

System dohl'adu nad bezpečnosťou liekov a inšpekcia

Pavol Gibala

Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania,
ŠÚKL, Bratislava

Tematický kurz SARAP: farmakovigilancia,
Bratislava, 12.10.2012

- Čo je systém farmakovigilancie
- Súčasti systému farmakovigilancie
- Aké sú požiadavky na systém a jeho dokumentáciu
- Inšpekcia systému farmakovigilancie

Prečo systém?

- Nestačí oddelenie, úsek, odbor?
- Máme odborný úsek – máme aj systém?

Čo je systém?

- 1.** (účelný) spôsob usporiadania nejakého celku, sústava:
školský, mzdový s.;
parlamentný s.; informačný s.;
kapitalistický, socialistický spoločenský s. polit.-ekon.
formácia; zaviesť do práce s.
- 2.** súbor prvkov spätých istými (vymedzenými) vzťahmi,
sústava: *jazykový s.;*
chladiaci s.; nervový s.;

System farmakovigilancie

čl. 1 ods. 28d Smernica 2010/84/EC

System dohľadu nad liekmi:

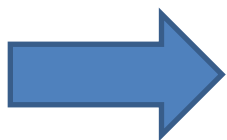
system, ktorý využívajú držitelia povolení na uvedenie na trh a členské štáty pri plnení úloh a povinností uvedených **v hlave IX**, a zameraný na monitorovanie bezpečnosti povoleného lieku a detekciu akejkoľvek zmeny v ich vyvážení rizika a prínosu.

Kto je povinný vytvoriť systém

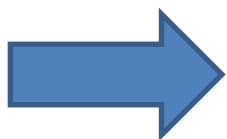
- Držiteľ pre každý svoj liek
- Národná lieková agentúra
 - Hlásenie NÚ
 - Národné lieky, MRP/DCP lieky
- Európska lieková agentúra (EMA)
 - Centralizované lieky
 - Referály
 - Spoločné projekty

Podsystemy systému farmakovigilancie

- Sú popísané ako samostatné moduly GVP



Farmakovigilancia je skladačka



Farmakovigilancia je o kooperácii



VYKONÁVACIE NARIADENIE KOMISIE (EÚ) č. 520/2012**z 19. júna 2012****o vykonávaní farmakovigilančných činností stanovených v nariadení Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 a smernici Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES****(Text s významom pre EHP)**

22 June 2012

EMA/816573/2011

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)**Module II – Pharmacovigilance system master file**

22 June 2012

EMA/541760/2011

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)**Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems**

System žije a vyvíja sa

- Dohodnuté pravidlá napr. schválené moduly a ich zmeny
- Nové formuláre a templáty
- Prechodné obdobia stanovené v legislatíve
- Dočasné riešenia
- Výsledky auditov a inšpekcií

Master File v smernici

Anglická verzia

- Plasma Master File;
- Vaccine Antigen Master File
- Active Substance Master File
- Pharmacovigilance system master file

Slovenská verzia

- základná spisová dokumentácia o plazme
- základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu
- základná spisová dokumentácia účinnej látky
- hlavný súbor systému dohľadu nad liekmi
- hlavná zložka systému dohľadu nad bezpečnosťou

Hlavný súbor systému farmakovigilancie

- Podrobný opis systému farmakovigilancie, ktorý využíva držiteľ registrácie lieku, pre jeden alebo viac registrovaných liekov.
- *Poznámka: V zákone 362/2011 Z.z. sa uvádza aj pojem „hlavná zložka systému dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov“.*

System farmakovigilancie

U držiteľa na jednom mieste v EÚ

Hlavný súbor systému

je podrobný opis systému farmakovigilancie, ktorý využíva držiteľ, na jeden alebo viac registrovaných humánných liekov.

Požiadavky v 16 moduloch Správnej farmakovigilačnej praxe.

Každý držiteľ pre všetky lieky.

Nie je súčasťou registračnej dokumentácie.

Dostupný na požiadanie do 7 dní.

Súhrn systému

5 potvrdení, môže byť v jednom

Až keď existuje Hlavná zložka

časť 1.8.1

~~Popis systému~~

Súhrn systému

1. Nové žiadosti
2. Predĺženie registr.
3. alebo zmena Ib do 2/21. 7. 2015

Zjednodušenie

Predtým

- Podrobný popis
- Zasielala sa každá zmena popisu
- Musela sa validovať
- Musela sa posúdiť

Teraz

- Súhrn
- Posiela sa iba zmena súhrnu systému
- Validuje sa iba zmena
- Master file sa môže voľne dopĺňať bez nutnosti posielat' zmenu

súhrnný opis systému dohľadu (§ 48 ods. 1v)

- doklad, ktorým žiadateľ preukazuje, že využíva služby osoby zodpovednej za dohľad nad bezpečnosťou humánnych liekov,
- meno, priezvisko a kontaktné údaje osoby zodpovednej za dohľad nad bezpečnosťou humánnych liekov,
- zoznam členských štátov, v ktorých má osoba zodpovedná za dohľad nad bezpečnosťou humánnych liekov pobyt a v ktorých tento dohľad vykonáva,
- **žiadateľom (držiteľom)** podpísané vyhlásenie o tom, že disponuje prostriedkami potrebnými na plnenie úloh a povinností súvisiacich s dohľadom nad bezpečnosťou humánnych liekov, **(hlava IX Smernice)**
- uvedenie miesta, kde sa nachádza hlavná zložka systému dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov pre daný humánný liek; žiadateľ môže v žiadosti uviesť len jedno miesto, ktoré musí byť na území členského štátu,
- *Registrácia v EudraVigilance - XEVMPD*

Потёмкинские деревни



Lokalizácia hlavného súboru

- Miesto, kde je dostupný
- EÚ, Nórsko, Island, Lichtenštajnsko
- V mieste aktivít farmakovigilancie
alebo
- V mieste pôsobenia QPPV
- Miesto lokalizácie uviesť v XEVMPD

Štruktúra MF

- Titulná strana
- Jednotlivé zložky
- Prílohy A-I

Titulná strana MF

- Jednotné číslo Systému farmakovigilancie - XEVMPD
- Meno MAH, meno MAH QPPV (ak sa odlišuje) alebo meno spoločnosti QPPV
- Mená ostatných MAH (sharing the pharmacovigilance system)
- Zoznam ostatných hlavných systémov farmakovigilancie držiteľa (ak relevantné)
- Dátum prípravy / poslednej zmeny

Časti MF

- QPPV
- Organizačná štruktúra MAH
- Zdroje údajov o bezpečnosti
- Komputerizované systémy a databanky
- Výkonnosť systému farmakovigilancie
- Systém kvality
- Logbook (denník)

Prílohy MF

A. Kvalifikovaná osoba zodpovedná za farmakovigilanciu

- Zoznam úloh, ktoré boli delegované QPPV
- životopis QPPV a ďalšie dokumenty
- údaje pre kontakt doplňujúce údaje v XEVMPD

B. Organizačná štruktúra držiteľa

- zoznam zmlúv a dohôd

C. Zdroje údajov o bezpečnosti

Popis zdrojov údajov o bezpečnosti , vrátane pobočiek a ďalších partnerov

Prílohy MF

D. Komputerizované systémy a databázy

E. Farmakovigilačné procesy a písomné procedúry,

- Zoznam procedúr

F. Výkonnosť systému farmakovigilancie

- Zoznam ukazovateľov výkonnosti
- Výsledky posúdenia výkonnosti podľa indikátorov

Prílohy MF

G. Systém kvality

- • Plán auditov
- • Zoznam vykonaných a ukončených auditov

H. Lieky

- • Zoznam liekov zahrnutých do systému farmakovigilancie
- • Ďalšie poznámky týkajúce sa jednotlivých liekov

I. Kontrola dokumentov a záznamov

- • Logbook
- • Dokumentácia o zmenách v obsahu jednotlivých príloh, ak nie je uvedené priamo v prílohách

Riadenie ľudských zdrojov

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude mať na vykonávanie farmakovigilančných činností k dispozícii **dostatočný počet kompetentného personálu** s príslušnou kvalifikáciou a odbornou prípravou.

Na účely prvého pododseku držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby kvalifikovaná osoba zodpovedná za farmakovigilanciu získala adekvátne teoretické a praktické znalosti na vykonávanie farmakovigilančných činností.

Ak kvalifikovaná osoba neukončila základnú lekársku odbornú prípravu v súlade s článkom 24 smernice Európskeho parlamentu a Rady 2005/36/ES zo 7. septembra 2005 o uznávaní odborných kvalifikácií, držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby kvalifikovanej osobe zodpovednej za farmakovigilanciu asistovala osoba so zdravotníckym vzdelaním. Toto asistovanie bude riadne zdokumentované.

Článok 10, Vykonávacie nariadenie 520/2012

Vytvorenie podmienok pre PV

- Postavenie PV v o firemnej hierarchii
- Možnosť ovplyvnenia procesov firmy
- Dostatočné personálne obsadenie
- Adekvátne IT vybavenie
- Prístup k dokumentom
- Dostatočné podporné zázemie
- Podmienky pre vzdelávanie ľudí

System kvality pre systém farmakovigilancie

- Organizačná štruktúra, povinnosti, postupy, procesy a zdroje systému farmakovigilancie, ako aj vhodný manažment zdrojov, manažment dodržiavania stanovených zásad a manažment vedenia dokumentácie.
- Systém kvality je súčasťou systému farmakovigilancie.

Procedúra	Typ procedúry	Adresát	Poznámka
Hlavný súbor systému farmakovigilancie (PSMF)	Pripravujú všetci držiteľia bez ohľadu na typ lieku. Nie je súčasťou registračnej dokumentácie. Nepredkladá sa na ŠÚKL. Má byť prístupný na inšpekciu a kópia dostupná na požiadanie do 7 dní.		
Popis systému farmakovigilancie (DDPS)	U registrovaných liekov a už podaných žiadostí o registráciu zostáva v platnosti do prípravy hlavného súboru systému farmakovigilancie a predloženia súhrnu systému farmakovigilancie. Nepredkladá sa u nových žiadostí po 2/21 júli 2012		
Zmena Popisu systému farmakovigilancie	Zmena IA _{IN} (Modul 1.8.1)	Sekcia registrácie formát eCTD alebo CD	Do predloženia Súhrnu systému farmakovigilancie najneskôr do 2. / 21. júla 2015.
Súhrn systému farmakovigilancie	<p>Novoregistrované lieky – súčasť dokumentácie (Modul 1.8.1)</p> <p>Lieky registrované pred 2./21. júlom 2012: Zmena IA_{IN} možnosť skupinovej zmeny</p>	Sekcia registrácie formát eCTD alebo CD	<p>Okrem tradičných rastlinných liekov a homeopatiík registrovaných zjednodušenou procedúrou:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s predložením žiadosti o registráciu lieku, • ak je už liek registrovaný, v nasledovných termínoch podľa toho, čo bude skôr: <ul style="list-style-type: none"> ○ s predložením žiadosti o predĺženie registrácie lieku, ○ v termíne každoročného predĺženia lieku registrovaného podmienenou centralizovanou procedúrou, ○ najneskôr do 2. / 21. júla 2015.
Zmena Súhrnu systému farmakovigilancie vrátane zmeny osoby zodpovednej za farmakovigilanciu QPPV	Zmena IA _{IN} možnosť skupinovej zmeny	Sekcia registrácie formát eCTD alebo CD	

Malé firmy

- Systém musí mať každý liek
- Niektoré súčasti nemusia byť (PSUR)
- Nemusí byť v angličtine, ak je iba národný liek
- MedDra bez poplatku
- Databanka jednoduchá ale primeraná účelu.

Outsourcing QPPV

- Spoločný Kontrakt
- SOP u obidvoch strán o
 - Činnosti QPPV
 - Back-up procedúre
 - Zodpovednosti
 - Právomoci
- Použitie niektorých SOP kontrahovanej strany
- Niektoré SOP musí mať MAH

Druhy spolupráce

- Co-development
- Co-licencing
 - Co-marketing (predá sa licencia inému MAH)
 - Co-promotion (partner iba propaguje liek, nepredáva ho)
 - Distribúcia (MAH predáva liek inému MAH alebo distribútorovi)

Prenajímanie

- Časové hľadisko
 - Jednorázové
 - Dlhodobé
- Rozsah
 - Celý systém (musíme byť do neho zaradení)
 - Jednotlivé procesy (QPPV, Databáza, PSUR, monitorovanie literatúry, audit)

Zmluvné vzťahy

- „Due diligence“ – náležitá opatrnosť, previerka pri výbere partnera
- Každá zmluva má obsahovať farmakovigilačné úlohy a povinnosti
- Presné vymedzenie pojmov
- Presné vymedzenie povinností oboch strán

Inšpekcie systému farmakovigilancie

- Inšpekcia celého systému
 - V mieste lokalizácia hlavného súboru
- Čiastková inšpekcia
- Inšpekcia lokálneho zastúpenia
- Dostupnosť systému do 7 dní.
- Inšpekcia oznámená, neoznámená

Postup inšpekcií

- Oznámenie inšpekcie, dohodnutie termínu
- Vstupný míting
- Vlastná kontrola
- Výstupný míting s uvedením nálezov
- Predbežná správa
- Záverečná správa

- Nápravné opatrenia

Inšpekčné nálezy

- Kritický nedostatok
- Závažný nedostatok
- Menej závažný nedostatok
- Odporúčania

§ 126 ods. 11 zákon 362/2011 Z.z.

Ak sa inšpekciou zistí, že držiteľ registrácie humánneho lieku **nedodržiava systém** dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov v súlade s hlavnou zložkou systému dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov **a s ustanoveniami** vzťahujúcimi sa na dohľad nad bezpečnosťou humánnych liekov, štátny ústav **zmení registráciu** humánneho lieku, **pozastaví registráciu** humánneho lieku alebo **zruší registráciu** humánneho lieku; informuje o tom príslušné orgány iných členských štátov, agentúru a Komisiu.“

Správne delikty § 138 ods.1:

- d) **nezriadi, neprevádzkuje alebo nespravuje vlastný systém dohľadu** nad bezpečnosťou humánnych liekov na účely plnenia svojich úloh týkajúcich sa dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov, ktorý je kompatibilný so systémom dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov štátneho ústavu,
- e) **neposudzuje z vedeckého hľadiska zhromaždené informácie prostredníctvom vlastného systému dohľadu** nad bezpečnosťou humánnych liekov, možnosti minimalizácie rizík a prevencie a ak je to potrebné, neprijíma nápravné opatrenia,
- f) **nevykonáva pravidelný audit** svojho systému dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov, pri zistení nedostatkov neuvedie poznámku o hlavných zisteniach auditu hlavnej zložky systému dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov a na základe týchto zistení nezabezpečí vypracovanie nápravných opatrení alebo vykonávanie vhodného akčného plánu nápravy,

Zložitosť systému nie je zárukou jeho
správnosti

John Packard Jordan (1920).

Ďakujem za pozornosť