



Οδηγός Καλών Πρακτικών  
στη Φαρμακοεπαγρύπνηση

[www.sfee.gr](http://www.sfee.gr)



---

# Οδηγός Καλών Πρακτικών στη Φαρμακοεπαγρύπνηση

---

Έκδοση ΣΦΕΕ  
Ιούνιος 2012

---



### **Συγγραφική ομάδα**

Σοφία Βρέττα

Έφη Γιαννούλα

Νάνσυ Δραγώνα

Αναστασία Μαρούδα

Βαρβάρα Μπαρούτσου

Σωτηρία Μπέλση

Έλενα Παπαθανασίου

Αθηνά Παπαπαύλου

Θεοφανία Πασιουρτίδη

Μαρία Πολυδώρου

Νίκος Τσοκανάς

### **Επιμέλεια κειμένων**

Μαρία Τσιμπούκη

Βαρβάρα Μπαρούτσου

### **Υπεύθυνη έκδοσης**

Βαρβάρα Μπαρούτσου

Θερμές ευχαριστίες στους συναδέλφους

- Νάνσυ Δραγώνα για το συντονισμό της συγγραφικής ομάδας
- Κώστα Κουντουρά και Κώστα Σταυρινό για το σχολιασμό των κειμένων.

Απαγορεύεται η μερική ή ολική ανατύπωση, μετάφραση και διανομή χωρίς την άδεια του ΣΦΕΕ και της συγγραφικής ομάδας.



# Περιεχόμενα

---

## **Εισαγωγικό σημείωμα**

Κωνσταντίνος Μ. Φρουζής

**05**

---

## **Πρόλογος**

Ιωάννης Βλόντζος

**06**

---

## **Εισαγωγή**

Βαρβάρα Μπαρούτσου

**09**

---

## **Κεφάλαιο 1**

Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπτησης  
για τον Ευρωπαϊκό Χώρο

**15**

---

## **Κεφάλαιο 2**

Διαχείριση των Δεδομένων  
της Φαρμακοεπαγρύπτησης

**33**

---

## **Κεφάλαιο 3**

Διαχείριση Αυθόρμητων  
Ανεπιθύμητων Ενεργειών

**45**

---

## **Κεφάλαιο 4**

Επισκόπηση Ιατρικής Βιβλιογραφίας

**65**

---

## **Κεφάλαιο 5**

Απαιτήσεις Οργανωμένων Αναφορών

**79**

---



# Περιεχόμενα

---

## **Κεφάλαιο 6**

Περιοδικές Εκθέσεις Ασφάλειας **111**

---

## **Κεφάλαιο 7**

Αξιολόγηση των δεδομένων ασφάλειας **129**

---

## **Κεφάλαιο 8**

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου **151**

---

## **Κεφάλαιο 9**

Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας **159**

---

## **Κεφάλαιο 10**

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Τμήματος  
Φαρμακοεπαγρύπνησης και άλλων  
Τμημάτων της εταιρείας **169**

---

## **Κεφάλαιο 11**

Συμβάσεις και Συμφωνίες **181**

---

## **Κεφάλαιο 12**

Ορολογία - Συντομεύσεις **191**

---

**Νέα Νομοθεσία στη Φαρμακοεπαγρύπνηση 197**

---

**Επίλογος 203**

---

**Βιβλιογραφία 205**

---



## Εισαγωγικό σημείωμα

Αγαπητοί,

Χαίρομαι που προλογίζω τον παρόντα οδηγό, ο οποίος αποτελεί τη δεύτερη έκδοση του ΣΦΕΕ για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης.

Ο ΣΦΕΕ και οι εταιρείες-μέλη του, πέρα και πάνω από την καθαρά νομική τους υποχρέωση στην τήρηση των κανονισμών της Φαρμακοεπαγρύπνησης, θέτουν ουσιαστικά σε προτεραιότητα το ζήτημα της ασφάλειας των φαρμάκων και των όσων συνεπάγεται για τη ζωή των ασθενών, ως κύριο τομέα της Κοινωνικής τους Υπευθυνότητας.

Οι εταιρείες-μέλη του ΣΦΕΕ επενδύουν στην ανάπτυξη των στελεχών-επιστημόνων τους που εργάζονται στον τομέα της Φαρμακοεπαγρύπνησης, αφενός για να πληροφορούν και να διευκολύνουν τους ασθενείς στο να χειρίζονται σωστά τη θεραπεία τους, αφετέρου δε για να ερευνούν τα θέματα ασφάλειας και να συνεργάζονται με τις Αρχές για την ορθή χρήση των φαρμάκων.

Με γνώμονα τα παραπάνω, ο ΣΦΕΕ προχωρά σε αυτήν την έκδοση που θα αποτελέσει έναν σύγχρονο οδηγό καλών πρακτικών στη Φαρμακοεπαγρύπνηση κι έναν πολύτιμο «σύμβουλο», στον οποίο όλοι θα μπορούμε να προστρέχουμε καθημερινά.

Με τις θερμότερές μου ευχαριστίες προς τη συγγραφική ομάδα.

Κωνσταντίνος Μ. Φρουζής

*Πρόεδρος ΣΦΕΕ*



## Πρόλογος

Έχοντας τον ασθενή στο επίκεντρο των προσπαθειών μας για προσφορά υπηρεσιών υψηλής ποιότητας και ασφάλειας, ο ΣΦΕΕ έχει θέσει ως υψίστη προτεραιότητα την επωφελή και ασφαλή χρήση των φαρμάκων.

Οι ειδικοί επιστήμονες της Φαρμακοεπαγρύπνησης εργάζονται με ολοένα επαυξανόμενη προσοχή και εστίαση στη βελτίωση των συστημάτων επιτήρησης και ασφάλειας των φαρμάκων και της πρόληψης έως απομείωσης των ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, με στόχο την επίτευξη θετικού ισοζυγίου υπέρ του οφέλους του ασθενούς από τη θεραπεία.

Οι εξελίξεις στους τομείς της Φαρμακοεπιδημιολογίας και Φαρμακοεπαγρύπνησης είναι ραγδαίες με την ανάδυση νέων μεθοδολογιών πρώιμης ανίχνευσης, προδραστικής αντιμετώπισης κινδύνων και έγκαιρης λήψης αποφάσεων-μέτρων για τη διαχείριση των οποιοδήποτε ζητημάτων ασφάλειας.

Η ομάδα της Φαρμακοεπαγρύπνησης των στελεχών του ΣΦΕΕ, σε συνέχεια της αρχικής δημοσίευσης του εγχειριδίου Φαρμακοεπαγρύπνησης το 2006, συνέταξε έναν επίκαιρο οδηγό καλών πρακτικών στη Φαρμακοεπαγρύπνηση με στόχο αυτός να αποτελέσει ένα χρήσιμο επιστημονικό βοήθημα στην καθημερινή εκτέλεση των δραστηριοτήτων των ειδικών του τομέα στην Ελλάδα.

Χαίρομαι που ο σχεδιασμός και η επιμέλεια του οδηγού ολοκληρώθηκε και παραδίδεται για χρήση από τους συναδέλφους μας και ευρύτερα από τους επιστήμονες υγείας με ενδιαφέρον στην ασφάλεια των φαρμάκων.

**Ιωάννης Βλόντζος**

*Αντιπρόεδρος ΣΦΕΕ*





Η φαρμακοεπαγρύπνηση  
στην επικαιρότητα όσο ποτέ άλλοτε,  
με επίκεντρο τον ασθενή, αναδύεται  
ως κύριος ρυθμιστής  
της διασφάλισης του οφέλους  
και της αποφυγής-ελαχιστοποίησης  
των κινδύνων για την υγεία  
των Ευρωπαίων πολιτών.



# Εισαγωγή

## **Ανασκόπηση της επιτήρησης της ασφάλειας των φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση**

Οι γνώσεις για τη χρήση των φαρμάκων κατά το χρόνο κυκλοφορίας τους προέρχονται από τα δεδομένα των προ-εγκριτικών κλινικών δοκιμών, μετά το πέρας των οποίων εξακολουθούν να υπάρχουν επιστημονικά ερωτήματα προς διερεύνηση.

Ως εκ τούτου, είναι προφανές ότι η αποκτηθείσα εμπειρία στις συγκεκριμένες μελέτες σε ορισμένο αριθμό ασθενών, σε θεραπεία μικρής ή ενδιάμεσης διάρκειας, θα πρέπει να συμπληρωθεί με τα στοιχεία μετεγκριτικής χρήσης των φαρμάκων. Η ανίχνευση, αξιολόγηση, αναφορά και αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που θα προκύψουν από την ευρύτερη κλινική εφαρμογή των νέων φαρμάκων είναι δυνατή μόνο με τη συμμετοχή των επαγγελματιών υγείας (ιατρών και φαρμακοποιών κυρίως), των φαρμακευτικών εταιρειών και των οργανισμών φαρμάκων.

Η επιτήρηση της ασφαλούς χρήσης των φαρμάκων στο πλαίσιο της παροχής υπηρεσιών υγείας στα συστήματα υγείας επιτελείται μέσω της φαρμακοεπαγρύπνησης, του επιστημονικού τομέα παρακολούθησης της ασφάλειας των φαρμάκων, καθώς και των διαδικασιών ελαχιστοποίησης των ανεπιθύμητων ενεργειών και βελτίωσης των θεραπευτικών αποτελεσμάτων αυτών, ώστε να τεκμηριώνεται ότι για τα κυκλοφορούντα φάρμακα τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) διαδραματίζει έναν κομβικό ρόλο για τη δημόσια υγεία στην Ευρώπη. Εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), ο EMA συντονίζει το Ευρωπαϊκό Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης και αποφασίζει για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των φαρμάκων.




# Εισαγωγή

Το έργο αυτό κυρίως αναλαμβάνει η Επιτροπή Εμπειρογνομόνων της Φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance Working Party) που στελεχώνεται από ειδικούς επιστήμονες των εγκριτικών αρχών ή εξειδικευμένων οργανισμών από τα κράτη-μέλη, οι οποίοι σε 11 συναντήσεις ετησίως ανασκοπούν όλα τα θέματα ασφάλειας των κυκλοφορούντων στην ΕΕ φαρμάκων, είτε αυτά έχουν εγκριθεί κεντρικά από τον EMA είτε αξιολογούνται σε επίπεδο διαιτησίας από την Επιστημονική Επιτροπή του EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ή είναι εγκεκριμένα από τους Οργανισμούς Φαρμάκων των κρατών-μελών.

Τα θέματα ασφάλειας έρχονται σε γνώση και αξιολόγηση στην εν λόγω Ειδική Επιτροπή μέσω των Ανεπιθύμητων Ενεργειών που καταγράφονται στη βάση EudraVigilance που εδράζεται στον EMA και περιέχει αναφορές από όλες τις ενδεχόμενες πηγές - κλινικές δοκιμές, επιδημιολογικές μελέτες, προ-κλινικές μελέτες, δημοσιεύσεις, περιοδικές αναφορές ασφάλειας φαρμάκων και αναφορές Επιστημόνων Υγείας. Εάν η Επιτροπή κρίνει ότι απαιτούνται διορθωτικά μέτρα όσον αφορά στη χρήση των φαρμάκων προβαίνει σε συστάσεις προς την CHMP για τη λήψη αποφάσεων τροποποίησης των στοιχείων της Περιλήψης Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) ή και της κυκλοφορίας των φαρμάκων στην ΕΕ.

Η βάση EudraVigilance είναι το μοναδικό κεντρικό σημείο συλλογής όλων των Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΑΕ) που χρησιμοποιούν όλοι, ο EMA, οι αρχές φαρμάκων στα κράτη-μέλη, αλλά και η φαρμακευτική βιομηχανία. Τη βάση συντηρεί, αναβαθμίζει και διαχειρίζεται ο EMA, ο οποίος διενεργεί τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, με στόχο την πρώιμη ανίχνευση και εκτίμηση σημάτων κινδύνου ΑΕ από την Επιτροπή Εμπειρογνομόνων της Φαρμακοεπαγρύπνησης (ΦΕ) και την CHMP.

Παράλληλα εφαρμόζεται η Ευρωπαϊκή Στρατηγική Διαχείρισης Κινδύνων ΑΕ (European Risk Management Strategy - ERMS), ένα πολυετές πρόγραμμα του δικτύου των Οργανισμών Φαρμάκων των Κρατών-Μελών (Heads of Medicines Agencies - HMA), όπου συμμετέχει και ο EMA για την ενίσχυση της διασύνδεσης των



συστημάτων ΦΕ και της ευθυγράμμισης της επικοινωνίας και εφαρμογής των αποφάσεων για τα μέτρα δημόσιας υγείας σχετικά με τα κυκλοφορούντα φάρμακα στην Ευρώπη.

Προς ισχυροποίηση των υφιστάμενων μηχανισμών και με γνώμονα τη συνεχιζόμενη βελτίωση της γνώσης σε θέματα ασφάλειας φαρμάκων, ο EMA με πρωτοβουλία του και έχοντας τον κεντρικό συντονισμό του προγράμματος Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium - Innovative Medicines Initiative (PROTECT - IMI) αναπτύσσει καινοτόμες μεθοδολογίες και εργαλεία για την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επιπρόσθετα, ο EMA υποστηρίζει ένα Ευρωπαϊκό Δίκτυο Κέντρων Φαρμακοεπιδημιολογίας – European Network for Pharmacoepidemiology & Pharmacovigilance (ENCePP) για τη διεξαγωγή ανεξάρτητης μετεγκριτικής έρευνας ασφάλειας και παραμέτρων που επηρεάζουν την αναλογία οφέλους/κινδύνων ορισμένων κυκλοφορούντων φαρμάκων.

Τέλος, ο EMA συνεργάζεται με τον Οργανισμό Φαρμάκων FDA στις ΗΠΑ και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας WHO για την προστασία της δημόσιας υγείας και σε τρίτες χώρες,

Το υπάρχον σύστημα ΦΕ στην Ευρώπη αξιολογήθηκε από την ΕΕ, η οποία πρότεινε αναθεώρηση της Ευρωπαϊκής Νομοθεσίας που ψηφίστηκε από την Ευρωβουλή και θα τεθεί σε ισχύ τον Ιούλιο του 2012.

Η νέα νομοθεσία για τη ΦΕ, ο κανονισμός EK1235/2010 και η οδηγία 2010/84/EK αντικαθιστά τον κανονισμό EK726/2004 και την οδηγία 2004/83/EK.

Ο στόχος της νέας νομοθεσίας είναι ο ουσιώδης εξορθολογισμός των κανονισμών και των διαδικασιών για καλύτερη πληροφόρηση, με μεγαλύτερη διαφάνεια και έμφαση στην πρόληψη και την πρώιμη διαχείριση των ΑΕ, με την υιοθέτηση υψηλής ποιότητας δεδομένων και εργαλείων Φαρμακολογίας-Επιδημιολογίας, Βιοστατιστικής και Πληροφορικής, καθώς και με την ενδυνάμωση του ρόλου των ασθενών στην αναφορά ΑΕ και τη συνεχή ενημέρωσή



# Εισαγωγή

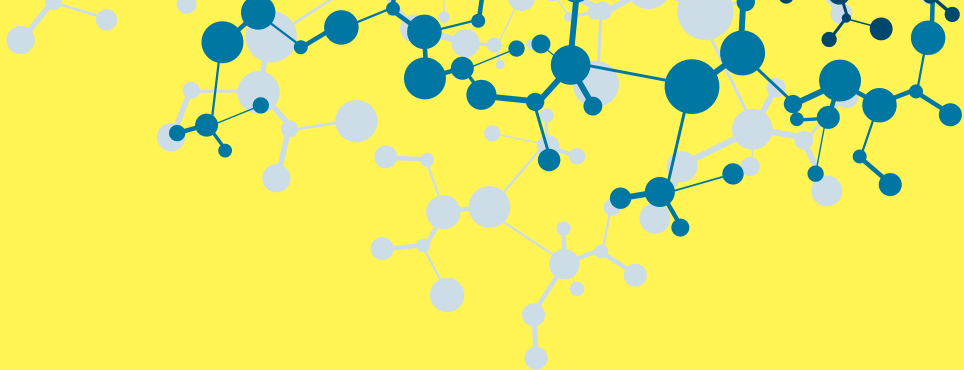
τους για την ασφαλή χρήση των θεραπειών τους.

Ο EMA συντονίζει εντατικά τις προετοιμασίες με όλους τους εταίρους, τους οργανισμούς φαρμάκων, τους επαγγελματίες υγείας, τους συλλόγους ασθενών και τη φαρμακοβιομηχανία για την εφαρμογή της νέας νομοθεσίας τον Ιούλιο του 2012, ώστε να διασφαλίσει ότι όλοι θα έχουν την απαραίτητη ενημέρωση και συμμετοχή στην υλοποίηση και ορθή εφαρμογή των νέων απαιτήσεων.

**Δρ Βαρβάρα Μπαρούτσου**

*Παθολόγος*

*Συντονίστρια Ομάδος Ιατρικών Διευθυντών ΣΦΕΕ για θέματα Κλινικών Μελετών & Φαρμακοεπαγρύπνησης*









# Κεφάλαιο 1

## **Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης για τον Ευρωπαϊκό Χώρο**

Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Ρυθμιστικό και Νομικό Πλαίσιο και ειδικά βάσει του Volume 9A EudraLex, υπάρχει η απαίτηση διορισμού ενός Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης με συγκεκριμένες νομικές υποχρεώσεις και ευθύνες ως προς τη συμμόρφωση του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων έναντι των απαιτήσεων στη Φαρμακοεπαγρύπνηση στην Ευρωπαϊκή Ένωση και τον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (European Economic Area Qualified Person Pharmacovigilance - EEA QPPV).

Επομένως, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να ορίσει έναν Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο (EEA QPPV) και να τον υποστηρίξει στην εκπλήρωση του σημαντικού του έργου. Επιπρόσθετα, σε κάθε κράτος-μέλος της ΕΕ οφείλει να ορίζει τοπικό εκπρόσωπο, υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση (ΦΕ). Οι διορισμοί αμφοτέρων του EEA QPPV και του τοπικού Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (ΥΦ) πρέπει να καταγράφονται στην περιγραφή εργασίας τους, στο βιογραφικό τους και σε ειδικό συμφωνητικό, εφόσον πρόκειται για ανάθεση σε εξωτερικό συνεργάτη. Η αποστολή των υπευθύνων φαρμακοεπαγρύπνησης συνοψίζεται στη διασφάλιση της τήρησης των υποχρεώσεων φαρμακοεπαγρύπνησης βάσει του κανονισμού ΕΚ 726/2004 και της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Ο EEA QPPV ή ο τοπικός ΥΦ οφείλει επίσης να υποβάλει υπεύθυνη δήλωση του ρόλου του ως μέρος της Λεπτομερούς Περιγραφής του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης (Detailed Pharmacovigilance System) του ΚΑΚ όταν κατατίθενται φάκελοι νέων φαρμάκων προς έγκριση στις ευρωπαϊκές ή τις τοπικές αρχές, αντίστοιχα.

Ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων στην Ελλάδα δίνει τη δυνατότητα στον ΚΑΚ να ορίζει τοπικό υπεύθυνο επικοινωνίας για



# Κεφάλαιο 1

ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης, ο οποίος θα λειτουργεί ως εκπρόσωπος του ΕΕΑ QPPV στην Ελλάδα. Τα κριτήρια που πρέπει να πληροί ο τοπικός υπεύθυνος έχουν ως εξής:

Αποτελεί μόνιμο υπάλληλο του ΚΑΚ στην Ελλάδα.

Μπορεί ως τοπικός υπεύθυνος επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης να οριστεί μόνιμος υπάλληλος τρίτης εταιρείας που ενεργεί κατ' εξουσιοδότηση του ΚΑΚ (π.χ. εταιρεία παροχής υπηρεσιών φαρμακοεπαγρύπνησης, CRO, με την οποία έχει συναφθεί αντίστοιχη συμφωνία) αρκεί να ικανοποιεί τα παρακάτω κριτήρια.

Είναι επιστήμονας του τομέα της υγείας (ιατρός, φαρμακοποιός, κτηνίατρος, οδοντίατρος, νοσηλεύτης πανεπιστημιακής εκπαίδευσης) ή


Επιστήμονας βιολογικών επιστημών (βιολόγος, βιοχημικός, γενετιστής κ.λπ.), εφόσον από το βιογραφικό του αποδεικνύεται ότι διαθέτει εμπειρία στη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Ο τοπικός υπεύθυνος επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης δεν θα πρέπει να αναφέρεται ιεραρχικά σε Τμήματα Προώθησης και Πωλήσεων της εταιρείας.

Οι υπευθυνότητες του τοπικού υπευθύνου φαρμακοεπαγρύπνησης στην Ελλάδα ορίζονται στην Υπ. Απ. ΔΥΓ3α/83657/06 ΦΕΚ 59/Β/24.1.06 στο Νόμο Έναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας όσον αφορά στην παραγωγή και κυκλοφορία φαρμάκων, καθώς και στη Σύνοψη υποχρεώσεων ΚΑΚ φαρμακευτικών προϊόντων και χορηγών κλινικών μελετών του ΕΟΦ 30/5/2007.

Ο ορισμός περισσοτέρων του ενός ΕΕΑ QPPV δεν είναι αποδεκτός, διότι μόνο ένα άτομο πρέπει να φέρει την ευθύνη για τη συνολική λειτουργία του συστήματος. Ωστόσο, ένας QPPV μπορεί να προσληφθεί από περισσότερους του ενός ΚΑΚ, με την προϋπόθεση ότι μπορεί να εκπληρώσει τα καθήκοντά του ισάξια για όλους τους ΚΑΚ, τους οποίους εκπροσωπεί.

Μικρότερες φαρμακευτικές εταιρείες μπορεί να μην έχουν τη δυνατότητα να απασχολούν έναν ΕΕΑ QPPV. Το Volume 9Α αναφέρει ότι ο ΚΑΚ μπορεί να αναθέσει σε έναν εξωτερικό φορέα



όλες ή κάποιες δραστηριότητες της φαρμακοεπαγρύπνησης, Αυτό μπορεί να συμπεριλαμβάνει και τα χρέη του Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (QPPV). Την τελική ευθύνη για το σύνολο των εργασιών στη φαρμακοεπαγρύπνηση την έχει ο ΚΑΚ. Ωστόσο, όταν η εταιρεία έχει συνάψει συμφωνητικό με τρίτους για την κάλυψη της θέσης του QPPV τότε προκύπτουν νομικές δεσμεύσεις και για τον ίδιο τον QPPV.

Όταν υπάρχει συμφωνητικό με τρίτους για τις δραστηριότητες QPPV τα κάτωθι θα πρέπει να έχουν προβλεφθεί:

- 1)** Ο ΚΑΚ είναι υπεύθυνος να διαθέτει συμφωνητικό μεταξύ των δύο πλευρών, όπου αναφέρονται λεπτομερώς τα καθήκοντα αυτών. Οι αρμοδιότητες του ΕΕΑ QPPV και του τοπικού υπευθύνου επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να περιγράφονται στη Λεπτομερή Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ, στο οργανόγραμμα του ΚΑΚ και σε τυχόν συμφωνητικά εκτέλεσης έργου που έχει συνάψει με τρίτους. Όλα τα προαναφερθέντα θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για επιθεώρηση ανά πάσα χρονική στιγμή. Τα συμφωνητικά πρέπει να ανανεώνονται ή και να τροποποιούνται ανάλογα βάσει των τρεχουσών υποχρεώσεων και συνθηκών, ώστε να ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα.
- 2)** Ο ΚΑΚ πρέπει να αξιολογεί το συμφωνητικό για τον QPPV, ώστε να διασφαλίσει ότι ο άνθρωπος που θα αναλάβει αυτή τη θέση έχει τα απαραίτητα επαγγελματικά προσόντα, έχει γνώση της νομοθεσίας και έχει την ικανότητα να αναλάβει τα συγκεκριμένα καθήκοντα που του αναθέτει ο ΚΑΚ. Για παράδειγμα, θα πρέπει να είναι διαθέσιμος 24 ώρες την ημέρα και η διαθεσιμότητά του πρέπει να τεκμηριώνεται.
- 3)** Ο QPPV θα πρέπει με τη σειρά του να είναι σε θέση να αξιολογήσει το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ.
- 4)** Ο ΚΑΚ πρέπει να επιβεβαιώσει ότι ο QPPV που αναλαμβάνει καθήκοντα κατόπιν συμφωνητικού έχει αρκετή δικαιοδοσία, ώστε να μπορεί να ζητήσει αλλαγές για την αναβάθμιση του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ, σύμφωνα με το νομοθετικό πλαίσιο.
- 5)** Ο συνεργαζόμενος QPPV πρέπει να εφαρμόζει διαδικασίες ελέγχου ποιότητας σε σχέση με τις ενέργειες που εκτελεί εκ μέρους του ΚΑΚ.



# Κεφάλαιο 1

Θα πρέπει επίσης να έχει προβλεφθεί εφεδρική (αναπληρωματική) διαδικασία στις περιπτώσεις που ο ΕΕΑ QPPV δεν θα είναι διαθέσιμος. Η διαδικασία απαιτεί καθορισμό ενός ατόμου που έχει παρόμοια επαγγελματικά προσόντα και δύναται να αναλάβει τα καθήκοντα ενός ΕΕΑ QPPV όταν ο κύριος υπεύθυνος δεν είναι διαθέσιμος.

## **1.2 Πληροφορίες που αφορούν τον Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης**

Η λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στις αιτήσεις προς έγκριση άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου στην Ευρώπη και πρέπει επίσης να περιέχει πληροφορίες για τον ΕΕΑ QPPV.

### **1.2.1 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΣΤΗ ΛΕΠΤΟΜΕΡΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ:**

Υπογεγραμμένη υπεύθυνη δήλωση από τον QPPV, δηλώνοντας ότι ο ΚΑΚ τού έχει αναθέσει τα καθήκοντα του QPPV.

Ονοματεπώνυμο του ΕΕΑ QPPV, η επαγγελματική του διεύθυνση και τα στοιχεία επικοινωνίας. Για παράδειγμα, οι εταιρείες πρέπει να παρέχουν ένα τηλέφωνο 24ωρης επικοινωνίας, όπου ο QPPV ή ο αντικαταστάτης του απαντούν. Οι κανονιστικές αρχές αναμένουν ότι οι τρόποι επικοινωνίας ελέγχονται περιοδικά και ότι οι καταγραφές δοκιμαστικών κλήσεων αρχειοθετούνται.

Περίληψη των αρμοδιοτήτων του QPPV. Είναι αναγκαία η περίληψη και όχι η λεπτομερής περιγραφή για να μην χρειάζεται να ενημερώνονται συνεχώς οι κανονιστικές αρχές όταν προκύπτουν αλλαγές. Καθοριστικές αλλαγές των αρμοδιοτήτων του QPPV ενδεχομένως να πρέπει να κατατίθενται προς ενημέρωση στις κανονιστικές αρχές και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων.

Περιγραφή των εφεδρικών διαδικασιών (backup procedure) κατά την απουσία του QPPV, όπως το όνομα και τα στοιχεία επικοινωνίας του ατόμου που θα αναλάβει τα καθήκοντα του QPPV κατά την απουσία του.



■ Οργανογράμματα, τα οποία δείχνουν τη θέση του ΕΕΑ QPPV εντός της εταιρείας.

■ Αναφορά στην ύπαρξη γραπτών διαδικασιών που περιγράφουν τις δραστηριότητες του QPPV, αλλά και του αναπληρωτή του. Οι κανονιστικές αρχές αναμένουν ότι ο ΚΑΚ θα έχει τέτοιες διαδικασίες και ότι το προσωπικό θα είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο στην εφαρμογή αυτών.

■ Αποδεικτικό εγγραφής του QPPV στη βάση EudraVigilance. Παρόλα αυτά δεν είναι απαραίτητο ο ΕΕΑ QPPV να καταθέτει ο ίδιος αναφορές ανεπιθύμητων περιστατικών στη βάση.

■ Παράθεση σύμβασης με τρίτο πρόσωπο για τις υπηρεσίες του ΕΕΑ QPPV, σε περίπτωση που αυτό ισχύει.

Εάν δεν κατατεθούν οι ανωτέρω πληροφορίες στην αίτηση προς έγκριση άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερήσεις στην επικύρωση της κατάθεσης. Μη επαρκείς πληροφορίες μπορεί να ευθύνονται για την απόρριψη μίας αίτησης. Οι Ευρωπαίοι επιθεωρητές ελέγχουν την ταύτιση του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης με αυτά που αναγράφονται στη λεπτομερή περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης που είχε κατατεθεί από τον ΚΑΚ (μαζί με οποιοσδήποτε αλλαγές που έχουν προκύψει) κατά τη διάρκεια επιθεωρήσεων φαρμακοεπαγρύπνησης. Εάν αλλάξει ο QPPV μιας εταιρείας, τότε οι ίδιες απαιτήσεις ισχύουν και για τον καινούργιο υπάλληλο. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να εφαρμόζει συγκεκριμένο μηχανισμό για την έγκαιρη ενημέρωση των κανονιστικών αρχών καθώς και του EMA, κάθε φορά που αλλάζουν οι πληροφορίες που αφορούν στον QPPV.

Ακόμη και εάν ένας ΚΑΚ που έχει εγκεκριμένα προϊόντα στην ΕΕ δεν έχει καταθέσει λεπτομερή περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, υποχρεούται να παρέχει στις κανονιστικές αρχές, και για κεντρικά εγκεκριμένα προϊόντα στον EMA, επικαιροποιημένα στοιχεία επικοινωνίας επί 24ωρης βάσης του QPPV και του αντικαταστάτη του.

Εάν ο ΚΑΚ κατέχει άδειες κυκλοφορίας, αλλά δεν κυκλοφορεί κανένα από τα προϊόντα, η εν λόγω εταιρεία υποχρεούται και πάλι



# Κεφάλαιο 1

να έχει ΕΕΑ QPPV, γιατί οι απαιτήσεις της φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως η εσπευσμένη διαδικασία αναφοράς, η δημιουργία ΕΠΠΑ και ο έλεγχος της βιβλιογραφίας εξακολουθούν να ισχύουν.

Οι κανονιστικές αρχές τηρούν αρχείο όλων των QPPV εντός του ΕΕΑ. Το αρχείο περιλαμβάνει επαγγελματική διεύθυνση και στοιχεία επικοινωνίας εντός και εκτός ωρών εργασίας.

## **1.3 Ποιος μπορεί να γίνει Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης**


Ο ΕΕΑ QPPV θα πρέπει να διαμένει και να πραγματοποιεί όλες τις ενέργειες ως QPPV εντός του ΕΕΑ. Δεν είναι αποδεκτό για τον ΕΕΑ QPPV να παρέχει επαγγελματική διεύθυνση εντός του ΕΕΑ και να ενεργεί ως QPPV εκτός του ΕΕΑ. Ένα αντίστοιχα εκπαιδευμένο άτομο που αναλαμβάνει τις υποχρεώσεις του QPPV κατά την απουσία του θα πρέπει επίσης να διαμένει στον ΕΕΑ όταν αναλαμβάνει καθήκοντα QPPV.

Το Volume 9A δεν παρέχει λεπτομερή αναφορά για το τι εμπειρία, σχετικά με τον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης, πρέπει να έχει ένας QPPV. Παρόλα αυτά αναμένεται ότι ο ΕΕΑ QPPV πρέπει να είναι σε θέση να γνωρίζει την ευρωπαϊκή νομοθεσία για τη φαρμακοεπαγρύπνηση, τα διεθνή πρότυπα της φαρμακοεπαγρύπνησης [π.χ. ICH guidelines και Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) guidance] και τις κύριες ενέργειες που διεξάγει ο ΚΑΚ για τη φαρμακοεπαγρύπνηση στο πλαίσιο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης.

Στην Ελλάδα, ο τοπικός QPPV πρέπει να ικανοποιεί τα ακόλουθα κριτήρια:

### **1.3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΜΟΝΙΜΟ ΥΠΑΛΛΗΛΟ ΤΟΥ ΚΑΚ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

Μπορεί ως τοπικός υπεύθυνος επικοινωνίας για τα ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης να οριστεί μόνιμος υπάλληλος τρίτης εταιρείας που ενεργεί κατ' εξουσιοδότηση του ΚΑΚ (π.χ. εταιρεία παροχής υπηρεσιών φαρμακοεπαγρύπνησης, CRO, με την οποία έχει συναφθεί αντίστοιχη συμφωνία) αρκεί να ικανοποιεί τα κριτήρια 1.3.2, 1.3.3.



### **1.3.2 ΕΙΝΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΑΣ ΤΟΥ ΤΟΜΕΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ (ΙΑΤΡΟΣ, ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ, ΚΤΗΝΙΑΤΡΟΣ, ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ, ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ) Ή**

επιστήμονας βιολογικών επιστημών (βιολόγος, βιοχημικός, γενετιστής κ.λπ.) εφόσον από το βιογραφικό του αποδεικνύεται ότι διαθέτει εμπειρία στη φαρμακοεπαγρύπνηση.

### **1.3.3 Ο ΤΟΠΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΓΙΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΙΕΡΑΡΧΙΚΑ ΣΕ ΤΜΗΜΑΤΑ ΠΡΟΩΘΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΩΛΗΣΕΩΝ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ.**

Άτομα με ιατρική εξειδίκευση που παρέχουν υποστήριξη σε θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης στον QPPV θα πρέπει να έχουν εμπειρία και επαρκή εκπαίδευση για τους ρόλους που αναλαμβάνουν. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι ο QPPV έχει πρόσβαση σε πρόσωπα με ιατρική εξειδίκευση εάν ο ίδιος δεν την κατέχει. Η μέθοδος που θα χρησιμοποιεί ο QPPV για να επικοινωνεί με αυτά τα πρόσωπα ακόμη και εκτός ωρών εργασίας θα πρέπει να είναι πλήρως καταγεγραμμένη σε διαδικασία ή σε σύμβαση.

Ανάλογα με το μέγεθος και την περιπλοκότητα του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης μιας εταιρείας, καθώς και τον αριθμό φαρμάκων για τα οποία υπάρχει άδεια κυκλοφορίας, ο ρόλος του QPPV μπορεί να είναι πολύ απαιτητικός. Σε αυτή την περίπτωση ο QPPV μπορεί να αναθέσει κάποιες ενέργειες, υπό τη στενή επίβλεψή του, σε κατάλληλα εκπαιδευμένα άτομα (π.χ. δρώντας ως ειδικοί σε θέματα ασφάλειας για συγκεκριμένα προϊόντα). Αυτό μπορεί να συμβεί μόνο εάν ο QPPV έχει τη συνολική ευθύνη και παρακολουθεί όλες τις εξελίξεις από τις ενέργειες που έχουν ανατεθεί.

## **1.4 Ποιες είναι οι ευθύνες του QPPV**

Η ευρωπαϊκή νομοθεσία ορίζει ότι ο ΕΕΑ QPPV είναι υπεύθυνος να καλύπτει τις απαιτήσεις που αναφέρονται παρακάτω. Οι ενέργειες μπορεί να ανατεθούν σε άλλους υπαλλήλους, αλλά ο QPPV παραμένει νομικά υπόλογος σε κάθε κράτος-μέλος. Εάν οι νομικές υποχρεώσεις δεν καλύπτονται, τότε κυρώσεις μπορεί να επιβληθούν στον QPPV αλλά και σε άλλους υπεύθυνους εκπροσώπους του ΚΑΚ.



# Κεφάλαιο 1

Είναι σημαντικό ο QPPV να έχει ισχύ και δικαιοδοσία, ώστε να προωθεί αλλαγές-βελτιώσεις στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ προκειμένου να επιτυγχάνεται η δέουσα συμμόρφωση με τις νομικές υποχρεώσεις του ΚΑΚ στη φαρμακοεπαγρύπνηση. Οι διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για να επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ΚΑΚ. Στις επόμενες παραγράφους παρατίθενται γενικές χρήσιμες οδηγίες που μπορεί να ενισχύσουν τη διαδικασία της συμμόρφωσης.

## **1.4.1 ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ**

### **Πρωταρχική Ευθύνη του QPPV**

*Ο QPPV είναι υπεύθυνος για τη δημιουργία και τη διαχείριση/ συντήρηση του συστήματος που εξασφαλίζει ότι όλες οι πληροφορίες που αφορούν στις ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρονται στο προσωπικό της εταιρείας και τους ιατρικούς επισκέπτες, συγκεντρώνονται, αξιολογούνται και επιβεβαιώνονται, ώστε να μπορούν να επεξεργαστούν και να αναφερθούν κατάλληλα και εντός των προβλεπόμενων χρόνων από τη νομοθεσία.*


Τι μηχανισμούς μπορεί ένας QPPV να χρησιμοποιήσει για να κάνει μία γενική επισκόπηση της λειτουργίας και της επάρκειας του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης που διαθέτει ο ΚΑΚ;

Το Volume 9A αναφέρει ότι ο QPPV πρέπει να έχει μία γενική επισκόπηση που να συμπεριλαμβάνει τη λειτουργία του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, τον έλεγχο και τη διασφάλιση ποιότητας, τις πρότυπες διαδικασίες, τη βάση δεδομένων, τυχόν συμφωνητικά με τρίτους, δεδομένα συμμόρφωσης (αποδεικτικά από έγκαιρες καταθέσεις ΕΠΠΑ και εσπευσμένων αναφορών των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στις κανονιστικές αρχές), αναφορές από εσωτερικούς ελέγχους και εκπαιδεύσεις προσωπικού για τη φαρμακοεπαγρύπνηση. Πιο αναλυτικά αναγράφονται παρακάτω:

#### **(I) Πρότυπες Διαδικασίες**

Ο QPPV πρέπει να είναι ενήμερος για τις διαδικασίες που εφαρμόζει ο ΚΑΚ και αφορούν στις κύριες ενέργειες





φαρμακοεπαγρύπνησης. Ο QPPV μπορεί να αξιολογεί ή και να εγκρίνει σημαντικές πρότυπες διαδικασίες που συντάσσονται για να διασφαλιστεί η συμμόρφωση προς τις αρχές. Εάν η εταιρεία εφαρμόζει διεθνείς και τοπικές γραπτές διαδικασίες για σημαντικές ενέργειες φαρμακοεπαγρύπνησης, τότε ο QPPV θα πρέπει να έχει επίγνωση όλων έτσι ώστε να τηρείται με συνέπεια η συμμόρφωση στη φαρμακοεπαγρύπνηση σε όλη την εταιρεία.

## **(II) Βάση Δεδομένων**

Ο QPPV θα πρέπει να έχει πλήρη γνώση του συστήματος που χρησιμοποιεί ο ΚΑΚ για τη συλλογή, την αξιολόγηση και την υποβολή των δεδομένων που αφορούν όλες τις ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αρχειοθετούνται, τουλάχιστον σε ένα κεντρικό σημείο εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων είναι συχνά ένα αναγκαίο τμήμα ενός τέτοιου συστήματος. Παρόλα αυτά, εναλλακτικές λύσεις μπορεί να είναι αποδεκτές εφόσον ο ΚΑΚ είναι ικανός να ανταποκριθεί στην απαίτηση να κατατίθενται ηλεκτρονικές αναφορές στη βάση δεδομένων EudraVigilance.

Εφόσον χρησιμοποιείται ηλεκτρονική βάση δεδομένων για τη συλλογή και τη διαχείριση των δεδομένων από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τότε ο QPPV πρέπει να είναι ενήμερος για το επίπεδο πιστοποίησης της βάσης, συμπεριλαμβανομένων τυχόν αστοχιών που επισυνέβησαν κατά τη διάρκεια της επικύρωσης και τις διορθωτικές ενέργειες που πραγματοποιήθηκαν για να αντιμετωπιστούν αυτές οι αστοχίες,

Ο QPPV δεν χρειάζεται να είναι ειδικευμένος στη χρήση της ηλεκτρονικής βάσης. Επίσης δεν είναι απαραίτητο ο QPPV να βρίσκεται στην έδρα όπου αντιπαραβάλλονται τα στοιχεία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες και συντίθενται οι αναφορές αυτών. Ωστόσο ο ΚΑΚ πρέπει να δημιουργήσει διαδικασίες που θα διασφαλίζουν ότι ο QPPV θα μπορεί να έχει πρόσβαση σε πληροφορίες και στην ηλεκτρονική βάση οποιαδήποτε στιγμή, π.χ. εφόσον χρειαστεί να απαντήσει αίτημα από τις κανονιστικές αρχές. Εάν εμπλέκονται και άλλες ειδικότητες στη συλλογή των δεδομένων (π.χ. υπάλληλοι πληροφορικής), τότε θα πρέπει να προβλεφθεί από τις διαδικασίες ώστε να υπάρχουν τέτοιες



# Κεφάλαιο 1

υπηρεσίες διαθέσιμες στον QPPV και εκτός ωρών εργασίας. Επίσης ο ΚΑΚ θα πρέπει να ενημερώνει τον QPPV όταν αναμένονται σημαντικές αλλαγές στην ηλεκτρονική βάση για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης επιτρέπεται να φυλάσσονται σε ηλεκτρονική βάση εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης, με την προϋπόθεση ότι τα δεδομένα μπορούν να αξιολογηθούν και από κάποιο σημείο εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Όταν τα ευρωπαϊκά δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης φυλάσσονται εκτός Ευρώπης, ο ΚΑΚ θα πρέπει να λάβει τα κατάλληλα μέτρα για την προστασία των προσωπικών δεδομένων.


### **(III) Έλεγχος και διασφάλιση ποιότητας**

Ο QPPV πρέπει να είναι ενήμερος για τις διαδικασίες ελέγχου ποιότητας που χρησιμοποιούνται για τις κύριες διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης (π.χ. για την επεξεργασία ανεπιθύμητων ενεργειών ή για τη δημιουργία ΕΠΠΑ). Αυτές οι διαδικασίες πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς και επακριβώς. Ο ΚΑΚ οφείλει να εφαρμόζει πρόγραμμα ελέγχων στη φαρμακοεπαγρύπνηση όπως προσδιορίζεται στο σύστημά του.

Οι έλεγχοι θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε όλα τα τμήματα που μπορούν να παραλάβουν ανεπιθύμητες ενέργειες ή που εμπλέκονται σε διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης (συμπεριλαμβανομένων όλων των τμημάτων: ασφάλειας φαρμάκων, κλινικής έρευνας, ποιότητας, ιατρικών υπηρεσιών, βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης, εγκρίσεων, πωλήσεων, μάρκετινγκ και του νομικού τμήματος), στις θυγατρικές εταιρείες και σε συνεργαζόμενες εταιρείες με οποιονδήποτε τρόπο. Τα ευρήματα από τους ενδο-εταιρικούς ελέγχους αλλά και από τις επιθεωρήσεις των κανονιστικών αρχών σε θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης πρέπει να κοινοποιούνται στους αρμόδιους υπαλλήλους του ΚΑΚ και ειδικά στον QPPV. Ο QPPV θα πρέπει να ενημερώνεται για τις διορθωτικές ενέργειες που πραγματοποιούνται, ώστε να αντιμετωπιστούν τα συγκεκριμένα ευρήματα.

### **(IV) Δεδομένα Συμμόρφωσης**

Ο QPPV έχει συγκεκριμένες νομικές ευθύνες απέναντι στις



κανονιστικές αρχές σχετικά με την προετοιμασία εκθέσεων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών, ΕΠΠΑ και εκθέσεων που αφορούν στις μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας. Παρόλο που ο QPPV δεν χρειάζεται να εμπλέκεται στη διαδικασία συγγραφής του κάθε εγγράφου που πρόκειται να κατατεθεί στις αρχές, ο QPPV θα πρέπει να λαμβάνει δεδομένα συμμόρφωσης περιοδικά για να μπορεί να εκτιμήσει το επίπεδο ποιότητας, εγκυρότητας και έγκαιρης υποβολής των καταθέσεων.

#### **(V) Συμφωνητικά - Συμβάσεις**

Όταν διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης έχουν ανατεθεί σε τρίτο μέρος σε άλλη εταιρεία, τότε πρέπει να συνταχθούν σαφείς συμβάσεις που να περιγράφουν επαρκώς τις αρμοδιότητες κάθε πλευράς, και το είδος των πληροφοριών που πρέπει να ανταλλάσσονται μεταξύ των δύο μερών. Ο QPPV θα πρέπει να είναι ενήμερος για την ύπαρξη συμφωνητικών που αφορούν στις διαδικασίες της φαρμακοεπαγρύπνησης, ώστε να διασφαλίζεται η απαιτούμενη με τον νόμο συμμόρφωση.

Όταν ο ΚΑΚ επιθυμεί να διευρύνει τη σειρά φαρμακευτικών προϊόντων που διαθέτει, όπως για παράδειγμα να αγοράσει άδειες προϊόντων από άλλον ΚΑΚ, ο QPPV πρέπει να ενημερώνεται στο αρχικό στάδιο των διαδικασιών ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί η επίδραση στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης. Ο QPPV μπορεί να εμπλακεί στον καθορισμό των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης που πρέπει να ζητηθούν από τον άλλο ΚΑΚ είτε πριν είτε μετά την αγορά των αδειών. Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει ο QPPV να ενημερωθεί για τις ενότητες του συμφωνητικού που περιγράφουν τις ευθύνες και αρμοδιότητες στα θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης και στην ανταλλαγή δεδομένων ασφάλειας.

#### **(VI) Εκπαίδευση**

Αναμένεται ότι ο QPPV θα έχει λάβει επαρκή εκπαίδευση σχετικά με το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που διαθέτει ο ΚΑΚ και είναι αυτονόητο ότι αυτή η εκπαίδευση τεκμηριώνεται. Επιπλέον ο QPPV πρέπει να γνωρίζει τι είδους εκπαίδευση λαμβάνουν και άλλοι υπάλληλοι του ΚΑΚ για το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης. Οι υπάλληλοι του ΚΑΚ πρέπει να ενημερωθούν για την ταυτότητα



# Κεφάλαιο 1

και τα στοιχεία επικοινωνίας και τις συνολικές ευθύνες του QPPV. Τα όσα αναφέρονται παραπάνω, αφορούν οποιονδήποτε αντικαταστάτη αναπληρώνει τον QPPV, όταν ο QPPV δεν είναι διαθέσιμος.

Δεν είναι απαραίτητο ο QPPV να έχει διοικητική αρμοδιότητα προϊσταμένου στους υπάλληλους που απασχολεί ο ΚΑΚ για τη φαρμακοεπαγρύπνηση. Ο ΚΑΚ πρέπει να δημιουργήσει τις προϋποθέσεις, έτσι ώστε ο QPPV να έχει τη δικαιοδοσία να δρομολογήσει τις απαραίτητες αλλαγές στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης. Για να πραγματοποιηθεί αυτό πρέπει ο QPPV να έχει υποστήριξη από τα ανώτατα διοικητικά στελέχη του ΚΑΚ στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης. Το Volume 9A (Part 1, Section 1.2.2) αναγράφει ότι ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποστηρίζει επαρκώς τον QPPV και να διασφαλίζει ότι υπάρχουν ανάλογες διαδικασίες, πόροι, μηχανισμοί επικοινωνίας και πρόσβαση σε όλες τις πηγές σχετικών πληροφοριών έτσι ώστε να μπορεί να καλύψει τις ευθύνες του.

## 1.4.2 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΦΟΡΩΝ


### **Δευτερεύουσα Ευθύνη QPPV**

Ο QPPV θα είναι υπεύθυνος για την προετοιμασία των ύποπτων απροσδόκτων ανεπιθύμητων ενεργειών και των ΕΠΠΑ σύμφωνα με τις απαιτήσεις της νομοθεσίας.

Πρέπει να τονιστεί ότι ο QPPV δεν απαιτείται να συντάξει ο ίδιος όλες τις παραπάνω αναφορές (ακόμη και αν αυτό είναι κάτι που κάνουν μερικοί ΚΑΚ). Ωστόσο, ο QPPV θα πρέπει να έχει μία συγκεντρωτική εικόνα της ποιότητας, της εγκυρότητας και της έγκαιρης αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών και των ΕΠΠΑ στις κανονιστικές αρχές και για τις καταθέσεις στον EMA, για όσα προϊόντα ο ΚΑΚ έχει άδεια κυκλοφορίας εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ο QPPV θα πρέπει να έχει τη δικαιοδοσία να προτείνει αλλαγές στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, σε διεθνές επίπεδο για να διασφαλίσει τη συμμόρφωση με τη νομοθεσία για τις καταθέσεις.

Οι πιθανοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να έχει ο QPPV μια συνολική εικόνα για τη συμμόρφωση είναι:

- Ενημέρωση και συμβολή σε διαδικασίες που εφαρμόζει



- ο ΚΑΚ για την προετοιμασία και την κατάθεση των εσπευσμένων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών και των ΕΠΠΑ.

- Ενημέρωση και συμβολή στην εκπαίδευση υπαλλήλων που ασχολούνται με τις παραπάνω διαδικασίες,

- Περιοδική ενημέρωση και ανασκόπηση των δεδομένων συμμόρφωσης σχετικά με την προετοιμασία και την κατάθεση των εσπευσμένων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών και των ΕΠΠΑ.

- Παραλαβή και ανασκόπηση δεδομένων από ελέγχους ποιότητας και αποτελέσματα εσωτερικών ελέγχων.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες από τον EMA αναφέρουν ότι ο QPPV πρέπει να προετοιμάσει και υπογράψει τις ΕΠΠΑ σε συμφωνία με το Άρθρο 23 (b) της Νομοθεσίας (EC) 726/2004 για φαρμακευτικά προϊόντα κεντρικώς εγκεκριμένα. Ο υπεύθυνος QPPV μπορεί να αναθέσει την ευθύνη της προετοιμασίας των ΕΠΠΑ σε υπάλληλο που διαθέτει τα απαιτούμενα προσόντα. Αυτός ο υπάλληλος μπορεί επίσης να υπογράψει την ΕΠΠΑ, εφόσον υπάρχει επιστολή ανάθεσης υπογεγραμμένη από τον QPPV, η οποία θα επισυνάπτεται στη συνοδευτική επιστολή της ΕΠΠΑ. Η επιστολή ανάθεσης μπορεί να αφορά περισσότερα από ένα φάρμακο και περισσότερες από μία ΕΠΠΑ.

### **1.4.3 ΑΙΤΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ**

#### **Άλλη πρόσθετη ευθύνη QPPV**

Ο QPPV είναι υπεύθυνος ώστε οποιοδήποτε αίτημα από τις κανονιστικές αρχές, για την προώθηση επιπρόσθετων πληροφοριών που κρίνονται αναγκαίες για την αξιολόγηση των ωφελειών έναντι των κινδύνων σχετικά με φαρμακευτικό προϊόν του ΚΑΚ, απαντάται πλήρως και εντός των προβλεπόμενων χρονικών περιθωρίων σε συνεκτίμηση με το εύρος χρήσης του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος.

Θα πρέπει να υφίσταται διαδικασία άμεσης ενημέρωσης του QPPV σε περίπτωση αιτήματος των Κανονιστικών Αρχών για επιπρόσθετες πληροφορίες προς τον ΚΑΚ. Αυτή η διαδικασία θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλες τις θυγατρικές και όλες τις συνεργαζόμενες εταιρείες.



# Κεφάλαιο 1

Τα αιτήματα μπορεί να τα παραλάβουν και να τα διαχειριστούν υπάλληλοι του ΚΑΚ που εργάζονται στα τμήματα εγκρίσεων, αλλά εάν τα αιτήματα αφορούν στην προώθηση επιπρόσθετων πληροφοριών για την αξιολόγηση της ασφάλειας, ο QPPV πρέπει να ενημερωθεί για το αίτημα και για την απάντηση προς τις αρχές.

Ο QPPV πρέπει να έχει επαρκή πρόσβαση σε δεδομένα ασφάλειας, δεδομένα πωλήσεων και ειδικά θέματα ασφάλειας των προϊόντων για να μπορεί να απαντήσει ολοκληρωμένα και με συνέπεια σε αιτήματα για πληροφορίες από τις κανονιστικές αρχές. Η ευθύνη για την απάντηση σε αιτήματα των κανονιστικών αρχών μπορεί να ανατεθεί σε άλλον υπάλληλο του ΚΑΚ, παρόλα αυτά ο QPPV είναι νομικά υπεύθυνος για την ολοκλήρωση, την εγκυρότητα και την ορθότητα των απαντήσεων. Ο QPPV πρέπει να είναι ενήμερος για τη διαδικασία σύνταξης της απάντησης, θα πρέπει να λαμβάνει ένα αντίγραφο της απάντησης, την οποία θα πρέπει να αξιολογεί και να εγκρίνει.


Ο QPPV πρέπει να αξιολογεί εάν η απάντηση που δόθηκε σε μία κανονιστική αρχή, κατόπιν αιτήματός της για επιπρόσθετες πληροφορίες για την αξιολόγηση των ωφελειών και των κινδύνων ενός φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να κατατεθεί και σε άλλες κανονιστικές αρχές. Αυτή η εκτίμηση θα πρέπει να καταγράφεται. Τα έγγραφα που σχετίζονται με τα αιτήματα και την απάντηση του ΚΑΚ θα πρέπει να αρχειοθετούνται. Το σύστημα που ενδεχομένως θα εφαρμοστεί, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να συμπεριλαμβάνονται τα δεδομένα των απαντήσεων στις επόμενες ΕΠΠΑ.

## 1.4.4 ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

### Άλλη πρόσθετη ευθύνη QPPV

Ο QPPV θα είναι υπεύθυνος για την παροχή στις κανονιστικές αρχές οποιωνδήποτε επιπρόσθετων πληροφοριών για την αξιολόγηση των ωφελειών έναντι των κινδύνων που αφορούν κάθε φαρμακευτικό προϊόν, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών και από μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας.

Το Volume 9A ορίζει ότι ο QPPV πρέπει να επιβλέπει, είτε άμεσα ή έμμεσα, την κατάσταση της αξιολόγησης από πλευράς φαρμακοεπαγρύπνησης κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής



περιόδου. Γι' αυτό το λόγο ο QPPV θα πρέπει να έχει στη διάθεσή του την ανασκόπηση των προφίλ ασφάλειας και των θεμάτων ασφάλειας που σχετίζονται με τα φαρμακευτικά προϊόντα που ο ΚΑΚ διαθέτει άδεια στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Αυτό το γεγονός δεν σημαίνει ότι ο QPPV πρέπει να είναι ειδικός στην ασφάλεια όλων των προϊόντων, αλλά επιβάλλεται ο QPPV να έχει πρόσβαση στα απαιτούμενα στοιχεία ασφάλειας των προϊόντων, όταν αυτό χρειαστεί.

Ο ΚΑΚ αναμένεται να εφαρμόσει μηχανισμούς, όπου ο QPPV μπορεί να ενημερώνεται για τα ανακύπτοντα θέματα ασφάλειας και οποιοδήποτε άλλη πληροφορία που σχετίζεται με την αξιολόγηση της ισορροπίας μεταξύ οφέλους και κινδύνου. Αυτή η αξιολόγηση θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει πληροφορίες από συνεχιζόμενες ή ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες και άλλες μελέτες για τις οποίες ο ΚΑΚ έχει ενημερωθεί και οι οποίες μπορεί να είναι σχετικές με την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ακολουθούν κάποια σημαντικά ερωτήματα και τοποθετήσεις που ενδεχομένως ο QPPV ή ο ΚΑΚ καλό θα ήταν να λάβουν υπόψη:

- 1)** Ποιοι μηχανισμοί έχουν δημιουργηθεί για να κρατάνε ενήμερο τον QPPV για θέματα ασφάλειας και όλες τις πληροφορίες που σχετίζονται με την αξιολόγηση των οφελών έναντι των κινδύνων; Πώς καταγράφεται η επικοινωνία των πληροφοριών προς τον QPPV;
- 2)** Εμπλέκεται ο QPPV σε συνεδριάσεις των επιτροπών ασφάλειας, εφόσον αυτές υπάρχουν; Εάν δεν εμπλέκεται ο QPPV σε αυτή τη διαδικασία, λαμβάνει πληροφορίες από αυτές τις συνεδριάσεις;
- 3)** Λαμβάνει ο αντικαταστάτης του QPPV τις ίδιες πληροφορίες ασφάλειας όταν ο QPPV απουσιάζει;
- 4)** Το Volume 9A, Part 1, Section 7.3 αναφέρει ότι ο QPPV σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης και η/ο υπεύθυνος φαρμακοεπαγρύπνησης σε τοπικό επίπεδο (εφόσον χρειαστεί) θα πρέπει να εμπλέκονται στη διαδικασία της ανασκόπησης των πρωτοκόλλων για τις Μετ-εγκριτικές Μελέτες Ασφάλειας (Post-Authorization Safety Studies, PASS) στις οποίες ο ΚΑΚ είναι ο χορηγός για τα προϊόντα που είναι εγκεκριμένα στην Ευρωπαϊκή



# Κεφάλαιο 1

Ένωση για να διασφαλίσουν τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της νομοθεσίας για τη φαρμακοεπαγρύπνηση. Το ερώτημα είναι πώς θα λαμβάνει τα πρωτόκολλα των μελετών PASS ο QPPV και πώς θα καταγράφεται η ανασκόπηση που θα πραγματοποιείται;

5) Όταν διεξάγεται μία μελέτη PASS, ο QPPV θεωρείται υπεύθυνος για να παρέχει στις κανονιστικές αρχές σχετικές πληροφορίες που σχετίζονται με τη μελέτη. Ποιος είναι ο τρόπος με τον οποίο θα ενημερώνεται ο QPPV για την υπόσταση της μελέτης και πώς θα λαμβάνει τις αναφορές προόδου ή τις τελικές αναφορές;

Ο QPPV θα πρέπει να εμπλέκεται σε αποφάσεις που θα παρέχουν στις Κανονιστικές Αρχές της Ευρωπαϊκής Ένωσης και στον EMA νεότερες πληροφορίες σχετικά με τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους για τα προϊόντα που είναι εγκεκριμένα εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ο QPPV θα πρέπει να εγκρίνει όλες τις σχετικές καταθέσεις που πραγματοποιούνται στις Κανονιστικές Αρχές.

Υπάρχει πάντα η πιθανότητα να εμφανιστεί ένα ζήτημα ασφάλειας ενός φαρμάκου κατά τη διάρκεια μίας κλινικής μελέτης ή μίας μελέτης PASS. Σε αυτή την περίπτωση ο ΚΑΚ αλλά και συγκεκριμένα ο QPPV αναμένεται να ενημερώσουν τις Κανονιστικές Αρχές άμεσα και να τους υποβάλουν μία σύντομη αναφορά προόδου κατά διαστήματα καθώς και την τελική αναφορά όταν ολοκληρωθεί η μελέτη.

Ο QPPV θα πρέπει να λαμβάνει γνώση όλων των υποχρεώσεων του ΚΑΚ τη στιγμή που λαμβάνει κάποιο προϊόν έγκριση [συμπεριλαμβανομένων των υποχρεώσεων του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνων (RMP)] προς τις Κανονιστικές Αρχές ή την CHMP που αφορούν την κατάθεση επιπρόσθετων πληροφοριών για τη σχέση οφέλους-κινδύνου. Είναι ευθύνη του QPPV να διασφαλίσει ότι αυτές οι υποχρεώσεις έχουν καλυφθεί έχοντας τη γενική εποπτεία για τον τρόπο κάλυψης αυτών.









## Κεφάλαιο 2

### Διαχείριση των Δεδομένων της Φαρμακοεπαγρύπνησης

#### 1. Ορισμοί

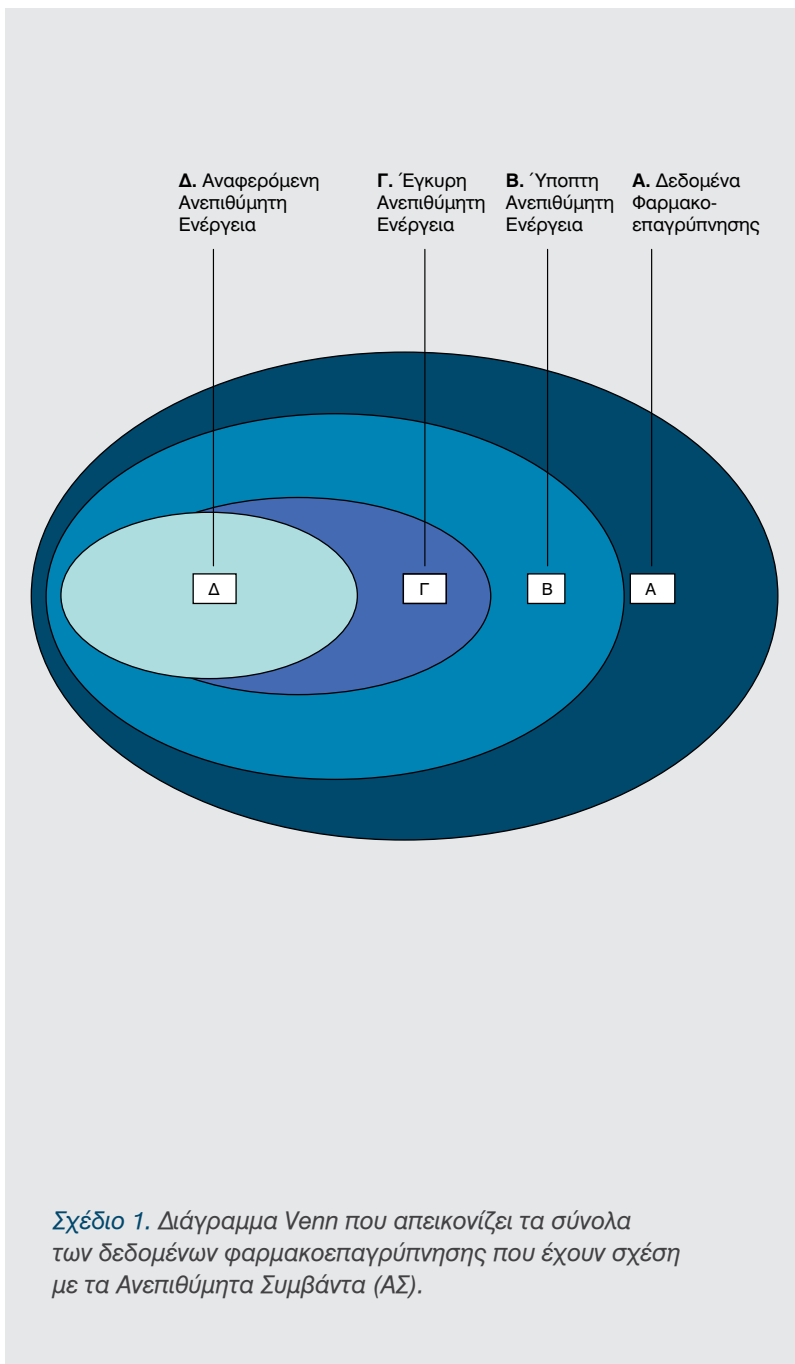
##### ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Ως δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης ορίζονται οι πληροφορίες που παρατίθενται κατωτέρω, οι οποίες έχουν περιέλθει σε γνώση των Κατόχων Άδειας Κυκλοφορίας και περιγράφουν ότι ένα άτομο έχει:

- ένα μη επιθυμητό ιατρικό συμβάν
- έχει λάβει μη αποτελεσματική θεραπεία
- έχει λάβει ή εκτεθεί τυχαία σε φάρμακο κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης
- εκτεθεί ενδεχομένως σε μετάδοση μολυσματικού παράγοντα μέσω ενός φαρμακευτικού προϊόντος
- λάβει υπερβολική δόση
- εμφανίσει αλληλεπίδραση φαρμάκων
- κάνει κατάχρηση ή λανθασμένη χρήση ή μη εγκεκριμένη (εκτός ένδειξης) χρήση φαρμακευτικού προϊόντος
- προβεί σε τυχαία κατά λάθος λήψη φαρμάκου
- υποβληθεί σε λανθασμένη φαρμακευτική αγωγή (ιατρικό σφάλμα)

Όλα τα ανωτέρω ενδεχομένως αποτελούν ανεπιθύμητα συμβάντα ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

## Κεφάλαιο 2





## ΥΠΟΠΤΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Το σύνολο των Ύποπτων Ανεπιθύμητων Ενεργειών αποτελεί ένα υποσύνολο των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπτησης (Σχέδιο 1, περιοχή Β). Η ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι μια αναφορά που υποδηλώνει πως ένα άτομο έχει λάβει το φαρμακευτικό φάρμακο ενός ΚΑΚ και υπάρχει μία πιθανή αιτιότητα ανάμεσα στο συμβάν (ή τη συγκεκριμένη περίπτωση) και το φάρμακο. Αυτό το σύνολο περιέχει όλες τις αναφορές με μία πιθανή αιτιότητα συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων που απαιτούν συμπληρωματική παρακολούθηση, καθώς και αναφορές ασθενών-καταναλωτών (Σχέδιο 1, περιοχή Β). Το σύνολο αυτό είναι η βάση για όλες τις σχετικές αναλύσεις για τη φαρμακοεπαγρύπτηση.

## ΕΓΚΥΡΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Το σύνολο των Έγκυρων Ανεπιθύμητων Ενεργειών αποτελεί ένα υποσύνολο των Ύποπτων Ανεπιθύμητων Ενεργειών (Σχέδιο 1, περιοχή Γ). Ως έγκυρη ανεπιθύμητη ενέργεια ορίζεται στο Vol. 9Α μια αναφορά ύποπτης ανεπιθύμητης ενέργειας, η οποία προέρχεται από έναν επαγγελματία υγείας που μπορεί να προσδιοριστεί (αναφέρων), έναν ασθενή που μπορεί να προσδιοριστεί και ένα φάρμακο που μπορεί επίσης να προσδιοριστεί. Μια ανεπιθύμητη ενέργεια δεν θεωρείται έγκυρη εάν δεν είναι διαθέσιμα ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω στοιχεία. Μια αναφορά έχει επαρκείς πληροφορίες, ώστε να θεωρηθεί έγκυρη, υπό την προϋπόθεση ότι καθιστά εφικτό τον προσδιορισμό των ουσιωδών στοιχείων αλλά όχι των λεπτομερειών. Για παράδειγμα, γίνεται αναφορά στο όνομα του φαρμάκου αλλά όχι στην ταυτοποίηση της φαρμακευτικής του μορφής.

Οι ΚΑΚ συχνά έχουν διαφορετικές διαδικασίες διαχείρισης των περιπτώσεων αναφορών ατομικών περιστατικών που δεν έχουν αναγνωρίσιμο ασθενή, αναφέροντα, φάρμακο ή ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν κάποιες αναφορές περιέχουν λεπτομέρειες για το φαρμακευτικό φάρμακο και την ανεπιθύμητη ενέργεια, αλλά δεν έχουν προσδιορισμένο ασθενή και/ή αναφέροντα, είναι πιθανόν να περιέχουν πολύτιμες πληροφορίες σε σχέση με την ασφάλεια του φαρμάκου. Ως εκ τούτου οι ΚΑΚ θα πρέπει να επιλέγουν την



## Κεφάλαιο 2

καλύτερη δυνατή μέθοδο συλλογής αυτών των δεδομένων, ώστε αυτά να είναι διαθέσιμα προς ανάλυση ή αναφορά.

### **ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Ως αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ορίζεται μια αναφορά, η οποία περιέχει όλα τα απαιτούμενα στοιχεία της ύποπτης ανεπιθύμητης ενέργειας, αλλά και ικανοποιεί τις θεσμοθετημένες απαιτήσεις για αναφορά στον ΕΟΦ και τις αρμόδιες αρχές (π.χ. σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια). Από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο Δ, κάποιες είναι έγκυρες (σύνολο Γ), αλλά ορισμένες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως μη έγκυρες. Για παράδειγμα, αναφορές καταναλωτών μπορούν να συμπεριληφθούν στην ΕΠΠΑ, αλλά δεν χαρακτηρίζονται έγκυρες επειδή δεν περιέχουν στοιχεία αναφέροντος επαγγελματία υγείας.

Τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης μπορούν να μεταβάλλονται ανάμεσα σε αυτά τα υποσύνολα ή τους ορισμούς κατά τη φάση συλλογής πληροφοριών, με την πάροδο του χρόνου ή κατά τη διάρκεια αξιολόγησης. Για παράδειγμα, περαιτέρω πληροφορίες παρακολούθησης ασθενή, ο οποίος νοσηλεύτηκε εξαιτίας έγκυρης ανεπιθύμητης ενέργειας, που αρχικά είχε χαρακτηριστεί μη σοβαρή, πληροί πλέον τις απαιτήσεις ως αναφερόμενης ανεπιθύμητης ενέργειας και επανακατηγοριοποιείται ως αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε άλλη δε περίπτωση, τυχόν επιβεβαίωση ότι το συμβάν συνέβη πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου μπορεί να επανακατηγοριοποιήσει την έγκυρη ανεπιθύμητη ενέργεια ως δεδομένο φαρμακοεπαγρύπνησης σε ανεπιθύμητο συμβάν.

### **ΣΥΣΤΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ (ΦΕ)**

Το Σύστημα ΦΕ είναι η οργάνωση και η διασύνδεση ανθρώπων, διεργασιών, διαδικασιών και τεχνολογίας για την επίτευξη ενός συνόλου λειτουργιών που σχετίζονται με τα δεδομένα ασφάλειας των φαρμάκων.

Τα συστήματα πληροφορικής ως συνδυασμός χρηστών, δικτύου υπολογιστών, υλικού εξοπλισμού και λογισμικού αποτελούν ένα υποσύνολο των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης.



## 2. Συλλογή και σύνθεση πληροφοριών

Πρέπει να υφίσταται ένα σύστημα, το οποίο να πιστοποιεί ότι όλες οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με μια δραστική ουσία, με άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση, συλλέγονται από τον ΚΑΚ. Σημειώνεται ότι το σύστημα αυτό πρέπει να είναι ικανό να συλλέγει, να αξιολογεί και να αναφέρει τις πιθανές Ανεπιθύμητες Ενέργειες σε όλες τις χώρες που ο ΚΑΚ είναι υπεύθυνος για την εμπορική κυκλοφορία του φαρμακευτικού σκευάσματος. Το σύστημα αυτό πρέπει να είναι σχεδιασμένο με τρόπο που να εξασφαλίζει την καταγραφή όλων των πληροφοριών από το άτομο που πρώτο λαμβάνει την πληροφορία (π.χ. ιατρικό επισκέπτη ή οποιοδήποτε εργαζόμενο του ΚΑΚ) και την μεταφέρει στον υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση σε κάθε φαρμακευτική εταιρεία. Η μεταβίβαση των πληροφοριών θα πρέπει να γίνεται σε συγκεκριμένα χρονικά περιθώρια, ώστε μία αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια να λαμβάνεται από τις Αρχές-ΕΟΦ μέσα στα χρονικά πλαίσια που απαιτούνται από τη νομοθεσία. Όταν γίνεται μια αναφορά, πρέπει να εγγράφεται ταυτόχρονα με τις πληροφορίες της ανεπιθύμητης ενέργειας και η πηγή προέλευσης της αναφοράς. Παραδείγματα πηγών αναφοράς περιλαμβάνουν ηλεκτρονικά μηνύματα, επιστολές από επαγγελματίες υγείας, καταγραφές τηλεφωνικών επικοινωνιών με καταναλωτές ή επαγγελματίες υγείας σχετικά με πληροφορίες που αφορούν δεδομένα ασφάλειας για φάρμακο του ΚΑΚ. Επίσης είναι επιβεβλημένο να τηρείται η νομοθεσία για την προστασία των προσωπικών και ευαίσθητων δεδομένων στην Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) κατά την καταγραφή και τη διαβίβαση των πληροφοριών των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους ασθενείς και τους αναφέροντες υγειονομικούς. Ο ΚΑΚ πρέπει να μεριμνήσει να γνωστοποιήσει στην Αρχή Προστασίας τις βάσεις δεδομένων που διατηρεί τοπικά, καθώς και τη διασύνδεση αυτών με άλλες εντός και εκτός της ΕΕ για τη λήψη των κατάλληλων αδειών. Σε κάθε περίπτωση ο ΚΑΚ πρέπει να εξασφαλίζει την ενημέρωση και τη συναίνεση των ατόμων για την καταγραφή των στοιχείων που αναφέρουν, όπως και να δεσμεύεται για την ένομη και εχέμυθη διαχείριση αυτών.



## Κεφάλαιο 2

### 2.1 ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗ, ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ (RECONCILIATION)


Όταν πραγματοποιείται μεταφορά και επεξεργασία δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, ο μηχανισμός πρέπει να είναι τέτοιος, ώστε να τηρείται η εμπιστευτικότητα και η ιχνηλασιμότητα όλων των επεξεργασιών σύνθεσης και επαναξιολόγησης τόσο κατά την εσωτερική δια-τμηματική ανταλλαγή πληροφοριών όσο και κατά τη συνεργασία με τρίτους-εξωτερικούς αποδέκτες. Προκειμένου να εκπονεϊται ορθά η διαδικασία διασύνδεσης και συνδιαλλαγής δεδομένων προς εξεύρεση έγκυρης λύσης, πρέπει τόσο ο αποστολέας όσο και ο παραλήπτης να χρησιμοποιούν μοναδικές ταυτοποιήσεις για να μπορούν να πιστοποιούν κάθε επεξεργασία, σύνθεση και ανταλλαγή στοιχείων.

Η επιβεβαίωση παραλαβής και αποδοχής πληροφοριών μπορεί να γίνεται ανά περίπτωση ή περιοδικά. Η περιοδική επιβεβαίωση είναι περισσότερο κατάλληλη όταν εμπλέκονται περισσότερα περιστατικά. Αν η επιβεβαίωση γίνεται περιοδικά, η χρονική διάρκεια της περιόδου πρέπει να είναι συμβατή για την εμπρόθεσμη διεκπεραίωση των αναφορών στην Αρμόδια Αρχή-ΕΟΦ.

Επιπρόσθετα, ο όρος διασύνδεση χρησιμοποιείται και για την επικύρωση της ορθής μεταφοράς όλων των κατάλληλων πληροφοριών, π.χ. έλεγχος της σωστής και αξιολογημένης εγγραφής των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης από τεχνικά παράπονα φαρμάκων ή ιατρικών ερωτήσεων στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με περιοδικούς ελέγχους, συμπεριλαμβανομένων αρχείων αλληλογραφίας ή επισκόπησης της βάσης δεδομένων. Οι ΚΑΚ θα πρέπει να ορίζουν την περιοδικότητα των ελέγχων. Όπου εφαρμόζονται δειγματοληπτικοί έλεγχοι, το μέγεθος του δείγματος θα πρέπει να αιτιολογείται.

Όταν διενεργείται μία επισκόπηση, π.χ. τεχνικών παραπόνων για το φάρμακο προκειμένου να διασφαλιστεί ότι όλα τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης έχουν προσδιορισθεί, δεν πρέπει να ελέγχονται μόνο τα παράπονα τα οποία έχουν χαρακτηριστεί ως τεχνικά, επειδή αυτά ίσως δεν περιέχουν στοιχεία τα οποία





ταξινομήθηκαν λάθος εξαρχής. Αντιθέτως, θα πρέπει να ελέγχονται όλα τα εισερχόμενα ερωτήματα ή παράπονα, ώστε να εντοπισθούν τυχόν διαφυγόντα στοιχεία και να βεβαιωθεί ότι θα αναφερθούν στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης.

Αν δεν διαπιστωθεί καμία παράλειψη αναφοράς ή άλλο σφάλμα κατά τη διάρκεια της περιόδου ανασκόπησης, καλό είναι να σημειώνεται στην έκθεση της ανασκόπησης. Με τις εκθέσεις αυτές αποδεικνύεται ότι πραγματοποιούνται τακτικές ανασκοπήσεις των δεδομένων.

Αν παρουσιαστούν παραλείψεις ή σφάλματα κατά τη διάρκεια της επισκόπησης, για παράδειγμα, δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης που δεν έχουν εξακριβωθεί και δεν έχουν εισαχθεί στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης ή μεταφορές, οι οποίες δεν έχουν παραληφθεί επιτυχώς, τότε πρέπει να διενεργηθεί διεξοδική ανάλυση ώστε να εξακριβωθεί ο λόγος της αποτυχίας και να προσδιοριστούν οι διορθωτικές ενέργειες για να προληφθεί τυχόν επανάληψη του ευρήματος. Αυτό μπορεί να χρειαστεί αναδρομική επιθεώρηση όλων των διαθέσιμων στοιχείων για να τακτοποιηθούν τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης, τα οποία είτε δεν είχαν ανιχνευθεί εγκαίρως είτε δεν είχαν μεταφερθεί σωστά. Αυτό θα επιτρέψει σε έναν ΚΑΚ να αξιολογήσει αν η αποτυχία αποτελεί τυχαίο λάθος ή συστηματικό σφάλμα που σε κάθε περίπτωση βέβαια χρήζει κατάλληλων διορθωτικών ενεργειών. Οι διορθωτικές ενέργειες μπορεί να έχουν τη μορφή πρόσθετων εκπαιδεύσεων στους υπαλλήλους που θα τους υπενθυμίζουν ποιες πληροφορίες θα πρέπει να αναφέρονται, να ελέγχονται και ποια διαδικασία πρέπει να ακολουθείται.

## **2.2 ΔΙΠΛΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

Πρέπει να υπάρχει ένας κατάλληλος μηχανισμός για την αναγνώριση διπλά καταγεγραμμένων δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης που έχουν αναφερθεί στο προσωπικό του ΚΑΚ. Μερικές αιτίες που οδηγούν σε διπλή καταγραφή αναφορών περιλαμβάνουν περιστατικά που:

- ο καταναλωτής και ο επαγγελματίας υγείας αναφέρουν το ίδιο περιστατικό

## Κεφάλαιο 2

- πολλοί επαγγελματίες υγείας περιθάλπουν τον ίδιο ασθενή και αναφέρουν το ίδιο περιστατικό
- το ίδιο συμβάν δηλώνεται από τον αναφέροντα στον ΚΑΚ και στις Αρμόδιες Αρχές
- υπάρχει αυθόρμητη και βιβλιογραφική αναφορά του ίδιου περιστατικού
- το ίδιο γεγονός δηλώνεται σε περισσότερους από έναν ΚΑΚ

Κάθε ΚΑΚ πρέπει να εξετάζει προσεκτικά τους μηχανισμούς που χρησιμοποιεί για τον εντοπισμό διπλών αναφορών στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης. Εάν εντοπιστεί η ύπαρξη διπλών αναφορών στο σύστημα, θα πρέπει να γίνουν αναλύσεις για τον εντοπισμό της κύριας αιτίας και να γίνουν διορθωτικές ενέργειες για την αποφυγή παρόμοιων σφαλμάτων στο μέλλον.

Όταν ανακαλύπτονται διπλές αναφορές στο σύστημα, η μια αναφορά θα πρέπει να γίνεται η «κύρια» αναφορά και να διατηρεί την αρχική κατηγοριοποίηση (π.χ. έγκυρη ανεπιθύμητη ενέργεια), ενώ η δεύτερη «διπλή» αναφορά να επαναπροσδιορίζεται ως «δεδομένο φαρμακοεπαγρύπνησης». Επίσης, επιπρόσθετες πληροφορίες θα πρέπει να ενσωματώνονται από τη δεύτερη «διπλή» αναφορά στην κύρια αναφορά, εάν και εφόσον υπάρχουν. Οι πηγές πληροφοριών θα πρέπει να φυλάσσονται και να διατηρούνται σε αρχεία ή σε καταχωρήσεις στις βάσεις δεδομένων. Όταν η ύπαρξη διπλών αναφορών έχει αναγνωριστεί, είναι χρήσιμο να συμπεριληφθεί ένα σχόλιο στην περιγραφή της κύριας αναφοράς (narrative).

### 3. Πρόσβαση σε πληροφορίες φαρμακοεπαγρύπνησης

Πληροφορίες σχετικά με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες συνδέονται με τη δραστική ουσία ενός φαρμακευτικού προϊόντος με άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση, που έχουν αναφερθεί στο προσωπικό του ΚΑΚ, θα πρέπει να είναι προσβάσιμες από οποιοδήποτε μέρος της Ευρωπαϊκής Κοινότητας.

Επιβάλλεται η ύπαρξη μηχανισμών αναγνώρισης αναφορών, καθώς και ανίχνευσης παρόμοιων περιστατικών, ώστε να εξασφαλίζεται ευχερής προσβασιμότητα σε αυτές.



#### 4. Προετοιμασία Αναφορών

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να έχει ένα σύστημα, το οποίο θα δίνει τη δυνατότητα της δημιουργίας Εκθέσεων Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών και Εκθέσεων Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας.

Όσον αφορά στις εκθέσεις των ατομικών περιστατικών, απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση σε όλα τα αρχικά δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για την επαρκή συλλογή πληροφοριών, οι οποίες θα βοηθήσουν στην κατηγοριοποίηση των περιστατικών. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι αδύνατη η παρακολούθηση των αρχικών αναφορών, και για το λόγο αυτό ο ΚΑΚ θα πρέπει να περιγράφει πώς αντιμετωπίζει ανάλογες καταστάσεις.

Όλες οι προσπάθειες και οι απόπειρες για την παρακολούθηση των αναφορών (follow-up) θα πρέπει να καταγράφονται στο αρχείο της αντίστοιχης περίπτωσης, ανεξάρτητα από το αν ήταν επιτυχείς ή όχι, ώστε να ληφθούν απαντήσεις ή νεότερη ενημέρωση. Οι ημερομηνίες που οι πληροφορίες ζητήθηκαν ή παραλήφθηκαν πρέπει επίσης να καταγράφονται καταλλήλως.

Όλες οι επείγουσες ατομικές περιπτώσεις, καθώς και όλες οι περιοδικές εκθέσεις, οι οποίες υποβάλλονται στις Αρμόδιες Αρχές, πρέπει να είναι επακριβείς και σύμφωνες με τις πληροφορίες που έχουν ληφθεί και αξιολογηθεί. Εάν γίνονται συστηματικές αλλαγές στα δεδομένα που έχουν ήδη καταχωρηθεί στο σύστημα, για παράδειγμα κωδικοποίηση, αποκωδικοποίηση ή μετάφραση, οι πληροφορίες για το πώς οι αλλαγές έχουν γίνει πρέπει να επεξηγούνται και να καταγράφονται από τον ΚΑΚ.

#### 5. Αιτήματα από τις Αρχές Αξιολόγησης

Οι ΚΑΚ πρέπει να εξασφαλίζουν ότι αιτήματα από τον ΕΟΦ και τις Αρμόδιες Αρχές, σχετικά με την προώθηση επιπλέον πληροφοριών προς αυτούς για την αξιολόγηση του οφέλους έναντι του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών από το φάρμακο, πρέπει να απαντώνται πλήρως, το συντομότερο δυνατόν. Οι ΚΑΚ πρέπει να έχουν καθιερώσει και συστηματοποιήσει μεθοδολογία, η οποία θα εξασφαλίζει την επακριβή και έγκυρη ανάκληση πληροφοριών από το σύστημα της φαρμακοεπαγρύπνησης.



## Κεφάλαιο 2

### 6. Χρήση πληροφοριακών συστημάτων

Όλα τα πληροφοριακά συστήματα που χρησιμοποιούνται πρέπει να καλύπτουν και να αποσκοπούν στην επιτυχή εκπλήρωση των υποχρεώσεων της φαρμακοεπαγρύπνησης. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να αναλύει και να τεκμηριώνει τα πληροφοριακά συστήματα της φαρμακοεπαγρύπνησης που χρησιμοποιεί.


Τα συστήματα που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για το σκοπό μιας τέτοιας ανάλυσης περιλαμβάνουν:

- Καταγραφή δεδομένων προέλευσης (πηγές).
- Διαβίβαση ηλεκτρονικών εκδοχών δεδομένων προέλευσης από την καταγραφή στη σύνθεση συστημάτων.
- Αντιπαραβολή υπόπτων ανεπιθύμητων συμβάντων.
- Δημιουργία αποφάσεων αναφοράς ή προώθησης στοιχείων, τα οποία αποσκοπούν στη δημιουργία αναφορών.
- Δημιουργία επειγουσών και περιοδικών εκθέσεων για την υποβολή τους στις αρχές αξιολόγησης.
- Δημιουργία διαδικασιών ανταλλαγής πληροφοριών με τις αρχές αξιολόγησης.
- Ανάκληση, μεταφορά και φόρτωση πληροφοριών σε συστήματα ανάλυσης.
- Ανάλυση των δεδομένων της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να τεκμηριώνει ότι το ηλεκτρονικό σύστημα που περιγράφεται παραπάνω συμμορφώνεται με τις εδραιωμένες απαιτήσεις για την πληρότητα και ακρίβεια των δεδομένων και να εγγυάται ότι πιστοποιούνται οι όροι για τις προσδιορισμένες επιδόσεις του συστήματος. Η μέθοδος επικύρωσης που χρησιμοποιείται για τη διασφάλιση της ποιότητας και της απόδοσης του πληροφοριακού συστήματος πρέπει να είναι ανάλογη της πολυπλοκότητάς του.

### 7. Χρήση συστήματος με έγγραφα αρχεία

Όπως έχει ήδη περιγραφεί, ο τύπος του συστήματος που ο ΚΑΚ χρησιμοποιεί για τη συλλογή και την ταξινόμηση των δεδομένων ασφάλειας, δεν αποτελεί συγκεκριμένη υποχρέωση που απορρέει από το νομοθετικό-ρυθμιστικό πλαίσιο της



φαρμακοεπαγρύπνησης. Συνεπώς, εναπόκειται στον ΚΑΚ να αξιολογήσει τις δικές του ανάγκες και να καθιερώσει ένα σύστημα που ανταποκρίνεται καλύτερα στις νομοθετικές απαιτήσεις, είτε μέσω ενός συστήματος που βασίζεται στη χρήση εγγράφων ή μέσω της χρήσης μιας βάσης δεδομένων ασφάλειας είτε μέσω ενός υβριδικού συστήματος. Οι παράγοντες, οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν αυτή την απόφαση, περιλαμβάνουν το εύρος φαρμάκων του ΚΑΚ, τον αριθμό των χωρών στις οποίες διαθέτει ο ΚΑΚ άδεια κυκλοφορίας και το μέσο όρο των αναφορών που λαμβάνει ο ΚΑΚ μέσα σε μία εβδομάδα, μήνα ή χρόνο.

Σε κάθε περίπτωση, ο τύπος του συστήματος που θα επιλεγεί θα πρέπει να εξασφαλίζει τη δυνατότητα:

- Ελέγχου για διπλές αναφορές μέσα στο σύστημα.
- Επεξεργασίας αθροιστικών δεδομένων από το σύστημα.
- Ανάκλησης δεδομένων από το σύστημα για τη δημιουργία αναφορών, όπως Εκθέσεις Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών και Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας,
- Απαιτήσεων για ηλεκτρονική αναφορά Εκθέσεων Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών.
- Εμπρόθεσμης πρόσβασης του υπευθύνου φαρμακοεπαγρύπνησης σε δεδομένα σε περίπτωση επείγοντος αιτήματος από τον ΕΟΦ ή από κάποια Αρμόδια Αρχή.





## Κεφάλαιο 3

### Διαχείριση Αυθόρμητων Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Για την εκπλήρωση των νομικών απαιτήσεων σε ό,τι αφορά στις αναφορές ατομικών περιστατικών, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που διαθέτει είναι σε πλήρη εφαρμογή και υπάρχει μέριμνα για τους τρόπους συλλογής αυθόρμητων Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΑΕ) για όλα τα προϊόντα υπ' ευθύνη του, ανεξάρτητα από τη διαδικασία έγκρισής τους. Το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη όλες τις πιθανές πηγές αναφοράς, δηλαδή αναφορές από επαγγελματίες υγείας, από καταναλωτές, αναφορές από τη βιβλιογραφία, αναφορές από τα προγράμματα παρηγορητικής θεραπείας/ πρώιμης πρόσβασης, εφόσον η θεραπεία δεν παρέχεται στο πλαίσιο κλινικής μελέτης και στο πλαίσιο μετεγκριτικών μελετών παρακολούθησης (μελέτες PASS). Τα δεδομένα ασφάλειας πρέπει να εξετάζονται από τον ΚΑΚ ως προς το αν πληρούν τις προϋποθέσεις για εσπευσμένη αναφορά ή αν θα συμπεριληφθούν στις επόμενες εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης, αν θα χρησιμοποιηθούν για αναζήτηση σήματος (signal detection) και πώς θα αξιολογηθούν για τη Διαχείριση Κινδύνου.

#### 3.1 Πιθανές πηγές για Ύποπτες Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Ένα γνωστό πρόβλημα σχετικό με την αναφορά αυθόρμητων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η υποαναφορά περιστατικών προς τον ΚΑΚ. Είναι λοιπόν σημαντικό ο ΚΑΚ να διασφαλίσει ότι διαθέτει ένα αποτελεσματικό σύστημα συλλογής αυθόρμητων ΑΕ, καλύπτοντας όλες τις πιθανές πηγές αναφοράς, όπως:

##### 3.1.1 ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗ

Οι ερωτήσεις μπορούν να προέλθουν είτε από καταναλωτές είτε από επαγγελματίες του χώρου της υγείας και μπορεί να



## Κεφάλαιο 3

εμπεριέχουν είτε αμιγώς ιατρικά ερωτήματα είτε να εμπεριέχουν και αναφορά ΑΕ. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διαθέτει κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, το οποίο θα διερευνήσει το ερώτημα, ώστε να διευκρινίσει αν περιλαμβάνεται αναφορά ΑΕ ή παραπόνου ποιότητας. Η σχετική διερεύνηση θα πρέπει να τεκμηριώνεται και να αρχειοθετείται κατάλληλα. Επειδή τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης τηρούνται σε διαφορετικό αρχείο από τα ερωτήματα για ιατρική πληροφόρηση, θα πρέπει να γίνεται τακτική διασταύρωση των δεδομένων των αρχείων προκειμένου ο ΚΑΚ να βεβαιωθεί ότι δεν έχει παραβλεφθεί κάποια αναφορά.

### 3.1.2 ΠΑΡΑΠΟΝΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ


Στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ θα πρέπει να υπάρχει πρόβλεψη για τη συλλογή παραπόνων σχετικά με την ποιότητα του προϊόντος που διαθέτει σε κυκλοφορία, από οποιαδήποτε πηγή και αν προέρχονται (γιατρούς, φαρμακοποιούς, καταναλωτές, κ.λπ.).

Ως παράπονα ποιότητας νοούνται ελαττώματα στην εμφάνιση ενός προϊόντος (π.χ. στα υλικά συσκευασίας ή την επισήμανση), ελαττώματα οργανοληπτικά (π.χ. γεύση, οσμή), ελαττώματα φυσικοχημικά (π.χ. αλλοίωση μορφής, όπως παρουσία ξένων σωμάτων), φαινομενική απουσία περιεχομένου, καταστροφή προϊόντος λόγω μεταφοράς ή πρόβλημα λειτουργίας συσκευής.

Ποιοτικό θεωρείται ένα προϊόν, το οποίο φτάνει έγκαιρα στον ασθενή/καταναλωτή σε άριστη κατάσταση και στους ενδεδειγμένους χρόνους και στις ενδεδειγμένες συνθήκες.

Τα παράπονα που σχετίζονται με την ποιότητα του προϊόντος ενδέχεται να περιλαμβάνουν και ΑΕ. Επίσης, οι αναφορές έλλειψης αποτελεσματικότητας συνήθως εμπεριέχουν και παράπονα για την ποιότητα και ΑΕ. Θα πρέπει να διασφαλιστεί ότι το άτομο που λαμβάνει και διερευνά τα παράπονα ποιότητας θα είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο στη συλλογή ΑΕ. Επίσης, θα πρέπει να γίνεται ανασκόπηση του αρχείου των παραπόνων, προκειμένου να μπορούν να αναγνωριστούν ΑΕ και να αναφερθούν έγκαιρα όσες πληρούν τα κριτήρια της εσπευσμένης αναφοράς (βλέπε παρακάτω).





Αντίστοιχα, το προσωπικό το οποίο διαχειρίζεται τις ΑΕ ή τα ερωτήματα για ιατρικές πληροφορίες θα πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο, ώστε αν λάβει παράπονο για την ποιότητα του προϊόντος να το προωθήσει έγκαιρα στο αρμόδιο τμήμα.

Σύμφωνα με τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, το αρχείο τήρησης παραπόνων για την ποιότητα θα πρέπει να διασταυρώνεται με το αρχείο ΑΕ και παροχής ιατρικών πληροφοριών, προκειμένου να διασφαλιστεί η σωστή και έγκαιρη διαχείριση των εισερχόμενων δεδομένων.

### **3.1.3 ΣΥΛΛΟΓΗ ΑΕ ΑΠΟ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΜΕΣΑ, ΟΠΩΣ ΔΙΚΤΥΑΚΟΥΣ ΤΟΠΟΥΣ, ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ, ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΕΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΙΣ (MAILBOXES), ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΣΤΟ ΕΥΡΥ ΚΟΙΝΟ ΓΙΑ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΣΧΟΛΙΩΝ**

Στην περίπτωση που ο ΚΑΚ διαθέτει οποιαδήποτε από τις παραπάνω εφαρμογές, στις οποίες υπάρχει πρόσβαση από το ευρύ κοινό (είτε πρόκειται για επαγγελματίες υγείας είτε για καταναλωτές) και υπάρχει η δυνατότητα υποβολής ερωτήσεων, σχολίων κ.λπ., τότε ο ΚΑΚ θα πρέπει να διαθέτει διαδικασίες με τις οποίες να ελέγχει τακτικά τις εισερχόμενες πληροφορίες, ώστε να αναγνωρίζει και να προωθεί τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης στο αρμόδιο άτομο εντός του κατάλληλου χρονικού πλαισίου, ώστε να πληρούνται οι ρυθμιστικές απαιτήσεις για την αναφορά ΑΕ.

### **3.1.4 ΣΥΛΛΟΓΗ ΑΕ ΜΕΣΩ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΣΥΝΕΡΓΑΤΩΝ**

Στο πλαίσιο της εκτεταμένης επαφής τους με επαγγελματίες υγείας (ιατρούς, φαρμακοποιούς, φαρμακαποθήκες, νοσηλευτικό προσωπικό κ.λπ.) οι επιστημονικοί συνεργάτες αποτελούν αποδέκτες των οποιωνδήποτε σχολίων, παραπόνων ή αναφορών ΑΕ για ένα προϊόν.

Για το λόγο αυτό, ο ΚΑΚ θα πρέπει να παρέχει την κατάλληλη εκπαίδευση στους επιστημονικούς συνεργάτες, έτσι ώστε να είναι σε θέση να διαχωρίσουν τα αιτήματα για παροχή ιατρικών πληροφοριών, τις αναφορές ΑΕ ή τα παράπονα ποιότητας, να συλλέξουν τα απαιτούμενα στοιχεία και να τα προωθήσουν στο αρμόδιο τμήμα του ΚΑΚ, το οποίο θα αναλάβει τη σωστή διαχείρισή



## Κεφάλαιο 3

τους, μέσα στα κατάλληλα χρονικά πλαίσια. Οι συνεργάτες, που παραλαμβάνουν αναφορές ΑΕ, δεν απαιτείται να αξιολογήσουν τη σοβαρότητα κάθε περιστατικού, καθώς αυτό θα αξιολογηθεί από τα άτομα που διαχειρίζονται τις αναφορές. Ο ΚΑΚ δύναται να παράσχει στους επιστημονικούς συνεργάτες βοηθήματα ως υπενθύμιση για οποιοδήποτε από τα παραπάνω (π.χ. στοιχεία επικοινωνίας του αρμόδιου τμήματος της εταιρείας για την αναφορά ΑΕ, έντυπο καταγραφής ΑΕ και/ή παραπόνων ποιότητας/ αιτήματος για παροχή ιατρικών πληροφοριών, κ.ά.).

Σημείωση: εφόσον οι επιστημονικοί συνεργάτες καταγράψουν την αρχική πληροφορία που λάβουν σε οποιοδήποτε μέσο, είτε είναι ειδικό έντυπο καταγραφής είτε απλή σημείωση, αυτό θα θεωρηθεί πηγή δεδομένων (source data) και θα πρέπει να φυλαχθεί στο αρχείο μαζί με την αναφορά από το τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ.

### **3.1.5 ΣΥΛΛΟΓΗ ΑΕ ΑΠΟ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ (ΒΛΕΠΕ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4)**


Η συλλογή ασφαλών πληροφοριών από τη βιβλιογραφία εξετάζεται λεπτομερώς στο κεφάλαιο 4.

### **3.1.6 ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΡΜΟΔΙΕΣ ΑΡΧΕΣ**

Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή νομοθεσία, οι αρμόδιες αρχές (ΕΟΦ) θα πρέπει να επικοινωνούν προς τον ΚΑΚ και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων: όλες τις ΣΑΕ που εκδηλώνονται στον ελλαδικό χώρο και αφορούν οποιοδήποτε από τα προϊόντα σε κυκλοφορία του ΚΑΚ και παραλαμβάνονται από τον ΕΟΦ απευθείας από άλλες πηγές πέραν του ΚΑΚ (π.χ. κίτρινη κάρτα), εντός 15 ημερών από την παραλαβή τους.

Στην Ελλάδα, οι αναφορές που φθάνουν απευθείας από τους Επαγγελματίες Υγείας στις τοπικές κανονιστικές αρχές, δηλαδή στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), επικοινωνούνται απευθείας προς την τοπική εταιρεία, η οποία έχει την ευθύνη για το ύποπτο προϊόν στην ελληνική αγορά.

Ο ΕΟΦ διαθέτει ως μέσο για τη συλλογή πληροφοριών για τις ΑΕ των φαρμάκων την κίτρινη κάρτα (βλέπε παράρτημα), την



οποία έχουν υποχρέωση να συμπληρώνουν οι Επαγγελματίες Υγείας (ιατροί, φαρμακοποιοί, νοσηλευτές κ.λπ.) κάθε φορά που υποπτεύονται ότι ένα φάρμακο ενδέχεται να έχει προκαλέσει ή να συσχετίζεται με μια ΑΕ. Σε περίπτωση που ένας επαγγελματίας υγείας αναφέρει μία ΑΕ για ένα ύποπτο προϊόν του ΚΑΚ μέσω κίτρινης κάρτας στον ΕΟΦ και παράλληλα ενημερώσει τον ΚΑΚ, ο τελευταίος θα πρέπει να προχωρήσει στις διαδικασίες αναφοράς προς τις αρχές σύμφωνα με την τοπική νομοθεσία, ανεξάρτητα από την ενημέρωση που έχει ήδη κάνει ο Επαγγελματίας Υγείας προς τον ΕΟΦ.

Ο ΚΑΚ ελέγχει τις αναφορές που λαμβάνει από τις κανονιστικές αρχές για να βεβαιώσει ότι σχετίζονται με δικά του προϊόντα. Στις αναφορές όπου περιγράφεται μόνο η δραστική ουσία και δεν αναφέρεται η εμπορική ονομασία, ο ΚΑΚ θα πρέπει να θεωρήσει ότι πιθανόν σχετίζεται με δικό του προϊόν και να ακολουθήσει τη συνήθη διαδικασία αναφοράς προς τις αρχές, είτε εσπευσμένα είτε στην επόμενη περιοδική έκθεση παρακολούθησης της ασφάλειας, όπως απαιτείται κατά περίπτωση.

### **3.1.7 ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΑΠΟ ΣΥΜΒΑΛΛΟΜΕΝΑ ΜΕΡΗ**

Σε περίπτωση συνεργασίας του ΚΑΚ με συμβαλλόμενα μέρη (συμφωνίες, από κοινού προώθησης, in licensing, out licensing, συμφωνίες διανομής κ.ά.), οι αρμοδιότητες κάθε μέρους θα πρέπει να αναφέρονται εγγράφως (βλέπε κεφάλαιο 11) και να καθορίζονται με σαφήνεια οι υποχρεώσεις κάθε μέρους σχετικά με την ανταλλαγή και υποβολή πληροφοριών ασφάλειας, τις υποχρεώσεις αναφοράς και το χρονοδιάγραμμα ανταλλαγής πληροφοριών, ώστε να πληρούνται οι τοπικές υποχρεώσεις του ΚΑΚ σύμφωνα με τις κείμενες διατάξεις.

### **3.1.8 ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεδομένου ότι οι παραπάνω δεν εμπίπτουν στην Οδηγία 2001/20/ΕΚ, η διαχείριση αναφορών που προκύπτουν από αυτές τις πηγές θα ακολουθεί τη διαδικασία που αφορά στις αυθόρμητες αναφορές σύμφωνα με το παρόν κεφάλαιο και την ισχύουσα νομοθεσία.

# Κεφάλαιο 3

## 3.2 Καταγραφή πληροφοριών στις Αναφορές Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών

### 3.2.1 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΡΧΙΚΗΣ ΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Για την ορθή και έγκαιρη διαχείριση των αναφορών ασφάλειας είναι απαραίτητο να σημειώνεται πάντα η ημερομηνία αρχικής λήψης των πληροφοριών ασφάλειας (εκτός από τις περιπτώσεις όπου ήδη υπάρχει αποδεικτικό μέσω fax, e-mail κ.λπ.) είτε πρόκειται για την αρχική αναφορά είτε για συμπληρωματική αναφορά παρακολούθησης.

Ως ημερομηνία αρχικής λήψης νοείται η αρχική ημερομηνία που το πρώτο άτομο που εργάζεται για τον ΚΑΚ, συμπεριλαμβανομένων και των τρίτων μερών, λαμβάνει γνώση για τις πληροφορίες ασφάλειας. Η ημερομηνία αρχικής λήψης στο χρονοδιάγραμμα αναφοράς μετρά ως ημέρα 0.

### 3.2.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Για να στοιχειοθετηθεί μια αναφορά απαιτούνται τέσσερα ελάχιστα στοιχεία:


■ αναγνωρίσιμος ασθενής (όνομα ή αρχικά, ημερομηνία γέννησης, ηλικία, ηλικιακή ομάδα ή φύλο, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς, όπως ορίζονται από την αρχή προστασίας προσωπικών δεδομένων). Σε κάποιες περιπτώσεις, ο κάτοχος μπορεί να συλλέξει αυθόρμητες αναφορές χωρίς να λάβει δημογραφικά στοιχεία στην περίπτωση που ο αναφέρων δεν επιθυμεί να δώσει προσωπικά δεδομένα, αρκεί ο αναφέρων να έχει άμεση γνώση του περιστατικού.

■ ύποπτο φάρμακο

■ ύποπτη αντίδραση

■ αναγνωρίσιμος αναφέρων (όνομα ή αρχικά, στοιχεία επικοινωνίας ή ιδιότητα, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς, όπως ορίζονται από την αρχή προστασίας προσωπικών δεδομένων).

Με τη λήψη των παραπάνω δεδομένων (ημέρα 0), ο ΚΑΚ μπορεί



να συμπληρώσει την αρχική αναφορά. Περαιτέρω πληροφορίες μπορούν να συλλεχθούν κατά την παρακολούθηση του περιστατικού (βλέπε παράγραφο 1.2.4).

Για ατομικά περιστατικά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, ως ημέρα 0 θεωρείται η ημερομηνία εύρεσης της βιβλιογραφίας που περιέχει τις ανωτέρω ελάχιστες πληροφορίες.

### **3.2.3 ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΗΣΗ**

Προκειμένου να ικανοποιηθούν οι απαιτήσεις για (εσπευσμένη ή περιοδική) αναφορά στις κανονιστικές αρχές, ο ΚΑΚ υποχρεούται να κωδικοποιήσει κάθε αναφορά βάσει του λεξικού MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Η κωδικοποίηση επίσης εξυπηρετεί στην κατηγοριοποίηση των δεδομένων ασφάλειας, ώστε να είναι εφικτή η συστηματική ανασκόπηση τους για την αναζήτηση σήματος και την αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους.

Για περαιτέρω πληροφορίες, όσον αφορά στην κωδικοποίηση των ΑΕ απευθυνθείτε στο έγγραφο “MedDRA Term Selection: Points to consider” που είναι διαθέσιμο στην ιστοσελίδα [www.meddrasso.com](http://www.meddrasso.com), του οργανισμού “Maintenance and Support Services Organization”.

## **3.3 Συμπληρωματική Παρακολούθηση των ΑΕ**

Κάθε αναφορά ασφάλειας ατομικού περιστατικού θα πρέπει να ακολουθείται από συμπληρωματικές αναφορές παρακολούθησης, όταν συντρέχει τουλάχιστον ένας από τους παρακάτω λόγους:

### **3.3.1 ΕΛΛΙΠΕΙΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ**

Στην περίπτωση που κατά τη συμπλήρωση μιας αναφοράς λείπει κάποιο από τα τέσσερα ελάχιστα κριτήρια, τα οποία αναφέρονται στην παράγραφο 1.1.2, ο ΚΑΚ θα πρέπει να κάνει κάθε δυνατή προσπάθεια λήψης συμπληρωματικών πληροφοριών.

Σε περίπτωση αναφοράς από καταναλωτή και εφόσον ο καταναλωτής συναινέσει, το ατομικό περιστατικό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί ιατρικά από τον Επαγγελματία Υγείας που έχει άμεση γνώση του περιστατικού και στη συνέχεια η παρακολούθηση του ατομικού περιστατικού να συνεχιστεί μέσω του Επαγγελματία



## Κεφάλαιο 3

Υγείας. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο Επαγγελματίας Υγείας μπορεί να μην είναι ο θεράπων ιατρός αλλά ο φαρμακοποιός ή ο νοσηλευτής, στον οποίο ο ασθενής ανέφερε την ΑΕ. Η ανασκόπηση της αναφοράς από ιατρό που εργάζεται για τον ΚΑΚ δεν αποτελεί ιατρική επιβεβαίωση της αναφοράς ασφάλειας.

Οι αναφορές από καταναλωτές που συνοδεύονται από τεκμηρίωση, όπως ιατρικές γνωματεύσεις, εργαστηριακές εξετάσεις, κ.λπ. θεωρούνται επιβεβαιωμένες.

### **3.3.2 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ**

Στην περίπτωση που η αιτιολογική συσχέτιση της ΑΕ με το ύποπτο φάρμακο δεν είναι διαθέσιμη κατά την αρχική αναφορά, ο ΚΑΚ θα πρέπει να κάνει την απαραίτητη διερεύνηση, είτε μέσω του ιατρικού ιστορικού είτε μέσω της συγχορηγούμενης θεραπείας ή μέσω οποιαδήποτε άλλης πληροφορίας βοηθήσει στην αξιολόγηση του περιστατικού, έτσι ώστε να καθοριστεί αν η ΑΕ οφείλεται στη χορήγηση του φαρμάκου.

Οι συμπληρωματικές αναφορές παρακολούθησης θα πρέπει να αποστέλλονται στις αρχές στους ίδιους χρόνους που ισχύουν για τις αρχικές αναφορές, δηλαδή μέσα σε 15 ημέρες, εφόσον ικανοποιούν τις προϋποθέσεις εσπευσμένης αναφοράς.

### **3.3.3 ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να κάνει συμπληρωματικές αναφορές παρακολούθησης για όλες τις αναφορές που αφορούν σε κύηση, δηλαδή σε πιθανή έκθεση του εμβρύου σε φαρμακευτικό προϊόν που λάμβανε η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης ή ο πατέρας κατά την περίοδο τεκνοποίησης. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συγκεντρώσει πληροφορίες που σχετίζονται με φυσιολογικά ή μη φυσιολογικά ευρήματα. Πρέπει να σημειώνεται η εκτιμώμενη ημερομηνία τοκετού και το περιστατικό να παρακολουθείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα μέχρι τον τοκετό ή και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά τον τοκετό.



### **3.3.4 ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ, ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ**

Το Vol. 9Α αναφέρει ότι οι αναφορές υπερδοσολογίας, κατάχρησης και κακής χρήσης θα πρέπει να παρακολουθούνται, ώστε να εξασφαλίζεται η λήψη πληροφοριών για την εκδήλωση ή μη κλινικών σημείων.

Οι αναφορές υπερδοσολογίας, κατάχρησης και κακής χρήσης που συσχετίζονται με την εκδήλωση σοβαρής ΑΕ θα πρέπει να αναφέρονται εσπευσμένα στις κανονιστικές αρχές.

Αναφορές που δεν συσχετίζονται με την εκδήλωση σοβαρής ΑΕ θα πρέπει να καταγράφονται στο σύστημα ΦΕ, καθώς συνεισφέρουν στην αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους του φαρμάκου και θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ), καθώς και να λαμβάνονται υπόψη στο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ).

Σχετικά με τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας, ένας Επαγγελματίας Υγείας μπορεί να αναφέρει την περίπτωση ασθενούς, ο οποίος έλαβε δόση μεγαλύτερη από την εγκεκριμένη, αλλά να μην χρησιμοποιήσει τον όρο «υπερδοσολογία». Ο ΚΑΚ θα πρέπει να φροντίσει να κωδικοποιήσει έτσι την αναφορά, ώστε να μπορέσει να ανακτήσει όλες τις παρεμφερείς αναφορές. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για προϊόντα με μικρό θεραπευτικό εύρος. Συγκεκριμένα, αν μια τέτοια αναφορά δεν κωδικοποιηθεί ως υπερδοσολογία, τότε τίθεται το ερώτημα αν η συγκεκριμένη αναφορά θα είναι εφικτό να ανακτηθεί κατά την αναζήτηση παρόμοιων αναφορών, δηλαδή όταν οι όροι της αναζήτησης είναι «ασθενείς οι οποίοι έλαβαν δόση μεγαλύτερη από την εγκεκριμένη».

### **3.3.5 ΆΛΛΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ**

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να εξετάζει προσεκτικά τις αναφορές που χρήζουν συμπληρωματικής παρακολούθησης (ανεξάρτητα αν αφορούν σε σοβαρές ΑΕ ή μη-σοβαρές, προσδοκώμενες ΑΕ ή απροσδόκητες ΑΕ) και να καταγράφει τον αριθμό και τη συχνότητα των προσπαθειών για λήψη συμπληρωματικών πληροφοριών ανά περιστατικό.

## Κεφάλαιο 3

Σύμφωνα με την οδηγία κατά ICH E2D: προτεραιότητα όσον αφορά στην παρακολούθηση έχουν οι αναφορές οι οποίες είναι **1)** σοβαρές και απροσδόκητες, **2)** σοβαρές και προσδοκώμενες, **3)** μη σοβαρές και απροσδόκητες, **4)** μη σοβαρές και μη προσδοκώμενες. Εκτός από τα κριτήρια της σοβαρότητας και του προσδοκώμενου, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα περιστατικά «ειδικού ενδιαφέροντος», π.χ. στην παρακολούθηση συγκεκριμένων περιστατικών ΑΕ κατόπιν αιτήματος των Αρχών ή στις αναφορές που μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στην Περιήληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Κάθε προσπάθεια επικοινωνίας θα πρέπει να καταγράφεται και να αρχειοθετείται μαζί με την αρχική αναφορά. Συνήθως η χρήση κατάλληλων εντύπων διευκολύνει τη συλλογή στοιχείων και η σημείωση του μοναδικού κωδικού του περιστατικού διευκολύνει τη σύνδεσή του με την αρχική αναφορά.

### 3.4 Αξιολόγηση

Οι απαιτήσεις για εσπευσμένη αναφορά καθορίζονται από:

- τη σοβαρότητα του περιστατικού
- την αιτιολογική συσχέτιση με το φάρμακο
- το αν η ΑΕ είναι αναμενόμενη ή όχι (σύμφωνα με την ΠΧΠ του προϊόντος)
- τη χώρα αναφοράς
- τη διαδικασία έγκρισης
- τις απαιτήσεις από τις τοπικές κανονιστικές αρχές


Ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταγράφει τα παραπάνω. Σε περίπτωση επιπρόσθετων πληροφοριών, ο ΚΑΚ θα πρέπει να επανεξετάσει το περιστατικό και να καταγράψει το λόγο μεταβολής της αρχικής αξιολόγησης.

#### 3.4.1 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ

Ο ΚΑΚ με την παραλαβή του περιστατικού καθορίζει τη σοβαρότητα σύμφωνα με τα κριτήρια σοβαρότητας, τα οποία ορίζονται στην ισχύουσα νομοθεσία και στο Vol. 9.

Στην περίπτωση που ένα περιστατικό εμπίπτει στα παραπάνω, τότε θεωρείται σοβαρό. Ο αναφέρων μπορεί επίσης να δηλώσει





στον ΚΑΚ τη σοβαρότητα του περιστατικού. Σε κάθε περίπτωση, ο κάτοχος θα πρέπει να αξιολογήσει ως προς τη σοβαρότητα και το περιστατικό και το συμβάν. Όταν υπάρχει εκδήλωση περισσότερων από μιας ΑΕ και ένα από τα περιστατικά εμπίπτει στον ορισμό του σοβαρού, τότε η αναφορά θα πρέπει να θεωρηθεί σοβαρή.

Στην περίπτωση που η αξιολόγηση της σοβαρότητας του αναφέροντα και του ΚΑΚ διαφέρουν, τότε θα πρέπει να υπερισχύσει η καταχώριση ως ΣΑΕ.

Στην περίπτωση που ο αναφέρων είναι εκείνος, ο οποίος έχει δηλώσει ένα περιστατικό ως σοβαρό, δεν είναι δόκιμο ο ΚΑΚ να υποβαθμίσει τη δήλωση αυτή και να χαρακτηρίσει το περιστατικό ως μη σοβαρό.

Ενδέχεται επίσης ο ΚΑΚ να έχει κατάλογο με ΑΕ, τις οποίες να θεωρεί σοβαρές εξ ορισμού και να τον χρησιμοποιεί στην αξιολόγηση των περιστατικών.

### **3.4.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ**

Ο κάτοχος σε κάθε αναφορά θα πρέπει να ρωτά τον αναφέροντα και να καταγράφει στο αρχείο του περιστατικού τη συσχέτιση κατά την κρίση του αναφέροντος της εκδήλωσης της ΑΕ με το ύποπτο φάρμακο.

Ο κάτοχος θα πρέπει να θεωρεί κάθε αναφορά σχετιζόμενη, εκτός εάν ο αναφέρων δηλώσει ότι δεν είναι, διότι θεωρείται ότι από τη στιγμή που ο αναφέρων κινεί διαδικασία αναφοράς υπάρχει έμμεση συσχέτιση σε ένα βαθμό .

Στην περίπτωση που ο αναφέρων δηλώσει ένα συμβάν ως μη σχετιζόμενο, αλλά ο ΚΑΚ το θεωρήσει σχετιζόμενο, το συμβάν θα αναφερθεί εσπευσμένα εφόσον πληροί τα κριτήρια εσπευσμένης αναφοράς.

Εάν η αξιολόγηση της αιτιολογικής συσχέτισης του ΚΑΚ και του αναφέροντος διαφέρουν, τότε θα πρέπει να ακολουθηθεί η πιο συντηρητική προσέγγιση και να θεωρηθεί το συμβάν σχετιζόμενο με το φάρμακο.



## Κεφάλαιο 3

Κατά την αξιολόγηση της αιτιολογικής συσχέτισης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη διάφορες παράμετροι, όπως:

- Χρονική συσχέτιση
- Ενδεχόμενη φαρμακολογική/βιολογική συσχέτιση
- Πληροφορίες προσωρινής διακοπής/επιαναχορήγησης και πρόκλησης/απόσυρσης της πρόκλησης (rechallenge/dechallenge)
- Άλλοι παράγοντες διαφορετικής αιτιολογίας από τα παραπάνω.

### 3.4.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝ ΕΝΑ ΣΥΜΒΑΝ ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΟ

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να σημειώνει εάν το συμβάν είναι αναμενόμενο ή όχι σύμφωνα με την τρέχουσα, τοπικά εγκεκριμένη για προϊόντα εγκεκριμένα με εθνική διαδικασία/διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης ή εγκεκριμένη από τον EMA για κεντρικά προϊόντα, ΠΧΠ του προϊόντος, ώστε να μπορεί να εξετάζει εάν η συγκεκριμένη αναφορά έχει παρατηρηθεί στο παρελθόν. Για εγκεκριμένα προϊόντα, αναμενόμενο θεωρείται ένα συμβάν του οποίου η φύση, σοβαρότητα ή έκβαση συνάδει με την ΠΧΠ του προϊόντος στο οποίο εκδηλώθηκε.

Εάν στην ΠΧΠ ένα συμβάν αναφέρεται μεν αλλά σε πιο ήπια μορφή από ό,τι εκδηλώθηκε, τότε θεωρείται μη προσδοκώμενο. Επίσης, η ιδιαιτερότητα ενός συμβάντος θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, για παράδειγμα, αναφορά ηπατίτιδας δεν θα θεωρηθεί αναμενόμενη εάν στην ΠΧΠ αναφέρονται «αυξημένα ηπατικά ένζυμα».

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να αξιολογεί το κατά πόσο μια ΑΕ είναι αναμενόμενη ή όχι βάσει της εγκεκριμένης ΠΧΠ του προϊόντος για κάθε ένα από τα ύποπτα προϊόντα υπ' ευθύνη του. Προκειμένου ο ΚΑΚ να αποφασίσει για το αν μια ΑΕ πρέπει να υποβληθεί εσπευσμένα όπου αυτό απαιτείται, θα πρέπει η ΑΕ να είναι ταυτόχρονα σοβαρή και μη αναμενόμενη σε επίπεδο αναφοράς (είναι πιθανόν μια αναφορά να θεωρείται μη αναμενόμενη, ενώ οι επιμέρους αντιδράσεις που την απαρτίζουν να είναι αναμενόμενες).

Όταν η αξιολόγηση του αν μια αντίδραση είναι αναμενόμενη γίνεται έναντι του Company Core Safety Information (CCSI) θα πρέπει να γίνεται επιπλέον αξιολόγηση έναντι της εγκεκριμένης



ΠΧΠ, προκειμένου να ληφθεί η απόφαση για την αναφορά σε κάθε κράτος-μέλος της ΕΕ.

#### **3.4.4 ΑΝΑΒΑΘΜΙΣΗ/ΥΠΟΒΑΘΜΙΣΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ**

Σε κάποιες περιπτώσεις, ο κάτοχος ενδέχεται να αναθεωρήσει τις πληροφορίες για μια αναφορά, όπως για παράδειγμα κατά τη λήψη πληροφοριών παρακολούθησης. Σε αυτό το πλαίσιο υπάρχει η πιθανότητα να χρειαστεί να αλλάξει η αρχική αξιολόγηση της σοβαρότητας (π.χ. ο ασθενής στην πορεία να νοσηλευτεί, οπότε η αναφορά να αναβαθμιστεί σε σοβαρή) της αιτιολογικής συσχέτισης ή του αν θεωρείται η ΑΕ αναμενόμενη ή μη.

Στην περίπτωση που μια αναφορά αναβαθμιστεί, θα πρέπει να εξεταστεί το αν θα υποβληθεί εσπευσμένα στις κανονιστικές αρχές. Η ημέρα 0 στην προκειμένη περίπτωση είναι η ημέρα παραλαβής των πληροφοριών, οι οποίες αναβάθμισαν την αναφορά.

Αντίστοιχα, μπορεί να ακολουθήσει υποβάθμιση της σοβαρότητας μιας αναφοράς λόγω επιπρόσθετων πληροφοριών παρακολούθησης ή διευκρίσεων. Όσον αφορά στην αιτιολογική συσχέτιση, μόνο κατόπιν συμφωνίας και του ΚΑΚ και του αναφέροντος μπορεί να αλλάξει από σχετιζόμενη σε μη.

Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να υπάρχει καταγραφή, αιτιολόγηση και αρχειοθέτηση όλων των παραπάνω. Εάν μια αρχική αναφορά κατατέθηκε εσπευσμένα στις αρχές ως σοβαρή και στη συνέχεια υποβαθμίστηκε σε μη σοβαρή, τότε ο κάτοχος θα πρέπει να ενημερώσει τις αρχές πάλι διά της εσπευσμένης οδού.

#### **3.4.5 ΔΙΑΓΡΑΦΗ/ΑΠΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΑΦΟΡΩΝ**

Ο κάτοχος θα πρέπει να διαθέτει εν ενεργεία σύστημα που θα του επιτρέπει και διαδικασίες που θα περιγράφουν πώς να ακυρώνει ή να απενεργοποιεί αναφορές που δεν υφίστανται και λανθασμένες καταχωρήσεις, στην περίπτωση που η καταγραφή του περιστατικού γίνεται ηλεκτρονικά και να αιτιολογεί το λόγο της αλλαγής.

Εάν μια τέτοια αναφορά είχε υποβληθεί πριν τη διαγραφή/απενεργοποίησή της στον EMA ή στις τοπικές κανονιστικές αρχές, τότε θα πρέπει να υποβληθεί μια αναφορά ακύρωσης (βλέπε Vol. 9Α, πίνακα III 6Α).

# Κεφάλαιο 3

Επίσης, θα πρέπει να είναι διακριτό ποια άτομα είναι εξουσιοδοτημένα για την έγκρισή τους και ποια διενεργούν τις παραπάνω ενέργειες.

## 3.5 Εσπευσμένη αναφορά στις κανονιστικές αρχές

### 3.5.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Τα κριτήρια υποβολής αφορούν στην αξιολόγηση σοβαρότητας, αξιολόγηση αιτιολογικής συσχέτισης, αν μια ΑΕ είναι αναμενόμενη ή μη, χώρα αναφοράς, διαδικασία έγκρισης του ύποπτου φαρμάκου, ιδιότητα αναφέροντος (καταναλωτής, ιατρός κ.λπ.), πηγή αναφοράς (αυθόρμητη, μελέτη PASS, κ.λπ.).

Εσπευσμένα απαιτείται η υποβολή:

- όλων των ΣΑΕ
- μη αναμενόμενων ΣΑΕ από χώρες εκτός ΕΟΧ

(βλέπε επίσης Vol. 9Α κεφάλαιο 4).

Για την Ελλάδα, ο ΚΑΚ υποχρεούται να αναφέρει στον ΕΟΦ κάθε πιθανή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία αναφέρεται στον ελλαδικό χώρο. Αντίστοιχα καταθέτει στις ευρωπαϊκές αρμόδιες αρχές τις ύποπτες σοβαρές απροσδόκητες αναφορές από χώρες εκτός ΕΟΧ (για λεπτομερείς οδηγίες αναφοράς προς τον ΕΟΦ βλέπε «Σύνοψη των υποχρεώσεων του ΚΑΚ»).

Για τη διαλογή των αναφορών, οι οποίες θα αποσταλούν εσπευσμένα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε ηλεκτρονικά συστήματα, τα οποία χρησιμοποιούν αλγόριθμους, όπου οι διαχειριστές του συστήματος θα πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένοι και το σύστημα να ενημερώνεται κατάλληλα με όλα τα νέα προϊόντα, ή να γίνεται ξεχωριστή αξιολόγηση για κάθε αναφορά.

*Στον πίνακα που ακολουθεί αναφέρεται συνοπτικά ως παράδειγμα το διάγραμμα εσπευσμένης υποβολής αναφορών ΑΕ "Decision tree for expedited reporting of spontaneous reports" MHRA Good Pharmacovigilance Practice Guide, έκδοση 2009.*

Έχει το προϊόν  
ΑΚ στον ΕΟΧ;

↓ Ναι

Η αντίδραση  
συνέβη εντός  
του ΕΟΧ;

Όχι

→

Η αναφορά  
είναι σοβαρή;

Όχι

→

Άλλες απαιτήσεις  
αναφοράς για μη  
σοβαρές ΑΕ;

Όχι

→

Μη εσπευσμένη  
υποβολή στην  
επόμενη ΕΠΠΑ

↓ Ναι

↓ Ναι

Η αναφορά  
είναι μη  
αναμενόμενη;

Όχι

→

Υποβάλλεται  
σύμφωνα με τις  
ισχύουσες διατάξεις

↑ Ναι

Αναφορά  
στον ΕΜΑ/  
κράτη-μέλη

↓ Ναι

Άλλες απαιτήσεις  
αναφοράς για μη  
σοβαρές ΑΕ;

Όχι

→

Μη εσπευσμένη  
υποβολή στην  
επόμενη ΕΠΠΑ

Η αναφορά  
είναι σοβαρή;

Όχι

→

Άλλες απαιτήσεις  
αναφοράς για μη  
σοβαρές ΑΕ;

Όχι

→

Μη εσπευσμένη  
υποβολή στην  
επόμενη ΕΠΠΑ

↓ Ναι

↓ Ναι

Υποβάλλεται  
σύμφωνα με τις  
ισχύουσες διατάξεις

Αναφορά στον ΕΟΦ και στο Κράτος  
Αναφοράς για προϊόντα εγκεκριμένα με  
αμοιβαία/αποκεντρωμένη διαδικασία

Όπου ΕΟΧ: Ευρωπαϊκός Οικονομικός Χώρος

Σημείωση: Το διάγραμμα αφορά σε αναφορές από επαγγελματίες του τομέα της υγείας, αρμόδιες αρχές, βιβλιογραφικές αναφορές, αναφορές από μη παρεμβατικές μελέτες PASS.



## Κεφάλαιο 3

Επίσης, σε κάποιες περιπτώσεις οι αρχές μπορούν να ζητήσουν την υποβολή επιπλέον αναφορών, όπως για παράδειγμα μη σοβαρές ΑΕ για ένα συμβάν ειδικού ενδιαφέροντος.

Ο κάτοχος και συγκεκριμένα ο υπεύθυνος φαρμακοεπαγρύπνησης στον ευρωπαϊκό χώρο (EUQPPV) πρέπει να διασφαλίσει ότι οι αρχές λαμβάνουν τις σωστές αναφορές. Συνεπώς, το προσωπικό το οποίο επιλέγει τις παραπάνω αναφορές θα πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο και να γίνονται τακτικοί δειγματοληπτικοί έλεγχοι των υποβληθέντων στοιχείων σε ικανό αριθμό αναφορών για τη διασφάλιση της διαδικασίας .

### **3.5.2 ΑΛΛΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΟΥΝ ΕΣΠΕΥΣΜΕΝΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ**

- Κάθε ύποπτη μετάδοση μολυσματικού παράγοντα μέσω φαρμακευτικού προϊόντος.
- Έκθεση κατά την κύηση με μη ομαλή έκβαση για το έμβρυο/βρέφος.
- Έκθεση μέσω μητρικού γάλακτος κατά τη διάρκεια του θηλασμού.
- Έλλειψη αποτελεσματικότητας για συγκεκριμένα φάρμακα και για φάρμακα τα οποία χορηγούνται σε καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή.
- Αναφορές υπερδοσολογίας, κατάχρησης, κακής χρήσης, οι οποίες συνοδεύονται από εκδήλωση σοβαρής ΑΕ.
- Αναφορές λανθασμένης χορήγησης, οι οποίες συνοδεύονται από εκδήλωση σοβαρής ΑΕ.

### **3.5.3 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΜΠΙΠΤΟΥΝ ΣΤΙΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΕΣΠΕΥΣΜΕΝΗ ΑΝΑΦΟΡΑ**

Οι μη επιβεβαιωμένες από επαγγελματία υγείας και μη σοβαρές ΑΕ αναφέρονται εσπευσμένα μόνο έπειτα από αίτημα του ΕΟΦ ή αν προκύψει σημαντική μεταβολή στο λόγο κινδύνου-οφέλους του προϊόντος, αλλιώς περιλαμβάνονται στην επόμενη ΕΠΠΑ του προϊόντος. Η αναφορά επιπλέον περιστατικών από όσων απαιτούνται έχει την ίδια βαρύτητα με την ελλιπή αναφορά.



### 3.5.4 ΧΡΟΝΟΙ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Σύμφωνα με το Vol. 9Α, ο ΚΑΚ υποχρεούται να αναφέρει στις αρχές όλα τα ατομικά περιστατικά που χρήζουν εσπευσμένης αναφοράς εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την παραλαβή των πληροφοριών. Το παραπάνω χρονοδιάγραμμα ισχύει και για τις αναφορές παρακολούθησης.

Ως ημέρα 0 θεωρείται η ημερομηνία που το πρώτο άτομο, το οποίο εργάζεται για τον ΚΑΚ με οποιαδήποτε σχέση, έλαβε τις ελάχιστες πληροφορίες για να στοιχειοθετηθεί μια αναφορά και όχι η ημέρα που έφτασε η πληροφορία στο τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης του κατόχου.

### 3.5.5 ΤΡΟΠΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Σύμφωνα με το άρθρο 104 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το άρθρο 24 του Κανονισμού ΕΚ 726/2004, ο ΚΑΚ υποχρεούται να αναφέρει στις ευρωπαϊκές αρμόδιες αρχές κάθε ύποπτη σοβαρή απροσδόκητη ΑΕ από χώρες εκτός ΕΟΧ ηλεκτρονικά στην κεντρική πύλη της EudraVigilance. Από τις 15 Νοεμβρίου 2011, οι ΣΑΕ που εκδηλώνονται στον ελλαδικό χώρο θα πρέπει να κατατίθενται ηλεκτρονικά στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και συγκεκριμένα στην ηλεκτρονική διεύθυνση EVHUMAN/EVCTM-PROD του περιβάλλοντος παραγωγής της EudraVigilance (βάσει της αριθμού πρωτοκόλλου ΕΟΦ 67585/26.09.2011 απόφασης).

## 3.6 Επιτήρηση της συμμόρφωσης

Ο QPPV έχει την ευθύνη της προετοιμασίας των εσπευσμένων αναφορών για τις κανονιστικές αρχές κάθε χώρας και τις ευρωπαϊκές αρμόδιες αρχές αναθέτοντας αυτές τις αρμοδιότητες κατάλληλα. Ωστόσο, θα πρέπει και ο ΚΑΚ και ο QPPV να επιβλέπουν τη διαδικασία, ώστε να διαβεβαιώνουν ότι υποβάλλονται οι σωστές αναφορές στους απαιτούμενους χρόνους. Συνεπώς θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλος μηχανισμός, ο οποίος να διασφαλίζει τα παραπάνω, καθώς και κατάλληλη τεκμηρίωση.

## Κεφάλαιο 3

### 3.7 Παραδείγματα ευρημάτων έπειτα από ελέγχους

- Έλλειψη επαρκούς τεκμηρίωσης στο αρχείο παροχής ιατρικών πληροφοριών που να δείχνει ότι γίνεται η σωστή διερεύνηση κατά τη λήψη των αιτημάτων για αναζήτηση ΑΕ.
- Μη επαρκείς ή ανύπαρκτοι μηχανισμοί συλλογής και προώθησης ΑΕ στο τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης από άλλα εσωτερικά τμήματα του ΚΑΚ ή από εξωτερικούς συνεργάτες/ συμβαλλόμενα μέρη.
- Μη επαρκής διαδικασία για τη στοιχειοθέτηση (επικύρωση) των αναφορών.
- Ανύπαρκτη διαδικασία για τη σημείωση της εκτιμώμενης ημερομηνίας τοκετού σε εγκύους, συνεπώς άγνοια της έκβασης της κύησης.
- Λανθασμένη αξιολόγηση του αν μια ΑΕ είναι αναμενόμενη ή μη. Για παράδειγμα, η αναφορά ηπατίτιδας θεωρήθηκε αναμενόμενη επειδή στην ΠΧΠ αναφέρονταν «αυξημένα ηπατικά ένζυμα».
- Μη έγκαιρη αξιολόγηση σοβαρότητας, με αποτέλεσμα καθυστερημένη υποβολή αναφορών που απαιτούσαν εσπευσμένη υποβολή.
- Έλλειψη ελέγχου για την εισαγωγή δεδομένων στη βάση δεδομένων ασφάλειας.
- Μη τακτικός έλεγχος των αναφορών που χρήζουν εσπευσμένης αναφοράς. Στις περιπτώσεις που δεν απαιτείται αναφορά δεν υπάρχει τεκμηρίωση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένες επιλογές αναφορών, π.χ. ΣΑΕ από τον ΕΟΧ να μην υποβάλλονται στο κράτος αναφοράς.
- Καθυστερημένες εσπευσμένες αναφορές στις αρχές.









## Κεφάλαιο 4

### Επισκόπηση Ιατρικής Βιβλιογραφίας

#### 4.1 Αναγνώριση Αναφορών Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών

Σύμφωνα με το Vol. 9A (μέρος I, παράγραφος 4.3.2), ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) λογικά αναμένεται να γνωρίζει τις Αναφορές Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών που προέρχονται από την παγκόσμια ιατρική βιβλιογραφία. Ο ΚΑΚ πρέπει να είναι ενήμερος για τις πιθανές δημοσιεύσεις, έχοντας πρόσβαση σε μια ευρέως χρησιμοποιούμενη συστηματική βάση δεδομένων βιβλιογραφικής επισκόπησης (για παράδειγμα, το Medline, το Excerpta Medica ή το Embase) κατά τακτά χρονικά διαστήματα και με ελάχιστη συχνότητα μία φορά την εβδομάδα. Είναι ευθύνη του ΚΑΚ να εξασφαλίσει την επάρκεια των πόρων που απαιτούνται για να πραγματοποιηθούν αυτές οι αναζητήσεις, όπως και το εύρος κάλυψης της βάσης δεδομένων.

Επειδή οι τοπικές δημοσιεύσεις (και τα τοπικά επιστημονικά περιοδικά) μπορεί να μην περιλαμβάνονται στις παγκόσμιες βάσεις δεδομένων ιατρικής βιβλιογραφίας, υπάρχει η απαίτηση τα τοπικά γραφεία της εταιρείας να είναι ενήμερα για τις δημοσιεύσεις στα τοπικά περιοδικά και για να τις γνωστοποιούν στον Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης. Συγκεκριμένα, το προσωπικό των τοπικών εταιρειών μπορεί να λαμβάνει επιστημονικά περιοδικά για άλλους που δεν σχετίζονται με τη φαρμακοεπαγρύπνηση: παρόλα αυτά, επειδή αυτά τα περιοδικά μπορεί να περιέχουν πληροφορίες σχετικές με την ασφάλεια των προϊόντων, θα πρέπει να αναφέρονται σύμφωνα με τις υποχρεώσεις για την αναφορά ατομικών περιστατικών οποιουδήποτε μέλους του προσωπικού του ΚΑΚ στον Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης.


## Κεφάλαιο 4

Περιστατικά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών που προέρχονται από την επιστημονική και την ιατρική βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένων σχετικών δημοσιευμένων περιλήψεων επιστημονικών άρθρων, πρέπει να ανασκοπούνται ώστε να αναγνωρίζονται τα ατομικά περιστατικά που χρήζουν εσπευσμένης αναφοράς. Στο πλαίσιο της τοπικής βιβλιογραφίας, ο ΚΑΚ απαιτείται να ελέγχει τις δημοσιεύσεις και τις περιλήψεις επιστημονικών άρθρων, όταν είναι χορηγός τοπικών ή εθνικών επιστημονικών συνεδρίων, ώστε πιθανά ατομικά περιστατικά ασφάλειας να αναφέρονται στις αρμόδιες αρχές πριν από τη δημοσίευση, όταν αυτό είναι εφικτό.

### **4.2 Απαιτήσεις σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ)**

Στο Vol. 9Α (μέρος Ι, παράγραφος 6.3.7) αναφέρεται ότι ο ΚΑΚ «πρέπει να ελέγχει συγκεκριμένα και αναγνωρισμένα ιατρικά και επιστημονικά περιοδικά για πληροφορίες ασφάλειας σχετικές με τα προϊόντα του και/ή να χρησιμοποιεί μια ή περισσότερες υπηρεσίες αναζήτησης ιατρικής βιβλιογραφίας/περιλήψεων γι' αυτόν το σκοπό». Αυτό σχετίζεται με την παρουσίαση ιστορικών από ατομικά περιστατικά που περιλαμβάνονται στις ΕΠΠΑ. Είναι πιθανό ότι τα περισσότερα ατομικά περιστατικά ασφάλειας, που χρήζουν εσπευσμένης αναφοράς, θα έχουν ήδη αναγνωριστεί μέσω της εβδομαδιαίας υπηρεσίας επισκόπησης της ιατρικής βιβλιογραφίας του ΚΑΚ και θα έχουν αναφερθεί στις αρχές. Παρόλα αυτά, στο Vol. 9Α δεν διευκρινίζεται η συχνότητα του ελέγχου, καθώς και αν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται συγκεκριμένες βάσεις δεδομένων στο πλαίσιο των ΕΠΠΑ (δηλαδή για ατομικά περιστατικά ασφάλειας που δεν χρήζουν εσπευσμένης αναφοράς, οπότε θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην αμέσως επόμενη ΕΠΠΑ). Η επιλογή μιας βιβλιογραφικής πηγής, για πληροφορίες που θα συμπεριλαμβάνονται στις ΕΠΠΑ, πρέπει να είναι σχετική με το προϊόν και θα μπορούσε να είναι ένα καθορισμένο σύνολο περιοδικών.

Οι πληροφορίες που προέρχονται από τις δημοσιευμένες μελέτες πρέπει επίσης να συμπεριληφθούν στις ΕΠΠΑ (Vol. 9Α, μέρος 1, τμήμα 6.3.8.c). Ο ΚΑΚ αναμένεται να συνοψίσει τις αναφορές που



έχουν δημοσιευθεί και περιέχουν σημαντικά θετικά ή αρνητικά ευρήματα, συμπεριλαμβανομένων των δημοσιευμένων περιλήψεων από συνέδρια. Επίσης, η βιβλιογραφική παραπομπή πρέπει να παρέχεται στην ΕΠΠΑ. Αυτή η απαίτηση διευρύνει την αναζήτηση, μέσω των ατομικών περιστατικών αναφορών ασφάλειας, καθώς τα αποτελέσματα ασφάλειας, σε μία ομάδα ασθενών που μετάσχει σε μία κλινική μελέτη, πρέπει επίσης να περιληφθούν και να περιγραφούν στην ΕΠΠΑ.

Οι ειδικοί τύποι πληροφοριών ασφάλειας που πρέπει να συμπεριληφθούν, αλλά που μπορεί να μην βρεθούν σε μια αναζήτηση που δημιουργείται ειδικά για την αναγνώριση των Ατομικών Περιστατικών Αναφορών Ασφάλειας, περιλαμβάνουν:

- Εκβάσεις μετά τη χρήση φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης (συμπεριλαμβανομένου του τερματισμού της) χωρίς ανεπιθύμητη έκβαση.
- Χορήγηση στον παιδιατρικό πληθυσμό.
- Παρηγορητική/ονομαστική χορήγηση.
- Έλλειψη αποτελεσματικότητας.
- Υπερδοσολογία χωρίς συμπτώματα, κατάχρηση, λανθασμένη χορήγηση.
- Λανθασμένη φαρμακευτική αγωγή χωρίς συνοδά Ανεπιθύμητα Συμβάντα ή «ιατρική αστοχία».
- Σημαντικά μη κλινικά αποτελέσματα ασφάλειας.
- Εκθέσεις κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.
- Ειδικές περιπτώσεις κινδύνου για τη δημόσια υγεία.

### 4.3 Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

Δεδομένα που δημοσιεύονται στην παγκόσμια βιβλιογραφία ή παρουσιάζονται σε συνέδρια ως περιλήψεις, πόστερ ή ανακοινώσεις αποτελούν μια σημαντική πηγή πληροφοριών για τους ΚΑΚ, όσον αφορά τη διαρκή αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο σκοπός των αναφορών δεν καλύπτει μόνο Ανεπιθύμητα Συμβάντα, αλλά συμπεριλαμβάνει επίσης *in vitro* και *in vivo* εργαστηριακά πειράματα, την πιθανότητα υπερδοσολογίας, κατάχρησης, λανθασμένης χορήγησης, χορήγησης εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων και μειωμένου οφέλους (έλλειψης



## Κεφάλαιο 4


αποτελεσματικότητας). Ειδικοί πληθυσμοί με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την αξιολόγηση κινδύνου είναι τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι, οι έγκυες ή άτομα με ανεπάρκεια σε κάποιο όργανο και επιπρόσθετα οι κατά τα άλλα υγιείς που μπορεί να λάβουν ένα φαρμακευτικό προϊόν (όπως κάποιο εμβόλιο) ή ακόμα και αν υπάρχουν ζητήματα με την απόρριψη κάποιου φαρμάκου. Δεδομένα ασφάλειας από ομάδες φαρμακολογικά όμοιων προϊόντων μπορεί να είναι επίσης σημαντικές για την αξιολόγηση της σχέσεως οφέλους/κινδύνου. Ο έλεγχος της βιβλιογραφίας με γνώμονα την εύρεση ατομικών περιστατικών ασφάλειας που χρήζουν αναφοράς μπορεί να μην ικανοποιεί τις απαιτήσεις για την εύρεση δημοσιεύσεων που είναι σχετικές με την αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

### 4.4 Έναρξη και λήξη της έρευνας

Σύμφωνα με το Vol. 9A, επιπρόσθετα των απαιτήσεων για τις συνήθεις εσπευσμένες και περιοδικές αναφορές, ο ΚΑΚ έχει υποχρέωση να αναφέρει την παγκόσμια εμπειρία με το φαρμακευτικό προϊόν σε ειδικές περιπτώσεις: κατά την περίοδο μεταξύ της υποβολής αίτησης και της χορήγησης Άδειας Κυκλοφορίας, έπειτα από αναστολή ή απόσυρση Άδειας Κυκλοφορίας για λόγους ασφάλειας ή εμπορικούς λόγους.

Η παγκόσμια εμπειρία θα πρέπει να περιλαμβάνει τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία για τη χρονική περίοδο μεταξύ της υποβολής αίτησης και της χορήγησης Άδειας Κυκλοφορίας, η επισκόπηση της βιβλιογραφίας θα πρέπει να γίνεται για τον εντοπισμό δημοσιευμένων άρθρων που παρέχουν πληροφορίες που μπορούν να επηρεάσουν την αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου του προϊόντος υπό έγκριση.

Πρέπει να τονισθεί ότι η υποχρέωση για την επισκόπηση της βιβλιογραφίας δεν εξαρτάται από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Η επισκόπηση της βιβλιογραφίας πρέπει να διεξάγεται για όλα τα προϊόντα που έχουν Άδεια Κυκλοφορίας, ανεξάρτητα από την κυκλοφορία τους. Μετά την αναστολή ή την απόσυρσή τους, οι αναφορές εστιάζουν στις περιπτώσεις καθυστερημένης εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών και σε περιστατικά που έγιναν αντιληπτά αναδρομικά. Επομένως, η επισκόπηση της



βιβλιογραφίας αναμένεται να ξεκινήσει με την κατάθεση της αίτησης για τη χορήγηση της Άδειας Κυκλοφορίας και να συνεχίζεται για όλο το χρονικό διάστημα που η άδεια είναι ενεργή, καθώς και για ένα χρονικό διάστημα μετά την απόσυρση του προϊόντος, όσο υπάρχει διαθέσιμο απόθεμα και καθυστερήσεις στη δημοσίευση άρθρων σχετικών με την ασφάλεια των προϊόντων.

#### **4.5 Πηγές έρευνας**

Άρθρα σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων συνήθως δημοσιεύονται σε αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά, αν και οι νέες και σημαντικές πληροφορίες μπορεί να παρουσιαστούν πρώτα σε διεθνή συμπόσια ή σε τοπικά περιοδικά. Παρόλο που οι πιο γνωστές βάσεις δεδομένων (π.χ. το Medline ή το Embase και το Excerpta Medica) καλύπτουν την πλειονότητα των επιστημονικών περιοδικών, οι πιο σχετικές δημοσιεύσεις μπορούν να συλλεχθούν και από άλλες πηγές, σε άλλους πολύ πιο εξειδικευμένους ιατρικούς τομείς, για ορισμένους τύπους προϊόντων (π.χ. φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα) ή όπου τα θέματα ασφάλειας υπόκεινται σε μη-κλινική έρευνα. Ο ΚΑΚ πρέπει να επιλέξει την πιο σχετική πηγή δημοσιευμένης βιβλιογραφίας για κάθε προϊόν.

Το Vol. 9Α δίνει παραδείγματα από το Medline, το Embase και το Excerpta Medica για τους σκοπούς της εύρεσης αναφορών ασφάλειας ατομικών περιστατικών. Αυτές οι βάσεις δεδομένων έχουν ευρεία κάλυψη ιατρικών θεμάτων. Ο ΚΑΚ αναμένεται να έχει επιλέξει μια ή περισσότερες βάσεις δεδομένων που είναι κατάλληλες για τη βιβλιογραφική επισκόπηση ανάλογα με το προϊόν. Για παράδειγμα, κατά την αξιολόγηση της σχέσεως κινδύνου-οφέλους, τα θέματα ασφάλειας που προκύπτουν κατά τη διάρκεια των μη-κλινικών μελετών ασφάλειας μπορεί να καθιστούν απαραίτητη την τακτική επισκόπηση μιας βάσης δεδομένων που να περιλαμβάνει λιγότερες δημοσιεύσεις από κλινικές μελέτες και περισσότερες δημοσιεύσεις από εργαστηριακές μελέτες.

Η απαίτηση να χρησιμοποιηθούν δεδομένα που ανευρίσκονται στις περιλήψεις, τα posters ή στις ανακοινώσεις από τα επιστημονικά συνέδρια διευκρινίζεται στο κεφάλαιο αξιολόγησης της σχέσης



## Κεφάλαιο 4

κινδύνου-οφέλους στο Vol. 9Α. Στο κεφάλαιο για τις ΕΠΠΑ διευκρινίζεται ότι οι σχετικές δημοσιευμένες περιλήψεις από τα συνέδρια πρέπει να συμπεριληφθούν και ότι οι περιλήψεις των συνεδρίων και τα μη δημοσιευμένα προσχέδια πρέπει να ανασκοπούνται για ατομικά περιστατικά ασφάλειας που χρήζουν αναφοράς.

Αν και δεν απαιτείται ο ΚΑΚ να παρακολουθεί όλα αυτά τα συνέδρια, σε περίπτωση που προσωπικό της εταιρείας παρίσταται σε ένα τέτοιο συνέδριο ή εάν ο ΚΑΚ είναι χορηγός του συνεδρίου, τότε αναμένεται ότι τα σχετικά άρθρα θα είναι διαθέσιμα για το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ. Επιπλέον, η βιβλιογραφία, που παράγεται ή επιχορηγείται από τον ΚΑΚ, πρέπει να ελέγχεται έτσι ώστε οποιοδήποτε ατομικό περιστατικό που χρήζει αναφοράς στις αρμόδιες αρχές να αναφέρεται στις αρχές, πριν από τη δημοσίευση, όπως απαιτείται.

Εάν ατομικά περιστατικά, από αυτήν την πηγή, υποπέσουν στην αντίληψη του ΚΑΚ ICSRs θα πρέπει να υποβληθούν σε επεξεργασία με τον ίδιο τρόπο, όπως τα ατομικά περιστατικά που προέρχονται από τον έλεγχο μιας βάσης δεδομένων ή από την επισκόπηση ενός περιοδικού. Οι περιλήψεις από σημαντικά επιστημονικά συνέδρια είναι διαθέσιμες σε ορισμένες βάσεις δεδομένων, αλλά τα posters και οι ανακοινώσεις σπάνια είναι διαθέσιμα σε τέτοιες βάσεις δεδομένων.


### **4.6 Έλεγχος της βάσης δεδομένων**

Η αναζήτηση είναι κάτι περισσότερο από μια απλή συλλογή όρων που χρησιμοποιούνται για να ελεγχθεί η βάση δεδομένων. Οι αποφάσεις για την επιλογή της βάσης δεδομένων, την προσέγγιση για την ανάκτηση των αρχείων, την επιλογή των όρων και του κειμένου, καθώς και τα περιοριστικά όρια πρέπει να είναι σχετικές με το σκοπό της έρευνας. Ορισμένα θέματα που αφορούν στον έλεγχο των βάσεων δεδομένων περιγράφονται παρακάτω.

#### **ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΟ ΠΡΟΪΟΝ ΟΡΩΝ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ**

Οι αναζητήσεις πρέπει να γίνονται τόσο βάσει της δραστικής ουσίας όσο και βάσει της εμπορικής ονομασίας. Μπορεί να





συμπεριλαμβάνονται έκδοχα που μπορεί να έχουν κάποια φαρμακολογική επίπτωση. Κατά την επιλογή των όρων αναζήτησης για τα φάρμακα, υπάρχουν διάφορα θέματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη:

- Η δραστική ουσία περιλαμβάνεται στο ευρετήριο των όρων;
- Ποια ορθογραφία χρησιμοποιείται για τη δραστική ουσία από τους συγγραφείς (ιδιαίτερα όταν η δραστική ουσία δεν περιλαμβάνεται στο ευρετήριο των όρων);
- Ποια εναλλακτικά ονόματα υπάρχουν (αριθμοί ή κωδικοί για προϊόντα που έχουν πρόσφατα εγκριθεί, χημικά ονόματα, εμπορικά ονόματα, ενεργοί μεταβολίτες);
- Είναι ιατρικά σχετική η αναζήτηση βάσει ενός μόνο συγκεκριμένου άλατος ή μόνο μίας συγκεκριμένης ένωσης για μία δραστική ουσία;

Κατά τη διάρκεια των αναζητήσεων για αναφορές ασφάλειας ατομικών περιστατικών, θα πρέπει να δομηθεί μια αναζήτηση που να αποκλείει τα αποτελέσματα για φαρμακοτεχνικές μορφές ή τρόπους χορήγησης που είναι διαφορετικοί από αυτούς του συγκεκριμένου προϊόντος. Εντούτοις, οι περιορισμοί δεν πρέπει να αποκλείουν άρθρα όπου οι μορφές και οι τρόποι χορήγησης δεν καθορίζονται. Η δομή της αναζήτησης πρέπει επίσης να επιτρέπει την ανάκτηση πληροφοριών για λανθασμένη χορήγηση ή λανθασμένη φαρμακευτική αγωγή, συμβάντα που είναι δύσκολο να προσδιοριστούν στο ευρετήριο των όρων. Οι αναζητήσεις δεν πρέπει επίσης συστηματικά να αποκλείουν προϊόντα χωρίς εμπορική ονομασία ή εμπορικά προϊόντα άλλων εταιρειών.

## **4.7 Διαχείριση των αποτελεσμάτων αναζήτησης**

### **4.7.1 ΤΗΡΗΣΗ ΑΡΧΕΙΩΝ**

Δεν υπάρχει καμία συγκεκριμένη απαίτηση για τη διατήρηση των αρχείων της βιβλιογραφικής επισκόπησης. Εντούτοις, ο ΚΑΚ μπορεί να κληθεί να αποδείξει ότι ερεύνησε με επιμέλεια τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και αυτό θα ήταν δύσκολο να καταδειχθεί χωρίς αναφορά στη χρησιμοποιούμενη στρατηγική αναζήτησης. Επιπλέον, υπάρχει η προσδοκία ότι η τήρηση των αρχείων, για τις αποφάσεις σχετικά με το εάν πρέπει να αναφερθεί



## Κεφάλαιο 4


ένα συγκεκριμένο ατομικό περιστατικό, θα περιλαμβάνει και τη διατήρηση πληροφοριών των αποτελεσμάτων της αναζήτησης. Είναι πάντα καλή πρακτική να διατηρείται ένα αρχείο με τη μεθοδολογία αναζήτησης, με τη βάση δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε και με την ημερομηνία που πραγματοποιήθηκε η αναζήτηση. Επιπλέον, μπορεί να είναι χρήσιμο να διατηρούνται τα αποτελέσματα της αναζήτησης για ένα κατάλληλο χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα στην περίπτωση μηδενικών αποτελεσμάτων. Εάν η λήψη αποφάσεων βασίζεται στα αποτελέσματα της αναζήτησης, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διατηρηθούν αυτές οι πληροφορίες, οι οποίες ζητούνται συνήθως κατά τη διάρκεια των επιθεωρήσεων φαρμακοεπαγρύπνησης από τις ευρωπαϊκές αρμόδιες αρχές.

### 4.7.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι βάσεις δεδομένων μπορούν να παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της αναζήτησης με διαφορετικούς τρόπους, για παράδειγμα, μόνο τίτλος ή τίτλος και περίληψη με ή χωρίς ευρετήριο των όρων. Η σχετικότητα ορισμένων δημοσιεύσεων είναι προφανής με την πρώτη ανάγνωση, ενώ σε άλλες μπορεί να είναι δυσκολότερο να προσδιοριστεί. Σύμφωνα με την απαίτηση να υπάρχει η πλήρης βιβλιογραφική παραπομπή για ένα άρθρο και να προσδιορίζονται οι σχετικές δημοσιεύσεις, πρέπει πάντα να ανακτάται και να ελέγχεται ο τίτλος, η παραπομπή και η περίληψη (εάν είναι διαθέσιμη).

### 4.7.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ

Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής επισκόπησης είναι ένα υποκατάστατο του πραγματικού άρθρου. Επομένως, αναμένεται ότι το άτομο που εξετάζει τα αποτελέσματα μιας αναζήτησης είναι κατάλληλο για να προσδιορίσει τα σχετικά άρθρα. Το άτομο αυτό μπορεί να είναι ένας επαγγελματίας στον τομέα των πληροφοριών που είναι εκπαιδευμένος στη φαρμακοεπαγρύπνηση ή ένας επαγγελματίας της φαρμακοεπαγρύπνησης με γνώση της χρησιμοποιούμενης βάσης δεδομένων. Η καταγεγραμμένη επιβεβαίωση ότι τα αποτελέσματα της αναζήτησης έχουν εξεταστεί θα βοηθήσει τον ΚΑΚ να αποδείξει ότι υπάρχει μια συστηματική



προσέγγιση στη συλλογή των πληροφοριών για τις ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από τη βιβλιογραφία.

Μια συνήθης έλλειψη που εντοπίζεται κατά τη διάρκεια των επιθεωρήσεων των αρμόδιων αρχών είναι πως, από την εξέταση των αποτελεσμάτων της αναζήτησης, καταδεικνύεται ότι ο σκοπός είναι μόνο ο προσδιορισμός Αναφορών Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών. Όταν η επισκόπηση θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται για τη συλλογή άρθρων για την παραγωγή ΕΠΠΑ, για τον προσδιορισμό μελετών χωρίς Αναφορές Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών πρέπει επίσης να προσδιορίζονται εκείνες οι Αναφορές Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών που δεν πληρούν τα κριτήρια για εσπευσμένη αναφορά.

Τα αποτελέσματα των αναζητήσεων μπορούν να περιέχουν αρκετές πληροφορίες για μία έγκυρη Αναφορά Ασφάλειας Ατομικού Περιστατικού, οπότε σ' αυτήν την περίπτωση πρέπει να παραγγελθεί το άρθρο. Όλα τα άρθρα, που στα αποτελέσματα αναζήτησης δείχνουν ότι είναι πιθανό να είναι σχετικά με τις απαιτήσεις της φαρμακοεπαγρύπνησης, πρέπει να αποκτηθούν, δεδομένου ότι απαιτείται να κατατεθεί το πλήρες άρθρο. Το πόσο επείγον είναι να κατατεθεί το πλήρες άρθρο εξαρτάται από τις πληροφορίες που περιέχει.

Ο ΚΑΚ μπορεί να μην υποβάλει τα άρθρα στα οποία, βάσει του εμπορικού ονόματος του ύποπτου προϊόντος, είναι εμφανές ότι αφορούν μια άλλη εταιρεία. Στο Vol. 9Α αναφέρεται ότι, για βιβλιογραφικές αναφορές που δεν διευκρινίζεται το προϊόν ή/ και η εμπορική ονομασία του, η ιδιοκτησία του προϊόντος πρέπει να υποτεθεί με βάση τη δραστική ουσία. Εναλλακτικοί λόγοι αποκλεισμού ενός δημοσιευμένου άρθρου είναι να αναφέρεται σε μια συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή ή οδό χορήγησης που δεν είναι σύμφωνη με την παρουσίαση του προϊόντος του ΚΑΚ. Παρόλα αυτά όμως, τα άρθρα αυτά μπορεί να περιγράφουν τη λανθασμένη χορήγηση ενός προϊόντος ή την παρασκευή αυτοσχέδιων προϊόντων (για παράδειγμα, τη δημιουργία διαλύματος από στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές) που αποτελούν περιστατικά που χρήζουν αναφοράς.



## Κεφάλαιο 4


Το Vol. 9Α περιγράφει ότι η επιλογή των άρθρων από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, που χρήζουν αναφοράς, πρέπει να βασίζεται στην αιτιολογική συσχέτιση. Εάν περισσότερα του ενός φαρμακευτικά προϊόντα αναφέρονται σε μια δημοσίευση, μια αναφορά πρέπει να υποβληθεί μόνο για το προϊόν που προσδιορίζεται από το συγγραφέα της δημοσίευσης ότι έχει τουλάχιστον μια πιθανή αιτιολογική σχέση με την αντίδραση. Σύμφωνα με την οδηγία για όλες τις Αναφορές Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών, το δημοσιευμένο άρθρο δεν θα πρέπει να αναφερθεί, εάν ο συγγραφέας έχει δηλώσει ρητά ότι αποκλείει την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του προϊόντος και του συμβάντος. Εάν ο συγγραφέας περιγράφει άλλες αιτίες για την ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν περιλαμβάνουν το προϊόν, τότε το προϊόν θα μπορούσε να θεωρηθεί ως συγχωρηγούμενο και όχι ως ύποπτο. Αυτοί οι τύποι αναφορών μπορούν να επαναξιολογηθούν από τον ΚΑΚ, εάν η εταιρεία θεωρήσει ότι μπορεί να υπάρχει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ του προϊόντος και του συμβάντος, οπότε πρέπει να αναφερθεί στις αρχές.

### 4.7.4 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Η απαίτηση για συμπληρωματική παρακολούθηση των Αναφορών Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών ισχύει μόνο για αναφορές που έχουν ήδη κατατεθεί στις αρμόδιες αρχές.

### 4.7.5 ΗΜΕΡΑ ΜΗΔΕΝ

Όπως περιγράφεται στο Vol. 9Α, ημέρα μηδέν είναι η ημερομηνία κατά την οποία ο ΚΑΚ (οποιοδήποτε μέλος του προσωπικού ή τρίτα συμβαλλόμενα μέρη) ενημερώνεται για μια δημοσίευση που περιέχει τις ελάχιστες πληροφορίες για να αναφέρει μια ανεπιθύμητη ενέργεια (εφόσον χρήζει αναφοράς). Η ημερομηνία κατά την οποία ένα αρχείο ήταν διαθέσιμο σε μια βάση δεδομένων ορισμένες φορές είναι δυνατό να προσδιοριστεί. Στην εβδομαδιαία επισκόπηση της βιβλιογραφίας, ημέρα μηδέν, για μια ανεπιθύμητη ενέργεια που χρήζει αναφοράς από μια περίληψη, θεωρείται η ημερομηνία κατά την οποία διεξήχθη η αναζήτηση. Για τα άρθρα που έχουν παραγγελθεί, ως αποτέλεσμα της βιβλιογραφικής επισκόπησης, ημέρα μηδέν είναι η ημερομηνία που οι ελάχιστες



πληροφορίες ήταν διαθέσιμες για μια έγκυρη αναφορά. Ο ΚΑΚ πρέπει να λάβει τα κατάλληλα μέτρα ώστε να διασφαλίζει την έγκαιρη απόκτηση των άρθρων, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η εγκυρότητα του περιστατικού.

#### **4.7.6 ΜΕΤΑΦΡΑΣΕΙΣ**

Οι περιλήψεις των δημοσιευμένων άρθρων που χρήζουν αναφοράς στις αρμόδιες αρχές με τη διαδικασία της εσπευσμένης αναφοράς προτιμάται να κατατίθενται στα αγγλικά. Τα ολοκληρωμένα άρθρα μπορούν να κατατίθενται στα ελληνικά ή στα αγγλικά, ανάλογα με τη διαθεσιμότητά τους.

#### **4.7.7 ΑΝΑΦΟΡΑ**

Άρθρα που αναφέρουν περισσότερους του ενός μεμονωμένους, προσδιορισμένους ασθενείς πρέπει να αναφερθούν ως ξεχωριστές Αναφορές Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών, εάν πληρούν τις προϋποθέσεις για εσπευσμένη αναφορά. Το μέρος III του Vol. 9Α παρέχει συγκεκριμένες οδηγίες σχετικά με την ηλεκτρονική υποβολή των αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών που δημοσιεύονται στην παγκόσμια βιβλιογραφία. Η πλήρης παραπομπή, είτε υποβληθεί ηλεκτρονικά είτε εγγράφως, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται, όπως ορίζεται από τη Συνθήκη του Βανκούβερ. Οι αρχικές αναφορές που βασίζονται σε δημοσιευμένες περιλήψεις πρέπει να ακολουθηθούν από συμπληρωματική αναφορά παρακολούθησης με το πλήρες άρθρο (σε περίπτωση που το άρθρο δεν είναι διαθέσιμο, ώστε να γίνει η υποβολή της αρχικής αναφοράς μέσα σε δεκαπέντε μέρες).

#### **4.7.8 ΔΙΠΛΗ ΥΠΟΒΟΛΗ ΤΟΥ ΙΔΙΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ**

Σύμφωνα με τις απαιτήσεις για την Αναφορά Ασφάλειας Ατομικού Περιστατικού, οι βιβλιογραφικές αναφορές πρέπει να ελέγχονται, ώστε να αποτραπεί η διπλή υποβολή.

### **4.8 Επιλογή τοπικών επιστημονικών/ιατρικών περιοδικών**

Πέρα από τα περιοδικά με διεθνή αναγνώριση, τα οποία συλλέγονται σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (για παράδειγμα, το Medline, το Excerpta Medica ή το Embase) ο ΚΑΚ πρέπει να



## Κεφάλαιο 4

φροντίζει ώστε να γνωρίζει δημοσιεύσεις στα τοπικά περιοδικά και ανακοινώσεις από τοπικά/εθνικά συνέδρια, τα οποία πιθανόν να μην περιλαμβάνονται στις παγκόσμιες βάσεις δεδομένων ιατρικής βιβλιογραφίας. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η επισκόπησή τους πρέπει να γίνεται είτε με ανάγνωση των περιοδικών/πρακτικών συνεδρίων που είναι σε έντυπη μορφή είτε με επισκόπηση της ιστοσελίδας που αναρτώνται, εάν πρόκειται για ηλεκτρονικές εκδόσεις.

### **4.9 Υπεργολαβική ανάθεση της υπηρεσίας ελέγχου βιβλιογραφίας**

Ο ΚΑΚ μπορεί να χρησιμοποιήσει τις υπηρεσίες ενός άλλου συμβαλλόμενου μέρους για τον έλεγχο της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας. Σε αυτή την περίπτωση, ο ΚΑΚ διατηρεί την ευθύνη για τον έλεγχο της βιβλιογραφίας και της επακόλουθης υποβολής αναφορών στις αρμόδιες αρχές. Όπως περιγράφεται στο Vol. 9A, η μεταφορά καθηκόντων για τη φαρμακοεπαγρύπνηση σε τρίτους πρέπει να περιγράφεται λεπτομερώς σε μια σύμβαση μεταξύ του ΚΑΚ και του πάροχου υπηρεσιών. Η φύση των υπηρεσιών για τον έλεγχο της βιβλιογραφίας μπορεί να κυμαίνεται από την πρόσβαση σε μια συγκεκριμένη βάση δεδομένων (πρόσβαση στην τεχνολογία), έως τον πλήρη έλεγχο της βιβλιογραφίας, επισκόπηση και υποβολή της αναφοράς (χρησιμοποιώντας τις επαγγελματικές υπηρεσίες φαρμακοεπαγρύπνησης μιας άλλης εταιρείας).

Πολλές φορές περισσότεροι από έναν ΚΑΚ μπορούν να μοιραστούν τις υπηρεσίες ενός τρίτου μέρους για να διεξάγουν ελέγχους για τις γενόσημες δραστικές ουσίες.

Σε αυτή την περίπτωση, ο κάθε ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι ο βιβλιογραφικός έλεγχος και οι παρεχόμενες υπηρεσίες ικανοποιούν τις ανάγκες του.

Όταν ο ΚΑΚ εξαρτάται από έναν συγκεκριμένο πάροχο για τις υπηρεσίες ελέγχου της βιβλιογραφίας, πρέπει ανά τακτά διαστήματα να αξιολογεί την παρεχόμενη υπηρεσία ώστε να καθορίζει εάν ικανοποιεί τις ανάγκες του. Σε κάθε περίπτωση, η συμφωνία με τα τρίτα μέρη πρέπει να είναι σαφής για όλες τις



παρεχόμενες υπηρεσίες, καθώς και για τον τρόπο ελέγχου αυτών.

Για την εσπευσμένη υποβολή Αναφορών Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών, ο χρόνος ξεκινά να μετράει από τη στιγμή που οι ελάχιστες πληροφορίες γνωστοποιούνται, είτε στον ΚΑΚ είτε στο συμβαλλόμενο μέρος (όποιος ενημερωθεί νωρίτερα). Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν ένας τρίτος παρέχει είτε υπηρεσίες επισκόπησης είτε μία συγκεντρωτική αναφορά της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι τα δημοσιευμένα περιστατικά αναφέρονται, όπως απαιτείται μέσα στα νομοθετημένα χρονικά πλαίσια. Δηλαδή, ημέρα μηδέν είναι η ημερομηνία που έγινε η αναζήτηση, εάν τα ελάχιστα κριτήρια για την αναφορά είναι διαθέσιμα στην περίληψη του άρθρου και όχι η ημερομηνία που οι πληροφορίες προωθήθηκαν στον ΚΑΚ.







# Κεφάλαιο 5

## Απαιτήσεις Οργανωμένων Αναφορών

### 5.1 Σχετική Ορολογία

#### 5.1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ/ΜΕΛΕΤΩΝ

Στην Ελλάδα, οι κλινικές μελέτες για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης διεξάγονται έπειτα από έγκριση του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ).

Σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ Β1973/31-5-2003 (όπου έγινε εναρμόνιση της ελληνικής νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική Οδηγία 2001/20/ΕΚ), οι κλινικές μελέτες διακρίνονται σε 2 κατηγορίες:

- Κλινικές Μελέτες (Δοκιμές) - Παρεμβατικές
- Μη Παρεμβατικές Μελέτες

Προκειμένου να προσδιοριστούν οι απαιτήσεις των αναφορών ασφάλειας που ισχύουν για μια κλινική μελέτη, πρέπει να προσδιοριστεί αρχικά εάν η μελέτη είναι (1) παρεμβατική κλινική μελέτη ή (2) μη παρεμβατική μελέτη. Οι ακόλουθοι ορισμοί που περιέχονται στην Υπουργική Απόφαση θα βοηθήσουν στην παραπάνω κατηγοριοποίηση.

#### ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ (ΔΟΚΙΜΗ)

Κλινική μελέτη (δοκιμή) είναι κάθε έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο και αποβλέπει:

- στην ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών και/ή άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσότερων ερευνητικών φαρμακευτικών προϊόντων, και/ή
- στον εντοπισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, και/ή
- στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό



## Κεφάλαιο 5

■ έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, με στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας ή/και της αποτελεσματικότητάς τους.

Κλινική μελέτη (δοκιμή) είναι επίσης αυτή που διενεργείται για εγκεκριμένο φάρμακο, αλλά ερευνάται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του όταν χρησιμοποιείται ή παρασκευάζεται με τρόπο διαφορετικό από την εγκεκριμένη μορφή ή για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή για «συλλογή περαιτέρω στοιχείων σχετικά με την εγκεκριμένη μορφή».

Πριν από την έναρξη οποιασδήποτε κλινικής μελέτης, ο χορηγός είναι υποχρεωμένος να υποβάλλει εγγράφως αίτηση και πλήρη φάκελο της υπό έγκριση μελέτης στην αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ και την ΕΕΔ.

Η κλινική μελέτη μπορεί να αρχίσει έπειτα από απόφαση του ΕΟΦ και υπό την προϋπόθεση ότι η ΕΕΔ έχει γνωμοδοτήσει θετικά. Σε περίπτωση που η ΕΕΔ γνωμοδοτήσει αρνητικά, ο ΕΟΦ δεν μπορεί να χορηγήσει την έγκριση.

### **ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ (ΔΟΚΙΜΗ)**

Είναι η κλινική μελέτη που διεξάγεται με βάση το ίδιο πρωτόκολλο, αλλά σε περισσότερα από ένα κέντρα και, ως εκ τούτου, από περισσότερους του ενός ερευνητές. Τα κέντρα μπορούν να βρίσκονται σε ένα μόνο κράτος-μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης, σε περισσότερα από ένα κράτη-μέλη και/ή σε κράτη-μέλη, αλλά και σε κράτη εκτός της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

### **ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Μελέτη κατά την οποία το ή τα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφούνται ως συνήθως, σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας. Η ένταξη του ασθενούς σε συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από το πρωτόκολλο της μελέτης, αλλά καθορίζεται από την τρέχουσα ιατρική πρακτική, η δε απόφαση για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη. Στους ασθενείς δεν πρέπει να εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης, στη δε ανάλυση των συλλεγόμενων δεδομένων πρέπει να εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι.



## ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ (ΟΔΗΓΙΑ 2001/20/ΕΚ)

Εάν η κλινική μελέτη δεν εμπίπτει στα κριτήρια του ανωτέρω ορισμού (της μη παρεμβατικής μελέτης), τότε πρέπει να θεωρηθεί ως παρεμβατική μελέτη. Οι παρεμβατικές μελέτες εμπίπτουν στο πεδίο της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ. Εάν υπάρχει αμφιβολία για το κατά πόσο η συγκεκριμένη μελέτη είναι παρεμβατική, συνιστάται στους αναγνώστες η παραπομπή στα ακόλουθα: Τόμος 10, Ανακοίνωση προς τους Αιτούντες, Κεφάλαιο V: Ερωτήσεις & Απαντήσεις – Έγγραφα Κλινικών Μελετών. Ανατρέξτε κυρίως στον αλγόριθμο «Πρόκειται για κλινική μελέτη φαρμακευτικού προϊόντος».

### 5.1.2 ΆΛΛΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ

Οι ακόλουθοι ορισμοί μπορεί να βοηθήσουν περαιτέρω στη διευκρίνιση των απαιτήσεων σχετικά με τις αναφορές ασφάλειας.

#### ΟΡΓΑΝΩΜΕΝΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ (Volume 9A ΚΑΙ ICH E2D)

Οργανωμένες αναφορές είναι οι αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων που προέρχονται από οργανωμένα συστήματα συλλογής δεδομένων, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν κλινικές μελέτες, μητρώα, μετεγκριτικά προγράμματα ονομαστικής χορήγησης, άλλα προγράμματα υποστήριξης ασθενών και διαχείρισης νόσου και έρευνες σε ασθενείς και παρόχους υγείας. Οι οργανωμένες αναφορές μπορεί επίσης να προέρχονται από προσπάθειες του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) για τη συλλογή πληροφοριών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα ή τη συμμόρφωση των ασθενών.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που συλλέγονται από τα ανωτέρω συστήματα δεν πρέπει να θεωρούνται αυθόρμητες αναφορές. Για τους σκοπούς των αναφορών ασφάλειας, οι οργανωμένες αναφορές πρέπει να κατατάσσονται ως αναφορές μελετών και ως εκ τούτου, στις περιπτώσεις όπου είναι εφικτό, πρέπει να υπόκεινται σε αξιολόγηση αιτιολογικής συσχέτισης (αιτιότητας) από έναν επαγγελματία της υγείας ή από τον ΚΑΚ.

#### Υπό έρευνα ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ (ΟΔΗΓΙΑ ΕΕ 2001/10/ΕΚ)

«Φάρμακα» ή «φαρμακευτικά προϊόντα» νοούνται τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, όπως ορίζονται στο άρθρο 2, παράγραφος 1 της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3(α)/83657




## Κεφάλαιο 5

(εναρμόνιση με την οδηγία 2001/83/ΕΚ). Η Υπουργική Απόφαση ισχύει επίσης για τις παρεμβατικές κλινικές δοκιμές με φάρμακα για τον παιδιατρικό πληθυσμό και για τις παρεμβατικές κλινικές δοκιμές με φάρμακα που παρασκευάζονται ή ανασυντίθενται σε (νοσοκομειακά) φαρμακεία και πρόκειται να χορηγηθούν απευθείας στους συμμετέχοντες στις κλινικές δοκιμές.

Υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν είναι η φαρμακευτική μορφή δραστικής ουσίας ή εικονικό φάρμακο (placebo), το οποίο δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως αναφορά κατά τη διεξαγωγή κλινικής μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που έχουν ήδη άδεια κυκλοφορίας, αλλά χρησιμοποιούνται ή παρασκευάζονται (μορφή ή συσκευασία) κατά τρόπο διαφορετικό από την εγκεκριμένη μορφή ή χρησιμοποιούνται για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή για τη συλλογή περαιτέρω στοιχείων σχετικά με την εγκεκριμένη μορφή.

### **ΜΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ (ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΥΠΑΓΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ)**

Προϊόντα που δεν αποτελούν αντικείμενο έρευνας (δηλαδή, άλλα προϊόντα εκτός από το υπό έρευνα προϊόν, το εικονικό φάρμακο ή το φαρμακευτικό προϊόν σύγκρισης) μπορούν να παρέχονται στους συμμετέχοντες σε κλινική δοκιμή και να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Για παράδειγμα, ορισμένα πρωτόκολλα κλινικών μελετών απαιτούν τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων ως υποστηρικτική φαρμακευτική αγωγή ή φαρμακευτική αγωγή διάσωσης για προληπτικούς, διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς λόγους και/ή για να διασφαλίζεται η παροχή επαρκούς ιατρικής φροντίδας στον συμμετέχοντα στη μελέτη. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με το πρωτόκολλο προκειμένου να επάγουν φυσιολογική επίδραση/ αντίδραση. Τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα δεν εμπίπτουν στον ορισμό των ερευνητικών φαρμακευτικών προϊόντων (IMP) της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ και αποκαλούνται μη ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα (NIMP). Μπορεί να παρέχονται από το χορηγό, ο οποίος είναι υποχρεωμένος να παρέχει λεπτομερείς



πληροφορίες σχετικά με τα μη ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα και την προτεινόμενη χρήση τους στο πρωτόκολλο της μελέτης και να διασφαλίζει ότι είναι ενδεδειγμένο για ανθρώπινη χρήση. Το μη ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί επίσης να διατίθεται και από το ερευνητικό κέντρο. Η «διαχωριστική γραμμή» μεταξύ των IMPs και των NIMPs περιγράφεται στο έγγραφο 'Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials'. Σύμφωνα με την Εγκύκλιο 88148/23-12-10 συνιστάται ιδιαιτέρως να χρησιμοποιούνται NIMPs με άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα. Όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, η επόμενη επιλογή πρέπει να είναι NIMPs με άδεια κυκλοφορίας σε κάποιο άλλο κράτος-μέλος. Όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, η επόμενη επιλογή πρέπει να είναι NIMPs με άδεια κυκλοφορίας σε μια χώρα ICH ή τρίτη χώρα που διατηρεί συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης με την ΕΕ (χώρα MRA) . Όταν δεν είναι δυνατόν, η επόμενη επιλογή θα πρέπει να είναι ένα μη ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν με άδεια κυκλοφορίας σε μια άλλη τρίτη χώρα. Διαφορετικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα NIMP που δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας.

### **ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Ο όρος μετεγκριτική μελέτη μπορεί να περιλαμβάνει οποιαδήποτε μελέτη, η οποία διεξάγεται υπό τις προϋποθέσεις που καθορίζονται από την εγκεκριμένη ΠΧΠ του προϊόντος ή και άλλες προϋποθέσεις (όρους) που διέπουν την κυκλοφορία του προϊόντος ή υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης. Μια μετεγκριτική μελέτη μπορεί, ως εκ τούτου, να οριστεί ως κλινική δοκιμή, μη παρεμβατική μελέτη ή μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS) (βλέπε παρακάτω).

### **ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ (PASS)**

Η μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας είναι μία φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη ασφάλειας ή μία κλινική δοκιμή, η οποία διενεργείται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος, με σκοπό την ταυτοποίηση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό ενός κινδύνου ασφάλειας που σχετίζεται με ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν (Volume 9A, παράγραφος 7.2).

# Κεφάλαιο 5

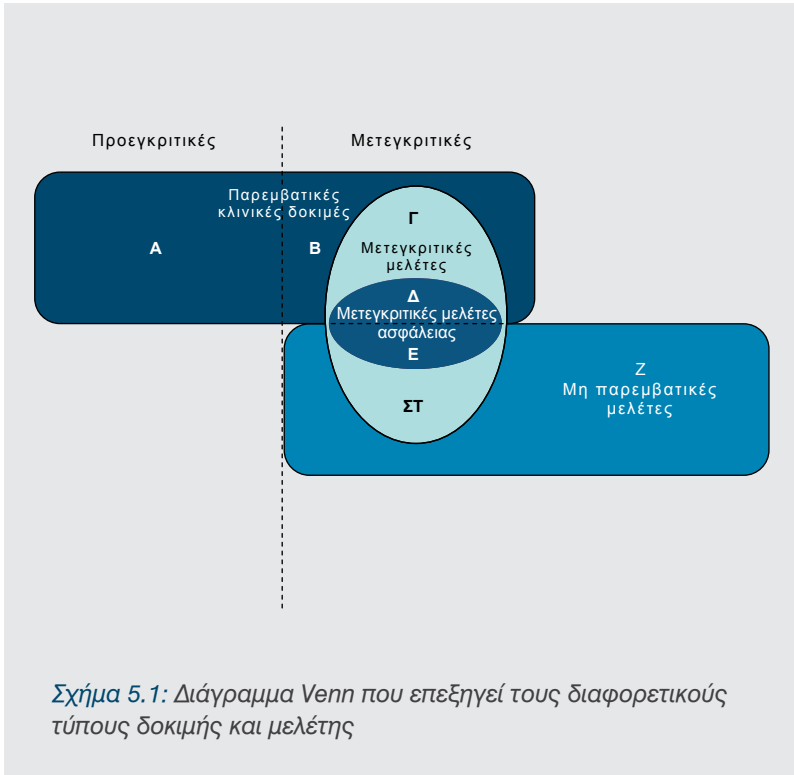
## ΜΗΤΡΩΟ/REGISTRY [VOLUME 9A, ΜΕΡΟΣ Ι, ΠΙΝΑΚΑΣ Ι.7.A (PASS) ΚΑΙ ICH E2E]

Το μητρώο (registry) ή αρχείο καταγραφής περιστατικών είναι ένας κατάλογος ασθενών με κοινά χαρακτηριστικά. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορεί να είναι μια πάθηση ή μια έκβαση νόσου (disease registry) ή μία συγκεκριμένη έκθεση (exposure or drug registry). Αμφότεροι οι τύποι μητρώων, που διαφέρουν μόνο ως προς τον τύπο των συλλεγόμενων δεδομένων των ασθενών, μπορεί να συλλέγουν μια σειρά πληροφοριών με τη χρήση προτυποποιημένων ερωτηματολογίων με προοπτική μεθοδολογία. Μητρώα παθήσεων/εκβάσεων, όπως μητρώα για δυσκρασίες αίματος, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή συγγενείς ανωμαλίες κατά τη γέννηση, μπορεί να βοηθήσουν στη συλλογή δεδομένων αναφορικά με την έκθεση στο φάρμακο και άλλους παράγοντες που συσχετίζονται με μια κλινική κατάσταση.

### 5.1.3 ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Το Σχήμα 5.1 συνοψίζει τον τρόπο με τον οποίο μπορούν να κατηγοριοποιηθούν οι κλινικές μελέτες. Στο εν λόγω σχήμα είναι εμφανές ότι οι μετεγκριτικές μελέτες μπορεί να έχουν παρεμβατικό ή μη παρεμβατικό χαρακτήρα και ότι οι μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας (PASS) αποτελούν υποκατηγορία των μετεγκριτικών μελετών. Ως εκ τούτου, οι μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας μπορεί να είναι είτε παρεμβατικές είτε μη παρεμβατικές μελέτες.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι συχνά ένα προϊόν λαμβάνει άδεια κυκλοφορίας σε μια χώρα πριν από κάποια άλλη χώρα και ως εκ τούτου μπορεί να υπάρχουν αναφορές ασφάλειας είτε από μετεγκριτικές μελέτες ή μέσω αυθόρμητων πηγών που χρήζουν αναφοράς σε χώρες στις οποίες το προϊόν δεν έχει λάβει ακόμη άδεια κυκλοφορίας. Για παράδειγμα, εάν ένα προϊόν είναι εγκεκριμένο στις ΗΠΑ, ωστόσο εξακολουθεί να ευρίσκεται στην προεγκριτική φάση και υποβάλλεται σε κλινικές μελέτες στην ΕΕ, οι ύποπτες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SUSARs) που προέρχονται από τις ΗΠΑ θα χρήζουν εσπευσμένης αναφοράς στην ΕΕ (Ενότητα 6.4).



## 5.2 Αναφορά Ασφάλειας για Μη Παρεμβατικές Μελέτες

Οι απαιτήσεις αναφοράς για τις μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες εμπεριέχονται στην Οδηγία 2001/83/EK (όπως έχει τροποποιηθεί). Ο κανονισμός (ΕΕ) 726/2004 και οι διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης περιγράφονται στο Volume 9A (Παράρτημα 2).

Οι απαιτήσεις συνάδουν κατά κανόνα με εκείνες των αυθόρμητων αναφορών, ωστόσο διαφέρουν ως προς τη διαδικασία αναφοράς στην Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ, PSUR).

Ακολούθως του χαρακτηρισμού της μελέτης ως μη παρεμβατικής, πρέπει επίσης να αξιολογηθεί εάν πληροί τον ορισμό της μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) (Ενότητα 5.1), προκειμένου να καθοριστούν οι επακριβείς απαιτήσεις αναφοράς.

# Κεφάλαιο 5

## 5.2.1 ΕΣΠΕΥΣΜΕΝΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SARs) εντός της ΕΕ και οι ύποπτες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SUSARs) εκτός ΕΕ από μη παρεμβατικές μελέτες υπόκεινται στα ίδια κριτήρια και χρονικά πλαίσια αναφοράς όπως συμβαίνει με τις αυθόρμητες αναφορές ΑΕ που αναφέρονται από τους επαγγελματίες υγείας (Ενότητα 3.5 και Παράρτημα 2).

## 5.2.2 ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ


Μπορεί να υπάρχουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες, μολονότι δεν πληρούν τα κριτήρια της εσπευσμένης αναφοράς, είναι πιθανό αφού αξιολογηθούν να διαπιστωθεί ότι επηρεάζουν την ασφάλεια των συμμετεχόντων σε μια κλινική μελέτη και/ή των ασθενών στους οποίους έχει χορηγηθεί (συνταγογραφηθεί) το προϊόν. Σύμφωνα με τις υποχρεώσεις του ΚΑΚ, οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται εσπευσμένα (εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την αξιολόγηση) στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ, προκειμένου να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Επιπροσθέτως, όλες οι πληροφορίες ασφάλειας που έχουν προκύψει από μη παρεμβατικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των μη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, θα πρέπει να εντάσσονται στη συνεχιζόμενη αξιολόγηση ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος (Κεφάλαιο 6). Ο ΚΑΚ θα πρέπει, ως εκ τούτου, να εξετάζει τον τρόπο συλλογής και ταξινόμησης των μη σοβαρών περιστατικών προκειμένου να διασφαλιστεί ότι λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του προφίλ κινδύνου-οφέλους του προϊόντος.

## 5.2.3 ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Ο Χορηγός υποχρεούται να υποβάλλει στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ κατάλογο (line listing) όλων των Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SUSAR) που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν που χορηγείται στο πλαίσιο παρεμβατικής κλινικής δοκιμής στην Ελλάδα. Ο κατάλογος αυτός θα





περιλαμβάνει και μια σύνοψη της ασφάλειας του προϊόντος, όπως αυτή προκύπτει από τα δεδομένα της σχετικής περιόδου.

Η περιοδικότητα της κατάθεσης είναι εξαμηνιαία και ως αρχική (γενέθλιος) ημερομηνία ορίζεται η ημερομηνία της πρώτης έγκρισης της πρώτης παρεμβατικής κλινικής δοκιμής με το συγκεκριμένο ερευνητικό προϊόν, παγκοσμίως. Το χρονικό περιθώριο για την κατάθεση της έκθεσης είναι 60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (data lock point).

Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ-SARs Serious Adverse Reactions) (εκείνες που αποδίδονται στο φαρμακευτικό προϊόν είτε από τον ερευνητή ή τον ΚΑΚ) που προκύπτουν στο πλαίσιο διεξαγωγής μη παρεμβατικών μελετών θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στους καταλόγους (line listings) των Εκθέσεων Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ, PSUR).

Όλες οι μελέτες, στις οποίες χορηγός είναι ο ΚΑΚ, συμπεριλαμβανομένων όλων των μη παρεμβατικών μελετών που παράγουν πληροφορίες ασφάλειας με εν δυνάμει επιπτώσεις στο προφίλ ασφάλειας του προϊόντος, θα πρέπει να περιγράφονται στην ενότητα Κλινικών Μελετών της ΕΠΠΑ/PSUR, και σε άλλες αντίστοιχες ενότητες (Παράρτημα 2).

#### **5.2.4 ΕΤΗΣΙΑ ΕΚΘΕΣΗ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΚΑΙ DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT (DSUR)**

Ο Χορηγός υποχρεούται να υποβάλλει στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ, καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, κατάλογο (line listing) όλων των Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (συμπεριλαμβανομένων και των SUSAR) που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν που χορηγείται στο πλαίσιο παρεμβατικής κλινικής δοκιμής στην Ελλάδα. Ο κατάλογος αυτός θα περιλαμβάνει και μια σύνοψη της ασφάλειας του προϊόντος, όπως αυτή προκύπτει από τα δεδομένα της σχετικής περιόδου.

Η περιοδικότητα της κατάθεσης είναι ετήσια και ως αρχική (γενέθλιος) ημερομηνία ορίζεται η ημερομηνία της πρώτης έγκρισης της πρώτης παρεμβατικής κλινικής δοκιμής με το συγκεκριμένο ερευνητικό προϊόν, παγκοσμίως.



## Κεφάλαιο 5

Το χρονικό περιθώριο για την κατάθεση της έκθεσης είναι 60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (data lock point).

Δεν είναι απαραίτητη η σύνταξη ετήσιας έκθεσης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα πλαίσια διεξαγωγής μη παρεμβατικών μελετών. Ωστόσο, στο Πρώτο Μέρος μιας Ετήσιας Έκθεσης Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών για παρεμβατική(ες) μελέτη(ες) μπορεί να περιέχονται δεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες εάν οι μελέτες περιλαμβάνουν το ίδιο ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν, και τα νέα και σχετικά ευρήματα ενδέχεται να επηρεάσουν το προφίλ ασφάλειας του συγκεκριμένου προϊόντος.

Ο χορηγός πρέπει να επιβεβαιώνει αν τα δεδομένα που συμπεριλήφθηκαν στην ετήσια έκθεση ασφάλειας απαιτούν αλλαγή στην τεκμηρίωση που υποβλήθηκε με την αίτηση χορήγησης άδειας για τη διενέργεια της κλινικής δοκιμής. Όταν οι τροποποιήσεις αυτές είναι ουσιώδεις και μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην ασφάλεια των συμμετεχόντων ή να μεταβάλουν την ερμηνεία των επιστημονικών στοιχείων, στα οποία στηρίζεται η διεξαγωγή της μελέτης, ή εάν είναι κατά άλλο τρόπο σημαντικές, ο χορηγός κοινοποιεί τους λόγους και το περιεχόμενο των τροποποιήσεων αυτών στον ΕΟΦ και των οικείων κρατών-μελών όταν πρόκειται για πολυκεντρική μελέτη που διεξάγεται σε περισσότερα κράτη-μέλη και ενημερώνει την ΕΕΔ σύμφωνα με τις διαδικασίες που ορίζονται στην Εγκύκλιο 88148/23-12-10.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση από τον Σεπτέμβριο του 2011, η Ετήσια Έκθεση Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών έχει αντικατασταθεί από τη Development Safety Update Report (DSUR). Η DSUR αποτελεί μία έκθεση προς τις ρυθμιστικές αρχές, με ετήσια περιοδικότητα κατάθεσης που περιλαμβάνει δεδομένα για την ασφάλεια κυρίως των ερευνητικών προϊόντων στο πλαίσιο εκπόνησης παρεμβατικών κλινικών μελετών (Φάση I-III). Επίσης, μπορεί να περιλαμβάνει δεδομένα ασφάλειας από την εκπόνηση μη παρεμβατικών κλινικών μελετών στο πλαίσιο των εγκεκριμένων ενδείξεων (Φάση IV) ή μη κλινικών μελετών (τοξικολογικές και *in vitro*). Γί αυτό και αναμένεται να υπάρχει κάποιος βαθμός αλληλοεπικάλυψης με τις ΕΠΠΑ που καλύπτουν την αντίστοιχη χρονική περίοδο.



### 5.2.5 ΤΕΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/ανεπιθύμητα συμβάντα από μη παρεμβατικές μελέτες, που δεν χαρακτηρίζονται «μετεγκριτικές μελέτες παρακολούθησης ασφάλειας», συμπεριλαμβανομένων εκείνων που θεωρούνται μη σοβαρές(ά), θα πρέπει να συνοψίζονται στην τελική έκθεση κλινικής μελέτης υπό τη μορφή πινάκων έκθεσης συχνότητας, στις ΕΠΠΑ και στις Ετήσιες Αναφορές Ασφάλειας (κατά περίπτωση).

Για τη σύνταξη της τελικής έκθεσης ασφάλειας της μελέτης συνιστάται ο Χορηγός να χρησιμοποιεί ως οδηγό το Vol. 9A (Table I.7.C).

Το χρονικό περιθώριο για την κατάθεση της έκθεσης είναι 60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία της μελέτης (study completion).

### 5.3 Παρεμβατικές κλινικές δοκιμές

Οι παρεμβατικές κλινικές δοκιμές μπορεί να διεξαχθούν σε διαφορετικές χρονικές περιόδους καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος. Οι παρεμβατικές κλινικές δοκιμές ενδεχομένως να σχεδιάζονται και για τη διερεύνηση του προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας ενός μεμονωμένου φαρμάκου.

Άλλες μπορεί να είναι πιο σύνθετες όσον αφορά στο σχεδιασμό, όπως αυτές που σχεδιάζονται με σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας ενός προϊόντος συγκριτικά με παρεμφερείς θεραπείες ή εικονικό φάρμακο, ή εκείνες που σχεδιάζονται με σκοπό να διερευνήσουν τις αλληλεπιδράσεις με συχνά συγχορηγούμενα φάρμακα.

Σε μία κλινική δοκιμή μπορεί να χορηγηθούν περισσότερα από ένα φάρμακα, προκειμένου να εκπληρωθούν οι στόχοι της εν λόγω δοκιμής. Ωστόσο, από την άποψη της ασφάλειας των συμμετεχόντων, όλα τα φάρμακα τυγχάνουν ενδιαφέροντος. Το γεγονός αυτό καθιστά σαφές ότι όλα τα φάρμακα, ακόμη και εκείνα τα οποία έχουν άδεια κυκλοφορίας και χρησιμοποιούνται σε μια κλινική δοκιμή ως παράγοντες σύγκρισης, θεωρούνται ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα (IMP).

Αυτού του είδους τα φάρμακα σύγκρισης υπόκεινται, ως εκ



## Κεφάλαιο 5

τούτου, στις ίδιες απαιτήσεις αναφοράς με τα υπό έρευνα φάρμακα. Υπάρχουν ορισμένα προϊόντα, τα οποία ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν στην κλινική δοκιμή σύμφωνα με το πρωτόκολλο, ωστόσο δεν εμπίπτουν στον ορισμό του ερευνητικού φαρμακευτικού προϊόντος. Αυτά είναι τα μη ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα (NIMP). Υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες τα μη ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα υπόκεινται σε απαιτήσεις αναφοράς,


Οι απαιτήσεις αναφοράς για τις παρεμβατικές κλινικές δοκιμές περιγράφονται ακολούθως και σχετίζονται κυρίως με τις διαδικασίες αναφοράς των ύποπτων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (SUSARs: Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions). Παρομοίως με τις απαιτήσεις αναφοράς των αυθόρμητων ΑΕ, όπως περιγράφεται στο Κεφάλαιο 3, οι απαιτήσεις αναφοράς σχετικά με τις παρεμβατικές κλινικές δοκιμές εξαρτώνται από ορισμένες αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένων της αιτιότητας και της αξιολόγησης της ΑΕ ως προσδοκώμενης ή απροσδόκητης.

Ζητήματα που σχετίζονται με τις εν λόγω αξιολογήσεις συζητούνται παρακάτω.

### 5.3.1 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ

Οι χορηγοί ενδεχομένως να χρησιμοποιούν διαφορετικές κλίμακες για την αξιολόγηση της αιτιότητας ενός συμβάντος. Για παράδειγμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια απλή κλίμακα δύο σημείων, όπου οι επιλογές για ύποπτη αιτιολογική συσχέτιση είναι 'ναι' ή 'όχι'. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν πιο σύνθετες κλίμακες που περιλαμβάνουν όρους, όπως βέβαιη, ενδεχόμενη, πιθανή, απίθανη, μη συσχετιζόμενη ή μη αξιολογήσιμη αιτιολογική συσχέτιση. Το πρωτόκολλο θα πρέπει να περιλαμβάνει οδηγίες για τους ερευνητές αναφορικά με την κλίμακα αξιολόγησης της αιτιολογικής συσχέτισης.

Όταν υπάρχουν διαθέσιμες περισσότερες από δύο επιλογές, θα πρέπει να δίδεται ορισμός για κάθε επιμέρους επιλογή σε συνδυασμό με λεπτομερή περιγραφή των επιλογών που ισοδυναμούν με ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια έναντι μιας ΑΕ. Εάν ο ερευνητής



αναφέρει ότι το συμβάν δεν συσχετίζεται αιτιολογικά, το έντυπο των ΣΑΕ θα πρέπει να κατευθύνει τον ερευνητή να παρέχει λεπτομέρειες αναφορικά με την εναλλακτική επεξήγηση του συμβάντος. Εάν ο ερευνητής χαρακτηρίζει την αιτιότητα ως 'μη αξιολογήσιμη', ο χορηγός θα πρέπει να υιοθετήσει μια συντηρητική προσέγγιση, βάσει της οποίας το συμβάν θα κρίνεται ως ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια μέχρι την παραλαβή συμπληρωματικών πληροφοριών παρακολούθησης από τον ερευνητή. Το ανωτέρω σενάριο ισχύει επίσης και στην περίπτωση κατά την οποία ο ερευνητής δεν παρέχει αξιολόγηση της αιτιότητας κατά την αρχική αναφορά: δηλαδή, το συμβάν θα πρέπει να θεωρείται ως αιτιολογικά συσχετιζόμενο.

Απαιτείται επίσης η αξιολόγηση της αιτιότητας από το χορηγό, καθώς έχει ευρύτερη γνώση του προϊόντος, βάσει της οποίας θα διενεργηθεί η αξιολόγηση της αιτιότητας, όπως προκλινικές πληροφορίες και πληροφορίες από τη χρήση του προϊόντος σε άλλες κλινικές μελέτες και/ή πληθυσμούς ασθενών [ENTR/CT3: Λεπτομερείς κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με τη συλλογή, επαλήθευση και υποβολή των αναφορών (εκθέσεων) για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από κλινικές μελέτες φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση, Απρίλιος 2006, Ενότητα 4.2.4].

### **5.3.2 ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΕΡΕΥΝΗΤΗ (INVESTIGATOR BROCHURE, IB)**

Σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ Β1973/31-5-2003, το εγχειρίδιο του Ερευνητή περιλαμβάνει το σύνολο των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων που αφορούν στο ή στα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα και τα οποία είναι χρήσιμα για τη μελέτη του εν λόγω προϊόντος ή προϊόντων στον άνθρωπο. Σκοπός του είναι να παράσχει στους ερευνητές και σε όσους συμμετέχουν στη δοκιμή πληροφορίες προκειμένου να τους διευκολύνει στην κατανόηση του σκεπτικού και στη συμμόρφωση με βασικά χαρακτηριστικά του πρωτοκόλλου, όπως η δόση, η συχνότητα/διάστημα χορήγησης των δόσεων, οι μέθοδοι χορήγησης και οι διαδικασίες παρακολούθησης για την ασφάλεια.

Το έγγραφο αναφοράς (εγχειρίδιο του Ερευνητή, ΠΧΠ) που θα χρησιμοποιείται σε μία κλινική δοκιμή θα πρέπει να προσδιορίζεται




## Κεφάλαιο 5

με σαφήνεια στο πρωτόκολλο. Για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν έχουν άδεια κυκλοφορίας, το έγγραφο αναφοράς για την ασφάλεια και την αξιολόγηση των ΑΕ ως προσδοκώμενων ή απροσδόκητων θα πρέπει να είναι το Εγχειρίδιο Ερευνητή (IB).

Για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος-μέλος ή χώρα ICH και θα χρησιμοποιηθούν σύμφωνα με τους εγκεκριμένους όρους της άδειας κυκλοφορίας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντων (ΠΧΠ). Αν οι όροι χρήσης στην κλινική δοκιμή διαφέρουν από αυτούς που έχουν εγκριθεί, η ΠΧΠ θα πρέπει να συμπληρωθεί με μια περίληψη των συναφών μη κλινικών και κλινικών δεδομένων, τα οποία στηρίζουν τη χρήση του IMP στην κλινική δοκιμή. Όταν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην περιγραφή των συμβάντων που θεωρούνται προσδοκώμενες στην ΠΧΠ έναντι του Εγχειριδίου Ερευνητή (για ένα ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν με άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ), ο χορηγός πρέπει να περιγράψει και να τεκμηριώνει την αιτιολογία βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, για τις εν λόγω διαφορές.

Η αιτιολόγηση για την κατηγοριοποίηση των συμβάντων ως προσδοκώμενα θα πρέπει να συνυπολογίζει πολλούς παράγοντες, όπως ο τύπος του συμβάντος και η πιθανή αιτιολογική συσχέτιση. Επιπροσθέτως, η συχνότητα με την οποία το συμβάν παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό ή στον υπό μελέτη πληθυσμό σε συνδυασμό με τη συχνότητα με την οποία το συμβάν αναφέρεται σε ασθενείς που λαμβάνουν το ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο είναι ζητήματα που πρέπει να εξετάζονται κατά την αξιολόγηση ενός συμβάντος ως προσδοκώμενου.

Θα πρέπει να εφαρμόζονται οι κατάλληλες διαδικασίες, προκειμένου να διασφαλίζεται η ανασκόπηση και η αναθεώρηση της ΠΧΠ και του Εγχειριδίου Ερευνητή αναφορικά με τις νέες πληροφορίες ασφάλειας. Οι δραστηριότητες παραγωγής σήματος (signal generation activities) που τυχόν απαιτούν αλλαγές στην ΠΧΠ θα πρέπει να αξιολογούνται, ώστε να γίνονται αντίστοιχες αλλαγές στο Εγχειρίδιο Ερευνητή και το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, εάν χρειάζεται.



Οι χορηγοί θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά τον τρόπο χρήσης του Εγχειριδίου Ερευνητή, προκειμένου να προσδιοριστεί εάν ένα συμβάν είναι προσδοκώμενο ή απροσδόκητο.

Εάν δεν είναι σαφές ποιες ενότητες στο Εγχειρίδιο Ερευνητή πρέπει να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση ενός συμβάντος ως προσδοκώμενου/απροσδόκητου και ο χορηγός καταγράφει όλα τα ΣΑΕ στο Εγχειρίδιο Ερευνητή, όπως αυτά εμφανίζονται (ανεξαρτήτως αιτιότητας), το πρώτο αναφερόμενο σχετιζόμενο συμβάν μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως προσδοκώμενο εάν έχουν παραληφθεί προηγούμενα μη σχετιζόμενα ΣΑΕ. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη συχνότητα εσπευσμένης αναφοράς των ύποπτων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (SUSAR) που προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες στις Αρμόδιες Αρχές.

Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι αρκετά σημαντική, ώστε να αναφερθεί ως προσδοκώμενη στο Εγχειρίδιο Ερευνητή, ο ΚΑΚ θα πρέπει να εξετάσει επίσης εάν είναι κατάλληλο να επικαιροποιηθεί και η ΠΧΠ. Οι χορηγοί κλινικών δοκιμών για φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν άδεια κυκλοφορίας και χορηγούνται εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων και οι οποίοι δεν είναι οι ίδιοι και οι ΚΑΚ αυτών των προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθούν για τυχόν μεταβολές στην ΠΧΠ του ΚΑΚ και να αναθεωρούν ανάλογα και το Εγχειρίδιο Ερευνητή.

Ορισμένοι χορηγοί επιλέγουν να ενημερώσουν τους ερευνητές, στο Εγχειρίδιο Ερευνητή, για όλα τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα που έχουν αναφερθεί με το προϊόν, για γενική πληροφόρηση. Θα πρέπει να γίνεται σαφής διάκριση ανάμεσα στα συμβάντα που περιλαμβάνονται για γενικές πληροφορίες και τις ΑΕ που θεωρούνται από το χορηγό ως προσδοκώμενες για το προϊόν. Αυτό δύναται να επιτευχθεί επισυνάπτοντας ως παράρτημα τα έγγραφα Development Core Data Sheet (DCDS)/Development Core Safety Information (DCSI) στο Εγχειρίδιο Ερευνητή, καθώς τα εν λόγω έγγραφα περιγράφουν το τρέχον προφίλ ασφάλειας του υπό έρευνα προϊόντος βάσει των δεδομένων που αφορούν στις ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες; δηλαδή, τι θεωρεί ο χορηγός ότι σχετίζεται με το προϊόν. Εναλλακτικά, μπορεί να συμπεριληφθεί



## Κεφάλαιο 5

πίνακας των προσδοκώμενων συμβάντων στο Εγχειρίδιο Ερευνητή.

Απαιτείται η ετήσια αναθεώρηση του Εγχειριδίου Ερευνητή (Οδηγία 2005/28/EC, Κεφάλαιο 2, Άρθρο 8). Οποιοσδήποτε επικαιροποιήσεις (ενημερώσεις) των εγγράφων ασφάλειας αναφοράς, είτε των Εγχειριδίων Ερευνητή ή των ΠΧΠ, θα πρέπει να κοινοποιούνται εγκαίρως στους ενδιαφερόμενους ερευνητές. Θα πρέπει επίσης να δίδεται προσοχή στην αναθεώρηση του εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης του ασθενούς και στην επικοινωνία με τους ασθενείς σε σχέση με τις νέες πληροφορίες ασφάλειας. Εάν δεν απαιτούνται αλλαγές στο Εγχειρίδιο Ερευνητή κατά τη χρονική στιγμή της ετήσιας αναθεώρησης, τότε αυτό θα πρέπει να καταγράφεται από το χορηγό.

### 5.3.3 ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ SUSAR;

Η προφανής απάντηση στο παραπάνω ερώτημα είναι ότι SUSAR είναι μία «ύποπτη απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια». Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Όπως είδαμε παραπάνω, η απόφαση αναφορικά με το εάν ένα Ανεπιθύμητο Συμβάν (ΑΣ) ή μία Ανεπιθύμητη Ενέργεια (ΑΕ) είναι προσδοκώμενο/-η βασίζεται στις πληροφορίες που παρέχονται στο αντίστοιχο έγγραφο αναφοράς για τη μελέτη. Ως εκ τούτου, η διαδικασία με την οποία το έγγραφο αναφοράς επικαιροποιείται μπορεί να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό το χαρακτηρισμό των παραπάνω δεδομένων. Ως εκ τούτου, θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως απροσδόκητα, καταλήγοντας πιθανόν να πληρούν και τα κριτήρια εσπευσμένης αναφοράς.

Δεν υπάρχει κανένας αυστηρός και άμεσος κανόνας αναφορικά με το πότε ένα ΑΣ/μία ΑΕ θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στο έγγραφο αναφοράς και/ή να θεωρείται προσδοκώμενο/-η. Πράγματι, στην πράξη, δεν είναι εφικτό να πραγματοποιηθεί, καθώς κάθε φάρμακο είναι μοναδικό και πρέπει να εξετασθεί σε διαφορετικό πλαίσιο (ένδειξη θεραπείας, τρόπος δράσης κ.λπ.).

Ωστόσο, η ευθύνη των χορηγών και/ή των ΚΑΚ για τον προσδιορισμό του τι είναι προσδοκώμενο ή όχι επηρεάζει τα δεδομένα που υποβάλλονται στις Αρμόδιες Αρχές και τις Επιτροπές Δεοντολογίας, καθώς και τα δεδομένα που καταχωρούνται στην





EudraVigilance (Ευρωπαϊκή κεντρική βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης).

Αναλογιστείτε το σενάριο κατά το οποίο η εμφάνιση μιας συγκεκριμένης ΑΕ οδηγεί σε επικαιροποίηση του εγγράφου αναφοράς και στη συνέχεια λαμβάνονται επιπρόσθετες αναφορές για την ίδια ΑΕ. Η αρχική ΑΕ θα μπορούσε να αξιολογηθεί ως απροσδόκητη και να καταχωρηθεί στη βάση δεδομένων EudraVigilance (υπό την προϋπόθεση ότι πληροί όλα τα λοιπά κριτήρια εσπευσμένης αναφοράς). Ωστόσο, οι επακόλουθες αναφορές θα αξιολογούνται ως προσδοκώμενες και δεν θα χρήζουν εσπευσμένης αναφοράς στην EudraVigilance. Συγκρίνετε τα παραπάνω με το σενάριο κατά το οποίο λαμβάνεται μία μεμονωμένη αναφορά ΑΕ, η οποία ωστόσο δεν οδηγεί σε διαδικασία επικαιροποίησης του εγγράφου αναφοράς. Στην περίπτωση αυτή, οι επακόλουθες αναφορές θα αξιολογούνται ως απροσδόκητες και, ως εκ τούτου, θα πληρούν τα κριτήρια εσπευσμένης αναφοράς μέχρι να υπάρξουν επαρκείς πληροφορίες για την επικαιροποίηση του εγγράφου αναφοράς. Οι χορηγοί μπορεί επίσης να προβαίνουν σε υπέρμετρη αναφορά προσδοκώμενων ΑΕ εάν οι αξιολογήσεις σχετικά με το ποια είναι προσδοκώμενη ή όχι είναι μη αποτελεσματικές.

Οι αντιφάσεις ανάμεσα στις εν λόγω προσεγγίσεις εγείρουν ανησυχίες αναφορικά με την αξιοπιστία και το βαθμό χρησιμότητας των δεδομένων. Η υπέρμετρη ή η εσφαλμένη αναφορά δεν βοηθά τον ΕΟΦ και άλλες Αρμόδιες Κρατικές Αρχές να κατανοήσουν το προφίλ ασφάλειας του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος.

Η υπο- και η υπερ-αναφορά (όπως η υποβολή προσδοκώμενων ΑΕ ή ΑΕ που θεωρούνται ως μη σχετιζόμενες) μπορεί να διαστρεβλώσουν τα δεδομένα και δυνητικά να αμβλύνουν τα σήματα ασφάλειας. Θεωρείται καλή πρακτική για τα προσδοκώμενα συμβάντα να καταχωρούνται στο Εγχειρίδιο Ερευνητή για τη μελέτη, προκειμένου να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ενότητας των ΑΕ στην ΠΧΠ, σε περίπτωση που το ερευνητικό προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας. Αυτό επίσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν τα προσδοκώμενα συμβάντα συμπεριλαμβάνονται στο Εγχειρίδιο Ερευνητή.



## Κεφάλαιο 5

### 5.3.4 ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΓΙΑ ΤΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ


Σύμφωνα με την ισχύουσα ελληνική νομοθεσία, ο ερευνητής πρέπει να κοινοποιεί προς το χορηγό ή τον ενεργούντα εξ ονόματος του χορηγού φορέα, το συντομότερο δυνατόν (εντός των 24 ωρών) για κάθε σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο εγκεκριμένο πρωτόκολλο.

Τυπικά, η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την αποστολή του εντύπου ΣΑΕ ηλεκτρονικά ή με τηλεομοιοτυπία (φαξ), ωστόσο εάν δεν υπάρχει δυνατότητα αποστολής φαξ, το πρωτόκολλο πρέπει να περιγράφει τις εφεδρικές διαδικασίες και τα στοιχεία του υπευθύνου επικοινωνίας για την αναφορά των ΣΑΕ από τον ερευνητή προς το χορηγό ή τον εξουσιοδοτημένο φορέα.

Ορισμένα συμβάντα που πληρούν τον ορισμό ΣΑΣ μπορεί να εξαιρούνται από μία τέτοια διαδικασία αναφοράς, κατόπιν συμφωνίας με τις Αρμόδιες Αρχές.

Παραδείγματα τέτοιων συμβάντων είναι εκείνα που κατηγοριοποιούνται ως τελικά σημεία ή συμβάντα αναμενόμενα της νόσου ή στο πλαίσιο της θεραπείας και/ή των διαδικασιών της μελέτης, εκτός εάν η συχνότητα ή η βαρύτητα τέτοιων συμβάντων είναι ασυνήθης. Τέτοιου τύπου εξαιρέσεις πρέπει να καθορίζονται είτε στο πρωτόκολλο ή στο Εγχειρίδιο Ερευνητή. Οι εργαστηριακές παράμετροι, οι οποίες μπορεί να είναι κρίσιμες όσον αφορά τις αξιολογήσεις ασφάλειας και πρέπει να αναφερθούν στο χορηγό, μπορεί επίσης να χρήζουν αναφοράς εντός των ίδιων χρονικών ορίων με τα ΣΑΣ. Αυτά πρέπει να καθορίζονται στο πρωτόκολλο και να καθίστανται σαφή στο εμπλεκόμενο εργαστήριο.

Οι ύποπτες απροσδόκητες σοβαρές ΑΕ (SUSAR), οι οποίες είναι θανατηφόρες ή απειλητικές για τη ζωή, πρέπει να αναφέρονται στις Αρμόδιες Τοπικές Αρχές που διενεργείται η κλινική μελέτη το αργότερο εντός επτά ημερών από τη στιγμή που το συμβάν έγινε γνωστό στο χορηγό (οποιοσδήποτε σχετικές συμπληρωματικές πληροφορίες θα πρέπει να κοινοποιούνται ακολούθως εντός οκτώ επιπλέον ημερών).



Όλα τα υπόλοιπα SUSAR αναφέρονται στις Αρμόδιες Τοπικές Αρχές το συντομότερο δυνατόν, αλλά εντός 15 ημερών από τη στιγμή που ο χορηγός έλαβε γνώση αυτών για πρώτη φορά.

Οι ύποπτες απροσδόκητες σοβαρές ΑΕ πρέπει επίσης να αναφέρονται στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας που έχει εγκρίνει την κλινική μελέτη στα ίδια χρονικά περιθώρια (7/15 ημέρες).

Οι απαιτήσεις αναφοράς για τις επιτροπές δεοντολογίας διαφέρουν στα κράτη-μέλη. Ως εκ τούτου, οι χορηγοί διεθνών κλινικών δοκιμών θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τις ισχύουσες τοπικές απαιτήσεις.

Απαιτείται επίσης από το χορηγό να ενημερώνει όλους τους ενδιαφερόμενους ερευνητές αναφορικά με τις ύποπτες απροσδόκητες σοβαρές ΑΕ. Ενδιαφερόμενος ερευνητής είναι κάθε ερευνητής που συμμετέχει σε κλινικές δοκιμές που διεξάγονται από τον ίδιο χορηγό και στις οποίες χρησιμοποιείται το ίδιο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν (ανεξάρτητα από το εάν το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται για διαφορετική ένδειξη). Το νομοθετικό πλαίσιο δεν προβλέπει συγκεκριμένο χρονοδιάγραμμα για αυτή τη διαδικασία και η απόφαση είναι στην κρίση του χορηγού. Για παράδειγμα, ο χορηγός μπορεί να κρίνει δόκιμο να ενημερώνει τους ερευνητές αναφορικά με τις ύποπτες απροσδόκητες σοβαρές ΑΕ σε μηνιαία ή έστω τριμηνιαία βάση. Αυτό εξαρτάται από τον τύπο της κλινικής δοκιμής και τη φύση των δυνητικά ανεπιθύμητων ενεργειών. Αναμένεται ότι η απόφαση περί εκτίμησης κινδύνου αναφορικά με τη συχνότητα αναφοράς στους ενδιαφερόμενους ερευνητές θα τεκμηριώνεται από το χορηγό. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τυχόν άμεσοι προβληματισμοί ασφάλειας πρέπει να κοινοποιούνται εσπευσμένα σε όλους τους ενδιαφερόμενους ερευνητές.

Θα πρέπει να εξετάζεται ο αριθμός των δυνητικά ύποπτων απροσδόκητων σοβαρών ΑΕ που θα μπορούσαν να προκύψουν καθώς και η μέθοδος κοινοποίησης αυτών στους ενδιαφερόμενους ερευνητές. Για παράδειγμα, εάν ένας ερευνητής λαμβάνει ύποπτες απροσδόκητες σοβαρές ΑΕ σε ατομική και πιθανόν σε καθημερινή βάση, θα μπορεί να προσδώσει τη δέουσα βαρύτητα σε κάθε επιμέρους ύποπτη απροσδόκητη σοβαρή ΑΕ;



## Κεφάλαιο 5

Ενδεχομένως να είναι χρήσιμο για το χορηγό να παρέχει αξιολόγηση των δεδομένων των ύποπτων απροσδόκητων σοβαρών ΑΕ, καθώς αυτό μπορεί να βοηθήσει τους ερευνητές να γνωρίζουν τα δεδομένα σε σωστό πλαίσιο.

Ο χορηγός απαιτείται να αναφέρει σε όλα τα σχετικά κράτη-μέλη όλες τις ύποπτες απροσδόκητες σοβαρές ΑΕ που εκδηλώνονται εκτός ΕΕ για όλες τις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται από το χορηγό με το ίδιο ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν. Για τους μη εμπορικούς οργανισμούς, αυτό μπορεί να σημαίνει ότι οι επικεφαλής ερευνητές θα απαιτούν ενημέρωση από τους λοιπούς ερευνητές εντός του οργανισμού τους που διεξάγουν δοκιμές με το ίδιο φαρμακευτικό προϊόν, έστω και αν χρησιμοποιείται για διαφορετική ένδειξη.

Οι απαιτήσεις εσπευσμένης αναφοράς των ύποπτων απροσδόκητων σοβαρών ΑΕ που εμφανίζονται στο πλαίσιο και εκτός του πλαισίου της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής περιγράφονται με σαφήνεια στα έγγραφα κατευθυντήριων οδηγιών του Volume 10 με τίτλο «ENTR/CT3 Λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για τη συλλογή, επαλήθευση και υποβολή των αναφορών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση» και «ENTR/CT4 Λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την Ευρωπαϊκή βάση δεδομένων των Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (EudraVigilance - Clinical Trial Module)». Συγκεκριμένα, οι πίνακες που περιέχονται στο ENTR/CT4 προορίζονται για υποστήριξη των χορηγών κατά τη διαδικασία λήψης αποφάσεων αναφορικά με το ποιες αναφορές πρέπει να υποβληθούν, μέσω ποιας οδού και σε ποια μέρη.

Όπως αναφέρεται παραπάνω, τα προϊόντα σύγκρισης ορίζονται ως ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα και ως εκ τούτου ισχύουν οι προαναφερόμενες απαιτήσεις. Επιπροσθέτως, εάν ο ΚΑΚ του προϊόντος δεν είναι ο χορηγός της κλινικής δοκιμής, τότε τα εν λόγω συμβάντα θα πρέπει να κοινοποιούνται από το χορηγό στον ΚΑΚ, προκειμένου να συμπεριληφθούν οι εν λόγω πληροφορίες στις διαδικασίες συνεχιζόμενης παρακολούθησης ασφάλειας του ΚΑΚ.



### 5.3.5 ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΓΙΑ ΜΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Παραδείγματα προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε μια κλινική μελέτη σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τα οποία όμως δεν εμπίπτουν στον ορισμό των ερευνητικών φαρμακευτικών προϊόντων (μη ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα/NIMP) περιλαμβάνουν «παράγοντες πρόκλησης/challenge agents» που χρησιμοποιούνται για να επάγουν φυσιολογική επίδραση (π.χ. επινεφρίνη ή ορισμένα αλλεργιογόνα), φαρμακευτική αγωγή διάσωσης για προληπτική δράση, ραδιοσημασμένα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για τη διενέργεια τομογραφιών ή και για διαγνωστικούς σκοπούς ή συγχροηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές που απαιτούνται από το πρωτόκολλο.

Περαιτέρω κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με τα μη ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα παρατίθενται στο Volume 10, Κεφάλαιο V «Κατευθυντήριες Οδηγίες για Μη Ερευνητικά Φαρμακευτικά Προϊόντα και άλλα Φαρμακευτικά Προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε Κλινικές Δοκιμές».

Σε σχέση με την Οδηγία 2001/20/EK, είναι σημαντικό να διευκρινισθούν οι απαιτήσεις που ισχύουν για τα Μη Ερευνητικά Φαρμακευτικά Προϊόντα (βλέπε Παράρτημα 2). Οι απαιτήσεις αυτές συνοψίζονται στον Πίνακα 5.2.

Τα ακόλουθα είναι σενάρια που αφορούν περιπτώσεις κατά τις οποίες μια ΑΕ ενός Μη Ερευνητικού Φαρμακευτικού Προϊόντος θα απαιτούσε αναφορά σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/EK.

Εάν υπάρχει υποψία ότι η ΑΕ σχετίζεται με αλληλεπίδραση ανάμεσα σε ένα μη ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν και ένα ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν και είναι σοβαρή και απροσδόκητη (σύμφωνα με το έγγραφο αναφοράς για το ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν), ο χορηγός θα πρέπει να διενεργήσει την αναφορά σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/EK (Άρθρο 17).

Εάν αναφερθεί μία ύποπτη απροσδόκητη σοβαρή ΑΕ, η οποία ενδεχομένως σχετίζεται είτε με το μη ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν ή το ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν, ωστόσο δεν

## Κεφάλαιο 5

μπορεί να αποδοθεί σε ένα μόνο από αυτά, ο χορηγός θα πρέπει να διενεργήσει την αναφορά σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ (Άρθρο 17).

Εάν μία ΑΕ που συσχετίζεται με ένα μη υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν είναι πιθανό να επηρεάσει την ασφάλεια των συμμετεχόντων σε κλινική δοκιμή, ο χορηγός θα πρέπει να την αναφέρει στον ΕΟΦ και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ Άρθρο 10(b).


Όσον αφορά στο τρίτο σενάριο, τίθεται το ερώτημα, σε ποιες περιπτώσεις υπάρχει πιθανότητα να επηρεαστεί η ασφάλεια των συμμετεχόντων και σε ποιες όχι; Το συμπέρασμα είναι ότι δεν απαιτείται η κοινοποίηση όλων των λοιπών ΣΑΕ που αφορούν σε ένα μη ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν (εκτός αυτών που απαριθμούνται προηγουμένως) σύμφωνα με την οδηγία 2001/20/ΕΚ (Άρθρο 17), αλλά η απόφαση έγκειται στο χορηγό. Ωστόσο, το συμβάν μπορεί να χρήζει αναφοράς σύμφωνα με τις απαιτήσεις της φαρμακοεπαγρύπνησης, μετεγκριτικά εάν ο ΚΑΚ του μη ερευνητικού φαρμακευτικού προϊόντος ανήκει σε χώρα της ΕΕ και έχει λάβει γνώση του συμβάντος.

Για ορισμένες κλινικές δοκιμές είναι πιθανό ο χορηγός της δοκιμής να είναι ο ΚΑΚ του μη ερευνητικού φαρμακευτικού προϊόντος, ωστόσο αυτό μπορεί να μην ισχύει σε όλες τις περιπτώσεις. Σε κάθε περίπτωση, συνιστάται η αναφορά των ΣΑΕ που συσχετίζονται με ένα μη ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν στον ΚΑΚ, προκειμένου οι εν λόγω πληροφορίες να χρησιμοποιηθούν στις διαδικασίες περιοδικής αναφοράς της ασφάλειας του προϊόντος από τον ΚΑΚ.

Εάν ο χορηγός της μελέτης είναι ταυτόχρονα και ο ΚΑΚ του μη ερευνητικού φαρμακευτικού προϊόντος που χρησιμοποιείται στη συγκεκριμένη μελέτη, οι απαιτήσεις αναφοράς δυνάμει της Οδηγίας 2001/83 (όπως τροποποιήθηκε) και του Κανονισμού 726/2004 ισχύουν για οιοσδήποτε ΣΑΕ που σχετίζονται με το μη ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν.

### 5.3.6 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Ο Χορηγός παρεμβατικής κλινικής δοκιμής που πραγματοποιείται τουλάχιστον σε ένα ερευνητικό κέντρο στον ελλαδικό χώρο (από τη



στιγμή της ενεργοποίησης του πρώτου ερευνητικού κέντρου -ακόμη και εάν η μελέτη βρίσκεται στη φάση διαλογής χωρίς να έχουν εισαχθεί ακόμη ασθενείς σε αυτή) και για όλη τη διάρκεια της διεξαγωγής της δοκιμής [όπως ορίζεται από το εγκεκριμένο πρωτόκολλο της δοκιμής σχετικά με τις απαιτήσεις παρακολούθησης ασφάλειας ή τουλάχιστον έως τη στιγμή που πραγματοποιηθεί επίσκεψη ολοκλήρωσης (closeout visit) στο τελευταίο ερευνητικό κέντρο της δοκιμής στην Ελλάδα], έχει την υποχρέωση να αναφέρει ηλεκτρονικά τις Ύποπτες Απροσδόκητες Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (SUSAR) που του γνωστοποιούνται.

Η ηλεκτρονική αναφορά των SUSAR άρχισε από την 01 Μαΐου 2004 με βάση την Ευρωπαϊκή νομοθεσία 2001/20/EC. Με βάση τη νομοθεσία, τα SUSAR που αναφέρονται πρέπει να κατατίθενται στην κεντρική ηλεκτρονική διεύθυνση “EVCTMPROD” του περιβάλλοντος παραγωγής της EudraVigilance Clinical Trial Module.

Οι χορηγοί κλινικών μελετών είναι υποχρεωμένοι να έχουν εξασφαλίσει ότι μπορούν να υποβάλουν SUSAR ηλεκτρονικά. Για όλες τις απαραίτητες πληροφορίες θα πρέπει να απευθυνθείτε στην ιστοσελίδα της EudraVigilance (<http://EudraVigilance.emea.europa.eu/human/index.asp>).

Σύμφωνα με ανακοίνωση του ΕΟΦ από τον Νοέμβριο 2011 καταργείται πλήρως η απαίτηση παράλληλης έντυπης υποβολής SUSAR με τη φόρμα CIOMS στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων. Τα SUSAR που εκδηλώνονται στο πλαίσιο διεξαγωγής παρεμβατικών κλινικών δοκιμών στον ελλαδικό χώρο αποστέλλονται απευθείας στην κεντρική ηλεκτρονική διεύθυνση “EVCTMPROD” του περιβάλλοντος παραγωγής της EudraVigilance.

### **5.3.7 ΣΗΜΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΥΦΛΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ**

Τα SUSAR πρέπει να κατατίθενται στον ΕΟΦ και στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας/Επιστημονικά Συμβούλια εφόσον έχει πραγματοποιηθεί η άρση τυφλότητας. Τα τυφλοποιημένα δεδομένα δεν προσφέρουν καμία αξία γιατί δεν μπορούν να αξιολογηθούν από τις αρμόδιες αρχές. Ο χορηγός πρέπει να αποφασίσει ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος για να πραγματοποιείται η άρση τυφλότητας, ώστε



## Κεφάλαιο 5

να μην εμπλέκονται άμεσα όσοι ασχολούνται με τη μελέτη (εκτός των υπευθύνων φαρμακοεπαγρύπνησης) για την αποφυγή τυχόν επηρεασμού. Για παράδειγμα, δύο αναφορές μπορούν να δημιουργηθούν, μία με άρση της τυφλότητας για τη διαδικασία εσπευσμένης αναφοράς στις Αρχές και την Επιτροπή Δεοντολογίας, και μία αναφορά με τυφλοποιημένα δεδομένα που θα προωθηθεί στη συντονιστική ομάδα της μελέτης και στους εμπλεκόμενους ερευνητές.

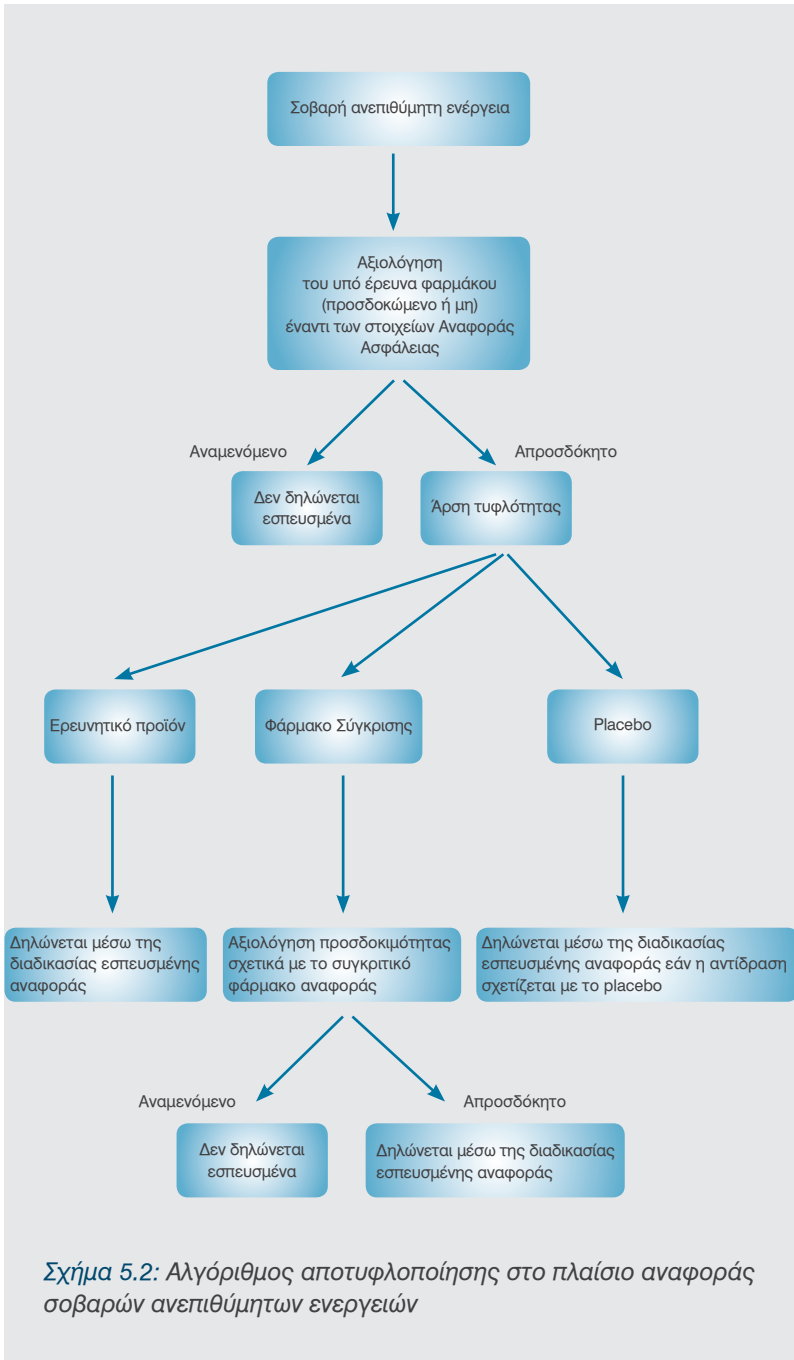
Όταν προκύπτει μία ΣΑΕ σε τυφλή μελέτη και χρειάζεται άμεση αξιολόγηση, η προσδοκιμότητα μπορεί να υπολογιστεί αρχικά με την προϋπόθεση ότι ο συμμετέχων έχει λάβει το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν. Εάν το συμβάν καθοριστεί ως απροσδόκητο σύμφωνα με το εγχειρίδιο με τις πληροφορίες του φαρμάκου, τότε πρέπει να πραγματοποιηθεί αποκάλυψη της ταυτότητας (αποτυφλοποίησης) του IMP.

Εάν μετά την άρση τυφλότητας φανεί ότι ο συμμετέχων λάμβανε το συγκριτικό φάρμακο, αλλά το συμβάν εξακολουθεί να πληροί τα κριτήρια ενός SUSAR, δηλαδή είναι απροσδόκητο σε σχέση με το εγχειρίδιο του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος, τότε πρέπει να αναφερθεί στις Αρχές μέσω της διαδικασίας εσπευσμένης αναφοράς. Παράλληλα η αναφορά πρέπει να σταλεί και στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος σύγκρισης.

Εάν μετά την άρση τυφλότητας διαπιστωθεί ότι το ερευνητικό προϊόν ήταν placebo, τότε το συμβάν δεν χρειάζεται να αναφερθεί μέσω της εσπευσμένης αναφοράς, εκτός εάν κατά τη γνώμη του ερευνητή ή του χορηγού, το συμβάν σχετίζεται με αντίδραση του ασθενούς στο placebo (π.χ. να προκύψει αλλεργική αντίδραση με κάποιο έκδοχο του placebo). Αυτή η διαδικασία περιγράφεται στο σχήμα 5.2.

Στην περίπτωση που ένας συμμετέχων έχει λάβει πολλαπλά υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, τότε πρέπει να πραγματοποιηθεί αξιολόγηση ξεχωριστά για κάθε υπό έρευνα φάρμακο, σύμφωνα με το εγχειρίδιο του αντίστοιχου φαρμάκου. Εάν το συμβάν καθοριστεί ως απροσδόκητο για οποιοδήποτε από τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα που πιθανόν έλαβε ο







## Κεφάλαιο 5

συμμετέχων, τότε πρέπει να πραγματοποιηθεί άρση τυφλότητας. Όταν προκύψει το αποτέλεσμα από την άρση τυφλότητας και εφόσον το συμβάν εξακολουθεί να είναι απροσδόκητο για το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν, τότε το συμβάν θα πρέπει να δηλωθεί ως SUSAR. Η ίδια λογική θα ισχύσει στην περίπτωση που ο συμμετέχων μπορεί να λαμβάνει πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα σύγκρισης κατά τη διεξαγωγή τυφλής μελέτης.


Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστεί να περιγράφονται στο πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής οι λόγοι αποκάλυψης της ταυτότητας (αποτυφλοποίησης) του IMP. Για το θέμα γίνεται λεπτομερής περιγραφή στις κατευθυντήριες γραμμές για την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών που είναι δημοσιευμένες στον 10ο Τόμο του *EudraLex "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union"*.

### **5.3.8 ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ**

Σε περίπτωση θανάτου ή απειλητικού για τη ζωή SUSAR, η αρχική ενημέρωση προς την ΕΕΔ γίνεται έως την 7η ημερολογιακή ημέρα το αργότερο από τη στιγμή που το περιστατικό έρχεται σε γνώση του χορηγού, ακολουθούμενη από αναφορά παρακολούθησης εντός των επόμενων 8 ημερολογιακών ημερών. Για τα υπόλοιπα SUSAR αρκεί η αρχική αποστολή να γίνει το συντομότερο δυνατό, αλλά εντός 15 ημερών. Τα SUSAR που υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές πρέπει να έχουν μη-τυφλοποιημένα δεδομένα, όπως αναφέρεται στο Volume 10, ENTR/CT3 Section 5.1.8.

Ο χορηγός καλείται να καταθέτει επίσης στην ΕΕΔ σε τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. ανά εξάμηνο) και καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής κατάλογο (line listing) όλων των Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SUSAR) που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν που χορηγείται στο πλαίσιο παρεμβατικής κλινικής δοκιμής στην Ελλάδα. Ο κατάλογος αυτός θα περιλαμβάνει και μια σύνοψη της ασφάλειας του προϊόντος, όπως αυτή προκύπτει από τα δεδομένα της σχετικής περιόδου.

Η ΕΕΔ θα πρέπει επίσης να λαμβάνει αντίγραφο της Ετήσιας Έκθεσης Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (Annual Safety Reports) καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής.



Αυτή η αναφορά είναι διαφορετική από την Ετήσια Αναφορά Προόδου που απαιτείται από τις Αρμόδιες Επιτροπές. Η ενημέρωση για την ασφάλεια που διατυπώνεται στην Ετήσια Αναφορά Προόδου δεν μπορεί να κατατεθεί ως Ετήσια Έκθεση Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών, γιατί το πρότυπο σχεδιάγραμμα που είναι διαθέσιμο δεν περιέχει αρκετές πληροφορίες από όσες απαιτούνται για την κατάθεση στην ΕΕΔ.

Υπενθυμίζεται ότι στην Ευρωπαϊκή Ένωση από το Σεπτέμβριο του 2011, η Ετήσια Έκθεση Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών έχει αντικατασταθεί από τη Development Safety Update Report (DSUR).

#### **5.4 Μετ-εγκριτικές μελέτες παρακολούθησης της ασφάλειας (PASS)**

Οδηγίες για τις μη-παρεμβατικές μελέτες που έχουν λάβει έγκριση ως «μετ-εγκριτικές μελέτες παρακολούθησης ασφάλειας» (Post-Authorization Safety Studies, PASS) υπάρχουν στο Part I, Section 7 του Volume 9A. Η διεξαγωγή μιας PASS μελέτης μπορεί να κριθεί απαραίτητη εάν έχουν προκύψει θέματα ασφάλειας κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν ή εάν έχει προκύψει κάποιο safety signal μετ-εγκριτικά. Οι μελέτες PASS μπορούν επίσης να είναι χρήσιμες, ώστε να επιβεβαιωθεί το προφίλ ασφάλειας ενός φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια χρήσης του υπό κανονικές συνθήκες, που μπορεί να οδηγήσουν στην αναγνώριση άγνωστων μέχρι τότε ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η διεξαγωγή μελετών PASS μπορεί να ζητηθεί από τις Κανονιστικές Αρχές ή να προκύψουν έπειτα από πρωτοβουλία του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, οι μελέτες PASS πρέπει να είναι μέρος του Συστήματος Διαχείρισης Κινδύνου του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας, εφόσον υπάρχει.

Οι μελέτες PASS μπορεί να είναι παρεμβατικές ή μη. Εάν μία μελέτη PASS είναι παρεμβατική, τότε πρέπει να διεξαχθεί σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή νομοθεσία 2001/20/EC, συμπεριλαμβάνοντας όλες τις απαραίτητες αναφορές ασφάλειας (βλέπε παράγραφο 5.3). Εάν η μελέτη PASS είναι μη-παρεμβατική, τότε οι υποχρεώσεις για τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι όμοιες με αυτές των αυθόρμητων ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε

## Κεφάλαιο 5

κάποιες περιπτώσεις, η διαδικασία της εσπευσμένης αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να μην κρίνεται απαραίτητη. Για παράδειγμα, σε κάποιες αναδρομικές μελέτες με συγκεκριμένο πληθυσμό, όπου δεν μπορεί να καθορισθεί η αιτιότητα σε ατομικό επίπεδο. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο ΚΑΚ καλείται να συζητήσει τις απαιτούμενες ενέργειες με τον ΕΟΦ.

### 5.4.1 ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΠΡΟΟΔΟΥ ΑΠΟ ΜΕΤ-ΕΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Οι εκθέσεις προόδου ασφάλειας πρέπει να κατατίθενται στον ΕΟΦ για μελέτες PASS που διεξάγει ο ΚΑΚ. Το περιεχόμενο και η συχνότητα υποβολής των εκθέσεων προόδου όπως και της τελικής έκθεσης ασφάλειας των μελετών αυτών όπως ορίζονται στο Volume 9A (Chapter 1.7) (Σύνοψη 1.0).


Επιπρόσθετα, πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια από τις PASS μελέτες θα πρέπει να συμπεριληφθούν στα ακόλουθα:

- ASR (εάν η μελέτη είναι παρεμβατική) - Annual Safety Report - Ετήσια Έκθεση Ασφάλειας/DSUR - Development Safety Report
- PSUR - Periodic Safety Update Report - ΕΠΠΑ: Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας
- RMP - Risk Management Plan - ΣΔΧ: Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια από μη-παρεμβατικές μελέτες PASS (και άλλες μη-παρεμβατικές μελέτες) μπορεί επίσης να χρειαστεί να συμπεριληφθούν στα ASR/DSUR (όπως καθορίζεται από την Ευρωπαϊκή νομοθεσία 2001/20/EC), εφόσον αυτές οι πληροφορίες είναι σχετικές με ασθενείς που συμμετέχουν σε παρεμβατικές κλινικές μελέτες. Εάν ο χορηγός ή ο ΚΑΚ γίνει γνώστης αυτών των πληροφοριών, αυτά τα δεδομένα πρέπει να συμπεριληφθούν στο Part 1 του συγκεκριμένου ASR ή στο ανάλογο κεφάλαιο της DSUR από το Σεπτέμβριο του 2011.

### 5.5 Μελέτες που διεξάγονται με πρωτοβουλία ερευνητών

Μετά την άδεια κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος, ο ΚΑΚ μπορεί να αναμιχθεί σε μελέτες που δεν είναι ο άμεσος



χορηγός, παράδειγμα είναι οι μελέτες που διεξάγονται από ιατρούς σε πανεπιστημιακά ιδρύματα. Το επίπεδο συμμετοχής του ΚΑΚ σε αυτές τις μελέτες μπορεί να διαφέρει. Παραδείγματος χάρη, μετ-εγκριτικές μελέτες μπορεί να σχεδιάζονται και να διεξάγονται αποκλειστικά από τον κύριο ερευνητή, ενώ ο ΚΑΚ να παρέχει μόνο το φάρμακο. Εναλλακτικά, ο ΚΑΚ μπορεί να έχει μεγαλύτερο ρόλο, όπως να παρέχει υπηρεσίες φαρμακοεπαγρύπνησης (π.χ. να συλλέγει και να αξιολογεί τα δεδομένα ασφάλειας).

Για τις παρεμβατικές μελέτες που χορηγούνται από οργανισμούς εκτός του ΚΑΚ, ο χορηγός παραμένει υπεύθυνος για τη μελέτη και όχι ο ΚΑΚ. Ωστόσο, αναμένεται ότι εάν ο ΚΑΚ συμμετέχει στη μελέτη είτε χρηματοδοτεί ή παρέχει το ερευνητικό φάρμακο, τότε πρέπει να δημιουργείται συμφωνητικό που να δεσμεύει το χορηγό ερευνητή να αναφέρει δεδομένα ασφάλειας και στον ΚΑΚ. Αυτό το συμφωνητικό πρέπει να αναφέρει σαφώς τις υποχρεώσεις και του ΚΑΚ. Εάν ο ΚΑΚ γίνει γνώστης νέων σημαντικών πληροφοριών ασφάλειας που σχετίζονται με το ερευνητικό προϊόν, αυτές θα πρέπει να σταλούν και στον χορηγό ερευνητή. Εάν ο ΚΑΚ παρέχει το φάρμακο στον ερευνητή, τότε ο ΚΑΚ θα πρέπει να εξετάσει εάν ο χορηγός έχει καταθέσει προς έγκριση στις Αρμόδιες Αρχές (ΕΟΦ/ΕΕΔ) την κλινική μελέτη.

Υπάρχει η πιθανότητα ο κύριος ερευνητής να διεξάγει μετ-εγκριτικές μελέτες χορηγώντας στους συμμετέχοντες φαρμακευτικά προϊόντα που βρίσκονται στα νοσοκομειακά ιδρύματα. Σε αυτή την περίπτωση, ο ΚΑΚ δεν μπορεί να γνωρίζει αυτές τις ενέργειες. Αναγνωρίζεται ότι ο ΚΑΚ μπορεί να δυσκολευτεί να συλλέξει πληροφορίες ασφάλειας από αυτές τις μελέτες και τέτοιου είδους πληροφορίες μπορεί να είναι διαθέσιμες μόνο είτε μέσω βιβλιογραφίας, εάν τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιευθούν σε κάποιο επιστημονικό περιοδικό, ή από δημοσιευμένες ανακοινώσεις σε συνέδρια.

## **5.6 Μελέτες επεξεργασίας καταγεγραμμένων δεδομένων (registries studies)**

Οι μελέτες επεξεργασίας καταγεγραμμένων δεδομένων συνήθως καθορίζονται ως μη-παρεμβατικές μελέτες. Αυτά τα δεδομένα



## Κεφάλαιο 5

μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να δημιουργηθούν μελέτες PASS. Η χρήση τυποποιημένων ερωτηματολογίων για τη συλλογή δεδομένων συνήθως δεν αλλάζει το χαρακτηρισμό της μη-παρεμβατικής μελέτης.


Μελέτες επεξεργασίας καταγεγραμμένων δεδομένων μπορούν να δημιουργηθούν και να διαχειρίζονται από τον ΚΑΚ, ή μέσω τρίτων εταιρειών κατ' εντολή του ΚΑΚ, ή από έναν ανεξάρτητο οργανισμό που δεν σχετίζεται με τον ΚΑΚ. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, ο ΚΑΚ μπορεί να χρησιμοποιήσει τέτοια δεδομένα για να διεξάγει μελέτες, όπως μελέτες PASS. Οι κανονιστικές αρχές έχουν το δικαίωμα να ζητήσουν από τον ΚΑΚ να διεξάγει τέτοιου είδους μελέτες και στη συνέχεια να επικαιροποιούνται αντίστοιχα τα αποτελέσματα στο πλαίσιο του Συστήματος Διαχείρισης Κινδύνου (RMP).

Για την αναφορά δεδομένων ασφάλειας από μελέτες επεξεργασίας καταγεγραμμένων δεδομένων χρήσης του φαρμάκου θα πρέπει να εξεταστούν οι παρακάτω παράμετροι:

Για την αναφορά δεδομένων ασφάλειας, οι εκθέσεις από τις μελέτες επεξεργασίας καταγεγραμμένων δεδομένων χαρακτηρίζονται οργανωμένες (solicited) και όπου είναι εφικτό, θα πρέπει να υπάρχει ανάλυση της συσχέτισης του συμβάντος με το προϊόν από τον Επαγγελματία Υγείας ή από τον ΚΑΚ.

Εάν ο ΚΑΚ διαχειρίζεται τη μελέτη επεξεργασίας καταγεγραμμένων δεδομένων, τότε ο ΚΑΚ είναι ο υπεύθυνος να αναφέρει τις ανεπιθύμητες ενέργειες (μέσω της διαδικασίας εσπευσμένης αναφοράς και των ΕΠΠΑ) που θα εντοπισθούν από τα δεδομένα, όπως ορίζεται από τη νομοθεσία (EC) 726/2004, Directive 2001/83/ EC και του Volume 9A.

Εάν μία τρίτη εταιρεία διαχειρίζεται τη μελέτη επεξεργασίας καταγεγραμμένων δεδομένων εκ μέρους του ΚΑΚ, τότε ανάλογα με τους όρους του συμφωνητικού μεταξύ των δύο πλευρών, είτε ο ΚΑΚ είτε η τρίτη εταιρεία είναι υπεύθυνοι να αναφέρουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίζονται μέσα από τα δεδομένα έτσι όπως ορίζονται από τη νομοθεσία. Το συμφωνητικό θα πρέπει να αναφέρει ξεκάθαρα τις υποχρεώσεις κάθε πλευράς. Επιπλέον ο ΚΑΚ αναμένεται



να ελέγχει την τρίτη εταιρεία ή/και τη μελέτη επεξεργασίας καταγεγραμμένων δεδομένων σε τακτά χρονικά διαστήματα για να βεβαιώνει ότι είναι επαρκής ο μηχανισμός συλλογής ανεπιθύμητων ενεργειών και διεξάγεται η μελέτη όπως έχει οριστεί μέσω του συμφωνητικού.

Εάν τη μελέτη τη διαχειρίζεται ένας οργανισμός, ανεξάρτητος από τον ΚΑΚ, και συμπεριλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με προϊόντα του ΚΑΚ, ο ΚΑΚ αναμένεται να αναφέρει τις ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με το νομοθετικό πλαίσιο, μόνο εάν ο ΚΑΚ ενημερωθεί για αυτές,

Είναι σύνηθες για τους ανεξάρτητους οργανισμούς που διεξάγουν μελέτες επεξεργασίας καταγεγραμμένων δεδομένων να δημοσιοποιούν ετήσιες εκθέσεις που μπορεί να πέσουν στην αντίληψη των ΚΑΚ (π.χ. μέσω διαδικασίας βιβλιογραφικού ελέγχου ή μέσω δημοσιευμένων ανακοινώσεων σε συνέδρια).

Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θα συλλεχθούν από ετήσιες εκθέσεις μπορεί να συμπεριλαμβάνουν ελάχιστες πληροφορίες για το συγκεκριμένο συμμετέχοντα, και μπορεί να μη συμπεριλαμβάνουν πληροφορίες για τη συσχέτιση του συμβάντος με το προϊόν. Παράλληλα, μπορεί να αποδειχτεί πολύ δύσκολο για τον ΚΑΚ να λάβει περαιτέρω πληροφορίες για το περιστατικό. Ο ΚΑΚ μπορεί να επιχειρήσει να συνάψει συμφωνία με την ανεξάρτητη οργάνωση για ανταλλαγή πληροφοριών ασφάλειας που σχετίζονται με τα προϊόντα του ΚΑΚ.







## Κεφάλαιο 6

### Περιοδικές Εκθέσεις Ασφάλειας

Οι περιοδικές εκθέσεις περιλαμβάνουν δεδομένα ασφάλειας που έχουν έλθει στην αντίληψη του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ή του Χορηγού από την παγκόσμια εμπειρία για ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό ή ερευνητικό προϊόν και αφορούν καθορισμένη χρονική περίοδο.

Οι εκθέσεις αυτές περιλαμβάνουν ακριβή σύνοψη των δεδομένων ασφάλειας, όπως και τεκμηριωμένη εκτίμηση του λόγου κινδύνου/οφέλους του εγκεκριμένου φαρμακευτικού ή ερευνητικού προϊόντος βάσει νέων ή μεταβαλλόμενων δεδομένων. Οι εκθέσεις αυτές αποτελούν το μέσο γνωστοποίησης των δεδομένων ασφάλειας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) και στις υπόλοιπες αρμόδιες αρχές. Η γλώσσα στην οποία συντάσσονται είναι η αγγλική.

#### **6.1 Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) Εγκεκριμένων Φαρμακευτικών Προϊόντων**

##### **6.1.1 ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΧΩΡΟ**

Ανεξάρτητα από τη διαδικασία έγκρισης του φαρμάκου, ο Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο πρέπει να διασφαλίσει την παραγωγή και την έγκαιρη κατάθεση των ΕΠΠΑ στις αρμόδιες αρχές. Για τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί κεντρικά, ο Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο είναι υπεύθυνος να ετοιμάσει και να υπογράψει τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης αυτών των προϊόντων. Η παραγωγή των ΕΠΠΑ μπορεί να γίνει επίσης από εξειδικευμένα και ειδικά εκπαιδευμένα άτομα έπειτα από εξουσιοδότηση του Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο.



## Κεφάλαιο 6

Ο Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο θα πρέπει να εξασφαλίσει ότι υπάρχουν κατάλληλες διαδικασίες που επιτρέπουν τον ποιοτικό έλεγχο των περιστατικών που συμπεριλαμβάνονται στην ΕΠΠΑ, ώστε τα δεδομένα να είναι ακριβή και πλήρη.

### **6.1.2 ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΕΚΘΕΣΗΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

Η έκθεση περιλαμβάνει δεδομένα ασφάλειας που έχουν έλθει στην αντίληψη του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας από την παγκόσμια εμπειρία για ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν και αφορά καθορισμένη χρονική περίοδο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλαμβάνονται στην ΕΠΠΑ μπορούν να προέλθουν από διαφορετικές πηγές αναφοράς:

- Αναφορές που έγιναν άμεσα στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας, όπως αυθόρμητες αναφορές από επαγγελματίες υγείας ή ιατρικά επιβεβαιωμένες, αναφορές από μετεγκριτικές και άλλες κλινικές μελέτες, καθώς και προγράμματα παρηγορητικής χορήγησης.

- Βιβλιογραφικές αναφορές.

- Αναφορές από άλλες πηγές, όπως ρυθμιστικές αρχές, εξωτερικούς συνεργάτες, αρχεία δεδομένων, κέντρα δηλητηριάσεων και επιδημιολογικές βάσεις δεδομένων.

Οι πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων σε παιδιά θα πρέπει να περιλαμβάνονται σε ξεχωριστό τμήμα της ΕΠΠΑ, βάσει της Κοινοτικής Οδηγίας “Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population” (EMA/CHMP/PhVWP/236910/2006).

Η έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας αποτελείται από κατάλογους ανεπιθύμητων ενεργειών και συγκεντρωτικούς πίνακες. Ο Πίνακας 1 δείχνει τους τύπους των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕς) που πρέπει να συμπεριληφθούν σε μία Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας.

Πίνακας 1

Πηγή Αναφοράς	Είδος Αναφοράς	Κατάλογος ΑΕς		Συγκ/κός Πίνακας
		Κύριο Μέρος	Παράρτημα	
Αυθόρμητες Αναφορές*	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Σοβαρές ΑΕς</li> <li>■ Μη-Σοβαρές &amp; Μη-Αναμενόμενες ΑΕς</li> </ul>	ΝΑΙ		ΝΑΙ
Μετεγκριπτικές Μελέτες	Σοβαρές ΑΕς	ΝΑΙ		ΝΑΙ
Άλλες Κλινικές Μελέτες	Σοβαρές ΑΕς σχετιζόμενες με το υπό έρευνα προϊόν σύμφωνα με το Χορηγό ή τον ερευνητή	ΝΑΙ		ΝΑΙ
Προγράμματα Παρηγορητικής Χορήγησης	Σοβαρές ΑΕς	ΝΑΙ		ΝΑΙ
Βιβλιογραφικές Αναφορές	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Σοβαρές ΑΕς***</li> <li>■ Μη-Σοβαρές &amp; Μη-Αναμενόμενες ΑΕς</li> </ul>	ΝΑΙ		ΝΑΙ
Ρυθμιστικές Αρχές	Σοβαρές ΑΕς	ΝΑΙ		ΝΑΙ
Αυθόρμητες Αναφορές*	Μη-Σοβαρές & Αναμενόμενες ΑΕς		ΝΑΙ	
Ασθενείς/ Καταναλωτές ή άλλοι Μη-Επαγγελματίες Υγείας	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Σοβαρές ΑΕς</li> <li>■ Μη-Σοβαρές ΑΕς</li> </ul>		ΝΑΙ	
Αρχεία Δεδομένων	Σοβαρές ΑΕς	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Κέντρα Δηλητηριάσεων	Σοβαρές ΑΕς	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Επιδημιολογικές Βάσεις Δεδομένων	Σοβαρές ΑΕς	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Εξωτερικοί Συνεργάτες	Σοβαρές ΑΕς	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ

\*αυθόρμητες αναφορές από επαγγελματίες υγείας ή αναφορές ιατρικά επιβεβαιωμένες



## Κεφάλαιο 6

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα πρέπει να διαθέτει διαδικασίες και μεθόδους, ώστε να διασφαλίσει ότι όλα τα απαιτούμενα δεδομένα ασφάλειας θα συμπεριληφθούν στην ΕΠΠΑ. Αυτό απαιτεί την ύπαρξη μηχανισμών αναζήτησης και εξαγωγής πληροφοριών από τις βάσεις δεδομένων ασφάλειας.

Περιστατικά που προέρχονται από κλινικές μελέτες και περιλαμβάνουν Ύποπτες Απροσδόκητες Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες και ύποπτες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην ΕΠΠΑ, εφόσον αναφέρθηκαν μέσα στο χρονικό διάστημα που περιλαμβάνεται στην ΕΠΠΑ.


Κατά τη διάρκεια τυφλών μελετών (blinded studies), οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αξιολογούνται από τον ΚΑΚ, έτσι ώστε να προσδιοριστούν πιθανές ύποπτες ενδείξεις ασφάλειας. Αν από την αξιολόγηση προκύψει ύποπτη νέα ένδειξη ασφάλειας, η σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην ΕΠΠΑ. Όταν δεν υπάρχει ύποπτη ένδειξη ασφάλειας, το περιστατικό θα πρέπει να εξαιρεθεί από την ΕΠΠΑ. Όταν η τυφλή μελέτη ολοκληρωθεί, όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην επόμενη ΕΠΠΑ.

Κάθε ΕΠΠΑ πρέπει να περιλαμβάνει μία σύνοψη του προφίλ ασφάλειας του προϊόντος που να περιγράφει τη σχέση κινδύνου/οφέλους του φαρμακευτικού προϊόντος. Η σχέση αυτή ορίζεται ως η αξιολόγηση των θετικών φαρμακευτικών επιδράσεων του προϊόντος σε σχέση με τους κινδύνους και αφορά στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος σχετικά με την υγεία των ασθενών και τη δημόσια υγεία.

Η ΕΠΠΑ είναι ένα σημαντικό έγγραφο φαρμακοεπαγρύπνησης που δίνει στον ΚΑΚ τη δυνατότητα να διασφαλίσει ότι η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) και το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ) είναι πλήρως επικαιροποιημένα και περιλαμβάνουν τις απαραίτητες πληροφορίες ασφάλειας.

### **6.1.3 ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Ο ΚΑΚ πρέπει να ετοιμάσει μια ΕΠΠΑ, η οποία θα περιέχει



πληροφορίες σχετικά με όλες τις ενδείξεις, τις φαρμακευτικές μορφές, τη δοσολογία, τις οδούς χορήγησης για κάθε συγκεκριμένη δραστική ουσία που εμπεριέχεται σε ένα ή περισσότερα εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα του ΚΑΚ.

Σε περίπτωση που το προφίλ ασφάλειας φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, είναι πολύ διαφορετικό, ο ΚΑΚ μπορεί να δημιουργήσει διαφορετικές ΕΠΠΑ έπειτα από έγκριση των αρμόδιων ρυθμιστικών αρχών. Σε αυτή την περίπτωση, η κάθε μία ΕΠΠΑ θα πρέπει να παραπέμπει στην άλλη, ώστε οποιοσδήποτε αξιολογητής να γνωρίζει ότι επιπλέον στοιχεία ασφάλειας υπάρχουν σε άλλη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας.

#### **6.1.4 ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΕΠΠΑ**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται, για κάθε φαρμακευτικό προϊόν που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα (συμπεριλαμβανομένων των αντιγράφων και ουσιοδώς όμοιων φαρμάκων), ανεξάρτητα από τον τρόπο έγκρισης (εθνική, κεντρική, αποκεντρωμένη ή αμοιβαία διαδικασία), να υποβάλει έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος (παράγραφος 6.1.6).

Επίσης, είναι υποχρεωμένος να καταθέτει έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για την ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος (παράγραφος 6.1.8).

#### **6.1.5 ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΗ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΓΕΝΕΘΛΙΩΝ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΩΝ**

Ως ημερομηνία έναρξης παραγωγής της πρώτης ΕΠΠΑ ενός προϊόντος ορίζεται η Ευρωπαϊκή Γενέθλιος Ημερομηνία (European Birth Date) του προϊόντος (Vol. 9A, κεφ. 1.6).

Για φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί με εθνική, αμοιβαία ή αποκεντρωμένη διαδικασία, οι αρχές των κρατών-μελών έχουν αναλάβει την πρωτοβουλία έναρμόνισης των Ευρωπαϊκών Γενέθλιων Ημερομηνιών και των καταληκτικών ημερομηνιών (Data Lock Point) για τα προϊόντα που έχουν κοινή δραστική ουσία.

## Κεφάλαιο 6

Έτσι επιτυγχάνεται η συντονισμένη αξιολόγηση των δεδομένων ασφάλειας των προϊόντων με την ίδια δραστική από τις αρχές του ΕΟΧ.

Ο πίνακας με τις εναρμονισμένες Ευρωπαϊκές Γενέθλιες Ημερομηνίες (EU Harmonized Birth Date), οι αντίστοιχες καταληκτικές ημερομηνίες και οι πληροφορίες για την υποβολή των ΕΠΠΑ βρίσκονται στην ιστοσελίδα του Head of Medicines Agencies (<http://www.hma.eu>). Ο πίνακας αυτός αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων οι δραστικές ουσίες έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε χώρα της Ευρώπης μετά την 1η Ιανουαρίου 1976. Μέχρι να αναρτηθεί πίνακας με δραστικές ουσίες που έχουν λάβει άδεια πριν από την 1η Ιανουαρίου 1976, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας δεν απαιτείται να υποβάλει ΕΠΠΑ.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας ομοιωδών όμοιων φαρμάκων (generics) πρέπει να ακολουθεί το σχήμα υποβολής ΕΠΠΑ του πρωτότυπου προϊόντος.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις Ευρωπαϊκές Γενέθλιες Ημερομηνίες υπάρχουν στις παρακάτω οδηγίες των αρχών κρατών-μελών (Head of Medicines Agencies, HMA):


■ EU Synchronization of PSUR submission schemes of medicinal products authorized through national and mutual recognition procedures (03 October 2006).

■ PhVWP and CMD (h) Best practice guide for Work Sharing concerning the assessment of PSURs of products for which an EU Harmonised Virtual Birth Date and related Harmonised Data Lock Point have been agreed (14 Nov 2007).

■ Guidance document for Marketing Authorization Holders on Submissions of PSURs under the EU PSUR Work Sharing Scheme (ver 1.0, November 2009).

### 6.1.6 ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΕΠΠΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Η υποβολή των ΕΠΠΑ στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ θα πρέπει να γίνεται, για κάθε προϊόν με άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα, όπως φαίνεται παρακάτω:



**1.** Μετά την έγκριση και πριν από την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά κάποιας χώρας της Ευρωπαϊκής Ένωσης:

- Οποτεδήποτε ζητηθεί από τον ΕΟΦ.

- Κάθε 6 μήνες, για το διάστημα μετά τη λήψη άδειας κυκλοφορίας μέχρι τη στιγμή που το φαρμακευτικό προϊόν κυκλοφορήσει στην αγορά κάποιας χώρας του ΕΟΧ.

**2.** Από τη στιγμή που το φαρμακευτικό προϊόν τεθεί σε κυκλοφορία για πρώτη φορά στην αγορά κάποιας χώρας του ΕΟΧ. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει ΕΠΠΑ στα χρονικά διαστήματα που φαίνονται παρακάτω:

- Κάθε 6 μήνες κατά τα πρώτα 2 χρόνια κυκλοφορίας.

- Ετησίως για τα επόμενα 2 χρόνια.

- Ακολούθως, κάθε 3 χρόνια.

- Οποτεδήποτε ζητηθεί από τον ΕΟΦ.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας είναι υποχρεωμένος να υποβάλει την ΕΠΠΑ στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ εντός 60 ημερών από την καταληκτική ημερομηνία της περιόδου που καλύπτει η ΕΠΠΑ. Σε ιδιαίτερες περιπτώσεις είναι δυνατό να επιτραπεί μια παράταση 30 ημερών, χωρίς όμως να επηρεαστεί η περιοδικότητα των επομένων ΕΠΠΑ.

Η ετήσια και η τριετής ΕΠΠΑ μπορούν να υποβληθούν ως ενιαίες εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας ή ως άθροισμα περισσότερων εξαμηνιαίων εκθέσεων. Στη δεύτερη περίπτωση, οι εκθέσεις θα πρέπει να συνοδεύονται από μια αναφορά που θα συνοψίζει τα δεδομένα ασφάλειας της συνολικής περιόδου (Summary Bridging Report).

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται να ετοιμάσει μια πρόσθετη αναφορά (PSUR addendum report) σε περίπτωση που υπάρχει χρονικό κενό μεταξύ της καταληκτικής ημερομηνίας και της ημερομηνίας που ορίζει ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, όταν ζητείται έκτακτη υποβολή δεδομένων ασφάλειας, όπως συμβαίνει με τις ανανεώσεις αδειών κυκλοφορίας.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας δεν απαιτείται να καταθέτει αναδρομικά ΕΠΠΑ για προϊόντα που έχουν άδεια κυκλοφορίας

## Κεφάλαιο 6

στην Ελλάδα και ήδη έχουν τεθεί σε κυκλοφορία σε κάποια αγορά του ΕΟΧ. Στις περιπτώσεις αυτές, υποβάλλεται η τελευταία ΕΠΠΑ με βάση την εναρμονισμένη περιοδικότητα.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί με Κεντρική Διαδικασία, η υποβολή της ΕΠΠΑ μπορεί να γίνει απευθείας από τον Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί με Εθνική, Αμοιβαία ή Αποκεντρωμένη Διαδικασία, αρμόδιος για την υποβολή της ΕΠΠΑ είναι ο Τοπικός Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ.

### 6.1.7 ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΑ ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΑ ΕΓΓΡΑΦΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ


Ανεξάρτητα από τον τρόπο έγκρισης της φαρμακευτικής ουσίας (εθνική, αμοιβαία, αποκεντρωμένη, κεντρική), η κάθε έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας θα πρέπει να συνοδεύεται από επιστολή, στην οποία θα πρέπει να περιλαμβάνονται τα παρακάτω στοιχεία:

- το όνομα του προϊόντος
- το όνομα της δραστικής
- η Ευρωπαϊκή Γενέθλιος Ημερομηνία (EU Birth Date)
- η Διεθνής Γενέθλιος Ημερομηνία (International Birth Date), εφόσον διαφέρει από την ευρωπαϊκή
- η διαδικασία έγκρισης (εθνική, αμοιβαία, αποκεντρωμένη, κεντρική)
- το χρονικό διάστημα που καλύπτει η υποβαλλόμενη ΕΠΠΑ
- το χρονικό διάστημα που θα καλύπτει η επόμενη ΕΠΠΑ
- τα στοιχεία επικοινωνίας του Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο.

Για τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί με εθνική, αμοιβαία και αποκεντρωμένη διαδικασία, η έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας θα πρέπει να συνοδεύεται από τα παρακάτω στοιχεία/έγγραφα:

- τα στοιχεία επικοινωνίας του Τοπικού Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ
- αντίγραφο ισχύουσας άδειας του προϊόντος στην Ελλάδα



- 
- αντίγραφο ισχύουσας Περίληψης Χαρακτηριστικών του προϊόντος στην Ελλάδα
  - αντίγραφο ισχύοντος Φύλλου Οδηγιών Χρήσεως του προϊόντος στην Ελλάδα.

### **6.1.8 ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΕΠΠΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ο ΚΑΚ είναι υποχρεωμένος, εκτός από την υποβολή ΕΠΠΑ όπως περιγράφηκε προηγουμένως (παράγραφος 6.1.6), να καταθέσει έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για την ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος. Για την ΕΠΠΑ αυτή πρέπει να ισχύουν τα παρακάτω:

- πρέπει να κατατεθεί υποχρεωτικά έξι μήνες πριν από τη λήξη της ισχύουσας άδειας,
- η καταληκτική ημερομηνία (DLP) για την προετοιμασία της ΕΠΠΑ θα πρέπει να είναι το πολύ 60 ημέρες πριν από την ημερομηνία υποβολής της,
- η καλυπτόμενη περίοδος της θα πρέπει να είναι 4 έτη και 4 μήνες, δεδομένου ότι η ανανέωση των φαρμακευτικών προϊόντων πραγματοποιείται ανά πενταετία,
- η υποβολή της ΕΠΠΑ γίνεται με CD-ROM, μέσω πρωτοκόλλου, στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ,
- αποδεικτικό της κατάθεσης θα πρέπει να συμπεριληφθεί στο φάκελο που υποβάλει ο ΚΑΚ στη Διεύθυνση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων του ΕΟΦ.

Σε περίπτωση που υπάρχει χρονικό κενό μεταξύ της καταληκτικής ημερομηνίας (DLP) και της ημερομηνίας που ορίζει ο ΕΟΦ, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται να ετοιμάσει μια πρόσθετη αναφορά (PSUR addendum report). Όταν το συνολικό διάστημα αναφοράς καλύπτεται από επιμέρους ΕΠΠΑ ή/και PSUR addendum report, η υποβολή της ΕΠΠΑ θα πρέπει να συνοδεύεται από μια αναφορά που θα συνοψίζει τα δεδομένα ασφάλειας της συνολικής περιόδου (Summary Bridging Report).



## Κεφάλαιο 6

### 6.1.9 ΣΧΕΤΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη μορφή, το περιεχόμενο και την περιοδικότητα των εκθέσεων ασφάλειας δίνονται στα παρακάτω έγγραφα:

- Vol. 9A, Pharmacovigilance guidelines
- Σύνοψη υποχρεώσεων ΚΑΚ φαρμακευτικών προϊόντων και χορηγών κλινικών μελετών
- EU Synchronization of PSUR submission schemes of medicinal products authorized through national and mutual recognition procedures (03 October 2006)
- PhVWP and CMD (h) Best practice guide for Work Sharing concerning the assessment of PSURs of products for which an EU Harmonised Virtual Birth Date and related Harmonised Data Lock Point have been agreed (14 Nov 2007)
- Guidance document for Marketing Authorization Holders on Submissions of PSURs under the EU PSUR Work Sharing Scheme (ver 1.0, November 2009)
- Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population (EMA/CHMP/PhVWP/236910/2006).

### 6.1.10 ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ

Συνοπτικές πληροφορίες για την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας βρίσκονται στον Πίνακα 2.

## Πίνακας 2

Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ)	
Περιεχόμενο Έκθεσης	Περιλαμβάνει: <ul style="list-style-type: none"><li>■ Κατάλογο ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το εγκεκριμένο προϊόν.</li><li>■ Σύνοψη που περιλαμβάνει την αξιολόγηση του προφίλ ασφάλειας του εγκεκριμένου προϊόντος.</li></ul>
Υποχρεώσεις Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Υποχρεούται, για κάθε φαρμακευτικό προϊόν που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα, ανεξάρτητα από τον τρόπο έγκρισης, να υποβάλει ΕΠΠΑ.</li><li>2. Υποχρεούται να καταθέσει ΕΠΠΑ προκειμένου να ανανεώσει την άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος.</li><li>3. Υποχρεούται να καταθέσει ΕΠΠΑ όποτε του ζητηθεί από τον ΕΟΦ.</li></ol>
Περιοδικότητα κατάθεσης	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Μετά την έγκριση και πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά κάποιας χώρας της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η κατάθεση της ΕΠΠΑ θα πρέπει να γίνεται:<ul style="list-style-type: none"><li>■ Οποτεδήποτε ζητηθεί από τον ΕΟΦ.</li><li>■ Κάθε 6 μήνες, για το διάστημα μετά τη λήψη άδειας κυκλοφορίας μέχρι τη στιγμή που το φαρμακευτικό προϊόν θα κυκλοφορήσει στην αγορά κάποιας χώρας του ΕΟΧ.</li></ul></li><li>2. Μετά τη στιγμή που το προϊόν θα τεθεί σε κυκλοφορία για πρώτη φορά στην αγορά του ΕΟΧ. Η κατάθεση της ΕΠΠΑ θα πρέπει να γίνεται:<ul style="list-style-type: none"><li>■ Κάθε 6 μήνες κατά τα πρώτα 2 χρόνια κυκλοφορίας,</li><li>■ Ετησίως για τα επόμενα 2 χρόνια,</li><li>■ Ακολούθως, κάθε 3 χρόνια.</li><li>■ Οποτεδήποτε ζητηθεί από τον ΕΟΦ.</li></ul></li><li>3. Οποτεδήποτε πρέπει να ανανεωθεί η άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος. Οι ανανεώσεις φαρμακευτικών προϊόντων πραγματοποιούνται κάθε πενταετία.</li></ol>
Χρονικό περιθώριο για την κατάθεση	60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (Data Lock Point)



# Κεφάλαιο 6

## **6.2 Ετήσια Έκθεση Ασφάλειας Ερευνητικών Προϊόντων**

### **6.2.1 ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΕΤΗΣΙΑΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ (ANNUAL SAFETY REPORT, ASR)**

Η ετήσια έκθεση περιλαμβάνει κατάλογο όλων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν, το οποίο χορηγείται στο πλαίσιο παρεμβατικής κλινικής δοκιμής στην Ελλάδα. Σκοπός της Ετήσιας Έκθεσης είναι να αναδείξει πιθανές νέες πληροφορίες, ώστε να αξιολογηθεί το προφίλ ασφάλειας του ερευνητικού προϊόντος.

### **6.2.2 ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΧΟΡΗΓΟΥ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΕΤΗΣΙΕΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ**

Ο Χορηγός υποχρεούται να δημιουργεί και να υποβάλει Ετήσιες Εκθέσεις Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών στο πλαίσιο παρεμβατικών κλινικών δοκιμών. Για τις μη-παρεμβατικές μελέτες, δεν υπάρχει τέτοια υποχρέωση. Μπορούν όμως στοιχειά ασφάλειας μη-παρεμβατικών μελετών να συμπεριληφθούν σε ετήσιες εκθέσεις παρεμβατικών μελετών, εάν οι μελέτες εμπλέκουν το ίδιο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν και προκύψουν νέα δεδομένα ασφάλειας που μπορούν να αλλάξουν το λόγο κινδύνου/οφέλους του φαρμακευτικού προϊόντος.

Σε περίπτωση που ο Χορηγός διεξάγει παραπάνω από μια παρεμβατικές μελέτες με το ίδιο ερευνητικό προϊόν, υποχρεούται να δημιουργήσει μία ετήσια έκθεση που θα συμπεριλαμβάνει τα δεδομένα ασφάλειας από όλες τις παρεμβατικές μελέτες. Για μελέτες που μπορούν να ξεκινήσουν και να τελειώνουν μέσα στον ίδιο χρόνο (early-phase trials), ο Χορηγός δεν υποχρεούται να δημιουργήσει ετήσια έκθεση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά θα πρέπει να ενημερώσει τις αρχές για το τέλος της μελέτης και να προσκομίσει μια ανάλυση δεδομένων ασφάλειας, όπου θα συμπεριλάβει κατάλογο με τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Τα δεδομένα ασφάλειας από μελέτες early-phase trials πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στις ετήσιες έκθεσης μελετών του ίδιου Χορηγού που σχετίζονται με το ίδιο ερευνητικό προϊόν, ώστε όλα τα δεδομένα ασφάλειας να αξιολογούνται συνολικά.



### 6.2.3 ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΤΗΤΑ ΕΤΗΣΙΑΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Η περιοδικότητα κατάθεσης της έκθεσης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ετήσια. Ο Χορηγός υποχρεούται να υποβάλει την έκθεση αυτή στον ΕΟΦ και στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας μια φορά το χρόνο. Η υποχρέωση αυτή ξεκινάει από τη στιγμή ενεργοποίησης του πρώτου ερευνητικού κέντρου στην Ελλάδα (έστω και αν δεν έχουν ακόμα εισαχθεί ασθενείς στη μελέτη), καθ' όλη τη διάρκεια της διεξαγωγής της παρεμβατικής κλινικής δοκιμής μέχρι και τη στιγμή που ορίζει το εγκεκριμένο πρωτόκολλο της δοκιμής ή τουλάχιστον έως τη στιγμή που θα πραγματοποιηθεί η επίσκεψη ολοκλήρωσης του τελευταίου ασθενή στο τελευταίο ερευνητικό κέντρο της δοκιμής στην Ελλάδα (last patient last visit out).

Η περιοδικότητα της κατάθεσης ξεκινάει από την αρχική (γενέθλιο) ημερομηνία που ορίζεται ως η ημερομηνία της πρώτης έγκρισης της πρώτης παρεμβατικής κλινικής δοκιμής με το συγκεκριμένο ερευνητικό προϊόν παγκοσμίως. Για φαρμακευτικά προϊόντα που κυκλοφορούν και για τα οποία ο Χορηγός είναι και ο ΚΑΚ, η περιοδικότητα της κατάθεσης της Έκθεσης Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών ξεκινάει από την παγκόσμια γενέθλιο ημερομηνία (International Birth Date) του φαρμακευτικού προϊόντος. Το χρονικό περιθώριο για την κατάθεση της ετήσιας έκθεσης είναι 60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (Data Lock Point, DLP). Η έκθεση αυτή κατατίθεται σε ηλεκτρονική μορφή (σε CD-ROM), μέσω πρωτοκόλλου, στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ.

### 6.2.4 ΣΧΕΤΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη μορφή, το περιεχόμενο και την περιοδικότητα της Ετήσιας Έκθεσης Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών περιγράφονται στα παρακάτω έγγραφα:

- Volume 10 (Clinical trials guidelines), Chapter II
- Κοινοτική Οδηγία 2001/20/EC
- Υπουργική απόφαση ΔΥΓ3/89292 (4) και Σύνοψη υποχρεώσεων ΚΑΤΟΧΟΥ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ φαρμακευτικών προϊόντων και χορηγών κλινικών μελετών, κεφάλαιο 4, παράγραφος II

# Κεφάλαιο 6

## 6.2.6. ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ

Συνοπτικές πληροφορίες για την ετήσια έκθεση βρίσκονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3

<b>Ετήσια Έκθεση Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών</b>	
Περιεχόμενο Έκθεσης	Περιλαμβάνει: <ul style="list-style-type: none"><li>■ Κατάλογο όλων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν και</li><li>■ Αξιολόγηση του προφίλ ασφάλειας του ερευνητικού προϊόντος</li></ul>
Υποχρεώσεις Χορηγού	Υποχρεούται να δημιουργεί και να καταθέτει τις ετήσιες εκθέσεις για ερευνητικά προϊόντα, τα οποία χορηγούνται στο πλαίσιο παρεμβατικής κλινικής δοκιμής στην Ελλάδα στις παρακάτω αρμόδιες αρχές: <ul style="list-style-type: none"><li>■ Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ</li><li>■ Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας</li></ul> Η κατάθεση της Ετήσιας Έκθεσης πρέπει να γίνεται: <ul style="list-style-type: none"><li>■ από τη στιγμή ενεργοποίησης του πρώτου ερευνητικού κέντρου, έστω και αν δεν έχουν ακόμα εισαχθεί ασθενείς στη μελέτη</li><li>■ καθ' όλη τη διάρκεια της παρεμβατικής κλινικής δοκιμής</li><li>■ μέχρι την στιγμή που ορίζει το εγκεκριμένο πρωτόκολλο της δοκιμής ή τουλάχιστον έως τη στιγμή που θα πραγματοποιηθεί η επίσκεψη ολοκλήρωσης του τελευταίου ασθενή στο τελευταίο ερευνητικό κέντρο της δοκιμής στην Ελλάδα</li></ul>
Περιοδικότητα κατάθεσης	Μία φορά το χρόνο
Χρονικό περιθώριο για την κατάθεση	60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (Data Lock Point)



## **6.3 Έκθεση Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών Ερευνητικών Προϊόντων (SUSAR Report)**

### **6.3.1 ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟΠΤΩΝ ΑΠΡΟΣΔΟΚΗΤΩΝ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ**

Η έκθεση αυτή περιλαμβάνει κατάλογο όλων των Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SUSARs) που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν, το οποίο χορηγείται στο πλαίσιο παρεμβατικής κλινικής δοκιμής στην Ελλάδα. Η έκθεση συνοδεύεται από μια σύνοψη της ασφάλειας που προκύπτει από την αξιολόγηση των δεδομένων ασφάλειας που καταγράφηκαν στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα της έκθεσης.

### **6.3.2 ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΧΟΡΗΓΟΥ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ SUSAR**

Ο Χορηγός υποχρεούται να δημιουργεί και να υποβάλει έκθεση των ύποπτων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κάθε έξι μήνες, στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ για τα ερευνητικά προϊόντα που χορηγούνται στο πλαίσιο παρεμβατικής μελέτης.

Επίσης, είναι υποχρεωμένος να υποβάλει έκθεση ασφάλειας που εμπεριέχει κατάλογο όλων των Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SUSARs) που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν τουλάχιστον κάθε έξι μήνες στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (Vol. 10, Chapter II: Monitoring and Pharmacovigilance).

Οι συμμετέχοντες σε κλινικές μελέτες ερευνητές μπορούν να ενημερώνονται από το Χορηγό για όλες τις Ύποπτες Απροσδόκητες Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (SUSARs) μέσω περιοδικών εκθέσεων ασφάλειας. Η περιοδικότητα αυτών εξαρτάται από τη φύση της κλινικής μελέτης και τον όγκο των δεδομένων ασφάλειας (Vol. 10, Chapter II: Monitoring and Pharmacovigilance).

### **6.3.3 ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΤΗΤΑ ΕΚΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ**

Η υποχρέωση του Χορηγού ξεκινάει από τη στιγμή ενεργοποίησης

## Κεφάλαιο 6

του πρώτου ερευνητικού κέντρου (έστω και αν δεν έχουν ακόμα εισαχθεί ασθενείς στη μελέτη), καθ' όλη τη διάρκεια της διεξαγωγής της παρεμβατικής κλινικής δοκιμής μέχρι και τη στιγμή που ορίζει το εγκεκριμένο πρωτόκολλο της δοκιμής ή τουλάχιστον έως τη στιγμή που θα πραγματοποιηθεί η επίσκεψη ολοκλήρωσης του τελευταίου ασθενή στο τελευταίο ερευνητικό κέντρο της δοκιμής στην Ελλάδα (last patient last visit out).

Η έκθεση ασφάλειας θα πρέπει:

- Να κατατίθεται από το Χορηγό στον ΕΟΦ κάθε έξι μήνες
- Να κατατίθεται από το Χορηγό στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας τουλάχιστον κάθε έξι μήνες
- Να αποστέλλεται από το Χορηγό στους συμμετέχοντες ερευνητές. Η περιοδικότητα της αποστολής εξαρτάται από τη φύση της κλινικής μελέτης και τον όγκο των δεδομένων ασφάλειας

Η περιοδικότητα της κατάθεσης ξεκινάει από την αρχική (γενέθλιο) ημερομηνία που ορίζεται ως η ημερομηνία της πρώτης έγκρισης της πρώτης παρεμβατικής κλινικής δοκιμής με το συγκεκριμένο ερευνητικό προϊόν παγκοσμίως.

Το χρονικό περιθώριο για την κατάθεση της ετήσιας έκθεσης είναι 60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (Data Lock Point). Η έκθεση αυτή κατατίθεται σε ηλεκτρονική μορφή (σε CD-ROM), μέσω πρωτοκόλλου, στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ.

### 6.3.4 ΣΧΕΤΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη μορφή, το περιεχόμενο και την περιοδικότητα της Εξαμηνιαίας Έκθεσης Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών περιγράφονται στα παρακάτω έγγραφα:

- Volume 10 (Clinical trials guidelines), Chapter II
- Σύνοψη υποχρεώσεων ΚΑΤΟΧΟΥ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ φαρμακευτικών προϊόντων και χορηγών κλινικών μελετών, κεφάλαιο 4, παράγραφος II

### 6.3.5 ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ

Συνοπτικές πληροφορίες για την ετήσια έκθεση βρίσκονται στον Πίνακα 4.



## Πίνακας 4

### Έκθεση Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών ερευνητικών προϊόντων (SUSAR Report)

Περιεχόμενο Έκθεσης	Περιλαμβάνει: <ul style="list-style-type: none"><li>■ Κατάλογο όλων των Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SUSARs) που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν, το οποίο χορηγείται στο πλαίσιο παρεμβατικής κλινικής δοκιμής στην Ελλάδα.</li><li>■ Σύνοψη ασφάλειας που προκύπτει από την αξιολόγηση των δεδομένων ασφάλειας που καταγράφηκαν σε ένα εξάμηνο.</li></ul>
Υποχρεώσεις Χορηγού	Να καταθέτει την έκθεση των Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών στον ΕΟΦ, στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας και στους συμμετέχοντες ερευνητές σύμφωνα με την τοπική και ευρωπαϊκή νομοθεσία.
Περιοδικότητα κατάθεσης	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Κάθε έξι μήνες στον ΕΟΦ</li><li>■ Τουλάχιστον κάθε έξι μήνες στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας</li><li>■ Όποτε απαιτείται στους συμμετέχοντες ερευνητές.</li></ul> Η περιοδικότητα της αποστολής στους ερευνητές εξαρτάται από τη φύση της κλινικής μελέτης και τον όγκο των δεδομένων ασφάλειας.
Χρονικό περιθώριο για την κατάθεση	60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (Data Lock Point)





## Κεφάλαιο 7

### Αξιολόγηση των δεδομένων ασφάλειας

#### 7.1 Γενικοί προβληματισμοί για την ανίχνευση σήματος (signal detection)

Ο έλεγχος του προφίλ ασφάλειας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας τους στην αγορά είναι ζωτικής σημασίας. Προκειμένου να διασφαλιστεί αυτό, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) και οι Αρμόδιες Αρχές πρέπει να διαθέτουν τα κατάλληλα συστήματα ελέγχου ώστε να πληρούνται οι παρακάτω απαιτήσεις:

- Να διασφαλίζεται ότι όλες οι πηγές πληροφόρησης ελέγχονται συστηματικά, ώστε κάθε πιθανό σήμα να ανιχνεύεται.
- Να διασφαλίζεται ότι οι κατάλληλες ενέργειες λαμβάνουν χώρα σε περίπτωση εμφάνισης νέων στοιχείων τα οποία επηρεάζουν τη σχέση κινδύνου-οφέλους.
- Να ενημερώνονται οι Αρμόδιες Αρχές, οι Επαγγελματίες Υγείας και οι ασθενείς για τις αλλαγές στη σχέση κινδύνου-οφέλους.

Οι διάφορες πηγές πληροφοριών και οι διαθέσιμες μέθοδοι δίνουν τη δυνατότητα στους ΚΑΚ να πραγματοποιήσουν τις δραστηριότητες ανίχνευσης σήματος. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται πρέπει να καθορίζονται από το χαρτοφυλάκιο των προϊόντων και τον αριθμό των αναφορών που λαμβάνονται για ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρόλα αυτά, όλοι οι ΚΑΚ αναμένεται να διαθέτουν συστήματα και διαδικασίες για τη συστηματική ανίχνευση σήματος.

Όλοι οι ΚΑΚ πρέπει να έχουν επίσημες γραπτές διαδικασίες, όπως είναι οι Τυποποιημένες Διαδικασίες Λειτουργίας (SOP), που να περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο ο ΚΑΚ πραγματοποιεί την ανίχνευση σήματος. Τα έγγραφα αυτά πρέπει να παρέχουν πληροφορίες για το ρόλο και τις αρμοδιότητες του εμπλεκόμενου προσωπικού, τις πηγές πληροφόρησης που συμπεριλαμβάνονται



# Κεφάλαιο 7

στην ανάλυση καθώς και τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση σήματος. Στη Λειπτομερή Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης, που περιλαμβάνεται στις ευρωπαϊκές αιτήσεις για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, υπάρχει η απαίτηση ο αιτών να αναφέρει εάν οι γραπτές διαδικασίες του καλύπτουν την ανίχνευση και τον έλεγχο της δημιουργίας σήματος.

Επιπλέον, οι επίσημες έγγραφες διαδικασίες πρέπει να περιγράφουν τις ενέργειες στις οποίες θα προβεί ο ΚΑΚ βάσει των αποτελεσμάτων της ανίχνευσης σήματος. Συμπεριλαμβανομένων των ενεργειών που ακολουθούν την ανίχνευση ενός πιθανού σήματος, όπως περαιτέρω ανάλυση ή αναφορά σε μία επιτροπή της εταιρείας.


Ο ΚΑΚ αναμένεται να καταγράφει επαρκώς τις διαδικασίες ανίχνευσης σήματος, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων και των αποφάσεων που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια πραγματοποίησης των διαδικασιών αυτών.

Ο ΚΑΚ μπορεί να έχει δεσμευτεί για την πραγματοποίηση συγκεκριμένων δραστηριοτήτων ανίχνευσης σήματος στο πλαίσιο του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) ενός συγκεκριμένου προϊόντος. Σε αυτή την περίπτωση, ο ΚΑΚ αναμένεται να εκτελεί αυτές τις δραστηριότητες, όπως αυτές περιγράφονται στο ΣΔΚ. Η αξιολόγηση των πιθανών κινδύνων που περιλαμβάνονται στο ΣΔΚ πρέπει να κατευθύνει τις δραστηριότητες ανίχνευσης σήματος μετά την έγκριση του προϊόντος.

## **7.2 Μέθοδοι Ανίχνευσης Σήματος**

### **7.2.1 ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΤΟΜΙΚΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ**

Οι αναφορές ατομικών περιστατικών, από οποιαδήποτε πηγή, μπορεί να συνιστούν μια πρώιμη προειδοποίηση ενός πιθανού σήματος, ιδιαίτερα στην περίπτωση μιας νέας απροσδόκητης ανεπιθύμητης ενέργειας. Για το λόγο αυτό, ο ΚΑΚ αναμένεται να διαθέτει ένα σύστημα ελέγχου, βάσει του οποίου, οι αναφορές ατομικών περιστατικών θα ελέγχονται από ένα κατάλληλα ειδικευμένο άτομο που θα εκτιμήσει εάν η αναφορά του ατομικού περιστατικού συνιστά ένα πιθανό σήμα. Η ποιότητα τέτοιων



αναφορών και η επάρκεια της πληροφορίας που παρέχεται επηρεάζει, όπως αναμένεται, την ικανότητα του ΚΑΚ να εκτιμήσει την ύπαρξη πιθανού σήματος. Έτσι αναμένεται από τον ΚΑΚ να διαθέτει ένα κατάλληλο σύστημα συμπληρωματικής παρακολούθησης τέτοιων αναφορών.

Εάν μία αναφορά, που προέρχεται από καταναλωτή/ασθενή, αξιολογείται ότι αποτελεί ένα πιθανό σήμα, δεν θεωρείται σωστό να μην λαμβάνεται υπόψη μόνο επειδή δεν είναι ιατρικά επιβεβαιωμένη. Επίσης, αναμένεται ότι ακολουθούνται κατάλληλες διαδικασίες συμπληρωματικής παρακολούθησης τέτοιων αναφορών, έτσι ώστε να γίνει προσπάθεια για επιβεβαίωση της αναφοράς από έναν Επαγγελματία Υγείας. Ακόμη και αν η αναφορά δεν είναι ιατρικά επιβεβαιωμένη, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διερωτάται αν χρειάζεται να διεξάγει περαιτέρω έρευνα, λαμβάνοντας υπόψη θέματα όπως η ποιότητα της αναφοράς και οι προβληματισμοί που εγείρονται από την ανεπιθύμητη ενέργεια που περιγράφεται στην αναφορά.

Μία μόνο αναφορά για μία ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια σπάνια μπορεί να θεωρηθεί σήμα από μόνη της. Οι νέες αναφορές θα πρέπει να ελέγχονται συστηματικά, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα ασφάλειας που ήδη υπάρχουν, ώστε να διαπιστωθεί αν αποτελούν ένα πιθανό νέο σήμα.

### **7.2.2 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΑΦΟΡΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ**

Η περιοδικότητα του συστηματικού ελέγχου των αθροιστικών δεδομένων ασφάλειας με σκοπό την ανίχνευση σήματος είναι κάτι που ο ΚΑΚ πρέπει να σχεδιάσει προσεκτικά βάσει του όγκου των δεδομένων ασφάλειας που λαμβάνει μέσα σε μία συγκεκριμένη περίοδο, τον τύπο των προϊόντων για τα οποία έχει άδεια κυκλοφορίας και τις ειδικές δεσμεύσεις προς τις Αρμόδιες Αρχές.

Ο ρυθμός αναφοράς μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις (για παράδειγμα μία αναφορά που προέρχεται από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση των αναφορών που λαμβάνονται από τον ΚΑΚ) και έτσι ο ΚΑΚ θα πρέπει να καθορίσει τον τρόπο με τον οποίο μία αύξηση στο ρυθμό



## Κεφάλαιο 7


αναφοράς μίας ανεπιθύμητης ενέργειας για ένα συγκεκριμένο προϊόν θα αξιολογείται για την πραγματική επίδρασή της στο προφίλ ασφάλειας του προϊόντος.

Η νομοθεσία απαιτεί όλοι οι ΚΑΚ να ελέγχουν την ασφάλεια των προϊόντων τους. Ο συστηματικός έλεγχος των αθροιστικών δεδομένων ασφάλειας στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης είναι σημαντικός τόσο για μία εταιρεία που παράγει γενόσημα φάρμακα όσο και για μία καινοτόμο φαρμακευτική εταιρεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι παραγωγοί γενόσημων φαρμάκων λαμβάνουν μικρότερο αριθμό άμεσων αναφορών σε σχέση με μία καινοτόμο φαρμακευτική εταιρεία, π.χ. στην περίπτωση που ένα γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν κυκλοφορεί σε μία χώρα για πρώτη φορά.

Επιπλέον, νέα δεδομένα ασφάλειας μπορεί να προκύψουν για ένα γενόσημο προϊόν, όπως ανεπιθύμητες ενέργειες που γίνονται εμφανείς μόνο έπειτα από πολλά χρόνια ή δεκαετίες χρήσης, αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή με άλλα νέα προϊόντα στην αγορά ή ως αποτέλεσμα αλλαγών στον τρόπο χορήγησης του προϊόντος.

Υπάρχουν πολλές μέθοδοι για τον έλεγχο των δεδομένων στο πλαίσιο της ανίχνευσης σήματος, που ποικίλλουν από απλή ανασκόπηση των ατομικών περιστατικών μέχρι τη χρήση ειδικών υπολογιστικών αλγόριθμων για τον έλεγχο ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων ασφάλειας φαρμάκων, διαδικασία γνωστή με την ονομασία «εξόρυξη δεδομένων» (data mining). Η διαδικασία της «εξόρυξης δεδομένων» περιγράφει το σύνολο των ενεργειών, που πραγματοποιούνται για τον έλεγχο μίας βάσης δεδομένων, έχοντας ως στόχο την ανίχνευση ενός νέου θέματος ασφάλειας.

Κάθε μέθοδος έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Η ανασκόπηση των ατομικών περιστατικών επιτρέπει την πλήρη αξιολόγηση του περιστατικού. Η απλή καταμέτρηση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών ή η ανάλυση της συχνότητας εμφάνισής τους μπορεί να υποδείξει την εμφάνιση μίας νέας αντίδρασης ή την αύξηση στη συχνότητα μίας γνωστής αντίδρασης. Ο ΚΑΚ πρέπει να καθορίσει πότε μία αύξηση στον αριθμό ή τη συχνότητα εμφάνισης μιας ύποπτης



ανεπιθύμητης ενέργειας γίνεται σημαντική. Μπορεί η αύξηση να οφείλεται σε άλλους παράγοντες όπως μία αύξηση στις πωλήσεις.

Οι αυτοματοποιημένες μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας συμπεριλαμβάνουν τον Αναλογικό Ρυθμό Αναφορών (Proportional Reporting Ratio, PRR). Ο Αναλογικός Ρυθμός Αναφορών ορίζεται ως ο λόγος του ποσοστού των αναφορών για μία συγκεκριμένη ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια ενός φαρμακευτικού προϊόντος προς το ποσοστό των αντίστοιχων αναφορών (δηλαδή των ίδιων ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών) για όλα τα άλλα φάρμακα. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται από τη Ρυθμιστική Αρχή Φαρμάκων και Υγειονομικών προϊόντων του Ηνωμένου Βασιλείου (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) για την ανίχνευση σήματος για πολλά χρόνια. Παρόλα αυτά απαιτεί μεγάλο αριθμό δεδομένων και εξαιρετικά υψηλό ρυθμό αναφοράς ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών που μερικές φορές μπορεί να καταστείλει την ανίχνευση άλλων σημάτων του ίδιου φαρμάκου ή του ίδιου σήματος για άλλα φάρμακα.

Πολλοί ΚΑΚ και Αρμόδιες Αρχές (συμπεριλαμβανομένης της Ρυθμιστικής Αρχής Φαρμάκων και Υγειονομικών προϊόντων του Ηνωμένου Βασιλείου) τώρα χρησιμοποιούν την εμπειρική μέθοδο Bayesian για την ανίχνευση σήματος. Αυτή είναι μία μη αναλογική μέθοδος, η οποία ουσιαστικά αναζητά σήματα με τον ίδιο τρόπο, όπως η PRR, αλλά αντίθετα με την PRR είναι πιο σταθερή σε μικρούς αριθμούς. Όπως και στο PRR ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων απαιτείται, παρόλο που οι ΚΑΚ με λιγότερα δεδομένα ασφάλειας μπορούν να συμπληρώσουν τα δεδομένα τους πληρώνοντας για να αποκτήσουν πρόσβαση σε μεγάλες εξωτερικές βάσεις δεδομένων, όπως το σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων συμβάντων της Διεύθυνσης Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ή η βάση δεδομένων Vigibase του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO). Η χρήση αυτοματοποιημένων μέσων για την ανίχνευση σήματος μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του χρόνου αναζήτησης σήματος σε μεγάλες βάσεις δεδομένων. Επίσης μπορεί να βοηθήσει στον (πρωιμότερο) εντοπισμό θεμάτων ασφάλειας.

## Κεφάλαιο 7


Ανεξάρτητα από τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση σήματος από τον ΚΑΚ, πρέπει να πληρούνται τα ακόλουθα κριτήρια:

- Η μέθοδος που χρησιμοποιείται πρέπει να είναι κατάλληλη για τα δεδομένα που διαθέτει ο ΚΑΚ. Για παράδειγμα, η χρήση περίπλοκων στατιστικών εργαλείων μπορεί να μην είναι η κατάλληλη για ΚΑΚ με μικρό όγκο δεδομένων.
- Όλα τα δεδομένα ασφάλειας που προέρχονται από κατάλληλες πηγές πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.
- Οι ΚΑΚ πρέπει να έχουν συστήματα με τα οποία να διασφαλίζουν την ποιότητα των διαδικασιών ανίχνευσης σήματος.
- Κάθε αποτέλεσμα που προέρχεται από τον έλεγχο των αθροιστικών δεδομένων πρέπει να αξιολογείται από ένα άτομο με κατάλληλα προσόντα και σε συγκεκριμένο χρονικό πλαίσιο.
- Ο ΚΑΚ πρέπει να λαμβάνει έγκαιρα τις κατάλληλες αποφάσεις και να προβαίνει στις απαραίτητες ενέργειες βάσει των αποτελεσμάτων της ανασκόπησης των συνολικών δεδομένων.
- Ο ΚΑΚ πρέπει να καταγράφει επαρκώς τις ενέργειες για την ανίχνευση σήματος, καθώς και την αξιολόγηση της ανίχνευσης σήματος.

Η μέθοδος ελέγχου των αθροιστικών δεδομένων που θα χρησιμοποιηθεί πρέπει να επιτρέπει στον ΚΑΚ να ελέγχει τα δεδομένα που αναφέρθηκαν σε μία συγκεκριμένη χρονική περίοδο για ένα προϊόν, σε σχέση με δεδομένα που είχαν προηγουμένως αναφερθεί, ούτως ώστε νέες απροσδόκητες ανεπιθύμητες ενέργειες να μπορούν να αναγνωριστούν όπως και αλλαγές στη βαρύτητα, τα χαρακτηριστικά ή τη συχνότητα των προσδοκώμενων αντιδράσεων.

Για να απαντήσουμε στο ερώτημα ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος για να εντοπιστούν έγκαιρα οι όποιες αλλαγές στο προφίλ των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να απαντήσουμε στο ερώτημα ποια είναι η καταλληλότερη στρατηγική διερεύνησης. Για παράδειγμα πώς μπορεί μια αλλαγή στη βαρύτητα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας να εντοπιστεί με βάση τα δεδομένα που διαθέτει ο ΚΑΚ; Αν μία γνωστή αντίδραση ενός προϊόντος είναι η





«θρομβοκυτοπενία», οι αναφορές για «μείωση των αιμοπεταλίων» πρέπει να συμπεριληφθούν στην αξιολόγηση της συχνότητας;

Κατά αναλογία με την επισκόπηση των ατομικών περιστατικών, η επισκόπηση των αναφορών από ασθενείς μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εύρεση σημαντικών νέων πληροφοριών για την ασφάλεια. Σε περίπτωση που ένα πιθανό σήμα διαφαίνεται από την επισκόπηση των αναφορών από καταναλωτές, οι οποίες δεν έχουν επιβεβαιωθεί ιατρικά, τότε αναμένεται από τον ΚΑΚ να κάνει περαιτέρω διερεύνηση κατά περίπτωση, εφόσον κρίνεται αναγκαίο.

### **7.2.3 ΕΚΘΕΣΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

Οι Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) παρέχουν στον ΚΑΚ τη δυνατότητα να κάνει επισκόπηση των επίσημων δεδομένων που έλαβε κατά τη χρονική περίοδο που καλύπτει η ΕΠΠΑ, π.χ. επισκόπηση των Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών, και για το λόγο αυτό οι ΕΠΠΑ αποτελούν μία σημαντική συνιστώσα του συστήματος ανίχνευσης σήματος κάθε ΚΑΚ.

Όπως και με τις άλλες πηγές πληροφόρησης, ένα άτομο με κατάλληλα προσόντα πρέπει να κάνει την επισκόπηση των ΕΠΠΑ, ούτως ώστε ένα πιθανό σήμα να εντοπίζεται και στη συνέχεια να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα.

### **7.2.4 ΆΛΛΕΣ ΠΗΓΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ**

Ο ΚΑΚ μπορεί να έχει πρόσβαση και σε άλλες πηγές πληροφοριών ασφάλειας, οι οποίες θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαδικασία ανίχνευσης σήματος. Για παράδειγμα, πληροφορίες από προκλινικές μελέτες, μετ-εγκριτικές μελέτες, κλινικές δοκιμές ή από μελέτες μητρώου.

Μια άλλη πιθανή πηγή πληροφόρησης είναι η υπηρεσία ιατρικών πληροφοριών και η βάση δεδομένων των παραπόνων για την ποιότητα του προϊόντος. Για το λόγο αυτό, ο ΚΑΚ θα πρέπει να έχει διαδικασίες, ούτως ώστε τέτοιου είδους πληροφορίες να μεταφέρονται στο κατάλληλο προσωπικό και να συμπεριλαμβάνονται στις δραστηριότητες ανίχνευσης σήματος.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο ΚΑΚ πρέπει να εξασφαλίζει ότι έχει σε



## Κεφάλαιο 7

εφαρμογή συγκεκριμένες διαδικασίες, έτσι ώστε οι πληροφορίες ασφάλειας, που προέρχονται όχι μόνο από τα τμήματα έρευνας και ανάπτυξης, αλλά και από άλλα τμήματα, όπως των πωλήσεων και του μάρκετινγκ, στα οποία μπορεί να διενεργούνται μελέτες ή άλλου τύπου μετ-εγκριτικά προγράμματα, όπου συλλέγονται πληροφορίες ασφάλειας, να επικοινωνούνται στο τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης. Επιπλέον, μελέτες που διενεργούνται εκτός ένδειξης μπορεί να παρέχουν πληροφορίες ασφάλειας που να είναι χρήσιμες για το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου, όταν το φάρμακο αυτό χορηγείται εντός ένδειξης.


Δεδομένα που δημοσιεύονται στη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία ή που παρουσιάζονται ως ανακοινώσεις ή πόστερς ή προφορικές επικοινωνίες αποτελούν μία άλλη πιθανή πηγή πληροφόρησης που μπορεί να συνεισφέρει στην αξιολόγηση της σχέσεως οφέλους/κινδύνου.

### **7.3 Διερεύνηση πιθανών σημάτων**

Τα πιθανά σήματα συνήθως απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση, ώστε να διευκρινιστεί αν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην αντίδραση και το προϊόν.

Συνιστάται ο ΚΑΚ να ελέγχει όλες τις περιπτώσεις που φαίνεται να προκαλούν το αρχικό σήμα και επιπλέον να διερευνά για την ύπαρξη ανάλογων περιπτώσεων και για σχετικές πληροφορίες με το θέμα ασφάλειας. Όταν διενεργείται μία έρευνα σε βάσεις δεδομένων αυθόρμητων αναφορών, ο ΚΑΚ πρέπει να ελέγχει προσεκτικά τους όρους που χρησιμοποιεί για να διεξάγει την έρευνά του, ώστε να διασφαλίσει ότι όλες οι σχετικές περιπτώσεις θα συμπεριληφθούν και αν είναι εφικτό πρέπει να χρησιμοποιεί τυποποιημένη ορολογία από το Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικά Θέματα (MedDRA).

Η έρευνα σήματος είναι μία διαδραστική διαδικασία και σε κάθε στάδιο πρέπει να αξιολογείται η ανάγκη επικοινωνίας με τις ρυθμιστικές αρχές και/ή ανάγκη για την εφαρμογή μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου. Στην περίπτωση που ο ΚΑΚ κρίνει πως πρέπει να εφαρμοστούν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου τότε πριν από την εφαρμογή των όποιων μέτρων, ο ΚΑΚ πρέπει



να τα συζητήσει με τις Αρμόδιες Αρχές, ώστε τα μέτρα αυτά να συγκεκριμενοποιηθούν και στη συνέχεια να εγκριθούν πριν από την εφαρμογή τους. Τα σήματα που προκύπτουν από αναφορές περιστατικών για ύποπτη μετάδοση μολυσματικού παράγοντα πρέπει να διερευνώνται και για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ανεξαρτήτως μεθόδου διερεύνησης, πρέπει να είναι σαφές ποιος θα εμπλακεί στον έλεγχο των συμπληρωματικών στοιχείων και σε τελική ανάλυση ποιος θα έχει την τελική ευθύνη για την απόφαση (είτε είναι ένα ανεξάρτητο άτομο είτε μία επιτροπή) εάν τα δεδομένα καταδεικνύουν επικυρωμένο σήμα.

#### **7.4 Συμπληρωματική παρακολούθηση πιθανών σημάτων**

Όταν αναγνωρίζεται ένα νέο σήμα, είναι σημαντικό να σκεφτόμαστε όχι μόνο την πιθανή αύξηση του κινδύνου, αλλά επίσης την επαναξιολόγηση της σχέσεως οφέλους/κινδύνου, ώστε να καθοριστεί εάν υπάρχει αλλαγή στο προφίλ ασφάλειας ενός προϊόντος. Το όφελος συνήθως αξιολογείται με βάση τα θετικά αποτελέσματα σε μεμονωμένα άτομα ή σε πληθυσμούς, π.χ. ένας τρόπος αξιολόγησης είναι ο βαθμός απόκρισης στη θεραπεία ή η ποιότητα ζωής και επίσης το όφελος αξιολογείται με βάση την πιθανότητα να επιτευχθούν αυτά τα αποτελέσματα.

Τη στιγμή της έγκρισης ενός προϊόντος, πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα συνήθως είναι διαθέσιμες από τις κλινικές δοκιμές της εταιρείας. Μετ-εγκριτικά συμπληρωματικές πληροφορίες μπορεί να είναι διαθέσιμες από πηγές, όπως μετ-εγκριτικές μελέτες που χορηγούνται από την εταιρεία, δημοσιευμένες μελέτες στη βιβλιογραφία ή μελέτες μητρώων. Άλλα θέματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον καθορισμό του θεραπευτικού οφέλους μπορεί να είναι η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία σε κανονικές συνθήκες (σε αντίθεση με τις συνθήκες μίας κλινικής μελέτης) και πληροφορίες για λανθασμένη χορήγηση του προϊόντος.

Όταν αξιολογείται το προφίλ κινδύνου-οφέλους, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η ασθένεια για την οποία χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν. Για παράδειγμα, εάν το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται για τη θεραπεία μίας νόσου με μεγάλη



## Κεφάλαιο 7

θνητότητα, τότε ο υψηλός κίνδυνος για εμφάνιση σοβαρών ΑΕ μπορεί να είναι αποδεκτός, δεδομένου ότι το όφελος από τη θεραπεία είναι μεγαλύτερο. Αντιθέτως, τα αποδεκτά επίπεδα κινδύνου θα είναι χαμηλά για ένα προϊόν που παρέχει ανακούφιση από ένα σύμπτωμα μιας ήπιας ασθένειας. Ειδική αντιμετώπιση χρειάζεται όταν αξιολογείται ο αποδεκτός κίνδυνος σε υγιείς λήπτες, στους οποίους χορηγούνται φάρμακα για προφύλαξη ή εμβολιασμό. Όπου είναι δυνατό, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διαθεσιμότητα εναλλακτικής θεραπείας ή παρεμβάσεων.

Είναι αρμοδιότητα του ΚΑΚ και συγκεκριμένα του Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης να παρέχει κάθε πληροφορία σχετική με τη σχέση κινδύνου-οφέλους ενός φαρμακευτικού προϊόντος στις Αρμόδιες Αρχές, συμπεριλαμβανομένων και των πληροφοριών από τις μετ-εγκριτικές μελέτες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο ΚΑΚ πρέπει να ενημερώνει αμέσως όλες τις Αρμόδιες Αρχές, στις χώρες όπου είναι εγκεκριμένο το προϊόν, για τις διαθέσιμες πληροφορίες ασφάλειας, καθώς και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για προϊόντα που έχουν εγκριθεί με την κεντρική διαδικασία. Εάν ο ΚΑΚ δεν είναι βέβαιος για το εάν ένα πιθανό σήμα αποτελεί θέμα ανησυχίας, συνιστάται να το συζητήσει με τις Αρμόδιες Αρχές.

Οι Μετ-εγκριτικές Μελέτες Ασφάλειας μπορούν να αποτελέσουν ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση ενός σήματος που αρχικά εντοπίστηκε μέσω άλλων πηγών. Οι Αρμόδιες Αρχές μπορεί να ζητήσουν την εκπόνηση τέτοιων μελετών. Επίσης τέτοιες μελέτες μπορεί να πραγματοποιηθούν με πρωτοβουλία του ΚΑΚ. Οι Μετ-εγκριτικές Μελέτες Ασφάλειας ποικίλλουν όσον αφορά τους στόχους και το σχεδιασμό τους, όπως περιγράφεται στο Vol. 9Α· μερικά παραδείγματα τέτοιων μελετών αποτελούν η καταγραφή συμβάντων σε ασθενείς στους οποίους συνταγογραφείται το προϊόν, τα μητρώα (registries), οι μελέτες κοορτής (cohort studies) και οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control studies).



## 7.5 Επικοινωνία θεμάτων που αφορούν σε πιθανά σήματα

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, είναι αρμοδιότητα του ΚΑΚ και συγκεκριμένα του Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης να γνωστοποιεί στις Αρμόδιες Αρχές κάθε αλλαγή στη σχέση κινδύνου-οφέλους των προϊόντων του. Βάσει αυτής της διαδικασίας, ο ΚΑΚ έχει αρχειοθετημένα τα δεδομένα που σχετίζονται με το πιθανό σήμα. Τα δεδομένα θα πρέπει να παρουσιάζονται ευκρινώς και με την κατάλληλη μορφή. Η ανάλυση των δεδομένων, που γίνεται από τον ΚΑΚ, πρέπει να περιλαμβάνει μια περίληψη των δεδομένων και τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξε ο ΚΑΚ.

Μετά την επιβεβαίωση ενός νέου σήματος για ένα προϊόν, οι ακόλουθες ενέργειες πρέπει να πραγματοποιηθούν είτε από τον ΚΑΚ είτε από τις Αρμόδιες Αρχές:

- Τροποποίηση της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ή του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης,
- Παροχή πληροφοριών ασφάλειας στους Επαγγελματίες Υγείας και/ή στους ασθενείς ή το κοινό, για παράδειγμα μέσω επιστολών ή μέσω της επίσημης ιστοσελίδας της φαρμακευτικής εταιρείας κατόπιν συμφωνίας και αποδοχής των πληροφοριών από τις Αρχές (ΕΟΦ/ ή και EMA).

Πρέπει να σημειωθεί ότι είναι νομική απαίτηση ο ΚΑΚ να μην επικοινωνεί πληροφορίες σχετικές με θέματα ασφάλειας στους Επαγγελματίες Υγείας, τους ασθενείς ή το κοινό, οι οποίες δεν έχουν πρώτα γνωστοποιηθεί και εγκριθεί από τις Αρμόδιες Αρχές. Το περιεχόμενο μιας τέτοιας επιστολής και τα χρονικά περιθώρια για την αποστολή της πρέπει να έχουν συμφωνηθεί και εγκριθεί από τις Αρμόδιες Αρχές πριν από την αποστολή των επιστολών.

### 7.5.1 ΑΠΕΥΘΕΙΑΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΝΕΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΕΠΙΣΤΟΛΩΝ «ΑΓΑΠΗΤΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑ ΥΓΕΙΑΣ»

Λεπτομερείς οδηγίες για την απευθείας επικοινωνία νέων δεδομένων ασφάλειας προς τους Επαγγελματίες Υγείας με τη χρήση επιστολών «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας» αναφέρονται

# Κεφάλαιο 7


στο Μέρος IV του Vol. 9Α και στο κεφάλαιο 6 της Σύνοψης υποχρεώσεων ΚΑΚ φαρμακευτικών προϊόντων & χορηγών κλινικών μελετών του ΕΟΦ (έκδοση 1/ 21.05.2007). Συνήθεις περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται απευθείας επικοινωνία με τους Επαγγελματίες Υγείας είναι οι ακόλουθες: η αναστολή, η απόσυρση ή η ανάκληση της Άδειας Κυκλοφορίας με ταυτόχρονη ανάκληση του προϊόντος για λόγους ασφάλειας ή σημαντικές αλλαγές στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που σχετίζονται με την ασφάλεια. Επιπρόσθετες περιπτώσεις αποτελούν: η επιβεβαίωση ότι ένα προϊόν δεν είναι τόσο αποτελεσματικό όσο θεωρείτο προηγουμένως, η παρακολούθηση ασθενών για ένα ύποπτο άλλα μη επιβεβαιωμένο θέμα ασφάλειας ή η παροχή πληροφοριών για ένα θέμα το οποίο απασχόλησε εκτεταμένα τα μέσα επικοινωνίας.

Μια επιστολή «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας» αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για την ενημέρωση των ιατρών που συνταγογραφούν ένα φάρμακο σε ό,τι αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου. Για αυτό το λόγο, μια επιστολή «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας» θα πρέπει:

- Να είναι σύντομη και σαφής.
- Να είναι αντικειμενική και να μην περιλαμβάνει δηλώσεις, οι οποίες μπορεί να θεωρηθούν διαφημιστικές.
- Να παρέχει εξηγήσεις γιατί η επιστολή αποστέλλεται τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο.
- Να παρέχει συστάσεις για τη μείωση του κινδύνου (εάν είναι γνωστός).
- Να αξιολογεί το θέμα ασφάλειας σε σχέση με το συνολικό όφελος από τη θεραπεία.
- Να παρέχει στοιχεία επικοινωνίας που να δίνουν τη δυνατότητα στον Επαγγελματία Υγείας να επικοινωνήσει με την εταιρεία για περαιτέρω πληροφορίες, π.χ. τα στοιχεία επικοινωνίας του τμήματος ιατρικής πληροφόρησης της εταιρείας.

## 7.6 Πλαστά φάρμακα

Ένα από τα ευρύτερα θέματα που αφορούν στην ασφάλεια των ασθενών είναι τα πλαστά φάρμακα. Στη φαρμακευτική νομοθεσία



για τη φαρμακοεπαγρύπνηση δεν υπάρχουν συγκεκριμένες απαιτήσεις από τους ΚΑΚ σε ό,τι αφορά στα πλαστά φάρμακα. Τα πλαστά φάρμακα φυσικά δεν «ανήκουν» σε ΚΑΚ, παρόλα αυτά για λόγους δημόσιας ασφάλειας ο αντίστοιχος ΚΑΚ θα πρέπει να συνεργάζεται με τις Αρμόδιες Αρχές για τη διαχείριση τέτοιων περιπτώσεων, παρόλο που δεν σχετίζεται με την παραγωγή τέτοιων προϊόντων.

Η παραγωγή πλαστών φαρμάκων, καθώς και πλαστών ιατροτεχνολογικών προϊόντων, είναι ένα αυξανόμενο πρόβλημα παγκοσμίως. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) υπολογίζει ότι έως και 1% των διαθέσιμων φαρμάκων στον αναπτυσσόμενο κόσμο είναι πιθανό να είναι πλαστά. Αυτό το ποσοστό ανέρχεται παγκοσμίως στο 10%, παρόλο που σε κάποιες αναπτυσσόμενες χώρες υπολογίζεται ότι το ένα τρίτο των φαρμάκων είναι πλαστά.

Τα περισσότερα πλαστά φάρμακα που έχουν εντοπιστεί αφορούν σε φάρμακα συνδεδεμένα με τον τρόπο ζωής, όπως φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία και φάρμακα για την απώλεια βάρους. Είναι ανησυχητικό ότι οι παραγωγοί πλαστών φαρμάκων εστιάζουν τώρα σε φάρμακα που «σώζουν ανθρώπινες ζωές», συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων για τον καρκίνο και τις καρδιολογικές παθήσεις. Όλα τα πλαστά φάρμακα είναι επικίνδυνα. Μπορεί να έχουν ελάχιστη, καθόλου ή υπερβολική ποσότητα δραστικής ουσίας. Τα πλαστά φάρμακα μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο και να βλάψουν τους ασθενείς.

Στο πλαίσιο της ενίσχυσης της ασφάλειας των ασθενών, ο ΚΑΚ οφείλει να διαθέτει επιτελική ομάδα και σχέδιο δράσης για να διαχειρίζεται τις πληροφορίες σχετικά με τα πλαστά αντίγραφα των φαρμακευτικών προϊόντων του που να καλύπτει τα ακόλουθα:

- Πώς ο Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης ενημερώνεται για θέματα πλαστών φαρμάκων;
- Ποιος είναι υπεύθυνος για την αναφορά πιθανού περιστατικού πλαστού φαρμάκου στις Αρμόδιες Αρχές;
- Πώς επικοινωνείται μία τέτοια πληροφορία σε άλλα τμήματα του οργανισμού, όπως το τμήμα ιατρικής πληροφόρησης, ώστε να είναι σε θέση να δώσει τις κατάλληλες απαντήσεις σε περίπτωση που τεθεί ανάλογο ερώτημα;

# Κεφάλαιο 7

Μπορεί η ενημέρωση για την ύπαρξη ενός πλαστού φαρμάκου να κατευθύνει την επισκόπηση των δεδομένων ασφάλειας; Για παράδειγμα να κατευθύνει προς την επισκόπηση των αναφορών ασφάλειας ατομικών περιστατικών για ένα συγκεκριμένο αριθμό παρτίδας;

Ο ΚΑΚ έχει διαδικασίες για να διευκολύνει την ανίχνευση πλαστών φαρμάκων και τη διαχείρισή τους;

Είναι ενημερωμένος ο ΚΑΚ, καθώς και οι αντιπρόσωποί του, για την πιθανότητα ύπαρξης πλαστών φαρμάκων, των προϊόντων του ΚΑΚ, και με ποιους μηχανισμούς διαχειρίζονται τέτοιες περιπτώσεις;

Η Ρυθμιστική Αρχή Φαρμάκων και Υγειονομικών Προϊόντων στο Ηνωμένο Βασίλειο (MHRA), για να διευκολύνει την αναφορά πιθανών περιστατικών πλαστών φαρμάκων, διαθέτει μία ειδική τηλεφωνική γραμμή, 24ωρης εξυπηρέτησης, καθώς και συγκεκριμένη ηλεκτρονική διεύθυνση για την αναφορά τέτοιων περιστατικών.

## Οι Παραπομπές για Πληροφορίες Ασφάλειας

### 7.7 Τύποι εγγράφων ως παραπομπές για πληροφορίες ασφάλειας

Υπάρχουν διάφοροι τύποι εγγραφών που χρησιμοποιούνται ως παραπομπές για πληροφορίες ασφάλειας. Τέτοια παραδείγματα είναι:

- Developmental Core Safety Information (DCSI)/Developmental Core Data Sheet (DCDS)
- Εγχειρίδιο ερευνητή
- Company Core Safety Information (CCSI)/Company Core Data Sheet (CCDS)
- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)
- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ)
- Μονογραφία Προϊόντος





## **7.8 Χρήση των παραπομπών για πληροφορίες ασφάλειας**

Τα παραπάνω έγγραφα παίζουν σημαντικό ρόλο στη φαρμακοεπαγρύπνηση, αφού αποτελούν την κύρια πηγή πληροφόρησης για την ασφάλεια ενός προϊόντος, για τους Επαγγελματίες Υγείας και για τους ασθενείς. Επίσης, παίζουν σημαντικό ρόλο μέσα στην ίδια την εταιρεία. Στο πλαίσιο της εσπευσμένης και περιοδικής αναφοράς, οι παραπομπές για πληροφορίες ασφάλειας χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του αν είναι ή όχι αναμενόμενη μία αναφορά ασφάλειας ατομικού περιστατικού ή για την εκτίμηση της σοβαρότητας ενός Ανεπιθύμητου Συμβάντος από κλινικές μελέτες και για την ανάλυση των Ανεπιθύμητων Ενεργειών που αναφέρονται στις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ). Οι παραπομπές για τις πληροφορίες ασφάλειας μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως βάση αναφοράς για την παραγωγή ενημερωτικού υλικού.

## **7.9 Διαθεσιμότητα των παραπομπών για πληροφορίες ασφάλειας**

Είναι σημαντικό κάθε τύπος παραπομπών για πληροφορίες ασφάλειας να είναι διαθέσιμος σε όλο το σχετικό προσωπικό. Τα μέλη του τμήματος ιατρικής πληροφόρησης πρέπει να έχουν πρόσβαση στην τελευταία έκδοση της ΠΧΠ καθώς και τα μέλη των τμημάτων πωλήσεων.

Το προσωπικό που εμπλέκεται στη διαδικασία επεξεργασίας των αναφορών ασφάλειας ατομικών περιστατικών πρέπει να έχει πρόσβαση στις παραπομπές πληροφοριών ασφάλειας (ΠΧΠ, εγχειρίδιο ερευνητή και DCSI) ανάλογα με τα καθήκοντά τους. Κατά την εκπόνηση κλινικών μελετών, οι ερευνητές, η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας, τυχόν λοιπές Επιτροπές Δεοντολογίας και οι Αρμόδιες Αρχές πρέπει να ενημερώνονται για την τελευταία έκδοση του εγχειριδίου του ερευνητή. Μέσα στην εταιρεία αυτά τα έγγραφα είναι συνήθως προσβάσιμα μέσω εσωτερικών ή εξωτερικών ιστοσελίδων ή μέσω του κεντρικού υπολογιστή της εταιρείας (αποθήκευση στον υπολογιστή σε περιοχή προσβάσιμη από όλους τους αρμόδιους υπαλλήλους της εταιρείας).



## Κεφάλαιο 7

Προκειμένου να αποφευχθούν κατά λάθος αλλαγές, συνήθως αυτά τα έγγραφα είναι διαθέσιμα σε μορφή μόνο για ανάγνωση.

### **7.10 Συνάφεια μεταξύ των διαφορετικών παραπομπών για πληροφορίες ασφάλειας**

Δεδομένου ότι υπάρχουν διαφορετικοί τύποι παραπομπών για πληροφορίες ασφάλειας, αυτές είναι πιθανό να περιέχουν διαφορετικές πληροφορίες. Είναι σημαντικό οι εταιρείες να είναι ενήμερες για αυτές τις διαφορές, καθώς και για την επιστημονική/ιατρική εξήγηση ύπαρξης αυτών των διαφορών. Ακόμη οι εταιρείες θα πρέπει να αξιολογούν την επίδραση αυτών των διαφορών στις διαδικασίες της φαρμακοεπαγρύπνησης και όπου είναι δυνατό να προσπαθούν να εναρμονίσουν αυτά τα έγγραφα.


Η χρήση του CCSI είναι ένας τρόπος να διευκολυνθεί η εναρμόνιση, αφού περιέχει τις ελάχιστες πληροφορίες που πρέπει να είναι παρούσες σε όλα τα έγγραφα που έχουν σχέση με την ασφάλεια ενός συγκεκριμένου προϊόντος.

Όταν συμβαίνει μία αλλαγή σε μία παραπομπή των πληροφοριών ασφάλειας, πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός που να αξιολογεί την επίδραση αυτής της αλλαγής σε άλλα έγγραφα/εκθέσεις που εμπεριέχουν πληροφορίες ασφάλειας, καθώς και σε έγγραφα της εταιρείας που βασίζονται σε αυτές τις παραπομπές. Για παράδειγμα, όταν γίνεται μία αλλαγή στην ΠΧΠ πρέπει να γίνεται εκτίμηση για το εάν αντίστοιχες αλλαγές πρέπει να γίνουν και σε άλλες ΠΧΠ σχετικών προϊόντων, καθώς και στο CCSI/CCDS, στο ΦΟΧ και σε κάθε σχετικό ενημερωτικό υλικό, εγχειρίδιο ερευνητή κ.λπ. Τέτοιες αξιολογήσεις και κάθε συνεπακόλουθη απόφαση και ενέργεια θα πρέπει να καταγράφονται.

### **7.11 Επικαιροποίηση των παραπομπών για πληροφορίες ασφάλειας**

#### **7.11.1 ΕΝΑΥΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΕΙΣ**

Πέρα από τη χρήση τους, οι παραπομπές πληροφοριών ασφάλειας είναι πολύ σημαντικό να είναι επικαιροποιημένες. Διάφοροι λόγοι μπορεί να αποτελέσουν το έναυσμα για μία επικαιροποίηση, όπως η αναγνώριση νέων Ανεπιθύμητων Συμβάντων, η αλλαγή



στη συχνότητα εμφάνισης μίας γνωστής αντίδρασης, οι νέες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου, επιπλέον προειδοποιήσεις, προφυλάξεις και αντενδείξεις. Οι αλλαγές μπορούν να ζητηθούν είτε από τις Αρμόδιες Αρχές ή να προταθούν από τον ΚΑΚ ως αποτέλεσμα:

- της ανάλυσης των δεδομένων μίας ΕΠΠΑ.
- της ανάλυσης των δεδομένων από κλινικές μελέτες,
- των δραστηριοτήτων των διαρκών ελέγχων ασφάλειας,
- της επισκόπησης των παραπομπών ασφάλειας ανταγωνιστικών προϊόντων.

### 7.11.2 ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Ανάλογα με το μέγεθος της εταιρείας και το χαρτοφυλάκιο των προϊόντων της, κάποιοι ΚΑΚ χρησιμοποιούν ειδικές επιτροπές για να ελέγξουν και να εγκρίνουν τις προτεινόμενες αλλαγές στις παραπομπές των πληροφοριών ασφάλειας.

Η διαδικασία που περιγράφει τις δραστηριότητες των συναντήσεων αυτών των επιτροπών πρέπει να είναι γραπτή. Για παράδειγμα, η συχνότητα των συναντήσεων, οι αποφάσεις και η σύνθεση της επιτροπής, ο τύπος των πληροφοριών που εξετάζει η επιτροπή κ.τ.λ. πρέπει να είναι καταγεγραμμένες σε αυτή τη διαδικασία.

Ανεξάρτητα από το αν η επιτροπή για τη σήμανση των προϊόντων συμμετέχει στη διαδικασία λήψης αποφάσεων, ο ΚΑΚ καταγράφει και αρχειοθετεί όλες τις αποφάσεις για την ανάγκη επικαιροποίησης ή όχι των πληροφοριών του προϊόντος (ΠΧΠ, ΦΟΧ) και τεκμηριώνει τους λόγους για αυτές τις αποφάσεις. Κατά τη διάρκεια επιθεώρησης από τις Αρμόδιες Αρχές, μπορεί να εξεταστεί η τεκμηρίωση των αποφάσεων για το αν έπρεπε ή όχι να επικαιροποιηθεί η ΠΧΠ.

Όπου εκτιμάται ότι δεν υπάρχουν αρκετά αποδεικτικά στοιχεία που να δικαιολογούν μία αλλαγή στις παραπομπές των πληροφοριών ασφάλειας, πρέπει να προτείνονται εναλλακτικές λύσεις (π.χ. έλεγχος των αναφορών ασφάλειας ατομικών περιστατικών για ένα συγκεκριμένο συμβάν). Επομένως πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός που να εξασφαλίζει ότι θα πραγματοποιηθούν εναλλακτικές ενέργειες.




## Κεφάλαιο 7

### 7.11.3 ΛΟΙΠΑ ΘΕΜΑΤΑ

Όταν πραγματοποιούνται αλλαγές στις παραπομπές των πληροφοριών ασφάλειας, πρέπει να ενημερώνονται όλα τα εμπλεκόμενα μέρη και να λαμβάνονται οι απαραίτητες εγκρίσεις, όπου απαιτείται. Η ενημέρωση δεν περιορίζεται μόνο στο προσωπικό της εταιρείας, αλλά μπορεί να επεκταθεί σε εξωτερικούς συνεργάτες, συνεργαζόμενες εταιρείες παροχής υπηρεσιών, ερευνητές κλινικών μελετών, Αρμόδιες Αρχές και Επιτροπές Δεοντολογίας. Για το λόγο αυτό, ο ΚΑΚ πρέπει να διατηρεί μηχανισμούς, με τους οποίους να μπορεί να αναγνωρίσει τα μέρη που πρέπει να ενημερώνονται και να καταγράφει ότι τους έχει γνωστοποιηθεί η πιο ενημερωμένη έκδοση των παραπομπών των πληροφοριών ασφάλειας. Για παράδειγμα, η γνωστοποίηση της τελευταίας εγκεκριμένης ΠΧΠ ή Εγχειριδίου Ερευνητή μπορεί να συνοδεύεται από μία αναφορά, η οποία θα πρέπει να συμπληρώνεται από τον παραλήπτη και να επιστρέφεται, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι παρέλαβε το έγγραφο. Οι αναφορές αυτές στη συνέχεια θα πρέπει συλλέγονται και να ελέγχονται, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι όλοι οι παραλήπτες έχουν ενημερωθεί.

Έγγραφα που δεν είναι σε ισχύ πρέπει να αποσύρονται. Μπορεί να είναι αρκετό να ενημερωθεί το προσωπικό ότι πρέπει να καταστρέφει όλα τα παλιά αντίγραφα. Ή εναλλακτικά μπορεί να είναι καταλληλότερο να ζητηθεί από το προσωπικό να επιστρέφει όλα τα παλιά αντίγραφα για καταστροφή. Τουλάχιστον ένα αντίγραφο από τις παραπομπές των πληροφοριών ασφάλειας που έχουν αποσυρθεί πρέπει να υπάρχει στα αρχεία του ΚΑΚ. Επιπλέον, το προσωπικό που έχει την ευθύνη για την παραγωγή των ΕΠΠΑ χρειάζεται να έχει πρόσβαση σε όλες τις εκδόσεις CCSIs και ΠΧΠ που ήταν εν ισχύ την χρονική περίοδο που καλύπτει η ΕΠΠΑ. Για αυτό το λόγο, ο ΚΑΚ πρέπει να εξασφαλίζει ότι το κατάλληλο προσωπικό έχει πρόσβαση σε έγγραφα που αποσύρθηκαν.

Για να μπορεί κάποιος να ελέγξει αν η έκδοση της παραπομπής των πληροφοριών ασφάλειας που έχει είναι η τελευταία εν ισχύ, τα έγγραφα αυτά θα πρέπει να αναγράφουν τον αριθμό της έκδοσης και την ημερομηνία που τίθενται σε ισχύ.



Επιπλέον των διαδικασιών που αφορούν στις παραπομπές των πληροφοριών ασφάλειας και στη σήμανση των προϊόντων, ο ΚΑΚ πρέπει να έχει επιπλέον διαδικασίες που θα καλύπτουν την εφαρμογή των περιορισμών ασφάλειας κατεπείγοντος χαρακτήρα (urgent safety restrictions).

## **7.12 Χρονοδιάγραμμα**

### **7.12.1 ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΕΩΝ**

Η περιοδική επισκόπηση των παραπομπών για τις πληροφορίες ασφάλειας πρέπει να πραγματοποιείται στο πλαίσιο της σωστής πρακτικής και της διασφάλισης ότι σε αυτά τα έγγραφα καταγράφεται η υπάρχουσα γνώση όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας του προϊόντος. Το εγχειρίδιο του ερευνητή πρέπει να επισκοπείται τουλάχιστον σε ετήσια βάση και να αναθεωρείται κατά περίπτωση και εφόσον κρίνεται αναγκαίο. Οι απαιτήσεις για την επικαιροποίηση των ΠΧΠ δεν είναι καθορισμένες με σαφήνεια, αλλά η οδηγία 2001/83/EC απαιτεί η επικαιροποίηση να γίνεται σε τακτική βάση.

### **7.12.2 ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΕΩΝ**

Από τη στιγμή που λαμβάνεται η απόφαση ότι απαιτείται να επικαιροποιηθεί ένα έγγραφο που αποτελεί παραπομπή για τις πληροφορίες ασφάλειας, είναι σημαντικό οι αλλαγές που απαιτούνται να πραγματοποιηθούν εντός ενός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος. Η διαδικασία της επικαιροποίησης αποτελείται από πολλά στάδια. Τέτοια στάδια είναι: η επισκόπηση των δεδομένων που σχετίζονται με την προτεινόμενη αλλαγή, η συμφωνία για τη λεκτική διατύπωση του κειμένου, η ειδοποίηση των αρμόδιων ατόμων μέσα στην εταιρεία για την έγκριση των επικαιροποιήσεων και η ενσωμάτωση των αλλαγών αυτών στη συσκευασία του προϊόντος και σε άλλα υλικά μέσα σε συγκεκριμένα χρονικά πλαίσια.

Παρόλο που δεν είναι δυνατό να καθοριστεί ένα συγκεκριμένο χρονικό πλαίσιο για τη συνολική διαδικασία (διότι π.χ. ο χρόνος που χρειάζονται οι Αρμόδιες Αρχές για να δώσουν έγκριση είναι πέρα από τον έλεγχο του ΚΑΚ), αναμένεται ότι ο ΚΑΚ θα παρακολουθεί

# Κεφάλαιο 7

κάθε στάδιο της διαδικασίας, ώστε να εξασφαλίζει την έγκαιρη ολοκλήρωσή της.

Ο ΚΑΚ πρέπει να μπορεί να εξασφαλίσει ότι οι επικαιροποιήσεις των ΠΧΠ και των ΦΟΧ πραγματοποιούνται χωρίς καθυστερήσεις, αφού παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τους ασθενείς, τους ιατρούς και λοιπούς επιστήμονες της υγείας.

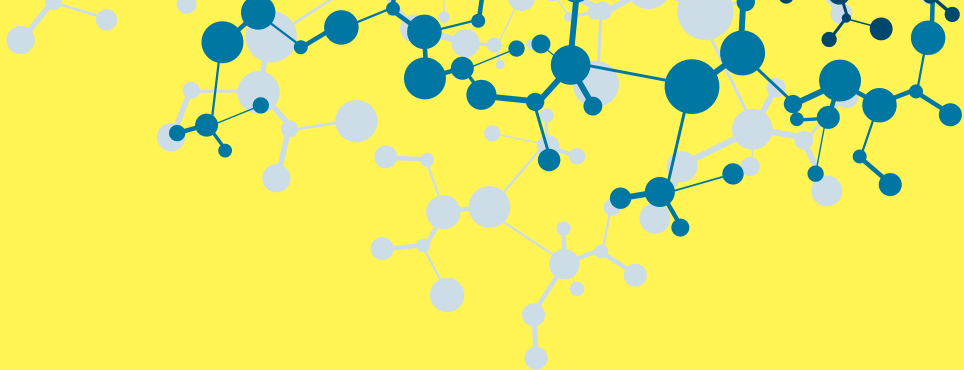
Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι Αρμόδιες Αρχές μπορεί να καθορίσουν συγκεκριμένα χρονικά περιθώρια για την εφαρμογή μία αλλαγής σε ένα έγγραφο των παραπομπών των πληροφοριών ασφάλειας. Σε κάθε περίπτωση, ο ΚΑΚ αναμένεται ότι θα έχει προκαθορισμένα χρονικά ορόσημα σχετικά με:

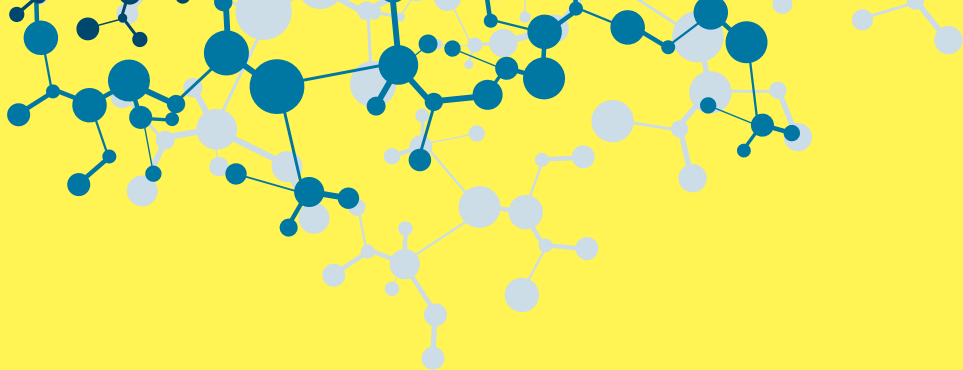
- Την κυκλοφορία των επικαιροποιημένων παραπομπών, που έχουν εγκριθεί από τις Αρμόδιες Αρχές, προς τα κατάλληλα εμπλεκόμενα μέρη (συμπεριλαμβανομένου του προσωπικού της εταιρείας και των τρίτων μερών).
- Την εφαρμογή των αλλαγών στην ΠΧΠ και το ΦΟΧ.

## **7.13 Επικαιροποίηση της επισήμανσης της συσκευασίας του προϊόντος και του ΦΟΧ**

Οι κανονισμοί προβλέπουν ότι κάθε προϊόν θα πρέπει να συμμορφώνεται με τις εγκεκριμένες αλλαγές αμέσως. Παρόλα αυτά, ο ΚΑΚ αναμένεται να εφαρμόσει τη νέα εγκεκριμένη σήμανση στη συσκευασία του προϊόντος μέσα σε 3 με 6 μήνες από τη στιγμή της έγκρισής της και ανάλογα με το πρόγραμμα παραγωγής του προϊόντος. Στις περιπτώσεις που πρόκειται για θέμα ασφάλειας, οι Αρμόδιες Αρχές μπορεί να κρίνουν απαραίτητη την επεξευσμένη εφαρμογή των αλλαγών. Για παράδειγμα, οι Αρμόδιες Αρχές μπορεί να έχουν την απαίτηση της ανασυσκευασίας του υπάρχοντος αποθέματος.

Αν ο ΚΑΚ δεν μπορεί να πραγματοποιήσει τις απαιτούμενες αλλαγές στο προκαθορισμένο χρονικό πλαίσιο των 3 με 6 μηνών, τότε πρέπει να ενημερώσει τις Αρμόδιες Αρχές για την αδυναμία συμμόρφωσης και να ζητήσει τη συμβουλή τους.









## Κεφάλαιο 8

### Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

#### 8.1 Σκοπός

Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων σχετίζεται σχεδόν πάντοτε με κάποιους κινδύνους. Το Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) έχει ως κύριο σκοπό να διασφαλίσει ότι οι κίνδυνοι αυτοί αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες για τους ασθενείς. Συγκεκριμένα, οι στόχοι του ΣΔΚ είναι τρεις:

1. να διευκρινίσει τι είναι και τι δεν είναι γνωστό σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου τη στιγμή της έγκρισης της άδειας κυκλοφορίας,
2. να εκπονήσει ένα σχέδιο, με συγκεκριμένα χρονικά ορόσημα, που να καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο η γνώση για την ασφάλεια του φαρμάκου θα διευρύνεται μετ-εγκριτικά.
3. όπου κρίνεται απαραίτητο, να προσδιορίζει τα μέτρα με τα οποία θα ελαχιστοποιηθούν οι γνωστοί κίνδυνοι, καθώς και τους τρόπους αξιολόγησης των μέτρων αυτών.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) διαθέτει έναν πρότυπο οδηγό για τη συγγραφή του Ευρωπαϊκού ΣΔΚ και οι αιτούντες καλούνται να τον χρησιμοποιούν.

#### 8.2 Περιεχόμενο του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Το Ευρωπαϊκό ΣΔΚ χωρίζεται σε δύο μέρη:

1. Το πρώτο μέρος που περιλαμβάνει τα χαρακτηριστικά ασφαλείας του φαρμάκου, καθώς και το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης.
2. Το δεύτερο μέρος που περιλαμβάνει το Σχέδιο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου.



## Κεφάλαιο 8

### 8.2.1 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Οι προδιαγραφές για την ασφάλεια του φαρμάκου είναι μία περίληψη του γνωστού προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου και περιλαμβάνουν τα δεδομένα ασφάλειας του προϊόντος που συλλέχθηκαν τόσο από τη χρήση του κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, αλλά και μετ-εγκριτικά. Οποιοδήποτε θέμα ασφάλειας έχει ήδη αναγνωριστεί, αναλύεται σε αυτό το μέρος, καθώς αποτελεί πιθανό κίνδυνο κατά τη χρήση του φαρμάκου, π.χ. η πιθανότητα λανθασμένης χρήσης, κατάχρησης ή χορήγησης εκτός ένδειξης. Σημαντικό τμήμα των χαρακτηριστικών ασφάλειας του φαρμάκου αποτελεί το επιδημιολογικό μέρος, στο οποίο παρουσιάζονται οι πληθυσμοί εκείνοι, οι οποίοι δύνανται να χρησιμοποιήσουν το φάρμακο (πληθυσμός-στόχος), καθώς και τα χαρακτηριστικά τους, όπως π.χ. τα πιθανά συνοδά νοσήματά του, κ.τ.λ.

### 8.2.2 ΣΧΕΔΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης συντάσσεται για να καταγράψει κυρίως τα μέτρα Φαρμακοεπαγρύπνησης για το συγκεκριμένο προϊόν, που σχετίζονται με τους αναγνωρισμένους/πιθανούς κινδύνους που αναφέρθηκαν στις προδιαγραφές για την ασφάλεια του φαρμάκου, και για να διευρύνει τη γνώση για την ασφάλεια του προϊόντος. Δεν θα πρέπει να περιλαμβάνει εκτενή παρουσίαση των δραστηριοτήτων της συνήθους φαρμακοεπαγρύπνησης (π.χ. ανίχνευση σήματος), καθώς αυτές οι δραστηριότητες θα πρέπει να περιλαμβάνονται στη Λεπτομερή Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης.

Το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να καταγράφει τα συγκεκριμένα μέτρα που θα χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση και την περαιτέρω συλλογή πληροφοριών για κάθε αναγνωρισμένο ή πιθανό κίνδυνο, επιπλέον των μελετών που έχουν προγραμματιστεί για τον ίδιο σκοπό. Το ΣΔΚ μπορεί να περιλαμβάνει μέτρα από τη συνήθη Φαρμακοεπαγρύπνηση, καθώς επίσης και επιδημιολογικές ή (προ)κλινικές μελέτες.



## 8.2.2 ΣΧΕΔΙΟ ΕΛΑΧΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στο δεύτερο μέρος του ΣΔΚ περιλαμβάνεται το Σχέδιο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου (ΣΕΚ). Το ΣΕΚ περιλαμβάνει μια περιγραφή των μέτρων που απαιτούνται για να ελαχιστοποιηθεί κάθε αναγνωρισμένος και πιθανός κίνδυνος, όπως παρουσιάστηκε στο πρώτο μέρος των προδιαγραφών ασφάλειας. Δεν είναι απαραίτητο για όλα τα προϊόντα να υπάρχουν ειδικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση κινδύνου. Παρόλα αυτά, αν δεν καθορίζονται συγκεκριμένα μέτρα για την ελαχιστοποίηση κινδύνου, απαιτείται τεκμηρίωση ότι τα συνήθη μέτρα (όπως η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης) είναι επαρκή για να αντιμετωπίσουν τους πιθανούς κινδύνους.

Όταν το ΣΔΚ επικαιροποιείται πρέπει να γίνεται ειδική αναφορά στην αντίστοιχη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ). Ακόμα και αν το ΣΕΚ δεν έχει επικαιροποιηθεί θα πρέπει να υπάρχει ανάλογη αναφορά στην ΕΠΠΑ.

## 8.3 Ειδικά Θέματα Αξιολόγησης

Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έχουν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα ΣΔΚ. Το ΣΔΚ είναι σχεδιασμένο ώστε να είναι ανεξάρτητο έγγραφο, το οποίο αξιολογείται από τις Κανονιστικές Αρχές και συμφωνείται με τη φαρμακευτική εταιρεία πριν από την έγκριση του προϊόντος και σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία. Γενικά, οι επικαιροποιήσεις πρέπει να υποβάλλονται ταυτόχρονα με τις ΕΠΠΑ, αλλά επίσης και σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές, π.χ. με την ολοκλήρωση μιας κλινικής μελέτης. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν για το προϊόν έχει παρέλθει η εξαμηνιαία συχνότητα υποβολής ΕΠΠΑ ή στην περίπτωση που το ΣΔΚ έχει ζητηθεί για παλιό φάρμακο με νέα θέματα ασφάλειας. Αν δεν υπάρχουν αλλαγές στο ΣΔΚ την περίοδο της προετοιμασίας της ΕΠΠΑ, αυτό θα πρέπει να αναφέρεται.

Πριν από μία επιθεώρηση από τις αρμόδιες αρχές είναι δυνατόν να ζητηθεί από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας να δώσει μία λίστα με τα προϊόντα που έχουν ΣΔΚ σε ισχύ, καθώς και μία λίστα με τις τρέχουσες κλινικές μελέτες, τα χρονικά ορόσημα και άλλα στοιχεία που σχετίζονται με κάθε ΣΔΚ.

## Κεφάλαιο 8

Κατά τη διάρκεια επιθεώρησης ενός ΣΔΚ αναμένεται να ελεγχθεί για τα παρακάτω έγγραφα: χαρακτηριστικά ασφάλειας, σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, Σχέδιο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου και οποιαδήποτε άλλη σχετιζόμενη πληροφορία

### 8.3.1 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Η ενότητα των Προδιαγραφών Ασφάλειας του φαρμάκου περιλαμβάνει τις παρακάτω πληροφορίες:

Στην ενότητα 1.4.1 του αρχικού ΣΔΚ πρέπει να αναφέρεται ο προβλεπόμενος τρόπος χρήσης, ο προβλεπόμενος πληθυσμός που θα το χρησιμοποιήσει και η προβλεπόμενη θέση και χρήση του φαρμάκου στην κλινική πράξη.

Στην ενότητα 1.4.2 των επικαιροποιήσεων του Ευρωπαϊκού ΣΔΚ, πρέπει να περιλαμβάνονται τα δεδομένα ασφάλειας που προκύπτουν από τη μετ-εγκριτική εμπειρία από την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Στην ενότητα 1.4.3 πρέπει να αναφέρονται οι όποιες κανονιστικές ενέργειες έχουν ζητηθεί από τις ρυθμιστικές αρχές παγκοσμίως σε σχέση με το φάρμακο.

Στην ενότητα 1.5.1 πρέπει να αναφέρονται τα νέα θέματα ασφάλειας που προέκυψαν στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την τελευταία επικαιροποίηση του ΣΔΚ.

Οι δραστηριότητες, που σχετίζονται με τη συλλογή και την ανάλυση των πληροφοριών της ενότητας αυτής, μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο ελέγχου κατά τη διάρκεια επιθεώρησης. Για παράδειγμα, μπορεί να ελεγχθεί εάν όλες οι σχετικές πηγές για την αξιολόγηση της εκτός ενδείξεως χρήσης έχουν εντοπιστεί και χρησιμοποιηθεί ή εάν τα σήματα ασφάλειας, που είχαν αναγνωρισθεί από την έγκριση του ΣΔΚ, χρησιμοποιούνται για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την επικαιροποίηση του ΣΔΚ.

### 8.3.2 ΣΧΕΔΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Ολοκληρωμένες Μελέτες: Στο Πρώτο μέρος των Προδιαγραφών Ασφάλειας πρέπει να περιλαμβάνονται οι περιλήψεις των μελετών που ολοκληρώθηκαν από την τελευταία επικαιροποίηση του ΣΔΚ. Επίσης, το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης πρέπει να



επικαιροποιηθεί, ώστε να περιλαμβάνει την πληροφόρηση ότι οι μελέτες έχουν πλέον ολοκληρωθεί.

Τρέχουσες μελέτες: Στο Πρώτο μέρος των Προδιαγραφών Ασφάλειας πρέπει να δειχθεί ότι έχουν διευθετηθεί και είναι σε ισχύ τα παρακάτω:

- Τα σχετικά πρωτόκολλα και οι τροποποιήσεις τους
- Τα συμβόλαια με τους εξωτερικούς οργανισμούς
- Οι σχετικές ενδιάμεσες αναφορές έχουν κατατεθεί στις Ρυθμιστικές Αρχές
- Οι σωστές διαδικασίες για την αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών

Η πρόοδος των δραστηριοτήτων αυτών μπορεί να ελεγχθεί κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης, ώστε να διασφαλιστεί ότι ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πραγματοποιεί αυτά που παρουσιάζονται στο ΣΔΚ και ότι οι κατάλληλες διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης εφαρμόζονται και τηρούνται πλήρως.

### **8.3.3 ΣΧΕΔΙΟ ΕΛΑΧΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Στην ενότητα 4 του ΣΔΚ παρουσιάζονται τα κριτήρια αξιολόγησης της ορθότητας των μέτρων που είχαν προταθεί για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων. Σχετικές αναφορές κατά τη διάρκεια των επιθεωρήσεων πρέπει να είναι διαθέσιμες, εφόσον ζητηθούν.

### **8.3.4 ΆΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

- Η ημερομηνία της επόμενης αναθεώρησης θα πρέπει να περιλαμβάνεται στο ΣΔΚ.
- Τα πρόσωπα επικοινωνίας, καθώς και τα στοιχεία επικοινωνίας, θα πρέπει να είναι τα ισχύοντα.

## **8.4 Τα ΣΔΚ στην Ελλάδα**

Σύμφωνα με τη Σύνοψη Υποχρεώσεων Κατόχων Άδειας Κυκλοφορίας Φαρμακευτικών Προϊόντων και Χορηγών Κλινικών Μελετών, ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) ορίζει ως Σύστημα Διαχείρισης Κινδύνου το σύνολο των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης, οι οποίες στοχεύουν στην ανίχνευση, το χαρακτηρισμό και την αποτροπή ή τη μείωση των κινδύνων

## Κεφάλαιο 8

που σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων και την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων αυτών. Στην Ελλάδα, όπως και στον υπόλοιπο Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο, η απαίτηση του Συστήματος ικανοποιείται με την υποβολή του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου.

Οι απαιτήσεις του ΕΟΦ για το ΣΔΚ διαφοροποιούνται ανάλογα με τον τρόπο που είναι εγκεκριμένο το φαρμακευτικό προϊόν:

**Προϊόντα εγκεκριμένα με την κεντρική διαδικασία:** Για αυτά τα προϊόντα, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας γνωστοποιεί στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ το από τον EMA εγκεκριμένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου, καθώς επίσης και το προσαρμοσμένο στην ελληνική γλώσσα εκπαιδευτικό υλικό. Τη γνωστοποίηση αυτή συνοδεύει επιστολή, στην οποία ο τοπικός υπεύθυνος επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης επιβεβαιώνει την πιστή εφαρμογή του ΣΔΚ στην Ελλάδα. Στην περίπτωση αυτή, εφόσον το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ δεν διατυπώσει αντιρρήσεις στο υποβληθέν Σχέδιο, τότε αυτό θεωρείται αποδεκτό. Σε περίπτωση παρέκκλισης από το κεντρικώς εγκεκριμένο ΣΔΚ, ο τοπικός ΚΑΚ υποχρεούται να αναφέρει τους λόγους της παρέκκλισης και να αναμένει την έγκριση από τον ΕΟΦ προτού προχωρήσει στην εφαρμογή του.

**Προϊόντα εγκεκριμένα με την αμοιβαία/αποκεντρωμένη διαδικασία:** Στην προ-εγκριτική περίοδο το ΣΔΚ (το πρωτότυπο στα αγγλικά και το προσαρμοσμένο στην ελληνική γλώσσα) κατατίθεται στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ. Εφόσον το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ δεν διατυπώσει αντιρρήσεις στο υποβληθέν ΣΔΚ έως την ημερομηνία έγκρισης του προϊόντος, τότε το Σχέδιο θεωρείται αποδεκτό. Στη μετ-εγκριτική φάση, το Σχέδιο (το πρωτότυπο στα αγγλικά και το προσαρμοσμένο στην ελληνική γλώσσα) κατατίθεται στον ΕΟΦ και αναμένεται η έγκρισή του για την εφαρμογή του.



**Προϊόντα εγκεκριμένα με την εθνική διαδικασία:**

Ακολουθούνται οι οδηγίες που περιγράφονται για την αμοιβαία/ αποκεντρωμένη διαδικασία. Ως πρωτότυπο Σχέδιο θεωρείται αυτό που υποβλήθηκε πρώτο σε οποιαδήποτε χώρα του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου.







# Κεφάλαιο 9

## Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας

### 9.1 Γραπτές Διαδικασίες

Η ύπαρξη γραπτών και κατανοητών διαδικασιών αποτελεί αναπόσπαστο μέρος ενός Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση. Οι εν λόγω διαδικασίες θα πρέπει να διασφαλίζουν:

- ότι το σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης λειτουργεί σωστά,
- ότι οι ρόλοι, οι υπευθυνότητες και οι αρμοδιότητες περιγράφονται και είναι πλήρως κατανοητοί και κατανοητές από όλα τα εμπλεκόμενα μέρη,
- ότι υπάρχει μηχανισμός ελέγχου του συστήματος και
- ότι όταν απαιτείται το σύστημα ποιότητας μπορεί να τροποποιηθεί αναλόγως.

Οι γραπτές διαδικασίες μπορεί να έχουν τη μορφή Τυποποιημένων Διαδικασιών Λειτουργίας, Πολιτικών, Οδηγιών Εργασίας, Κατευθυντήριων Οδηγιών κ.τ.λ. Οι διαδικασίες που θα αποφασίσει ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) να χρησιμοποιήσει για να τεκμηριώσει το σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης, θα πρέπει να πληρούν τις παρακάτω προϋποθέσεις:

- να λαμβάνουν υπόψη τις νομικές απαιτήσεις και τις οδηγίες για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.
- να έχουν συνταχθεί και ελεγχθεί από επαρκώς εκπαιδευμένο προσωπικό.
- να έχουν εγκριθεί για εφαρμογή από το προσωπικό του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας που έχει τη σχετική αρμοδιότητα και την εξουσία.
- να έχουν διανεμηθεί και να είναι άμεσα διαθέσιμες σε όλα τα εμπλεκόμενα μέρη του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας (και σε οποιοδήποτε άλλο τρίτο πρόσωπο που αναλαμβάνει ενέργειες φαρμακοεπαγρύπνησης εκ μέρους του ΚΑΚ).

## Κεφάλαιο 9

■ μεταξύ της ημερομηνίας έγκρισης της διαδικασίας και της ημερομηνίας που τίθεται σε ισχύ, θα πρέπει να υπάρχει επαρκής χρόνος για την εκπαίδευση του σχετικού με τη διαδικασία προσωπικού.

■ να επανεξετάζονται περιοδικά, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι καταγράφουν με ακρίβεια την τρέχουσα πρακτική.

Είναι απαραίτητο ο ΚΑΚ να επικαιροποιεί τα έγγραφα που απαιτούνται από το Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας. Συγκεκριμένα, κρίνεται αναγκαίο να υπάρχει μια τεκμηριωμένη διαδικασία που να διασφαλίζει ότι αναγνωρίζονται οι αλλαγές που έχουν γίνει σε κάθε έγγραφο, καθώς και η τρέχουσα επικαιροποίησή τους. Κάθε έγγραφο θα πρέπει να έχει αριθμό έκδοσης και ημερομηνία έκδοσης, ενώ θα πρέπει τόσο η διανομή τους, όσο και η καταστροφή τους να γίνεται ελεγχόμενα. Η εν λόγω διαδικασία θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει πληροφορίες, όπως το μέγιστο χρόνο επικαιροποίησης ανά είδος εγγράφου, καθώς και τη διαδικασία αναθεώρησης και έγκρισης των εγγράφων, τη διαδικασία για τη διανομή και την εκπαίδευση τόσο των νέων όσο και των επικαιροποιημένων εγγράφων, καθώς και την πολιτική φύλαξης τόσο των εν ισχύ εγγράφων όσο και αυτών που έχουν αντικατασταθεί.

Κάθε σημαντική απόκλιση από τις διαδικασίες που περιγράφουν τις ενέργειες φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να είναι γραπτώς τεκμηριωμένη.

Όταν η φαρμακοεπαγρύπνηση έχει ανατεθεί από τον ΚΑΚ σε τρίτο συμβεβλημένο πρόσωπο, οι σχετικές διαδικασίες μπορεί να καταγραφούν και να ελέγχονται από το συμβεβλημένο πρόσωπο, αλλά ο ΚΑΚ θα πρέπει να τις επανεξετάζει προκειμένου να διασφαλίσει ότι είναι επαρκείς και ότι συμμορφώνονται με τις εν ισχύ απαιτήσεις. Αντίγραφα αυτών των διαδικασιών θα πρέπει να διατηρούνται ή από τον ΚΑΚ ή από το συμβεβλημένο πρόσωπο ή και από τους δύο.

Οι παρακάτω δραστηριότητες για τη φαρμακοεπαγρύπνηση θα πρέπει να περιγράφονται είτε σε μια είτε σε περισσότερες γραπτές διαδικασίες. Φυσικά, η παρακάτω λίστα μπορεί να τροποποιηθεί



ανάλογα με το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης του κάθε ΚΑΚ.

■ Διαχείριση ατομικών περιστατικών: περιλαμβάνει διαδικασίες για τη συλλογή αναφορών ασφάλειας ατομικών περιστατικών από όλες τις πηγές, για την παρακολούθησή τους, για την ανίχνευση διπλών αναφορών, για εσπευσμένη αναφορά ΑΕ και για ηλεκτρονική αναφορά.

■ Αρμοδιότητες του Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης,

■ Διαχείριση των Περιοδικών Εκθέσεων Ασφάλειας:

■ Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ),

■ Ετήσιες Εκθέσεις Ασφάλειας,

■ Συνεχής Αξιολόγηση των Δεδομένων Ασφάλειας, όπως:

■ Συστήματα Διαχείρισης και Ελαχιστοποίησης Κινδύνου,

■ Ανίχνευση και Αξιολόγηση Σήματος.

■ Διαδικασίες που αφορούν στο Τμήμα Κανονιστικών Υποθέσεων:

■ διαδικασία για την απάντηση σε ερωτήσεις των αρμόδιων

■ αρχών, διαδικασία για την αποστολή επιστολής «Αγαπητέ

■ Επαγγελματία Υγείας».

■ Φαρμακοεπαγρύπνηση για τις Κλινικές Μελέτες: διαδικασία

■ για τη διαχείριση αναφορών Ανεπιθύμητων Ενεργειών

■ από κλινικές μελέτες, για την επικαιροποίηση του εγχειριδίου

■ του ερευνητή, για τη λειτουργία των συμβουλίων/επιτροπών

■ παρακολούθησης ασφάλειας.

■ Γενικές Διαδικασίες, όπως: Διαχείριση των εγγράφων του

■ Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας, εκπαίδευση προσωπικού,

■ διαχείριση του αρχείου της φαρμακοεπαγρύπνησης, έλεγχοι

■ διασφάλισης ποιότητας, διαχείριση των βάσεων δεδομένων

■ ασφάλειας.

## 9.2 Εκπαίδευση

Το προσωπικό που εργάζεται στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο, τόσο ως προς τη νομοθεσία και τις οδηγίες που διέπουν τη φαρμακοεπαγρύπνηση, όσο και ως προς τις διαδικασίες που αφορούν στα καθήκοντα και στους ρόλους που έχουν αναλάβει. Επιπρόσθετα, όλοι οι υπάλληλοι του ΚΑΚ είτε είναι μόνιμοι υπάλληλοι είτε μερικής απασχολούμενοι είτε εργάζονται μέσω συμβολαίου με τον ΚΑΚ ως σύμβουλοι, μπορεί να γίνουν αποδέκτες αναφορών Ανεπιθύμητων

## Κεφάλαιο 9


Ενεργειών ή/και οποιασδήποτε άλλης πληροφορίας ασφάλειας για τα προϊόντα του ΚΑΚ, όπως αναφορές κυήσεως, έλλειψης αποτελεσματικότητας, υπερδοσολογίας. Για το λόγο αυτό, όλο το προσωπικό της εταιρείας θα πρέπει να είναι επαρκώς εκπαιδευμένο για να μπορεί να αναγνωρίζει τέτοιου είδους πληροφορίες που σχετίζονται με την ασφάλεια των φαρμάκων του ΚΑΚ και να γνωρίζει σε ποιο τμήμα θα πρέπει να τις προωθήσει.

Η εκπαίδευση θα πρέπει να λαμβάνει χώρα τις πρώτες μέρες μετά την πρόσληψη του υπαλλήλου και ανά έτος ή και πιο σύντομα, ανάλογα με τις περιστάσεις και τις διαδικασίες εκπαίδευσης του εκάστοτε ΚΑΚ. Κρίνεται επιπρόσθετα σκόπιμο να λαμβάνουν χώρα υπενθυμιστικές εκπαιδεύσεις.

Η παρακάτω λίστα περιγράφει ποια είναι τα ελάχιστα απαραίτητα στοιχεία που θα πρέπει να απαρτίζουν το βασικό πακέτο εκπαίδευσης σε θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης για όλους τους υπαλλήλους του ΚΑΚ:

- Τι είναι Ανεπιθύμητη Ενέργεια;
- Ποιες άλλες επιπρόσθετες πληροφορίες ασφάλειας θα πρέπει να προσπαθήσει να συλλέξει ο υπάλληλος σε περίπτωση που του γνωστοποιηθεί μια Ανεπιθύμητη Ενέργεια για τα προϊόντα του ΚΑΚ;
- Σε ποιο τμήμα θα πρέπει να αναφέρονται όλες οι πληροφορίες ασφάλειας και ποια είναι τα στοιχεία επικοινωνίας του εν λόγω τμήματος;
- Πώς να αναφέρει την πληροφορία, π.χ. με ποια μορφή (προφορική, έντυπη, ηλεκτρονική) και με ποιο μέσο (τηλέφωνο, τηλεομοιοτυπία, e-mail);
- Σε πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να αναφέρονται οι πληροφορίες ασφάλειας στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης από τη στιγμή που ο υπάλληλος του ΚΑΚ ενημερώθηκε;

Όσον αφορά στο σύστημα εκπαίδευσης, συνιστάται η δημιουργία προγραμμάτων εκπαίδευσης για όλο το προσωπικό που έχει αρμοδιότητες φαρμακοεπαγρύπνησης μέσα στην εταιρεία, ειδικά προσαρμοσμένων στις εκπαιδευτικές ανάγκες του κάθε υπαλλήλου και στις περιγραφές της θέσεως εργασίας του. Οι εκπαιδεύσεις μπορούν να λαμβάνουν χώρα είτε μέσω παρουσιάσεων είτε μέσω



εξ' αποστάσεως εκπαίδευσης είτε μέσω προσωπικής μελέτης. Ανεξάρτητα από τον τρόπο και το μέσο εκπαίδευσης που ο ΚΑΚ θα αποφασίσει να χρησιμοποιήσει, αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι η τεκμηρίωση ότι η εκπαίδευση έλαβε χώρα. Αναγκαία κρίνεται επίσης και η μέτρηση της αποτελεσματικότητας της εκπαίδευσης, καθώς και η αξιολόγηση του εκπαιδευτή και του εκπαιδευτικού υλικού που χρησιμοποιήθηκε.

Επιπρόσθετα των εκπαιδευτικών πλάνων, θα πρέπει να είναι ενημερωμένα και άμεσα διαθέσιμα τα παρακάτω αρχεία προσωπικού για όλους τους υπαλλήλους του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης:

- Βιογραφικά σημειώματα (υπογεγραμμένα από τον υπάλληλο και με ημερομηνία υπογραφής).
- Περιγραφή θέσεως εργασίας, όπου θα αναφέρονται ξεκάθαρα οι αρμοδιότητες και οι υπευθυνότητες του κατόχου της εκάστοτε θέσης εργασίας (υπογεγραμμένες από τον κάτοχο της εκάστοτε θέσης, τον άμεσο προϊστάμενο και με τις αντίστοιχες ημερομηνίες υπογραφής).
- Αρχεία εκπαίδευσης (όπως βεβαιώσεις συμμετοχής σε σεμινάρια, παρουσιάσεις, αποδεικτικά προσωπικής μελέτης κ.ά.).

Επειδή η Φαρμακοεπαγρύπνηση αφορά σε όλο το προσωπικό της εταιρείας, πέρα από τις μεθόδους εκπαίδευσης που αναφέρθηκαν και που κρίνονται από αναγκαίες έως και υποχρεωτικές, είναι επιθυμητό ο ΚΑΚ να χρησιμοποιήσει και άλλες μεθόδους ευαισθητοποίησης των υπαλλήλων του σε θέματα ασφάλειας φαρμάκων και της ευθύνης τους απέναντι σε αυτά, όπως ενδεικτικά αναφέρονται:

- Αφίσες σε κεντρικά σημεία μέσα στην εταιρεία.
- Μηνιαίες ενημερώσεις μέσω εταιρικών εκδόσεων.
- Δημιουργία ειδικής ιστοσελίδας για την αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών και την ευθύνη όλου του προσωπικού της εταιρείας.
- Ειδική κάρτα σε μέγεθος πιστωτικής με τα βασικά στοιχεία επικοινωνίας του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης.

Όλα τα παραπάνω αποτελούν και μέτρα ενδοεταιρικής προώθησης της αξίας της φαρμακοεπαγρύπνησης.


# Κεφάλαιο 9

## 9.3 Διασφάλιση Ποιότητας

Θεωρείται επιτακτική ανάγκη η ύπαρξη ενός μηχανισμού που να διασφαλίζει ότι ο ΚΑΚ ανταποκρίνεται πλήρως στις υποχρεώσεις του απέναντι στη φαρμακοεπαγρύπνηση και που θα αναγνωρίζει σε ποια σημεία το σύστημα ΦΕ είναι πιθανόν μη επαρκές. Ο μηχανισμός αυτός καλείται σύστημα διασφάλισης ποιότητας και περιλαμβάνει όλες εκείνες τις ενέργειες που στοχεύουν στο να διασφαλίζουν σε καθημερινή βάση ότι όλες οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης πραγματοποιούνται σε πλήρη συμμόρφωση με τη νομοθεσία, τις Καλές Πρακτικές Φαρμακοεπαγρύπνησης και τις εσωτερικές διαδικασίες.

Το μέγεθος ενός συστήματος διασφάλισης ποιότητας είναι άμεσα εξαρτημένο από το μέγεθος της εταιρείας και συγκεκριμένα για πολυεθνικές εταιρείες δεν περιορίζεται μόνο στις κεντρικές υπηρεσίες της μητρικής εταιρείας, αλλά και σε όλες τις θυγατρικές της ανά τον κόσμο. Μια από τις πλέον αποτελεσματικές και ευρέως διαδεδομένες ενέργειες διασφάλισης ποιότητας είναι η εκπόνηση εσωτερικών επιθεωρήσεων (audits). Οι εσωτερικές επιθεωρήσεις πραγματοποιούνται από άτομα/τμήματα ανεξάρτητα από το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης προκειμένου να επιτευχθεί η όσο το δυνατόν αντικειμενικότερη και πιο αποτελεσματική αξιολόγησή του. Το πρόγραμμα των εσωτερικών επιθεωρήσεων θα πρέπει να περιλαμβάνει τα Τμήματα Φαρμακοεπαγρύπνησης, αλλά και όλες εκείνες τις δομές του ΚΑΚ που διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης. Ο σκοπός των εσωτερικών επιθεωρήσεων είναι να διασφαλίσουν ότι όλες οι ενέργειες φαρμακοεπαγρύπνησης εκτελούνται με βάση τις κανονιστικές, νομοθετικές και εσωτερικές απαιτήσεις και να αναδείξει πιθανές αδυναμίες του συστήματος, με απώτερο σκοπό τόσο τη συνεχή βελτίωσή του, όσο και την καλύτερη δυνατή προετοιμασία του ΚΑΚ για επιθεωρήσεις από τις Κανονιστικές Αρχές.

Οι αναφορές που προκύπτουν από τις εσωτερικές επιθεωρήσεις θα πρέπει να παρουσιάζονται και να διανέμονται στα εμπλεκόμενα μέρη και στον Τοπικό Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης. Μετά την έκδοση των αναφορών, θα πρέπει να ληφθούν αποφάσεις για



τυχόν διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες που θα στοχεύουν στη διόρθωση των ανεπαρκειών και στην πρόληψη επανεμφάνισής τους. Ταυτόχρονα, θα πρέπει να υπάρχει και ένας μηχανισμός που θα ελέγχει την πορεία εκτέλεσης αυτών των ενεργειών.

Εκτός από τις εσωτερικές επιθεωρήσεις, ένας άλλος μηχανισμός διασφάλισης ποιότητας είναι ο έλεγχος ποιότητας στις καθημερινές λειτουργικές δραστηριότητες του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης. Οι εν λόγω έλεγχοι μπορεί να πραγματοποιούνται από άτομα που εργάζονται στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης, αρκεί για λόγους αντικειμενικότητας να μην ελέγχουν τη δραστηριότητα που έχουν εκτελέσει οι ίδιοι. Για παράδειγμα, ας δούμε τη λειτουργική δραστηριότητα των καταθέσεων των αναφορών Ανεπιθύμητων Ενεργειών. Σε τακτά χρονικά διαστήματα, π.χ. μια φορά την εβδομάδα ή ακόμα και κάθε μέρα, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος όλων των αναφορών Ανεπιθύμητων Ενεργειών που δεν κατατέθηκαν στις Κανονιστικές Αρχές, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η απόφαση της μη κατάθεσης. Ο έλεγχος αυτός δεν θα πρέπει να γίνεται από τον υπάλληλο που είναι υπεύθυνος να λαμβάνει την απόφαση για την κατάθεση ή όχι των αναφορών Ανεπιθύμητων Ενεργειών και να προβαίνει σε κατάθεση ή μη αυτών, αλλά από τον προϊστάμενό του ή άλλο άτομο.

#### **9.4 Διατήρηση Αρχείων**

Ο ΚΑΚ είναι υποχρεωμένος να διατηρεί λεπτομερή αρχεία όλων των ύποπτων αναφορών Ανεπιθύμητων Ενεργειών που συμβαίνουν στην Ευρωπαϊκή Ένωση ή σε τρίτη χώρα.

Ο χώρος αποθήκευσης των αρχείων φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να είναι φυλασσόμενος και να επιτρέπει την άμεση ανάκτησή τους. Ο σχεδιασμός του αρχείου και οι συνθήκες αρχειοθέτησης θα πρέπει να είναι τέτοιες που να προστατεύουν τα αρχεία από καταστροφή (π.χ. προφύλαξη από πιθανή καταστροφή λόγω νερού, φωτιάς, εντόμων, υγρασίας, σκόνης και έντονου φωτισμού).



## Κεφάλαιο 9

Οι Κανονιστικές Αρχές μπορούν να ζητήσουν ανά πάσα στιγμή τα αρχεία της φαρμακοεπαγρύπνησης και για αυτό το λόγο θα πρέπει να φυλάσσονται για απεριόριστο χρονικό διάστημα. Κάθε απόφαση για την καταστροφή των αρχείων της φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να λαμβάνεται έπειτα από ανάλυση των πιθανών κινδύνων και θα πρέπει να τεκμηριώνεται.

Όλες οι διαδικασίες φύλαξης και συντήρησης των αρχείων της φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να περιγράφονται σε εσωτερική γραπτή διαδικασία. Παράλληλα, στη λεπτομερή περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να αναφέρονται όλες οι μονάδες φύλαξης των αρχείων φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ.









## Κεφάλαιο 10

### **Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης και άλλων Τμημάτων της εταιρείας**

Η υπευθυνότητα για την τήρηση των ορθών πρακτικών φαρμακοεπαγρύπνησης αφορά σε όλο το προσωπικό του ΚΑΚ. Ορισμένα τμήματα μπορεί να διαδραματίζουν πιο ενεργό ρόλο στη φαρμακοεπαγρύπνηση από κάποια άλλα, αλλά όλοι οι υπάλληλοι του ΚΑΚ μπορεί να γίνουν αποδέκτες αναφορών Ανεπιθύμητων Ενεργειών σχετιζόμενων με τα προϊόντα του.

Ο σκοπός του εν λόγω κεφαλαίου είναι να παρουσιάσει και να παρέχει οδηγίες για τις αλληλεπιδράσεις του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης με άλλα τμήματα μέσα στην εταιρεία, αλληλεπιδράσεις που δεν περιορίζονται μόνο στην προώθηση αναφορών Ανεπιθύμητων Ενεργειών προς αυτό. Το εν λόγω κεφάλαιο περιγράφει ενδεικτικά τα τμήματα και τις λειτουργικές θέσεις που μπορεί να συνεργάζονται με το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης μέσα σε μια εταιρεία. Φυσικά, ανάλογα με τη δομή και την πολυπλοκότητα της κάθε εταιρείας, μεταβάλλεται και ο αριθμός και το είδος και η ονομασία των τμημάτων.

#### **10.1 Όλο το προσωπικό**

Οποιοσδήποτε υπάλληλος της εταιρείας μπορεί να γίνει αποδέκτης αναφορών Ανεπιθύμητων Ενεργειών ή/και άλλης πληροφορίας ασφάλειας που αφορά στα προϊόντα της εταιρείας. Είναι αναμενόμενο το προσωπικό που έρχεται σε άμεση επαφή με τους πελάτες της εταιρείας (όπως π.χ. ιατρικοί επισκέπτες) να είναι πιο πιθανό να δεχτεί τέτοιου είδους αναφορές, όμως πηγές αναφορών μπορεί να αποτελέσουν οι φίλοι, η οικογένεια των υπαλλήλων, τα μέσα ενημέρωσης και το διαδίκτυο. Επομένως, θα πρέπει όλοι οι υπάλληλοι της εταιρείας να είναι σωστά εκπαιδευμένοι για να μπορούν να αναγνωρίζουν τέτοιου είδους αναφορές και




# Κεφάλαιο 10

πληροφορίες ασφάλειας και να γνωρίζουν σε ποιο τμήμα και σε πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να τις προωθήσουν (βλέπε 9.2). Με αυτόν τον τρόπο διασφαλίζεται ότι συλλέγονται όλες οι πιθανές αναφορές Ανεπιθύμητων Ενεργειών από τον ΚΑΚ για περαιτέρω αξιολόγηση και κατάθεσή τους στις Κανονιστικές Αρχές (όπου απαιτείται).

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 9.2, θα πρέπει η εκπαίδευση που πραγματοποιείται στο πλαίσιο του εισαγωγικού εκπαιδευτικού προγράμματος για τους νέους υπαλλήλους να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον σε ετήσια βάση για υπενθυμιστικούς λόγους είτε σε πιο σύντομο χρονικό διάστημα σε περίπτωση μεταβολής των νομοθετικών απαιτήσεων ή/και εσωτερικών διαδικασιών. Το είδος της εκπαίδευσης και η χρονική διάρκεια εξαρτώνται από το πόσο σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο εργαζόμενος στη φαρμακοεπαγρύπνηση. Είναι αναμενόμενο οι υπάλληλοι των τμημάτων ιατρικής ενημέρωσης να λαμβάνουν πιο λεπτομερή εκπαίδευση από τους υπαλλήλους του τμήματος οικονομικών. Επιπρόσθετα δεν θα πρέπει να παραλείπονται από τη λεπτομερή εκπαίδευση στη φαρμακοεπαγρύπνηση οι υπάλληλοι του τηλεφωνικού κέντρου, αυτοί που διαχειρίζονται το σύστημα 24ωρης επικοινωνίας (συμπεριλαμβανομένων των υπαλλήλων της ασφάλειας του κτιρίου), καθώς και εκείνοι που είναι αποδέκτες όλων των αιτημάτων από την ιστοσελίδα της εταιρείας.

## 10.2 Τμήμα Ιατρικής Πληροφόρησης

Στην Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/83/EC, στο άρθρο 98, αναφέρεται ότι «ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου θα πρέπει να δημιουργήσει στην επιχείρησή του επιστημονική υπηρεσία επιφορτισμένη με την πληροφόρηση σχετικά με τα φάρμακα που διαθέτει στην αγορά». Παράλληλα στην παράγραφο 40 σημειώνεται ότι «οι διατάξεις σχετικά με την ενημέρωση των ασθενών πρέπει να διασφαλίζουν υψηλό επίπεδο προστασίας των καταναλωτών, έτσι ώστε να είναι δυνατή η σωστή χρήση των φαρμάκων, με βάση την πλήρη και κατανοητή ενημέρωση». Η επιστημονική υπηρεσία για την οποία γίνεται λόγος στο εν λόγω νομοθετικό κείμενο ονομάζεται Τμήμα Ιατρικής Πληροφόρησης.



Το εν λόγω τμήμα είναι αναμενόμενο να αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους δέκτες αναφορών Ανεπιθύμητων Ενεργειών, καθώς και άλλων πληροφοριών ασφάλειας, αφού λόγω του αντικειμένου εργασίας το εν λόγω τμήμα είναι η πρώτη επαφή του καλούντος με τον ΚΑΚ. Λεπτομερής εκπαίδευση πάνω στη φαρμακοεπαγρύπνηση θα πρέπει να λαμβάνει χώρα για όλους τους εργαζομένους του εν λόγω τμήματος.

Η αλληλεπίδραση του Τμήματος Ιατρικής Πληροφόρησης με το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης είναι πολύ σημαντική για το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης. Σε περίπτωση που οι δυο υπηρεσίες εκτελούνται από διαφορετικά άτομα, θα πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός που να πιστοποιεί ότι όλες οι πληροφορίες ασφάλειας που συλλέγονται από το Τμήμα Ιατρικής Πληροφόρησης έχουν μεταφερθεί μέσα στα καθιερωμένα χρονικά περιθώρια στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης. Επιπρόσθετα, η διαχείριση της εκτός ωρών εργασίας επικοινωνίας με την εταιρεία για θέματα Ιατρικής Πληροφόρησης και Φαρμακοεπαγρύπνησης μπορεί να είναι αρμοδιότητα του εν λόγω τμήματος.

Η πληροφόρηση που παρέχεται από το Τμήμα Ιατρικής Πληροφόρησης προς τους Επαγγελματίες της Υγείας και τους καταναλωτές θα πρέπει να είναι βασισμένη στις εγκεκριμένες συνταγογραφικές πληροφορίες (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για τον Χρήστη). Το προσωπικό του εν λόγω τμήματος θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένο για όλα τα τρέχοντα θέματα ασφάλειας και για τις νέες εγκεκριμένες ενημερώσεις των συνταγογραφικών πληροφοριών και να συμμετέχει σε όλες τις διαδικασίες επείγουσας ενημέρωσης των Επαγγελματιών Υγείας για θέματα ασφάλειας, όπως π.χ. την έκδοση και διανομή της επιστολής «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας».

Το προσωπικό της φαρμακοεπαγρύπνησης μπορεί να κληθεί να εκπαιδεύσει το προσωπικό του Τμήματος Ιατρικής Πληροφόρησης σε θέματα που αφορούν στο προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων. Για παράδειγμα, υπάρχουν θέματα ασφάλειας ειδικού ενδιαφέροντος τα οποία απαιτούν στοχευμένες ερωτήσεις, προκειμένου να εκμαιευτεί είτε μια αναφορά ανεπιθύμητης ενέργειας είτε η πληροφορία που ενδιαφέρει την εταιρεία. Από



## Κεφάλαιο 10


την άλλη, το προσωπικό του Τμήματος Ιατρικής Πληροφόρησης μπορεί να αναλάβει την εκπαίδευση των λοιπών τμημάτων της εταιρείας σε θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης.

### **10.3 Τμήμα Πωλήσεων και Προώθησης**

Όπως περιγράφεται στο άρθρο 93 της Ευρωπαϊκής Οδηγίας 2001/83/EC, «οι ιατρικοί επισκέπτες πρέπει να είναι επαρκώς εκπαιδευμένοι από την εταιρεία που τους απασχολεί και να έχουν ικανοποιητικές επιστημονικές γνώσεις, ώστε να παρέχουν ακριβείς και, κατά το δυνατόν, πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα που παρουσιάζουν. Κατά τη διάρκεια κάθε επίσκεψης, οι ιατρικοί επισκέπτες οφείλουν να επιδίδουν στο επισκεπτόμενο πρόσωπο ή/να έχουν στη διάθεσή του, για κάθε φάρμακο που παρουσιάζουν, τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Οι ιατρικοί επισκέπτες οφείλουν να αναφέρουν στην επιστημονική υπηρεσία όλες τις πληροφορίες που αφορούν στη χρήση των φαρμάκων τα οποία διαφημίζουν, ιδιαίτερα όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες που τους γνωστοποιούνται από τα πρόσωπα που έχουν επισκεφθεί.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι ιατρικοί επισκέπτες, καθώς και όλοι οι εργαζόμενοι στα Τμήματα Πωλήσεων και Προώθησης, λόγω της στενής και καθημερινής επαφής που έχουν με τους Επαγγελματίες Υγείας μέσω των επισκέψεών τους, αποτελούν την πρώτη γραμμή αναφοράς θεμάτων ασφάλειας προς την εταιρεία. Είναι λοιπόν απόλυτα αναγκαία η λεπτομερής εκπαίδευση των ομάδων πωλήσεων και προώθησης, ώστε να μπορούν να αναγνωρίζουν τις αναφορές Ανεπιθύμητων Ενέργειών και να ξέρουν πώς να τις χειριστούν και σε ποιο τμήμα πρέπει να απευθυνθούν.

Επιπροσθέτως, λόγω της φύσης της εργασίας των τμημάτων πωλήσεων και προώθησης, θα πρέπει να τους παρέχεται λεπτομερής εκπαίδευση και διαρκής ενημέρωση για το προφίλ ασφάλειας του προϊόντος και τυχόν αλλαγές/επείγουσες καταστάσεις προκύψουν, προκειμένου να είναι σε θέση να εκτελούν σωστά τα καθήκοντά τους. Οι ιατρικοί επισκέπτες θα πρέπει να γνωρίζουν τη διαδικασία της εταιρείας που περιγράφει τη διαχείριση των εντύπων και του υλικού προώθησης των



προϊόντων, την ενημέρωσή τους και την επιστροφή/καταστροφή των παλαιών μη ισχυουσών εκδόσεων.

Τέλος, σημαντικός είναι ο ρόλος τους και στην επείγουσα διαδικασία της αποστολής της επιστολής «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας» προς τους επαγγελματίες υγείας, αφού μπορούν να συμβουλευθούν το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης, όχι μόνο ως προς το ποιο πρέπει να είναι οι αποδέκτες της επιστολής, αλλά και ποιο είναι οι κύριοι συνταγογράφοι του προϊόντος και με ποιον τρόπο μπορεί να διευκολυνθεί η όλη διαδικασία.

## **10.4 Τμήμα Κανονιστικών Υποθέσεων**

Το Τμήμα Κανονιστικών Υποθέσεων είναι το τμήμα μέσα σε μια φαρμακευτική εταιρεία που κατέχει την πρώτη θέση ως προς το βαθμό αλληλεπίδρασης και συνεργασίας με το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης. Δεν είναι τυχαίο που σε πολλές εταιρείες το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης ανήκει στο Τμήμα Κανονιστικών Υποθέσεων. Ο λόγος έγκειται στο ότι πολλές από τις κανονιστικές διαδικασίες που αφορούν στα προϊόντα απαιτούν την εμπλοκή και των δυο τμημάτων. Παρακάτω αναλύονται ενδεικτικά κάποιες από αυτές τις διαδικασίες.

### **10.4.1 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΝΤΕΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

Όλοι οι ΚΑΚ αναμένεται να έχουν γραπτή διαδικασία για τη διαχείριση τροποποιήσεων και επειγόντων περιορισμών που αφορούν σε θέματα ασφάλειας. Η διαδικασία θα πρέπει να καλύπτει τις αρμοδιότητες τόσο του τμήματος κανονιστικών υποθέσεων, όσο και του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης. Σε περίπτωση που ο ΚΑΚ κρίνει σκόπιμο να καταθέσει στις Κανονιστικές Αρχές τροποποίηση ασφάλειας για ένα προϊόν, θα πρέπει να είναι απολύτως ξεκάθαρο ποιο είναι το υπεύθυνο τμήμα για να αναλάβει την εν λόγω διαδικασία. Επιπρόσθετα, αν το αίτημα για τροποποίηση ασφάλειας κατατεθεί από τις Κανονιστικές Αρχές προς τον ΚΑΚ, θα πρέπει ο ΚΑΚ να διαθέτει ένα μηχανισμό ενημέρωσης του Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης, έτσι ώστε να έχει επίγνωση του θέματος. Παρόμοια διαδικασία θα πρέπει να υπάρχει και για τη διαχείριση αιτημάτων για πληροφόρηση από τις Κανονιστικές Αρχές.



# Κεφάλαιο 10

## 10.4.2 ΔΕΣΜΕΥΣΕΙΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Η ύπαρξη διαδικασίας που θα διασφαλίζει ότι όλες οι μετεγκριτικές δεσμεύσεις ως προς τις Κανονιστικές Αρχές παρακολουθούνται και διεκπεραιώνονται εγκαίρως αποτελεί υποχρέωση κυρίως του Τμήματος Κανονιστικών Υποθέσεων. Μετεγκριτικές δεσμεύσεις μπορεί να είναι η κατάθεση αναφορών προόδου για τις μετεγκριτικές μελέτες παρακολούθησης ασφάλειας, καθώς επίσης και αναφορές παρακολούθησης των Σχεδίων Διαχείρισης Κινδύνου. Το προσωπικό του Τμήματος Κανονιστικών Υποθέσεων θα πρέπει να ενημερώνει το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης, γιατί μπορεί οι εν λόγω ενέργειες να επηρεάζουν άλλες διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης.


## 10.4.3. ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ (ΕΠΠΑ)

Το τμήμα Κανονιστικών Υποθέσεων παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία των Εκθέσεων Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας, μέσω της παροχής πληροφοριών που σχετίζονται με το καθεστώς εγκρίσεων του προϊόντος παγκοσμίως και τις ενέργειες σε παγκόσμια κλίμακα στις οποίες προέβη ο ΚΑΚ, έπειτα από απαίτηση των Κανονιστικών Αρχών. Επιπλέον, το Τμήμα Κανονιστικών Υποθέσεων είναι εκείνο το τμήμα που συνήθως λαμβάνει τις εκθέσεις αξιολόγησης των ΕΠΠΑ και σε περίπτωση που προκύπτουν ενέργειες από την αξιολόγηση σχετικά με το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου, θα πρέπει να γίνει ενημέρωση του τμήματος φαρμακοεπαγρύπνησης για την περαιτέρω διευθέτηση αυτών.

## 10.4.4. ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

Το Τμήμα Κανονιστικών Υποθέσεων είναι το αρμόδιο τμήμα για τη διαχείριση των εγγράφων που περιέχουν τις συνταγογραφικές πληροφορίες, συμπεριλαμβανόμενης της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) και του Φύλλου Οδηγιών για τον Χρήστη. Αλλαγές στις συνταγογραφικές πληροφορίες που αφορούν στο προφίλ ασφάλειας του προϊόντος θα πρέπει να γνωστοποιούνται στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης, προκειμένου





το εν λόγω τμήμα να έχει τις επικαιροποιημένες πληροφορίες για να αξιολογεί τις αναφορές Ανεπιθύμητων Ενεργειών ως προς το αν είναι αναμενόμενες ή όχι και κυρίως για να είναι σε θέση να δίνει έγκυρες απαντήσεις σε ερωτήματα ασφάλειας που δέχεται από επαγγελματίες υγείας και ασθενείς.

#### **10.4.5 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΓΙΑ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Είναι γνωστό ότι η Λεπτομερής Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ αποτελεί αναπόσπαστο μέρος του φακέλου που κατατίθεται στις αρχές είτε για την έκδοση Άδειας Κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος είτε για την τροποποίησή της. Υπεύθυνο τμήμα για τη σύνταξη καθώς και την επικαιροποίηση του εν λόγω εγγράφου είναι το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης. Επομένως, θα πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός συνεχούς ενημέρωσης του Τμήματος Κανονιστικών Υποθέσεων για τις τυχόν αλλαγές στο εν λόγω έγγραφο.

#### **10.5 Τμήμα Προ-Κλινικών Μελετών**

Τα δεδομένα από *in vivo* και *in vitro* πειράματα σχετικά με την τοξικολογία, τη φαρμακολογία και τη φαρμακοκινητική μπορούν να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια, είτε θετικές είτε αρνητικές, ενός φαρμακευτικού προϊόντος. Πραγματικά, τα προ-κλινικά δεδομένα μπορούν να δείξουν σήματα ασφάλειας, τα οποία απαιτούν περαιτέρω αξιολόγηση ή και ενέργειες.

Τα μη κλινικά δεδομένα μπορούν να συλλεχθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια ζωής ενός προϊόντος. Οι ειδικοί των προ-κλινικών μελετών μπορούν να συνεργαστούν (να αλληλεπιδράσουν) με τη φαρμακοεπαγρύπνηση όσον αφορά στην κατάρτιση των προδιαγραφών ασφάλειας (ως μέρος του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου-ΣΔΚ) κατά την αίτηση για άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος. Η αξιολόγηση των προ-κλινικών δεδομένων, καθώς και η χρησιμοποίησή τους, μπορεί να απαιτήσει μια ομάδα από διαφορετικές ειδικότητες, όπως προ-κλινικούς, κλινικούς ειδικούς και ειδικούς στη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Τη στιγμή της έγκρισης της αίτησης για Άδεια Κυκλοφορίας, μπορεί να εξελίσσονται μεγάλης διάρκειας μελέτες (π.χ.



## Κεφάλαιο 10

καρκινογένεσης) που όταν ολοκληρωθούν θα απαιτούν ανάλυση και ίσως και αναθεώρηση του ΣΔΚ. Και σε αυτή την περίπτωση απαιτείται η συμβολή των προ-κλινικών ειδικών για τη συσχέτιση των δεδομένων και την πιθανή επίδρασή τους στο ΣΔΚ και στις εγκεκριμένες πληροφορίες του φαρμάκου.


Πρέπει λοιπόν να υπάρχει ένας μηχανισμός που να επιτρέπει την επικοινωνία μεταξύ των προ-κλινικών ειδικών και του Ειδικευόμενου Προσώπου για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση ή του αναπληρωτή του, ώστε να ενημερώνεται ο τελευταίος για την περάτωση μελετών, τα αποτελέσματα των οποίων μπορεί να εμπλουτίσουν τα δεδομένα ασφάλειας. Πιο συγκεκριμένα, οι ΕΠΠΑ πρέπει να παρουσιάζουν τις σχετικές προ-κλινικές μελέτες, όχι μόνο αυτές που έχουν ολοκληρωθεί, αλλά και αυτές που έχουν σχεδιαστεί να γίνουν και τις εν εξελίξει.

Στην περίπτωση επίσης που ένα σήμα ασφάλειας προκύψει από προ-κλινικά δεδομένα (όπως π.χ. επιστημονικές δημοσιεύσεις που παρουσιάζουν μελέτες που δεν έγιναν από τον ΚΑΚ), οι προ-κλινικοί ειδικοί θα παίξουν σημαντικό ρόλο να κρίνουν το κατά πόσο το σήμα επηρεάζει το προφίλ κινδύνου-ασφάλειας του προϊόντος. Ακόμα και αν το σήμα ασφάλειας δεν προκύψει από προ-κλινική εργασία, η συμβολή του ειδικού αυτού είναι απαραίτητη στο να αναγνωρίσει τρόπους για να ερευνηθεί το θέμα περαιτέρω, π.χ. με συγκεκριμένα *in vitro* και *in vivo* εργαστηριακά πειράματα.

### 10.6 Τμήμα Διασφάλισης Ποιότητας

Τα φαρμακοτεχνικά παράπονα και άλλες πληροφορίες που λαμβάνει ο ΚΑΚ σχετικά με πιθανά ελαττωματικά φάρμακα μπορούν επίσης να σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, αναφορές που έρχονται στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης μπορούν να προσδιορίζουν φαρμακοτεχνικό ελάττωμα, όπως π.χ. αναφορές έλλειψης αποτελεσματικότητας. Είναι λοιπόν απαραίτητο να υπάρχει ένας μηχανισμός που να ανιχνεύει ανεπιθύμητες ενέργειες ως μέρος κάποιου φαρμακοτεχνικού προβλήματος και το αντίθετο, και να επιτυγχάνεται η σωστή ροή της πληροφορίας προς το κατάλληλο πρόσωπο/τμήμα.

Κατόπιν ανάλυσης ενός φαρμακοτεχνικού παραπόνου, μπορεί



να προκύψει ένα σοβαρό θέμα ασφάλειας (π.χ. να ανιχνευθεί λανθασμένη ποσότητα του δραστικού συστατικού) και να πρέπει να ληφθούν άμεσα δραστικά μέτρα. Μία ομάδα που θα απαρτίζεται από μέλη διαφόρων ειδικοτήτων, με απαραίτητη τη συμμετοχή των Τμημάτων Φαρμακοεπαγρύπνησης και Διασφάλισης Ποιότητας, θα αξιολογήσει την κατάσταση και θα αποφασίσει τις περαιτέρω δράσεις. Η ανάκληση του προϊόντος σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να κριθεί απαραίτητη, όπως και η συμμετοχή ή/και η ενημέρωση του Ειδικευμένου Προσώπου για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση.

## **10.7 Νομικό Τμήμα**

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των Τμημάτων Φαρμακοεπαγρύπνησης και Νομικού σχετικά με τα συμβόλαια και τις συμφωνίες παρουσιάζονται σε επόμενο κεφάλαιο.

Η συνεργασία των δύο τμημάτων έγκειται επίσης και σε περιπτώσεις που ο ΚΑΚ λάβει παράπονα ή/και αιτήματα αποζημίωσης από καταναλωτές για ανεπιθύμητες ενέργειες που τους συνέβησαν. Αυτές οι πληροφορίες πρέπει να φτάνουν στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης για αξιολόγηση και περαιτέρω διεργασία. Τα δύο τμήματα μπορούν επίσης να συνεργαστούν και σε περιπτώσεις απόσυρσης φαρμάκου, οι οποίες ίσως οδηγήσουν σε νομικές διώξεις κατά του ΚΑΚ.

## **10.8 Τμήμα Ανθρωπίνων Πόρων/Εκπαίδευσης**

Θέματα για τα οποία χρειάζεται η συνεργασία της φαρμακοεπαγρύπνησης με το τμήμα προσωπικού ή/και με το τμήμα εκπαίδευσης είναι:

■ Να παρέχουν ενημερωμένες καταστάσεις προσωπικού για τον προγραμματισμό εκπαιδεύσεων ή την επιλογή κατάλληλων προσώπων για συζήτηση συγκεκριμένων θεμάτων (π.χ. τοξικολόγοι για να συζητήσουν προ-κλινικά δεδομένα).

■ Να διαθέτουν σύστημα αρχειοθέτησης των περιγραφών θέσεων εργασίας, των βιογραφικών (συμπεριλαμβανομένων και πτυχίων ανώτερης/ανώτατης εκπαίδευσης για την επιβεβαίωση των τυπικών προσόντων) και των προσωπικών αρχείων εκπαίδευσης.

## Κεφάλαιο 10

- Να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το σύστημα εκπαίδευσης της εταιρείας και/ή το σύστημα εκπαίδευσης για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.
- Να παρέχουν οργανογράμματα για εισαγωγή στη Λεπτομερή Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ.
- Να συζητούν με το Ειδικευμένο Πρόσωπο για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση για το εάν κάποια πρόσωπα είναι ικανά να αναλάβουν κάποια από τα καθήκοντά του. Η ανάθεση των καθηκόντων στα πρόσωπα αυτά πρέπει να φαίνεται ξεκάθαρα και στις αντίστοιχες περιγραφές θέσεων εργασίας τους.
- Να συζητούν τα εκπαιδευτικά προγράμματα για το προσωπικό της φαρμακοεπαγρύπνησης.


### 10.9 Ανώτατη Διοίκηση

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης και της ανώτατης διοίκησης είναι πολύ σημαντική για διάφορα θέματα, όπως για:

- να διορίσει επίσημα το Ειδικευμένο Πρόσωπο για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση.
- να προωθή την ευαισθητοποίηση και την κατανόηση των υποχρεώσεων του ΚΑΚ απέναντι στη φαρμακοεπαγρύπνηση και να εξασφαλίζει την υποστήριξη του ΚΑΚ απέναντι στο Ειδικευμένο Πρόσωπο για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση.
- να συνεργάζεται με το προσωπικό φαρμακοεπαγρύπνησης στην περίπτωση που προκύψει κάποιο σοβαρό θέμα ασφάλειας που μπορεί να απαιτήσει περαιτέρω δράση, όπως ανάκληση, αναστολή της άδειας ή απόσυρση του προϊόντος.
- να συζητάει θέματα χρηματοδότησης του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης.

### 10.10 Τμήμα Πληροφορικής

Είναι αναπόφευκτο το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως και κάθε άλλο τμήμα της εταιρείας, να αλληλεπιδρά με το Τμήμα Πληροφορικής. Το πόσο εκτενής θα είναι η αλληλεπίδραση αυτή εξαρτάται από τις ηλεκτρονικές εφαρμογές που διαθέτει το τμήμα, όπως π.χ. η βάση δεδομένων που χρησιμοποιεί.



Το σημαντικό στοιχείο που πρέπει να διευθετηθεί ανάμεσα στα δύο τμήματα είναι η πρόσβαση στα δεδομένα ασφάλειας. Το Τμήμα Πληροφορικής είναι αυτό που μπορεί να περιορίσει την πρόσβαση και να την επιτρέψει σε συγκεκριμένους υπαλλήλους. Το θέμα της πρόσβασης είναι πολύ σημαντικό και σε περίπτωση πρόσβασης μέσω φορητού υπολογιστή ως απομακρυσμένου χρήστη. Σε αυτή την περίπτωση, το Τμήμα Πληροφορικής πρέπει να διασφαλίσει ένα «προσωπικό δίκτυο», το οποίο θα είναι εξίσου ασφαλές με το κοινό δίκτυο, ώστε να προστατεύονται τα δεδομένα της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Ακόμη, ο ΚΑΚ πρέπει να έχει ένα Σχέδιο Επιχειρησιακής Συνέχειας σε περίπτωση μιας σοβαρής διακοπής των συστημάτων πληροφορικής. Το προσωπικό της φαρμακοεπαγρύπνησης πρέπει να γνωρίζει τις διαδικασίες του εν λόγω Σχεδίου, ώστε να διασφαλιστεί ότι τα αιτήματα για πληροφορίες ασφάλειας, η κατάθεση πληροφοριών ασφάλειας στις Κανονιστικές Αρχές και η ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας γίνονται μέσα στα επιτρεπτά χρονικά όρια. Στο προσωπικό φαρμακοεπαγρύπνησης πρέπει να παρέχονται τα κατάλληλα μέσα, ώστε σε περίπτωση καταστροφής να μπορούν να συνεχίσουν την εργασία τους.

Στις περιπτώσεις που υπάρχει αντίστοιχη βάση δεδομένων, η αλληλεπίδραση με το Τμήμα Πληροφορικής είναι μεγαλύτερη. Κάποιες εταιρείες δημιουργούν δικές τους βάσεις, ενώ άλλες προμηθεύονται εμπορικές βάσεις. Στην τελευταία περίπτωση, το Τμήμα Πληροφορικής πρέπει να συμμετάσχει στην επιλογή του προμηθευτή και να κάνει έλεγχο και επικύρωση των λειτουργιών του συστήματος. Επίσης, το Τμήμα Πληροφορικής μπορεί να έχει ένα συμβουλευτικό ρόλο στην ηλεκτρονική υποβολή ατομικών περιστατικών, ακόμα και όταν δεν υπάρχει βάση δεδομένων (π.χ. με web εργαλείο).





# Κεφάλαιο 11

## Συμβάσεις και Συμφωνίες

### 11.1 Γενικές αρχές για τις συμβάσεις και τις συμφωνίες

Στο παρόν κεφάλαιο αναπτύσσεται η δυνατότητα εξωτερικών συνεργασιών του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) βάσει συμφωνιών με τρίτους, για την εκπλήρωση υποχρεώσεων για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Ο ΚΑΚ πρέπει να έχει σε ισχύ επίσημες συμβάσεις σε όλες τις παρακάτω περιπτώσεις:

- Εξωτερική ανάθεση των δραστηριοτήτων της φαρμακοεπαγρύπνησης και χρήση εταιρειών παροχής υπηρεσιών για τις δραστηριότητες της φαρμακοεπαγρύπνησης.
- Χρήση εξωτερικών διανομέων και παρασκευαστών.
- Συμφωνία για την από κοινού εμπορία/διάθεση στην αγορά προϊόντων.
- Συμφωνία για την από κοινού αδειοδότηση προϊόντων, συν-προώθηση προϊόντων.

Ένας ΚΑΚ χρειάζεται να έχει πρόσβαση σε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας για τα προϊόντα του, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που προέρχονται από τα τρίτα μέρη, προκειμένου να παρακολουθεί την ασφάλεια των προϊόντων του και να διασφαλίζει τη δυνατότητα λήψης κατάλληλων μέτρων σε περίπτωση ανάγκης. Λεπτομερείς συμβάσεις ή συμφωνίες επιτρέπουν στον ΚΑΚ να καθορίσει με ακρίβεια ποια δεδομένα και πώς πρέπει να διαβιβάζονται ή τις διαδικασίες σύγκρισης των δεδομένων που ανταλλάσσονται και τα χρονικά περιθώρια για τη μεταφορά τους. Οι συμβάσεις ή οι συμφωνίες πρέπει επίσης να περιγράφουν τις πληροφορίες που ο ΚΑΚ θα μοιραστεί με τα άλλα συμβαλλόμενα μέρη, προκειμένου τα συμβαλλόμενα μέρη να μπορέσουν να φέρουν εις πέρας το έργο που τους έχει ανατεθεί.

Το νομικό τμήμα ή/και ο νομικός αντιπρόσωπος του ΚΑΚ

# Κεφάλαιο 11

σχεδόν σίγουρα θα αναμιχθούν με όλες τις συμβάσεις και τις συμφωνίες μεταξύ του ΚΑΚ και των εξωτερικών εταιρειών (π.χ. παρασκευαστές, διανομείς, συμβεβλημένοι ερευνητικοί οργανισμοί, εξωτερικοί σύμβουλοι). Το νομικό τμήμα πρέπει να είναι ενήμερο για την ανάγκη να διασφαλιστεί η επάρκεια των διατάξεων για τη φαρμακοεπαγρύπνηση. Για να διασφαλιστεί ότι όταν συντάσσεται μια νέα συμφωνία οι απαιτήσεις της φαρμακοεπαγρύπνησης καλύπτονται επαρκώς στις νέες συμβάσεις, το νομικό τμήμα θα πρέπει να ζητήσει τη συμβολή του τμήματος φαρμακοεπαγρύπνησης για να αξιολογήσει τι θα πρέπει να συμπεριληφθεί στο συμβόλαιο. Εναλλακτικά, ο ΚΑΚ μπορεί να αναπτύξει πρότυπα κείμενα για κάθε τύπο συμφωνίας, ενώ το τελικό κείμενο της συμφωνίας θα πρέπει να ελεγχθεί από τον υπεύθυνο φαρμακοεπαγρύπνησης.

## 11.1.1 ΘΕΜΑΤΑ ΠΡΟΣ ΕΞΕΤΑΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΣΥΜΒΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΕΣ

Ανεξάρτητα από το είδος της σύμβασης ή της συμφωνίας, ο ΚΑΚ πρέπει να εξετάσει τα ακόλουθα:

- Υπάρχουν επίσημες συμβάσεις και συμφωνίες, όπου απαιτείται;
- Έχουν οι συμβάσεις υπογραφή και ημερομηνία από όλα τα συμβαλλόμενα μέρη;
- Οι συμβάσεις και οι συμφωνίες επανεξετάζονται περιοδικά και υπάρχει μηχανισμός για την επικαιροποίησή τους;
- Ποιος είναι αρμόδιος για τη διατήρηση, την τακτική επανεξέταση και την επικαιροποίηση;
- Οι συμβάσεις βασίζονται στις τρέχουσες νομοθετικές απαιτήσεις και οδηγίες;
- Υπάρχει διαδικασία για την επανεξέταση και επικαιροποίηση των συμβολαίων και των συμφωνιών, σε περίπτωση σημαντικής αλλαγής στη νομοθεσία;
- Λαμβάνουν υπόψη οι συμβάσεις την τρέχουσα πρακτική;
- Υπάρχει καταγεγραμμένη διαδικασία για τη δημιουργία και τη διατήρηση όλων των συμβάσεων και των συμφωνιών, που να διευκρινίζει ότι στα συμβόλαια πρέπει να συμπεριλαμβάνονται όροι για τις υποχρεώσεις φαρμακοεπαγρύπνησης;





## 11.2 Εξωτερική ανάθεση των δραστηριοτήτων της φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο ΚΑΚ μπορεί να αναθέσει μέρος ή το σύνολο των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης σε τρίτα μέρη, τα οποία μπορεί να είναι μεγάλοι συμβεβλημένοι ερευνητικοί οργανισμοί ή μικρές εταιρείες παροχής υπηρεσιών. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο ΚΑΚ διατηρεί τη νομική ευθύνη για τη φαρμακοεπαγρύπνηση, ακόμα κι αν οι δραστηριότητες ανατίθενται σε τρίτους. Ο ΚΑΚ πρέπει, επομένως, να έχει την επαρκή επίβλεψη των δραστηριοτήτων του συμβαλλόμενου, π.χ. μέσω των αναφορών από τους εσωτερικούς ελέγχους ποιότητας ή μέσω των τακτικών συναντήσεων.

Μερικά παραδείγματα δραστηριοτήτων που θα μπορούσαν να ανατεθούν είναι:

- Ο ρόλος του Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης
- Η διαχείριση της ασφάλειας στο πλαίσιο μιας κλινικής μελέτης, συμπεριλαμβανομένης της συλλογής και επεξεργασίας Σοβαρών Ανεπιθύμητων Συμβάντων
- Η συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, η υποβολή εσπευσμένων αναφορών στις ρυθμιστικές αρχές (σε έντυπη ή ηλεκτρονική μορφή)
- Η επισκόπηση της ιατρικής βιβλιογραφίας
- Η υπηρεσία ιατρικής πληροφόρησης
- Η προετοιμασία των Εκθέσεων Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας
- Η προετοιμασία των Ετήσιων Εκθέσεων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών
- Η ιατρική αξιολόγηση θεμάτων φαρμακοεπαγρύπνησης
- Η ανίχνευση σήματος και η ανάλυση τάσης
- Οι εσωτερικοί έλεγχοι του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης
- Ο συντονισμός των μετ-εγκριτικών υποχρεώσεων (π.χ. διαχείριση των μητρώων που επιχορηγούνται από τον ΚΑΚ).

Ο ΚΑΚ μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει ένα τρίτο μέρος για να του παρέχει μια υπηρεσία που μπορεί να μην αποτελεί μια συγκεκριμένη δραστηριότητα φαρμακοεπαγρύπνησης, αλλά παρόλα αυτά μπορεί να αποτελεί μέρος του συστήματος

# Κεφάλαιο 11

φαρμακοεπαγρύπνησης. Αυτές οι υπηρεσίες μπορεί να περιλαμβάνουν μεταξύ των άλλων:


- Παροχή και υποστήριξη των αυτοματοποιημένων βάσεων δεδομένων.
- Αρχαιοθέτηση δεδομένων.

## 11.2.1 ΘΕΜΑΤΑ ΠΡΟΣ ΕΞΕΤΑΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΕΣ ΑΝΑΘΕΣΗΣ

Όταν εκχωρείται ο ρόλος του Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης, η σύμβαση πρέπει να αναφέρει ακριβώς ποιες δραστηριότητες θα εκτελεί ο Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης, να περιγράφει τις πληροφορίες που θα του παρέχονται και πώς θα έχει την επίβλεψη του συστήματος. Η σύμβαση πρέπει επίσης να περιγράφει λεπτομερώς ότι ο Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης θα είναι διαθέσιμος στον ΚΑΚ 24 ώρες το εικοσιτετράωρο και να περιγράφει τις διαδικασίες αντικατάστασής του, όπως αυτές θα ισχύουν κατά τη διάρκεια των περιόδων που δεν θα είναι διαθέσιμος, όπως η περίοδος των διακοπών.

Εάν χρησιμοποιούνται εξωτερικοί σύμβουλοι για την ιατρική αξιολόγηση των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, η σύμβαση πρέπει να περιγράφει ποια καθήκοντα θα εκτελούν, όπως π.χ. την αξιολόγηση της σοβαρότητας και της αιτιότητας, την επισκόπηση των Εκθέσεων Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) και των Ετήσιων Εκθέσεων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών. Συνιστάται η διαθεσιμότητα του συμβούλου να καθορίζεται με σαφήνεια στη σύμβαση.

Όταν ένας ΚΑΚ χρησιμοποιεί μια βάση δεδομένων που του παρέχεται από ένα τρίτο μέρος, πρέπει να υπάρχει σύμβαση με το τρίτο μέρος. Μια συμφωνία επιπέδου υπηρεσιών μπορεί επίσης να πρέπει να συνταχθεί ως τμήμα της σύμβασης, η οποία να περιγράφει την αποκατάσταση σε περίπτωση καταστροφής και να καθορίζονται οι εφεδρικές διαδικασίες, όταν το σύστημα δεν είναι διαθέσιμο. Η συμφωνία επιπέδου υπηρεσιών μπορεί επίσης να καθορίζει τι θα συμβεί, π.χ. εάν η ηλεκτρονική υποβολή μιας αναφοράς ασφάλειας ατομικού



περιστατικού δεν είναι δυνατή ή ποιος έχει την ευθύνη της εκπαίδευσης για το πώς χρησιμοποιείται η βάση δεδομένων. Επίσης η σύμβαση θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει ζητήματα σχετικά με την προστασία των προσωπικών και ευαίσθητων δεδομένων.

Εάν ένα τρίτο μέρος χρησιμοποιείται για την αρχειοθέτηση των δεδομένων της φαρμακοεπαγρύπνησης, τότε η σύμβαση πρέπει να περιλαμβάνει, ως ελάχιστες απαιτούμενες πληροφορίες, την περίοδο διατήρησης των αρχείων, τις συνθήκες αποθήκευσης, την απαίτηση του ΚΑΚ να ενημερώνεται εκ των προτέρων για τη μεταφορά των εγγράφων του σε άλλες εγκαταστάσεις, καθώς και για τις ρυθμίσεις ανάκτησης και ελέγχου της πρόσβασης στα δεδομένα.

Εάν ένα τρίτο μέρος χρησιμοποιείται για να παρέχει υπηρεσίες ιατρικής πληροφόρησης, η σύμβαση πρέπει να περιγράφει το μηχανισμό προώθησης των ερωτημάτων που σχετίζονται με ανεπιθύμητα συμβάντα στον ΚΑΚ. Ακόμη στη σύμβαση πρέπει να αναφέρεται ποιες πληροφορίες θα παρέχει ο ΚΑΚ στον ανάδοχο για να υποστηρίξει τις δραστηριότητές του. Πρέπει επίσης να συμπεριληφθεί το ωράριο λειτουργίας της υπηρεσίας ιατρικών πληροφοριών και τα προϊόντα που θα συμπεριλαμβάνει.

Όταν γίνεται ανάθεση της βιβλιογραφικής επισκόπησης, η σύμβαση πρέπει να αναφέρει όλες τις δραστικές ουσίες, για τις οποίες ο ανάδοχος θα είναι υπεύθυνος για τη βιβλιογραφική επισκόπηση, τους όρους αναζήτησης που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν, καθώς και τις διαδικασίες διαχείρισης των αποτελεσμάτων της αναζήτησης.

Όταν γίνεται ανάθεση της παραγωγής των ΕΠΠΑ, το συμβόλαιο πρέπει να αναφέρει κατ' ελάχιστο πότε και τι πληροφορίες θα ανταλλάσσονται για να πραγματοποιηθεί αυτή η δραστηριότητα (π.χ. όλα τα μη σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, που λαμβάνονται μέσα στη χρονική περίοδο που καλύπτει η ΕΠΠΑ, πρέπει να ανταλλάσσονται έγκαιρα για να συμπεριληφθούν στην ΕΠΠΑ), τον έλεγχο ποιότητας και τις διαδικασίες πιστοποίησης

# Κεφάλαιο 11

που θα εφαρμοστούν, καθώς και τη διαδικασία ελέγχου έγκρισης.

Όταν γίνεται ανάθεση της ανίχνευσης σήματος, η σύμβαση θα μπορούσε να προσδιορίσει τι στοιχεία θα εισάγονται στη διαδικασία ανίχνευσης σήματος, το σύστημα που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί και πώς και πότε τα αποτελέσματα θα στέλνονται στον ΚΑΚ.


## 11.3 Τρίτα μέρη ως διανομείς και παρασκευαστές

Ο ΚΑΚ μπορεί να χρησιμοποιήσει ένα τρίτο μέρος για να παρασκευάσει και να διανείμει τα προϊόντα του. Είναι πιθανό το όνομα του διανομέα και/ή των παρασκευαστών να περιλαμβάνεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης του προϊόντος ή στην εξωτερική συσκευασία. Επομένως, ένας Επαγγελματίας Υγείας ή ένας καταναλωτής μπορεί να επικοινωνήσει με τον παρασκευαστή ή το διανομέα για να θέσει ένα ερώτημα ιατρικού περιεχομένου ή να αναφέρει μια ανεπιθύμητη ενέργεια ή ένα παράπονο για την ποιότητα του προϊόντος.

Ένα συνηθισμένο εύρημα στις επιθεωρήσεις φαρμακοεπαγρύπνησης είναι η έλλειψη όρων στα συμβόλαια για την παρασκευή ή τη διανομή, που να αφορούν στην ανταλλαγή ερωτημάτων ιατρικού περιεχομένου, δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης ή παραπόνων για την ποιότητα του προϊόντος. Οι συμβάσεις και οι συμφωνίες πρέπει να περιλαμβάνουν όλα τα προϊόντα που το τρίτο μέρος παρασκευάζει ή διανέμει.

## 11.4 Από κοινού εμπορία/διάθεση στην αγορά, από κοινού αδειοδότηση, συμπρώθηση προϊόντων

Συμφωνίες για την από κοινού εμπορία/διάθεση στην αγορά, για την από κοινού αδειοδότηση και συν-πρώθηση προϊόντων, είναι συχνές στη φαρμακευτική βιομηχανία και επιτρέπουν στις επιχειρήσεις να μοιράζονται τους πόρους και τη γνώση. Όταν οι επιχειρήσεις συμφωνούν στην από κοινού εμπορία/διάθεση στην αγορά ή στην από κοινού αδειοδότηση ή στη συμπρώθηση των προϊόντων τους, οι αντίστοιχες συμβάσεις πρέπει να καθορίζουν



ποιο συμβαλλόμενο μέρος είναι αρμόδιο για την πραγματοποίηση συγκεκριμένων διαδικασιών και ενεργειών φαρμακοεπαγρύπνησης. Δεδομένου ότι αυτοί οι τύποι συμφωνιών μπορεί να είναι σύνθετοι, ο Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να αναμειχθεί στη διαδικασία. Όπου υπάρχουν αυτοί οι τύποι συμβάσεων, πρέπει να περιλαμβάνουν και όρους για την ανταλλαγή δεδομένων ασφάλειας για το κάθε προϊόν και/ή την εταιρεία.

Μια συνοπτική περιγραφή των συμφωνιών που είναι σε ισχύ για την από κοινού εμπορία/διάθεση στην αγορά και τη φαρμακοεπαγρύπνηση πρέπει να αναφέρεται στη Λεπτομερή Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης.

Οι συμφωνίες για την από κοινού εμπορία/διάθεση στην αγορά και για την από κοινού αδειοδότηση, για τα προϊόντα που είναι εγκεκριμένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση, πρέπει να είναι καταγεγραμμένες και να είναι ξεκάθαρος ο καταμερισμός των αρμοδιοτήτων μεταξύ των συμβαλλόμενων μερών.

#### **11.4.1 ΘΕΜΑΤΑ ΠΡΟΣ ΕΞΕΤΑΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟ ΚΟΙΝΟΥ ΕΜΠΟΡΙΑ/ΔΙΑΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ, ΣΥΜΦΩΝΙΕΣ ΑΠΟ ΚΟΙΝΟΥ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗΣ, ΣΥΜΦΩΝΙΕΣ ΣΥΜΠΡΟΩΘΗΣΗΣ**

Τα παρακάτω πρέπει να ληφθούν υπόψη στις συμφωνίες συνεργασίας:

- Ορισμοί
- Μηχανισμός για την ανταλλαγή πληροφοριών ασφάλειας και τη συχνότητα σύγκρισης των δεδομένων ασφάλειας που διατηρούν στα αρχεία τους τα συμβαλλόμενα μέρη
- Διατήρηση της παγκόσμιας βάσης δεδομένων ασφάλειας
- Υπευθυνότητα για συγκεκριμένες δραστηριότητες, όπως:
  - Υποβολή αρχικών αναφορών και συμπληρωματικών αναφορών παρακολούθησης ατομικών περιστατικών ασφάλειας
  - Παραγωγή ΕΠΠΑ
  - Χειρισμός των παραπόνων για την ποιότητα των προϊόντων, αναφορές για έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λανθασμένη χορήγηση, κατάχρηση, έλλειψη αποτελεσματικότητας, λανθασμένη φαρμακευτική αγωγή και υπερδοσολογία φαρμάκων

# Κεφάλαιο 11


- Επισκόπηση βιβλιογραφίας
- Ανίχνευση σήματος ή/και ανάλυση τάσης
- Θέματα σχετικά με τη σήμανση των προϊόντων
- Χειρισμός θεμάτων περιορισμού ασφάλειας κατεπείγοντος χαρακτήρα
- Διαχείριση σε περίπτωση ανάκλησης προϊόντος
- Διάρκεια διατήρησης των αρχείων φαρμακοεπαγρύπνησης
- Ευθύνη για την απάντηση σε ερωτήματα από τις κανονιστικές αρχές
- Συχνότητα και θεματολογία των αμοιβαίων εσωτερικών ελέγχων
- Συχνότητα των συναντήσεων μεταξύ των συμβαλλόμενων μερών
- Καθορισμός των βασικών ατόμων επικοινωνίας για κάθε συμβαλλόμενο μέρος
- Λήξη και αναθεωρήσεις της σύμβασης

Εάν μια επιχείρηση έχει την αποκλειστική ευθύνη για την εκπλήρωση των απαιτήσεων υποβολής αναφορών στις Κανονιστικές Αρχές, σε μια ή περισσότερες χώρες, η σύμβαση ή η συμφωνία θα πρέπει να διευκρινίσει ακριβώς πώς μια ΑΕ που λαμβάνεται από την άλλη εταιρεία θα πρέπει να προωθείται. Η έλλειψη επαρκών διευκρινίσεων στις συμβάσεις ενδεχομένως μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις για αναφορά προς τις αρχές, π.χ. σε περίπτωση που κανένα συμβαλλόμενο μέρος δεν υποβάλλει Αναφορές Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών ή ΕΠΠΑ, ή σε περίπτωση διπλών αναφορών όταν και τα δύο τα συμβαλλόμενα μέρη κάνουν τις ίδιες υποβολές.

## **11.5 Άλλοι Τύποι συμβάσεων και συμφωνιών**

### **11.5.1 ΣΥΜΦΩΝΙΕΣ ΜΕ ΤΙΣ ΤΟΠΙΚΕΣ ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ**

Αποτελεί κοινή πρακτική στη φαρμακευτική βιομηχανία ορισμένες διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης να είναι κεντρικές και να πραγματοποιούνται σε ένα ή περισσότερα κέντρα, όπως η επεξεργασία των αναφορών ή η παραγωγή των ΕΠΠΑ. Σε αυτή την περίπτωση, οι τοπικές εταιρείες συνήθως έχουν την ευθύνη



της συλλογής των τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών και στη συνέχεια προωθούν τις ΑΕ στην ομάδα φαρμακοεπαγρύπνησης στα κεντρικά της εταιρείας. Τα τοπικά γραφεία των χωρών μπορούν επίσης να διατηρούν την ευθύνη για την εσπευσμένη υποβολή αναφορών στις τοπικές Κανονιστικές Αρχές. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μπορεί να είναι χρήσιμο να υπάρχουν συμφωνίες μεταξύ των κεντρικών και των τοπικών εταιρειών που να καθορίζουν τις ευθύνες κάθε συμβαλλόμενου μέρους. Εάν μια επίσημη συμφωνία δεν θεωρείται κατάλληλη για αυτή την περίπτωση, τότε οι ευθύνες αυτές μπορούν να καταγραφούν με τη μορφή μιας διαδικασίας. Όπως προηγουμένως αναφέρθηκε, ο ΚΑΚ πρέπει να έχει σε ισχύ ένα σύστημα που να εξασφαλίζει ότι αυτές οι συμφωνίες επικαιροποιούνται και βασίζονται στην ισχύουσα νομοθεσία και τα εσωτερικά πρότυπα για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

#### **11.5.2 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΜΙΑΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Μια άδεια κυκλοφορίας μπορεί να μεταφερθεί από έναν ΚΑΚ σε μια άλλη φαρμακευτική εταιρεία. Κατά τη διάρκεια της μεταφοράς της άδειας κυκλοφορίας, μπορεί να είναι χρήσιμο για τις εταιρείες να έρθουν σε συμφωνία σε ό,τι αφορά στην ανταλλαγή των πληροφοριών για τη φαρμακοεπαγρύπνηση. Έτσι θα μπορούν να ανταλλάξουν πληροφορίες με τη μορφή π.χ. των ΕΠΠΑ, των ατομικών περιστατικών, κ.λπ., εξασφαλίζοντας ότι πολύτιμες πληροφορίες για την ασφάλεια του προϊόντος δεν θα απολεσθούν και επιπροσθέτως ο νέος ΚΑΚ συνεχίζει τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, έχοντας εμπειριστατωμένη ενημέρωση για τα θέματα ασφάλειας.





# Κεφάλαιο 12

## Ορολογία - Συντομεύσεις

**Πίνακας 1**

<b>Ελληνική Ορολογία</b>	<b>Αγγλική Ορολογία</b>
Αναλογικός Ρυθμός Αναφορών	Proportional Reporting Ratio (PRR)
Αναφορά Ασφάλειας Ατομικού Περιστατικού	Individual Case Safety Report (ICSR)
Αναφορά που Συνοψίζει τα Δεδομένα Ασφάλειας της συνολικής περιόδου	Bridging Summary Report
Ανεπιθύμητη Ενέργεια (ΑΕ)	Adverse Reaction (ADR)
Ανεπιθύμητο Συμβάν (ΑΣ)	Adverse Event (AE)
Ανίχνευση σήματος	Signal detection
Αποκεντρωμένη Διαδικασία	Decentralized Procedure (DCP)
Απροσδόκητη Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Unexpected Adverse Reaction
Αρχική Αναφορά	Initial Report
Αυθόρμητη Αναφορά	Spontaneous Report
Βέβαιη, Πιθανή, Ενδεχόμενη ή Αμφίβολη (αιτιολογική συσχέτιση με το φάρμακο)	Definite, Probable, Possible or Unlikely/Remote (causal relationship with drug)
Γενόσημα (Αντίγραφα ή Ουσιωδώς όμοια φάρμακα)	Generics
Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης	Mutual Recognition Procedure (MRP)
Διεθνής Γενέθλιος Ημερομηνία	International Birth Date
Διεθνής Κοινόχρηστη Ονομασία	International Nonproprietary Name (INN)
Διεύθυνση Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (ΗΠΑ)	Food and Drug Administration (FDA)
Δραστική ουσία	Active ingredient
Εγχειρίδιο του Ερευνητή	Investigator Brochure
Εθνική Διαδικασία	National Procedure
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ)	National Organization for Medicines (EOF)
Εικονικό φάρμακο	Placebo
Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ)	Periodic Safety Update Report (PSUR)
Εναρμονισμένες Ευρωπαϊκές Γενέθλιες Ημερομηνίες	EU Harmonized Birth Date (EU HBD)
Εναρμονισμένη περιοδικότητα των ΕΠΠΑ Έντυπο CIOMS	PSUR harmonization CIOMS I form
Εξαμηνιαία Έκθεση Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών	Semi-annual SUSAR Report
Εξόρυξη δεδομένων	Data mining
Επείγων περιορισμός ασφάλειας	Urgent safety restrictions
Επίσκεψη ολοκλήρωσης (της μελέτης)	Close-out visit
Επιστολή «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας»	Direct Health Care Professional Communication Letter (DHPC letter)
Επιτροπή για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν	Investigational Medicinal Product (IMP)
Ερωτήματα Ιατρικών Πληροφοριών	Medical Information Enquiries
Εσπευσμένη αναφορά	Expedited reporting
Εταιρικές πληροφορίες ασφάλειας	Company Core Safety Information (CCSI)
Εταιρικές πληροφορίες ασφάλειας κατά την περίοδο ανάπτυξης του φαρμάκου	Developmental Core Safety Information (DCSI)/ Developmental Core Data Sheet (DCDS)
Ετήσια Έκθεση Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών	Annual Safety Report (ASR)
Ευρωπαϊκή Γενέθλιος Ημερομηνία	European Birth Date
Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων	European Medicines Agency (EMA)
Ήπιο, Μέτριο, Έντονο [ΒΑΡΥΤΗΤΑ του Ανεπιθύμητου Συμβάντος (με την έννοια της έντασης)]	Mild, Moderate, Severe (severity of Adverse Event)
Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικά Θέματα	Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)
Ιατροτεχνολογικά Προϊόντα	Medical Devices
Καθυστερημένης εκδήλωσης Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Delayed-onset Adverse Reaction
Καταληκτική Ημερομηνία της έκθεσης	Data Lock Point (DLP)
Καταληκτική Ημερομηνία της μελέτης	Study Completion
Κατάλογος	Line listing
Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ)	Marketing Authorization Holder (MAH)
Κεντρική Βάση Δεδομένων Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων	EudraVigilance
Κεντρική Διαδικασία	Centralized Procedure
Κλινική Δοκιμή	Clinical Trial
Κλινική Μελέτη	Clinical Study
Λανθασμένη φαρμακευτική αγωγή	Medication error

# Κεφάλαιο 12

**Πίνακας 1**

<b>Ελληνική Ορολογία</b>	<b>Αγγλική Ορολογία</b>
Λεξικό Φαρμακευτικών Προϊόντων (της κεντρικής Βάσης Δεδομένων EudraVigilance)	EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (EVMPD)
Λεπτομερής Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης	Detailed Description of Pharmacovigilance System (DDPS)
Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Case-control study
Μελέτη κοορτής	Cohort study
Μελέτη Παρατήρησης	Observational study
Μελέτη Φαρμακοεπιδημιολογίας	Pharmacoepidemiology study
Μετ-εγκριτικά	Post-authorization
Μετ-εγκριτικές Μελέτες Ασφάλειας	Post-Authorization Safety Studies (PASS)
Μη ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα	Non-Investigational Medicinal Products (NIMP)
Μη-οργανωμένες Αναφορές	Unsolicited Reports
Μη-παρεμβατική Κλινική Μελέτη	Non-Interventional Clinical Study
Μητρώο Νόσου	Disease Registry
Μονογραφία προϊόντος	Product Monograph
Ονομαστική χορήγηση	Name patient use
Οργανωμένες Αναφορές (αναφορές από οργανωμένα συστήματα δεδομένων)	Solicited Reports
Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ)	World Health Organization (WHO)
Παραπομπές για Πληροφορίες Ασφάλειας	Reference Safety Information (RSI)
Παράπονα για την ποιότητα του προϊόντος (παράπονα ποιότητας)	Product Complaints (or Product Technical Complaints)
Παρεμβατική Κλινική Δοκιμή	Interventional Clinical Trial
Παρενέργεια	Side Effect
Παρηγορητική χορήγηση	Compassionate use
Περιγραφή περιστατικού	Case narrative
Περίληψη επιστημονικού άρθρου	Abstract
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος	Summary of Product Characteristics (SPC or SmPC)
Πλαστό φάρμακο	Counterfeit Medicine
Προσδοκώμενη Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Expected Adverse Reaction
Πρόσθετη αναφορά ΕΠΠΑ	PSUR addendum report
Ρυθμιστική Αρχή Φαρμάκων και Υγειονομικών προϊόντων (Ηνωμένο Βασίλειο)	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)
Συγκεντρωτικοί πίνακες	Summary tabulation
Συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή	Concomitant medication
Συμβεβλημένος Οργανισμός Κλινικής Έρευνας	Clinical Research Organization (or Contract Research Organization) (CRO)
Συμπληρωματική αναφορά παρακολούθησης	Follow-up report
Συν-προώθηση (ή Συμφωνία από κοινού για την προώθηση) - (ίδια εμπορική ονομασία	Co-promotion
Συμφωνία από κοινού για την αδειοδότηση	Co-licensing
Συμφωνία από κοινού για την εμπορία/ διάθεση στην αγορά - διαφορετική εμπορική ονομασία	Co-marketing
Συμφωνία βάσει συμβολαίου	Contractual Agreement
Συμφωνία επιπέδου υπηρεσιών	Service-Level Agreement (SLA)
Συνήθης Φαρμακοεπαγρύπνηση (ΦΕ)	Routine Pharmacovigilance
Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)	Risk Management Plan (RMP)
Σχέδιο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου (ΣΕΚ)	Risk Minimisation Plan (RMP)
Σχέση κινδύνου/οφέλους	Risk/benefit ratio (or risk/benefit balance)
Τμήμα Ρυθμιστικών Υποθέσεων	Regulatory Affairs Department
Τυποποιημένες Διαδικασίες Λειτουργίας	Standard Operating Procedures (SOPs)
Υπερδοσολογία, κατάχρηση, λανθασμένη χορήγηση	Overdose, abuse, misuse
Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης	Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV)
Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο	European Economic Area Qualified Person for PV (EEA QPPV)
Υποπτες Απρόσδοκτες Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs)
Υποπτη Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Suspected Adverse Reaction
Φαρμακευτικό Προϊόν	Medicinal Product
Φαρμακοεπαγρύπνηση (ΦΕ)	Pharmacovigilance (PV)
Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ) ή Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη	Information for the User (or Package Information Leaflet) (PIL)
Χορήγηση εκτός ενδείξεων	Off label use
Χορηγός	Sponsor

## Πίνακας 2

### Αγγλική Ορολογία

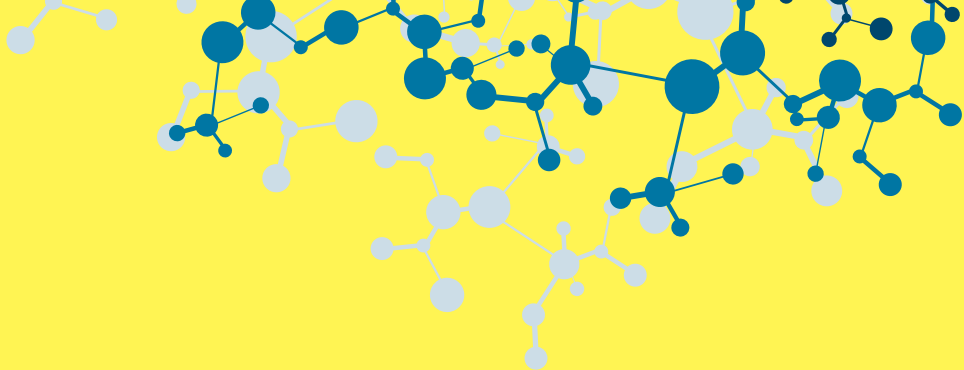
### Ελληνική Ορολογία

Abstract	Περίληψη επιστημονικού άρθρου
Active ingredient	Δραστική ουσία
Adverse Event (AE)	Ανεπιθύμητο Συμβάν (ΑΣ)
Adverse Reaction (ADR)	Ανεπιθύμητη Ενέργεια (ΑΕ)
Annual Safety Report (ASR)	Ετήσια Έκθεση Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενέργειών
Bridging Summary Report	Αναφορά που συνοψίζει τα Δεδομένα Ασφάλειας της συνολικής περιόδου
Case narrative	Περιγραφή περιστατικού
Case-control study	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων
Centralized Procedure	Κεντρική Διαδικασία
CIOMS I form	Έντυπο CIOMS
Clinical Research Organization (or Contract Research Organization) (CRO)	Συμβεβλημένος Οργανισμός Κλινικής Έρευνας
Clinical Study	Κλινική Μελέτη
Clinical Trial	Κλινική Δοκιμή
Close-out visit	Επίσκεψη ολοκλήρωσης (της μελέτης)
Cohort study	Μελέτη κοορτής
Co-licensing	Συμφωνία από κοινού για την αδειοδότηση
Co-marketing	Συμφωνία από κοινού για την εμπορία/ διάθεση στην αγορά - διαφορετική εμπορική ονομασία
Company Core Safety Information (CCSI)	Εταιρικές πληροφορίες ασφάλειας
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	Επιτροπή για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση
Compassionate use	Παρηγορητική χορήγηση
Concomitant medication	Συγχρονιζούμενη φαρμακευτική αγωγή
Contractual Agreement	Συμφωνία βάσει συμβολαίου
Co-promotion	Συν-προώθηση (ή Συμφωνία από κοινού για την προώθηση) - ίδια εμπορική ονομασία
Counterfeit Medicine	Πλαστό φάρμακο
Data Lock Point (DLP)	Καταληκτική Ημερομηνία της έκθεσης
Data mining	Εξόρυξη δεδομένων
Decentralized Procedure (DCP)	Αποκεντρωμένη Διαδικασία
Definite, Probable, Possible or Unlikely/Remote (causal relationship with drug)	Βέβαιη, Πιθανή, Ενδεχόμενη ή Αμφίβολη (αιτιολογική συσχέτιση με το φάρμακο)
Delayed-onset Adverse Reaction	Καθυστερημένης εκδήλωσης Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Disease Registry	Μητρώο Νόσου
Detailed Description of Pharmacovigilance System (DDPS)	Λεπτομερής Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης
Developmental Core Safety Information (DCSI)/Developmental Core Data Sheet (DCDS)	Εταιρικές πληροφορίες ασφάλειας κατά την περίοδο ανάπτυξης του φαρμάκου
Direct Health Care Professional Communication Letter (DHPC letter)	Επιστολή «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας»
EU Harmonized Birth Date (EU HBD)	Εναρμονισμένες Ευρωπαϊκές Γενέθλιες Ημερομηνίες
EudraVigilance	Κεντρική Βάση Δεδομένων Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων
EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (EVMPD)	Λεξικό Φαρμακευτικών Προϊόντων (της κεντρικής Βάσης Δεδομένων EudraVigilance)
European Birth Date	Ευρωπαϊκή Γενέθλιος Ημερομηνία
European Economic Area Qualified Person for PV (EEA QPPV)	Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο
European Medicines Agency (EMA)	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
Expected Adverse Reaction	Προσδοκώμενη Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Expedited reporting	Εσπευσμένη αναφορά
Follow-up report	Συμπληρωματική αναφορά παρακολούθησης
Food and Drug Administration (FDA)	Διεύθυνση Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (ΗΠΑ)
Generics	Γενόσημα (Αντίγραφα ή Ουσιωδώς όμοια φάρμακα)
Individual Case Safety Report (ICSR)	Αναφορά Ασφάλειας Ατομικού Περιστατικού
Information for the User (or Package Information Leaflet) (PIL)	Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ) ή Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη
Initial Report	Αρχική Αναφορά
International Birth Date	Διεθνής Γενέθλιος Ημερομηνία

# Κεφάλαιο 12

## Πίνακας 2

Αγγλική Ορολογία	Ελληνική Ορολογία
Interventional Clinical Trial	Παρεμβατική Κλινική Δοκιμή
International Nonproprietary Name (INN)	Διεθνής Κοινόχρηστη Ονομασία
Investigational Medicinal Product (IMP)	Ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν
Investigator Brochure	Εγχειρίδιο του Ερευνητή
Line listing	Κατάλογος
Marketing Authorization Holder (MAH)	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ)
Medical Devices	Ιατροτεχνολογικά Προϊόντα
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)	Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικά Θέματα
Medical Information Enquiries	Ερωτήματα Ιατρικών Πληροφοριών
Medication error	Λάθη στη φαρμακευτική αγωγή
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)	Ρυθμιστική Αρχή Φαρμάκων και Υγειονομικών Προϊόντων (Ηνωμένο Βασίλειο)
Medicinal Product	Φαρμακευτικό Προϊόν
Mild, Moderate, Severe (severity of Adverse Event)	Ήπιο, Μέτριο, Έντονο [ΒΑΡΥΤΗΤΑ του Ανεπιθύμητου Συμβάντος (με την έννοια της έντασης)]
Mutual Recognition Procedure (MRP)	Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης
Named patient use	Ονομαστική Ατομική χορήγηση (παρηγορητικής θεραπείας)
National Organization for Medicines (EOF)	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ)
National Procedure	Εθνική Διαδικασία
Non-Interventional Clinical Study	Μη-παρεμβατική Κλινική Μελέτη
Non-Investigational Medicinal Product (NIMP)	Μη ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν
Observational Study	Μελέτη Παρατήρησης
Off label use	Χορήγηση εκτός ενδείξεων
Overdose, abuse, misuse	Υπερδοσολογία, κατάχρηση, λανθασμένη χορήγηση
Periodic Safety Update Report (PSUR)	Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ)
Pharmacoepidemiology study	Μελέτη Φαρμακοεπιδημιολογίας
Pharmacovigilance (PV)	Φαρμακοεπαγρύπνηση (ΦΕ)
Placebo	Εικονικό φάρμακο
Post-authorization	Μετ-εγκριτικά
Post-Authorization Safety Studies (PASS)	Μετ-εγκριτικές Μελέτες Ασφάλειας
Product Complaints (or Product Technical Complaints)	Παράπονα για την ποιότητα του προϊόντος (παράπονα ποιότητας)
Product Monograph	Μονογραφία προϊόντος
Proportional Reporting Ratio (PRR)	Αναλογικός Ρυθμός Αναφορών
PSUR addendum report	Συμπληρωματική αναφορά ΕΠΠΑ
PSUR harmonization	Εναρμονισμένη περιοδικότητα των ΕΠΠΑ
Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV)	Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης
Reference Safety Information (RSI)	Παραπομπές για Πληροφορίες Ασφάλειας
Regulatory Affairs Department	Τμήμα Ρυθμιστικών Υποθέσεων
Risk Management Plan (RMP)	Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)
Risk Minimisation Plan (RMP)	Σχέδιο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου (ΣΕΚ)
Risk/benefit ratio (or risk/benefit balance)	Σχέση κινδύνου/οφέλους
Routine Pharmacovigilance	Συνήθης Φαρμακοεπαγρύπνηση (ΦΕ)
Semi-annual SUSAR Report	Εξαμηνιαία Έκθεση Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών
Service-Level Agreement (SLA)	Συμφωνία επιπέδου υπηρεσιών
Side Effect	Παρενέργεια
Signal detection	Ανίχνευση σήματος
Solicited Reports	Οργανωμένες Αναφορές (αναφορές από οργανωμένα συστήματα δεδομένων)
Sponsor	Χορηγός
Spontaneous Report	Αυθόρμητη Αναφορά
Standard Operating Procedures (SOPs)	Τυποποιημένες Διαδικασίες Λειτουργίας
Study Completion	Καταληκτική Ημερομηνία της μελέτης
Summary of Product Characteristics (SPC or SmPC)	Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
Summary tabulation	Συγκεντρωτικοί πίνακες
Suspected Adverse Reaction	Ύποπτη Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs)	Ύποπτες Απροσδόκητες Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενεργειες
Unexpected Adverse Reaction	Απροσδόκητη Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Unsolicited Reports	Μη-οργανωμένες Αναφορές
Urgent safety restrictions	Επείγων περιορισμός ασφάλειας
World Health Organization (WHO)	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ)







# Νέα Νομοθεσία

## Νέα Νομοθεσία στη Φαρμακοεπαγρύπνηση

Η νέα νομοθεσία για τη φαρμακοεπαγρύπνηση (ΦΕ) στην ΕΕ εισάγει σημαντικές μεταρρυθμίσεις που οριοθετούν μια νέα περίοδο στην επιτήρηση και τη διαχείριση των ωφελειών έναντι κινδύνων των φαρμάκων με δυναμικά εναργή προσέγγιση και προνοητικότητα στην πρόβλεψη και αποτροπή των κινδύνων.

Το μέγεθος της εφαρμογής της νέας νομοθεσίας τον Ιούλιο 2012, 18 μήνες μετά την ψήφισή της, αν και τιτάνιο, διαφαίνεται με καθαρότητα, καθώς η εντατική προετοιμασία των διεργασιών και των διαδικασιών ήδη προχωρά σύμφωνα με τις οδηγίες και τα χρονοδιαγράμματα του σχεδίου του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων - EMA (Planning of the implementation of the new pharmacovigilance, 19/4/2011).

Εκφράζονται, φυσικά, ανησυχίες για την επάρκεια πόρων (οικονομικών και ανθρωπίνων) για την υλοποίηση των νέων απαιτήσεων και αναμένεται

- 1) η Ευρωπαϊκή Κοινότητα να προβεί σε αύξηση των παραβόλων της φαρμακοβιομηχανίας (ΦΒ) και
- 2) να παρατείνει τις προθεσμίες εφαρμογής ορισμένων απαιτήσεων.

Η νέα νομοθεσία που βασίζεται στον κανονισμό EU Regulation 1235/2010 και την οδηγία 2010/84/EU αποσκοπεί

- A) στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας του συστήματος της ΦΕ στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), καθώς και της λήψης αποφάσεων στον τομέα αυτό,
- B) στην επαύξηση της προδραστικής & προληπτικής δράσης των αρχών και της ΦΒ και
- Γ) στην ενίσχυση του ρόλου των ασθενών με την αναφορά από τους ίδιους ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ).



# Νέα Νομοθεσία

Παράλληλα, σε επίπεδο ΦΒ, αρχών και EMA η νέα νομοθεσία επιφέρει σημαντικές τροποποιήσεις,

Η ΦΒ διευκολύνεται πρακτικά με την αναφορά ΑΕ μόνο στη βάση δεδομένων EUDRAVIGILANCE αντί της μεμονωμένης αναφοράς σε όλα τα κράτη-μέλη (ΚΜ), ενώ επίσης δεν απαιτείται κατάθεση ΕΠΠΑ για παλαιά φάρμακα χαμηλού κινδύνου.


Άλλες ρυθμίσεις υποδεικνύουν: α) την απαίτηση από τις αρχές για διεξαγωγή μετεγκριτικών μελετών αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (PASS/PAES), β) την υποχρεωτική εφαρμογή σχεδίου διαχείρισης κινδύνων (RMS) για όλα τα εγκεκριμένα φάρμακα στην ΕΕ μετά τις 21 Ιουλίου 2012 (ή μετά τις 2 Ιουλίου για τα κεντρικά εγκεκριμένα) και γ) τη διατήρηση ενός νέου συστήματος ΦΕ από ΦΒ (Pharmacovigilance System Master File – PSMF), το οποίο αντικαθιστά το προηγούμενο Detailed Description of the Pharmacovigilance System – DDPS).

Εν τω μεταξύ, ο EMA προετοιμάζει την ίδρυση και λειτουργία νέας επιτροπής εμπειρογνομόνων ΦΕ (PRAC), αναβαθμίζει τη EUDRAVIGILANCE, ενισχύει το συντονιστικό ρόλο στην αναφορά ΑΕ από τα κράτη-μέλη και δημιουργεί νέες διαδικασίες, νέα εργαλεία πληροφοριακών συστημάτων και ένα σύνολο αρχών καλών πρακτικών ΦΕ: Good Pharmacovigilance Practices - GVP.

Μείζονες επενδύσεις προγραμματίζονται και υλοποιούνται από τον EMA με προτεραιότητα για τις βάσεις δεδομένων EudraVigilance ADR & European Network Clinical Pharmacoepidemiology & Pharmacovigilance - ENCePP για την καταγραφή και την παρακολούθηση των μη παρεμβατικών μετεγκριτικών μελετών PES/PASS.

Επίσης, πρακτικά ο EMA, διά της ομάδας δράσης του (internal taskforce) και 6 ομάδων προγραμμάτων (6 project teams), συντονίζει τις εργασίες των ΚΜ και της Ευρωπαϊκής Κοινότητας (ΕΚ), για την εφαρμογή της νέας νομοθεσίας μέσω μιας επιτροπής επίβλεψης (new project oversight committee) με εκπροσώπηση της ΕΚ των ΚΜ και του EMA.





Επιπρόσθετα στο επίπεδο των ΚΜ και του ΗΜΑ (Head of Medicines Agencies) συζητούνται ημερομηνίες-στόχοι για τα επιμέρους πεδία εφαρμογής της νέας νομοθεσίας στα ΚΜ (πληροφορικά συστήματα, web portals, λίστες προϊόντων με επιπρόσθετα μέσα επιτήρησης, ΕΠΠΑ, PASS/PAES, RMPs, signal detection, ADR reporting).

Για τη διασφάλιση μεγάλης διαφάνειας, υπευθυνότητας διαλόγου και συμμετοχής όλων των εμπλεκόμενων ειδικών και κοινωνικών εταίρων, ο ΕΜΑ έχει διοργανώσει ήδη δύο συναντήσεις με όλους τους ενδιαφερομένους στις 15 Απριλίου και 17 Ιουνίου 2011 –ενώ αναμένονται και άλλες– όπου με την παρουσία των ασθενών, των επαγγελματιών υγείας, των εθνικών αρχών και της ΦΒ συζήτησε τα θέματα:

- α)** επικοινωνίας γύρω από τα ζητήματα ασφάλειας (π.χ. δικτυακές πύλες και ακροάσεις),
- β)** σχεδίων διαχείρισης κινδύνων (σχεδιασμός και περιεχόμενο),
- γ)** EudraVigilance (ονοματολογία, πρότυπες αναφορές, ελάχιστες απαιτήσεις αναφοράς, κ.λπ.),
- δ)** επιθεωρήσεις και συστήματα ΦΕ.

Σήμερα οι δυσκολίες της ΦΒ γύρω από τη νέα νομοθεσία αφορούν κατά προτεραιότητα:

- 1)** στην αποσαφήνιση των όρων και των λεπτομερειών των PSMF,
- 2)** στα πρακτικά ζητήματα γύρω από την αναζήτηση των ΑΕ στη EudraVigilance, καθώς και στον έλεγχο από το διαδίκτυο και τα κοινωνικά δίκτυα,
- 3)** στο περιεχόμενο και τον τύπο των ΕΠΠΑ,
- 4)** στην αποσαφήνιση των κριτηρίων βάσει των οποίων θα απαιτούνται PASS/PAES,
- 5)** σε διευκρινίσεις σχετικά με την αναφορά ΑΕ λόγω λανθασμένης ή κακής χρήσης των φαρμάκων ή υπερδοσολογίας,
- 6)** σε διευκρινίσεις σχετικά με τις βιβλιογραφικές αναφορές ΑΕ, και
- 7)** στην αναφορά ΑΕ στο πλαίσιο χρήσης εκτός ενδείξεων (off-label).



# Νέα Νομοθεσία

Στην Ελλάδα ήδη η υποομάδα ΦΕ ΣΦΕΕ προωθεί τη συζήτηση της νέας νομοθεσίας και έχει οργανώσει:


- 1) προκαταρκτική παρουσίαση και ανταλλαγή απόψεων επί των κανονισμών και τις οδηγίες στα μέλη της στις 18 Απριλίου 2011,
- 2) συζήτηση με τη διοίκηση του ΕΟΦ των απαιτήσεων και των προτεραιοτήτων για την ετοιμότητα της Ελλάδας τον 7/2012 στις 17 Μαΐου 2011,
- 3) οργάνωση στρογγυλού τραπέζιου γύρω από τις εξελίξεις στη ΦΕ στο 37ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο – με αφορμή την παρουσίαση των αποτελεσμάτων μελέτης ΣΦΕΕ ΕΚΠΑ για την επίγνωση αναφοράς ΑΕ από ΕΥ στο πλαίσιο της ΦΕ (100 σύνεδροι),
- 4) συμμετοχή στη δημόσια συζήτηση για τη νέα νομοθεσία που οργανώθηκε από εξειδικευμένο πάροχο υπηρεσιών ΦΕ (Medwork, 13/7/2011)
- 5) προτάσεις προς υλοποίηση της νέας νομοθεσίας στην Ελλάδα σε συνεργασία με τον ΕΟΦ και όλους τους εταίρους που εστιάζεται σε 2 πυλώνες:

## **A. ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΩΝ:**

- Προγραμματισμός διαλέξεων ή/και στρογγυλής τραπέζης στο πλαίσιο μεγάλων ιατρικών/οδοντιατρικών/φαρμακευτικών/νοσηλευτικών/δημόσιας υγείας-υπηρεσιών υγείας συνεδρίων.
- Θέσπιση της ένταξης στο πρόγραμμα πανελλήνιων συνεδρίων, θεματολογίας για τη ΦΕ.
- Δημιουργία έντυπου υλικού, με την επιμέλεια/έγκριση του ΕΟΦ για ΕΥ.
- Δημιουργία εξειδικευμένων σεμιναρίων σε νοσοκομεία ή και από τους επαγγελματικούς συλλόγους με εισηγητές από τον ΕΟΦ, τον ΣΦΕΕ και τον ακαδημαϊκό χώρο.

## **B. ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΕΟΦ ΜΕ ΕΜΑ/ΗΜΑ ΚΑΙ ΣΦΕΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΠΡΟΘΕΣΜΗ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΑΣ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑΣ ΩΣ ΠΡΟΣ:**

- Τις βιβλιογραφικές αναφορές ΑΕ (ελληνική βιβλιογραφία).
- Τις ΕΠΠΑ και RMP σε σχέση με την προβλεπόμενη ενημέρωση ΠΧΠ/ΦΟΧ εθνικών ή και αμοιβαίων εγκρίσεων.

- 
- Της δικτυακής πύλης και IT συστημάτων του ΕΟΦ για την ηλεκτρονική υποδοχή ΑΕ από ασθενείς,
  - Την επίλυση ζητημάτων διπλών αναφορών ΑΕ από ασθενείς (απευθείας ή και μέσω ΕΥ προς ΕΟΦ ή και της ΦΒ).

Οι προσπάθειες όλων μας στοχεύουν στην εξασφάλιση της ευρύτερης δυνατής συμμετοχής και συναίνεσης όλων των εταίρων στο διάλογο για τη συλλογική προσπάθεια της ευαισθητοποίησης στη ΦΕ και στην αναβάθμιση της ποιότητας, της αξιολόγησης και της λήψης αποφάσεων στο πλαίσιο της εφαρμογής της με έμφαση στην προστασία των ατόμων και της δημόσιας υγείας.





## Επίλογος

Η αυξημένη ενημέρωση του κοινού σε θέματα ασφάλειας των τελευταίων ετών είναι γεγονός. Η αναγνώριση της αξίας του θεσμού της Φαρμακοεπαγρύπνησης έχει επίσης ενισχυθεί, τόσο σε επίπεδο εταιρειών, όσο και σε επίπεδο αρχών και κανονιστικών φορέων.

Αυτή η αναγνώριση, σε συνδυασμό με την ενδυνάμωση του νομοθετικού πλαισίου που ολοένα εξελίσσεται, έχει ένα και μόνο σκοπό, τη διασφάλιση της υγείας του κοινού, μέσα από ένα σύστημα ποιοτικά και επιστημονικά αναβαθμιζόμενο, διαφανές και ουσιαστικό.

Η επόμενη έκδοση του Οδηγού θα περιλάβει και θα αναπτύξει όλες τις αλλαγές της νέας νομοθεσίας Φαρμακοεπαγρύπνησης, οι οποίες αφορούν σε όλα σχεδόν τα κεφάλαιά του.

Επί της παρούσης, ο Οδηγός δεν θα μπορούσε να τις συμπεριλαμβάνει αναλυτικά, αφού η πλήρης εφαρμογή της νέας νομοθεσίας αναμένεται τον Ιούλιο του 2012. Επιπροσθέτως, αναμένονται περαιτέρω κατευθυντήριες οδηγίες για την εφαρμογή των αλλαγών, ενώ προετοιμάζεται παράλληλα η νέα έκδοση της Σύνοψης του ΕΟΦ, που θα συμπεριλαμβάνει τη νέα νομοθεσία, προσαρμοσμένη στους ελληνικούς κανονισμούς του θεσμού.





## Βιβλιογραφία

- EudraVigilance access policy for medicines for human use, *08/07/2011*
- Explanatory note: EudraVigilance access policy for medicines for human use, *08/07/2011*
- Overview of comments received on draft EudraVigilance access policy and implemented amendments, *08/07/2011*
- Second stakeholder forum on the implementation of the new 2010 pharmacovigilance legislation, *17/06/2011*
- European Medicines Agency and Member States joint implementation check-list, *19/04/2011*
- Planning for the implementation of the new legislation on pharmacovigilance, *19/04/2011*
- First stakeholder forum on the implementation of the new 2010 pharmacovigilance legislation, *15/04/2011*
- Eudralex-Volume 9A-Questions and answers on implementation Version 5.4, *21 March 2011*, EMA/46003/2011 EudraVigilance Expert, Working Group (EV-EWG)
- Regulation (EU) No 1235/2010
- Directive 2010/84/EU
- Good Pharmacovigilance Practice Guide, MHRA, *2009*
- ICH guideline E2F “Note for guidance on development safety update reports” *September 2010*, EMA/CHMP/ICH/309348/2008 Committee for medicinal products for human use (CHMP)



- Vol. 9A “Pharmacovigilance guidelines”
- Volume 10 “Clinical trials guidelines”
- Οδηγία 2001/20/EC
- Υπουργική απόφαση ΔΥΓ3/89292
- Σύνοψη υποχρεώσεων ΚΑΤΟΧΟΥ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ  
φαρμακευτικών προϊόντων και Χορηγών κλινικών μελετών
- EU Synchronization of PSUR submission schemes of medicinal  
products authorized through national and mutual recognition  
procedures (03 October 2006)
- PhVWP and CMD (h) Best practice guide for Work Sharing  
concerning the assessment of PSURs of products for which  
an EU Harmonised Virtual Birth Date and related Harmonised  
Data Lock Point have been agreed (14 Nov 2007)
- Guidance document for Marketing Authorization Holders on  
Submissions of PSURs under the EU PSUR Work Sharing  
Scheme (ver 1.0, November 2009)
- Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used  
by the Paediatric Population (EMA/CHMP/PhVWP/236910/2006)











Λ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3  
152 32 Χαλάνδρι  
Τηλ.: +30 210 6891 101  
Fax: +30 210 6891 060  
E-mail: [sfee@sfee.gr](mailto:sfee@sfee.gr)

[www.sfee.gr](http://www.sfee.gr)