

Správna farmakovigilačná prax v podmienkach Slovenskej republiky

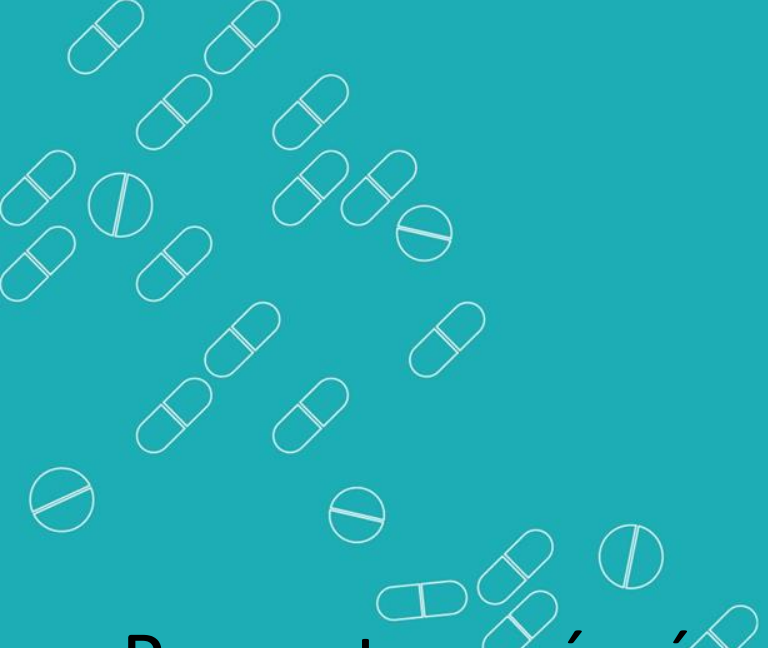
Pavol Gibala

Soňa Fundárková

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, ŠÚKL

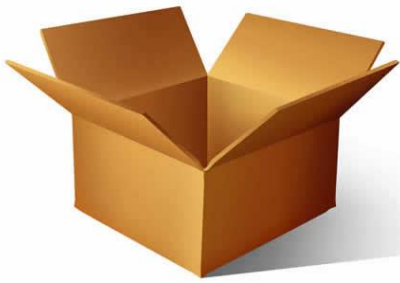
Tematický kurz SARAP - farmakovigilancia 7. apríl 2017





Prezentované názory predstavujú subjektívny pohľad prednášajúcich a nemôžu sa považovať za oficiálny názor ŠÚKL-u alebo jeho poradných orgánov.





Predmet

- Čo je a Prečo je farmakovigilancia dôležitá
- Systém farmakovigilancie
- Subsystémy farmakovigilancie – obsahové a priestorové, lokálny systém a LQPPV
- ICSR, Edukačné materiály, Farmakovigilancia v registračnej dokumentácii



Nezahrnuté

- Centralizovanými alebo harmonizovanými procedúrami ŠÚKL
 - PRAC, PSUR (PSUSA), NUI, Signály, referály....
 - PASS
- RMP – samostatná prednáška
- Inšpekcie SVP – samostatná prednáška

- **Čo je a Prečo je farmakovigilancia dôležitá**

- Systém farmakovigilancie
- Subsystémy farmakovigilancie – obsahové a priestorové, lokálny systém a LQPPV
- ICSR, Edukačné materiály, Farmakovigilancia v registračnej dokumentácii

Farmakovigilancia



Vedná oblasť a aktivity
spojené s detekciou,
posúdením, poznaním a
prevenciou

nežiaducich účinkov
liekov alebo iných
liekových problémov

Cieľ:

prevencia poškodenia z
nežiaducich reakcií a
podpora bezpečného a
efektívneho používania
liekov

Priemysel

- Výroba
- Povolenia na predaj
- Objem predaja
- Zisky
- Inovácie

Kompetentná autorita

- Stanovenie podmienok
- Kontrola splnenia podmienok (zákonné a podzákonné)
- Nápravné opatrenia

Vedná oblasť farmakovigilancie

Princípy správnej praxe farmakovigilancie

Musia byť splnené **potreby pacientov**, zdravotníckych pracovníkov a verejnosti ohľadne bezpečnosti liekov

Vrchný manažment má mať vedúcu úlohu v implementácii systému kvality a motivácii zamestnancov ohľadne cieľov kvality.

Všetci pracovníci v organizácii majú byť zapojení do podpory systému farmakovigilancie

Všetci pracovníci v celej organizácii majú byť zaangažovaní v **kontinuálnom zlepšovaní** podľa cyklu kvality

Zdroje a úlohy majú byť organizované ako štruktúry a procesy takým spôsobom, že budú podporovať proaktívne, primerane k riziku, kontinuálne a integrované vykonávanie farmakovigilancie.

Musia sa získať **všetky dostupné dôkazy** o pomere prínosov a rizík lieku a všetky relevantné aspekty, ktoré môžu ovplyvňovať tento pomer a použitie lieku, sa majú použiť pri rozhodovacom procese.

Dobrá kooperácia medzi MAH, CA, lekáorskými organizáciami, pacientmi, ZP a ostatnými skupinami v súlade s právnymi predpismi.



Legislatívna požiadavka

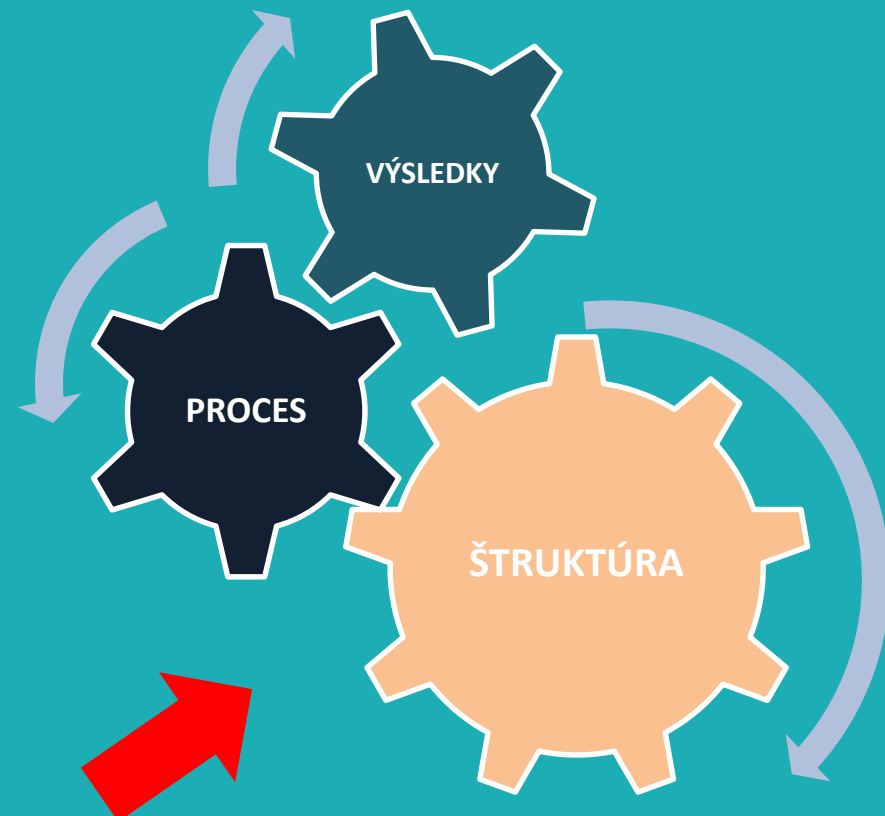
Marcus Tullius Cicero

- *Legum servi sumus ut liberi esse possimus.*
Sme služobníci zákonov, aby sme boli slobodní
-
- Sme služobníci zákonov, aby boli pacienti chránení.

- Prečo je farmakovigilancia dôležitá
- **Systémy farmakovigilancie**
- Subsystémy farmakovigilancie – obsahové a priestorové, lokálny systém a LQPPV
- ICSR, Edukačné materiály, Farmakovigilancia v registračnej dokumentácii

System farmakovigilancie

System, ktorý **využívajú** **držitelia** povolení na uvedenie na trh **a členské štáty** pri plnení úloh a povinností, a zameraný na **monitorovanie bezpečnosti povoleného lieku** a **detekciu** akejkoľvek zmeny v ich vyvážení rizika a prínosu.



Moduly GVP

Farmakovigilancia

Nie je (len)

- **Hlásenia** nežiaducich účinkov
- **Posudzovanie** rizika a prínosu
- **Nárazová aktivita** (PSUR, predĺženie...)
- Začína až po schválení registrácie
- **Poregistračná kontrola**
- **Poistka** pre nápravu
- **Všemocná**

Je (aj)

- Multidisciplinárna činnosť
- Nástroj na **využívanie nových informácií o lieku**
- Priebežná činnosť
- Systematická činnosť
- Cieľavedomá činnosť
- **Podceňovaná**
- **Obchádzaná**

Požiadavky na systém - Moduly GVP

European Medicines Agency

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c

Medical literature monitoring

Pharmacovigilance fees

Good pharmacovigilance practices

GVP development

Superseded guidance

Medication errors

Risk-management plans

Signal management

Medicines under additional monitoring

Post-authorisation safety studies

Periodic safety update reports

European Risk Management Strategy

EudraVigilance

Incident management plan

Patient registries

Guidance

Data submission on medicines

Advanced therapies

Clinical trials

Product- or population-specific considerations

The **chapters on product- or population-specific considerations** are currently under development. They are being released for public consultation one by one. The first GVP considerations chapter was published in December 2013, i.e. GVP P I on [pharmacovigilance](#) for vaccines for prophylaxis against infectious diseases.

Currently, the following is under development and scheduled for release for an eight-week public consultation as indicated below:

Chapter number	Chapter title	Date of release for public consultation
P II	Biological medicinal products	Third quarter 2015

Archives of documents

- Archive of development of GVP
- Superseded pharmacovigilance guidance documents

Table of contents

- Introduction
- Final GVP modules
- Final GVP product- or population-specific considerations
- Final GVP annex I - Definitions
- Final GVP annex II - Templates
- Final GVP annex III - Other pharmacovigilance guidance
- Final GVP annex IV - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines for pharmacovigilance
- Final GVP annex V - Abbreviations
- Draft GVP chapters and annexes for public consultation
- Templates for submission of comments
- Privacy statement for public consultation

Introduction

[Back to top](#)

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
Guidelines on good					

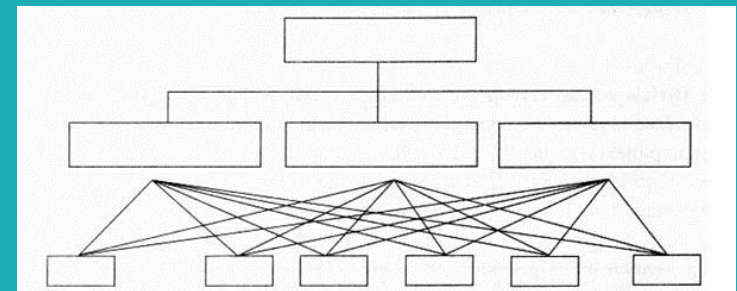
Skolenie pracovníkov SÚKL

Start | Microsoft PowerPoint - [...] | European Medicines A... | SK | 9:53

- Prečo je farmakovigilancia dôležitá
- Systém farmakovigilancie
- **Subsystémy farmakovigilancie – obsahové a priestorové, lokálny systém a LQPPV**
- ICSR, Edukačné materiály, Farmakovigilancia v registračnej dokumentácii

Hierarchia usporiadania subsystemov a ich lokalizácia

- Vedenie a vrcholový manažment
- QPPV a lokalizácia aktivít a PSMF
- Činnosť centrál a miestnych zastúpení
 - Rozdelenie povinností
 - Vzájomné informovanie
 - Súčinnosť
 - Referovanie
 - Kontrola činností a Audit



Miestne aktivity

- Farmakovigilancia sa týka všetkých štátov, v ktorých sa liek predáva / je registrovaný
 - Zber údajov o nežiaducich účinkoch
 - Pacienti, lekári, miestna tlač, štúdie
 - Aktualizácia prostriedkov rutínnej farmakovigilancie – SmPC, PIL, obal
 - Nadstavbová farmakovigilancia
 - DHPC, edukačné materiály, PASS
 - Kontakty s CA

LQPPV

- Úloha vedúceho pre danú oblasť a región
 - Vzdelanie v danej oblasti
 - Prehľad o všetkých aktivitách a povinnostiach
 - Vedenie ostatných zamestnancov
 - Prispôsobovanie miestnym podmienkam
 - Spolupráca s CA
 - Komunikácia s pacientmi, zdrav. pracovníkmi

Nominovaná (kontaktná) osoba pre farmakovigilanciu

- pôsobí na Slovensku, je súčasťou systému farmakovigilancie držiteľa
- Má presne stanovené povinnosti
- je náležite školená v problematike farmakovigilancie.
- zabezpečuje kontakt medzi ŠÚKL - QPPV - držiteľom
- podieľa sa na
 - preverovaní údajov v hláseniach o podozrení na nežiaduce účinky (vrátane doplňujúcich údajov k hláseniam – follow-up),
 - príprave prekladov a rozposielaní DHPC,
 - príprave a poskytovaní edukačných materiálov
 - plnenie stanovených podmienok registrácie.

Požiadavky na Lokálnu kontaktnú osobu

- Má byť schopná vykonávať poverené úlohy v danom regióne (štáte).
- Má mať adekvátny tréning vo farmakovigilancii, vzdelanie nie je predpísané, poznať SOP MaH
- Má mať kontakt na QPPV
- Má poznať lokálny jazyk a zdrav. systém
- Má mať dostupnosť odbornej expertízy (školenie vo farmakovigilancii)
- Môže zastávať aj iné funkcie napr. QPPV, osoby zodpovednej za registráciu

QPPV vs. Nominovaná osoba

QPPV

- Povinnosti sú presne stanovené v smernici a v GVP
- Slúži ako jednotný kontaktný bod pre národné liekové agentúry a EMA na 24/7 báze
- Má náhradníka
- Oznamovanie zmien je určené

Nominovaná osoba

- Legislatívna požiadavka
 - Kde sa nachádza?
- Povinnosti sú stanovené vo firemných dokumentoch a môžu byť rôzne
- Kontakt
 - kedy je dostupný?
 - Ako v prípade nedostupnosti?

Aká náplň práce - príklady

- Príprava lokálnych SOP
- Prijímanie oznamov o podozreniach NÚ
- Získavanie nových informácií o NÚ
- Školenie všetkých zamestnancov vo farmakovigilancii
- Sledovanie lokálnej literatúry (vendori pri outsourcing)
- Príprava edukačných materiálov a riadenie ich distribúcie
- PASS, registre, podporné programy, výskum trhu
- Komunikácia s QPPV a CA

Oznámenie kontaktnej osoby pre farmakovigilanciu na Slovensku alebo jej zmeny

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku	
Nominovaná osoba	
Poštová adresa	
Telefón	
Mobil	
email	
fax	
Dátum od ktorého sa vykonáva táto funkcia	
Dátum podania oznámenia	
Ďalšie funkcie vykonávané pre držiteľa (doplniť áno/nie)	
Osoba zodpovedná za farmakovigilanciu (QPPV)	
Osoba zodpovedná za registráciu	
Osoba zodpovedná za kvalitu	
Osoba zodpovedná za prepustenie šarže	
Marketing, farmaceutický reprezentant	
Klinické skúšanie liekov	
Kategorizácia liekov	
Iné (vypísať)	

Potrebuujeme LQPPV ak nemarketujeme?

- Nemarketujeme, teda nepotrebuujeme
 - Ale vyhlasujeme v 1.8.1, že všetko máme zabezpečené
- Ak začneme, budeme mať všetko funkčné
 - Ale to treba dopredu pripraviť
- *Systém má byť pripravený už pri podávaní žiadosti*
- *LQPPV pred marketovaním*

- Prečo je farmakovigilancia dôležitá
- Systém farmakovigilancie
- Subsystémy farmakovigilancie – obsahové a priestorové, lokálny systém a LQPPV
- **ICSR, Edukačné materiály, Farmakovigilancia v registračnej dokumentácii**

Podozrenia na nežiaduce/vedľajšie účinky - ICSR

- Všetci zamestnanci majú byť zapojení
- Tracking systém
- Vzťah medzi LQPPV a centrálnou databankou
- Zabezpečený elektronický prenos
- Súčasný systém sa zmení



Overview

▼ Research and development

Adaptive pathways

Advanced therapies

Clinical trials

Compassionate use

Geriatric medicine

Innovation in medicines

Non-pharmaceutical products

Orphan designation

Paediatric medicines

▼ Pharmacovigilance

▼ EudraVigilance

System overview

Electronic reporting

Registration

Change management

Access to data

► EudraVigilance training

PRIME: priority medicines

Scientific advice and protocol assistance

Scientific guidelines

Marketing

► Home ► Human regulatory ► Research and development ► Pharmacovigilance ► EudraVigilance ► EudraVigilance training

EudraVigilance training



Email



Print



Help



Share

The European Medicines Agency (EMA) has developed a modular training course to support stakeholders in meeting their pharmacovigilance obligations when using EudraVigilance.

At least one user from each national competent authority, marketing authorisation holder or sponsor of clinical trials in the European Economic Area (EEA) should complete the training to ensure the information collected in EudraVigilance is of the highest quality and integrity.

Users who have successfully completed the currently available EudraVigilance training courses and the subsequent registration process will be able to start the electronic submission of individual case safety reports (ICSRs) and ICSR acknowledgements to meet their reporting obligations in relation to pharmacovigilance or clinical trials authorised in the EEA.

Training courses on the current EudraVigilance system

EudraVigilance training on electronic reporting of ICSRs in the EEA

Target audience

- Marketing authorisation holders and clinical trial sponsors
- All prospective users of EudraVigilance - attendees who pass the final test will be able to register with EudraVigilance and report ICSRs to EMA or national competent authorities

Duration

3 days

Learning outcomes

After successfully completing the course, participants will be able to:

- apply ICH rules to safety reporting;
- describe the registration process with EudraVigilance;
- understand the concepts of electronic transmission of ICSRs;
- describe the EudraVigilance Gateway;
- describe the Webtrader functions;
- explain the reporting processes for fully-automated organisations, post-function users, and EVWEB users;
- create, validate and send safety messages;
- create, validate and send follow-up reports, nullification reports, literature reports, parent-child reports and study reports, reports with medical and drug history;
- apply EudraVigilance business rules;
- create and send acknowledgments of received ICSR messages;
- search and download safety reports;
- search and view MedDRA through EVWEB.

Pharmacovigilance

[Back to top ▲](#)

► Expand all items in this list

- + Introduction to EMA's training offering (PhV-M0)
- + New EudraVigilance functionalities and the 2010 pharmacovigilance legislation (PhV-M1)
- + Implementing ISO ICSR/ICH E2B(R3): Impact on adverse reaction reporting (PhV-M2a)
- + Implementing ISO ICSR/ICH E2B(R3): Backwards and forwards conversion (PhV-M2b)
- + How to prepare for simplified adverse drug reaction reporting in the European Union (PhV-M3)
- + Revised EudraVigilance access policy: impact on stakeholders (PhV-M4)

EudraVigilance

[Back to top ▲](#)

► Expand all items in this list

- + Introduction to EV system components and system functionalities (EV-M2)
- + EV Reporting process for users: EV Gateway, Web-Trader, EV-Post functions (EV-M3a)
- + EV Reporting process for users: Introduction to EVWEB (EV-M3b)
- + EV Reporting process for users: Export functions in EVWEB (EV-M3c)
- + EV Reporting process for users: Create and send ICSRs using EVWEB (EV-M3d)
- + EVDAS training for National Competent Authorities (EV-M5a)
- + EVDAS training for Marketing Authorisation Holders (EV-M5b)
- + ADRreports.eu portal (EV-M6)

EudraVigilance IT systems

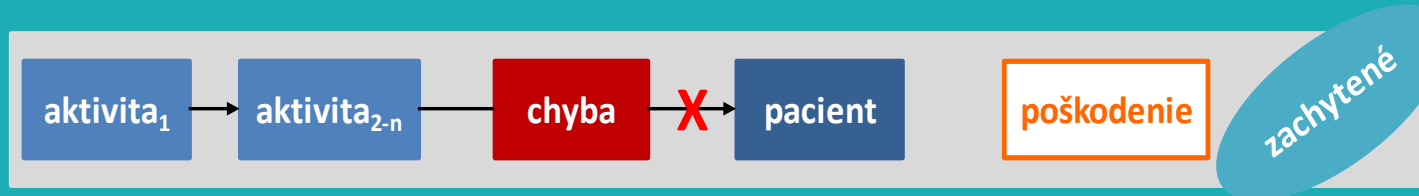
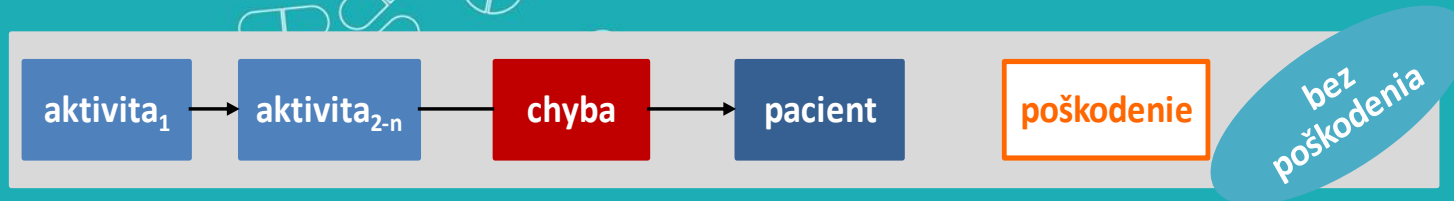
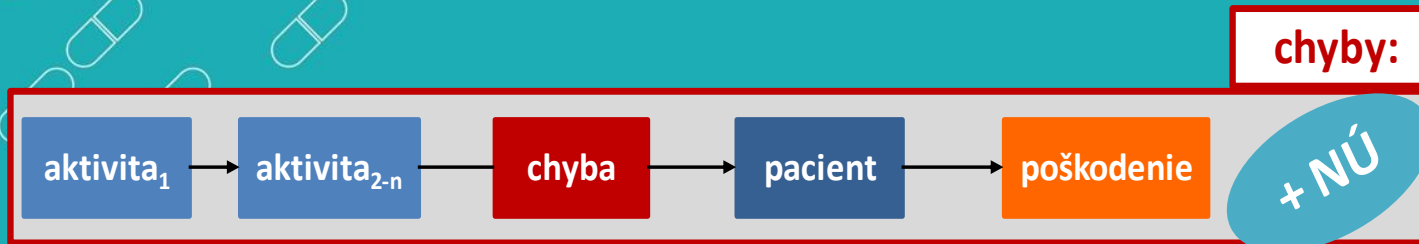
[Back to top ▲](#)

► Expand all items in this list

- + ISO ICSR standard implementation for IT system developers (IT-M1)
- + ISO ICSR (E2B(R3)) system implementers workshop

Medikačné chyby

chyby:



Trendy v hlásení NÚ

- Vzostup hlásení, lekári, MaH, pacienti
- Literárne zdroje – pravidelne nedostatky
 - Neuvedený zdroj
- Hlásenia poantibiotických hnačiek
- Hlásenia výsledkov testov dermatológmi



Plán riadenia rizík

- Dôležitý nástroj, nielen legislatívna požiadavka
- Zhrnutie vlastností lieku
- Cesta, ako obmedzovať riziká
- Transparentnosť pre verejnosť
- Je o neho dostatočný záujem a využíva sa?

Opatrenia na minimalizáciu rizika



Dodatočná minimalizácia

- Edukačný program pre
 - Lekárov, farmaceutov
 - Pacientov
- Algoritmus pre predpisovanie (checklist)
- Kontrolovaná dostupnosť lieku
- DHPC – urgentná informácia
- PPP – Program prevencie tehotenstva

Rutinná minimalizácia

- Spôsob výdaja
 - Veľkosť balenia
 - SmPC
 - PIL
 - Obal
-
- Pseudoefedrín
 - Rekreačné drogy,
 - Urgentná antikoncepcia

8 December 2015
EMA/61341/2015

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)

Module XVI Addendum I – Educational materials

Draft finalised by the Agency in collaboration with Member States for submission to ERMS FG	24 March 2015
Draft agreed by the European Risk Management Strategy Facilitation Group (ERMS FG)	30 March 2015
Draft adopted by the Executive Director	18 April 2015
Released for public consultation	27 April 2015
End of consultation (deadline for comments)	30 June 2015
Revised draft finalised by the Agency in collaboration with Member States	17 November 2015
Revised draft agreed by ERMS FG	24 November 2015
Revised draft adopted by Executive Director as final	8 December 2015
Date for coming into effect	16 December 2015

XVI. Add I.3. Submission of educational materials

If no other national requirements apply, the draft educational material should be submitted to the competent authorities of Member States as follows:

- with a cover letter and/or request form including the following information:
 - the contact details of the marketing authorisation holder and, if applicable, another organisation to which it has subcontracted the submission (at least names and e-mail addresses);
 - the regulatory procedure which has led to the need of the educational material(s) with supportive documents (e.g. CHMP opinion, CMDh position and/or European Commission decision including conditions of the marketing authorisation and other annexes, national competent authority opinion, approved RMP, assessment report identifying the need for this aRMM);
 - a detailed implementation plan for the educational material with the following information:
 - target population(s);
 - dissemination method (e.g. paper, e-mail, via social media, learned societies and/or patient associations, publication on websites);
 - time point when dissemination is anticipated to start and frequency of further disseminations;
 - estimated date of launch or date of start of the marketing of the product (in the case of a new marketing authorisation);
- as documents in a common open text-processing electronic format of the proposed materials in language(s) required by the Member State(s);
- the intended layout and, where applicable, images and graphic presentations of the information (e.g. pictures, charts, diagrams, video).

When changes of the risk and/or the need for aRMM have been identified and changes in the key elements and/or in the content of the educational material(s) have been agreed at EU level and/or by the national competent authorities, the marketing authorisation holder should submit to the competent authorities of Member States revised proposals of the educational material for assessment and approval. In the revised educational material, the changes to the materials previously approved by the competent authority should be highlighted.

Edukačné materiály

- Ideál – jedno liečivo – jeden edukačný materiál
- Email: pavol.gibala@sukl.sk
- Predmet: (Liek/liečivo) edukačný materiál verzia
- Uvedené, kto to schválil a prečo.
- Prílohy
 - Schválená verzia (anglická) - definitívna
 - Správny preklad, národné údaje – wordový dokument
 - Distribučný plán – cieľová skupina, kedy, ako
- V dostatočnom predstihu pred marketovaním.
- Rozdielne liečivá samostatne

Spolupráca držitel'ov = jednotný edukačný materiál – SARAP?

- Jednotná procedúra, napr. referral
- Totožné liečivo, obsah, grafická úprava
- Uvedenie jednotlivých držitel'ov
- Jeden návrh, spoločný distribučný plán
- Jedna osoba na komunikáciu so ŠÚKL
- Vstup generika na trh
 - Nutnosť ďalšieho rovnakého materiálu pre ZP?
 - Materiály pre pacienta?

Karta pre pacienta – ako?

- Prostredníctvom lekára
 - Lekár má poučiť o liečbe
 - Predpísané vyšetrenia, kontroly...
- Priložená k lieku
 - Väčšia záruka, že ju pacient dostane ale chýba inštruktáž lekára
 - Potreba prebalenia pri obsahovej zmene
- Poskytnutá lekárnikom
 - Chýba inštruktáž lekára
 - Problém s logistikou

Plán distribúcie

- Cieľová skupina (špecializácie), lokálne podmienky
- Pred uvedením na trh
- Priama distribúcia
 - Zisťovanie potreby, nespoliehať sa na lekára, že si vypýta materiály
 - Dokumentovanie doručenia
- Emailová distribúcia
 - Iba pre lekárov, lekárnikov, nie pacientov
 - Potvrdenie o prijatí, otvorení dokumentu
- Webové stránky nenahrádzajú distribúciu

Určené pacientovi

Hlásenie **podozrenia na** vedľajší účinok

Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prilohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Hlásenie **podozrenia na** vedľajší účinok

Môžete pomôcť tak, že budete hlásiť **podozrenia na** vedľajšie účinky, ktoré sa u vás vyskytnú. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo spoločnosti [redacted] na +44- [redacted] alebo [safety@\[redacted\]](mailto:safety@[redacted]).

Hlásením **podozrenia na** vedľajšie účinky môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti lieku [redacted].

M1.8.1 Súhrn systému farmakovigilancie

- **Prehlásenie MAH** na 5 otázok pre všetky lieky /skupinu liekov
- **Súčasť registračnej dokumentácie**
- **Potreba zvalidovať** pri validácii registračnej dokumentácie
- **My sa zaoberáme iba v prípade**
 - Posúdenia **RMP**
 - **Národné predĺženia**
 - **Inšpekciu GVP** ako podklad

Príklady chýb

- Podpis iba QPPV
- Prehlásenie existuje ale skutočnosť je iná

Predĺženie registrácie

STA



Farmakovigilačná dokumentácia pri predĺžení

RMS NAR	eCTD	názov
	1.8.1	Súhrn PSMF
	1.8.2	RMP
	2.5	Addendum to Clinical Overview
	1.3	SPC



Typy odporúčaní



Bez
obmedzenia
platnosti

Na 5
rokov

Zamietnutie

Elektronicky

Nové údaje o účinnosti a
bezpečnosti



**R/B
profil**

Údaje z MCR, referenčný
liek, hlavička posudku

Časti 1.8.1, 1.8.2, 2.5
a SmPC z eCTD

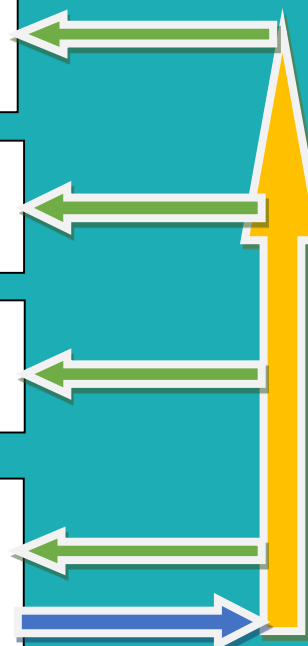
Časť 1.8.1 – kontrola
údajov
Databanka art. 57

Časť 1.8.2 - RMP

Časť 2.5 Addendum to
Clinical overview

SmPC –
•Kontrola textu
•Kontrola s referenčným
liekom
•Zakomponovanie RMP,
a časti 2.5

Posudok



Výzvy – MaH aj ŠÚKL

- Implementácia legislatívy
- E2B (R3) a nový systém zasielania ICSR
- Jednotné edukačné materiály na liečivo
- Elektronická komunikácia
- Sledovanie účinnosti farmakovigilancie
- Komunikácia s pacientmi
- Transparentnosť
- Aktívny prístup k prevencii liekového poškodenia

Tešíme sa na otázky

