápravných a preventivních opatření (kontrolovaná osoba)	obvykle 7 nebo 14 dní (stanovuje autor Vyjádření SÚKL k nápravným opatřením dle rozsahu chybějících informací)



# Audit farmakovigilančního systému

## Legislativní požadavek

*„Držitel rozhodnutí o registraci je povinen provádět pravidelný audit svého farmakovigilančního systému. Pokud výsledky auditu nasvědčují tomu, že je třeba provést nápravná opatření, držitel rozhodnutí o registraci tyto výsledky spolu s plánem nápravných opatření zaznamená do základního dokumentu farmakovigilančního systému a nápravná opatření provede. Po provedení nápravných opatření je oprávněn tento záznam odstranit.“  
(Zákon č. 378/2007 Sb., § 91, odst. 3)*

*„The organisation should assign the specific responsibilities for the pharmacovigilance audit activities. Pharmacovigilance audit activities should be independent. The organisation’s management should ensure this independence and objectivity in a structured manner and document this.“ (GVP Module IV.B.3.1.1. Independence and objectivity of audit work and auditors)*

## Příklady z praxe

Držitel A delegoval většinu farmakovigilančních činností na dodavatele farmakovigilančních služeb. Držitel A si je vědom povinnosti auditovat svůj farmakovigilanční systém, proto svěřil i tuto povinnost svému dodavateli.

**Výsledek:** Dodavatel audituje služby, které poskytuje držiteli za úplatu. Nezávislost auditu není zaručena.

## Příklady z praxe

Držitel B je součástí globální společnosti, která obchoduje globálně a jen v EU má 25 různých držitelů, jejichž všechny přípravky pokrývá jediný farmakovigilanční systém. Všichni držitelé působí v rámci celé skupiny jako pobočky globální společnosti, své farmakovigilanční povinnosti delegují v drtivé většině na farmakovigilanční oddělení centrály. Centrála provádí audity jednotlivých poboček.

**Výsledek:** Centrála společnosti se stala dodavatelem farmakovigilančních služeb Držitele B. V PSMF dochází ke směšování pojmů držitel a pobočka, popis delegovaných služeb Držitele B je proto buď nepřesný, nebo úplně chybí. Audit farmakovigilančního systému (fakticky služeb poskytovaných centrálou) není prováděn.

## Příklady z praxe

Držitel C je součástí globální společnosti, která obchoduje globálně a jen v EU má 16 různých držitelů, jejichž všechny přípravky pokrývá jediný farmakovigilanční systém. Všichni držitelé působí v rámci celé skupiny jako pobočky globální společnosti, své farmakovigilanční povinnosti delegují v drtivé většině na farmakovigilanční oddělení centrály. Dle seznamu provedených auditů v Annexu G PSMF jsou prováděny pravidelné audity centrálou poskytovaných služeb.

Audity pokrývají všechny lokální držitele a jsou prováděny auditory nezávislymi na centrále společnosti. Jednotliví auditoři se střídají, žádný neaudituje dvakrát po sobě.

**Výsledek:** Dobře nastavený systém auditů, legislativní požadavky jsou splněny a díky střídání auditorů je FV systém jako celek dobře nastaven.

## Příklady z praxe

Držitel D má registrovány přípravky v Česku a na Slovensku a část svých farmakovigilančních povinností delegoval na dodavatele FV služeb. Poslední farmakovigilanční audit proběhl před zhruba 8 lety a byl proveden QPPV Držitele D. Perioda auditů je přitom v různých dokumentech předložených držitelem stanovena nejednoznačně, přičemž audit má provádět buď QPPV nebo dodavatel farmakovigilančních služeb.

**Výsledek:** Informace v písemných postupech odporují popisu v PSMF, pravidelný farmakovigilanční audit není prováděn. I v případě provedení auditu dle dostupných postupů a popisů by nebyla zaručena nezávislost auditu, protože jak QPPV, tak dodavatel provádějí v rámci FV systému farmakovigilanční činnosti. Během kontroly vyhodnoceno jako kritický nález.

## Příklady z praxe

Držitel E má registrovány přípravky v Česku a na Slovensku a část svých farmakovigilančních povinností delegoval na dodavatele FV služeb. Poslední farmakovigilanční audit prezentovaný v Annexu G PSMF proběhl před 3 lety a byl proveden jako interní audit dodavatele. Držitel E je zároveň distributorem pro přípravky držitele Z, kterému spolu s dodavatelem poskytuje farmakovigilanční služby (např. lokální osoba pro otázky FV, monitoring lokální literatury). Držitel Z provedl v nedávné době audit těchto služeb. Držitel E pokládá provedený audit za audit svého farmakovigilančního systému.

**Výsledek:** Audit provedený Držitelem Z nelze považovat za audit farmakovigilančního systému Držitele E, jelikož předmětem kontroly byly pouze ty činnosti, které Držitel E ve spojení se svým dodavatelem poskytuje Držiteli Z pro jeho přípravky. Šlo tedy o audit části farmakovigilančního systému Držitele Z.

# Annex C PSMF



## Annex C – Sources of Safety Data

*„The description of the main units for safety data collection should include **all parties responsible, on a global basis, for solicited and spontaneous case collection for products authorised in the EU.** This should include medical information sites as well as affiliate offices and may take the form of a list describing the country, nature of the activity and the product(s) (if the activity is product specific) and providing a contact point (**address, telephone and e-mail**) for the site. The list may be located in the Annexes of the PSMF. Information about third parties (licence partners or local distribution/marketing arrangements) should also be included in the section describing contracts and agreements (see II.B.4.2. and II.B.4.8.).“ (GVP Module II.B.4.3. PSMF section on the sources of safety data)*

Dle výše uvedené definice není zdrojem bezpečnostních dat zodpovědným za jejich sběr reportér spontánního hlášení, pacient, SÚKL ani EMA. Jde pouze o takové společnosti či jednotlivce, na které držitel delegoval povinnost sbírat a předávat hlášení (např. pomocí safety data exchange agreement).

## A co seznamy provedených a běžících studií?

*„For the purposes of inspection and audit of the pharmacovigilance system, sources include data arising from study sources, including any studies, registries, surveillance or support programmes sponsored by the marketing authorisation holder through which ICSRs could be reported. MAHs should be able to produce and make available a list of such sources to support inspection, audit and QPPV oversight. In the interests of harmonisation, it is recommended that the list should be comprehensive for products authorised in the EU, irrespective of indication, product presentation or route of administration. The list should describe, on a worldwide basis, the status of each study/programme, the applicable country(ies), the product(s) and the main objective. It should distinguish between interventional and Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module II (Rev 2) EMA/816573/2011 Rev 2 Page 11/20 non-interventional studies and should be organised per active substance. The list should be comprehensive for all studies/programmes and should include ongoing studies/programmes as well as studies/programmes completed in the last two years and **may be located in an Annex or provided separately.**“ (GVP Module II.B.4.3. PSMF section on the sources of safety data)*

Studie jako takové jsou zdrojem bezpečnostních dat, musí být proto zahrnuty v Annexu C jako každý jiný zdroj. Podrobný seznam studií, jak je definován výše, nemusí být součástí PSMF, držitel jej však musí být schopen na vyžádání předložit.

# Lokální literatura: zkušenosti s databází BMČ (Medvik)

## Databáze Bibliographia Medica Českoslovaca (BMČ)

<https://www.medvik.cz/bmc/>

- národní registrující bibliografie z oboru lékařství a zdravotnictví
- Excerpováno zhruba 250 časopisů.
- Indexace systémem MeSH (Medical Subject Headings)

## Příklad z praxe

Během inspekce bylo zjištěno, že držitel při monitoringu lokální odborné literatury nezachytil celkem 4 články z 10 citací kontrolovaných inspektory. Držitel využívá pro monitoring databázi BMČ (Medvik).

**Výsledek:** kvůli způsobu indexace neměl držitel šanci články najít. Často není vůbec indexována účinná látka.

## Orientační kontrola dle databáze nežádoucích účinků

Zhruba 30 % článků v BMČ je indexováno způsobem, který brání jejich efektivnímu prohledávání pro účely farmakovigilance.

- Chybějící API
- Chybějící informace o pacientovi (deskriptor kazuistika)
- Chybějící (nezpracované) články i celá čísla

# Pokyn PHV-6

## Pokyn SÚKL PHV-6

### PHV-6 verze 2

- Změny v PSMF, o kterých je nutné informovat SÚKL, pokud je PSMF uložen na území ČR
- Požadavky na kvalifikaci QPPV, v případě změny QPPV nebo kontaktních údajů informovat SÚKL vždy.
- Podmínky pro jmenování kontaktní osoby pro otázky farmakovigilance

Pozn.: Dle pokynu PHV-4 je držitel povinen (vždy) jmenovat osobu zodpovědnou za hlášení NÚ (kvalita dat, technické problémy, žádost o FU atp.)





**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)