

Úvod do problematiky farmakovigilancie a prehľad povinností držiteľa

MUDr. P. Gibala, CSc.

.

Tematický kurz SARAP: Farmakovigilancia
Bratislava, 5.6.2015

- Ciele farmakovigilancie
- Čo sa zmenilo za posledné obdobie
- Čo sa má ešte zmeniť
- Čo sa očakáva od držiteľa
- Aké sú plány ŠÚKL
- Kde nájsť informácie o farmakovigilancii

X 76

Niekedy je
treba zmeniť
svoje postoje
a venovať sa
ochrane

791704



Farmakovigilancia

Vedná oblasť a aktivity spojené s detekciou, posúdením, poznaním a prevenciou nežiaducich účinkov liekov alebo iných liekových problémov

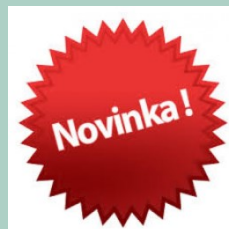
Cieľ:



prevencia poškodenia z nežiaducich reakcií
podpora bezpečného a efektívneho
používania liekov

Nové požiadavky?

- Monitorovanie NU od roku 1978
- CIOMS I – X od roku 1990
- ICH E2a – E2f od roku 1994
- Smernica 2001/83/EC
- Eudralex Vol. 9a - 2008
- Smernica 2010/84
- GVP Guidelines od r. 2012



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.

Farmakovigilancia

- Predklinická fáza
- Klinická fáza
 - SUSAR, DSUR
- Peri-registračná fáza
 - Clinical overview, RMP, SmPC, PIL, podmienky registrácie, farmakovigilačný systém držiteľa
- Postregistračná fáza
 - ICSR, PASS, PSUR, DHPC, signály, referály

Účastníci farmakovigilancie

- Okrem tradične uvádzaných osôb (zákonodarcovia, média, poskytovatelia zdrav. Starostlivosti, poisťovní, pacientov atď.)

aj

- **Všetci** zamestnanci spoločnosti
- **Všetci** zamestnanci ŠÚKL



Význam farmakovigilancie rastie

- Liekové poškodenia neubúdajú
- Lieky sa zneužívajú, falšujú, chybné používajú atď.
- Nové lieky vyžadujúce so špeciálnymi požiadavkami
- Nové postupy v registrácii liekov
- Mení sa postoj verejnosti k liekom



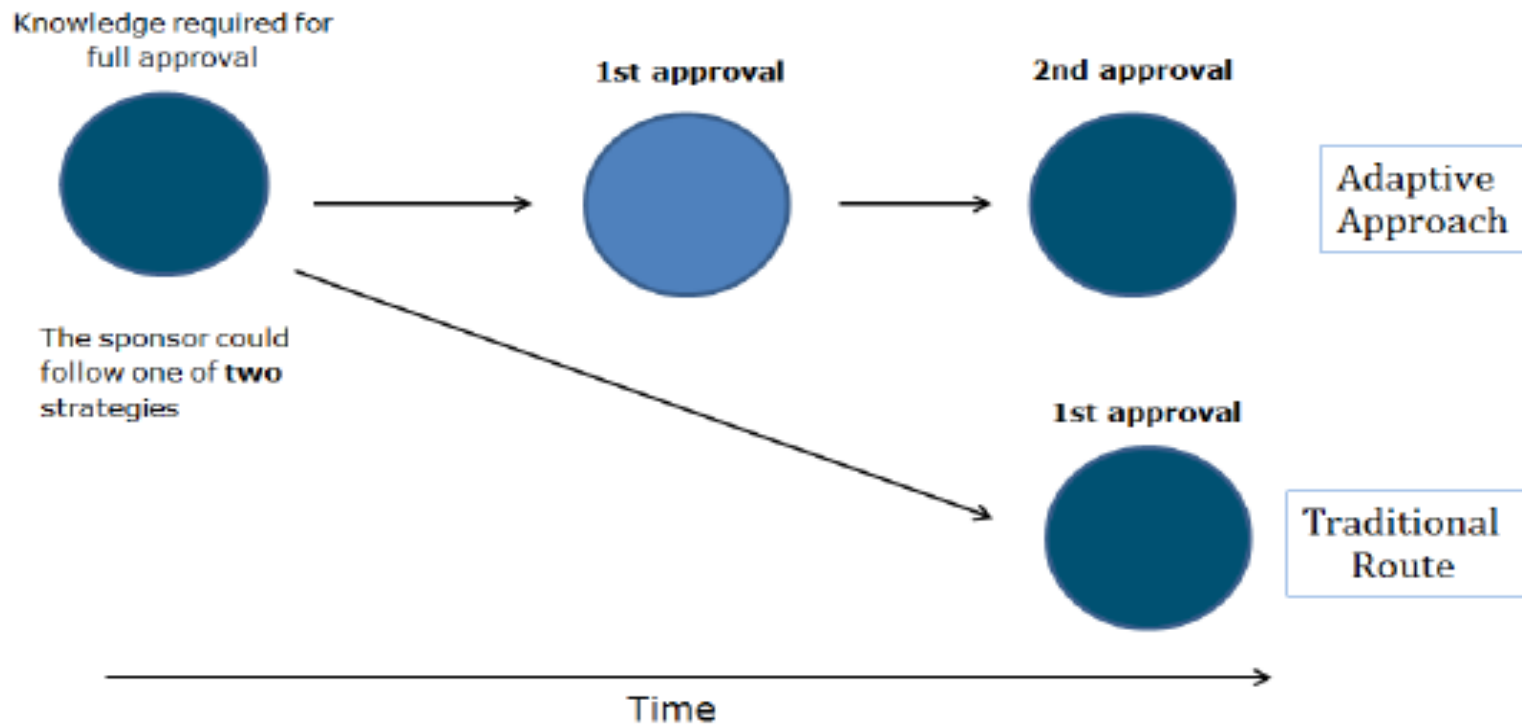
Nové prístupy k registrácii liekov

- „normálna“ registrácia
- Podmienečná registrácia
- Adaptívny prístup k registrácii
- Dostupnosť lieku pred jeho registráciou
 - Compassionate use



Adaptívny prístup k registrácii

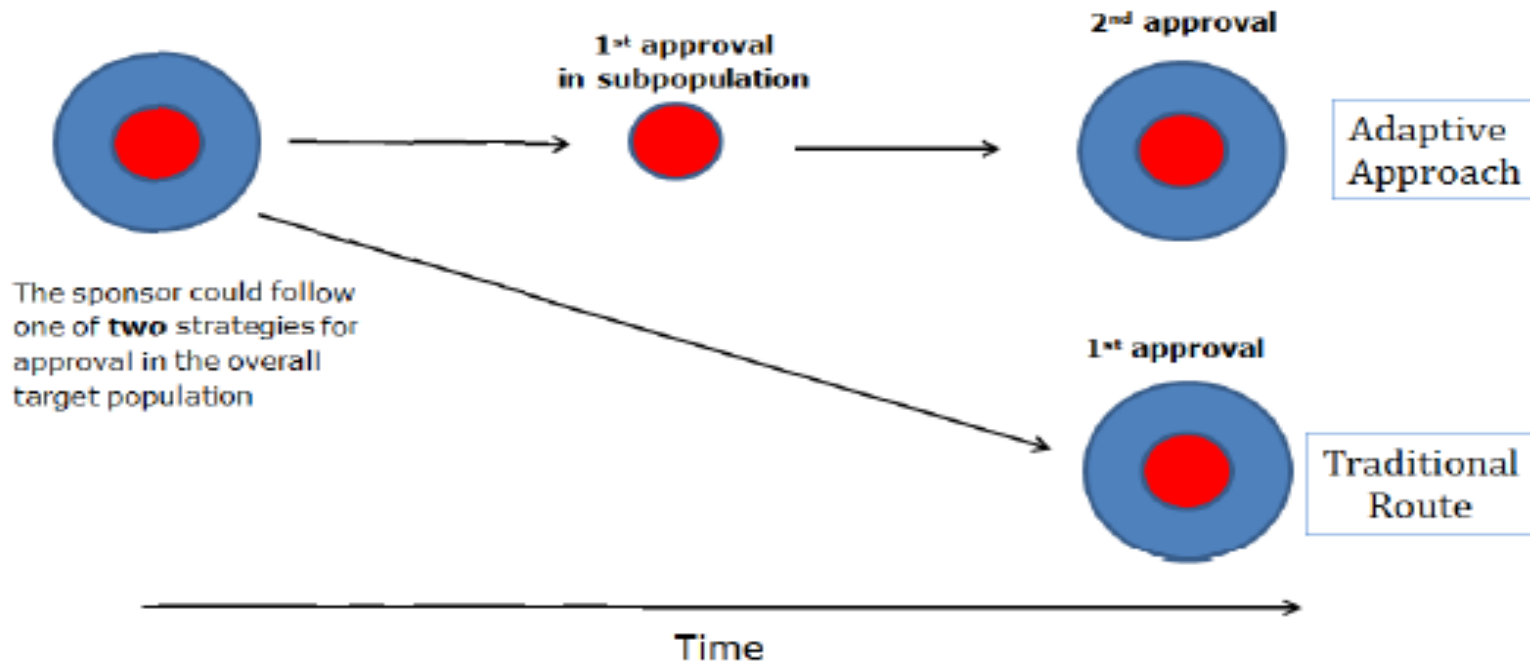
Prospectively planned Reduction of uncertainty Scenario



Adaptívny prístup k registrácii

Widening of the indication Scenario

(Final target indication in blue and red)



Sú staršie lieky bez problémov?

Newly adopted Marketing Authorisation				
ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/newproc.htm#rh				
Applikácie skúpné: Importované z prehliadača Google				
Semintra	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH	Centralised - Yearly update	28 Nov 2014	
ProZinc	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH	Centralised - Yearly update	28 Nov 2014	
Procedures for nationally authorised medicinal products for human use				
Product	Marketing Authorisation Holder	Decision Type	Decision date	EMA Nr
fentanyl		PSUSA - Modification	15 Apr 2015	
Nasonex and associated names		Referral	19 Jan 2015	EMA/H/A-30/1374
Seasonique		Referral	12 Jan 2015	EMA/H/A-29/1392
Dexrazoxane		PSUSA - Modification	12 Jan 2015	EMA/H/C/PSUSA/1001/201402
Oxynal-Targin and associated names		Referral	22 Dec 2014	EMA/H/A-13/1402
Docetaxel (with alcohol in formulation)		Referral	22 Dec 2014	EMA/H/C/PSUSA/1152/201311
Plendil and associated names		Referral	16 Dec 2014	EMA/H/A-30/1385
Polymyxin based products		Referral	16 Dec 2014	
Combined hormonal contraceptives		Corrigendum	11 Dec 2014	
EMLA cream and associated names		Referral	28 Nov 2014	EMA/H/A-30/1388
Procedures for nationally authorised veterinary medicinal products				
Product	Marketing Authorisation Holder	Decision Type	Decision date	EMA Nr

Pokroky 2012 - 2015

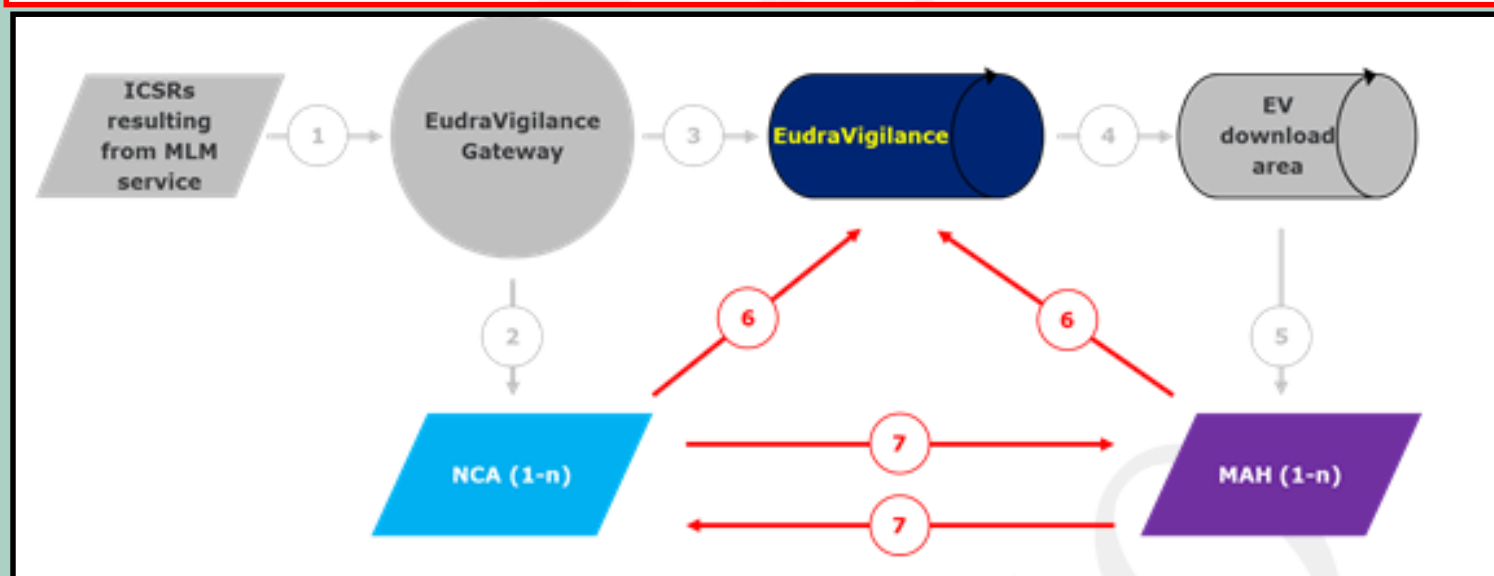
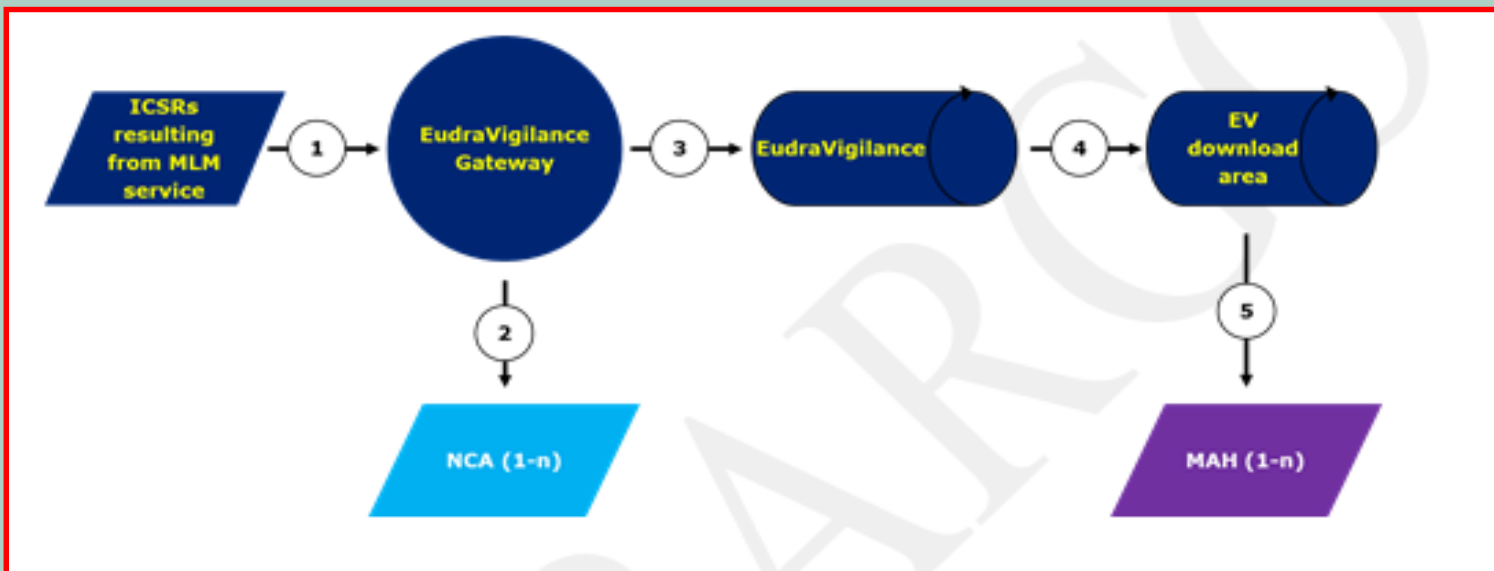
- Spresnenie legislatívnych požiadaviek
- Príprava modulov Správnej farmakoviglačnej praxe
- Vznik nových templátov
- Zavedenie Čierneho trojuholníka
- Publikovanie súhrnov RMP
- Činnosť PRAC rozšírená

Čo sa ešte má zmeniť

- Sfunkčniť Repozitár PSUR
- Zaviesť vyhľadávanie z hlavných literárnych zdrojov
- Sfunkčniť EÚ register PASS štúdií
- Zabezpečiť plnú funkčnosť Eudravigilance

Zabezpečí sa tým zjednodušenie
farmakovigilancie

Literárne zdroje



EÚ - legislatíva

- Nariadenie 726/2004
 - Nariadenie EÚ č. 1235/2010 od 2.7.2012
 - Nariadenie EÚ č. 1027/2012 od 3.6.2013
- Smernica 2001/83/EÚ
 - Smernica 2010/84/EÚ od 21.7.2012
 - **Smernica 2012/26/EÚ od 28.10. 2013**
- Vykonávacie nariadenie Komisie 520/2012 od 10. 7. 2012 resp. 10.1.2013
- Vykonávacie nariadenie Komisie 198/2013 od marec 2013

SR legislatíva

- Nariadenia a vykonávacie nariadenia EÚ
- Zákon č. 362/2011 Z.z.
 - Zákon 244/2012 Z.z. od 1.9.2012
 - Zákon 220/2013 Z.z. od 28.10.2013
- Správna farmakovigilančná prax

- 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
- Guidance
- Data submission on authorised medicines
- Advanced therapies
- Clinical trials
- Inspections
- Falsified medicines
- Quality by design
- Product defects and recalls
- Parallel distribution
- Medicine shortages

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	Second 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 pharmacovigilance practices					

- Referral procedures
- Article 58 applications
- Compassionate use
- ▼ Pharmacovigilance**
 - Background
 - Pharmacovigilance legislation
 - Pharmacovigilance fees
 - Good pharmacovigilance practices
 - 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
 - Guidance

Guidance for marketing-authorisation holders

[Back to top ▲](#)

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
 Questions and answers on variations to an existing pharmacovigilance system as described in the detailed description of the pharmacovigilance system	(English only)	adopted	02/03/2011	02/08/2013	
 Reporting requirements of individual case safety reports applicable to marketing-authorisation holders during the interim period	(English only)		23/05/2012	08/11/2013	
 European Union individual case safety report (ICSR) implementation guide	(English only)	adopted	30/04/2014	21/01/2015	

Pharmacovigilance practices

[Back to top ▲](#)

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
 Draft detailed guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency	(English only)	draft: consultation open	05/06/2014		
 List of active substances subject to worksharing for signal management	(English only)		05/10/2012	09/10/2014	
 CHMP guideline on detection					



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

October 2013
EMA-H-19984/03 Rev 36
Patient Health Protection

European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure

This integrated version has been created for printing purposes only. Please refer to the individual question & answers as published in the post-authorisation guidance for access to the hyperlinked information.

Questions and answers are being updated continuously, and will be marked by "NEW" or "Rev." with the relevant date upon publication

Držiteľ registrácie humánneho lieku

- a. vedie a na požiadanie sprístupní hlavnú zložku systému dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov,
 - b. zavedie, spravuje a prevádzkuje systém riadenia rizík pre každý humánny liek,
 - c. monitoruje výsledky opatrení na minimalizáciu rizík, ktoré sú súčasťou plánu riadenia rizík alebo ktoré sú určené ako podmienky registrácie humánneho lieku podľa § 53 ods. 5 až 7 a 10,
 - d. zisťuje, či sa nevyskytli nové riziká alebo či sa riziká nezmenili, alebo či nedošlo k zmenám vyváženosti rizík a prínosu humánnych liekov,
 - e. monitoruje údaje dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov a na základe týchto zistení aktualizuje systém riadenia rizík.
- § 68 ods. 13) zákona č. 362/2011 Z.z.

Čo sa očakáva od držiteľa

- Mat' systém farmakovigilancie
 - Vymenovanú QPPV a jej back up zodpovednú za systém a vytvárajúcu ho
- Mat' popísané postupy (SOP) pre farmakovigilanciu
- Mat' celkový popis systému - PSMF

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.*;

Vlastnosti systému

- Štruktúra
- Vzájomné vzťahy medzi elementmi (komponentmi) systému/subsystémami
- Vstupy – Procesy - Výsledky, výstupy
- Ohraničenie

Zatvorené – otvorené
Deterministické – stochastické
Statické - dynamické

Spojité – diskrétne - kombinované
Tvrdé - mäkké

- A system is the combination of people, processes, procedures and technology used to accomplish a set of functions.
- The technology used, be in paper, computer, a hybrid of paper and computer or other, is not a defining factor.

- A computer system is the combination of people, processes, procedures, computer network, hardware and software used to accomplish a set of functions.
- As such, computer systems are a subset of all systems.

- **Standard Operating Procedure (SOP)**
(Štandardné pracovné postupy)
 - jasne definované pracovné inštrukcie používané v procese.



MANAGEMENT SYSTEMS

► Titulka ► Novinky ► Objednávka kníh ► Odborné publikácie ► Katalóg služieb



Profil

Lean

Six Sigma

! Princípy

Orientácia na
zákazníkov

Orientácia na procesy

Orientácia na
zamestnancov

Riadenie a zlepšovanie

Štandardný postup
zlepšovania procesu

! Nástroje

DMAIC

Procesná mapa

Štandardné pracovné postupy

(Standard Operating Procedure - SOP)

SOP je efektívnym nástrojom:

- znižovania a eliminácie rozptylu
- tréningu operátorov
- udržania zlepšenej procedúry
- vykonávania procesu

SOP je detailným predpisom vykonávania činnosti alebo procesu, vrátane špecifikácii hodnôt vstupných ukazovateľov C, N, X.

Presne udáva a štandardizuje ako treba krok po kroku postupovať pri vykonávaní určitej operácie. Zmyslom je zníženie variabilnosti procesu a dodržovanie výstupných špecifikácií.

Najčastejšie sa využíva vo fáze C: kontroly a riadenia

Manažment rizík

Získavanie údajov

Posudzovanie získaných údajov

- Návrh opatrení na minimalizáciu identifikovaných rizík

• Vykonávanie opatrení

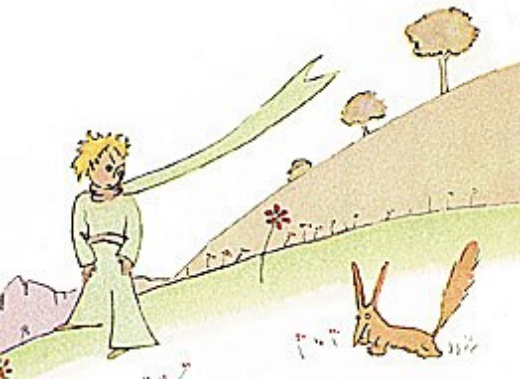
• Kontrola účinnosti opatrení

Jeden odborník na všetko?

- Zavedenie systému farmakovigilancie
- Získavanie údajov a ich manažovanie
- Posúdenie ICSR, signálov, prínosov a rizík
- Príprava dokumentov podľa požiadaviek
- Komunikácia rizika
- Plánovanie farmakovigilancie
- Atd'.

Aké sú plány ŠÚKL

- Posilniť personálne zázemie pre
 - Inšpekcie
 - Posudky
 - Spoluúčasť pri činnosti PRAC
- Štandardizovať vnútorné postupy
- Využitie možnosti počítačových systémov
 - Webový formulár hlásenia podozrení na NUL
 - Webový formulár na oznámenie LQPPV



**Spoznáme len tie veci, ktoré
si skrotíme, - povedala Líška.
Čo znamená skrotiť?- spýtal sa
Malý princ.**

**Je to už takmer zabudnutá vec,
- povedala Líška. Znamená to
vytvoriť putá.**



**Zbohom, - povedala Líška. – Tu
je moje tajomstvo. Je veľmi
jednoduché: **dobre vidíme
iba srdcom. To hlavné je
očiam neviditeľné.****

Ďakujem za pozornosť