

FARMAKOVIGILANČNE INŠPEKCIJE

PHARMACOVIGILANCE INSPECTIONS

AVTOR / AUTHOR:

dr. Metka Plečnik¹, mag. farm.

Katja Z. Istenič², univ. dipl. psih.

¹ Videla d. o. o., Litostrojska 44e, 1000 Ljubljana

² Hočem več, Topniška 70, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

metka.plecnik@videla.si

1 UVOD

Predstavljajte si, da je danes k vam prišel inšpektor. Ste podjetje, ki prodaja svoja zdravila v več evropskih državah. Zadnji trije tedni so bili za vas resnično stresni in kaotični. Na inšpekcijo ste se skušali čim bolj pripraviti, a ste imeli preprosto premalo časa in tudi premalo izkušenj z inšpekcijami, da bi vedeli, kaj ustrezna priprava sploh pomeni. Med samo inšpekcijo ste se počutili živčne in negotove. Ob poslušanju inšpektorjevih zaključkov se vam kar zamegli pred očmi. Veliko odstopov je kritičnih. Od vas zahtevajo kazen v višini 5 % prihodkov od prodaje zdravil. Dobili ste prepoved prodaje zdravil za en mesec. Grozi vam celo zapor. Le kaj boste sedaj storili? Kako bodo na to odreagirali vaši sodelavci, partnerji, stranke? Kaj to pomeni za poslovanje in ugled podjetja? Ko vsaj do tega sploh ne bi prišlo!

2 KAKO AGENCIJE NAČRTUJEJO INŠPEKCIJE?

Agencije načrtujejo inšpekcije glede na oceno tveganja podjetja. V ta namen lahko agencije udeležencem v farmakovi-

POVZETEK

Implementacijo farmakovigilančne zakonodaje v vsakodnevne aktivnosti podjetja nadzorujejo nadzorniki in farmakovigilančne inšpekcije. Inšpekcije nadzorujejo imetnike dovoljenja za promet, njihova predstavništva, proizvajalce zdravil, ponudnike farmakovigilančnih storitev, imetnike dovoljenja za promet z zdravilom na debelo in uvoznike. Farmakovigilančne inšpekcije opisuje Modul III smernic o dobri praksi na področju farmakovigilance in postopki ter smernice, ki so jih izdali farmakovigilančni inšpektorji Evropske unije. Farmakovigilančne inšpekcije pregledujejo tudi aktivnosti drugih oddelkov, ki so povezani s farmakovigilančnim, zato je ob implementaciji farmakovigilančnega sistema kakovosti smiselno pregledati vse aktivnosti in procese, ki se nanašajo na farmakovigilanco. Kazni za neustrezen sistem so lahko visoke, ugled podjetja se ob javni objavi nepravilnosti zmanjša, možni so tudi odpoklici zdravil s trga.

KLJUČNE BESEDE:

farmakovigilanca, inšpekcija, odstopi

ABSTRACT

The implementation of pharmacovigilance legislation to daily activities of the company is checked by auditors and pharmacovigilance inspections. Inspections are performed at the marketing authorization holders, their representatives, manufacturers, contracted pharmacovigilance organizations, wholesalers, and importers. Pharmacovigilance inspections are described in Module III of good pharmacovigilance practice and guidelines and procedures, issued by the European Union pharmacovigilance inspectors. Pharmacovigilance inspections also check activities of other departments, connected with pharmacovigilance department. Therefore, it is important to check all pharmacovigilance related activities and processes during the implementation of pharmacovigilance quality system. Sanctions for non-compliance could be quite severe, company's reputation is reduced when inspection's findings are public listed, recall of medicinal products from the market is also possible.

KEY WORDS:

Pharmacovigilance, inspection, findings

gilančnem sistemu pošljejo vprašalnike, na podlagi katerih ocenijo stopnjo tveganja posameznega podjetja. Tveganje lahko predstavlja združevanje podjetij, menjava odgovorne osebe za farmakovigilanco ali lokacije glavnega dosjeja za farmakovigilanco, slaba komunikacija z regulatornimi organi, neustrezno poročanje o neželenih učinkih zdravil, neustrezna implementacija varnostnih informacij zdravila ali informacije o odstopih na drugih inšpekcijskih področjih (dobra proizvodna, distribucijska, klinična praksa) (1).

Nacionalne agencije za zdravila pripravijo letni plan inšpekcij in pri tem upoštevajo vse informacije o predhodnih inšpekcijah, ki so jih v skupen seznam vpisali inšpektorji posameznih držav. S tem se izogonej podvajanju inšpekcij in obseg inšpekcije osredotočijo na aktivnosti, ki jih še niso pregledali (2). V primeru imetnikov dovoljenja za promet z zdravili, registriranimi po centraliziranem postopku, izvedejo prvo farmakovigilanco inšpekcijo v štirih letih po registraciji prvega zdravila po centraliziranem postopku, nadaljnje pa glede na oceno tveganja vsaj na štiri leta (1, 3).

3 POTEK INŠPEKCIJE

Ob napovedi inšpekcije inšpektor zahteva kopijo glavnega dosjeja farmakovigilančnega sistema, lahko pa tudi kopije drugih dokumentov, ki jih potrebuje za pripravo na inšpekcijo. Inšpekcija poteka v skladu z napovedanim urnikom. Urnik lahko med inšpekcijo dopolnijo, vendar mora biti dopolnitev dokumentirana. Na uvodnem sestanku se predstavi inšpektor in podjetje. Med svojim delom inšpektorji pregledujejo dokumentacijo, preverjajo računalniške sisteme in baze podatkov ter se pogovarjajo z zaposlenimi (4). Inšpektorji pregledujejo, če:

- ima imetnik dovoljenja za promet ali pogodbeni izvajalec učinkovit sistem kakovosti, ki omogoča spremljanje varnosti registriranih zdravil,
- redno vzdržuje glavni dosje o farmakovigilančnem sistemu,
- ustrezno dokumentira vse svoje aktivnosti,
- ima dovolj ustreznega in izobraženega osebja za vzdrževanje farmakovigilančnega sistema (1, 4).

Inšpektorji navadno pregledajo ustreznost farmakovigilančnega sistema glede na zahteve vseh modulov smernic dobre farmakovigilančne prakse. Inšpekcijsko poročilo Evropske unije v povzetku predvideva pregled naslednjih področij:

- odgovorna oseba za farmakovigilanco in namestnik, delegiranje aktivnosti,
- glavni dosje o farmakovigilančnem sistemu – vsebina, vzdrževanje,
- splošni postopki in izobraževanje,
- pogodbe,
- redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR), načrtovanje oddaje, kontrola kakovosti,
- sistem za obvladovanje tveganja, plan obvladovanja tveganja,
- zbiranje in poročanje neželenih učinkov iz vseh virov,
- računalniški sistemi in baze podatkov,
- klinične raziskave, povezava s farmakovigilančnimi bazami podatkov,
- varnostni signali, zbiranje, pregledovanje, pravočasna posodobitev informacij o zdravilu,
- kakovost zdravil, pregled reklamacij,
- arhiviranje,
- sistem kakovosti, nadzori, proces korektivnih in preventivnih ukrepov,
- izobraževanje o farmakovigilanci,
- oddelek za regulatorne aktivnosti, posodobitev informacij o zdravilih, komunikacija z regulatornimi organi,
- medicinski oddelek, povezava medicinskih vprašanj in farmakovigilance (5).

Inšpektorji si vse pripombe beležijo in jih ocenijo glede na stopnjo tveganja na manjše, večje in kritične odstopke. Med manjše odstopke sodijo odstopi, ki naj ne bi vplivali na pravice, zdravje ali počutje bolnikov ali na javno zdravje. Med večje odstopke sodijo odstopi, ki bi lahko vplivali na pravice, zdravje ali počutje bolnikov, bi lahko vplivali na javno zdravje ali predstavljajo kršitev zakonodaje ali smernic. Med kritične odstopke pa sodijo odstopi, ki lahko vplivajo na pravice, zdravje ali počutje bolnikov, lahko vplivajo na javno zdravje ali predstavljajo resno kršitev zakonodaje ali smernic (5). Na zaključnem sestanku inšpektorji predstavijo vse odstopke, podjetje pa jih lahko komentira ali dodatno pojasni. Inšpektorji nato napišejo inšpekcijsko poročilo in ga pošljejo podjetju (4).

Podjetje pismeno odgovori na poročilo tako, da pri vsakem odstopu napiše, kako in kdaj ga bo odpravilo. Inšpektorji poročilo pregledajo in če se z načrtom odprave napak strinjajo, izdajo končno inšpekcijsko poročilo ter s tem zaključijo inšpekcijo. Po vsaki inšpekciji regulatorni organ oceni, ali imetnik dovoljenja za promet ustreza zahtevam 9. poglavja Evropske direktive 2001/83/EC. Če jim ne ustreza, mora o tem obvestiti Evropsko agencijo za zdravila, Evropsko komisijo in države članice. Izmenjava informacij temelji na principu, da je inšpekcija

vsake države članice izvedena v imenu cele Evropske unije (6).

4 NAJPOGOSTEJŠI Odstopi

Agencija za zdravila Velike Britanije (MHRA) je na področju farmakovigilančnih inšpekcij med vodilnimi v Evropi. Letno objavljajo poročila o inšpekcijah, pripravljajo izobraževanja in pišejo bloge (7). V obdobju, ki ga zajema zadnje poročilo, so opravili 48 inšpekcij. 15 inšpekcij je bilo prvih farmakovigilančnih inšpekcij imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, 21 rutinskih ponovnih inšpekcij, 10 izrednih inšpekcij in 2 inšpekciji na zahtevo Evropskega odbora za humana zdravila (CHMP).

Skupno so odkrili kar 155 manjših, 169 večjih in 27 kritičnih odstopov. Največ kritičnih odstopov je bilo na področju vzdrževanja informacij o zdravilih, sledili so področje varnostnih signalov, farmakovigilančni sistem, sistem kakovosti in sistem obvladovanja tveganja. Največ večjih odstopov je bilo povezanih z varnostnimi signali in poročanjem o neželenih učinkih, sledili sta področji sistema kakovosti in vzdrževanja varnostnih informacij zdravil.

5 KAZNI

Glede na evropsko zakonodajo so regulatorni organi dolžni zagotavljati skladnost podjetij s farmakovigilančno zakonodajo. V primeru ugotovljenih nepravilnosti se glede na vrsto nepravilnosti lahko odločijo za kaznovanje. Na voljo imajo naslednje možnosti:

- izobraževanje in pregled predlaganih korektivnih ukrepov podjetja,
- sporočanje informacije ostalim regulatornim organom,
- ponovno inšpekcijo,
- opozorilno pismo,
- javno objavo imetnika dovoljenja za promet, ki krši zakonodajo,
- ukrepe, povezane z določenim zdravilom (nujni varnostni ukrep, sprememba informacij o zdravilu, ukinitvev dovoljenja za promet z zdravilom),
- odpoklic zdravila s trga,

- dopolnitev ali prekinitvev kliničnih raziskav,
- denarne kazni, ki so lahko fiksne ali vezane na prihodke podjetja,
- kriminalistično preiskavo (1).

Največkrat se inšpektorji odločijo za prvo možnost. Ob hudih kršitvah farmakovigilančne zakonodaje so inšpektorji v tujini že izrekli denarne kazni, vezane na prihodek podjetja, prepovedali prodajo vseh zdravil podjetja na določenem trgu in sprožili kriminalistično preiskavo.

6 SKLEP

Farmakovigilančne inšpekcije poleg farmakovigilančnega oddelka pregledajo tudi delo drugih oddelkov, povezanih z varnostjo zdravil. Lahko preverijo odgovornost vodstva podjetja, ravnanje vseh zaposlenih v primeru prejete varnostne informacije, pretok informacij med medicinskim in farmakovigilančnim oddelkom, spremembe informacij o zdravilu in pravočasno uvajanje odobrenih sprememb v proizvodnjo, reagiranje odgovornih oseb v primeru nujnih varnostnih ukrepov, delegiranje nalog, pregled pogodb, sistem kakovosti ...

Kaj lahko naredimo, da bo inšpekcija dobro potekala? Seveda je treba imeti ustrezen farmakovigilančni sistem in slediti zakonodajnim spremembam. Pri tem igra ključno vlogo notranji nadzor. Ob besedi »nadzor« se marsikdo ustraši, a v resnici so za nas notranji nadzori izrazito koristni. Obvezni notranji nadzori nam pokažejo, kakšna je skladnost postopkov podjetja z zakonodajnimi zahtevami. Hkrati služijo kot generalka za inšpekcijo in zaposlene pripravijo na pravo inšpekcijo. Oseba, ki opravlja nadzor pred inšpekcijo, nas opozori na morebitne pomanjkljivosti sistema in nam tudi pomaga pripraviti predloge ukrepov in izboljšav. Na inšpektorjeva vprašanja bomo tako ustrezno pripravljene, zato bo celotna izkušnja za nas bistveno manj stresna. Inšpekcija bo potekala bolj gladko in bo posledično za nas tudi uspešnejša.

7 LITERATURA

1. European Medicine Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module III – Pharmacovigilance inspections (Rev 1)*. HMA 8.9.2014.

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp. Dostop: 25-01-2016.
2. European Medicine Agency. *Union procedure on the coordinaton of EU pharmacovigilance inspections*. EMA 21.3.2014.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000164.jsp&mid=WC0b01ac0580029754. Dostop: 27-01-2016.
 3. European Medicine Agency. *Union procedure on the preparation, conduct and reporting of EU pharmacovigilance inspections*. EMA 21.3.2014.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000164.jsp&mid=WC0b01ac0580029754. Dostop: 27-01-2016.
 4. European Medicine Agency. *EMA Pharmacovigilance Inspection Report*. 27.7.2014.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000164.jsp&mid=WC0b01ac0580029754. Dostop: 27-01-2016.
 5. European Medicine Agency. *Union Procedure on sharing of pharmacovigilance inspection information*. 21.3.2014.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000164.jsp&mid=WC0b01ac0580029754. Dostop: 27-01-2016.
 6. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. *Pharmacovigilance inspection metrics report: April 2014 to March 2015*.
<https://www.gov.uk/government/statistics/pharmacovigilance-inspection-metrics-2009-to-present>. Dostop: 29-01-2016.

