

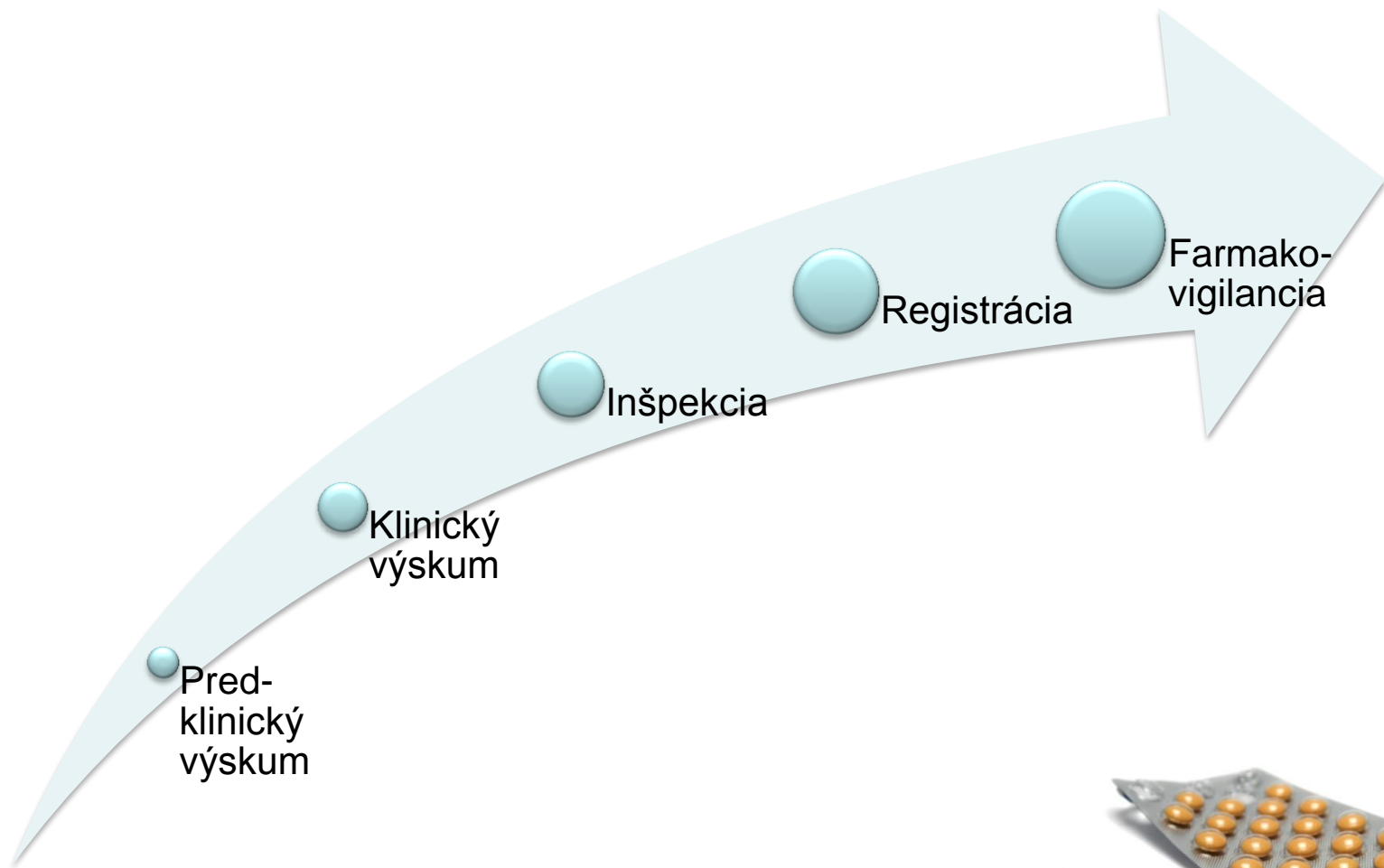
Farmakovigilancia a klinické skúšanie

MUDr. Pavol Gibala, CSc.

MZ SR, 30.9.2015



Súvislosti



KLINICKÉ SKÚŠANIE LIEKOV



Klinické skúšanie lieku

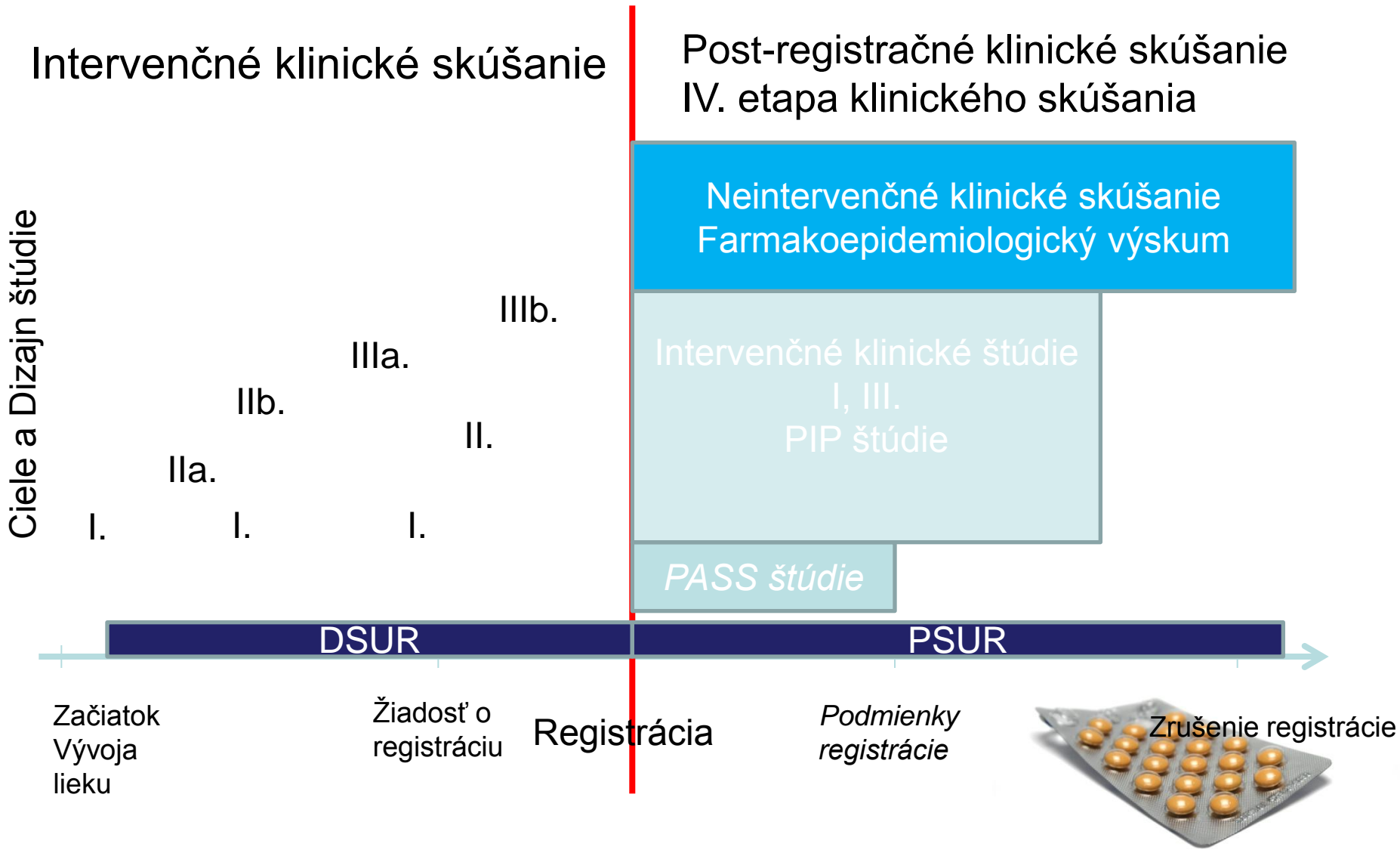
je každý **výskum na človeku**, ktorým sa určujú

- **klinické, farmakologické alebo iné farmakodynamické účinky,**
- **každý žiaduci alebo nežiaduci účinok**
- **absorpcia, distribúcia, metabolizmus a vylučovanie**
- **biologická dostupnosť a biologická rovnocennosť**

skúšaného humánneho produktu alebo skúšaného humánneho lieku



Vývoj a výskum lieku



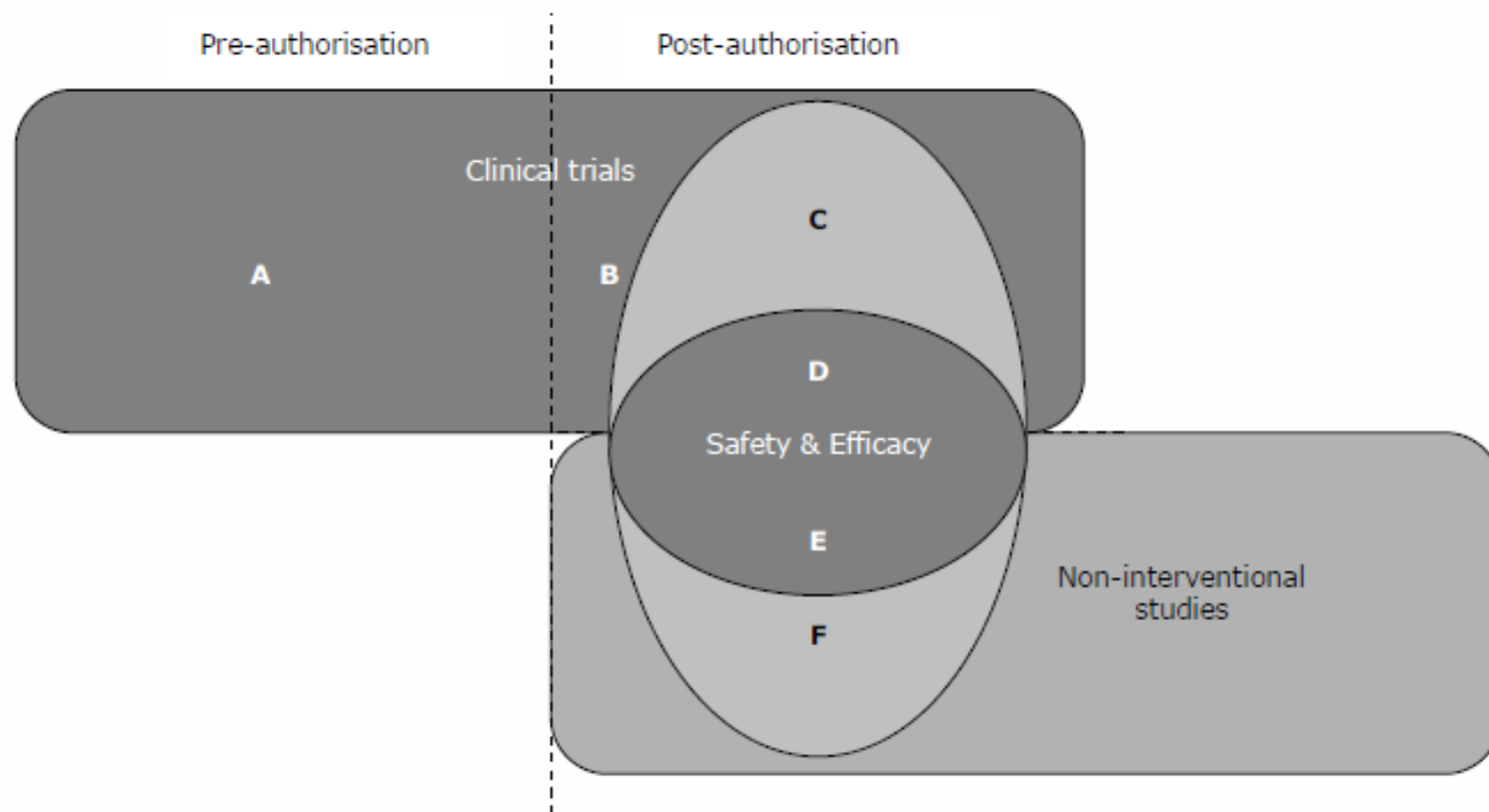
Definície KS

- Klinické skúšanie liekov § 29 ods. 1
- Neintervenčné klinické skúšanie § 45 ods.1,2
- Štúdia bezpečnosti po registrácii lieku § 68f
 - 2 typy, národná a medzinárodná
- Biomedicínsky výskum § 26 ods. 1 (zákon 576/2004 Z.z.)

- KS fázy I, II(a, b), III(a, b), IV (0) § 29 ods. 5-9
- Marketingový výskum – seeding trial



Figure VI.1. Diagram illustrating different types of clinical trials and studies in the EU



- Section A: Clinical trials, which fall under the scope of Directive 2001/20/EC and which are conducted when no marketing authorisation exists in the EU.
- Section B: Clinical trials, which fall under the scope of Directive 2001/20/EC and which are conducted in the post-authorisation period, e.g. for new indication.
- Section C: Post-authorisation clinical trials conducted in accordance with the summary of product characteristics (SmPC) indication and condition of use, but which fall under the scope of Directive 2001/20/EC due to the nature of the intervention.
- Section D: Post-authorisation safety or efficacy clinical trials whether requested in accordance with Directive 2001/83/EC or Regulation (EC) No 726/2004 or conducted voluntarily by marketing authorisation holders, but which fall under the scope of Directive 2001/20/EC due to the nature of the intervention.
- Section E: Non-interventional post-authorisation safety or efficacy studies whether requested in accordance with Directive 2001/83/EC or Regulation (EC) No 726/2004 or conducted voluntarily by the marketing authorisation holders and which follow the same legal requirements.
- Section F: Non-interventional post-authorisation studies conducted in accordance with SmPC indication and condition of use and which fall under the scope of Directive 2001/83/EC or Regulation (EC) No 726/2004.

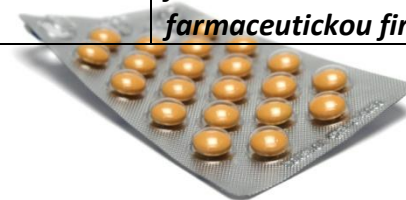


Aká štúdia?

- Charakter skúmaného produktu (liek / neliek)
- Bol skúšaný liek registrovaný (áno / nie)
- Intervencia (áno / nie)
- Požadované úradom (áno / nie)
 - Účinnosť alebo bezpečnosť
- Sponzorstvo farmafirmy (áno / nie)
- Národný alebo medzinárodný projekt (áno /nie)



Skúma sa liek?	Je liek registrovaný na Slovensku?	Presahuje intervencia bežnú prax?	Je štúdia podmienkou registrácie?	Bude sa robiť iba na Slovensku?
áno → registrovaný alebo neregistrovaný liek	áno → schválená indikácia, dávka, cieľová skupina	nie → dotazník, odber krvi	áno → nie, ale firma iniciuje alebo financuje →	áno → žiadosť na ŠÚKL
nie ↓ iný produkt, iný cieľ	nie ↓	áno ↓ zaslepenie	nie ↓	nie → žiadosť na PRAC
1. Zdravotnícka pomôcka - § 111 zákon č 362/2011 Z.z. 2. RTG a žiarenie - Nariadenie vlády č. 340/2006 Z. z. 3. Biomedicínsky výskum - Zákon o zdravotnej starostlivosti č. 576/2004 Z. z. 4. marketingová štúdia	Klinické skúšanie liečiv - § 29 – 44 zákon č. 362/2011 Z.z.	Klinické skúšanie liečiv - § 29 – 44 zákon č. 362/2011 Z.z.	Neintervenčná klinická štúdia lieku § 45 zákon č. 362/2011 Z.z. <i>Poznámka: môže byť iba nekomerčná (akademická) lebo ak iniciuje a financuje farmaceutická firma, je to buď klinické skúšanie, štúdia bezpečnosti po registrácii, štúdia účinnosti po registrácii alebo marketingová štúdia.</i>	1.Štúdia bezpečnosti po registrácii § 68f zákon č. 362/2011 Z.z. 2.Štúdia účinnosti po registrácii § 53 ods. 5g zákon č. 362/2011 Z.z. <i>Poznámka: Iba ak iniciovaná alebo financovaná farmaceutickou firmou</i>



Správna klinická prax

ICH E6

- je **súbor** medzinárodne uznávaných **kvalitatívnych požiadaviek z etickej** oblasti a **vedeckej oblasti**, ktoré sa musia dodržať pri navrhovaní a vykonávaní klinického skúšania, pri vedení dokumentácie o klinickom skúšaní a pri spracúvaní správ a hlásení o klinickom skúšaní, ktoré sa vykonáva na človeku.
- Dodržiavaním správnej klinickej praxe sa zabezpečuje a zaručuje ochrana práv, bezpečnosť a zdravie osoby zúčastňujúcej sa na klinickom skúšaní, ktorej sa podáva skúšaný produkt alebo skúšaný liek alebo ktorá je zaradená do kontrolnej skupiny (ďalej len "účastník"), a zaručuje sa dôveryhodnosť výsledkov klinického skúšania.



Právny poriadok EÚ

Smernica EP 2001/20/EC

Smernica EK 2005/28/EC

Smernica EK 2003/93/EC

Smernica EP 2001/83/EC annex I.

Nariadenie 1394/2007 (inovatívna liečba)

Implementačné guidance



Slovenský právny poriadok - lieky

Zákon o zdravotnej starostlivosti č. 576/2004,

§ 26 – 34 (biomedicínsky výskum, etické komisie)

Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach č. 362/2011,

§ 29 – 44 Intervenčné klinické skúšanie

§ 45 Neintervenčné klinické skúšanie

§ 68f poregistračné štúdie bezpečnosti

Vyhláška o klinickom skúšaní a SKP – 433/2011,

Helsinská deklarácia – platná verzia

Správna klinická prax - ICH E6

Vedecké usmernenia Európskej komisie – CT-1, CT-2, CT-3

Nariadenie vlády č. 120/2009 Z.z.

Dohovor o ľudských právach a biomedicíne, týkajúci sa biomedicínskeho výskumu - Oznámenie MZV SR o uzavretí medzinárodnej dohody č. 40/2005 Z.z. a 494/2007 Z. z.



Úlohy ŠÚKL v klinickom skúšaní

- Validácia žiadostí, námietky, schvaľovanie
- Nové centrá, zmeny, nové verzie, hlásenia
- Medzinárodná databanka – EudraCT
- SUSAR – databanka Eudravigilance
- Dohľad nad KS, možnosť pozastavenia, zrušenia
- Inšpekcia, preverovanie klinických údajov pri registrácii...
- *Inšpekcia SVP u výrobcov IMP*
- Medzinárodná spolupráca
- Poskytovanie informácií, metodické vedenie



§ 37 ods. (4)

- Štátny ústav na svojom webovom sídle zverejňuje **zoznam skúšajúcich s uvedením mena a priezviska a finančného ohodnotenia skúšajúceho**, pracoviska, skúšaných humánnych produktov a **skúšaných humánnych liekov**, dátumu začatia a dátumu skončenia klinického skúšania.



	A	B	C	D	E	F	
	Skúšajúci	Pracovisko	Skúšaný produkt	Začiatok klinického skúšania	Ukončenie klinického skúšania	Finančné ohodnotenie skúšajúceho	
1	prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.	Summit Clinical Research, s.r.o., Bárdošová 2/A, Oddelenie internej medicíny a klinickej farmakológie, 831 01 Bratislava	Danoprevir	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-004129-28, N
2	MUDr. Miloš Greguš	KM Management s.r.o., Špitálska 13, 950 01 Nitra	Levocarnitine propyl hydrochloride	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-004765-32, S'
3	MUDr. Ivan Bunganič	Gastro I. s.r.o., Puškinova 18, 080 01 Prešov	Levocarnitine propyl hydrochloride	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-004765-32, S'
4	MUDr. Branislav Valach	NovaMed spol. s.r.o., Bernolákova 10, 974 05 Banská Bystrica	Levocarnitine propyl hydrochloride	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-004765-32, S'
5	MUDr. Božena Pekárková	GEA s.r.o. Gastroenterologická ambulancia, Starohájska 2, 917 01 Trnava	Levocarnitine propyl hydrochloride	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-004765-32, S'
6	MUDr. Habib Narwan	ABAWI spol.s.r.o., Gastroenterologická ambulancia, Rezedová 5, 821 01 Bratislava	Levocarnitine propyl hydrochloride	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-004765-32, S'
7	MUDr. Ľudovít Lukáč	Univerzitná nemocnica Bratislava- Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava	Levocarnitine propyl hydrochloride	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-004765-32, S'
8	MUDr. Adrián Krátky	Neštátna gastroenterologická ambulancia, Záporožská 12, 851 01 Bratislava	Levocarnitine propyl hydrochloride	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-004765-32, S'
9	MUDr. Monika Grešíková	DFNsP, Limbová 1, Oddelenie laboratórnej medicíny, Pracovisko Hematológie a transfuziológie, 833 40 Bratislava	Dabigatran etexilate	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2009-013618-29, 1:
10	MUDr. Monika Biačková	Psychiatrická nemocnica Michalovce n.o., Strážany, 071 01 Michalovce	Lurasidone, SM-13496	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-000986-10, D
11	MUDr. Peter Korcsog	Všeobecná nemocnica Rimavská Sobota NaP n.o., Kraskova 1, Psychiatrické oddelenie, 979 12 Rimavská Sobota	Lurasidone, SM-13496	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-000986-10, D
12	MUDr. Juraj Mrázik	Psychiatrická ambulancia, Námestie A. Hlinku 28, 953 01 Zlaté Moravce	Lurasidone, SM-13496	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-000986-10, D
13	MUDr. Slávka Dubinská	UN L. Pasteura Košice, Rastislavova 43, II. Psychiatrická klinika, 041 90 Košice	Lu AA21004	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-001572-19, 1:
14	MUDr. Mária Haštová	Pro Mente Sana s.r.o. Palackého 21, 911 01	Lu AA21004	známe po ukončení	známe po ukončení	známe po ukončení	2011-001572-19, 1:

§39 Overovanie zhody skúšaných humánnych produktov a skúšaných humánnych liekov so správnou klinickou praxou a so správnou výrobnou praxou

- Inšpekcie pracovísk majúce vzťah ku KS
 - Pracoviská skúšajúceho
 - *Miesto výroby IMP*
 - Laboratóriá použité pri KS
 - Priestory, kde sa IMP uchováva
 - Priestory zadávateľa
- Správu z inšpekcie predloží zadávateľovi a na požiadanie aj EK



Nariadenie č. 536/2014*

a nové úlohy, ktoré prináša
pre Slovensko



Nariadenie Európskeho Parlamentu a Rady (EÚ) č. 536/2014 o klinickom skúšaní liekov na humánne použitie, ktorým sa zrušuje smernica 2001/20/ES (ďalej len „Nariadenie“)

Úradný vestník Európskej únie [online]. Nariadenie Európskeho Parlamentu a Rady (EÚ) č. 536/2014 o klinickom skúšaní liekov na humánne použitie, ktorým sa zrušuje smernica 2001/20/ES [cit.13-10-2014]: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_sk.pdf

Novinky z Nariadenia

- Elektronická žiadosť
- EÚ portál pre KS
- Nová terminológia
- Medzinárodná spolupráca
- Jediné stanovisko za členský štát
- Vymedzené oblasti, ktoré si môže členský štát upraviť
- Transparentnosť, publikovanie výsledkov



Terminológia

Teraz

- Skúšajúci
- Spoluskúšajúci
- Skúšaný produkt
- -
- Overovanie zhody
- Klinické skúšanie

- -
- -

Za chvíľu

- Hlavný skúšajúci
- Skúšajúci
- Povolený skúšaný liek
- Sprievodný liek
- Inšpekcia
- Klinická štúdia, ktorá je alebo nie je klinickým skúšaním

- Začatie/skončenie KS
- Bežná klinická prax



Oblasti klinického skúšania (ďalej len „KS“) – delegované na členské štáty

1. Preskúmanie **etickou komisiou** (rozsah, lehoty, postupy, záväznosť);
2. Požiadavky na **odbornú spôsobilosť** hlavného skúšajúceho a ostatných zdravotníckych pracovníkov;
3. Požiadavky na **pracoviská KS**;
4. Požiadavky na **ochranu účastníkov a informovaného súhlasu v osobitných skupinách účastníkov**;
5. Požiadavky na **jazykovú mutáciu jednotlivých dokumentov** ku KS;
6. **Archivácia zdravotných záznamov** účastníkov;
7. **Spôsob odvolania** sa pri zamietnutí KS;
8. **Prijatie nápravných opatrení** členským štátom;
9. **Spôsoby odškodnenia** účastníkov za prípadné poškodenie zdravia;
10. **Určenie jedného národného kontaktného miesta** pre KS;
11. **Poplatky** za činnosti stanovené v Nariadení;
12. **Osobitné požiadavky pre osobitné skupiny liekov**;
13. **Pravidlá pre sankcie** v prípade porušenia Nariadenia a opatrenia potrebné na **zabezpečenie ich vykonania**.



Úlohy súvisiace s Nariadením

- **Prijatie predpisov na vnútroštátnej úrovni:**
 - a) nastavujúcich proces schvaľovania, **vzťahy medzi kompetentnou autoritou a etickou komisiou**, prípadne inými príslušnými orgánmi zúčastňujúcimi sa schvaľovacieho procesu a **ich vzájomné postavenie/právomoci**;
 - b) nastavujúcich komunikačné kanály medzi orgánmi zúčastňujúcimi sa schvaľovacieho procesu (cestou 1 centrálnemu orgánu, alebo decentralizovane?) **tak, aby sme zabezpečili v EU portáli včasné finálne stanovisko** za Slovenskú republiku;
 - c) zrušujúcich/upravujúcich tie súčasné vnútroštátne normy, ktoré sú v rozpore s Nariadením.
 - d) poskytujúcich konkrétnemu štátnemu predstaviteľovi právomoc určiť stáleho reprezentanta za daný členský štát, ktorý bude zodpovedný za ďalšie delegovanie práv a prístupov v danom štáte na EU portál;

- Predpokladaný začiatok uplatňovania Nariadenia v priebehu marca 2017 (predpoklad EMA)
 - najneskôr v tom čase je potrebné mať **nielen pripravenú, ale aj schválenú takú právnu úpravu**, ktorá bude umožňovať paralelné schvaľovanie podľa súčasných požiadaviek alebo podľa nového nariadenia (a to až do r. 2019, odkedy sa bude uplatňovať už iba proces schvaľovania upravený nariadením).



Užitočné zdroje informácií

- Eudralex vol. 10
- www.sukl.sk časť klinické skúšanie
- EU Clinical Trials Register



FARMAKOVIGILANCIA



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



Prečo potrebujeme farmakovigilanciu?

- Lieky môžu aj pomáhať aj škodiť
- Informácie o liekoch sa časom rozširujú
- Sú potrebné presné podmienky a návody na použitie lieku
- Nie je možné ich stanoviť raz a navždy
- Liek podlieha zmenám v zložení
- Dopĺňujú sa poznatky o liečive



Význam farmakovigilancie rastie

- Liekové poškodenia neubúdajú
- Lieky sa zneužívajú, falšujú, chybné používajú atď.
- Nové lieky vyžadujú špeciálne požiadavky
- Nové postupy v registrácii liekov
- Mení sa postoj verejnosti k liekom



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



Legislatíva

- Novela zákona č. **244/2012 Z.z** , ktorá mení a dopĺňa zákon č. 362/2011 Z.z
- Vykonávacie nariadenie **520/2012**
- Moduly Správnej farmakovigilačnej praxe



Najdôležitejšie zmeny 2012

Spoločenstvo

- PRAC
- PSUR repozitóriium
- Zmena spôsobu hlásenia ICSR
- Čierny trojuholník
- RMP
- Register PAS štúdií
- Moduly Správnej farmakovigilačnej praxe

Národná úroveň

- def. NUL a podobne
- Povinnosť systémov farmakovigilancie
- Povinnosť kvalifikovanej osoby
- Audity a Inšpekcie
- PAS štúdie



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

údaje



Účastníci farmakovigilancie

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

aj

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



Povinnosti držiteľa

Držiteľ registrácie humánneho lieku

- a. vedie a na požiadanie sprístupní **hlavnú zložku systému** dohľadu nad bezpečnosťou humánnych liekov,
 - b. zavedie, spravuje a prevádzkuje **system 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.



Úlohy ŠÚKL

Na SK

- Spracovanie NUL
- Posúdenie NUL
- Posúdenie systému farmakovigilancie a Inšpekcie GVP
- Posúdenie RMP
- DHPC
- Edukačné materiály
- PAS štúdie

V Rámci EU

- PRAC
- Posudky – PSUSA
- Posúdenie signálov
- Zapájanie sa do ďalších možných aktivít



Podozrenie na nežiaduci účinok

- Reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nechcená (bez ohľadu na dávku a indikáciu)
- Na rozdiel od nežiaducej udalosti sa predpokladá kauzálny vzťah s liekom
- U liekov s čiernym trojuholníkom sa majú hlásiť všetky podozrenia na NÚ



Podozrenie na nežiaduci účinok

- Zdroje hlásení
 - Spontánne od pacientov a ZP
 - Literárne hlásenia
 - Z organizovaných zberov údajov
- Závažné (15 dní) a nezávažné (90 dní)



Spôsob zasielania hlásení

- Pošta
- Email neziaduce.ucinky@sukl.sk
- Telefón: 02 507 01 206
- Webový formulár





- [o HLAVNÁ STRÁNKA](#)
- [o HLÁSENIE PACIENTA](#)
- [o HLÁSENIE LEKÁRA](#)
- [o INFORMÁCIA O POSTUPE](#)

e-mail: eskadra@sukl.sk

[English version](#)

HLÁSENIE PODOZRENIA NA NEŽIADUCI ÚČINOK LIEKU

Formulár hlásenia

Verzia pre zdravotníckeho pracovníka

* Označené položky musia byť vyplnené

Primárny zdroj hlásenia

Identifikácia krajiny základného zdroja hlásenia *	<input type="text" value="SK"/>	Ulica a číslo	<input type="text"/>
Titul	<input type="text"/>	PSČ Mesto *	<input type="text"/>
Meno	<input type="text"/>		
Príezvisko *	<input type="text"/>		
Telefón	<input type="text"/>		
email	<input type="text"/>		

Pacient

Iniciály pacienta *	<input type="text"/>	Hmotnosť [kg]	<input type="text"/>
Dátum narodenia *	<input type="text" value="RRRRMMDD"/>	Výška [cm]	<input type="text"/>
		Pohlavie	<input type="text"/>

Reakcia (Pridať ďalšiu reakciu)

Reakcia/udalosť *	<input type="text"/>	Výsledok reakcie/udalosti	<input type="text"/>
Začiatok reakcie/udalosti (dátum)	<input type="text"/>	Skončenie reakcie/udalosti (dátum)	<input type="text"/>

Závažný účinok - označte ak sa vyskytla daná možnosť

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> účinok spôsobujúci úmrtie | <input type="checkbox"/> zdravotné postihnutie/porucha funkcie |
| <input type="checkbox"/> život ohrožujúci účinok | <input type="checkbox"/> Vrodená odchýlka/znetvorenie |
| <input type="checkbox"/> účinok vedúci k hospitalizácii alebo jej predĺženiu | <input type="checkbox"/> iný medicínsky významný stav |

Liek (Pridať ďalší liek)

Charakter lieku	<input type="text"/>	Lieková forma	<input type="text"/>
Vlastný názov lieku *	<input type="text"/>	Začiatok užívania	<input type="text"/>
Názov účinnej látky	<input type="text"/>	Dátum posledného podania	<input type="text"/>
Číslo šarže (č.š / Lot)	<input type="text"/>	Činnosť vykonaná s liekom (čo sa urobilo s liekom?)	<input type="text"/>
Dávka (jednotka)	<input type="text"/>	Objavila sa reakcia po opakovanom podaní?	<input type="text"/>
Dávkovanie lieku (text)	<input type="text"/>		
Indikácia / na čo sa liek použil	<input type="text"/>		

Stručný opis prípadu

Hlavný súbor systému farmakovigilancie

- Podrobný opis systému farmakovigilancie, ktorý využíva držiteľ registrácie lieku, pre jeden alebo viac registrovaných liekov
- Pripravuje kvalifikovaná osoba pre farmakovigilanciu
- Musí byť registrovaný v EMA
- Dostupný na vyžiadanie a pri inšpekciách



Inšpekcie systému farmakovigilancie

CIEĽ

- **Kontrola** dodržiavania požiadaviek zákona pre farmakovigilanciu liekov a Správnu farmakovigilančnú prax
- Zistenie, či držiteľ má k dispozícii **postupy, personálne a systémové podmienky** na dodržiavanie požiadaviek zákona pre oblasť farmakovigilancie
- Či údaje uvedené v **PSMF** sú pravdivé a adekvátne.
- Zachytenie, zaznamenanie a upozornenie na nedostatky, ktoré by mohli viesť k ohrozeniu verejného zdravia.
- Následná kontrola odstránenia zistených nedostatkov z predchádzajúcej inšpekcie.



Výbor pre hodnotenie rizík liekov - PRAC

- Vedecký výbor pre posúdenie
 - referálov
 - signálov
 - RMP – plánov riadenia rizík
 - PSUR – Periodický rozbor bezpečnosti
 - Poregistračných štúdií bezpečnosti
- Védie EURD list
- Určuje lieky s čiernym trojuholníkom



Plán riadenia rizík (RMP)

- Popis známych a potenciálnych rizík a chýbajúcich informácií o lieku
- Popis aktivít na zníženie rizík:
 - Rutinná farmakovigilancia
 - Informácie pre zdravotníckych pracovníkov (SmPC)
 - Informácie pre používateľa (PIL) a obal
 - Veľkosť balenia a spôsob výdaja
 - Nadstavbová farmakovigilancia
 - Edukačné aktivity
 - Poregistračné štúdie bezpečnosti



PSUR – periodický rozbor bezpečnosti lieku

- Povinnosť držiteľa v pravidelných intervaloch hodnotiť všetky dostupné informácie o lieku a pripraviť správu z tohto hodnotenia
- Stanovené intervaly (0,5-1-3 roky)
- EURD list pre lieky vo viacerých štátoch – môže stanoviť aj dlhšie intervaly
- Čisto národný liek



SIGNÁL:

- Informácia pochádzajúca z jedného alebo viacerých zdrojov vrátane pozorovaní a experimentov, ktorá predpokladá **nový potenciálne kauzálny vzťah** medzi intervenciou a udalosťou alebo novým aspekt známeho vzťahu alebo niekoľkými súvisiacimi udalosťami, bez ohľadu na to či sú nežiaduce alebo prínosné, ktorá je považovaná za dostatočne pravdepodobnú, aby sa preverila.
- Pre účely monitorovania údajov v databáze EudraVigilance sa používajú iba signály súvisiace s **nežiaducim účinkom**

Nová kauzálna súvislosť

ALEBO

Nové informácie o známom NUL



Zmena známeho rizika

DHPC-Priama komunikácia so zdravotníckym pracovníkom

- Oznámenie dôležitej informácie o lieku
 - Nové kontraindikácie, zmeny dávkovania, upozornenia na spôsob použitia atď.
- Zasiela ich držiteľ priamo ZP
- Sú vyžadované v rámci niektorej procedúry (môže aj ŠÚKL)
- Text musí byť schválený
- ŠÚKL ich zverejňuje na stránke



PAS štúdie

- Nariadené agentúrou
- Z iniciatívy zadávateľa
- Majú byť uvedené v RMP
- Schvaľuje ich PRAC alebo národná agentúra
- Evidencia v databanke PAS štúdií



Poregistračné štúdie bezpečnosti lieku

- Kvantifikácia potenciálnych alebo identifikovaných rizík, napr. charakterizovanie frekvenciu výskytu, výpočet pomeru alebo rozdielu frekvencií výskytu v porovnaní s neexponovanou populáciou alebo populáciou vystavenou inému lieku alebo skupine liekov, výskum rizikových faktorov a modifikátorov účinku.
- Zistenie rizika lieku v populáciách pacientov, pre ktoré informácie o bezpečnosti alebo rizikách sú obmedzené alebo chýbajú, napr. tehotné, špecifické vekové skupiny, pacienti s poškodením obličiek alebo pečene.
- Poskytnutie dôkazu o neprítomnosti rizika.
- Posúdenie charakteristík používania lieku, ktoré dopĺňajú poznatky o bezpečnosti lieku (napr. indikácie, dávkovanie, súčasné užívanie viacerých liekov, chyby v podaní).
- Meranie efektívnosti aktivít na minimalizácie rizík.



Hlavné výstupy farmakovigilancie

- Podklady pre registráciu lieku alebo predĺženie registrácie
- Zmeny v registrácii
- Zmeny v informáciách o lieku
- RMP – Plán riadenia rizík
- DHPC – Priama komunikácia so ZP
- Schválené protokoly PAS štúdií



Otázky?

ĎAKUJEM ZA POZORNOSŤ

