



GEDEON RICHTER POLSKA





„Pharmacovigilance 2012”

– Rozporządzenie wykonawcze Komisji Europejskiej
nr 520/2012 – konsekwencje dla podmiotów
odpowiedzialnych

VIII Konferencja Naukowo-Techniczna
7-9 listopada 2012 r. Ożarów Mazowiecki

Dr n. med. Paweł Rakowski
Medical Manager, QPPV



Przeświadczenie, niewystarczalności podejmowanych działań w celu minimalizacji ryzyka i zagrożeń dla pacjentów w zakresie bezpieczeństwa farmakoterapii

- ❑ 5% hospitalizacji z powodu ndl
- ❑ 5% hospitalizowanych doświadcza ndl
- ❑ Powikłania związane z ndl są 5-tą przyczyną zgonów szpitalnych
- ❑ Szacunkowa liczba zgonów związanych z ndl wynosi 197 000
- ❑ Szacunkowe koszty związane z ndl wynoszą 179 mld Euro

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)



- ❑ Module I: Pharmacovigilance systems and their quality systems;
- ❑ Module II: Pharmacovigilance systems master files;
- ❑ Module V: Risk management systems;
- ❑ Module VI: Management and reporting of adverse reactions to medicinal products;
- ❑ Module VII: Periodic safety update reports;
- ❑ Module VIII: Post-authorization safety studies;
- ❑ Module IX: Signal management.

Moduły w trakcie implementacji



- ❑ Module III: Pharmacovigilance Inspections;
- ❑ Module IV: Audits;
- ❑ Module X: Additional Monitoring;
- ❑ Module XI: Public Participation in Pharmacovigilance;
- ❑ Module XII: Continuous PV, Ongoing Benefit-Risk Evaluation, Regulatory Action and Planning of Public Communication;
- ❑ Module XIII: Incident Management;
- ❑ Module XIV: Referral Procedures for Safety Reasons;
- ❑ Module XV: Safety Communication;
- ❑ Module XVI: Tools, Educational Materials and Effectiveness Measurement for Risk Minimisation;

Główne cele zmian prawnych



Poprawa skuteczności działania europejskiego systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania leków.

Zapewnienie przejrzystości przekazywania informacji w sprawie decyzji i ich uzasadnień.

Wzrost udziału obywateli w monitorowaniu bezpieczeństwa farmakoterapii.

Określenie zasad prawnych w celu zagwarantowania proaktywnego podejścia do monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych przez instytucje publiczne i firmy farmaceutyczne.

- ❑ Rozszerzenie procedur w firmach farmaceutycznych – nowe działania.
- ❑ W Polsce „*Vacatio legis*”, brak niektórych funkcji CA – scientific advice.
- ❑ Zgłoszenia od pacjentów – podmioty odpowiedzialne natychmiast. URPL?
- ❑ Plany zarządzania ryzykiem
 - Oczekuje się proaktywnego podejścia przez MAH do produktów leczniczych obecnych na rynku,
 - Szacowanie grup ryzyka zidentyfikowanego,
 - Monitorowanie nowych grup ryzyka.

Zakres zmian związanych z pojedynczym przypadkiem ndl



- ❑ Usankcjonowanie zgłaszania działań niepożądanych przez pacjentów / konsumentów.
- ❑ Ułatwienia, dostępność formularzy, zgłaszanie przez formularz na stronie internetowej.
- ❑ Stworzenie listy leków intensywnie monitorowanych w UE.
- ❑ Przekazywanie informacji poprzez dedykowane strony internetowe (EMA, agencje państw członkowskich).
- ❑ Liczba zgłoszeń taka sama – czas opracowania zgłoszenia o 30% dłuższy*.
- ❑ Przeglądy produktów przez komisję CHMP – Referale produktowe.
- ❑ Nowy zakres obowiązków związany z przeglądaniem stron EMA, dokumentowaniem przeglądu, podejmowaniem działań.

<http://www.adrreports.eu/>

Zakres zmian związanych z pojedynczym przypadkiem ndl



- ❑ **Wykrywanie sygnałów.**
- ❑ dostępne narzędzia (EudraVigilance, narzędzia własne),
- ❑ **Dbłość o jakość danych, eliminacja duplikatów.**
- ❑ konieczność dokumentowania procesu,
- ❑ **Kopie raportów o działaniach niepożądanych pobierane z bazy EudraVigilance.**
- ❑ **rutynowo** – przegląd dokonywany raz w miesiącu,
- ❑ **dla leków intensywnie monitorowanych**
 - raz na dwa tygodnie,
- ❑ **wyjątkowo**, w przypadku określonych powikłań
 - raz na tydzień.

RMP - wymagany prawie dla wszystkich produktów



- ❑ Brak wymagania przygotowywania raportów PSUR dla:
 - produktów generycznych,
 - produktów zawierających substancje czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym,
 - produktów homeopatycznych bez wskazań,
 - tradycyjnych produktów roślinnych.

Okresowy raport o bezpieczeństwie – PSUR



- ❑ Dla składanych po 21 lipca 2012 r. RMP trzeba przedstawiać dla każdego produktu z wyjątkiem tradycyjnych produktów roślinnych i homeopatycznych produktów bez wskazań.

- ❑ RMP – dokument globalny – ale...
 - ✓ Ze względu na różnice we wskazaniach i populacjach dla których lek jest przeznaczony działania mogą być specyficzne dla niektórych regionów, jednak zawsze część elementów wspólnych.
 - ✓ Jeżeli podczas rejestracji zostały nałożone warunki to muszą być odzwierciedlone w RMP.
 - ✓ Wdrożenie planu minimalizacji ryzyka w różnych krajach może się różnić.
 - ✓ Będą dwie decyzje – jedna skierowana do podmiotu, jedna do państwa członkowskiego.
 - ✓ W jaki sposób nastąpi wdrożenie decyzji – przedmiot dyskusji między stronami



1. **Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) nr 520/2012**
z dnia 19 czerwca 2012 r.
2. **Format dokumentu** – załącznik II.
3. **Rozdział VII** (Guideline on Good pharmacovigilance practices:
module VII Periodic safety update report):
4. ocena całościowa korzyści do ryzyka swoista dla każdego wskazania i każdej populacji;
5. informacje z doświadczeń po dopuszczeniu produktu do obrotu
6. dokument o charakterze globalnym;
7. polega na ocenie naukowej dostępnych danych o niepożądanych działaniach produktu/ów;
8. ma usystematyzowaną strukturę.

PSUR – zmiana zawartości – nowe rozdziały



1. Wstęp.
2. Przegląd informacji o stanie rejestracji produktu na świecie.
3. Informacje o działaniach związanych z bezpieczeństwem podjętych w czasie objętym raportem.
4. Zmiany w referencyjnej informacji o leku.
5. Liczba chorych leczonych produktem (ekspozycja zbiorcza w badaniach klinicznych, ekspozycja zbiorcza w okresie objętym raportem, dotycząca stosowania leku w okresie porejestracyjnym).
6. Dane w postaci zestawień zbiorczych (sumaryczne zestawienia zbiorcze od dnia dopuszczenia do obrotu ciężkich zdarzeń niepożądanych z badań klinicznych, zestawienia sumaryczne z okresu objętego raportem zgłoszeń ndl z różnych źródeł).



7. Podsumowanie istotnych nowych informacji z badań klinicznych w okresie objętym raportem.
8. Nowe istotne informacje uzyskane z badań nieinterwencyjnych.
9. Informacja z innych badań klinicznych oraz z innych źródeł (np. badań prowadzonych przez niezależnych badaczy, np. meta-analiz).
10. Dane nie-kliniczne.
11. Informacje z piśmiennictwa (szczególnie dotyczące trudno dostępnych danych – np. Wpływu leku na ciążę i płód, stosowanie u populacji pediatrycznej, braku skuteczności, przedawkowania nie powodującego objawów klinicznych, nadużywania, błędów w stosowaniu).
12. Inne okresowe raporty (dotyczy specyficznych sytuacji odnoszących się do produktów złożonych lub produktów w różnych postaciach farmaceutycznych o odmiennych wskazaniach, gdy przygotowuje się odrębne PSURy).



13. Brak skuteczności leku wykazany w kontrolowanych badaniach klinicznych.
14. Informacje uzyskane „w ostatniej chwili” (dostępne już po zakończeniu zbierania danych do opracowania dokumentu).
15. Przegląd sygnałów nowo zidentyfikowanych, będących w trakcie oceny i ocenionych (ocena ciężkości, częstości, możliwości zapobieżenia ryzyku).
16. Ocena sygnału i ryzyka (podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa, ocena sygnału, ocena zagrożeń i nowych informacji, charakterystyka zagrożeń, skuteczność narzędzi minimalizacji ryzyka – jeżeli dotyczy).
17. Ocena korzyści (istotne, w tym nowe dane dotyczące skuteczności leku, charakterystyka korzyści).
18. Wspólna ocena stosunku korzyści do ryzyka dla zatwierdzonych wskazań.
19. Wnioski i proponowane działania.
20. **Załączniki** (informacja referencyjna, zestawienie sumaryczne ciężkich zdarzeń niepożądanych z badań klinicznych, zestawienie sumaryczne ciężkich i nieciężkich ndl z monitorowania spontanicznego, zestawienie sygnałów, ocena sygnału – jeżeli dotyczy, wykaz wszystkich porejestracyjnych badań bezpieczeństwa, dodatkowy załącznik w odniesieniu do specyfiki lokalnej (np. różnice pomiędzy informacją referencyjną a proponowanymi drukami w danym państwie)).

PSUR - Częstość składania



- ❑ Dla produktów dopuszczonych po 2/21 lipca 2012 r. objętych obowiązkiem składania PSUR będzie określana w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu a bazowy kalendarz pozostaje bez zmian:
 - ✓ na każde żądanie organu kontroli,
 - ✓ co 6 miesięcy po uzyskaniu pozwolenia do wprowadzenia do obrotu,
 - ✓ co 6 miesięcy przez następne 2 lata,
 - ✓ co rok przez 2 kolejne lata,
 - ✓ co 3 lata.

- ❑ Dla produktów zarejestrowanych przed 2/21 lipca składanie PSUR według bazowego kalendarza do czasu ustalenia unijnej listy.

Union Reference Date (URD)



Składa się będzie z:

- listy substancji pochodzącej ze słownika Eudravigilance Medicinal Product Dictionary(EVMPD).
- listy substancji wpisanych na listę PSUR Worksharing.
- listy substancji włączonych do PSUR Synchronisation List
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-about.HMA/Working_Groups/WG_PSUR_Synchronisation/HBDs/2011_12_List_PSUR_Synchronisation.pdf.
- lista leków centralnie zarejestrowanych (CAPs).
- lista substancji czynnych i połączeń substancji czynnych, dla których trzeba przygotowywać PSUR.

PSUR – elektroniczne składanie dokumentu



- ❑ Planowane jest utworzenie jednego repozytorium raportów okresowych.
- ❑ Dokumenty przekazywane tylko w formie elektronicznej.
- ❑ Podmioty odpowiedzialne będą przekazywać raporty okresowe do Europejskiej Agencji Leków w terminie:
 - 70 dni kalendarzowych od DLP dla PSUR do 12 miesięcy,
 - 90 dni od DLP dla PSUR dłuższych od 12 miesięcy i raportów przygotowywanych na życzenie agencji.

RMP *versus* PSUR



istotne informacje o zidentyfikowanym czy potencjalnym ryzyku powinny znaleźć odzwierciedlenie w RMP.

PSUR analizowane są ndl, z których tylko niewielka część okazuje się istotna np. znajduje odzwierciedlenie w ChPL.

eżeli PSUR i RMP składane łącznie, to RMP powinien odzwierciedlać wnioski zawarte w PSUR np. nowy sygnał dyskutowany w PSUR powinien znaleźć odzwierciedlenie w aktualizowanym RMP - propozycje działania jak bliżej zbadać problem.

RMP versus PSUR



RMP	PSUR
Sub-section of part I „Product overview” Opis produktu	Section 2- “Worldwide marketing approval status” and EU marketing approval status included in the EU Regional Appendix Status rejestracyjny produktu
Part II, module SV- “Post –authorisation experience”, section “Regulatory and marketing authorization holder action for safety reason” Działania organów kontroli i podmiotu związane z bezpieczeństwem produktu w okresie porejestracyjnym	Section 3- “Actions taken in the reporting interval for safety reasons” Działania dotyczące bezpieczeństwa podejmowane w czasie objętym raportem (z definicji jest to okres porejestracyjny)
Part II, Module SV- “Post authorization experience” section “Non-study post authorization exposure” Ekspozycja na lek po rejestracji (nie w trakcie badania)	Sub-section 5.2 ‘-“Cumulative and interval patient exposure for marketing experience” Ekspozycja na lek całkowita i w okresie objętym raportem (po rejestracji leku)

RMP versus PSUR



RMP	PSUR
Part II, module SVIII - “Summary of the safety concerns” (as included in the version of the RMP which was current at the beginning of the PSUR reporting interval) Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa zawarte w wersji RMP aktualnej na czas początku okresu analizowanego w PSUR	Sub-section 16.1 - “Summary of safety concerns” Streszczenie danych o bezpieczeństwie
Part II, Module SVII - “Identified and Potential risks” Zidentyfikowane i potencjalne ryzyko	Sub-section 16.4 - “Characterisation of risks” Charakterystyka ryzyka
Part V _ “Risk minimization measures”, section “Evaluation of the effectiveness of risk minimization activities” Kroki podejmowane w celu ograniczenia ryzyka, ocena skuteczności działań dot. minimalizacji ryzyka.	Sub-section 16.5 - “effectiveness of risk minimisation (if applicable)” Skuteczność kroków zmierzających do minimalizacji ryzyka



❑ Opis zawartości w wytycznej:

Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) nr 520/2012
z dnia 19 czerwca 2012 r. - Rozdział I

Zawartość:

- Osoba odpowiedzialna (dane do kontaktu, zakres obowiązków, miejsce w firmie, życiorys, potwierdzenie zarejestrowania w systemie EV, zastępstwo).
- Struktura organizacyjna podmiotu odpowiedzialnego schemat organizacyjny, miejsce wykonywania poszczególnych czynności, diagramy, umowy kontraktowe).
- Źródła danych na temat bezpieczeństwa (miejsca gromadzenia danych, miejsca informacji medycznej, inne podmioty powiązane umowami, lista badań, diagramy przepływu informacji).
- Systemy komputerowe, bazy danych (lokalizacja, funkcjonalność, odpowiedzialność za działanie systemu, zabezpieczenie systemu, archiwizacja, zapewnienie integralności systemu).

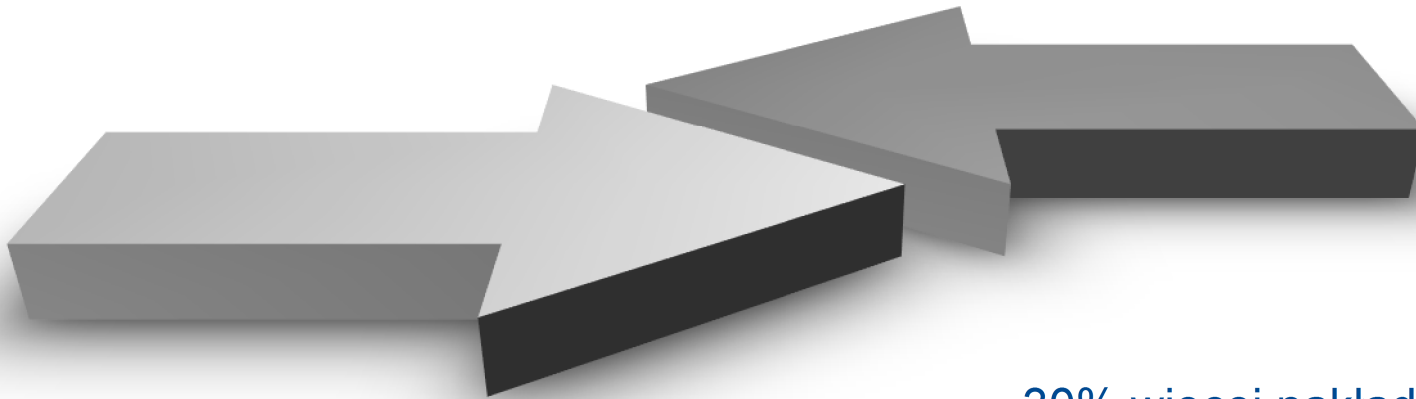


5. Procesy (pisemne procedury, instrukcje, sposób przechowywania danych).
6. Monitorowanie wypełnienia zobowiązań (w jaki sposób sprawdza się, czy system dobrze działa - ramy czasowe przygotowywania i przekazywania dokumentów, ramy czasowe wprowadzani zmian, wypełnianie zaleceń).
7. System zarządzania jakością (dokumenty, procedury, szkolenia, audyty).
8. Załączniki (wykaz produktów, listy umów z innymi podmiotami, lista zleceń, lista przeprowadzonych w ciągu 10 lat audytów, plan audytów, lista systemów stosowanych przez firmę, logbook - adnotacje o zmianach tak prowadzona, by można było prześledzić zmiany).

Podsumowanie



Ewolucja opisu całego systemu, wiele elementów tworzone *de novo*



30% więcej nakładów na PV.





Dziękuję za uwagę!