

FARMAKOVIGILANČNÍ LEGISLATIVA

Mgr. Dagmar Michalková

Obsah

Legislativa EU

- Směrnice (Directives)
- Nařízení (Regulations)
- GVP

Legislativa ČR

- Zákony
- Vyhlášky
- Pokyny SÚKL

Pozn., na území ČR platí §91 odst. 4 ZoL „Držitelé rozhodnutí o registraci se v oblasti farmakovigilance dále řídí pokyny Komise, agentury a Ústavu.“

Historie a důvody

- 🕒 **Vytvoření farmakovigilanční legislativy bylo založeno na zhodnocení FV systému EU (nežádoucí účinky léků zapříčinily v EU kolem 197 000 úmrtí ročně)**
- 🕒 **Z tohoto důvodu zahájila v roce 2005 Evropská Komise přezkoumání Evropského systému monitoringu bezpečnosti.**

Legislativa EU

Nová FV legislativa, která nabyla účinnosti v červenci 2012, byla největší změnou v regulaci humánních LP v EU od roku 1995. Měla významný dopad na žadatele a držitele rozhodnutí o registraci, jako i na pacienty, zdravotníky a regulátory

Změny započaly již v roce 2010

přijetím:

 **Směrnice 2010/84/EU**, kterou se mění **Směrnice 2001/83/ES**, pokud jde o farmakovigilanci

 **Nařízení č.1235/2010** Evropského parlamentu a Rady, kterým se mění **Nařízení č.726/2004**, pokud jde o farmakovigilanci

Na ně navázal prováděcí právní předpis z června 2012

Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012.

Poskytuje podrobné informace o tom, jak realizovat to, co legislativa vyžaduje.

V říjnu 2012 byly předpisy doplněny o:

Směrnici 2012/26/EU

Nařízení č.1027/2012

Nařízení má obecnou závaznost jak na úrovni Společenství, tak na úrovni členských států, a je tedy závazné a bezprostředně použitelné v každém z členských států bez toho, že by muselo být do právního řádu kteréhokoliv z členských států transponováno. Nařízení může přímo zavazovat nejen členské státy, ale i vnitrostátní subjekty. V případě, že vnitrostátní právo není v souladu s nařízením, má nařízení aplikační přednost.

Směrnice je na rozdíl od obecně závazného nařízení závazná jen pro ty z členských států, kterým je určena, a to pouze ve svém výsledku. Nástroje, které si takovýto stát zvolí k naplnění směrnice, jsou ponechány čistě na jeho úvaze a dispozicích. Na rozdíl od nařízení musí být tedy směrnice do práva příslušného členského státu implementována

Rozhodnutí je závazné pro všechny, kterým je určeno (např. pro členský stát EU nebo určitou obchodní společnost), a je přímo použitelné. Adresát je povinen přijmout potřebná opatření k jeho provedení.

Doporučení není závazné. Prostřednictvím doporučení mohou orgány EU dát najevo svůj názor a navrhnout určité kroky, aniž by z nich vyvozovaly zákonnou povinnost pro toho, komu je určeno. (avšak, v některých případech může hrozit za jejich nedodržení sankce)

Stanovisko Pomocí „stanoviska“ se orgán EU může vyjádřit k určité otázce nezávazným způsobem, tzn. aniž by tak zakládal zákonnou povinnost pro toho, komu je stanovisko určeno.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků

2001L0083 — CS — 16.11.2012 — 011.001 — 1

Tento dokument je třeba brát jako dokumentační nástroj a instituce nenesou jakoukoli odpovědnost za jeho obsah

► B

SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/83/ES

ze dne 6. listopadu 2001

o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků

(Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67)

		Úřední věstník		
		Č.	Strana	Datum
▶ <u>M1</u>	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ze dne 27. ledna 2003	L 33	30	8.2.2003
▶ <u>M2</u>	Směrnice Komise 2003/63/ES ze dne 25. června 2003	L 159	46	27.6.2003
▶ <u>M3</u>	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/24/ES ze dne 31. března 2004	L 136	85	30.4.2004
▶ <u>M4</u>	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/27/ES ze dne 31. března 2004	L 136	34	30.4.2004
▶ <u>M5</u>	Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006	L 378	1	27.12.2006
▶ <u>M6</u>	Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007	L 324	121	10.12.2007
▶ <u>M7</u>	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2008/29/ES ze dne 11. března 2008	L 81	51	20.3.2008
▶ <u>M8</u>	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/53/ES ze dne 18. června 2009	L 168	33	30.6.2009
▶ <u>M9</u>	Směrnice Komise 2009/120/ES ze dne 14. září 2009	L 242	3	15.9.2009
▶ <u>M10</u>	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/84/EU ze dne 15. prosince 2010	L 348	74	31.12.2010
▶ <u>M11</u>	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/62/EU ze dne 8. června 2011	L 174	74	1.7.2011
▶ <u>M12</u>	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2012/26/EU ze dne 25. října 2012	L 299	1	27.10.2012

HLAVA IX

FARMAKOVIGILANCE

KAPITOLY 1-5:

- 👁️ Obecná ustanovení**
- 👁️ Transparentnost a komunikace (EMA-státy-Komise-držitelé-veřejnost)**
- 👁️ Zaznamenávání, hlášení a posuzování farmakovigilančních údajů (hlášení NÚ, pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti -PSUR, získávání signálů, postup Unie pro naléhavé záležitosti – referrals)**
- 👁️ Dohled nad poregistračními studiiemi**
- 👁️ Provádění, přenesení pravomocí a pokyny**

Směrnice 2010/84/EU + oprava ze dne 15.12.2010

Pouze cituje aktualizace (nahrazení, doplnění, odstranění) některých částí (článků, bodů, odstavců)

- ☞ Rozšířena definice pojmu nežádoucí účinek = **Odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená** (při použití v souladu s registrací, chyby v medikaci-medication errors, off label, zneužití LP). Hlásí se **podezření na nežádoucí účinek**
- ☞ Držitelé zasílají hlášení podezření na NÚ do FV databáze Unie-Eudravigilance
- ☞ Nově definované: Systém řízení rizik-RMS, Plán řízení rizik-RMP, Farmakovigilanční systém, Základní dokument FV systému-PSMF
- ☞ Povinnost držitelů zavést a provozovat farmakovigilanční systém, plánovat FV opatření pro každý LP. Státní orgány dozorují.

- 🕒 **Další sledování LP po registraci-Additional monitoring ▼**
- 🕒 **Jasnější vymezení odpovědnosti držitelů za FV registrovaných LP (trvalé sledování bezpečnosti, informování SÚKL o změnách majících vliv na registraci, aktualizace textů, hlášení off label použití, poskytování informací z klin.hodnocení, studií a hlášení)**
- 🕒 **Poregistrační studie bezpečnosti a účinnosti (PASS) jako podmínka registrace**
- 🕒 **Jednotné FV posuzování LP registrovaných ve více státech EU**
- 🕒 **Povinnosti členských států v oblasti FV**
- 🕒 **PSURy- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

- 🌀 **Zavedení hlavních zásad a regulačního dohledu nad neintervencičními poregistračními studiiemi bezpečnosti a stanovení následných opatření**
- 🌀 **Povinnost členských států ukládat držitelům sankce při neplnění FV povinností.**
- 🌀 **Sledování a hodnocení rizika vlivu LP na životní prostředí, včetně dopadů na veřejné zdraví**
- 🌀 **SÚKL-povinnost zveřejňovat k jednotlivým LP: Rozhodnutí o registraci, souhrn hodnotící zprávy z registrační procedury, odůvodnění.**
- 🌀 **v Směrnici 2001 tyto změny označeny jako **M10****

text v **2010/84/EU:**  zapracován do **2001/83/ES:**

PŘIJALY TUTO SMĚRNICI:

Článek 1

Změny směrnice 2001/83/ES

Směrnice 2001/83/ES se mění takto:

1) Článek 1 se mění takto:

a) bod 11 se nahrazuje tímto:

„11. Nežádoucím účinkem: Odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená.“;

b) bod 14 se zrušuje;

c) bod 15 se nahrazuje tímto:

„15. Poregistrační studií bezpečnosti: Jakákoli studie týkající se určitého registrovaného léčivého přípravku za účelem zjištění, popsání nebo kvantifikace bezpečnostního rizika, potvrzení bezpečnostního profilu tohoto léčivého přípravku nebo zjištění míry účinnosti opatření prováděných v rámci řízení rizik.“;

▼M10

11. *Nežádoucím účinkem:*

Odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená.

▼B

12. *Závažným nežádoucím účinkem:*

Nežádoucí účinek, který má za následek smrt, ohrožuje život, vyžaduje hospitalizaci či prodloužení probíhající hospitalizace, vede k trvalému nebo významnému poškození zdraví či k pracovní neschopnosti nebo jde o vrozenou anomálii u potomků.

13. *Neočekávaným nežádoucím účinkem:*

Nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek nejsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku.

▼M10

15. *Poregistrační studií bezpečnosti:*

Jakákoli studie týkající se určitého registrovaného léčivého přípravku za účelem zjištění, popsání nebo kvantifikace bezpečnostního rizika, potvrzení bezpečnostního profilu tohoto léčivého přípravku nebo zjištění míry účinnosti opatření prováděných v rámci řízení rizik.

Směrnice 2012/26/EU z 25.10.2012

kterou se mění směrnice 2001/83/ES, pokud jde o farmakovigilanci

- Upravilo se znění pouze některých článků. Pokud si vyhledáte Směrnici 2001, tak v pravém horním rohu záhlaví uvidíte datum aktualizace 16.11.2012 a do této verze byly již změny zapracovány
- v Směrnici 2001 tyto změny označeny jako **M12**

Nařízení č. 726/2004

kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky

- 🕒 **Registrace**- zejména centralizované -humánních i veterinárních LP (definuje, které LP jim podléhají povinně a které LP mohou o CR požádat i když nespádají do „povinné“ kategorie)
- 🕒 Požadavky na dokumentaci
- 🕒 Kompetence a postupy výborů EMA (CHMP a PRAC)
- 🕒 Ukládání poregistračních povinností
- 🕒 Zamítnutí registrace
- 🕒 Zveřejnění výsledků hodnocení registrace
- 🕒 Platnost registrace, dozor, sankce

Nařízení č. 726/2004

kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky

Farmakovigilance

 Povinnosti držitelů, kteří mají reg.LP dle tohoto nařízení

 Seznam LP spadajících pod Additional monitoring + jaké údaje má obsahovat



Databáze Eudravigilance

- povinnost EMA zřídit ji
- jaká data má obsahovat
- přístup má EMA, národní agentury, Komise; *držitelé, HCP a veřejnost v omezeném rozsahu*

- Zavazuje EMA vytvořit úložiště PSURů + hodnotících zpráv
- Zavazuje EMA vytvořit evropský webový portál (čl.26)
- EMA sleduje vybranou lékařskou literaturu s ohledem na NÚ vybraných látek + zveřejní jejich seznam (čl.27)
- EMA v záležitostech FV spolupracuje s
 - WHO (poskytuje jí hlášení podezření na NÚ)
 - Evropským monitorovacím centrem pro drogy a drogovou závislost

Nařízení č.1235/2010 a Nařízení č.1027/2012

kterým se mění 726/2004, pokud jde o farmakovigilanci

-  Pouze citují aktualizace (nahrazení, doplnění, odstranění) některých částí (článků, bodů, odstavců)
-  Změny jsou v Nařízení 726/2004 označeny jako **M5** a **M6**

Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012

ze dne 19.6.2012

o výkonu farmakovigilančních činností **podle nařízení** Evropského parlamentu a Rady (ES) č. **726/2004** a **směrnice** Evropského parlamentu a Rady **2001/83/ES**

KAPITOLA I Základní dokument farmakovigilančního systému PSMF

 struktura a obsah PSMF, obsah přílohy, aktualizace, forma dokumentů, které jsou součástí PSMF, odpovědnost držitele při delegování FV činností, dostupnost a umístění PSMF

KAPITOLA II Minimální požadavky na systémy kvality při výkonu farmakovigilančních činností (držitelé, vnitrostátní orgány a agentura EMA)

 Systém kvality, Ukazatele výkonnosti, Řízení lidských zdrojů, Řízení shody, Správa záznamů a uchovávání údajů, Audit

KAPITOLA III Minimální požadavky týkající se sledování údajů v databázi Eudravigilance (držitelé, vnitrostátní orgány a agentura)

- 👁️ Zjišťování nových rizik nebo změn dříve zjištěných rizik LP, nebo účinných látek –SIGNÁLY
- 👁️ Metodika vyhodnocování, správa signálů (získání signálu, jeho validaci, potvrzení, analýzu a stanovení priorit, posouzení a doporučení příslušných opatření), rozdělení úkolů při správě (členské státy, EMA)

KAPITOLA IV Používání terminologie, formátů a norem

KAPITOLA V Předávání hlášení o podezření na nežádoucí účinky


KAPITOLA VI Plány řízení rizik (Risk management Plans- RMP)

- 👁️ Obsah, formát

KAPITOLA VII Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (Periodic Safety Update Reports-PSURs)

 Obsah, formát

KAPITOLA VIII Poregistrační studie bezpečnosti

 neintervенční, které iniciuje, řídí nebo financuje držitel rozhodnutí o registraci na základě povinností uložených příslušným vnitrostátním orgánem, agenturou nebo Komisí)

V přílohách byl zveřejněn formát RMP, PSUR, protokolu a závěrečné zprávy studie.

Legislativa ČR

Zákon 378/2007 Sb. (Zákon o léčivech)

Hlava V

FARMAKOVIGILANCE

<https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/start.aspx>

§ 90

Farmakovigilanční systém České republiky

Popisuje činnosti SÚKL v souvislosti s výkonem FV

§ 91

Farmakovigilanční systém držitele rozhodnutí o registraci

Popisuje činnosti držitele v souvislosti s výkonem FV

§ 91a

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci

§ 92

SÚKL  držitel = provozování systému řízení rizik

§ 93

Veřejná oznámení o farmakovigilančních pochybnostech

Zaznamenávání a hlášení podezření na nežádoucí účinky

§ 93a - držitel § 93b - HCP § 93c – SÚKL

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

§ 93d, e, f, g

Postup pro naléhavé záležitosti stanovený Evropskou unií

§ 93h, i

Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti

§ 93j, k

Pokyny SÚKL

upřesňují zákon o léčivech a jsou vypracována na základě směrnic a nařízení

<http://www.sukl.cz/leciva/pokyny-a-formulare-8>

- PHV-3 Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti humánních LP
- PHV-4 Elektronická hlášení nežádoucích účinků
- PHV-6 Požadavky SÚKL k hlášení změn PSMF a ke jmenování lokální kontaktní osoby pro farmakovigilanci v ČR
- PHV-7 Požadavky SÚKL k vytváření, obsahu a distribuci edukačních materiálů určených pro zdravotnické pracovníky a pacienty
- PHV-8 Požadavky SÚKL k vytváření, obsahu a distribuci Informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky

GVP- GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES

Pokyny ke Správné farmakovigilanční praxi (GVP) jsou souborem opatření pro usnadnění výkonu farmakovigilance v Evropské unii (EU). GVP platí pro držitele rozhodnutí o udělení registrace, Evropskou agenturu pro léčivé přípravky a regulační orgány v členských státech EU. Pokrývají léčivé přípravky registrované centrálně prostřednictvím agentury, jakož i léčivé přípravky registrované na národní úrovni.

(Nahrazují dříve platný Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the EU.)

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

Byla vypracována tzv. Guideline on GVP, která se dělí na 2 kategorie:

GVP modules I-XVI

postupy pokrývající farmakovigilanční procesy

GVP product- or population-specific considerations

specificky zaměřené na určitý typ léčivých přípravků, nebo na určitou populaci

Nenahrazují, ale doplňují moduly. Aktuálně pro **vakcíny, biologické léčivé přípravky** a pro **pediatrickou populaci** (11/2018). Plánují se pro těhotenství a kojení (Q2 2019) a geriatrickou populaci.

GVP modules

OBSAH:

Introduction

Structures a processes

Operation of the network

Appendices

- 👁 úvod do problematiky
- 👁 terminologie, definice
- 👁 zmiňují směrnice a nařízení, ze kterých vycházejí
- 👁 popis odpovědností/činností MAH, EMA, národních agentur (SÚKL)
- 👁 konkrétní návod, co kam psát v dokumentech (PSUR, RMP...) a proč

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)

Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2)

Date for coming into effect of first version	1 March 2014
Date for coming into effect of Revision 1	28 April 2014
Draft Revision 2* finalised by the Agency in collaboration with Member States	6 March 2017
Draft agreed by the EU Network Pharmacovigilance Oversight Group (EU-POG)	23 March 2017
Draft adopted by Executive Director as final	28 March 2017
Date for coming into effect of Revision 2*	31 March 2017

*Note: Revision 2 includes the following:

- Changes to XVI.A. to delete the description of routine risk minimisation tools as they are detailed in GVP Module V and describe only additional risk minimisation tools in GVP Module XVI; therefore Modules V and XVI have to be read together for a full understanding of the selection of risk minimisation tools;
- Changes to XVI.C. to add a paragraph to emphasise the role of Member States in the implementation of risk minimisation measures;
- Changes to XVI.C.1. and XVI.C.2. to add text clarifying the responsibility of the marketing authorisation holder to implement all conditions or restrictions with regard to the safe use of the product in a particular territory;
- Changes to XVI.C.1.1.3. to clarify that patient alert cards included in the package are part of the product information;

Editorial amendments throughout the Module to increase the clarity of the guidance and the consistency of its presentation with other GVP Modules.

This revision of the Module was not subject to public consultation because it concerns amendments with the specific objective to align its content with the changes in or adding text from GVP Module V Revision 2, which was subject to public consultation.

Module I Pharmacovigilance systems and their quality systems

Module II Pharmacovigilance system master file (Základní dokument farmakovigilančního systému)

Module III Pharmacovigilance inspections

Module IV Pharmacovigilance audits

Module V Risk management systems

Module VI Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products

Module VI Addendum Duplicate management of suspected adverse reaction reports

(nahrazuje CHMP Guideline on detection and management of Duplicate Individual cases and ICSR ze 7.11.2011)

Module VII Periodic safety update report (PSUR)

Module VIII Post-authorisation safety studies

Module VIII Addendum I Requirements and recommendations for the submission of information on non-interventional post-authorisation safety studies

Module IX Signal management

Module IX Addendum Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions

Module X Additional monitoring





Module XV Safety communication

Module XVI Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators

Module XVI Addendum I Educational materials

GVP annexes

- GVP annex I Definitions
- GVP annex II Templates
- GVP annex III Other pharmacovigilance guidance
- GVP annex IV International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines for pharmacovigilance
- GVP annex V Abbreviations

<p>Signal management</p> <p>Post-authorisation efficacy studies (PAES)</p> <p>Post-authorisation measures</p> <p>Referral procedures</p> <p>Renewals and annual re-assessments</p> <p>Submitting a post-authorisation application</p> <p>Templates for assessors</p> <p>Transparency</p> <p>Transferring a marketing authorisation</p> <p>Variations</p>	<p>Final GVP modules</p>
	<p> Guideline on good pharmacovigilance practices: Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems (PDF/213.14 KB)</p> <p>Adopted</p> <p>First published: 25/06/2012 Last updated: 25/06/2012 Legal effective date: 02/07/2012 Consultation dates: 21/02/2012 to 18/04/2012 EMA/541760/2011</p>
	<p> Guideline on good pharmacovigilance practices: Module II – Pharmacovigilance system master file (Rev. 2) (PDF/340.71 KB)</p> <p>Adopted</p> <p>First published: 25/06/2012 Last updated: 30/03/2017 Legal effective date: 31/03/2017 EMA/816573/2011</p>
	<p> Guideline on good pharmacovigilance practices: Module III – Pharmacovigilance inspections (PDF/189.47 KB)</p> <p>Adopted</p> <p>First published: 13/12/2012 Last updated: 15/09/2014 Legal effective date: 16/09/2014 EMA/119871/2012 Rev 1</p>
	<p> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IV – Pharmacovigilance audits (Rev. 1) (PDF/154.02 KB)</p> <p>Adopted</p> <p>First published: 12/12/2012 Last updated: 11/08/2015</p>



Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module XVI Addendum I – Educational materials (PDF/81.66 KB)




Adopted

First published: 15/12/2015

Last updated: 15/12/2015

Legal effective date: 16/12/2015

EMA/61341/2015

- Where GVP chapters refer to Modules XI or XIV, consult the Agency's page on [partners and networks](#).
- Where GVP chapters refer to Module XII, consult the Agency's page on [post-marketing authorisation: regulatory and procedural guidance for human medicinal products](#).
- Where GVP chapters refer to Module XIII, consult the Agency's page on the [incident management plan](#).
- Please note the document on  [reporting requirements of marketing authorisation holders in the EU regarding suspected adverse reactions occurring with medicinal products they donate outside the EU to public health programmes against neglected tropical diseases](#) .
- In relation to the GVP VII module please note that an  [explanatory note](#) and a  [question and answer guidance document for assessors](#) have been developed to clarify certain aspects of the single assessment that are specific to [nationally authorised products](#). These documents should be considered as interim guidance until the GVP VII module is revised as per the established process. Once the updated GVP module is published this guidance will be removed. These documents can be found on the [Periodic safety update reports: questions and answers](#) page.
- Where GVP modules refer to the European Medicines Agency's and the [Heads of Medicines Agencies'](#) procedural advice on [referral procedures for safety reasons](#), consult [referral procedures](#) page.

Final GVP product- or population-specific considerations



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz