

## Biuletyn leków nr 4/2012

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**P**roponujemy w tym biuletynie dwa tematy – pierwszy to odpowiedzi na najczęściej zadawane w ostatnich miesiącach pytania.

Znaleźliśmy się w niewdzięcznej sytuacji, gdy nadchodząca „fala rerejestracji” nałożyła się na opóźnienie w transpozycji Dyrektywy 84/2010 do polskiego porządku prawnego. Brak jest także części modułów wytycznych Guidelines on Pharmacovigilance Good Practices - niestety głównie tych, które dotyczą nowych zagadnień. Na ma tym samym szczegółowych praktycznych wskazówek odnoszących się do wielu nowych obowiązków podmiotów odpowiedzialnych i agencji rejestracyjnych.

Część nowych przepisów zaczęła obowiązywać, ponieważ wynikają one z Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1235/2010 z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniającego – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych u ludzi – rozporządzenie (WE) nr 726/2004 ustanawiające procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków i rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej oraz Rozporządzenia Wykonawczego Komisji 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r. w sprawie działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o których mowa

w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady i w dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, które nie wymagały wprowadzenia do polskich aktów prawnych.

Zawsze najtrudniejszy jest okres przejściowy między dotychczas obowiązującymi a nowo wprowadzanymi zasadami. Tak jak Państwo, także my szukamy odpowiedzi na szereg pytań i uczciwie przyznajemy, że na część nie znamy odpowiedzi.

Te wątpliwości, które udało nam się rozwikłać zebraliśmy w listę pytań i odpowiedzi. Część z nich to i odpowiedzi na pytania, które zadały konkretne podmioty odpowiedzialne. Z tych odpowiedzi usunęliśmy dane, świadczące o tym, do jakich firm zostały skierowane.

Mamy nadzieję, że ten materiał pomoże części z Państwa w rozwiązaniu własnych problemów przygotowania dokumentacji odnoszącej się do bezpieczeństwa produktów leczniczych.

Drugi temat to podsumowanie danych z zeszłego roku dotyczących zgłoszeń pojedynczych przypadków. Liczba zgłoszeń znacząco wzrosła. Spodziewamy się, że będzie to tendencja stała, zwłaszcza po nadaniu pacjentom prawa do bezpośredniego przekazywania informacji o doświadczanych działaniach niepożądanych.

Otwarte pozostaje pytanie, w jaki sposób wpłynie to na cały system nadzoru, jakość naszej pracy, a przede wszystkim realizację jej celu.

### Odpowiedzi na najczęściej zadawane w ostatnich miesiącach pytania

#### Okresowe raporty o bezpieczeństwie- Periodic Safety Update Report (PSUR) / Uzupełnienie do przeglądu klinicznego - Addendum to Clinical Overview

W związku z opublikowaniem na stronie EMA listy EURD (1 października 2012 r.) bardzo proszę o pomoc w prawidłowej interpretacji następujących kwestii:

Zgodnie z informacją podaną na stronie EMA lista wejdzie w życie 1 kwietnia 2013 r.. Czy w związku z tym, dla produktów zarejestrowanych jako leki o ugruntowanym zastosowaniu medycznym (WEU-

well established use), dla których DLP, według dotąd obowiązującej listy (sprzed 1 października 2012) upływa np. w styczniu 2013 r. należy opracować PSUR, czy nie - jeżeli brać pod uwagę kategorię WEU oraz brak wymogu składania raportu w opublikowanej ostatnio liście EURD?

Produkty zarejestrowane jako produkty z substancją o ugruntowanym zastosowaniu medycznym są zwolnione na mocy dyrektywy 2010/84/UE z obowiązku składania PSUR. Ponieważ od zwolnienia ze składania PSUR mogą być wyjątki - lista EURD może posłużyć do sprawdzenia, czy pomimo tej kategorii – trzeba byłoby składać PSUR

Jak należy postąpić, jeżeli dana kombinacja substancji, zarejestrowana w postaci produktu WEU nie występuje na liście EURD?

Nawet jeżeli nie ma substancji czy kombinacji substancji na liście, a taki lek prosty czy złożony ma przyznaną kategorię WEU, to nie trzeba składać PSUR.

Czy Urząd, po wejściu w życie nowelizacji ustawy Prawo farmaceutyczne będzie akceptował PSURy w formacie Periodic Benefit Risk Evaluation Reports (PBRERs)?

Stary format dla PSUR obowiązywał do 10 stycznia 2013 r. Od tej daty skończył się okres przejściowy i obowiązuje nowy format dokumentu, zgodny z rozporządzeniem wykonawczym Komisji Europejskiej Nr 520/2012.

Zgodnie z nowym szablonem PSUR omawianym w module VII GVP dane dotyczące ekspozycji na lek są tam bardzo mocno rozbudowane (ekspozycja z różnicowaniem na płeć, wskazanie itp.) Czy jeżeli podmiot odpowiedzialny nie dysponuje tak dokładnymi danymi można o tym wprost napisać w PSUR? Jaka jest interpretacja zdania zawartego w module VII B.5.5 section „Estimated exposure and use patterns”- „PSURs shall provide an accurate estimate of the population exposed to the medicinal product, including all data relating to the volume of sales and volume of prescriptions.” Czy powyższe oznacza, że trzeba wykazać również ilość zrealizowanych recept na dany produkt leczniczy? Czy można to ewentualnie rozumieć jako ogólną, całościową sprzedaż produktu?

Rzeczywiście dane o ekspozycji na lek w nowym formacie PSUR są rozbudowane. Jeżeli nie ma takich danych, to trzeba napisać, że ich brak. Chodzi o to by dążyć do zebrania takich danych. Podobnie jeżeli chodzi o sprzedaż/ilość wypisanych recept – trzeba podać najbardziej dokładne, dostępne dane.

Po wprowadzeniu nowelizacji ustawy Prawo farmaceutyczne dla leków generycznych (jako zasada ogólna) nie będzie obowiązku przygotowywania raportów okresowych. Czy będzie obowiązek składania raportów PSUR dla generycznego leku X, skoro określono dla niego 5 - letni okres składania raportów okresowych zgodnie z unijną datą referencyjną?

Ustalenia opisane w liście EURD są nadrzędne w stosunku do poprzednich ustaleń. W związku z tym, jeżeli dla produktów generycznych leku X nałożono obowiązek przygotowywania PSUR, to trzeba się do niego dostosować i uwzględnić ramy czasowe podane na liście.

Podmiot odpowiedzialny jest w trakcie kompletowania dokumentacji reregistracyjnej. Jaki PSUR należy złożyć wraz z wnioskiem o przedłużenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu?

Czy Addendum to Clinical Overview powinno obejmować okres od poprzedniej reregistracji, czy też inny zakres czasowy?

Poprzez jednolitą dokumentację dotyczącą bezpieczeństwa, którą należy złożyć z wnioskiem o reregistrację rozumie się:

- raporty PSUR dla produktów, dla których obowiązuje ich przygotowywanie,

- addendum to clinical overview – w sytuacji gdy produkt jest zwolniony ze składania raportu PSUR.

Addendum to clinical overview powinno zawierać opinię eksperta klinicznego (clinical expert statement z życiorysem eksperta).

Okres objęty dokumentami powinien wynieść 5 lat, czyli okres od jednej do drugiej reregistracji czy od rejestracji do reregistracji. W praktyce są to 4 lata i 4 miesiące lub 4 lata i 1 miesiąc, bo trzeba odliczyć 6 miesięcy - zgodnie z dotychczasowym prawem lub 9 miesięcy zgodnie ze znowelizowanym prawem na złożenie wniosku oraz czas na przygotowanie dokumentów (60/70 dni).

Czy składając obecnie (do nowelizacji ustawy Prawo farmaceutycznego) dokumenty dotyczące bezpieczeństwa do reregistracji można w dalszym ciągu składać addendum to PSUR i raporty eksperta czy należy już składać wyłącznie addendum to clinical overview, biorąc pod uwagę, że od 10 stycznia 2013 r. zmienił się format samych raportów okresowych PSUR?

Zgodnie z rozporządzeniem 520/2012 należy od 10 stycznia składać dokumenty w nowym formacie. Rozporządzenie wykonawcze Komisji Europejskiej nie wymaga transpozycji do polskiego prawa i obowiązuje „na wprost”.

Obecne polskie przepisy wymieniają PSUR jako obowiązkowy dokument składany przy okazji reregistracji. Sytuacja byłaby w pełni jednoznaczna po transpozycji Dyrektywy 84/2010 do polskiego prawa.

Jeżeli chodzi o stronę merytoryczną, to zasadniczo addendum to clinical overview zawiera elementy, które do tej pory były analizowane w PSUR, tyle, że bardziej szczegółowo traktowane są zagadnienia oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Biorąc pod uwagę opublikowaną listę EURD (1.10.2012 r.) i komunikat EMA, że lista obowiązuje od 1.04.2013 r. i że unieważnia terminy składania PSUR zgodnie z Art. 107 c(2) Dyrektywy 2010/84/EU oraz, że podmiot odpowiedzialny ma obowiązek składać PSURy do Agencji zgodnie z datami opublikowanymi na liście proszę o potwierdzenie, że dla

produktów, które nie mają warunku dotyczącego terminarza składania PSURu wpisanego do pozwolenia – obowiązuje terminarz opisany na liście EURD?

Zgodnie z zapisami i wytycznymi zawartymi w pyta- niach i odpowiedziach, a także w piśmie przewodnim do listy EURD, PSURy od 1 kwietnia 2013 należy skła- dać zgodnie z kalendarzem opisanym na liście EURD.

Do tego czasu, jeżeli PSUR dotyczy leku oryginalnego należy go składać według dotychczasowego cyklu.

Jeżeli dla danego produktu zdjęto obowiązek opracowywania PSUR ( np.leki odtwórcze, leki o ugrunto- wanym zastosowaniu medycznym) - to PSURów nie musi się już opracowywać, chyba, że z listy EURD wynika takie zalecenie, aby takie dokumenty przed- stawiać. Dla produktów zwolnionych z opracowywa- nia PSUR, ostatni taki dokument powinien obejmować datę co najmniej do maja 2012 r. Wynika to z faktu, że zgodnie z dotychczasowymi przepisami czas na napi- sanie i złożenie dokumentu określono na 60 dni - czyli do lipca 2012, gdy weszła w życie Dyrektywa.

[Czy aby dostosować kalendarz przygotowywania PSUR do opisanego na liście EURD dla poszczegól- nych produktów podmiot odpowiedzialny zobowią- zany jest złożyć wniosek o zmianę?](#)

[Czy dla produktów będących przedmiotem oceny w pro- cedurze PSUR WorkSharing także trzeba składać zmianę?](#)

Zmiany kalendarza PSUR składa się zmianą, jeżeli pozwolenie zawierało informację o kalendarzu skła- dania PSUR. Jeżeli nie jest to zapisane w pozwoleniu, to nie trzeba składać wniosku o zmianę. Daty określone w PSUR Work Sharing nie zawsze pokrywają się z datami określonymi na liście EURD. W przypadku dostosowania się do daty PSUR Worksharing nie trze- ba było składać wniosku o zmianę. Procedura PSUR Worksharing zostanie zastąpiona wspólną oceną PSUR, wykonywaną przez komitet naukowy PRAC.

[Czy raport okresowy i raporty zbiorcze powstające dla celów obecnej rerejestracji obejmujące dane do 31.12.2012 r lub 31.01.2013 r. mogą być składane w do- tychczasowym formacie, czy muszą być przedstawione zgodnie z nowym schematem, opisanym module VII Guideline on Good Pharmacovigilance Practices?](#)

Od 10 stycznia 2013 r. raporty PSUR powinny być skła- dane w nowym formacie – zgodnym z rozporządzeniem wykonawczym Komisji Europejskiej nr 520/2012.

Jeżeli chodzi o dokumentację rerejestracyjną, to główną rolę powinno odgrywać opracowanie Adden- dum to Clinical Overview.

Z wytycznej CMDh dotyczącej rerejestracji wynika, że zakres Addendum to clinical overview ma objąć dane od wydania pozwolenia lub przedłużenia po- zwolenia do 90 dnia poprzedzającego datę złożenia dokumentacji rerejestracyjnej, co na przykładzie wy- glądałoby następująco:

- ostatnie przedłużenie pozwolenia wydano 16.12.2008 (pozwolenie ważne do 15.12.2013 r.)
- planowana data złożenia dokumentacji rerejstra- cyjnej to 14.03.2013 r.
- zakres addendum to clinical overview to 16.12.2008 - 15.12.2012.

Czy zakres addendum mógłby być nieco dłuższy i przykładowo mógłby obejmować dane do 70 dnia poprzedzającego planowane złożenie dokumentacji rerejestracyjnej? Odwołując się do przytoczonego przykładu, zakres Addendum zmieniłby się nastę- pująco: 16.12.2008-04.01.2013 r.? Czy kwestia ta podlega ścisłej regulacji przepisami, czy możliwe są niewielkie zmiany i wprowadzenie ich może zależeć od wewnętrznych procedur firmy?

Wytyczne to tzw. „miękkie prawo traktowane” jako spisane zasady najlepszej praktyki postępowania. Wygląda zatem, że przygotowanie dokumentu nieco dłuższego nie budzi zastrzeżeń

## **Zgłoszenia pojedynczych przypadków niepożądanych działań leków**

[Czy w Polsce są sformułowane wymagania odno- śnie składania zgłoszeń o działaniach niepożądanych w okresie od złożenia wniosku o dopuszczenie do ob- rotu do otrzymania pozwolenia?](#)

Jest to tzw. zgłaszanie niepożądanych działań leków w sytuacjach szczególnych. By poznać szczegóły na- leży zapoznać się z modułem VI wytycznych Good Pharmacovigilance Practice, rozdział VI C.2.2.7. Period between the submission of the marketing authorisation and the granting of the marketing au- thorization. Wskazówki opisane w tej sekcji trzeba interpretować w połączeniu z informacjami z sekcji “Emerging safety issue.

Generalnie najważniejsze jest przekazanie informa- cji, które wpływają na ocenę stosunku korzyści do ryzyka rejestrowanego produktu

[Czy w przypadku leków onkologicznych lub leków przeciwbólowych stosowanych jako terapia wspoma- gająca w onkologii należy zgłaszać przypadki braku skuteczności leku jak działania niepożądane?](#)

W przypadku leków onkologicznych i przeciwbólowych stosowanych w onkologii nie ma konieczności zgłaszania w postaci pojedynczych zgłoszeń przypadków braku skuteczności. Zgłaszanie takie jest konieczne w sytuacji gdy częstość przypadków braku skuteczności jest większa od spodziewanej i obserwowanej w praktyce klinicznej.

Decyzja dotycząca zasadności zgłoszenia braku skuteczności leku powinna być oparta na dokładnej ocenie danego przypadku, w tym stanu chorego, zaawansowania choroby itd.

#### Jak należy taktować zgłoszenia badań prerejestracyjnych?

Zgłoszenia te podlegają takim samym prawom jak zgłoszenia z monitorowania spontanicznego. W opisie powinna znajdować się adnotacja, że jest to zgłoszenie zebrane w ramach badania.

Zalecane jest informowanie Urzędu o prowadzeniu badania. Wówczas wiadomo, że zwiększona liczba zgłoszeń wynika z intensywnego zbierania danych.

Dla ułatwienia zamieszczamy poniżej tabelę, dotyczącą zasad przekazywania pojedynczych przypadków działań niepożądanych

Procedura rejestracji	Centralna Wzajemnego uznania / zdecentralizowana Narodowa	
	do URPL	do EMA
	ciężkie z Polski (15 dni)	nie
ciężkie spoza UE (15 dni)	nie	tak
nie-ciężkie z Polski (90 dni)	tak	nie

### Plan zarządzania ryzykiem- Risk Management Plan (RMP)

Czy opracowując plan zarządzania ryzykiem dla potrzeb rejestracji dla produktu generycznego lub WEU należy przygotować ten dokument w zakresie zgodnym z wytycznymi GVP, stosując tabelę wymagań dla wymienionych tam nowych typów wniosków? Czy też dla RMP w dokumentacji rejestracyjnej (np. w procedurze narodowej) istnieją odrębne wymagania co do zakresu opracowania RMP?

W toku procesu rerejestracji nie ma konieczności uzupełniania dokumentacji o RMP ( w Dyrektywie 84/2010 leki zarejestrowane przed 21 lipca 2012 r. są wyłączone z tego obowiązku- chyba, że agencja rejestracyjna zaleci opracowanie RMP, lub obowiązek ten był już dawniej nałożony np. z tego powodu, że obowiązywał też dla leku oryginalnego .

Niezależnie od procedury - zawartość i format RMP jest taki sam dla wszystkich leków, jedynie dla pewnych kategorii produktów określone moduły nie muszą być przygotowywane. Jest to dokładnie przedstawione w wytycznych GVP w zestawieniu tabelarycznym.

Reasumując, jeżeli do tej pory nie był nałożony obowiązek przygotowywania RMP, to nie trzeba go przygotowywać na potrzeby rerejestracji.

W związku z planowaną rejestracją nowych produktów leczniczych, generycznych zawierającego lek X. czy w celu opracowania modułu 1.8.2 (RMP), a w szczególności części III i IV, które zgodnie z zaleceniem EMA (Guidance on format of the risk management plan-RMP in the EU for Generics) opracowania te są niezbędne jedynie, jeżeli lek referencyjny posiada zalecenia dotyczące RMP. Zwracam się do URPL z pytaniem czy dla leku X sformułowano zalecenia dotyczące RMP. Jeżeli nie, to czy części III i IV mogą zostać wypełnione adnotacją „not need” oraz kilkuzdaniowym wyjaśnieniem np. tak jak w załączniku?

RMP dla leku X może zawierać zaproponowane powyżej zapisy, ponieważ dla leku oryginalnego nie ma specjalnych wskazówek i wymagań odnośnie monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

### Pełny opis systemu monitorowania - Pharmacovigilance System Master File - (Pharmacovigilance System Master File - PSMF)

Podmiot przygotowuje dokumentację rerejestracyjną (w procedurze narodowej), opracowując ją wg nowego formatu. Obecnie istniejący Detailed Description Pharmacovigilance System (DDPS) został oceniony przez URPL w przeszłości w procesie rerejestracji innego produktu leczniczego w procedurze narodowej. Czy niezłożenie teraz w dokumentacji rejestracyjnej PSMF będzie skutkowało w przyszłości koniecznością jego złożenia jako zmiany typu II, czy też będzie potraktowane jako aktualizacja ocenionego już DDPS (zmiana IB)?

PSMF nie należy dołączać do dokumentacji. Przedstawienie w dokumentacji w nowym formacie – czyli przejście na streszczenie opisu systemu PhV oznacza, że podmiot odpowiedzialny opracował PSMF i ma go w swojej siedzibie (może go udostępnić na prośbę URPL w ciągu 7 dni). Jest to wystarczające.

Nie należy traktować PSMF jako wymiany DDPS



(w kategoriach rejestracyjnych jako elementu dokumentacji). Zmianą będzie przejście z opisu systemu DDPS ma streszczenie – będzie to prawdopodobnie zmiana IA<sub>IN</sub> (o ile przed 21 lipca 2015 roku produkt nie przejdzie procesu rerejestracji).

### Uczestnictwo w systemie Eudravigilance

W dokumencie EMA, Polska jest wymieniona jako kraj wymagający składania wszystkich nie-ciężkich zgłoszeń o działaniach niepożądanych. Czy tak jest w istocie?

W okresie przejściowym, to jest do czasu ogłoszenia pełnej funkcjonalności europejskiej bazy EudraVigilance uzgodniono, że nieciężkie raporty będą wysyłane wyłącznie do URPL. Takie są także proponowane zapisy w projekcie zmian do ustawy Prawo farmaceutyczne). W komunikacie Prezesa Urzędu z października 2012 r. też jest informacja na temat zgłaszania przypadków z terenu Polski.

Wprowadzając do XEVMPD produkty powstaje problem w przypadku niektórych leków roślinnych (zwłaszcza w przypadku prostych produktów takich jak liść mięty czy nasienie lnu) gdy nie mają one kodu ATC. Jak można sobie poradzić w takiej sytuacji - pole ATC jest obowiązkowe i nie można go pominać przy wypełnianiu raportu

Jeżeli takie produkty były rejestrowane jako tradycyjne produkty roślinne to zgodnie z komunikatem EMA nie trzeba ich wpisywać. Wg Dyrektywy podlegają uproszczonej procedurze rejestracji.

### Osoba odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem (QPPV)

Podmiot odpowiedzialny przygotowuje się do zmiany osoby odpowiedzialnej w procedurze IA<sub>IN</sub> (zmiana C.I.9.a) - zmiany dotyczące istniejącego systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania zgodnie z DDPS a) zmiana osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania).

Czy zmiana QPPV w opisie systemu PhV może zostać przeprowadzona jako zmiana w DDPS, czy wymagane będzie jednoczesne przejście z DDPS na nowy format opisu systemu PhV tzw. PSMF?

Streszczenie jako element dokumentacji oraz PSMF jako dokument udostępniany na życzenie należy wprowadzić albo przy rerejestracji albo do 21 lipca 2015 roku - w zależności od tego, która z tych okoliczności zaistnieje wcześniej

We wniosku zmianowym podmiot odpowiedzialny chce zgłosić jedną osobę. Czy w przypadku złożenia zmiany C.I.9.a – zmiana w DDPS, w składanej nowej wersji DDPS można wprowadzić w opisie (w aneksie) DDPS nową listę zastępców QPPV?

W takiej sytuacji byłyby to dwie zmiany – zmiana osoby odpowiedzialnej i zmiana procedury zastępstwa

W DDPS 1.8.1 są wskazane osoby z firmy zewnętrznej, świadczącej podmiotowi usługi w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoopacji jako tzw. „third party services provider”, który zapewnia wypełnienie obowiązków nałożonych na QPPV i jego zastępcę. Czy wprowadzenie informacji o zastępcach QPPV – przy okazji zmiany QPPV- do DDPS będzie związane z potrzebą złożenia dodatkowej zmiany w DDPS, czy może jeszcze dodatkowego opisu zadań dla tych osób?

Zmianie podlega cała procedura zastępstwa, która musi znaleźć odzwierciedlenie w opisie systemu.

Podmiot odpowiedzialny posiada dla kilku produktów zatwierdzone streszczenie opisu systemu (PPS), w ramach zmiany porejestracyjnej lub w ramach przedłużenia pozwolenia. Obecnie zmieniły się dane kontaktowe tj. telefon i adres QPPV. Czy taka sytuacja wymaga złożenia wniosku o zmianę do Urzędu?

Od 2 maja 2012 r. w odniesieniu o produktach zarejestrowanych narodowo obowiązuje Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 30 kwietnia 2012 r. w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego. Rozporządzenie to w załączniku nr 2 w części C.I.9 kwalifikuje zmianę w podpunkcie b: ”zmiana danych teleadresowych osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania”. W związku z powyższym zmiana polegająca na zmianie danych kontaktowych QPPV powinna zostać zgłoszona trybem zmiany porejestracyjnej zgodnie z w.w. Rozporządzeniem.

Przytoczony przepis odnosi się do dokumentu DDPS – szczegółowego opisu systemu monitorowania działań niepożądanych, ale trzeba go odnieść także do streszczenia.

Nawet gdyby chcieć pójść z duchem czasu i realizować nowe wytyczne, to do tej pory nie zmieniono klasyfikacji zmian porejestracyjnych – i w dalszym ciągu w przypadku zmiany osoby odpowiedzialnej jest wymagane złożenie wniosku o zmianę (jeżeli dotyczy to produktów, dla których przygotowano pełny opis systemu, a w dokumentacji załączono jego streszczenie,

to składa się sam wniosek. Klasyfikacja jest taka sama jak do tej pory - czyli jest to zmiana IA<sub>IN</sub>.

#### Jakie kwalifikacje powinna mieć osoba zastępująca QPPV?

Kwestia ta nie została szczegółowo opisana w przepisach. Wydaje się jednak, że osoba taka powinna posiadać analogiczne kwalifikacje, jak osoba, którą zastępuje.

#### Jakie doświadczenie powinna mieć osoba zatrudniana jako QPPV?

Pracodawca powinien zdefiniować jakiego rodzaju doświadczenie powinna posiadać osoba odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Zależy to m.in. od portfolio firmy, ewentualnego sprofilowania asortymentu (np. wyłączenie leki onkologiczne lub tylko preparaty roślinne), wielkości firmy, zakresu obowiązków zatrudnianej osoby, możliwości zapewnienia jej wsparcia merytorycznego itd.

#### Czy QPPV musi być zatrudniony w ramach umowy o pracę?

Zgodnie z obowiązującym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 17 lutego 2003 r. - tak

W projekcie nowelizacji ustawy Prawo farmaceutyczne nie ma takiego wymogu. Zaproponowano zapis o umowie nie precyzując jej rodzaju.

#### Czy QPPV musi mieć wykształcenie medyczne?

Zgodnie z obowiązującym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 17 lutego 2003 r. - tak.

Jednak w rozporządzeniu wykonawczym Komisji Europejskiej nr 520/2012 r. jest zapis identyczny z tym, który widniał w wytycznych europejskich, że jeżeli QPPV nie posiada wykształcenia medycznego, to musi mieć zapewniony 24 godzinny kontakt do osoby z takim wykształceniem. W związku z tym, że rozporządzenie powyższe obowiązuje bez transpozycji do polskiego prawa, to należy brać pod uwagę zapisy zawarte w tym akcie prawnym.

#### Jak długo po wygaśnięciu rejestracji podmiot odpowiedzialny ma obowiązek przygotowywać raporty okresowe i zgłaszać pojedyncze przypadki działań niepożądanych?

#### Jak długo trzeba przeglądać piśmiennictwo fachowe w celu wyszukiwania informacji o przypadkach?

Produktu nie ma na rynku.

Z dniem wygaśnięcia pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu wygasa obowiązek przygotowywania raportu okresowego o bezpieczeństwie.

Nie ma również obowiązku szukania w aktywny sposób informacji w piśmiennictwie fachowym.

Jeżeli żadnego z produktów leczniczych nie ma na rynku, to nie powinno być też zgłoszeń o działaniach

niepożądanych związanych ze stosowaniem tych leków. Tym samym nie należałoby spodziewać się zgłoszeń podlegających zgłaszaniu w systemie Eudravigilance.

Jeżeli jednak leki te byłyby do niedawna w obrocie, to należy sprawdzić kiedy kończy się data ważności sprzedanych produktów, do tego czasu zbierać działania niepożądane i przekazywać je do bazy Eudravigilance.

Generalna zasada jest taka, że należy monitorować produkt, do czasu możliwego jego stosowania przez polskich pacjentów.

### Podsumowanie danych z zeszłego roku dotyczących zgłoszeń pojedynczych przypadków

Ubiegłoroczne zgłoszenia niepożądanych działań leków patrząc na wykres przedstawiający liczbę zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych z 2012 r. roku widzimy znaczący wzrost raportów nadesłanych przez podmioty odpowiedzialne. Dynamika wzrostu może napawać optymizmem, gdy założymy, że system nadzoru uległ znaczącej poprawie. Jest to jednak wrażenie pozorne. Zmiany są wynikiem rozpoczęcia nadsyłania opisów przypadków nie zaliczanych do ciężkich działań niepożądanych. Wynika to z nowych zobowiązań nałożonych przepisami *Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 84/2010 z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniającej w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi*. Chodzi o to, by w systemie Eudravigilance znalazły się wszystkie zgłoszenia o powikłaniach związanych ze stosowaniem produktów leczniczych - zarówno ciężkie jak i nie uznane za ciężkie.

Wzrost liczby zgłoszeń wiąże się z przekazywaniem opisów przypadków, które z definicji w mniejszym stopniu wpływają na ocenę profilu bezpieczeństwa. Wiadomo również, że źródłem nowych danych, w tym sygnałów, czyli zgłaszanych po raz pierwszy powikłań jest głównie monitorowanie spontaniczne. Patrząc na liczbę zgłoszeń z monitorowania spontanicznego w 2012 r. - 1144, w porównaniu z rokiem 2011 - 1030 nie ma już tak dużej różnicy jak w przypadku zgłoszeń od przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego - dla których dane wynoszą odpowiednio - 4367 (rok 2012) vs 2230 (rok 2011). To samo

możemy powiedzieć o niepożądanych odczynach poszczepiennych – jest ich więcej - 1533 w roku 2012, a 1192 w roku 2011, ale nie jest to tak spektakularna różnica jak w przypadku zgłoszeń od firm.

Dodatkowo tak jak w roku 2011, w roku ubiegłym otrzymaliśmy znaczącą procentowo liczbę zgłoszeń opisujących działania niepożądane po metotreksacie, co w jeszcze większym stopniu zmniejsza liczbę zgłoszeń z monitorowani spontanicznego o innych lekach.

Tradycyjnie najwięcej zgłoszeń otrzymaliśmy z regionalnego ośrodka w Krakowie i jak zwykle jesteśmy za nie wdzięczni dr Jarosławowi Woroniowi, który ciągle udowadnia jak wiele zależy od zaangażowania jednego człowieka.

Wszystkim, którzy nadesłali zgłoszenia w ubiegłym roku składamy podziękowania. Doceniamy Państwa trud, zdając sobie sprawę, że wypełnienie formularza jest kolejnym i dodatkowym obowiązkiem. Nie wszystkie nazwiska i adresy nadawców zgłoszeń udało nam się odczytać.

Tych z Państwa, którzy nie otrzymali indywidualnych podziękowań za przekazanie opisu przypadku chcielibyśmy bardzo przeprosić.

Mamy nadzieję że w niedługiej przyszłości będziemy mogli Państwu zaproponować dodatkową drogę

zgłaszania przypadków – poprzez stronę internetową. Liczymy na to, że zachęci to do uczestnictwa w systemie także tych, którzy do tej pory nie sięgnęli po formularz zgłoszenia niepożądanego działania leku.

Z chwilą transpozycji Dyrektywy 84/2010 do polskiego prawa Urząd Rejestracji zobowiązany będzie do przedstawienia strony internetowej poświęconej bezpieczeństwu farmakoterapii, z możliwością odbioru zgłoszeń od fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów, wysyłanych poprzez tę stronę. Liczymy na to, że nastąpi to w niedługiej przyszłości.

Poniżej przedstawiamy wykres przedstawiający dane z ostatnich lat.

