



Zāļu valsts aģentūra

Zāļu reģistrācijas īpašnieka atbilstības pārbaudes labai farmakovigilances praksei

Gunta Paukšena

Farmakovigilances nodaļas vadošā eksperte

31.05.2024.

Normatīvie akti



Farmācijas likums

- Ministru kabinets nosaka farmakovigilances kārtību (*5.panta 24. punkts*)
- Zāļu novērtēšanu, reģistrāciju, pārreģistrāciju un pēcreģistrācijas uzraudzību veic Zāļu valsts aģentūra (*26.pants*)
- Zāļu reģistrācija tiek apturēta vai anulēta, ja netiek ievērotas normatīvajos aktos par farmakovigilanci noteiktās prasības (*31.panta 10. punkts*)

MK 22.01.2013. noteikumi Nr.47
“Farmakovigilances kārtība”
VIII nodaļa Farmakovigilances uzraudzība



Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (EK) Nr. 726/2004
(*19.panta 1.punkts*)

Komisijas Īstenošanas regula (ES) Nr. 520/2012

Labas FV prakses vadlīnijas:
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices-gvp>

Farmakovigilances (FV) pārbaužu mērķi

- Noteikt, vai reģistrācijas īpašnieka (reģistrācijas iesniedzēja) rīcībā ir personāls, sistēmas un aprīkojums FV pienākumu pildīšanai.
- Identificēt, reģistrēt un novērst neatbilstības, kas var radīt risku sabiedrības veselībai.
- Izmantot pārbaudes rezultātus kā pamatu korektīvām darbībām, ja tas tiek uzskatīts par nepieciešamu.

FV pārbaūžu veidi (I)

Pirmsreģistrācijas pārbaudes

- Mērķis pārbaudīt reģistrācijas iesniedzēja esošās vai plānotās FV sistēmas atbilstību normatīvajos aktos noteiktajām prasībām pirms zāļu reģistrācijas.
- Nav obligātas, var tikt veiktas īpašos gadījumos.

Pēcreģistrācijas pārbaudes

- Mērķis pārbaudīt reģistrācijas īpašnieka veikto darbību FV jomā atbilstību normatīvajos aktos noteiktajām prasībām pēc zāļu reģistrācijas.



Var būt jebkurš no turpmāk minētajiem farmakovigilances (FV) pārbaūžu veidiem.

FV pārbažu veidi (II)

Farmakovigilances sistēmas pārbaudes

- Procedūru, sistēmas, personāla vērtēšana, lai noteiktu to atbilstību ES un LV normatīvajos aktos noteiktajām farmakovigilances prasībām.
- FV sistēmas darbības atspoguļošanai arī šīs vērtēšanas ietvaros var tikt izmantotas konkrētas zāles.

Ar zālēm saistītas pārbaudes

- Orientētas uz FV jautājumiem saistībā ar zālēm.
- Nav orientēts uz vispārējās FV sistēmas vērtēšanu, taču var tikt pārbaudīti daži FV sistēmas aspekti kā daļa no ar zālēm saistītās pārbaudes (piemēram, sistēma, kas tiek izmantota šim produktam).

FV pārbažu veidi (III)

Kārtējās pārbaudes

- Iepriekš ieplānotas pārbažu plāna ietvaros.
- To uzsākšanai nav īpaša iemesla, lai gan, izstrādājot šādu plānu, var izmantot uz risku balstītu pieeju.

Ārpuskārtas (mērķtiecīgas) pārbaudes

- Identificēts konkrēts iemesls, kura izskatīšanai FV pārbaude atzīta par piemērotu risinājumu.
- Orientētas uz konkrētiem FV procesiem un to ietekmes uz konkrētām zālēm pārbaudi.
- Pārbaudes apjoms atkarīgs no pārbaudes veikšanas iemesla.

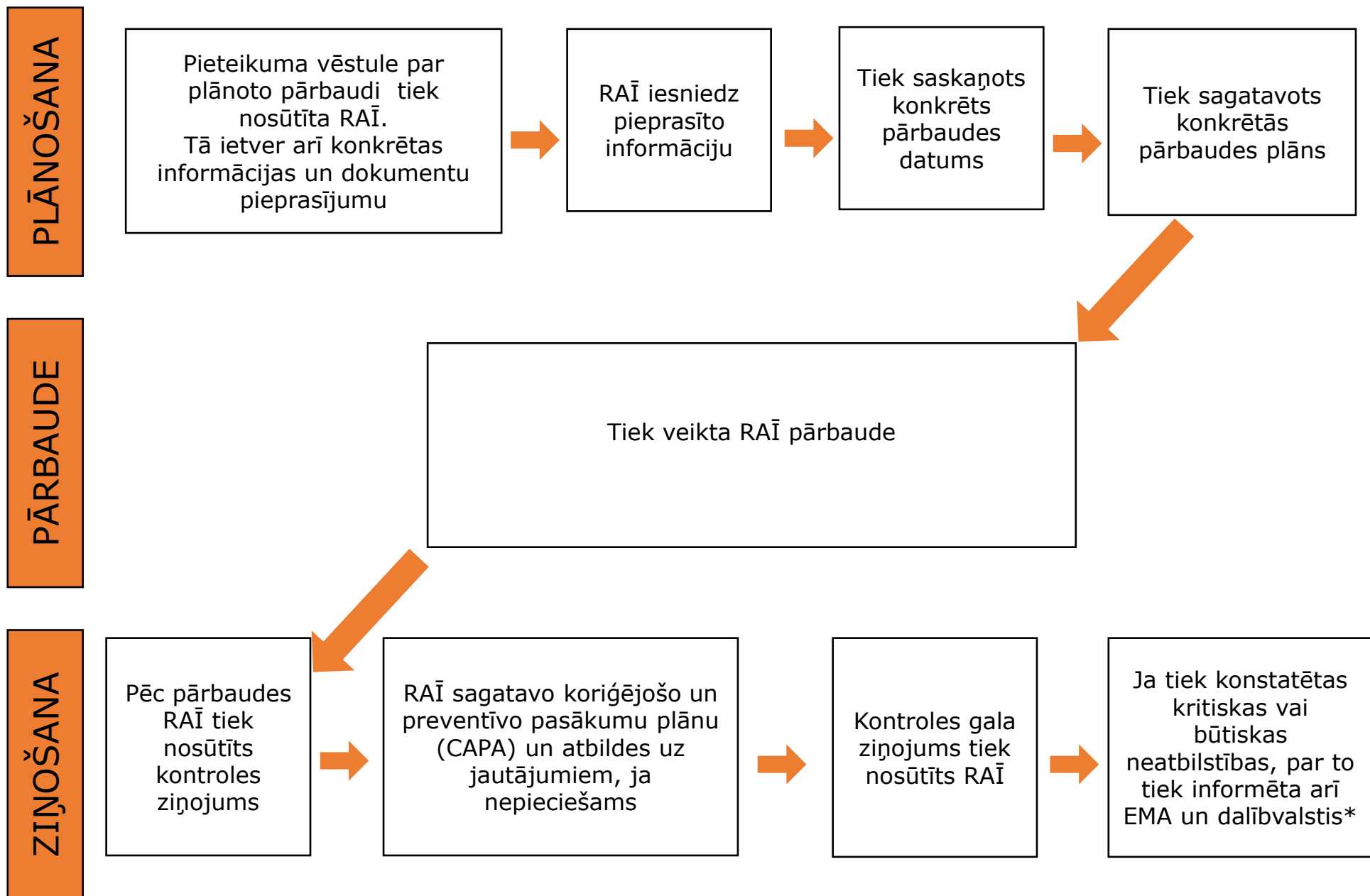
FV pārbaūžu veidi (IV)

- **Atkārtotas pārbaudes**

- Var tikt veiktas:

- Kārtējo FV pārbaūžu programmas ietvaros.
- Neatbilstību atklāšanas gadījumā, ja ir nepieciešams pārbaudīt darbības, kas tiek veiktas saistībā ar atklātajiem trūkumiem.
- FV sistēmas izmaiņu izvērtēšanai.

- Var būt piemērotas, ja no iepriekšējās pārbaudes ir zināms, ka pārbaudāmā puse nav spējusi atbilstoši īstenot koriģējošos pasākumus, saistībā ar agrāku pārbaudi.



*Saskaņā ar ES procedūru par dalīšanos ar Fv pārbaudēs atklāto informāciju: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/union-procedure-sharing-pharmacovigilance-inspection-information>

FV pārbaudes process - pārbaudes paziņošana (I)

- RAĪ parasti tiek informēts 4 līdz 6 nedēļas pirms plānotā pārbaudes datuma, taču, ja nepieciešams, ZVA var par pārbaudi informēt īsākā laikā vai veikt nepieteiktu pārbaudi.
- ZVA eksperti pārbauda datubāzēs (ZVA, EMA- EudraVigilance, EVDAS, Art. 57) pieejamo informāciju par RAĪ un tā zālēm.
- Pirms pārbaudes RAĪ var tikt pieprasīti sekojoši dokumenti un informācija:
 - Farmakovigilances sistēmas pamatlietas (PSMF) jaunākā versija;
 - Farmakovigilances pasākumos iesaistīto galveno darbinieku saraksts/amata apraksti/organizācijas shēma;
 - Ar farmakovigilances sistēmu saistītas standartprocedūras un procesu apraksti;
 - RAĪ saņemtie un nosūtītie ZBP un SUSAR ziņojumi (varbūtējas neparedzētas nopietnas blakusparādības) (*line listing* formātā).

FV pārbaudes process - pārbaudes paziņošana (II)

- Informācija par FV izmantotajām datorsistēmām/datu bāzēm;
- Periodiski atjaunināmo drošuma ziņojumu (PSUR) un riska pārvaldības plānu (RMP)saraksti;
- RAĪ identificēto drošuma signālu uzskaitījums;
- RAĪ iesniegto/iesniegšanai plānoto drošuma izmaiņu saraksts;
- Reģistrēto zāļu saraksts;
- Zāļu saraksts, kas iegūtas reģistrācijas īpašnieka maiņas rezultātā;
- Iesniegto jaunu reģistrāciju un pārreģistrāciju pieteikumu saraksts;
- Veikto un plānoto auditu saraksts, kuros ietverta FV vērtēšana.

FV pārbaudes process - pārbaudes norise (I)

Atklāšanas sapulce

- Iepazīstināšana ar pārbaudes komandu;
- Pārbaudes mērķu un vēriena, kā arī pārbaudi reglamentējošos aspektus skaidrojums;
- Iepazīšanās ar RAĪ, tā organizāciju.

Pārbaude

- Dokumentu, procesu un sistēmu vērtēšana - intervijas un dokumentu izskatīšana, apjoms atkarīgs no konkrētās inspekcijas veida.

FV pārbaudes process - pārbaudes norise (II)

Noslēguma sapulce

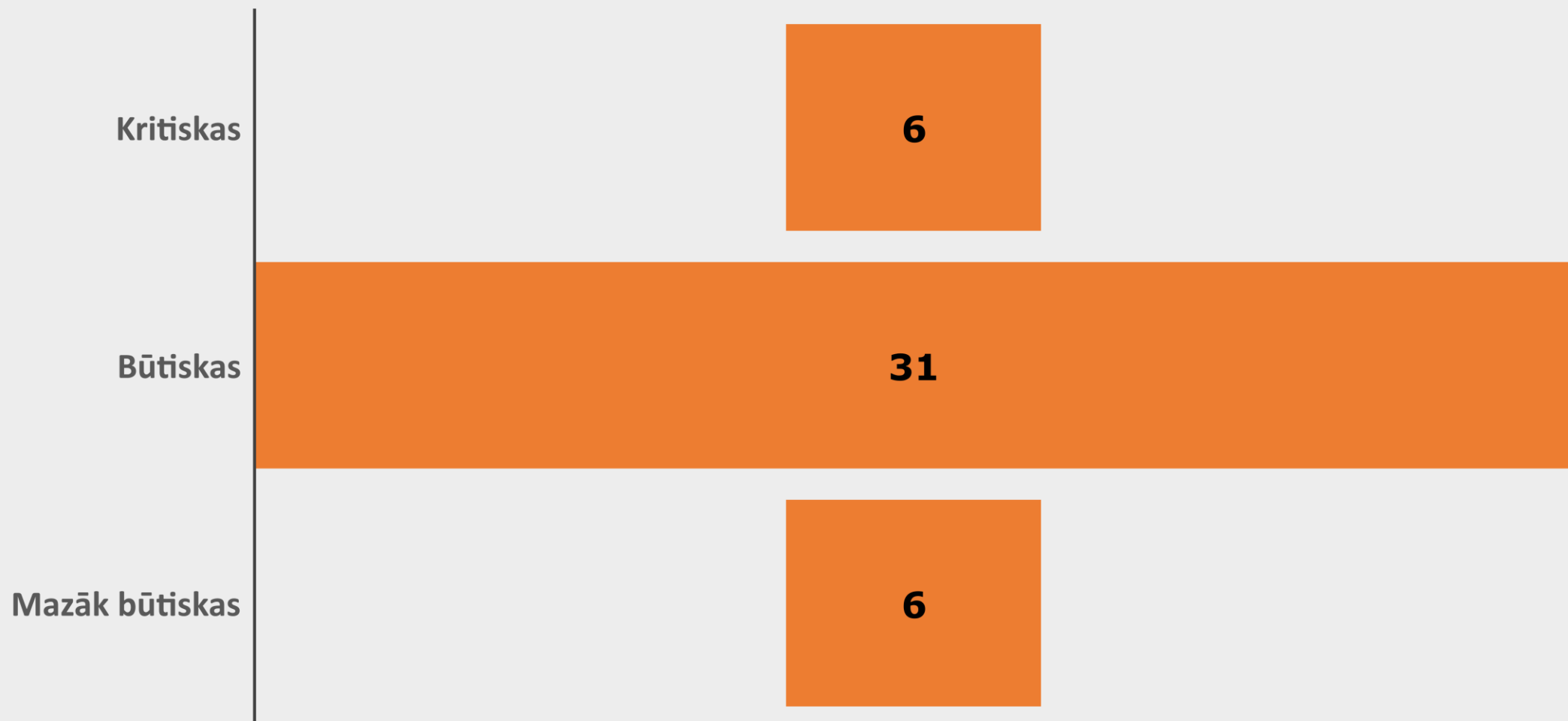
- Konstatēto neatbilstību un novērojumu apkopojums, lai nodrošinātu, ka pārbaudes rezultāti ir skaidri saprasti un izvairītos no pārpratumiem;
- Iespēja inspicētajai pusei sniegt papildu informāciju saistībā ar pārbaudes rezultātiem un noskaidrot jebkurus pārpratumus;
- Kontroles ziņojuma izplatīšanas kārtība;
- Koriģējošo un preventīvo pasākumu plāna (CAPA), ja nepieciešams, iesniegšanas kārtība.

FV pārbaudes process - darbības pēc pārbaudes

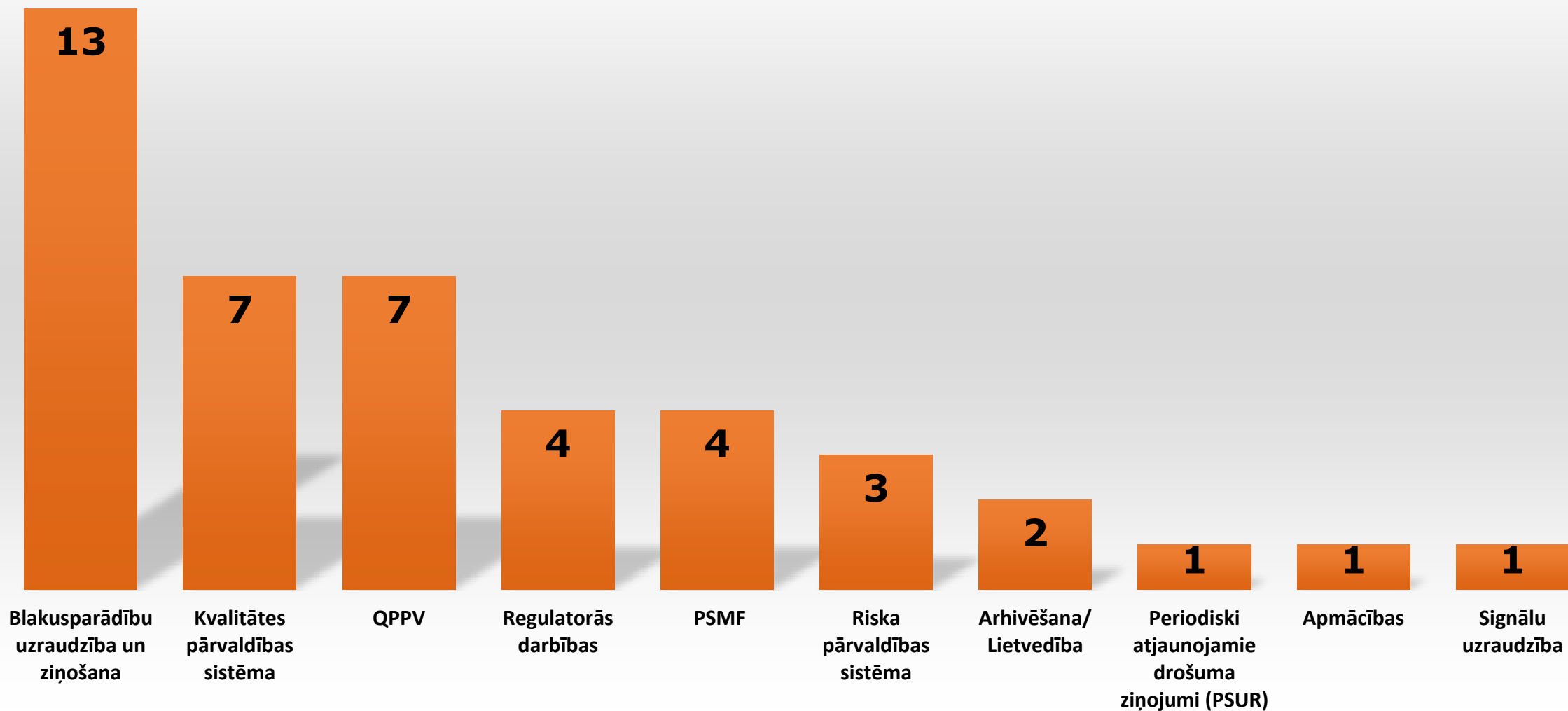
Ja pārbaūžu laikā tiek atklātas neatbilstības FV prasībām, darbības varētu būt sekojošas:

- RAĪ koriģējošo pasākumu plāna vērtēšana;
- Atkārtota pārbaude, lai izvērtētu koriģējošo pasākumu plāna atbilstošu īstenošanu;
- Lūgums iesniegt iepriekš neiesniegtus datus, iesniegt izmaiņas;
- Lūgums tikties ar RAĪ, lai apspriestu konstatētās neatbilstības (trūkumus), to ietekmi un turpmākās darbības plānus;
- Pārbaudes rezultātu pārsūtīšana citām kompetentajām iestādēm.

FV sistēmas pārbaudēs (2018-2023) atklāto neatbilstību sadalījums pēc būtiskuma



FV sistēmas pārbaudēs (2018-2023) atklāto neatbilstību sadalījums pēc darbības jomām



Atklāto neatbilstību detalizējums (I)

Zāļu blakusparādību uzraudzība un ziņošana

- RAĪ BPZ datubāzē trūkst ziņojumu par savām zālēm, kas ziņoti ZVA, kurus ZVA nosūtījusi EV;
- Neatbilstības ziņojumu apstrādē un vērtēšanā - gan būtiskuma, gan arī cēloniskās saistības, turpmākas (FU) informācijas iegūšanas procesā;
- Neatbilstoši GVP tiek veikta datu meklēšana literatūrā;
- Kļūdaini kodēti ziņojumi, tos ievadot EV;
- Nav atjaunināta ART 57 datubāze atbilstoši aktuālajām nacionālajām zāļu reģistrācijām, veikta kļūdaina datu ievade, piem., kļūdaini norādīta valsts, kurā zāles reģistrētas.

Atklāto neatbilstību detalizējums(II)

Riska pārvaldības sistēma

- Iesniegti zemas kvalitātes RPP, kuri neatbilst ES likumdošanas un labas farmakovigilances prakses vadlīnijās norādītajām prasībām, atkārtoti netiek ņemti vērā eksperta ieteiktie norādījumi par veicamiem labojumiem.

Apmācības

- QPPV vietnieks, kuram deleģēta aizvietošanas funkcija nav saņēmis nekādas FV apmācības.

QPPV

- QPPV trūkst pārraudzības par Fv procesiem uzņēmumā.
- nepilnības amata aprakstā-nav norādīta nepieciešamā kvalifikācija, nav norādītas kompetences (pamata, vispārīgās un profesionālās).

Atklāto neatbilstību detalizējums(III)

Kvalitātes pārvaldības sistēma

- Izveidotā kvalitātes sistēma farmakovigilances darbību izpildei ir izstrādāta nepietiekoši, kvalitātes sistēmas dokumentācija neeksistē vai nav pietiekami detalizēta, vai nav savlaicīgi atjaunota, vai tā neatspoguļo reālo praksi/darbības.

Regulatorās darbības

- Netiek savlaicīgi atjaunināta produkta informācija, iztrūkst vai novēloti iesniegtas drošuma izmaiņas - nav izveidota signālu uzraudzības sistēma RAĪ aktīvām vielām, netiek sekots PRAC apstiprināto signālu un PSUSA vērtējumu rezultātiem.



Zāļu valsts aģentūra

Gunta Paukšena

Farmakovigilances nodaļas vadošā eksperte

Tālr.: +371 67078442, Gunta.Pauksena@zva.gov.lv

31.05.2024., Rīga