



approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • c
efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • ho
• information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medic
narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • sci
standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communicat
competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines •
harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory

ÅR: 2013

Tillsynsrapport från LäkeMedelsverket

Område: Farmakovigilans

Dnr: 6.4-2014-030249

Postadress/Postal address: P.O. Box 26, SE-751 03 Uppsala, SWEDEN

Besöksadress/Visiting address: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala

Telefon/Phone: +46 (0)18 17 46 00 Fax: +46 (0)18 54 85 66

Internet: www.lakemedelsverket.se E-mail: registrator@mpa.se

Sammanfattning	2
Syfte	2
Bakgrund.....	2
Genomförandet.....	3
Resultat.....	4
Läkemedelsverkets analys och bedömning.....	5
Referenser	5
Frågor	5

Sammanfattning

Inom ramen för den tillsyn som Läkemedelsverket ska utöva ingår inspektion av MAH's (marknadstillståndsinnehavaren) system för säkerhetsövervakning dvs. farmakovigilanssystemet. Antalet MAH i Sverige för vilka Läkemedelsverket har tillsynsansvar beräknas till drygt 300 företag. Selektion av inspektionsobjekt följer en riskbaserad prioriteringsordning där begäran från EMA (European Medicines Agency) dvs. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) initierad inspektion har högsta prioritet. Hög prioritet läggs också på internationella inspektioner där flera inspektorat utför gemensamma inspektioner. Under 2013 utförde Läkemedelsverket sammanlagt 15 farmakovigilansinspektioner, varav 1 inspektion utfördes för CHMP's räkning, 1 i samarbete med annat inspektorat samt 1 i ”tredje land” (utanför EU).

Omfattningen och komplexiteten av en inspektion ökade avsevärt under perioden till följd av nya regler och förordningar som introducerades under andra halvan av 2012 och som fortlöpande pågått. Arbetsbördan och tidsramar före, under och efter en inspektion kräver intensivt arbete av minst två inspektörer. Detta innebär att själva inspektionen oftast klaras av under tre arbetsdagar, men kräver även förberedelse och uppföljning under betydligt fler arbetsdagar för gruppen, med stöd av en koordinator.

Syfte

Läkemedelsverket vill med denna rapport beskriva myndighetens arbetssätt för tillsyn av MAH's farmakovigilanssystem samt sammanfatta de genomförda tillsynsinsatserna och resultaten av dessa. Den öppna redovisningen syftar till att öka möjligheten för företagen att dra generella lärdomar, samtidigt som informationen blir tillgänglig för andra aktörer och intressenter.

Läkemedelsverket tillämpar ett riskbaserat urval ur ett livscykelperspektiv. De redovisade resultaten i rapporten är en viktig del i syftet att rikta framtida tillsynsinsatser till de delar där det gör mest nytta för säkerheten men också främjar utveckling och användning av farmakovigilanssystem som motsvarar giltiga krav inom EU.

Bakgrund

Kvalitet och säkerhet för produkter och system utvecklas kontinuerligt. För att på bästa sätt ha säkerheten i fokus har man tagit hänsyn till

- Regler och lagar som ändrades under 2012, samt ”Good Vigilance Practice” (GVP) som likaså trädde i kraft under 2012 och som kontinuerligt uppdateras
- Erfarenheter från tidigare inspektioner samt informationsutbyte med inspektorat i olika medlemsländer samt med EMA har bidragit till en riskbaserad prioriteringsordning
- Farmakovigilansinspektioner har till uppgift att säkerställa att samliga MAH’s farmakovigilanssystem uppfyller kraven i enlighet med gällande regler och lagar

Detta har resulterat i följande fokusområden:

- att det nya regelverket samt GVP har implementerats av MAH
- inspektion inför godkännande av produkt s.k. ”pre-approval” inspektion. Företrädesvis av företag som ansöker om godkännande av första produkt på marknaden och således inte tidigare haft ett farmakovigilanssystem.
- MAH där merparten av farmakovigilansarbetet har lagts ut på kontraktsföretag

Genomförandet

Urval av inspektionsobjekt är som nämnts riskbaserad och är under ständig utvärdering. Insamling av information från alla källor är kontinuerligt pågående. Efter selektion av MAH startas en noggrann genomgång av tillgänglig information, varvid man bestämmer vilka dokument som ska studeras och om vidare information behövs. Koordinator genomför definierade sökningar, samlar in information och dokument. Med resultat av denna förstudie, uppskattas arbetsinsats, tidsramar, och strategi för inspektionen läggs upp av inspektörerna.

EU QPPV (Qualified Person for Pharmacovigilance) eller lokalt ansvarig för farmakovigilans på företaget kontaktas. Tid och plats fastställs för inspektionen och bekräftas skriftligen. En begäran av dokumentation skickas till företaget. Någon vecka före inspektionen skickas en agenda, oftast åtföljd av ytterligare begäran om information. Agendan följer en standard men anpassas vid behov.

Farmakovigilansinspektioner genomförs alltid av minst två inspektörer, varav en utses till inspektionsledare. Denna funktion delas omväxlande av inspektörerna och inspektionsledaren har huvudansvaret för inspektionen. Inspektionen genomförs i allmänhet under tre arbetsdagar med kontinuerlig genomgång av information, dokumentation och intervjuer med personal. Inspektionen inleds med en presentation av företaget och farmakovigilanssystemet. Därefter följer inspektionen agendan med ett flertal punkter som omfattar bl.a. SPC (Summary of Product Characteristics), PSUR (Periodic Safety Update Report), RMS (Risk Management System), biverkningshantering med kodning, signalhantering samt utbildningar. Hela farmakovigilanssystemet med tillhörande dokumentation granskas. Dokument samlas in kontinuerligt under inspektionen vilket registreras på en separat lista.

Efter inspektionsdagen har inspektörerna genomgång av vad man funnit under dagen. Oklarheter och tveksamheter som framkommer följs upp nästkommande dag. Sista dagen hålls ett avslutningsmöte. Avvikelseframföring men någon gradering av avvikelserna görs ej utom vid kritiska avvikelser. Syftet med detta är att MAH omgående ska vidta åtgärder. Samtliga avvikelser redovisas i en skriftlig rapport som skickas till företaget inom överenskommen tid, oftast 30 dagar. Avvikelseframföring ska besvaras av företaget inom 30 dagar med föreslagna åtgärder CAPA, (Corrective And Preventive Action) inkl. tidsplan för genomförandet av åtgärderna. Om Läke-medelsverket godkänner detta, avslutats inspektion med ett avslutsbrev. I annat fall fortsätter kontakterna med företaget tills CAPA-planen är godkänd. Åtgärder som vidtagits avseende avvikelserna följs upp under

nästa inspektion. Om en eller flera kritiska avvikelser förekommit sker en ominspektion inom ett år. Om inte CAPA-planen godkänns eller om denna inte fullföljs av företaget kan Läkemedelsverket fatta beslut om olika typer av sanktioner.

Resultat

Generellt

Till följd av den nya lagstiftningen har behovet av inspektioner ökat. Etableringen av PSMF (Pharmacovigilance System Master File) ersätter den tidigare DDPS (Detailed Description of Pharmacovigilance System) som var en del i ansökningsproceduren.

Resultaten från genomförda inspektioner visar inte på någon signifikant ändring av antalet avvikelser eller andelen kritiska sådana, jämfört med inspektioner under tidigare gällande lagstiftning. Detta resultat har man kunnat se efter att ha jämfört resultaten från 15 inspektioner genomförda före och 15 inspektioner genomförda efter ändringen i lagstiftningen.

Produktportfolio eller storlek på företag förefaller inte ha någon koppling till kvaliteten på farmakovigilanssystemet. Inspektioner genomförda inför första nyansökan där företaget inte haft någon farmakovigilanssystem tidigare bedöms ha kunnat avhjälpa framtida problem och kostsamma åtgärder.

Då resultaten delas inom EU och samarbete med andra inspektorat i medlemsländer förekommer i ökad grad kan man se liknande erfarenheter och trender inom unionen. Överlag följer resultaten av nationella inspektioner dessa trender.

Fokusområden

Inspektioner av identifierade fokusområden visade att selektionen av objekt utifrån ett riskbaserat urval som i regel ledde till signifikanta förbättringar av farmakovigilanssystemet. I samband med inspektionerna bekräftades också att alla involverade parter så som MAH och andra intressenter i regel uppfattade inspektioner som bra underlag till förbättringar. Detta bör leda till en förbättring av farmakovigilanssystemet och säkra övervakningen av nytta-risk balansen för produkter på marknaden. Samtidigt har stora ändringar i farmakovigilanslagstiftningen inneburit stora utmaningar för företagen och en inlärningsperiod för samtliga parter. Generellt har insatser gjorts av företagen för att implementera det nya regelverket och intentionen att åstadkomma förbättringar finns.

Övriga aktiviteter

Förutom själva inspektionerna utförs flera andra arbetsuppgifter av inspektörerna. Då ingen rådgivning förekommer under inspektionsprocessen har omfattande informationsinsatser utförts i andra forum, så som individuell rådgivning och via olika organisationer. Vidare har inspektörerna genomfört föreläsningar vid konferenser och andra utbildningar.

Dessutom tas aktiv del i EU-arbetet med uppföljning och vidareutveckling av farmakovigilansregelverket samt att bygga upp samarbetet mellan olika inspektorat.

Internationellt arbete i form av audits av andra inspektorat har genomförts i BEMA's (Benchmarking of Head of Medicines Agency Steering Group – BEMA SG) regi.

Läkemedelsverkets analys och bedömning

Inspektioner genomförs med riskbaserat urval och beaktande av effekter såväl individuella som övergripande aspekter av tillsynsinsatser.

Fokusområdena fungerade väl med beaktande av resurser liksom för en riskbaserad selektion. Att prioritera det nationella behovet har varit en viktig del av tillsynsansvaret.

Inspektionsresultat förtydligar fortsatt behov av insatser. Generellt kan man konkludera att avvikelser i samband med EU QPPV's ansvar och verksamhet inte visade de förväntade förbättringarna efter förtydligande i regelverk och i GVP. Avvikelser relaterat till kvalitetssystem har ökat. Detta kan förklaras av de omfattande ändringarna i regelverket och den korta uppföljningsperioden därefter. Introduktion av PSMF har gett möjlighet till en tydligare beskrivning av företagens farmakovigilanssystem och utgör ett bra underlag för inspektion.

Sammanlagda erfarenheten visar att det fortfarande föreligger ett stort behov av utbildning och träning inom farmakovigilans för att försäkra effektiv och tillförlitlig säkerhetsbedömning av läkemedel.

Baserat på utfallet av genomförda inspektioner under 2013 kommer Läkemedelsverket att ha fortsatt fokus bl.a. på "pre-approval" inspektioner dvs. där ansökan om marknadsföring av en produkt sker för första gången samt MAH vars farmakovigilanssystem till större delen hanteras av kontrakterade företag.

Referenser

Tillsynsplan för Farmakovigilans 2013: Dnr 6.4-2013-042558

Frågor

Tillsynsrapporten är framtagen av verksamhetsområde Tillsyn, enhet: Inspektion av industri och sjukvård.

Läkemedelsverket publicerar Tillsynsrapporter 2013 inom följande områden:

- Öppenvårdsapotek
- Detaljhandel med vissa receptfria läkemedel
- Farmakovigilans
- GMP och GDP Industri
- GMP Sjukvård
- Kliniska prövningar (GCP)
- Narkotika, narkotikaprekursor och sprutor & kanyler
- Godkända läkemedelsprodukter
- Kosmetiska produkter
- Medicinteknik

Frågor om tillsynsrapporten besvaras av: Tor Gråberg, enhetschef, tel: 018-17 46 00, registrator@mpa.se.

Ytterligare information om verksamheten se www.lakemedelsverket.se.