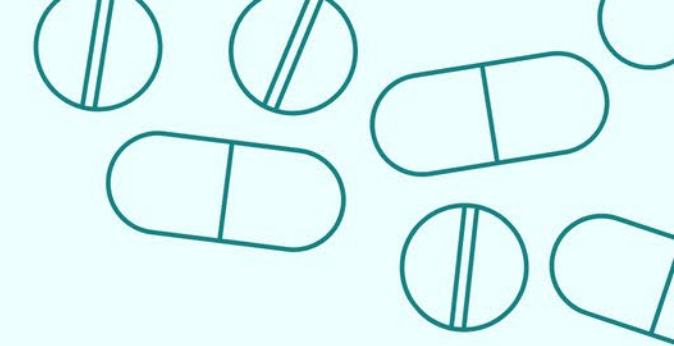


Manažment kvality z pohľadu inšpekcií SFP

Mgr. Kristína Almášiová

Sekcia vigilancie, Oddelenie dohľadu nad farmakovigilančnou a klinickou praxou

SARAP, 03.06.2025



Obsah

Minimálne požiadavky systému kvality

Audity a riadenie rizík

Ukazovatele výkonnosti

Nálezy z inšpekcií SFP



Minimálne požiadavky týkajúce sa systémov kvality na vykonávanie činností farmakovigilancie



Vykonávacie nariadenie Európskej komisie (EÚ) č. 520/2012

Článok 8 (1) Držitelia musia zaviesť a používať systém kvality, ktorý je primeraný a účinný na vykonávanie ich farmakovigilančných činností.

Článok 8 (2) Do systému kvality patrí organizačná štruktúra, povinnosti, postupy, procesy a zdroje, primerané riadenie zdrojov, riadenie súladu a riadenie záznamov.

Článok 8 (3) Základom systému kvality sú všetky tieto činnosti:

- a) Plánovanie kvality, vytváranie štruktúr a plánovanie integrovaných a konzistentných procesov;
- b) Dodržiavanie kvality, vykonávanie úloh a povinností v súlade s požiadavkami kvality;
- c) Kontrola kvality a zabezpečenie kvality, monitorovanie a hodnotenie toho, ako účinne sa vytvorili štruktúry a procesy a ako účinne sa procesy vykonávajú;
- d) Zlepšenia kvality: podľa potreby opravovanie a vylepšovanie štruktúr a procesov.



Minimálne požiadavky týkajúce sa systémov kvality na vykonávanie činností farmakovigilancie



Článok 8 (4) Všetky prvky, požiadavky a ustanovenia prijaté pre systém kvality sú systematicky a správne zdokumentované vo forme spísaných zásad a postupov, ako sú plány kvality, manuály a záznamy o kvalite.

Článok 8 (5) Všetky osoby zapojené do postupov a procesov systémov kvality sú zodpovedné za dobré fungovanie uvedených systémov kvality a zabezpečujú systematický prístup ku kvalite a k vykonávaniu a údržbe systému kvality.



Minimálne požiadavky týkajúce sa systémov kvality na vykonávanie činností farmakovigilancie

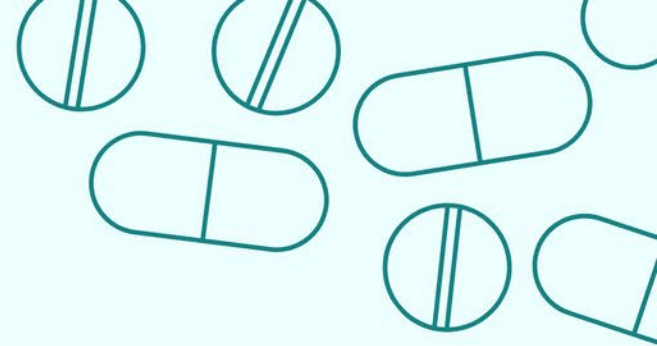


Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)

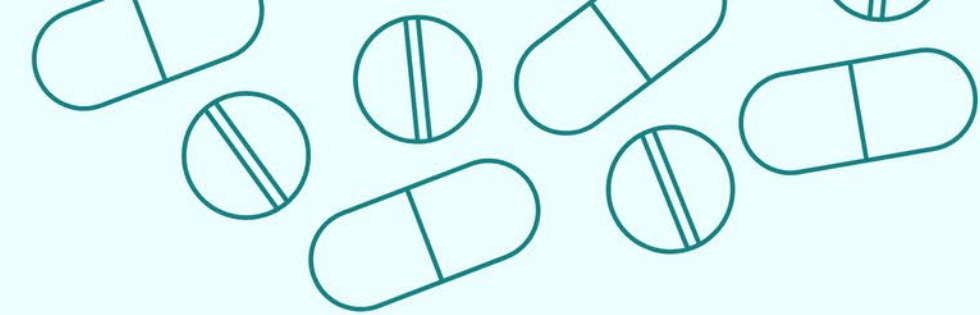
Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems

- **I.B.2.** Quality, quality objectives, quality requirements and quality system
- **I.B.3.** Quality cycle
- **I.B.4.** Overall quality objectives for pharmacovigilance
- **I.B.5.** Principles for good pharmacovigilance practices
- **I.B.6.** Responsibilities for the quality system within an organisation
- **I.B.9.** Specific quality system procedures and processes
- **I.B.10.** Record management
- **I.B.11.** Documentation of the quality system

Audity a riadenie rizík



Audit



Zákon 362/2011 Z.z.

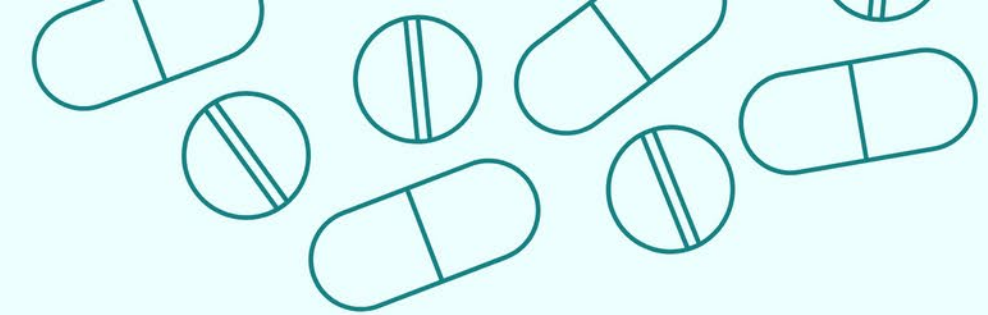
§ 60 ods. 1) písmeno f Držiteľ registrácie humánneho lieku je **povinný vykonávať pravidelný audit** svojho systému dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov, pri zistení nedostatkov uviesť poznámku o hlavných zisteniach auditu hlavnej zložky systému dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov a na základe týchto zistení zabezpečiť vypracovanie nápravných opatrení a vykonávanie vhodného akčného plánu nápravy; po úplnom vykonaní nápravných opatrení možno poznámku odstrániť.



Vykonávacie nariadenie Európskej komisie (EÚ) č. 520/2012

Článok 13 (1) Audity systému kvality založené na analýze rizík sa **vykonávajú v pravidelných intervaloch** na zabezpečenie aby bol systém kvality v súlade so stanovanými požiadavkami systému kvality uvedenými v článku 8, 10, 11 a 12, a na stanovenie jeho účinnosti. Uvedené audity budú **vykonávať osoby, ktoré nie sú priamo zapojené do záležitostí alebo postupov, ktoré sú predmetom auditu, ani za ne nenesú zodpovednosť.**

Audit



Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)

Module II – Pharmacovigilance system master file

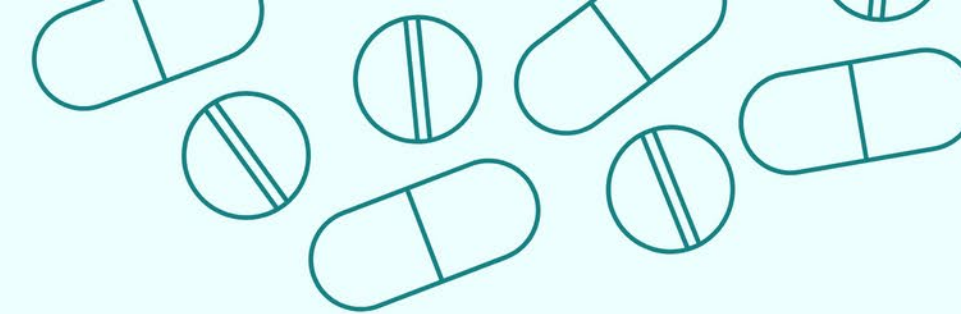
- **II.B.4.7.** PSMF section on quality system
- **II.B.4.8.** Annex to the PSMF

Module IV – Pharmacovigilance audits

- **IV.B.1.** Pharmacovigilance audit and its objectives
- **IV.B.2.** The risk-based approach to pharmacovigilance audits
- **IV.B.3.** Quality system and record management practices
- **IV.C.1.** Marketing authorisation holders in EU
- **IV.C.2.1.** Reporting by the marketing authorisation holder
- **IV.C.3.** Confidentiality

Audit – prístup založený na riziku

(The risk-based approach)



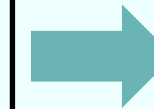
Strategický level plánovania

- Dlhodobé ciele na **2 až 5 rokov**
- Základ pre ročný plán auditov
- Identifikácia oblastí s vysokým rizikom
- Plánovanie zdrojov



Taktický level plánovania

- Strednodobé plánovanie zvyčajne **na 1 rok**
- Detailnejší popis jednotlivých auditov
- Zohľadnenie výsledkov predošlých auditov a CAPA
- Výstupom je **ročný plán auditov**



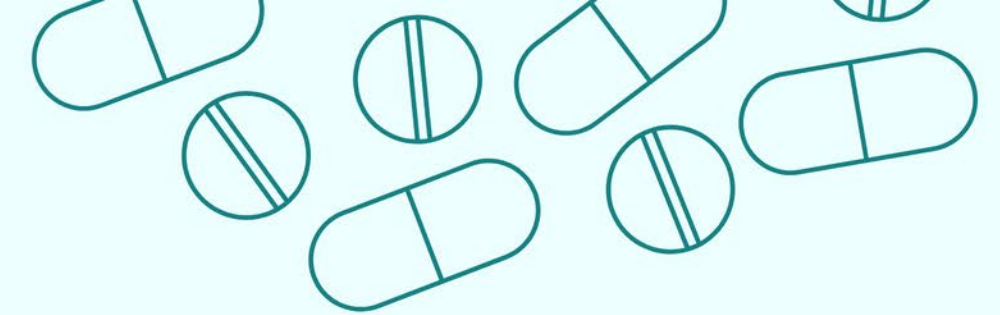
Operačný level plánovania

- Pracovný plán konkrétneho auditu
- Detailný popis plánu konkrétneho auditu, príprava a preskúmanie dokumentov, checklistov,....

PSMF má zahŕňať

- Opis prístupu použitého na plánovanie auditov.
- Aktuálny **zoznam vykonaných a plánovaných auditov** - vrátane dátumu, rozsahu a stavu jednotlivých auditov, pokrývajúcich **obdobie 5 rokov**.

Audit a riadenie rizika



Hodnotenie rizika (*Risk assessment*)



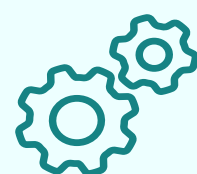
o Identifikácia rizika.

Rizikové oblasti, ktoré možno zvážiť pri hodnotení rizika sú napr.:

- zmeny vo farmakovigilančnom systéme,
- zber a spracovanie hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov,
- personálne zmeny (QPPV, LKO, vysoká fluktuácia zamestnancov,..),
- nedostatočné zaškolenie personálu,
- monitoring literatúry,
- registrácia nového lieku,
- výsledky predchádzajúceho auditu,
- oblasti, ktoré neboli doposiaľ auditované,
- neaktuálna a neaplikovateľná riadená dokumentácia, absencia plánu prevádzkovej kontinuity (BCP),
- významné zmeny v manažmente držiteľa,...

Audit a riadenie rizika

Hodnotenie rizika (*Risk assessment*)



- Hodnotenie závažnosti (*severity*) a pravdepodobnosti (*probability*) rizika.

Risk matica (3x3)

| | | Závažnosť | | |
|-----------------|---|-----------|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 |
| Pravdepodobnosť | 1 | 1 | 2 | 3 |
| | 2 | 2 | 4 | 6 |
| | 3 | 3 | 6 | 9 |

Riziko = Závažnosť x Pravdepodobnosť

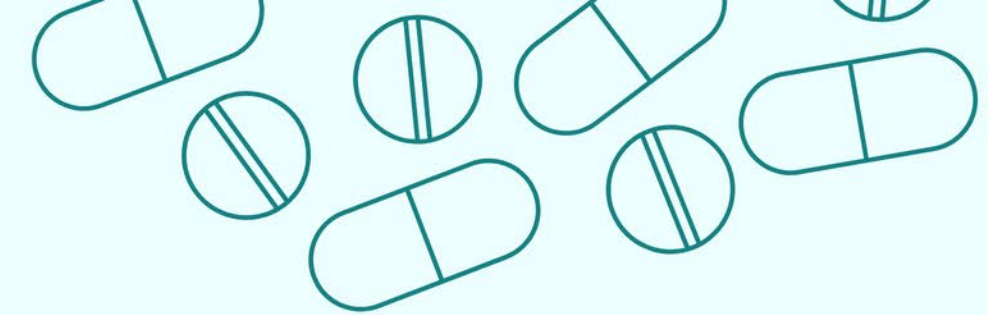


- Určenie priority pre audit.

Legenda k výsledku (*Risk score*)

| Skóre | Kategória rizika | Odporúčanie |
|-------|------------------|--|
| 1 - 2 | Nízke riziko | Stačí priebežné monitorovanie. Audit napríklad každých 5 rokov. |
| 3 - 4 | Stredné riziko | Audit napríklad každé 2-3 roky. |
| 6 - 9 | Vysoké riziko | Vyžaduje bezodkladné opatrenia Audit čo najskôr / každoročne. |

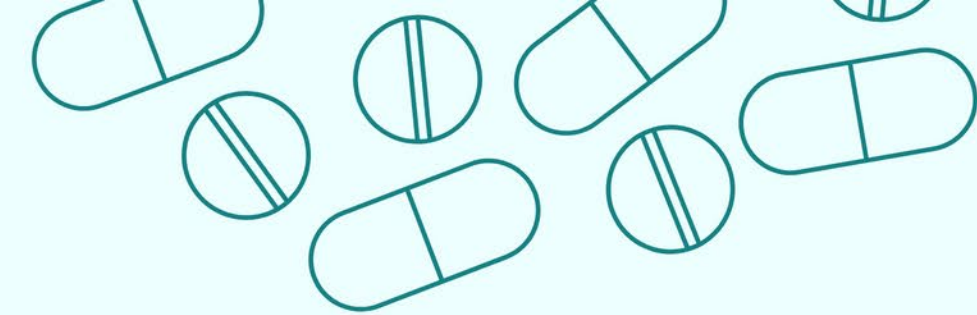
Výsledky auditu



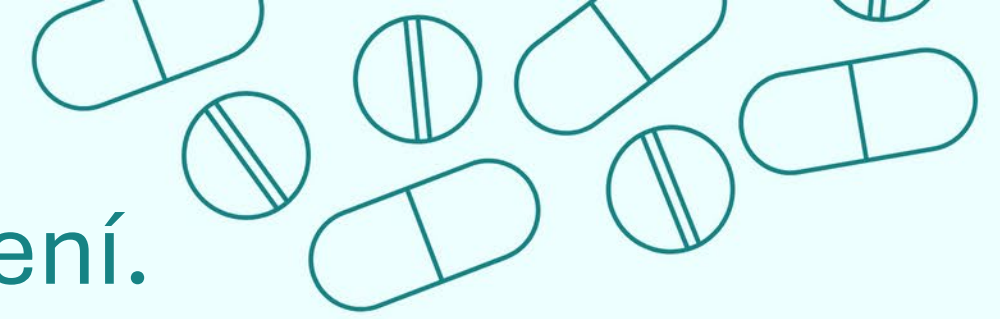
Vykonávacie nariadenie Európskej komisie (EÚ) č. 520/2012

Článok 13 (2) V prípade potreby sa prijme(-ú) nápravné opatrenie(-a) vrátane následného auditu v súvislosti s nedostatkami. O výsledkoch každého auditu a každom vykonanom následnom audite sa vypracuje správa. Správa z auditu sa zašle manažmentu zodpovednému za záležitosti, ktoré sú predmetom auditu.

Výsledky auditu



- Zistenia z auditu sa majú spracovať v **správe z auditu**. K jednotlivým nálezom sa priradí relatívna **kritickosť** Popis priradenia kritickosti má byť zaznamenaný v systéme kvality určenom na vykonávanie farmakovigilančných činností.
 - **Kritický** (*critical*) **nález** – nedostatok vo FV 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** (*major*) **nález** – nedostatok vo FV 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** (*minor*) **nález** – Nedostatok vo FV systémoch, postupoch alebo procesoch u ktorého sa nepredpokladá, že nepriaznivo ovplyvní práva, bezpečnosť alebo zdravie pacientov.



Návrh a implementácia nápravných a preventívnych opatrení.

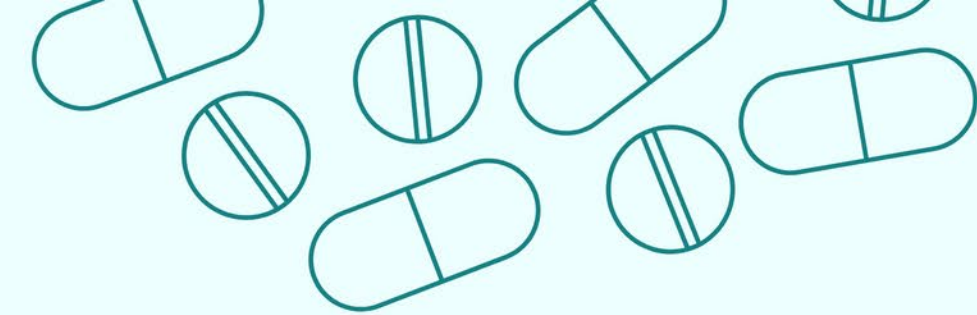
Následný (*follow-up*) audit

- Prioritou sú kritické a väčšie nálezy.

Realizácia CAPA

- Analýza hlavnej príčiny (*Root cause analysis, RCA*) – identifikovať skutočný zdroj problému.
- Analýza dopadu (*Impact analysis, IA*) – zistiť aké následky mal alebo môže mať daný problém.
- Príprava nápravných a preventívnych opatrení (*Corrective and preventive actions, CAPA*).
- Implementácia a sledovanie CAPA.
- Evidencia a dokumentácia CAPA.
- Následný (*Follow-up*) audit podľa potreby.

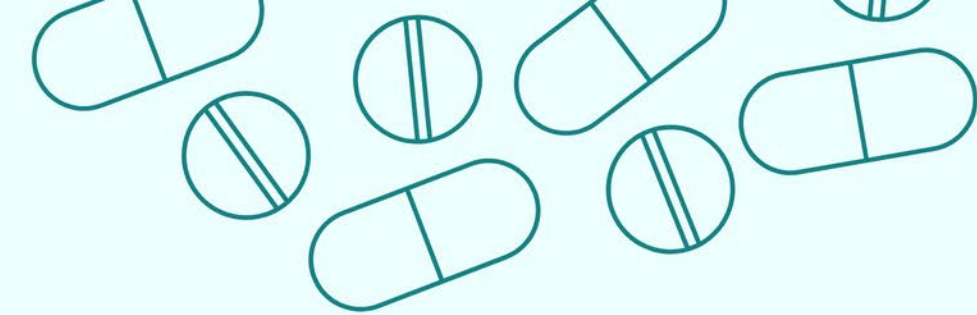
Interný audit a audit tretích strán



- Overenie súladu so zákonnými požiadavkami, GVP, štandardnými pracovnými postupmi,... Zabezpečenie kvality a spoľahlivosti procesov.
- Frekvencia 2-3 roky, v prípade potreby častejšie.
- **Nezávislosť auditu.**
- **Audit tretích strán** – pred začatím spolupráce, periodicky počas trvania spolupráce. **Súčasťou plánu auditov.**
- Self-audit

Vykonávacie nariadenie Európskej komisie (EÚ) č. 520/2012

Článok 11 (2) Ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh zadal určité farmakovigilančné úlohy tretím stranám, má naďalej zodpovednosť za zabezpečenie uplatňovania účinného systému kvality v súvislosti s danými úlohami.



Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)

Module II – Pharmacovigilance audits

Information about quality assurance auditing of the pharmacovigilance system should be included in the PSMF.



Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)

Module IV – Pharmacovigilance audits

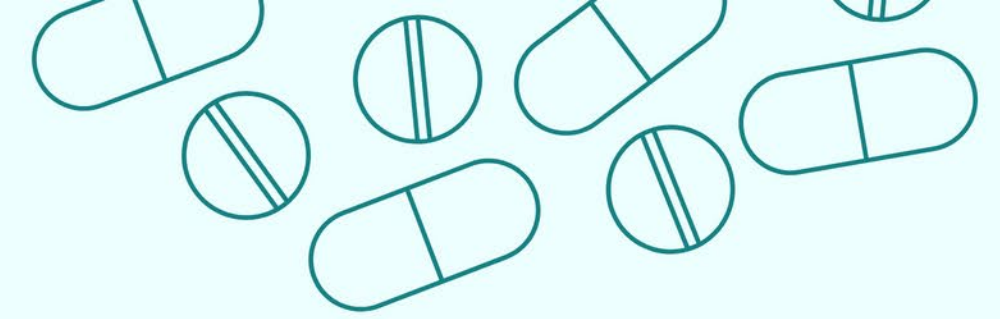
The marketing authorization holder (MAH) in the EU **is required to perform regular risk-based audit(s) of their pharmacovigilance system.**

The MAH should ensure that **a list of all scheduled and completed audits is kept in the annex to the PSMF.**

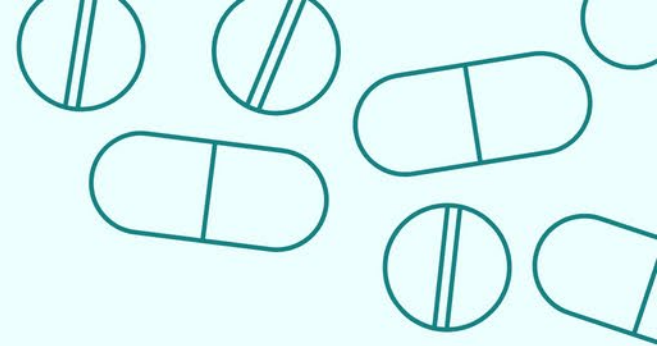
The dates and results of audits and follow-up audits shall be documented.

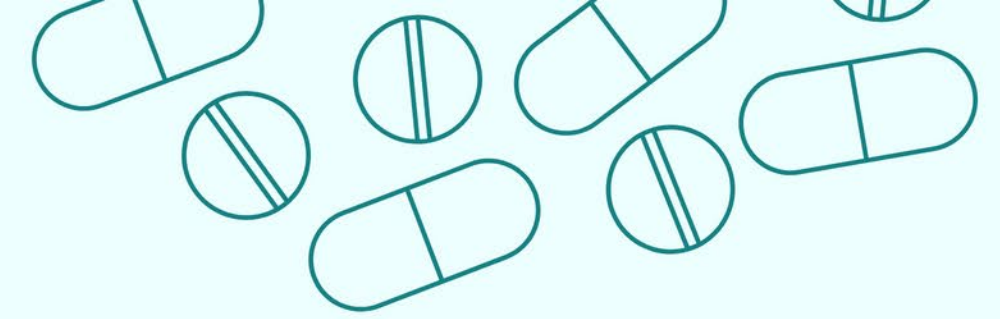
Externý audit

- Vykonávaný nezávislou externou stranou
 - EMA inšpekcia, ŠÚKL inšpekcia
 - Nezávislý audit na objednávku



Ukazovatele výkonnosti





Ukazovatele výkonnosti

Key performance indicators (KPI)

- Klíčový prvok systému kvality.
- Dokazujú, že nastavený farmakovigilančný systém je funkčný, kontrolovaný a zlepšovaný.
- Ukazovatele efektívnosti CAPA
- Ich absencia môže byť považovaná za nedostatok v systéme kvality držiteľa.



Vykonávacie nariadenie Európskej komisie (EÚ) č. 520/2012

(8) Ak držitelia povolenia na uvedenie na trh **používajú ukazovatele výkonu** na monitorovanie dobrého vykonávania farmakovigilančných činností, uvedené **ukazovatele by mali byť zdokumentované**.

Článok 9 (1) Držiteľ povolenia na uvedenie na trh **môžu** používať ukazovatele vykonávania farmakovigilančných činností.

Ukazovatele výkonnosti

Key performance indicators (KPI)



Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)

Module IV – Pharmacovigilance audits

The PSMF should contain evidence of the ongoing monitoring of performance of the pharmacovigilance system including compliance of the main outputs of pharmacovigilance. Targets for the performance of the pharmacovigilance system shall be described and explained. **A list of performance indicators must be provided in the Annex to the PSMF**, alongside the results of (actual) performance measurements.



Vyhodnotenie ukazovateľov výkonnosti

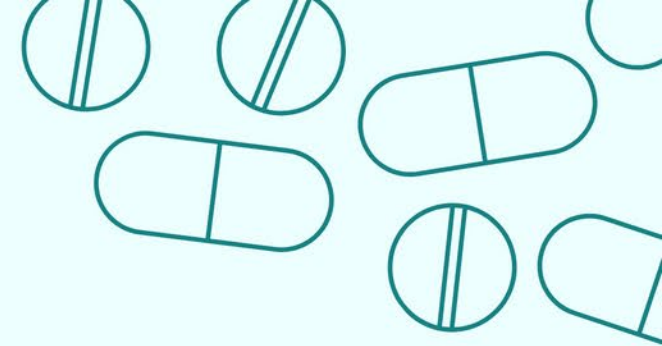
| Zasielanie nezávažných ICSR do EV v roku 2024 | | |
|---|--------------------------|------------------------------|
| Celkový počet hlásení | Hlásenia odoslané na čas | Hlásenia odoslané na čas (%) |
| 0 | 0 | 100 |

| Zasielanie nezávažných ICSR do EV v roku 2024 | | |
|---|--------------------------|------------------------------|
| Celkový počet hlásení | Hlásenia odoslané na čas | Hlásenia odoslané na čas (%) |
| 0 | 0 | N/A |

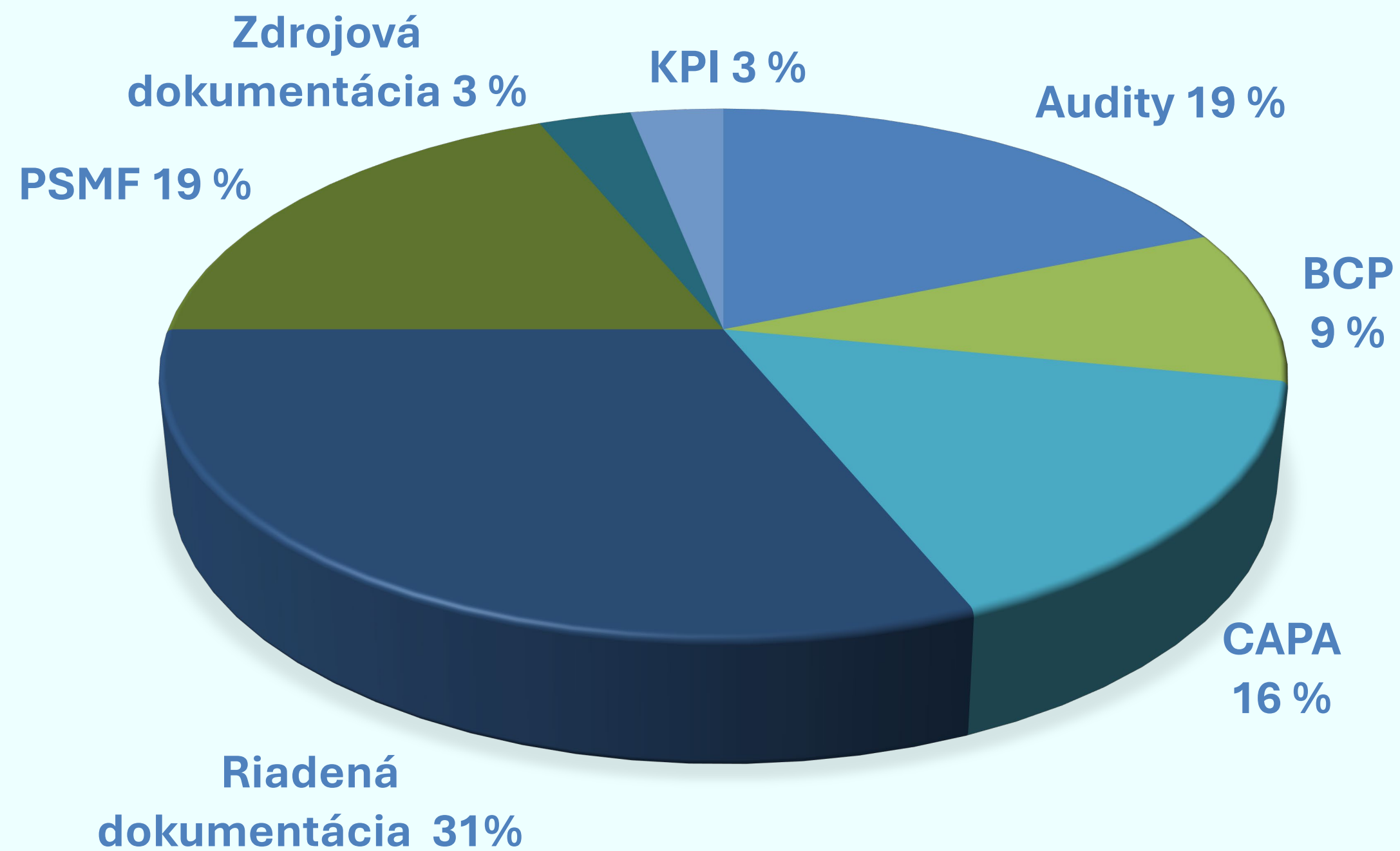
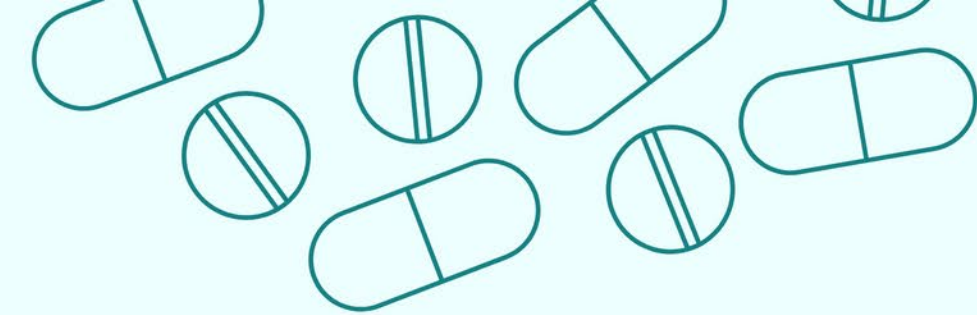
| Zasielanie nezávažných ICSR do EV v roku 2024 | | |
|---|--------------------------|------------------------------|
| Celkový počet hlásení | Hlásenia odoslané na čas | Hlásenia odoslané na čas (%) |
| 315 | 300 | 95 |

➡ Návrh CAPA

Nálezy z inspekcií SFP



Nálezy z inšpekcií SFP z roku 2024 a 2025





Nálezy z inšpekcií SFP

Držiteľ nenaplnil nápravné a preventívne opatrenia z predchádzajúcej inšpekcie SFP vykonanej ŠÚKLom v roku 202X.

- Proces implementácie CAPA nie je nastavený tak, aby sa zabezpečilo úplné odstránenie identifikovaných nedostatkov v budúcnosti.

- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 68 ods. 15 písmeno e
- ✓ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 13 (2)
- ✓ GVP IV.B.2.4.



Nálezy z inšpekcií SFP

Držiteľ nevykonáva interné audity a audity tretích strán.

- Držiteľ nevykonáva interné audity, audity lokálnych kontaktných osôb a audity tretích strán / zmluvných partnerov.

- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 68 ods. 15 písmeno e
- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 60 ods. 1 písmeno f
- ✓ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 13 (1), 11 (2)
- ✓ GVP I.B.6., GVP I.B.12., GVP IV.B.2.1., GVP IV.B.2.2., GVP IV.B.2.3.



Nálezy z inšpekcií SFP

Držiteľ nevykonáva interné farmakovigilančné audity pravidelne. Interné audity nie sú vykonávané nezávislou osobou.

- Držiteľ nevykonáva interné audity v pravidelných (X) ročných intervaloch, tak ako bolo inšpekčnému tímu prezentované počas inšpekcie.
- Interné audity nie sú vykonávané nezávislou osobou (dQPPV a zároveň aj QA manager, QPPV,...).

- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 68 ods. 15 písmeno e
- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 60 ods. 1 písmeno f
- ✓ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 13 (1), 11 (2)
- ✓ GVP I.B.6., GVP I.B.12., GVP IV.B.2.1., GVP IV.B.2.2., GVP IV.B.2.3., IV.B.3.1.



Nálezy z inšpekcií SFP

Štandardné pracovné postupy sú všeobecné, obsahujú neaktuálne legislatívne odvolávky a časti, ktoré nie sú pre držiteľa aplikovateľné. Niektoré ŠPP obsahujú formálne nedostatky a chyby.

- Držiteľ sa v ŠPP odvoláva na legislatívu, ktorú nikde neuvádza.
- ŠPP obsahujú časti, ktoré sú pre držiteľa neaplikovateľné napr.: časť o medicínskych reprezentantoch, pričom držiteľ žiadnych nemá, časť o klinických skúšaniach, pričom držiteľ nevykonáva žiadne klinické skúšania,...
- ŠPP sú vypracované, kontrolované a schválené v jeden deň.
- ŠPP obsahujú chyby v číslovaní, gramatické chyby,...

- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 68 ods. 15 písmeno e
- ✓ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 8 (1, 5)
- ✓ GVP I.B.6., GVP I.B.12



Nálezy z inšpekcií SFP

Procesy, ktoré držiteľ vykonáva na lokálnej úrovni nie sú nikde popísané.

- Držiteľ nedisponuje lokálnymi pracovnými postupmi / príručkami / manuálmi, ktoré by popisovali všetky činnosti vykonávané na lokálnej úrovni.

- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 68 ods. 15 písmeno e
- ✓ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 8 (2)
- ✓ GVP I.B.6.



Nálezy z inšpekcií SFP

Hlavný súbor systému farmakovigilancie (PSMF) nie je aktuálny. Je neúplný, obsahuje nepresné informácie.

- Predložená verzia PSMF obsahuje informácie, ktoré sú neaktuálne napr. neaktualizovaný životopis QPPV v Annexe A, v Annexe B nie sú obsiahnuté všetky tretie strany podieľajúce sa na farmakovigilančných aktivitách držiteľa, v Annexe G chýbajú plánované a vykonané audity, v Annexe H sa okrem liekov nachádzajú aj výživové doplnky a zdravotnícke pomôcky,...
- Držiteľ neaktualizoval verziu PSMF pri významnej zmene vo farmakovigilančnom systéme napr. zmena v poskytovaní farmakovigilančných služieb týkajúcich sa spracovania a odosielania ICSR do EV.

- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 68 ods. 15 písmeno e
- ✓ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 2, 3, 4, 5, 6, 7
- ✓ GVP I.B.2., GVP I.B.3., GVP I.B.4., GVP I.B.5., GVP I.B.6.



Nálezy z inšpekcií SFP

Držiteľ predložil štátnemu ústavu na vyžiadanie dokumentáciu potrebnú k výkonu inšpekcie, ktorá nebola v platnosti počas inšpektovaného obdobia uvedeného v oznámení o vykonaní inšpekcie SFP.

- Počas výkonu inšpekcie vyplynulo, že dokumentácia zaslaná inšpekčnému tímu nebola v platnosti počas inšpektovaného obdobia uvedeného v oznámení o vykonaní inšpekcie SFP. Predložená dokumentácia neposkytla inšpekčnému tímu pravdivý a ucelený obraz o farmakovigilančnom systéme držiteľa. Subjekt inšpekcie nepreukázal súčinnosť v rámci vykonávanej inšpekcie SFP.

- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 68 ods. 15 písmeno e
- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 125 ods. 5) písmeno a 3
- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 126 ods. 4)
- ✓ GVP I.B.6., GVP III.C.5.



Nálezy z inšpekcií SFP

Držiteľ nemá vypracovaný plán prevádzkovej kontinuity (*Business Continuity Plan*).

- Držiteľ nemá k dispozícii príslušné pokyny o postupoch používaných v núdzových prípadoch vrátane prevádzkovej kontinuity.

- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 68 ods. 15 písmeno e
- ✓ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 10 (4)
- ✓ GVP I.B.8., GVP I.B.11.3.



Nálezy z inšpekcií SFP

Držiteľ nevyhodnotil ukazovatele výkonu stanovené v PSMF.

- Držiteľ nevyhodnotil KPI, ktoré si stanovil v PSMF (hodnotenie zasielania ICSR v termíne do EV).

- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 68 ods. 15 písmeno e
- ✓ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 9
- ✓ GVP I.B.12.



Nálezy z inšpekcií SFP

Postup pre uchovávanie zdrojovej dokumentácie pri hlásení nežiaduceho účinku lieku nie je popísaný a zavedený dostatočne.

- Držiteľ nemá zavedený jednotný postup na uchovávanie zdrojovej dokumentácie pri hlásení podozrenia na nežiaduci účinok lieku.

- ✓ Zákon 362/2011 Z.z. § 68 ods. 15 písmeno e
- ✓ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 12 (1)
- ✓ GVP I.B.10.

Ďakujem za pozornosť

Mgr. Kristína Almášiová

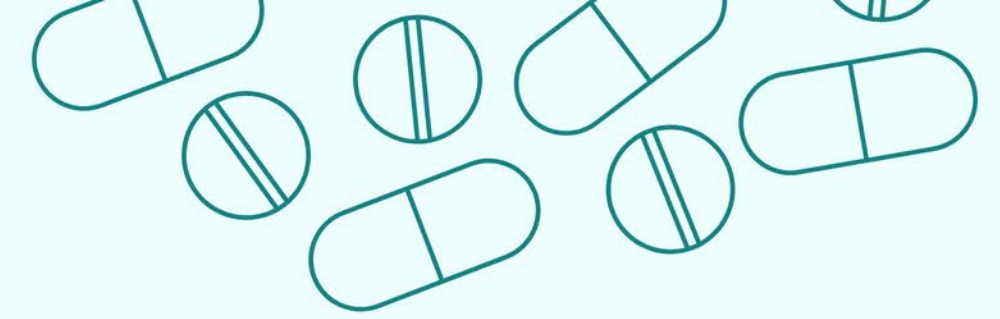


kristina.almasiova@sukl.sk



02 5070 12 09

Referencie



Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I –

Pharmacovigilance systems and their quality systems

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-i-pharmacovigilance-systems-and-their-quality-systems_en.pdf

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II –

Pharmacovigilance system master file

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-ii-pharmacovigilance-system-master-file-rev-2_en.pdf

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV –

Pharmacovigilance audits

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-iv-pharmacovigilance-audits-rev-1_en.pdf