

FARMAKOVIGILANČNÍ SYSTÉM A KVALIFIKOVANÁ OSOBA ODPOVĚDNÁ ZA FARMAKOVIGILANCI

Zuzana Chomátová

Farmakovigilanční systém

🌀 Legislativa

🌀 Oznamování změn dle PHV-6

🌀 FV systém a popis ve formátu PSMF

Farmakovigilanční systém – právní základ

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

– čl. 104 odst. 1

Držitel rozhodnutí o registraci musí za účelem plnění svých úkolů v oblasti farmakovigilance provozovat farmakovigilanční systém odpovídající farmakovigilančnímu systému příslušného členského státu podle čl. 101 odst. 1.

Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012 o výkonu farmakovigilančních činností podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

Farmakovigilanční systém – právní základ

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

– čl. 104 odst. 3b

Jako součást farmakovigilančního systému musí držitel rozhodnutí o registraci:

vést a na žádost zpřístupnit základní dokument farmakovigilančního systému

Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012

– Kapitola I Základní dokument farmakovigilančního systému

Farmakovigilanční systém – definice

☉ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, čl. 1 odst. 28d

☉ Zákon 378/2007 Sb. o léčivech, §3a odst. 3

system sledování a hlášení využívaný držiteli rozhodnutí o registraci a orgány vykonávajícími státní správu v oblasti léčiv k plnění úkolů a zajištění povinností uvedených v hlavě páté tohoto zákona na úseku farmakovigilance a určený ke sledování bezpečnosti registrovaných léčivých přípravků a ke zjišťování jakýchkoli změn v poměru jejich rizika a prospěšnosti

Farmakovigilanční systém – oznamování změn

👁 přímo v Art.57 databázi

👁 zákon 378/2007 Sb. o léčivech, §91 odst. 2 písm b

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen neprodleně informovat Ústav o změně základního dokumentu farmakovigilančního systému, pokud se nachází na území České republiky.

[upřesňuje pokyn PHV-6]

Farmakovigilanční systém – oznamování změn

 PHV-6 definuje změny, které podléhají ohlášení:

- změna QPPV
- změna kontaktních údajů QPPV
- změna místa, kde je uložen PSMF
- změna zástupce QPPV
- změna / nová farmakovigilanční databáze
- nový smluvní / licenční partner, který zajišťuje některé farmakovigilanční činnosti
- nový patientský program nebo registr apod.
- informace o proběhlém auditu farmakovigilančního systému (interním či externím), při kterém byly zjištěny závažné (kritické nebo významné) nedostatky

Farmakovigilanční systém – oznamování změn

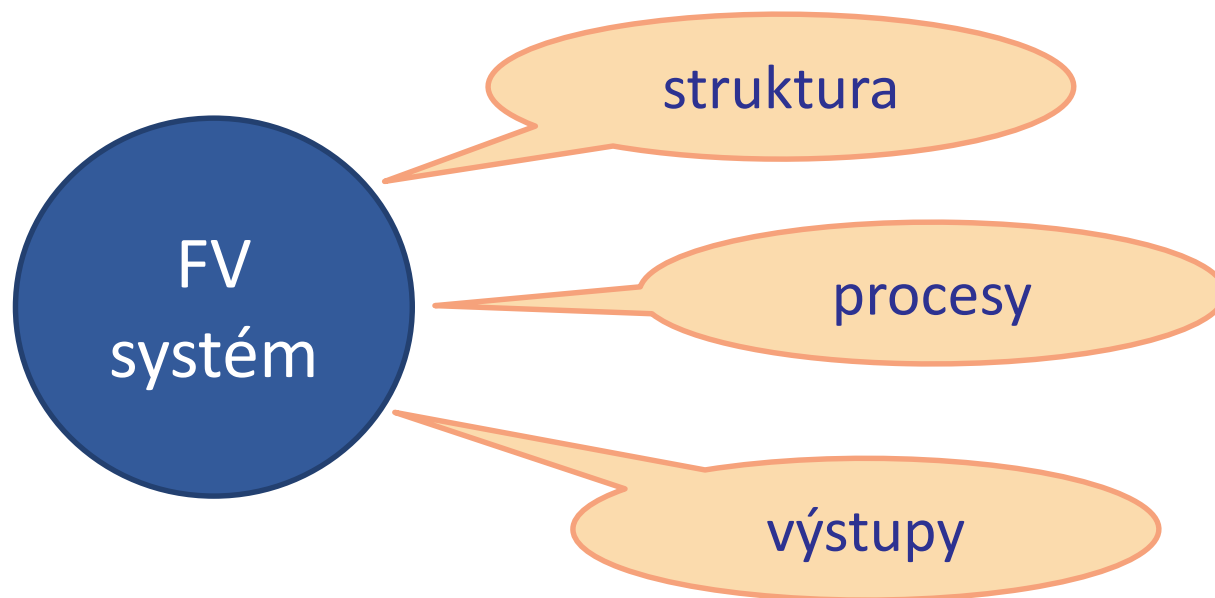
👁 vyžaduje se, pokud se PSMF nachází na území České republiky

👁 způsob informování SÚKL:

- emailem na farmakovigilance@sukl.cz neprodleně, s tolerancí maximálně 15 dní od implementace změny

Farmakovigilanční systém – požadavky GVP

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



Farmakovigilanční systém zahrnuje

- organizační strukturu
- stanovení odpovědností
- procesy a postupy
- zdroje (pracovníci, IT systémy, prostory)
a zároveň
- odpovídající řízení zdrojů, řízení dodržování
legislativních požadavků a řízení správy záznamů
(včetně pravidelných revizí – měření efektivity, audity)

Farmakovigilanční systém – kritické FV procesy (GVP I.B.11.3.)

- 👁️ Kontinuální sledování bezpečnostního profilu a hodnocení poměru přínosů a rizik registrovaných léčivých přípravků
- 👁️ Založení, hodnocení a provádění systémů řízení rizik a hodnocení efektivity minimalizace rizik
- 👁️ Sběr, zpracování, správa, kontrola kvality, následné zjišťování chybějících informací, kódování, třídění, detekce duplikátů, hodnocení a včasné elektronické hlášení podezření na nežádoucí účinky ze všech zdrojů
- 👁️ Detekce, šetření a hodnocení signálů
- 👁️ Plánování, příprava, předkládání a hodnocení PSUR
- 👁️ Plnění závazků a reagování na žádost kompetentní autority včetně zajištění správných a úplných informací

Farmakovigilanční systém – kritické FV procesy (GVP I.B.11.3.)

- 🕒 Interakce mezi farmakovigilancí a systémem závad v jakosti
- 🕒 Sdělování obav o bezpečnost mezi držiteli rozhodnutí o registraci a kompetentními autoritami, zejména oznamování změny poměru přínosů a rizik léčivých přípravků
- 🕒 Předávání informací pacientům a zdravotnickým pracovníkům o změnách poměru přínosů a rizik přípravků za účelem bezpečného a účinného použití léčivých přípravků
- 🕒 Udržování informací o přípravku v souladu se současným stavem vědeckého poznání, včetně závěrů hodnocení a doporučení příslušné kompetentní autority
- 🕒 Provádění změn k registraci z bezpečnostních důvodů

Farmakovigilanční systém – business continuity plans (GVP I.B.11.3.)

☉ stanoveny na základě posouzení rizika a měly by zahrnovat:

- opatření pro události, které by mohly mít závažný dopad na pracovníky a infrastrukturu obecně nebo zvláště na farmakovigilanční procesy, a
- zálohování systémů pro urgentní výměnu informací (v rámci organizace, mezi organizacemi, které sdílejí FV činnosti a také mezi MAHs a regulačními autoritami)

Farmakovigilanční systém – popis

Pharmacovigilance System Master File (PSMF)

- Formát a obsah - Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module II Pharmacovigilance system master file

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=Wc0b01ac058058f32c

Farmakovigilanční systém – popis

Pharmacovigilance System Master File (PSMF)

- od 21.7.2015 zaveden pro všechny LP registrované v EU
- aktuální
- předložen na žádost NA do 7 dnů
- umístěn v EU (hlavní FV činnosti nebo v místě působení QPPV)
- k žádosti o registraci – souhrn PSMF (§26 odst 5 písm k zákona 378/2007 Sb. o léčivech)
- registrace PSMF do Art.57 databáze (EMA)

Farmakovigilanční systém – popis

Pharmacovigilance System Master File (PSMF)

	Je vyžadováno provozování FV systému a PSMF?	Předkládá se souhrn PSMF k žádosti o registraci?
LP viz §26 ZoL	ano	ano
Homeopatické přípravky bez uvedení léčebné indikace (§28 ZoL)	ne	ne
Tradiční rostlinné LP podléhající zjednodušenému postupu registrace (§30 ZoL)	ano	ne

Databáze podle čl. 57

• vytvořena EMA souladu s čl. 57 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004

• povinnosti držitelů rozhodnutí o registraci:

- do 2. 7. 2012 zaslat EMA informace o všech registrovaných léčivých přípravcích v EU (CAP, MRP/DCP, NAR)
- **LP registrované po 2. 7. 2012 – nahlásit EMA do 15 dnů od registrace**
- do 31. 12. 2014 aktualizovat informace v databázi podle čl. 57
- **vždy do 30 dnů od schválení regulační aktivity týkající se údajů v databázi podle čl. 57 oznámit změny EMA** (změny, prodloužení, převod, pozastavení, zrušení registrace)

Databáze podle čl. 57

- ☞ funkčnost databáze podle čl. 57 v souvislosti s údaji o QPPV a umístění PSMF potvrzena v prosinci 2015
- ☞ od 1. 2. 2016 se změny QPPV a umístění PSMF hlásí do databáze podle čl. 57 ➡ není třeba předkládat změnu typu IAIN klasifikace C.I.8a)
- ☞ výjimka - převod registrace - nový držitel musí změnu pro zavedení souhrnu PSMF předložit
- ☞ k žádosti o prodloužení není potřeba předkládat souhrn PSMF (modul 1.8.1)

PSMF – obsah a struktura

 řídí se GVP Module II Pharmacovigilance System
Master File

 hlavní část a přílohy

- přičemž některé přílohy nejsou aplikovatelné pro všechny držitele rozhodnutí o registraci

PSMF – obsah a struktura

1. Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci (QPPV)
2. Organizační struktura MAH
3. Zdroje bezpečnostních informací
4. Počítačové systémy a databáze
5. Procesy
6. Popis výkonnosti systému
7. Systémy jakosti

Přílohy

PSMF – kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci (QPPV) – část 1, příloha A

- 🕒 popis odpovědnosti
- 🕒 kontaktní údaje
- 🕒 Curriculum Vitae
- 🕒 kopie registrace do systému EudraVigilance
- 🕒 popis back-up procedury (zastupování v případě nepřítomnosti QPPV)
- 🕒 pokud jsou nominované osoby na lokální úrovni – seznam lokálních kontaktních osob pro farmakovigilanci, příp. lokálních QPPV a jejich kontaktní údaje
- 🕒 seznam úkolů delegovaných kvalifikovanou osobou, uvést na koho jsou delegované (zde uvést i přístup k medicínsky vzdělané osobě)

PSMF – organizační struktura držitele rozhodnutí o registraci – část 2, příloha B

- 👁️ organizační struktura zobrazující pozici QPPV v organizaci (mohou být použity i diagramy)
- 👁️ místo, kde jsou prováděny FV činnosti (sběr informací, hodnocení, vkládání do databáze, tvorba PSUR, detekce signálů, RMP, před- a poregistrační studie, bezpečnostní změny...)
- 👁️ popis delegovaných činností (jaké a komu)
- 👁️ popis smluvních vztahů (FV činnosti, komarketing, distribuce...), seznam smluvních partnerů v příloze
- 👁️ v případě, že jsou významné FV činnosti delegovány (např. QPPV, el. hlášení ICSR) – kopie podepsaných smluv

PSMF – zdroje bezpečnostních informací – část 3, příloha C

- 🕒 seznam míst, kde jsou sbírány informace o podezření na NÚ (seznamy v příloze)
 - filiálky
 - místa, kde jsou poskytovány medicínské informace
 - smluvní partneři (licenční partneři, lokální distributoři, společnosti zajišťující marketing) (*informace mohou být uvedeny i v příloze B*)
 - seznam studií, registrů, patientských programů sponzorovaných držitelem rozhodnutí o registraci (stav, stát, ve kterém probíhá, přípravek a cíl studie) – probíhajících či ukončených v posledních 2 letech (dle GVP mohou být součástí přílohy PSMF nebo poskytnuty separátně)
- 🕒 seznam míst na území EU i mimo území EU

PSMF – počítačové systémy a databáze – část 4, příloha D

- 👁 umístění, popis funkcí a odpovědností systému/systémů používaných pro sběr, shromažďování, evidenci a reportování bezpečnostních informací
- 👁 validace
- 👁 popis používání systému – kontrola změn, získání informací, atd.

Systémy v papírové podobě (pouze hlášení ICSR je zajištěno elektronicky):

- 👁 musí být popsáno, jak je zajištěna integrita a dostupnost dat, zejména shromažďování hlášení podezření na nežádoucí účinky LP

PSMF – farmakovigilanční procesy – část 5, příloha E

- 👁 farmakovigilanční procesy dostatečně detailně popsány
- 👁 seznam písemných postupů může být v příloze: číslo dokumentu, název, datum platnosti, typ dokumentu (např. SOP, PN, manuál apod.), postupy smluvních partnerů by měly být jasně identifikované
- 👁 v PSMF není nutné uvádět seznamy lokálních písemných postupů, stačí pouze uvést, zda jsou vyžadovány
- 👁 GVP I.B.11.3 - minimální soubor písemných postupů, který je vyžadován, tzv. kritické farmakovigilanční procesy

PSMF – popis výkonnosti FV systému – část 6, příloha F

- 👁️ popis monitorování dodržování FV systému - popis metod, které jsou používány pro monitorování
 - včasnosti předkládání ICSR, PSUR
 - kvality předkládaných ICSR, PSUR
 - včasnosti předkládání bezpečnostních změn (rovněž uvést i změny, které jsou vyžadovány, ale nebyly dosud podány)
 - dodržování závazků uvedených v plánu pro řízení rizik (RMP) nebo dalších povinností stanovených v rozhodnutí o registraci
- 👁️ cíle výkonnosti systému by měly být popsány a vysvětleny (GVP Module II.B.4.6)
- 👁️ ukazatele výkonnosti – seznam v příloze (přehled za posledních 12 měsíců)

Používání ukazatelů výkonnosti není povinné! (Prováděcí nařízení komise (EU) č.520/2012 ze dne 19.6.2012, článek 9)

PSMF – systém jakosti – část 7, příloha G

popis systému řízení jakosti:

- archivace
- systém řízené dokumentace – SOP, PN apod., hierarchie, popis, jak jsou aplikovatelné na globální – regionální – lokální úrovni držitele
- seznam SOP
- školení
- audity – jakým způsobem jsou plánovány, jak jsou reportovány výsledky auditů, termíny pro nápravu zjištěných nedostatků

PSMF – systém jakosti – část 7, příloha G

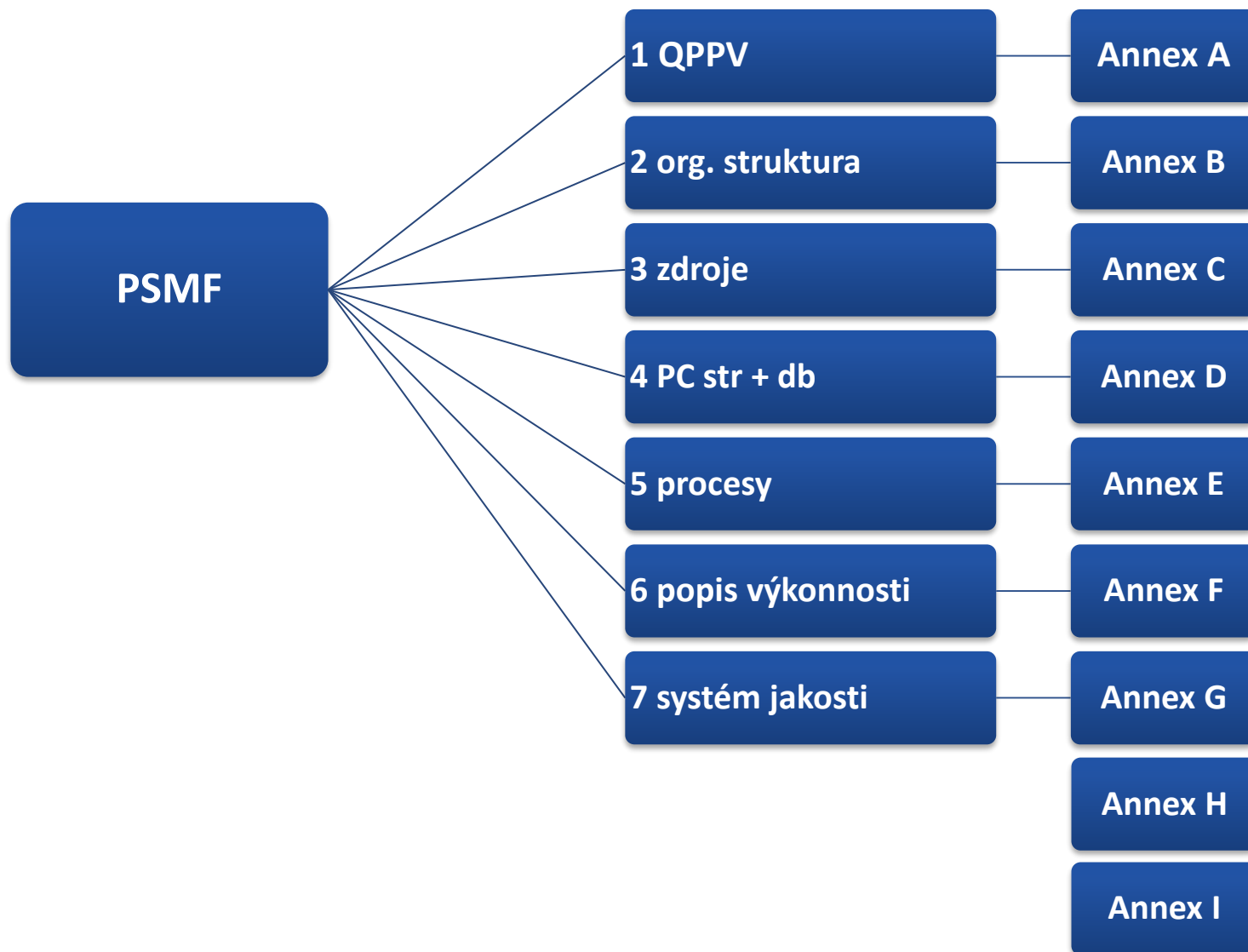
- 👁 seznam plánovaných a uskutečněných auditů za posledních 5 let (příloha), interní audity, audity smluvních partnerů
 - uvést datum auditu,
 - závažné/kritické nedostatky (dle kritérií EU), pokud byly zjištěny,
 - stručný popis nápravných opatření k zjištěným významným nedostatkům + očekávané datum vyřešení
- 👁 poznámky o hlavních zjištěních auditu, dokud nejsou uzavřena nápravná opatření, musí být obsaženy přímo v dokumentu PSMF (nikoliv pouze v příloze), viz. článek 104(2) směrnice 2001/83/EC
- 👁 přidání, doplnění nebo vymazání výše uvedených poznámek musí být zaznamenáno v logbook!

PSMF – přílohy


☉ Příloha H, seznam léčivých přípravků registrovaných v EU (název LP, mezinárodní nechráněný název (INN) účinné látky a členské státy, kde registrace platí), dále by měl obsahovat:

- registrační číslo přípravku,
- typ registrační procedury,
- Rapporteur country nebo RMS,
- informace, zda je LP uveden na trh na území EU,
- ostatní teritoria (non EU), kde je přípravek registrován, případně uveden na trh

☉ Příloha I, logbook (deník změn PSMF)



Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci

-  legislativa
-  požadavky
-  kvalifikace
-  lokální kontaktní osoba pro farmakovigilanci v ČR

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci – právní základ

👁️ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

– čl. 104 odst. 3a

Jako součást farmakovigilančního systému musí držitel rozhodnutí o registraci mít trvale a nepřetržitě k dispozici vhodně kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci.

👁️ Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012 o výkonu farmakovigilančních činností podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES (čl 10(1))

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci – právní základ

Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech

– §91a

odst 1: Držitel rozhodnutí o registraci musí mít trvale a nepřetržitě k dispozici QPPV.

odst 3: Ústav může požádat držitele rozhodnutí o registraci o jmenování kontaktní osoby pro otázky farmakovigilance v České republice, která bude podřízena QPPV.

[upřesňuje PHV-6]

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci – právní základ




- 👁️ požadavky na kvalifikaci QPPV nejsou stanoveny zákonem o léčivech
- 👁️ §91 odst. 4 zákona o léčivech – *držitelé rozhodnutí o registraci se v oblasti farmakovigilance řídí pokyny Komise, agentury a Ústavu*

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci – GVP I.C.1.1.

- 1 FV systém = 1 QPPV
- 1 QPPV = i pro více než 1 MAH (sdílené, oddělené FV systémy) nebo pro více FV systémů jednoho MAH
- MAH musí zajistit, aby QPPV měla dostatečnou autoritu k zajištění výkonnosti systému jakosti a činností v oblasti farmakovigilance (přístup k PSMF, k relevantním informacím, možnost plnit povinnosti)

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci - kvalifikace

podle GVP I.C.1.2.

-  teoretické i praktické znalosti potřebné k výkonu farmakovigilančních činností
-  odborné znalosti a přístup k odborným znalostem v oblastech medicíny, farmacie, epidemiologie a biostatistiky
-  pokud QPPV nemá lékařské vzdělání – musí být zajištěn přístup k medicínsky vzdělané osobě, musí to být řádně zdokumentováno

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci - kvalifikace

Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012, čl. 10(1) - absolvování základní lékařské odborné přípravy v souladu s článkem 24 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2005/36/ES ze dne 7.září 2005 o uznávání odborných kvalifikací:

Oddíl 2

Lékaři

Článek 24

Základní lékařská odborná příprava

1. Přijetí na základní lékařskou odbornou přípravu je podmíněno získáním diplomu nebo osvědčení, které opravňuje k dotyčnému studiu na vysokých školách.
2. Celková doba základní lékařské odborné přípravy zahrnuje nejméně šest let studia nebo 5 500 hodin teoretické a praktické výuky na vysoké škole nebo pod dohledem vysoké školy.

Pro osoby, které zahájily studium před 1. lednem 1972, může odborná příprava uvedená v prvním pododstavci zahrnovat šestiměsíční praktickou výuku na vysokoškolské úrovni vykonanou pod dohledem příslušných orgánů v rámci řádné odborné přípravy.

3. Základní lékařská odborná příprava zaručí, že dotyčná osoba získala tyto znalosti a dovednosti:

- a) přiměřené znalosti ve vědách, na kterých je lékařství založeno, a řádné pochopení vědeckých metod včetně zásad měření biologických funkcí, hodnocení vědecky prokázaných skutečností a analýzy údajů; přiměřené znalosti anatomie, fyziologie a chování jedinců zdravých a nemocných a vztahů mezi zdravotním stavem člověka a jeho fyzickým a sociálním prostředím;
- c) přiměřené znalosti klinických oborů a klinické praxe, které poskytují komplexní přehled o duševních a tělesných nemocech, dále znalost lékařství a jeho preventivní, diagnostické a terapeutické stránky a znalosti o reprodukci;
- d) přiměřené klinické zkušenosti získané pod vhodným dohledem v nemocnicích.

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci – povinnosti obecně

GVP I.C.1.3.

- QPPV musí působit na území EU, příp. NO, IS, nebo LI
- zastupování v případě nepřítomnosti, přičemž zástupce musí být dostupný prostřednictvím kontaktů QPPV, zástupce musí mít všechny potřebné informace nutné k zastupování
- odpovědnost za nastavení a udržování FV systému

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci – povinnosti ve vztahu k LP

GVP I.C.1.3. – QPPV musí

- mít přehled o bezpečnostním profilu přípravku a o případných vzniklých bezpečnostních obavách
- mít povědomí o podmínkách a závazcích přijatých v rámci rozhodnutí o registraci a dalších závazcích týkajících se bezpečnosti přípravku
- mít povědomí o opatřeních pro minimalizaci rizik
- vědět, co obsahuje plán řízení rizik a mít dostatečnou autoritu nad jeho obsahem
- být zapojena do revize a schvalování protokolů PASS provedených v EU nebo na základě plánu řízení rizik schváleného v EU
- mít povědomí o poregistračních studiích bezpečnosti požadovaných kompetentní autoritou, včetně výsledků těchto studií
- zajistit provádění farmakovigilance a předložení všech souvisejících dokumentů v souladu s legislativními požadavky a GVP

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci - povinnosti

- ☞ GVP I.C.1.3. - povinnosti ve vztahu k LP – QPPV musí
 - zajistit potřebnou kvalitu farmakovigilančních údajů, včetně správnosti a úplnosti, předložených kompetentním autoritám členských států a EMA
 - zajistit úplnou a okamžitou odpověď na jakoukoli žádost kompetentních autorit členských států a EMA na poskytnutí doplňujících informací nezbytných pro vyhodnocení přínosů a rizik LP
 - poskytovat jakékoliv další informace týkající se vyhodnocení přínosů a rizik kompetentním autoritám členských států a EMA
 - zajistit zahájení přípravy regulačních opatření v návaznosti na vznikající obavy o bezpečnost (např. změna registrace, naléhavé bezpečnostních opatření, komunikace s pacienty a zdravotníky)
 - působit jako jediný farmakovigilanční kontaktní bod pro kompetentní autority členských států a EMA 24 hodin denně a také jako kontaktní místo pro farmakovigilanční inspekce

Lokální kontaktní osoba pro farmakovigilanci

👁 různé požadavky jednotlivých členských států EU:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/information-member-states-requirement-nomination-pharmacovigilance-phv-contact-person-national-level_en.pdf



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 July 2017
EMA/INS/PhV/445316/2017
Committees and Inspections

Information on the Member States requirement for the nomination of a pharmacovigilance (PhV) contact person at national level

Based on Pharmacovigilance Inspectors Working group survey (to be updated when new information available)

Member State	Yes	No	Comments
Austria		X	No legal standard requirement, but according to local law (§ 75i (6) AMG) the Austrian competent authority has <u>the option</u> to require the nomination of a PhV contact person at national level from the MAH (this has not been executed so far since most MAHs nominate contact persons on national level anyway).

Lokální kontaktní osoba pro farmakovigilanci v ČR

- PHV-6 definuje podmínky, za kterých je vyžadováno jmenování lokální kontaktní osoby pro farmakovigilanci:
- QPPV neovládá český, případně slovenský jazyk
a zároveň
 - byla v rozhodnutí o registraci léčivého přípravku držitele rozhodnutí o registraci uložena povinnost týkající se sběru farmakovigilančních údajů **nebo**
 - držiteli rozhodnutí o registraci byla v rozhodnutí o registraci léčivého přípravku uložena povinnost provádět NPSB v ČR nebo se podílet na financování podpůrných patientských programů v ČR apod.

Lokální kontaktní osoba pro farmakovigilanci v ČR

 požadavky SÚKL na lokální kontaktní osobu pro farmakovigilanci:

- schopnost komunikace v českém nebo slovenském jazyce
- být kontaktovatelná na telefonním čísle s českou předvolbou

 způsob informování SÚKL:

- emailem na farmakovigilance@sukl.cz neprodleně po jmenování lokální kontaktní osoby pro farmakovigilanci



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