



Οδηγός Καλών Πρακτικών στη Φαρμακοεπαγρύπνηση



ΣφΕΕ

ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ



Οδηγός Καλών Πρακτικών στη Φαρμακοεπαγρύπνηση

Συγγραφική ομάδα

Αγκυραλίδης Γρηγόρης
 Βουλιέρη Βάγια
 Ιακωβάκη Μέλινα
 Καλούδη Κατερίνα
 Καργιολάκης Γιώργος
 Κοντογιάννη Παναγιώτα
 Κορούλη Στέλλα
 Κουντουράς Κώστας
 Λυκερίδου Σοφία
 Μαρκάκη Ειρήνη
 Μπαρκαγιάννη Ελένη
 Πολυδώρου Μαρία
 Σάλλα Χαριτίμη
 Τσούγκου Χριστίνα
 Χρηστιάς Γιώργος

Επιμέλεια κειμένων

Αγκυραλίδης Γρηγόρης
 Κορούλη Στέλλα

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1	06	Πενήντα Χρόνια Φαρμακοεπαγρύπνησης
Κεφάλαιο 2	10	Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης για τον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο
Κεφάλαιο 3	16	Αναφορές Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών
Κεφάλαιο 4	26	Επισκόπηση Ιατρικής Βιβλιογραφίας
Κεφάλαιο 5	38	Απαιτήσεις Οργανωμένων Αναφορών
Κεφάλαιο 6	66	Περιοδικές Εκθέσεις Ασφάλειας
Κεφάλαιο 7	84	Απευθείας επικοινωνία νέων δεδομένων ασφαλείας προς τους Επαγγελματίες Υγείας με τη χρήση επιστολών «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας»
Κεφάλαιο 8	88	Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου
Κεφάλαιο 9	96	Προγράμματα Εκπαίδευσης και Υποστήριξης Ασθενών
Κεφάλαιο 10	98	Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης και άλλων Τμημάτων της εταιρείας
Κεφάλαιο 11	108	Συμβάσεις και Συμφωνίες
Κεφάλαιο 12	116	Ρόλος Υγειονομικών Αρχών (ΥΑ)/EMA/εποπτεία και συμμετοχή των ΥΑ στη Φαρμακοεπαγρύπνηση
Κεφάλαιο 13	122	Συλλογή Ανεπιθύμητων Ενεργειών από Έρευνες Αγοράς
Κεφάλαιο 14	130	Προγράμματα Εκπαίδευσης και Υποστήριξης Ασθενών
Κεφάλαιο 15	132	Πρώιμη Πρόσβαση («Παρνηγορπηκή Χρήση»)-Compassionate Use
Κεφάλαιο 16	136	Αναφορές Ανεπιθύμητων Συμβάντων/Ανεπιθύμητων Ενεργειών που προέρχονται από το Διαδίκτυο και τα Ψηφιακά Μέσα (social media)
Κεφάλαιο 17	140	Ορισμοί
Βιβλιογραφία	155	

κ.1

Πενήντα Χρόνια Φαρμακοεπαγρύπνησης

Έχουν ήδη περάσει πάνω από πενήντα χρόνια γεγονότων που άλλαξαν την αντίληψη μας για το φάρμακο και την ασφάλεια του και οδήγησαν στη διαμόρφωση του κλάδου της επιστήμης που ονομάζεται Φαρμακοεπαγρύπνηση.

Στις αρχές της δεκαετίας του '60, ο FDA δεν είχε καν την αρμοδιότητα να ζητήσει από μία φαρμακευτική εταιρεία να τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητα ή να αποδείξει τον θετικό λόγο οφέλους-κινδύνου ενός φαρμάκου. Μόλις το 1961, ο γερουσιαστής Estes Kefauver εισήγαγε νομοθετική ρύθμιση, σύμφωνα με την οποία ο FDA αποκτούσε την εξουσία να απαιτεί από τις φαρμακευτικές εταιρείες να παρέχουν δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας, προτού κυκλοφορήσει ένα ιδιοσκεύασμα. Ο Kefauver πολέμησε για αυτή του την πρωτοβουλία με το σκεπτικό ότι θέλει να δώσει υπερεξουσία στην κυβέρνηση, σε βάρος της βιωσιμότητας της φαρμακευτικής



βιομηχανίας και διαταράσσοντας τη σχέση ιατρού-ασθενή.

Την ίδια εποχή, η Frances Kelsey, μία νέα αξιολογήτρια του FDA ανέλαβε να εξετάσει τον πρώτο της φάκελο: το Kevadon, ένα υποβοηθητικό του ύπνου. Το φάρμακο ήταν ήδη σε ευρεία χρήση στην Ευρώπη και η εταιρεία επιζητούσε μία γρήγορη έγκριση στις ΗΠΑ, από μία Αρχή η οποία σχεδόν ποτέ δεν έλεγε όχι. Ωστόσο, η Kelsey διαπίστωσε ότι τα προκλινικά δεδομένα ασφαλείας δεν ήταν επαρκή, η κλινική τεκμηρίωση ήταν επιφανειακή και δεν υπήρχε εκτίμηση του μακροχρόνιου κινδύνου. Οι μελέτες χρήσης κατά την κύηση ήταν εμφανώς ελλιπείς, ωστόσο το φάρμακο προωθούνταν για την πρωινή ναυτία των εγκύων. Επίσης, ήταν προβληματισμένη σχετικά με πρόσφατο, τότε, δημοσίευμα του British Medical Journal, το οποίο συσχέτιζε το φάρμακο με επίμονα νευροπαθητικά συμπτώματα. Στα μέσα του 1961, η Kelsey απέρριψε την αίτηση έγκρισης του Kevadon.

Στο μεταξύ, μία παράξενη επιδημία εξαπλωνόταν στην Ευρώπη. Ο αριθμός των γεννήσεων βρεφών χωρίς άκρα (φωκομελεία), ένα σπάνιο μέχρι τότε φαινόμενο, άρχισε να αυξάνει ραγδαία. Λόγω απουσίας μεθοδολογίας συσχέτισης των εκθέσεων κατά την κύηση με το φαινόμενο, άρχισαν να διατυπώνονται διάφορες θεωρίες: ότι επρόκειτο για κάτι παρόμοιο με την επιδημία χολέρας στην Ευρώπη πριν από έναν αιώνα, ότι οφείλετο στο ακάθαρτο νερό, τις πυρηνικές δοκιμές, μία άγνωστη τοξίνη ή ότι επρόκειτο για ένα μυστικό χημικό όπλο των Σοβιετικών (δεδομένου ότι τα περισσότερα κρούσματα είχαν εμφανιστεί στη Δυτική Γερμανία και κανένα στην Ανατολική Γερμανία).

Η απάντηση δόθηκε από δύο οξύνους κλινικούς ιατρούς, οι οποίοι εργάζονταν ανεξάρτητα, στα δύο άκρα του πλανήτη. Ο Widukind Lenz, παιδίατρος από το Αμβούργο της Δυτ. Γερμανίας, διαπίστωσε έναν μεγάλο αριθμό περιστατικών παιδιών με δυσμορφία, των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει ένα νέο κατασταλτικό φάρμακο, το Contergan, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (Το φάρμακο προωθούνταν επιθετικά από την εταιρεία ως ασφαλές υπνωτικό χάπι, αλλά και για τη θεραπεία της πρωινής ναυτίας, της γρίπης, της κατάθλιψης, της πρόωρης εκσπερμάτισης, της φυματίωσης, του προεμμηνορροϊκού συνδρόμου, της εμμηνόπαυσης, της κεφαλαλγίας, του αλκοολισμού, του άγχους, της συναισθηματικής αστάθειας, μεταξύ άλλων ενδείξεων). Με μία αυτοσχέδια μελέτη ελέγχου περιστατικών, παρόμοια με αυτή της ανάλυσης του John Snow κατά την επιδημία χολέρας τον 19^ο αιώνα, ο Lenz διαπίστωσε ότι 41 από 46 γυναίκες που είχαν γεννήσει παιδιά με δυσμορφία είχαν λάβει το Contergan. Τα αποτελέσματα της μελέτης του τα παρουσίασε σε ένα παιδιατρικό συνέδριο στο Ντίσελντορφ.

Την ίδια χρονιά, στην Αυστραλία, ο γυναικολόγος William McBride διαπίστωσε ένα μεγάλο αριθμό παρόμοιων περιστατικών στο μαιευτήριο του. Διαπίστωσε ότι οι μητέρες των παιδιών με δυσμορφία είχαν λάβει το φάρμακο Distaval κατά την εγκυμοσύνη. Τα αποτελέσματα της έρευνας του δημοσιεύτηκαν στο Lancet, τον Δεκέμβριο του 1961.

Πλέον, τα καταστροφικά αυτά αποτελέσματα που σχετίζονταν με την ασφάλεια του φαρμάκου ήταν εμφανή. Το Contergan αποσύρθηκε από τη Γερμανική αγορά και το Distaval από την Αυστραλιανή. Ωστόσο, λόγω των διαφορετικών εμπορικών ονομασιών σε διάφορες χώρες και της ανυπαρξίας συνεργασίας σε θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης μεταξύ των Αρχών, το φάρμακο συνέχιζε να κυκλοφορεί τόσο σε χώρες της Ευρώπης, όσο και στην Αφρική και την Ιαπωνία, με διάφορες ονομασίες, αλλά την ίδια δραστική

ουσία: τη θαλιδομίδη. Σύντομα όμως αποσύρθηκε στις περισσότερες χώρες. Κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του προκάλεσε παγκοσμίως περίπου 10.000 περιπτώσεις φωκομελείας, καθώς και ένα μεγάλο εύρος συστηματικών διαταραχών. Άγνωστος αριθμός εμβρύων πέθανε κατά την κύηση. Λόγω δε της επαγρύπνησης της Kelsey, το ιδιοσκεύασμα θαλιδομίδης Kevadon δεν κυκλοφόρησε ποτέ στις Η.Π.Α.

Από τότε, πολλά έχουν αλλάξει. Η νομοθεσία που προσπάθησε να θεσμοθετήσει ο Kefauver από προφανής αποτυχία έγινε ακρογωνιαίος λίθος για τις Υγειονομικές Αρχές, τις επόμενες δεκαετίες. Οι πρώιμες αλλά αποτελεσματικές μέθοδοι των Lenz και McBride έχουν εξελιχθεί σε λεπτομερείς μεθόδους ανίχνευσης πιθανών κινδύνων στους πληθυσμούς. Σήμερα, ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων, μπορούν να συλλεχθούν και να αναλυθούν με τη βοήθεια υπολογιστών και του κατάλληλου λογισμικού, ώστε να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ της έκθεσης σε φάρμακα και κλινικών εκβάσεων, σχεδόν σε πραγματικό χρόνο. Η σύγχρονη φαρμακοεπιδημιολογία είναι πλέον πολύ περισσότερο στοχευμένη, ώστε πιθανό μη αποδεκτοί κίνδυνοι να ανιχνευθούν όσο το δυνατό συντομότερα κατά την ανάπτυξη ενός φαρμάκου. Η εισαγωγή της Διαχείρισης Κινδύνου είναι ένα σημαντικό επίσης βήμα προς αυτή την κατεύθυνση. Η κανονιστική συμμόρφωση, η συνταγογράφηση και η παρακολούθηση της χρήσης των φαρμάκων γίνεται με τρόπο που να βελτιστοποιεί τα οφέλη και παράλληλα να μειώνει την πιθανότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, στο πλαίσιο του προγράμματος του Π.Ο.Υ. για διεθνή παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων στο U.M.C. (Uppsala Monitoring Centre) συλλέγονται αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών από τα εθνικά κέντρα φαρμακοεπαγρύπνησης 81 χωρών. Δυστυχώς, σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες χώρες, μόνο έξι κράτη της υποσαχάριας Αφρικής συμμετέχουν πλήρως στο πρόγραμμα (Νότια Αφρική, Ζιμπάμπουε, Τανζανία, Μοζαμβίκη, Νιγηρία και Γκάνα). Παρόλα αυτά πρωτοβουλίες και διακρατικά συστήματα παρακολούθησης, όπως το Δίκτυο της Ανατολικής Αφρικής για την παρακολούθηση της θεραπείας κατά της ελονοσίας και το Δίκτυο για την εκτίμηση της Υγείας και των Δημογραφικών Δεδομένων στις αναπτυσσόμενες χώρες αποτελούν θετική εξέλιξη για τις Τρίτες Χώρες.

Ωστόσο, έχουμε ακόμα πολλά να διδαχθούμε και μεγάλη απόσταση να διανύσουμε προκειμένου να προσεγγίσουμε, να κατανοήσουμε εκτενέστερα και να περιφρουρήσουμε την ασφάλεια των φαρμάκων. Ειδικά για νέες θεραπείες με εντυπωσιακή αποτελεσματικότητα, αλλά και σημαντικό κίνδυνο τοξικότητας, όπως για παράδειγμα ένας ανοσορυθμιστικός παράγοντας πολλά υποσχόμενος για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος: η θαλιδομίδη.

Βιβλιογραφία:

1. Learning about the Safety of Drugs – A Half-Century of Evolution. Jerry Avorn. New England Journal of Medicine. 365; 23, 2151-2153, 2011.
2. Pharmacovigilance in Developing Countries. Pirmohamed et al. British Medical Journal. 335;462, 2007.

κ.2

Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης για τον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή οδηγία 2010/84/EU, άρθρο 104(3)(a), κάθε κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ)¹ πρέπει να έχει διαρκώς και συνεχώς στη διάθεσή του ένα άτομο με τα κατάλληλα προσόντα το οποίο να είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση στην ΕΕ (Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance in the EU - QPPV). Ο ΚΑΚ υποβάλλει το όνομα και τα στοιχεία επικοινωνίας του QPPV στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών και στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA). Από την 1^η Φεβρουαρίου 2016, η συγκεκριμένη κοινοποίηση γίνεται μέσω

1. Για λόγους συντομίας, στο παρόν κείμενο γίνεται αναφορά μόνο σε κατόχους άδειας κυκλοφορίας. Ωστόσο, επειδή σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, και συνεπώς QPPV θα πρέπει να έχουν στην υπηρεσία τους και οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας, στα σημεία που αναφέρεται στο παρόν κείμενο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας, όπου αρμόζει, σημαίνει κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και αιτών.



της βάσης δεδομένων του άρθρου 57 (XEVMPD), συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων επικοινωνίας του QPPV (αριθμοί τηλεφώνου και φαξ, ταχυδρομική διεύθυνση και διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου). Η κοινοποίηση πρέπει να γίνεται άμεσα και το αργότερο εντός 30 ημερολογιακών ημερών από την ημερομηνία εφαρμογής των αλλαγών.

Τα καθήκοντα του QPPV πρέπει να καθορίζονται στην περιγραφή της θέσης εργασίας του. Η ιεραρχική σχέση του QPPV θα πρέπει να ορίζεται σε ένα οργανόγραμμα μαζί με εκείνες των άλλων στελεχών του ΚΑΚ.

Οι πληροφορίες σχετικά με τον QPPV θα πρέπει να περιλαμβάνονται στον κύριο φάκελο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance System Master File - PSMF). Παρόλο που ο QPPV μπορεί να είναι υπεύθυνος για περισσότερα από ένα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης, κάθε σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης έχει έναν και μοναδικό QPPV. Εκτός από τον QPPV, οι εθνικές αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν τον διορισμό ενός τοπικού ατόμου επικοινωνίας για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης που, λειτουργικά μόνο, θα αναφέρεται στον QPPV.

Προσόντα του ειδικευμένου ατόμου που είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση στην ΕΕ

Ο QPPV θα πρέπει να διαθέτει γνώσεις και εμπειρία ώστε να μπορεί να διαχειριστεί το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, καθώς και εμπειρογνωμοσύνη ή πρόσβαση σε εμπειρογνωμοσύνη σε συναφείς τομείς όπως η ιατρική, οι φαρμακευτικές επιστήμες καθώς και η επιδημιολογία και η βιοστατιστική. Σε περίπτωση που ο QPPV δεν είναι γιατρός, θα πρέπει να έχει πρόσβαση σε ιατρό. Η πρόσβαση αυτή πρέπει να είναι τεκμηριωμένη.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να παράσχει στον QPPV, πριν από την ανάληψη της θέσης του επαρκή και τεκμηριωμένη εκπαίδευση σχετικά με το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησής του. Εφόσον απαιτείται ο QPPV θα πρέπει να εκπαιδευτεί και στα φαρμακευτικά προϊόντα που καλύπτονται από το σύστημα για το οποίο είναι υπεύθυνος.

Υποχρεώσεις του ΚΑΚ σε σχέση με τον QPPV

Ο ΚΑΚ οφείλει να εξασφαλίζει ότι ο QPPV έχει επαρκή εξουσία για να επηρεάσει την απόδοση του συστήματος ποιότητας που καλύπτει το σύστημα ΦΕ και τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ. Συνεπώς, ο ΚΑΚ θα πρέπει να εξασφαλίζει ότι ο QPPV θα έχει πρόσβαση στο PSMF καθώς και εξουσιοδότηση διαχείρισής του και να ενημερώνεται για οποιοσδήποτε αλλαγές σε αυτό. Θα πρέπει να δίνεται η δυνατότητα στον QPPV να τροποποιεί το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης και το PSMF και να γνωμοδοτεί στα σχέδια ελαχιστοποίησης κινδύνου καθώς και για την προετοιμασία ρυθμιστικών ενεργειών για την αντιμετώπιση των αναδυόμενων προβλημάτων ασφαλείας. Γενικά, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι υπάρχουν δομές και διαδικασίες, έτσι ώστε ο QPPV να μπορεί να εκπληρώσει τις ευθύνες που απορρέουν από τη νομοθεσία. Ο QPPV θα πρέπει να έχει πρόσβαση σε όλες τις πληροφορίες που θεωρεί σχετικές και ειδικότερα πληροφορίες που αφορούν:

- αναδυόμενες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των προϊόντων και κάθε άλλη πληροφορία σχετικά με την αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων του ΚΑΚ.
- μελέτες τις οποίες γνωρίζει ο ΚΑΚ και από τις οποίες μπορεί να προκύπτουν πληροφορίες που να σχετίζονται με την ασφάλεια των φαρμακευτικών του προϊόντων.
- πληροφορίες από τρίτες πηγές εκτός του συγκεκριμένου ΚΑΚ, όπως λ.χ. εταιρείες συμβεβλημένες με τον ΚΑΚ
- τις εσωτερικές διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης, του ΚΑΚ σε όλα τα επίπεδα.

Επίσης ο QPPV θα πρέπει να ενημερώνεται για τα εξής:

- τα αποτελέσματα των τακτικών ελέγχων του συστήματος ποιότητας του συστήματος ΦΕ.
- να λαμβάνει πληροφορίες συμμόρφωσης ώστε να μπορεί να επιβεβαιώσει ότι τηρούνται οι δεσμεύσεις στο πλαίσιο των σχεδίων διαχείρισης κινδύνου.
- τις προγραμματισμένες επιθεωρήσεις (audit) φαρμακοεπαγρύπνησης. Ο QPPV πρέπει να είναι σε θέση να ορίζει την διεξαγωγή μιας επιθεώρησης, όπου ενδείκνυται.
- αντίγραφο των διορθωτικών και προληπτικών μέτρων μετά από κάθε επιθεώρηση σχετική με το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης για το οποίο είναι υπεύθυνος ο QPPV, έτσι ώστε ο QPPV να μπορεί να διασφαλίσει ότι εφαρμόζονται οι κατάλληλες διορθωτικές ενέργειες.

Σε ό,τι αφορά τη βάση δεδομένων ΦΕ, ο QPPV θα πρέπει να έχει άμεση ή έμμεση πρόσβαση στα δεδομένα ώστε να είναι σε θέση ανά πάσα στιγμή να λαμβάνει πληροφορίες από τη βάση δεδομένων, και να ενημερώνει τις αρμόδιες εθνικές αρχές ή τον EMA εφόσον του ζητηθεί, ειδικά σε επείγουσες περιπτώσεις.

Σε περιπτώσεις επέκτασης του χαρτοφυλακίου του ΚΑΚ με νέα προϊόντα ή εταιρείες θα πρέπει να ενημερώνεται έγκαιρα ο QPPV ώστε να μπορεί να υπολογίσει την επίπτωση των νέων προϊόντων στο σύστημα και ενδεχομένως να προετοιμάσει τις αναγκαίες προσαρμογές στο σύστημα ΦΕ. Επίσης μπορεί καθορίζει τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης που πρέπει να ζητηθούν από την άλλη εταιρεία. Σε αυτή την περίπτωση, ο QPPV θα πρέπει να λαμβάνει γνώση του μέρους εκείνου του συμβολαίου που ρυθμίζει τα θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης και ανταλλαγής δεδομένων ασφαλείας και να έχει τη δυνατότητα να ζητεί τροποποιήσεις ή προσθήκες.

Όταν ο ΚΑΚ σκοπεύει να συνάψει εταιρική σχέση με άλλο κάτοχο άδειας κυκλοφορίας, οργανισμό ή πρόσωπο, ή να συμβληθεί με άλλο ΚΑΚ και οι αλλαγές αυτές έχουν άμεσο ή έμμεσο αντίκτυπο στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, ο QPPV πρέπει να ενημερώνεται εγκαίρως και να συμμετέχει στην προετοιμασία των αντίστοιχων συμβατικών ρυθμίσεων ώστε να συμπεριληφθούν όλες οι απαραίτητες διατάξεις σχετικά με το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης.

Ο ρόλος του ειδικευμένου ατόμου που είναι υπεύθυνος για τη φαρμακοεπαγρύπνηση στην ΕΕ

Ο QPPV πρέπει να βρίσκεται στη διάθεση του ΚΑΚ μόνιμα και συνεχώς. Ο QPPV πρέπει να διαμένει και να εργάζεται στην ΕΕ ή σε χώρα του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ, Νορβηγία, την Ισλανδία ή το Λιχτενστάιν). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι θα πρέπει να υπάρχει διαδικασία αναπλήρωσής του σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμος για οποιοδήποτε λόγο αλλά στην περίπτωση αυτή η επαφή με τον αναπληρωτή του θα πρέπει να είναι δυνατή μέσω των στοιχείων επικοινωνίας του ίδιου του QPPV. Ο QPPV θα πρέπει να διασφαλίζει ότι ο αναπληρωτής του διαθέτει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για την εκπλήρωση του ρόλου του.

Ο QPPV είναι υπεύθυνος για τη διατήρηση του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ (και ενδεχομένως και της δημιουργίας του, αν δεν υπάρχει), και επομένως, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, πρέπει να έχει επαρκή εξουσία να επηρεάζει την απόδοση του συστήματος ποιότητας και των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης. Ως εκ τούτου, ο QPPV θα πρέπει να έχει πρόσβαση στο PSMF και να είναι σε θέση να διασφαλίζει και να επαληθεύει ότι οι πληροφορίες που περιέχονται στο PSMF είναι ακριβείς και ενημερωμένες.

Σε σχέση με τα φαρμακευτικά προϊόντα που καλύπτονται από το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, ο QPPV θα πρέπει:

- να γνωρίζει το προφίλ ασφάλειας φαρμάκων και τυχόν αναδυόμενες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια
- να έχει επίγνωση των τυχόν όρων ή υποχρεώσεων που έχουν εκδοθεί ως μέρος των αδειών κυκλοφορίας και άλλων δεσμεύσεων σχετικά με την ασφάλεια ή την ασφαλή χρήση των προϊόντων
- να έχει γνώση των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου
- να έχει γνώση και να έχει επαρκή εξουσία σχετικά με το περιεχόμενο των σχεδίων διαχείρισης κινδύνου
- να συμμετέχει στον έλεγχο και υπογραφή πρωτοκόλλων μετεγκριτικών μελετών που διεξάγονται στην ΕΕ ή σύμφωνα με το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου
- να γνωρίζει τις μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας που ζητούνται από αρμόδιες αρχές, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών
- να φροντίζει να εκτελούνται οι εργασίες φαρμακοεπαγρύπνησης και να υποβάλλονται όλα τα απαιτούμενα έγγραφα, σύμφωνα με τη νομοθεσία
- να εξασφαλίσει ότι τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης που υποβάλλονται στις αρμόδιες εθνικές αρχές και στον EMA πληρούν τα απαιτούμενα πρότυπα ποιότητας συμπεριλαμβανομένης της πληρότητας και της ορθότητάς
- να ανταποκρίνεται πλήρως και έγκαιρα σε κάθε αίτημα των εθνικών αρμόδιων αρχών και του EMA για την παροχή επιπλέον πληροφοριών που είναι αναγκαίες για

την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου ενός φαρμάκου

- να παρέχει στις εθνικές αρμόδιες αρχές και στον EMA οποιοσδήποτε επιπλέον πληροφορίες που είναι αναγκαίες για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου ενός φαρμάκου
- να παρέχει συμβουλές για την προετοιμασία ρυθμιστικών ενεργειών για την αντιμετώπιση αναδυόμενων προβλημάτων ασφάλειας (π.χ. τροποποιήσεις, επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας και επικοινωνία με τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας)
- να λειτουργεί ως κοινό σημείο επαφής για την φαρμακοεπαγρύπνηση για τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών και του Οργανισμού σε 24ωρη βάση και επίσης ως σημείο επαφής για επιθεωρήσεις φαρμακοεπαγρύπνησης

Ευθύνη για το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης σημαίνει ότι ο QPPV έχει επαρκή επίβλεψη της λειτουργίας του συστήματος σε όλες τις σχετικές πτυχές, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος ποιότητας (π.χ. πρότυπες διαδικασίες λειτουργίας, συμβάσεις, λειτουργίες της βάσης δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, δεδομένα συμμόρφωσης σχετικά με την ποιότητα, την πληρότητα και την έγκαιρη υποβολή επειγουσών αναφορών ασφαλείας και PSUR καθώς και εκπαίδευσης του προσωπικού σε σχέση με τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Ειδικά για τη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, ο QPPV θα πρέπει:

- να γνωρίζει αν είναι επικυρωμένα
- να ενημερώνεται σχετικά με τυχόν αστοχίες που σημειώθηκαν κατά την επικύρωσή της και για τις των διορθωτικών ενεργειών που έχουν ληφθεί για την αντιμετώπιση τους
- να ενημερώνεται για σημαντικές αλλαγές που γίνονται στη βάση δεδομένων (π.χ. αλλαγές που θα μπορούσαν να έχουν αντίκτυπο στις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης)

Ιδιαίτερα σε μεγάλους οργανισμούς αλλά και σε περιπτώσεις όπου ο QPPV δεν μπορεί να εκτελεί όλα τα καθήκοντα που αναφέρονται παραπάνω, μπορεί να αναθέτει συγκεκριμένα καθήκοντα υπό επίβλεψη σε κατάλληλα ειδικευμένα και εκπαιδευμένα άτομα. Για παράδειγμα μπορεί να ορίσει συγκεκριμένα έμπειρα άτομα να ενεργούν ως εμπειρογνώμονες ασφαλείας για ορισμένα προϊόντα. Απαραίτητη όμως προϋπόθεση είναι, ότι ο QPPV διατηρεί την εποπτεία του συστήματος και την επισκόπηση του προφίλ ασφαλείας όλων των προϊόντων. Οποιαδήποτε ανάθεση πρέπει να τεκμηριώνονται.

κ.3

Αναφορές Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών

Για την εκπλήρωση των νομικών απαιτήσεων σε ό,τι αφορά στις αναφορές ασφάλειας ατομικών περιστατικών, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να διασφαλίσει ότι το Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης που διαθέτει είναι σε πλήρη εφαρμογή και υπάρχει διαδικασία για τη συλλογή όλων των Ανεπιθύμητων Συμβάντων/ Ανεπιθύμητων Ενεργειών για όλα τα προϊόντα υπ' ευθύνη του, ανεξάρτητα από τη διαδικασία έγκρισής τους. Η διαδικασία αυτή θα πρέπει να προβλέπει τη συλλογή, αναφορά και επεξεργασία των πληροφοριών αυτών ασφάλειας από όλες τις πιθανές πηγές που μπορεί να προέρχονται:

- Αυθόρμητες πηγές (Spontaneous sources): όπως, για παράδειγμα, τηλεφωνικά από καταναλωτές ή επαγγελματίες υγείας, μέσω websites ή κάποιου τρίτου ατόμου/ υπαλλήλου της εταιρίας
- Οργανωμένες Αναφορές/ Αναφορές από Οργανωμένα Συστήματα Δεδομένων (Solicited sources): όπως, για παράδειγμα, αναφορές από κλινικές δοκιμές, μη παρεμβατικές μελέτες ή προγράμματα παρηγορητικής θεραπείας/ πρώιμης πρόσβασης

Ειδικότερη αναφορά στις επιμέρους πηγές γίνεται στη συνέχεια του κεφαλαίου.

1. Αναφορές Ανεπιθύμητων Συμβάντων / Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Ως Ανεπιθύμητο Συμβάν ορίζεται κάθε συμβάν που προκαλεί ή μπορεί να προκαλέσει μη επιθυμητά, αναμενόμενα ή μη, αποτελέσματα για την ασφάλεια των ασθενών που έχουν λάβει κάποιο φαρμακευτικό προϊόν, ανεξάρτητα από την πραγματική αιτιώδη σχέση του Ανεπιθύμητου Συμβάντος με το χορηγούμενο προϊόν.

Μερικά παραδείγματα Ανεπιθύμητου Συμβάντος είναι τα ακόλουθα:

- Εμφάνιση πονοκεφάλου μετά την πρώτη χορήγηση ενός φαρμακευτικού προϊόντος
- Εμφάνιση παθολογικών εργαστηριακών τιμών μετά την πρώτη χορήγηση ενός φαρμακευτικού προϊόντος
- Επιδείνωση μιας προϋπάρχουσας παθολογικής κατάστασης/ ενός προϋπάρχοντος νοσήματος μετά την πρώτη χορήγηση ενός φαρμακευτικού προϊόντος

Αν υπάρχει λογική πιθανότητα ή ισχυρή πεποίθηση ότι το Ανεπιθύμητο Συμβάν σχετίζεται με τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, τότε αυτό θεωρείται ως σχετιζόμενο και έχουμε περιστατικό Ανεπιθύμητης Ενέργειας.

Μέσα από όλο το κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης ενός φαρμάκου γνωρίζουμε πολλά για την εικόνα ασφάλειάς του και στη βάση όλων αυτών των γνωστών πληροφοριών ασφάλειας δίνεται η άδεια κυκλοφορίας. Κατόπιν της έγκρισης του προϊόντος και της κυκλοφορίας του σε μεγάλους πληθυσμούς η εικόνα ασφάλειάς του ενδέχεται να είναι διαφοροποιημένη και για το λόγο αυτό, μέσω των διαδικασιών της Φαρμακοεπαγρύπνησης, οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας οφείλουν να παρακολουθούν την ασφάλεια όλων των προϊόντων τους με λεπτομερή τρόπο σε όλο τον κύκλο ζωής τους μέσω όλων των πιθανών αυθόρμητων πηγών και όλων των Οργανωμένων Συστημάτων Δεδομένων για τα οποία συστήματα υπεύθυνος είναι ο ΚΑΚ.

Για την αποτελεσματική παρακολούθηση και τη διεύρυνση οποιοδήποτε κενών γνώσης μπορεί να υπάρχουν ως προς το προφίλ ασφάλειας ενός φαρμακευτικού προϊόντος μετεγκριτικά είναι απαραίτητη η αναφορά σε επίπεδο Ανεπιθύμητων Συμβάντων, ώστε να μην αποκλείεται η συλλογή και ανίχνευση συμβάντων που σχετίζονται με το φάρμακο, αλλά μέχρι τώρα δεν το γνωρίζαμε, όπως για παράδειγμα οι πολύ σπάνιες Ανεπιθύμητες Ενέργειες.

Όλες οι αναφορές, από όλες τις πηγές, συλλέγονται, επεξεργάζονται και αναλύονται με ειδικό τρόπο από τον ΚΑΚ. Τα δεδομένα ασφάλειας που προκύπτουν, είτε σε επίπεδο ατομικών περιστατικών είτε σε επίπεδο αθροιστικών εκθέσεων, υποβάλλονται, κάτω από αυστηρό κανονιστικό πλαίσιο, στις αρμόδιες Υγειονομικές Αρχές, αξιολογούνται από αυτές και οποιαδήποτε αναγκαία αλλαγή ή επικαιροποίηση της εικόνας ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος οδηγεί σε επικαιροποίηση των Συνταγογραφικών Οδηγιών του (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, Φύλλο Οδηγιών για τον Χρήστη) για την πληροφόρηση των Επαγγελματιών Υγείας και των καταναλωτών.

Στην ελληνική γλώσσα χρησιμοποιείται κατά παράδοση ο όρος «Ανεπιθύμητη Ενέργεια» για όλες τις περιπτώσεις και δε γίνεται διάκριση μεταξύ «Ανεπιθύμητης Ενέργειας» και «Ανεπιθύμητου Συμβάντος». Για διευκόλυνση, στη συνέχεια του κεφαλαίου αυτού, θα κρατήσουμε την ίδια σύμβαση, ωστόσο πρέπει να έχουμε πάντα κατά νου ότι η αναφορά

πρέπει να γίνεται πάντα σε επίπεδο συμβάντος, ανεξάρτητα από την πραγματική αιτιώδη σχέση, όπως προαναφέρθηκε, ή, με άλλα λόγια, ανεξάρτητα αν ο αναφέρων που κάνει την αναφορά τη συσχετίζει ή όχι με το ύποπτο φαρμακευτικό προϊόν ή αν δεν το γνωρίζει. Η χρονική συσχέτιση εκδήλωσης ενός Ανεπιθύμητου Συμβάντος με τη λήψη μιας φαρμακευτικής αγωγής, καθιστά την τελευταία ύποπτη και την αναφορά του Ανεπιθύμητου Συμβάντος σημαντική για την περαιτέρω αξιολόγησή του.

2. Μέθοδος Καταγραφής Αναφορών Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών

Για να στοιχειοθετηθεί μία Αναφορά Ασφάλειας Ατομικού Περιστατικού απαιτούνται τα ακόλουθα τέσσερα ελάχιστα στοιχεία/ πληροφορίες:

1. Ένα στοιχείο που να υποδηλώνει υπαρκτό ασθενή (π.χ. αρχικά ονόματος, ηλικία, φύλο, ημερομηνία γέννησης)
2. Το όνομα του ύποπτου φαρμάκου, είτε με την εμπορική είτε με τη δραστική ονομασία του
3. Την Ανεπιθύμητη Ενέργεια που εμφάνισε ο ασθενής
4. Ένα στοιχείο για τον αναφέροντα του περιστατικού (π.χ. ιδιότητα- καταναλωτής ή επαγγελματίας υγείας, όνομα, κάποιο στοιχείο επικοινωνίας)

Οι πληροφορίες που συλλέγονται στα πλαίσια των Αναφορών Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών περιλαμβάνουν προσωπικά και ευαίσθητα δεδομένα και η επεξεργασία τους γίνεται από τον ΚΑΚ ως Υπευθύνου Επεξεργασίας των Προσωπικών Δεδομένων σε συμφωνία με τη σχετική νομοθεσία.

Η ημερομηνία που ο ΚΑΚ, μέσω οποιουδήποτε υπαλλήλου του, λαμβάνει γνώση για μία Αναφορά Ασφάλειας Ατομικού Περιστατικού για φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο είναι υπεύθυνος χαρακτηρίζεται ως «Ημέρα Ο». Η ημερομηνία αυτή έχει κριτική σημασία από κανονιστική άποψη, καθώς καθορίζει το χρονοδιάγραμμα που οφείλει να ικανοποιήσει ο ΚΑΚ για την υποβολή της συγκεκριμένης Αναφοράς στην Ευρωπαϊκή Βάση Δεδομένων Φαρμακοεπαγρύπνησης (Eudravigilance) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA).

Τα τέσσερα στοιχεία που προαναφέρθηκαν είναι τα ελάχιστα για να έχουμε μία έγκυρη Αναφορά Ασφάλειας Ατομικού Περιστατικού. Για την πλέον σωστή και πλήρη αξιολόγηση μίας τέτοιας αρχικής αναφοράς είναι πολύ σημαντικό να συλλεχθούν οι περισσότερες δυνατές πληροφορίες, μέσω συμπληρωματικών αναφορών.

Οι συμπληρωματικές αυτές αναφορές είναι πολύ σημαντικές για την εύρεση πιθανής αιτιολογικής σχέσης μεταξύ του ύποπτου φαρμάκου και της Ανεπιθύμητης Ενέργειας που εκδηλώθηκε. Και για τις συμπληρωματικές αναφορές ισχύει ο κανόνας της «Ημέρας Ο», δηλαδή τότε ο ΚΑΚ έλαβε γνώση των επιπρόσθετων πληροφοριών, γιατί και αυτές θα πρέπει να υποβληθούν συμπληρωματικά στη Eudravigilance στα κατάλληλα χρονοδιαγράμματα, ώστε να επικαιροποιηθούν οι διαθέσιμες πληροφορίες ασφάλειας για το συγκεκριμένο φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα στο επίπεδο των Υγειονομικών Αρχών.

Στα Οργανωμένα Συστήματα Δεδομένων είναι γενικά πιο εύκολο και απαιτούμενο από τα

πρωτόκολλα διεξαγωγής των αντίστοιχων προγραμμάτων να γίνονται συμπληρωματικές αναφορές ασφάλειας.

Στις Αυθόρμητες Πηγές είναι γενικά πιο δύσκολη και περιορισμένη η επικοινωνία με τους αναφέροντες για τη συλλογή των περισσότερων δυνατών πληροφοριών. Όλες οι πληροφορίες στις αναφορές από τις πηγές αυτές παρέχονται σε εθελοντική βάση και γίνεται σεβαστή κάθε άρνηση του αναφέροντα να δώσει περισσότερα στοιχεία ή να αποκαλύψει την ταυτότητά του.

3. Ειδικές Περιπτώσεις που είναι σημαντικό να αναφέρονται στα πλαίσια των Αναφορών Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών

Μερικά παραδείγματα Ανεπιθύμητων Ενεργειών αναφέρθηκαν στη δεύτερη παράγραφο του παρόντος κεφαλαίου.

Οι ακόλουθες καταστάσεις είναι ειδικές περιπτώσεις (special situations) που είναι σημαντικό να αναφέρονται με τον ίδιο τρόπο που περιγράφηκε στην τρίτη παράγραφο του παρόντος κεφαλαίου είτε συνοδεύονται από κάποια Ανεπιθύμητη Ενέργεια είτε όχι:

1. Περιπτώσεις υπερδοσολογίας (overdose)

π.χ. ηθελημένα ή αθέλητα ασθενής έλαβε τριπλάσια δόση από αυτή που είχε οριστεί- ο ασθενής μπορεί να εμφάνισε ή όχι κάποια Ανεπιθύμητη Ενέργεια ως συνέπεια της υπερδοσολογίας.

2. Περιπτώσεις χρήσης εκτός ένδειξης (off-label use)

π.χ. ο θεράπων ιατρός συνταγογράφησε το φάρμακο για ένδειξη πέραν των εγκεκριμένων ενδείξεων συγκεκριμένου φαρμακευτικού φαρμάκου- ο ασθενής μπορεί να εμφάνισε ή όχι κάποια Ανεπιθύμητη Ενέργεια ως συνέπεια της εκτός ένδειξης συνταγογράφησης.

3. Περιπτώσεις κακής χρήσης (misuse)

π.χ. ο ασθενής χρησιμοποίησε ένα φάρμακο για ένδειξη πέραν των εγκεκριμένων- μπορεί να εμφάνισε ή όχι κάποια Ανεπιθύμητη Ενέργεια ως συνέπεια της κακής χρήσης.

4. Περιπτώσεις κατάχρησης (abuse)

π.χ. ο ασθενής έχει χρησιμοποιήσει συστηματικά ή σποραδικά, με πρόθεση και κατά υπερβολικό τρόπο ένα φάρμακο- αυτές οι περιπτώσεις συνοδεύονται από επιβλαβή σωματικά ή ψυχολογικά αποτελέσματα.

5. Περιπτώσεις έλλειψης αποτελεσματικότητας (lack of efficacy)

π.χ. τα συμπτώματα της νόσου για την οποία λαμβάνει ο ασθενής το φάρμακο δεν υποχωρούν.

6. Περιπτώσεις ιατρικών λαθών (medication error)

π.χ. το φάρμακο εκ παραδρομής.

7. Περιπτώσεις περιβαλλοντικής έκθεσης (occupational exposure)

π.χ. θραύση φυαλιδίου και εισπνοή σταγονιδίων του περιεχόμενου φαρμάκου ως επακόλουθο.

8. Περιπτώσεις έκθεσης στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (pregnancy).

9. Περιπτώσεις έκθεσης στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (lactation).

10. Περιπτώσεις φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (drug interaction).

Η σημασία της αναφοράς των Ειδικών Περιπτώσεων είναι πολύ μεγάλη, καθώς μέσω των αντίστοιχων αναφορών υπάρχει η δυνατότητα να παρακολουθηθεί η ασφάλεια ενός φαρμάκου σε περιπτώσεις που ξεφεύγουν από το εγκεκριμένο, αυστηρό πλαίσιο χρήσης του και να συλλέξουμε πληροφορίες που μπορεί να είναι χρήσιμες για την προστασία των ασθενών και της Δημόσιας Υγείας.

4. Παράπονα Ποιότητας

Επιπρόσθετα σε όλα τα παραπάνω, στο Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης ενός Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας θα πρέπει να υπάρχει πρόβλεψη για την συλλογή παραπόνων σχετικά με την ποιότητα των αντίστοιχων προϊόντων από οποιαδήποτε δυνατή πηγή.

Ως παράπονα ποιότητας αναφέρονται τα ελαττώματα στην εμφάνιση ενός προϊόντος (π.χ. στα υλικά συσκευασίας ή στην 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, στους ενδεδειγμένους χρόνους και στις ενδεδειγμένες συνθήκες.

Τα παράπονα που σχετίζονται με την ποιότητα ενός φαρμακευτικού προϊόντος ενδέχεται να περιλαμβάνουν και ανεπιθύμητες ενέργειες.

Για τον λόγο αυτό, οι υπάλληλοι του αρμόδιου τμήματος ποιότητας πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένοι και αυτοί στην αναγνώριση και εσωτερική αναφορά στο τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να λάβουν στα πλαίσια αναφοράς των παραπόνων ποιότητας.

5. Κριτήρια Σοβαρότητας Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Τα κριτήρια σύμφωνα με τα οποία μία Ανεπιθύμητη Ενέργεια χαρακτηρίζεται ως Σοβαρή είναι τα ακόλουθα:

1. **Θάνατος:** η ανεπιθύμητη ενέργεια προκαλεί ή οδηγεί στο θάνατο.

2. **Άμεσα απειλητική για τη ζωή:** αυτός ο όρος χαρακτηρίζει ανεπιθύμητες ενέργειες που έθεσαν σε άμεσα κίνδυνο θανάτου τον ασθενή και δεν αναφέρεται σε ανεπιθύμητες ενέργειες που υποθετικά θα μπορούσαν να οδηγήσουν στο θάνατο αν ήταν σφοδρότερες.

3. **Πρόκληση ή παράταση νοσηλείας:** η ανεπιθύμητη ενέργεια απαίτησε την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο (τουλάχιστον 1 ολονύκτια διαμονή) ή αν ο ασθενής νοσηλευόταν ήδη απαίτησε την παράταση της νοσηλείας του.

4. **Πρόκληση σοβαρής βλάβης ή εμμένουσας Ανεπιθύμητης Ενέργειας:** η ανεπιθύμητη ενέργεια προκαλεί σημαντική παρεμπόδιση της ικανότητας του ασθενούς να λειτουργεί φυσιολογικά μέσα στην καθημερινότητα.

5. Συγγενής ανωμαλία/ βλάβη κατά τον τοκετό: η ανεπιθύμητη ενέργεια προκαλεί συγγενή ανωμαλία ή κάποια βλάβη στο έμβρυο ή το νεογνό.

6. Σημαντικό ιατρικό συμβάν: εάν δεν πληρείται κάποιο από τα παραπάνω κριτήρια, ωστόσο κρίνεται από τον αναφέροντα ότι η ανεπιθύμητη ενέργεια έχει θέσει σε σημαντικό κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενούς, ενώ ενδέχεται να απαιτείται ιατρική/ χειρουργική παρέμβαση για να αποφευχθεί κάποιο από τα παραπάνω αποτελέσματα.

6. Ποιος μπορεί να κάνει αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Όλοι οι πολίτες έχουν τη δυνατότητα να κάνουν αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών, είτε είναι Επαγγελματίες Υγείας είτε ασθενείς/ καταναλωτές και ανεξάρτητα από την επιμέρους ιδιότητα, επάγγελμα που μπορεί να ασκούν. Στη συνέχεια αναφέρουμε κάποιες περισσότερες λεπτομέρειες για τον επιμέρους ρόλο και τη συμβολή Επαγγελματιών Υγείας και ασθενών/ καταναλωτών στην αναφορά.

Επαγγελματίες Υγείας:

Οι Επαγγελματίες Υγείας (ιατροί, οδοντίατροι, νοσηλευτές, φαρμακοποιοί, μαίες) έχουν παραδοσιακά πρωταγωνιστική θέση στο κομμάτι της αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών, η οποία αποτελεί για αυτούς υποχρέωση, αλλά και σημαντικό εργαλείο φροντίδας των ασθενών τους.

Ο ρόλος τους στην αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών είναι καθοριστικός, καθώς, με βάση την επιστημονική τους κατάρτιση, είναι σε θέση να εκτιμήσουν το πλήρες ιστορικό και την κλινική κατάσταση του ασθενούς και να κρίνουν αν μία Ανεπιθύμητη Ενέργεια έχει ή θα μπορούσε να έχει αιτιολογική συσχέτιση με τη φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς, ακόμα και αν αυτή η Ανεπιθύμητη Ενέργεια δεν αναγράφεται στις ισχύουσες Συνταγογραφικές Οδηγίες. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι διάφορες κατηγορίες Επαγγελματιών Υγείας παρατηρούν διαφορετικά προβλήματα τα οποία σχετίζονται με τη χρήση των φαρμάκων, η καθεμία από τη σκοπιά της. Έτσι, αν λαμβάνονται αναφορές από τους Επαγγελματίες Υγείας όλων των ειδικοτήτων, αυξάνεται η πιθανότητα να ανιχνευθεί ολόκληρο το φάσμα των επιπλοκών που μπορεί να σχετίζονται με ένα φάρμακο. Τέλος, είναι πολύ σημαντικό οι Επαγγελματίες Υγείας να ενθαρρύνουν τους ασθενείς τους να παρατηρούν τις αλλαγές που τους συμβαίνουν στη διάρκεια μιας θεραπείας και να τις συζητούν.

Ασθενείς/ Καταναλωτές:

Οι ασθενείς έχουν ιδιαίτερα ενδυναμωμένο ρόλο, λαμβάνοντας υπόψη ότι με την ισχύουσα Ευρωπαϊκή νομοθεσία Φαρμακοεπαγρύπνησης υπάρχει απευθείας εκπροσώπησή τους στην κεντρική επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης του EMA (Επιτροπή Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς έχουν την δυνατότητα άμεσης πρόσβασης σε δεδομένα ασφάλειας φαρμάκων μέσω των sites/ portals των Υγειονομικών Αρχών, καθώς και άμεσης αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών στις Υγειονομικές Αρχές, κάτι που παλαιότερα ήταν προνόμιο μόνο για τους Επαγγελματίες Υγείας.

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος των οικείων/ φροντιστών στην αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών. Ειδικά στις περιπτώσεις ασθενών που δεν είναι στη φυσική ή πνευματική κατάσταση να κάνουν αναφορά, οι οικείοι/ φροντιστές τους είναι οι μόνοι που έχουν αυτή τη δυνατότητα.

7. Τι είναι η Κίτρινη Κάρτα

Η Κίτρινη Κάρτα είναι ένα μέσο για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων.

Τόσο οι Επαγγελματίες Υγείας όσο και οι ασθενείς/ καταναλωτές έχουν καθήκον να συμπληρώνουν την Κίτρινη Κάρτα κάθε φορά που υποψιάζονται ότι ένα φάρμακο μπορεί να έχει προκαλέσει μία ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η υποβολή μιας Κίτρινης Κάρτας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) ή στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες της Κύπρου μπορεί να γίνει τόσο σε έντυπη μορφή όσο και μέσω από τα αντίστοιχα ηλεκτρονικά sites των Τοπικών Υγειονομικών Αρχών αυτών:

<http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>

http://www.moh.gov.cy/moh/phs/phs.nsf/dmlpsO4_gr/dmlpsO4_gr?OpenDocument

«Η επιτυχία του θεσμού της Κίτρινης Κάρτας στηρίζεται στην επαγρύπνηση των επαγγελματιών υγείας και ασθενών/καταναλωτών, στη θέληση και τον ζήλο τους να γνωστοποιούν τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων», όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται στο παραπάνω ηλεκτρονικό site του ΕΟΦ.

Όλες οι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών μέσω Κίτρινης Κάρτας στις Τοπικές Υγειονομικές Αρχές καθίστανται ανώνυμες τόσο ως προς τον αναφέροντα όσο και ως προς τον ασθενή/ καταναλωτή. Στη συνέχεια επεξεργάζονται και εισάγονται στην τοπική βάση φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ, προωθούνται στη βάση φαρμακοεπαγρύπνησης του EMA (Eudravigilance), όπως και στη βάση φαρμακοεπαγρύπνησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Vigilance WHO-UMC) για περαιτέρω αξιολόγηση.

8. Εναλλακτικός τρόπος αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Εναλλακτικά, αντί της χρήσης Κίτρινης Κάρτας, τόσο οι Επαγγελματίες Υγείας όσο και οι ασθενείς/ καταναλωτές μπορούν να επικοινωνούν με τον αντίστοιχο Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας για να δηλώσουν μία ανεπιθύμητη ενέργεια ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

Κάθε Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας διαθέτει αρμόδιο άτομο/ ειδική υπηρεσία για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση, η οποία είναι διαθέσιμη σε 24ωρη βάση, 7 ημέρες την εβδομάδα.

Επιπλέον, όλοι οι υπάλληλοι του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας είναι εκπαιδευμένοι στην αναγνώριση και εσωτερική αναφορά περιστατικών Ανεπιθύμητων Ενεργειών για τα αντίστοιχα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιστατικά μπορεί να τους μεταφερθούν από εξωτερικούς πελάτες ή συνεργάτες.

Όπως και στην περίπτωση της Κίτρινης Κάρτας, τηρείται η ανωνυμία και η προστασία των προσωπικών και ευαίσθητων δεδομένων που παρέχονται στα πλαίσια των αναφορών

ανεπιθύμητων ενεργειών τόσο για τους αναφέροντες όσο και για τους ασθενείς.

Σύμφωνα με την κείμενη Νομοθεσία οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας οφείλουν να επεξεργάζονται τις αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που τους δηλώνονται για τα φαρμακευτικά τους ιδιοσκευάσματα και στη συνέχεια να τις υποβάλλουν στις Υγειονομικές Αρχές σε ειδικά χρονοδιαγράμματα είτε ως ατομικές αναφορές είτε στα πλαίσια αθροιστικών αναφορών για την από κοινού αξιολόγηση όλων των νεότερων δεδομένων ασφάλειας.

9. Καθεστώς Συμπληρωματικής Παρακολούθησης

Για την εντατικοποίηση των αυθόρμητων Αναφορών Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών στον Ευρωπαϊκό χώρο ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency) έχει θεσπίσει το καθεστώς της Συμπληρωματικής Παρακολούθησης (Additional Monitoring). Σύμφωνα με το καθεστώς αυτό για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια έγκρισης στον Ευρωπαϊκό χώρο από την 1η Ιανουαρίου 2011, αλλά και για κάποια παλαιότερα για τα οποία έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένοι κίνδυνοι, υπάρχει μία επισήμανση στις Συνταγογραφικές Οδηγίες και σε όλα, γενικά, τα εκπαιδευτικά και προωθητικά υλικά που μπορεί να υπάρχουν για το αντίστοιχο φάρμακο. Η επισήμανση αυτή αποτελείται από ένα ανεστραμμένο μαύρο τρίγωνο συνοδευόμενο από ένα κείμενο που προτρέπει τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς να αναφέρουν όλες τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες για το συγκεκριμένο φάρμακο.

Επισήμανση για Συμπληρωματική Παρακολούθηση μέσα από Περιήληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (απευθυνόμενο σε Επαγγελματίες Υγείας) στα ελληνικά:

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επισήμανση για Συμπληρωματική Παρακολούθηση μέσα από Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (απευθυνόμενο σε ασθενείς/ καταναλωτές) στα ελληνικά:

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. παράγραφο 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Με αυτόν τον τρόπο καταβάλλεται προσπάθεια να εντατικοποιηθεί η αναφορά τουλάχιστον για συγκεκριμένα φάρμακα, κυρίως τα νεότερα, ώστε να αυξηθεί η γνώση για την εικόνα ασφάλειάς τους. Ο κατάλογος με τα φάρμακα που τελούν υπό καθεστώς Συμπληρωματικής Παρακολούθησης είναι δυναμικός, καθορίζεται από τον EMA, επικαιροποιείται σε μηνιαία βάση και ο EMA τον αναρτά για το ευρύ κοινό στο portal του:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WCOB01ac058067c852

10. Ισνηλασιμότητα

Τα βιο-ομοειδή έχουν την ίδια Διεθνή Μη Ιδιόκτητη Ονομασία (International Nonproprietary Name, INN) με το πρωτότυπο βιολογικό προϊόν, με αποτέλεσμα να δυσκολεύει ακόμα περισσότερο ο εντοπισμός του πραγματικού εμπορικού σκευάσματος που χρησιμοποιείται στη θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα.

Μπορεί να υπάρχουν μικρές διαφορές ανάμεσα σε παρόμοια βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα διαφορετικών παρασκευαστών ή συγκριτικά με τα πρωτότυπα, οι οποίες μπορεί να μην είναι απολύτως εμφανείς μέχρι να υπάρξει μεγαλύτερη εμπειρία σχετικά με τη χρήση τους.

Επομένως, προκειμένου να υποστηριχθεί η παρακολούθηση της φαρμακοεπαγρύπνησης, το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν που δίνεται στον ασθενή πρέπει να ταυτοποιείται με σαφή τρόπο.

Η εγκεκριμένη εμπορική ονομασία, μαζί με τον αριθμό παρτίδας, είναι σημαντική για τη σαφή ταυτοποίηση προκειμένου να υποστηριχθεί η αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών και η παρακολούθηση της ασφαλούς χρήσης του φαρμάκου.

Τα λεπτομερή στοιχεία κατά τη διαδικασία συνταγογράφησης, διάθεσης και χορήγησης επιτρέπουν σε γιατρούς και φαρμακοποιούς να καταγράφουν τα δεδομένα ανά εμπορική ονομασία για κάθε βιο-ομοειδές και κάθε καινοτόμο φάρμακο και έτσι θα επιτραπεί η συλλογή περαιτέρω στοιχείων.

Η χρήση της εμπορικής ονομασίας κατά τη συνταγογράφηση και καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης θα απλοποιήσει τη δημιουργία λεπτομερών αρχείων και θα επιτρέψει τον εντοπισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών και των εκβάσεων τους για τη διασφάλιση της ασφάλειας του ασθενούς. Με διαφορετικά λόγια, η συνταγογράφηση με βάση την εμπορική ονομασία του προϊόντος μπορεί να επιτρέψει την καλύτερη παρακολούθηση των βιο-ομοειδών σε επίπεδο φαρμακοεπαγρύπνησης, καθώς συγκεκριμένα συμβάντα μπορούν να ταυτοποιηθούν με το σωστό προϊόν και παρασκευαστή.

Εάν οι γιατροί ή οι φαρμακοποιοί χρησιμοποιούν μόνο τη δραστική ουσία κατά τη συνταγογράφηση βιολογικού ή βιο-ομοειδούς φαρμάκου, δεδομένου ότι πολλά προϊόντα έχουν την ίδια δραστική, δε θα μπορεί να διευκρινιστεί ποιο φάρμακο χορηγείται στον ασθενή. Επομένως, αν εμφανιστεί ανεπιθύμητη ενέργεια, δε θα μπορεί να προσδιοριστεί η ταυτότητα του φαρμάκου που την προκάλεσε. Αυτό μπορεί να δυσχεράνει την παρακολούθηση της ασφάλειας του ασθενούς.

Η συνταγογράφηση βάσει της δραστικής ουσίας για τα βιο-ομοειδή μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα εάν ορισμένες χώρες επιτρέπουν στους φαρμακοποιούς την αυτόματη υποκατάσταση ενός προϊόντος με ένα φθηνότερο που έχει την ίδια δραστική ουσία με το πρωτότυπο προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων συνιστά ότι για να προληφθεί η σύγχυση, η εμπορική ονομασία, το όνομα του παρασκευαστή και ο αριθμός της παρτίδας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από οποιοδήποτε βιολογικό φάρμακο.

κ.4

Επισκόπηση Ιατρικής Βιβλιογραφίας

4.1 Αναγνώριση Αναφορών Ασφάλειας Ατομικών Περιστατικών

Σύμφωνα με το Module VI (VI.B.1.1.2), 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 λόγους 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.

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 κορηγός τοπικών ή εθνικών επιστημονικών συνεδρίων, ώστε πιθανά ατομικά περιστατικά ασφάλειας να αναφέρονται στις αρμόδιες αρχές πριν από τη δημοσίευση, όταν αυτό είναι εφικτό.

Μία ICSR πρέπει να δημιουργηθεί για κάθε μοναδικό αναγνωρίσιμο ασθενή σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά που παρέχονται στο VI. B.2.. Στις σχετικές ιατρικές πληροφορίες θα πρέπει να καταγράφεται και ο πρώτος συγγραφέας της δημοσίευσης (ή ο συγγραφέας που είναι υπεύθυνος για την επικοινωνία, εάν ορίζεται) ο οποίος πρέπει να θεωρηθεί ως η κύρια πηγή πληροφοριών.

4.2 Απαιτήσεις σχετικά με τις Περιοδικές Επικαιροποιημένες Εκθέσεις για την Ασφάλεια (ΠΕΕΑ, PSUR)

Σύμφωνα με το Module VII (VII.B.5.11.), η ενότητα των ΠΕΕΑ που αφορά την βιβλιογραφία (Literature) πρέπει να περιλαμβάνει περίληψη των νέων και σημαντικών ευρημάτων που αφορούν την ασφάλεια, και είτε δημοσιεύονται στην επιστημονική βιβλιογραφία (peer-reviewed scientific literature) ή διατίθενται ως ανέκδοτα χειρόγραφα (unpublished manuscripts) που ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έλαβε γνώση κατά τη διάρκεια του διαστήματος αναφοράς, όταν είναι σχετικές με το φάρμακο.

Οι βιβλιογραφικές αναζητήσεις για τις ΠΕΕΑ πρέπει να είναι ευρύτερες από εκείνες που αφορούν τις περιπτώσεις μεμονωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς θα πρέπει να περιλαμβάνουν επίσης μελέτες που συλλέγουν εκβάσεις ασφάλειας σε ομάδες ασθενών/υποκειμένων και άλλα προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία.

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.

Εάν είναι σχετικό και εφικτό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πληροφορίες σχετικά με άλλες δραστικές ουσίες της ίδιας φαρμακολογικής κατηγορίας.

Η αναφορά στη δημοσίευση θα πρέπει να παρέχεται στο στυλ της σύμβασης του Βανκούβερ.

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 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 Module VI, 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 Module VI 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 κινδύνου-οφέλους στο Module VI. Στο κεφάλαιο για τις ΠΕΕΑ 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.

4.6.1 Επιλογή των σχετικών με το προϊόν όρων αναζήτησης

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 μιας 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.

4.6.2 Επιλογής των όρων αναζήτησης

Όπως περιγράφεται στο Module VI (VI.App.2.3.4), δεν υπάρχει καμία αποδεκτή απώλεια ανάκλησης κατά την επισκόπηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφία για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης. Η χρήση των όρων αναζήτησης (ελεύθερο κείμενο ή χρήση του ευρετηρίου) να δημιουργηθούν ακριβέστερες αναζητήσεις μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση των αποτελεσμάτων της έρευνας. Ελλείψεις που έχουν βρεθεί συχνά κατά τις επιθεωρήσεις των Αρμοδίων Αρχών περιλαμβάνουν:

- Παράλειψη κάποιου όρου σχετικού με την έκβαση, για παράδειγμα ο «θάνατος» ως έκβαση μπορεί να υπάρχει μόνο στο ευρετήριο όρων στην περίπτωση του αιφνίδιου θανάτου
- Η παράλειψη του όρου εγκυμοσύνης για την ανεύρεση δυσμενών εκβάσεων στην εγκυμοσύνη για την υποβολή ως ICSR
- Η παράλειψη των όρων που περιλαμβάνουν ειδικούς τύπους αναφορών που πρέπει να συμπεριλαμβάνονται και στις ΠΕΕΑ, για παράδειγμα,
- αναφορές ασυμπτωματικής υπερδοσολογίας, σφάλμα φαρμακευτική αγωγής, κατάχρηση, κατάχρηση, επαγγελματικής έκθεσης
- αναφορές εγκυμοσύνης χωρίς κανένα συμβάν.

4.7 Διαχείριση των αποτελεσμάτων αναζήτησης

4.7.1 Τήρηση αρχείων

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 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 Αποτελέσματα

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 Επιλογή και επισκόπηση των άρθρων

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. Συνιστάται να γίνονται ποιοτικοί έλεγχοι σε δείγμα βιβλιογραφικών επισκοπήσεων/μέρος άρθρων για να ελεγχθεί κατά πόσο το άτομο που εξετάζει τα αποτελέσματα μιας αναζήτησης είναι κατάλληλο για να προσδιορίσει τα σχετικά άρθρα.

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 ΠΕΕΑ, 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 Module VI 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 δραστηρική 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.

Το Module VI 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 συγχρηγούμενο 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 Παρακολούθηση

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

4.7.5 Ημέρα Μηδέν

Όπως περιγράφεται στο Module VI, 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 περίπτωση, 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.

4.7.7 Αναφορά

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 Module VI 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 Κριτήρια αποκλεισμού για την υποβολή ICSRs που δημοσιεύθηκαν στην ιατρική βιβλιογραφία

Τα παρακάτω κριτήρια αποκλεισμού για την υποβολή ICSRs στη βάση δεδομένων EudraVigilance από ένα κάτοχο άδειας κυκλοφορίας μπορούν να εφαρμοστούν για τις περιστατικά που δημοσιεύθηκαν στην ιατρική βιβλιογραφία:

- α. Η κυριότητα του ύποπτου φαρμακευτικού προϊόντος από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας μπορούν να αποκλεισθεί με βάση το όνομα του φαρμακευτικού προϊόντος, το όνομα δραστικής ουσίας, τη φαρμακευτική μορφή, τον αριθμό παρτίδας ή την οδό χορήγησης·
- β. Προέρχεται από μια χώρα όπου η εταιρεία κατέχει άδεια κυκλοφορίας αλλά ποτέ δεν έχει εμπορευθεί το φάρμακο·
- γ. Βασίζεται σε μια ανάλυση από μια βάση δεδομένων Αρμόδιας Αρχής εντός της ΕΕ. Ωστόσο, οι απαιτήσεις υποβολής παραμένουν για εκείνα τα ICSRs που βασίζονται σε ανάλυση από μια Αρμόδια Αρχή βάσης δεδομένων εκτός ΕΕ·
- δ. Αναφέρεται σε δεδομένα από δημόσια διαθέσιμες βάσεις δεδομένων (π.χ. Κέντρα Δηλητηριάσεων) και όπου τα περιστατικά παρουσιάζονται σε συγκεντρωτικούς πίνακες ή γραμμικές καταχωρίσεις. Οι απαιτήσεις υποβολής παραμένουν για έγκυρες περιπτώσεις περιγράφονται μεμονωμένα.
- ε. Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων από μετεγκριτικές μελέτες, μετα-αναλύσεις ή ανασκοπήσεις βιβλιογραφίας
- στ. Περιγραφές εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών σε μια ομάδα ασθενών με ένα συγκεκριμένο φάρμακο και που οι ασθενείς δεν μπορεί να προσδιοριστούν μεμονωμένα για τη δημιουργία έγκυρων ICSR

Για σημεία δ έως στ, αυτό το είδος βιβλιογραφίας αποσκοπεί να εντοπίσει τον κίνδυνο για την ασφάλεια που σχετίζονται με ένα φαρμακευτικό προϊόν. Ο κύριος στόχος είναι να ανιχνεύσει/αξιολογήσει συγκεκριμένους κινδύνους που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το συνολικό λόγο κινδύνου-οφέλους ενός φαρμάκου.

Νέα και σημαντικά ευρήματα για την ασφάλεια που παρουσιάζονται σε αυτά τα άρθρα, για τα οποία η υποβολή ICSRs δεν απαιτείται, θα πρέπει ωστόσο να συζητούνται στα σχετικά τμήματα της αντίστοιχης ΠΕΕΑ (βλ. Ενότητα VII GVP) και να αναλύονται ως προς το προφίλ κινδύνου-οφέλους του φαρμάκου, όσον αφορά τους συνολικό αντίκτυπο. Επιπλέον, τυχόν νέες πληροφορίες ασφαλείας, που ενδέχεται να επηρεάζουν το προφίλ κινδύνου-οφέλους του φαρμάκου, θα πρέπει να κοινοποιούνται αμέσως στις αρμόδιες αρχές στα κράτη μέλη όπου το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί και στον Οργανισμό σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται το Module VI (VI.C.2.2.6).

4.7.9 Διπλή υποβολή του ίδιου περιστατικού

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 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 επισκόπηση 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 Module VI, 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.

4.10 Ηλεκτρονική υποβολή αντιγράφων των άρθρων σχετικά με εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που δημοσιεύθηκαν στην ιατρική βιβλιογραφία

Σύμφωνα με το άρθρο 28, παράγραφος 3, του Εφαρμοστικού Κανονισμού της Επιτροπής (ΕΕ) αριθ. 520/2012, κατόπιν αιτήματος του Οργανισμού, ο ΚΑΚ που διαβίβασε την αρχική έκθεση οφείλει να καταθέσει αντίγραφο του σχετικού άρθρου (λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς των ζητημάτων πνευματικής ιδιοκτησίας), καθώς και μια πλήρη μετάφραση του εν λόγω άρθρου στα Αγγλικά.

4.11 Παρακολούθηση της ιατρικής βιβλιογραφίας από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Σύμφωνα με το άρθρο 27 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο Οργανισμός παρακολουθεί επιλεγμένη ιατρική βιβλιογραφία για αναφορές πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ορισμένες δραστικές ουσίες. Δημοσιεύει μια λίστα με δραστικές ουσίες υπό παρακολούθηση και η ιατρική βιβλιογραφία υπόκειται σε παρακολούθηση αυτή. Ο οργανισμός εισάγει τις σχετικές πληροφορίες της βάσης δεδομένων EudraVigilance από την επιλεγμένη ιατρική βιβλιογραφία. Ο Οργανισμός, σε διαβούλευση με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, τα Κράτη Μέλη και τους ενδιαφερομένους, συντάσσει λεπτομερή οδηγό σχετικά με την παρακολούθηση της ιατρικής βιβλιογραφίας και την εισαγωγή των συναφών πληροφοριών στη βάση δεδομένων EudraVigilance.

Η Ιατρική βιβλιογραφία και οι δραστικές ουσίες υπό την παρακολούθηση του οργανισμού δημοσιεύονται σε μια ειδική ιστοσελίδα στον ιστότοπο του Οργανισμού μαζί με τα δικαιολογητικά έγγραφα. Περαιτέρω πληροφορίες παρέχονται επίσης στην λεπτομερή οδηγό σχετικά με τη παρακολούθηση της ιατρικής βιβλιογραφίας και την εγγραφή σχετικών πληροφοριών στη βάση δεδομένων EudraVigilance από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, που καθορίζει το διάφορα στάδια στις επιχειρησιακές διαδικασίες της ανασκόπησης της ιατρικής βιβλιογραφίας (MLM).

Τα ICSRs που προκύπτουν από την υπηρεσία MLM που εκτελείται από τον Οργανισμό είναι προσβάσιμα στους ΚΑΚ από τη βάση δεδομένων EudraVigilance. Γίνονται επίσης διαθέσιμα για download σε μορφή XML. Αυτά τα ICSRs αφορούν σοβαρές εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμβαίνουν εντός και εκτός της ΕΕ, και μη σοβαρές εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες εντός της ΕΕ.

Σύμφωνα με το άρθρο 107 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και για την αποφυγή υποβολής διπλότυπων αναφορών, ο ΚΑΚ υποβάλλει μόνο αυτά τα ICSRs που περιγράφονται στην ιατρική βιβλιογραφία που δεν ελέγχεται από τον Οργανισμό, για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες δεν περιλαμβάνονται στη λίστα παρακολουθείται από τον οργανισμό σύμφωνα με το άρθρο 27 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

κ.5

Απαιτήσεις Οργανωμένων Αναφορών

5.1 Σχετική Ορολογία

5.1.1 Ορισμοί Κλινικών Μελετών

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:

- Παρεμβατικές Κλινικές Μελέτες–
- Μη Παρεμβατικές Μελέτες

Προκειμένου να προσδιοριστούν οι απαιτήσεις των αναφορών ασφαλείας 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.

Κλινική Μελέτη

Κλινική μελέτη 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 έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων,

με στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας ή/και της αποτελεσματικότητάς τους.

Κλινική μελέτη (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».

Πολυκεντρική Κλινική Μελέτη

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 παρεμβατική κλινική μελέτη

Οι μη παρεμβατικές μελέτες σύμφωνα με την Υπ. Αποφ. ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ Β1973/31-12-2003 (άρθρο 2) πρέπει να πληρούν τις παρακάτω προϋποθέσεις:

- το φάρμακο ή τα φάρμακα συνταγογραφείται ως συνήθως, δηλαδή σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας.
- η ένταξη σε συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από πρωτόκολλο μελέτης, αλλά καθορίζεται από την τρέχουσα ιατρική πρακτική.
- η απόφαση για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη.
- στους ασθενείς δεν εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης.
- για την ανάλυση των συλλεγομένων δεδομένων εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι.

Παρεμβατική Κλινική Μελέτη (Οδηγία 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
- Έγγραφο Κλινικών Μελετών. Ανατρέξτε κυρίως στον αλγόριθμο «Πρόκειται για κλινική μελέτη φαρμακευτικού προϊόντος».

Πριν από την έναρξη οποιασδήποτε παρεμβατικής 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 (Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας).

Η κ παρεμβατική 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.

Στις 22 Δεκ 2016 δημοσιεύτηκε στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας η νέα Υπουργική Απόφαση για τις Κλινικές Δοκιμές (ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016) που αναμένεται η πλήρη εφαρμογή της το 2019. Σκοπός της απόφασης είναι η θέσπιση διατάξεων, όπου απαιτείται, για την εφαρμογή στη Ελλάδα του Κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 «για τις κλινικές μελέτες που προορίζονται για τον άνθρωπο και την κατάργηση της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ.

5.1.2 Άλλοι Ορισμοί

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

Οργανωμένες Αναφορές (GVP module και ICH –E2D)

Οργανωμένες αναφορές είναι οι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που προέρχονται από οργανωμένα συστήματα συλλογής δεδομένων, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν κλινικές μελέτες (παρεμβατικές & μη παρεμβατικές), μητρώα, μετεγκριτικά προγράμματα ονομαστικής χορήγησης, άλλα προγράμματα υποστήριξης ασθενών και διαχείρισης νόσου και έρευνες σε ασθενείς και επαγγελματίες υγείας. Οι οργανωμένες αναφορές μπορεί επίσης να προέρχονται από περιπτώσεις ονομαστικής ατομικής χορήγησης ή παρηγορητικής χορήγησης ή από τη συλλογή πληροφοριών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα ή τη συμμόρφωση των ασθενών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συλλέγονται από τα ανωτέρω συστήματα δεν πρέπει να θεωρούνται αυθόρμητες αναφορές.

Εξαιρούνται οι ακόλουθες περιπτώσεις:

- Στα πλαίσια μη παρεμβατικών μετεγκριτικών μελέτων αναφορές συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για τις οποίες το πρωτόκολλο δεν απαιτεί τη συστηματική τους συλλογή.
- Σε προγράμματα ονομαστικής ατομικής χορήγησης ή παρηγορητικής χορήγησης που διενεργούνται σε χώρες όπου η συστηματική τους συλλογή των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν απαιτείται.

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).

Υπό Έρευνα Φαρμακευτικό Προϊόν

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 Ερευνητικό Φαρμακευτικό Προϊόν (Φαρμακευτικά προϊόντα που δεν υπάγονται στον ορισμό του ερευνητικού Φαρμακευτικού προϊόντος)

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 ιδιαίτερα 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.

Μετεγκριτική Μελέτη

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.

• Μετεγκριτική Μελέτη Ασφάλειας (PASS)

Η μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας είναι μία οποιαδήποτε μελέτη σχετικά με ένα εγκεκριμένο φάρμακο, που διεξάγεται με σκοπό την ανίχνευση, το χαρακτηρισμό ή την ποσοτικοποίηση ενός κινδύνου ασφαλείας, την επιβεβαίωση του προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου ή τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων διαχείρισης του κινδύνου.

• Μετεγκριτική Μελέτη Αποτελεσματικότητας (PAES)

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ή η Επιτροπή μπορούν να ζητήσουν μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας την οποία θα πραγματοποιήσει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

α) όταν εντοπιστούν ανησυχίες σχετικά με ορισμένες πτυχές της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και μπορούν να αρθούν μόνο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά·

β) όταν η κατανόηση της νόσου, η κλινική μεθοδολογία ή η χρήση του φαρμάκου σε πραγματικές συνθήκες υποδηλώνουν ότι οι προηγούμενες αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας ενδεχομένως να χρειαστούν σημαντική αναθεώρηση.

Μητρώο/Registry [ICH E2E]

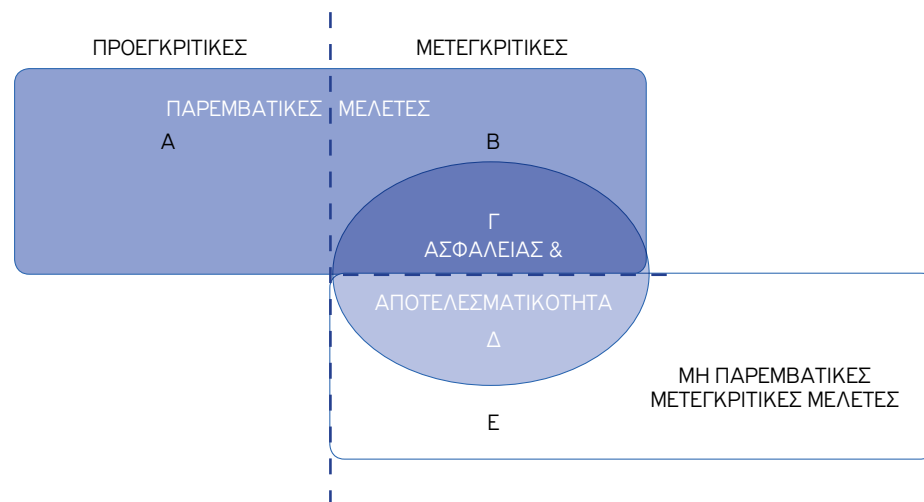
Το μητρώο (registry) ή αρχείο καταγραφής περιστατικών είναι ένας κατάλογος ασθενών με κοινά χαρακτηριστικά. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορεί να είναι μια πάθηση ή μια έκθεση νόσου (disease registry) ή μία συγκεκριμένη έκθεση (exposure or drug registry). Αμφότεροι οι τύποι μητρώων, που διαφέρουν μόνο ως 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 Σύνοψη της Κατηγοριοποίησης των Κλινικών Μελετών

Το Σχήμα 5.1 συνοψίζει τον τρόπο με τον οποίο μπορούν να κατηγοριοποιηθούν οι διαφορετικοί τύποι των κλινικών μελετών και των μετεγκριτικών μελετών που μπορούν να διεξαχθούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση. 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) και αποτελεσματικότητας (PAES) αποτελούν υποκατηγορία των μετεγκριτικών μελετών. Ως εκ τούτου, οι μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας 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 απροσδόκτες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SUSARs) που προέρχονται από τις ΗΠΑ θα χρήζουν εσπευσμένης αναφοράς στην ΕΕ.



Σχήμα 5.1: Διάγραμμα Venn που επεξηγεί τους διαφορετικούς τύπους μελετών

Τμήμα Α: Κλινικές μελέτες που διεξάγονται όταν δεν υπάρχει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ και οι οποίες εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.

Τμήμα Β: Μετεγκριτικές κλινικές μελέτες που διεξάγονται από τους Κατόχους Άδειας Κυκλοφορίας ή άλλους οργανισμούς και εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/20/ΕΚ λόγω της φύσης της παρέμβασης, π.χ. για την ανάπτυξη νέων ενδείξεων ή νέων φαρμακοτεχνικών μορφών

Τμήμα Γ: Παρεμβατικές Μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας

Τμήμα Δ: Μη-Παρεμβατικές Μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας

Τμήμα Ε: Μη-Παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες που διενεργούνται οικειοθελώς από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας ή άλλους οργανισμούς. Η ένταξη του ασθενούς σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από το πρωτόκολλο μελέτης αλλά εμπίπτει στην τρέχουσα πρακτική. Η συνταγογράφηση του προϊόντος με τον συνήθη τρόπο σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση να συμπεριληφθεί ο ασθενής στη μελέτη.

5.2 Αναφορά Ασφάλειας για Μη Παρεμβατικές Μελέτες

Οι απαιτήσεις αναφοράς για τις μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες εμπεριέχονται στην Οδηγία 2001/83/ΕΚ (όπως έχει τροποποιηθεί). Ο κανονισμός (ΕΕ) 726/2004 και οι διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης περιγράφονται στο GVP module VI

Οι απαιτήσεις συνάδουν κατά κανόνα με εκείνες των αυθόρμητων αναφορών (15 ημερολογιακές ημέρες για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και 90 ημερολογιακές ημέρες για τις μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες), ωστόσο διαφέρουν ως προς τη διαδικασία αναφοράς στις Περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια [PSUR(ΠΕΕΑ)].

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

Οι μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες (βλ. GVP module) πρέπει να διακρίνονται σε:

- Μελέτες με σχεδιασμό βασισμένο στην πρωτογενή συλλογή δεδομένων απευθείας από τους επαγγελματίες υγείας ή τους καταναλωτές (δηλ. Όπου τα συμβάντα ενδιαφέροντος συλλέγονται όπως προκύπτουν ειδικά για τη μελέτη) και σε
- Μελέτες με σχεδιασμό βασισμένο στη δευτερεύουσα χρήση δεδομένων (δηλ. Όπου τα συμβάντα ενδιαφέροντος έχουν ήδη συμβεί και έχουν συλλεχθεί για άλλο σκοπό).

Ανάλογα με το σχεδιασμό μελέτης, οι απαιτήσεις στην διαχείριση στην αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων διαφέρουν.

5.2.1 Διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών για μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες με σχεδιασμό βασισμένο στην πρωτογενή συλλογή δεδομένων

Οι πληροφορίες για όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα πρέπει να συλλέγονται και να καταγράφονται από τους επαγγελματίες υγείας ή τους καταναλωτές κατά τη διάρκεια της μελέτης, εκτός εάν το πρωτόκολλο παρέχει επαρκή αιτιολόγηση για τη μη συλλογή συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Για όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα που συλλέγονται, θα πρέπει να αναζητούνται πλήρεις και υψηλής ποιότητας πληροφορίες κατά τρόπο που να επιτρέπει την υποβολή έγκυρων ICSRs εντός των κατάλληλων χρονοδιαγραμμάτων. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα για τα οποία υπάρχει υποψία ότι σχετίζονται με το υπό μελέτη φάρμακο, θα πρέπει να καταγράφονται στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και να υποβάλλονται ως ICSRs στην Ευρωπαϊκή επίβλεψη σύμφωνα με τα χρονοδιαγράμματα και τις λεπτομέρειες που προβλέπονται στην νομοθεσία και στα GVP Modules.

Όλες οι μοιραίες εκβάσεις πρέπει να θεωρούνται ανεπιθύμητα συμβάντα τα οποία πρέπει να συλλέγονται. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες με μοιραία έκβαση ενδέχεται να μην υπόκεινται σε υποβολή ως ICSR, π.χ. επειδή αναφέρονται στα αποτελέσματα μελέτης (τελικά σημεία αποτελεσματικότητας), διότι οι ασθενείς που

περιλαμβάνονται στη μελέτη έχουν νόσο με υψηλή θνησιμότητα ή επειδή οι μοιραίες εκβάσεις δεν έχουν καμία σχέση με τον στόχο της μελέτης. Για αυτές τις ιδιαίτερες περιπτώσεις, το σκεπτικό για τη μη υποβολή ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών με μοιραία έκβαση θα πρέπει να περιγράφεται σαφώς στο πρωτόκολλο μαζί με έναν κατάλογο που χρησιμοποιεί το κατάλληλο επίπεδο ταξινόμησης MedDRA (βλ. Ενότητα VIII της GVP).

Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να συνοψιστούν στην ενδιάμεση ανάλυση ασφάλειας και στην τελική έκθεση της μελέτης.

Για τα ανεπιθύμητα συμβάντα που ορίζονται στο πρωτόκολλο μελέτης ότι δεν συλλέγονται συστηματικά, οι επαγγελματίες υγείας και οι καταναλωτές πρέπει να ενημερώνονται στο πρωτόκολλο (ή σε άλλα έγγραφα μελέτης) σχετικά με τη δυνατότητα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών (για τις οποίες υποπτεύονται αιτιώδη ρόλο φαρμάκου) στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του υπόπτου φαρμάκου ή την αρμόδια αρχή μέσω του εθνικού συστήματος αυθόρμητης αναφοράς. Τα έγκυρα ICSRs που προκύπτουν πρέπει να διαχειρίζονται, να ταξινομούνται και να υποβάλλονται ως αυθόρμητα από την κοινοποιημένη αρμόδια αρχή ή κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Αυτές οι αναφορές πρέπει να συνοψίζονται στις σχετικές εκθέσεις μελέτης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας που είναι ο χορηγός της μελέτης.

Για τα συλλεγόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων με μοιραία έκβαση

Απαιτήσεις για ανεπιθύμητα συμβάντα

- Συλλογή και καταγραφή ολοκληρωμένων και υψηλής ποιότητας πληροφοριών.
- Εφαρμογή αξιολόγησης αιτιολογικής συσχέτισης.
- Σύνοψη όλων των συλλεγόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων στην ενδιάμεση ανάλυση ασφάλειας και στην τελική έκθεση της μελέτης.

Απαιτήσεις για ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες

- Οι περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών για τις οποίες υπάρχει υποψία ότι σχετίζονται με το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν από την κύρια πηγή ή τον κοινοποιημένο οργανισμό θα πρέπει να καταγράφονται στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης.
- Τα έγκυρα ICSRs πρέπει να διαχειρίζονται, να ταξινομούνται και να υποβάλλονται σύμφωνα με τα απαιτούμενα χρονοδιαγράμματα.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες με μοιραία έκβαση ενδέχεται να μην υπόκεινται σε υποβολή ως ICSR. Πρέπει να παρέχεται πάντοτε αιτιολογία στο πρωτόκολλο.

Για ανεπιθύμητα συμβάντα που δεν συλλέγονται, όπως καθορίζεται στο πρωτόκολλο μελέτης

Απαιτήσεις για ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες

- Οι επαγγελματίες υγείας και οι καταναλωτές θα πρέπει να ενημερώνονται για τη δυνατότητα να αναφέρουν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή στη σχετική αρμόδια αρχή μέσω του εθνικού συστήματος αυθόρμητης αναφοράς.
- Τα έγκυρα ICSR θα πρέπει να διαχειρίζονται, να ταξινομούνται και να υποβάλλονται ως αυθόρμητα σύμφωνα με τα απαιτούμενα χρονοδιαγράμματα.
- Αυτά τα ICSR θα πρέπει επίσης να συνοψιστούν στις σχετικές εκθέσεις μελέτης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας που χορηγεί τη μελέτη όταν έχει ενημερωθεί γι' αυτά.

5.2.2 Διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών για μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες με σχεδιασμό βασισμένο τη δευτερογενή χρήση των δεδομένων

Ο σχεδιασμός τέτοιων μελετών χαρακτηρίζεται από τη δευτερογενή χρήση δεδομένων που συλλέχθηκαν προηγουμένως από καταναλωτές ή επαγγελματίες υγείας για άλλους σκοπούς. Παραδείγματα περιλαμβάνουν ανασκόπηση ιατρικών διαγραμμάτων (συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των δεδομένων με τους επαγγελματίες υγείας), ανάλυση ηλεκτρονικών αρχείων υγείας, συστηματικές αξιολογήσεις, μετα-αναλύσεις.

Για τις μελέτες αυτές, δεν απαιτείται υποβολή ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών με τη μορφή ICSR. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα / ενέργειες που συλλέχθηκαν για τη μελέτη θα πρέπει να καταγράφονται και να συνοψίζονται στην ενδιάμεση ανάλυση ασφάλειας και στην τελική έκθεση της μελέτης, εκτός εάν το πρωτόκολλο προβλέπει διαφορετική διαδικασία αναφοράς με κατάλληλη αιτιολόγηση (βλ. GVP Module VIII).

Για συνδυασμένες μελέτες με σχεδιασμό που βασίζεται τόσο στην πρωτογενή συλλογή δεδομένων όσο και στη δευτερογενή χρήση των δεδομένων, η υποβολή των ICSRs απαιτείται αποκλειστικά για τα δεδομένα που λαμβάνονται μέσω της συλλογής πρωτογενών δεδομένων σύμφωνα με το 5.2.1. Για τα συμβάντα που εντοπίζονται μέσω της δευτερογενούς χρήσης δεδομένων, πρέπει να διαχειρίζονται σύμφωνα με το 5.2.2.

5.2.3 Τελική Έκθεση Κλινικής Μελέτης

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

5.3 Παρεμβατικές κλινικές μελέτες

Οι παρεμβατικές κλινικές μελέτες μπορεί να διεξάγονται 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 συγχρησιμοποιούμενα 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 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 απροσδόκτων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (SUSARs: Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions). Παρομοίως με τις απαιτήσεις αναφοράς των αυθόρμητων ενεργειών 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 ανεπιθύμητης ενέργειας ως προσδοκώμενης ή απροσδόκτης.

Ζητήματα που σχετίζονται με τις εν λόγω αξιολογήσεις συζητούνται παρακάτω.

5.3.1 Αξιολόγηση Αιτιολογικής Συσχέτισης

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 ενός Ανεπιθύμητου Συμβάντος. Εάν ο ερευνητής αναφέρει ότι το συμβάν δεν συσχετίζεται αιτιολογικά, το έντυπο των Σοβαρών Ανεπιθύμητων Συμβάντων 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 τον 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 Εγχειρίδιο Ερευνητή (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/ μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων, οι μέθοδοι χορήγησης και οι διαδικασίες παρακολούθησης για την ασφάλεια.

Οι πληροφορίες στο IB παρουσιάζονται με συνοπτική, απλή, αντικειμενική, ισορροπημένη και μη διαφημιστική μορφή, που παρέχει τη δυνατότητα σε έναν κλινικό γιατρό ή ερευνητή να τις κατανοήσει και να προβεί σε αμερόληπτη αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους σχετικά με την καταλληλότητα της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής. Το IB συντάσσεται με βάση όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες και αποδείξεις που στηρίζουν το σκεπτικό για την προτεινόμενη κλινική δοκιμή και την ασφαλή χρήση του υπό έρευνα φαρμάκου στην κλινική δοκιμή και παρουσιάζεται υπό μορφή περιλήψεων.

Το έγγραφο αναφοράς (IB, ΠΧΠ) που θα χρησιμοποιείται σε μία κλινική δοκιμή θα πρέπει να προσδιορίζεται 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 απροσδόκτων 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 ΙCH 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 περιγράφει 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 συνοπλογοίξει 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 γίνουν 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 Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα στο Εγχειρίδιο Ερευνητή, όπως αυτά εμφανίζονται (ανεξαρτήτως αιτιότητας), το πρώτο αναφερόμενο σχετιζόμενο συμβάν μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως προσδοκώμενο εάν έχουν παραληφθεί προηγούμενα μη σχετιζόμενα Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα. 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 ανεπιθύμητες ενέργειες 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 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 είναι 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 ενότιτας 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.

5.3.4 Απαιτήσεις αναφοράς για ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα

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) κάθε σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο εγκεκριμένο πρωτόκολλο.

Τυπικά, η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την αποστολή του εντύπου Σοβαρού Ανεπιθύμητου Συμβάντος μέσω φαξ, ασφαλούς ηλεκτρονικού ταχυδρομείου (εφόσον υπάρχει διαθέσιμο), ή την απευθείας καταχώρηση στην πλατφόρμα ηλεκτρονικής συλλογής δεδομένων (EDC) του Χορηγού/ του Εξουσιοδοτημένου φορέα, εφόσον χρησιμοποιείται. Το πρωτόκολλο πρέπει να περιγράφει τις εφεδρικές διαδικασίες και τα στοιχεία του υπευθύνου επικοινωνίας για την αναφορά των Ανεπιθύμητων Συμβάντων από τον ερευνητή προς το χορηγό ή τον εξουσιοδοτημένο φορέα.

Οι εσφαλμένες φαρμακευτικές αγωγές, οι εγκυμοσύνες και οι χρήσεις εκτός των προβλεπομένων στο πρωτόκολλο, συμπεριλαμβανομένης της εσφαλμένης χρήσης και της κατάχρησης του προϊόντος καλύπτονται από την ίδια υποχρέωση αναφοράς όπως οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ορισμένα συμβάντα που πληρούν τον ορισμό Σοβαρού Ανεπιθύμητου Συμβάντος μπορεί να εξαιρούνται από μία τέτοια διαδικασία αναφοράς, κατόπιν συμφωνίας με τις 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 Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα. Αυτά πρέπει να καθορίζονται στο πρωτόκολλο και να καθίστανται σαφή στο εμπλεκόμενο εργαστήριο.

Οι ύποπτες απροσδόκτες σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (SUSAR), οι οποίες είναι θανατηφόρες ή απειλητικές για τη ζωή, πρέπει να αναφέρονται στις Αρχές 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 Αρχές Τοπικές Αρχές το συντομότερο

δυνατόν, αλλά εντός 15 ημερών από τη στιγμή που ο χορηγός έλαβε γνώση αυτών για πρώτη φορά.

Οι ύποπτες απροσδόκτες 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 απροσδόκτες 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).

Περιοδικός κατάλογος Εικαζόμενων Απροσδόκτων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SUSAR line-listing) από την παγκόσμια εμπειρία του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. και από άλλες κλινικές δοκιμές του ίδιου χορηγού), αποστέλλεται από το χορηγό προς ενημέρωση του ερευνητή. Αυτή η ενημέρωση πρέπει να είναι συνοπτική και πρακτική. Συνεπώς, όποτε αυτό είναι πρακτικά δυνατόν, η ενημέρωση για τις SUSAR πρέπει να συγκεντρώνεται σε έναν λεπτομερή κατάλογο SUSAR κατά περιόδους σύμφωνα με τη φύση του ερευνητικού προγράμματος ή του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης και τον όγκο των παραγόμενων SUSAR. Αυτός ο λεπτομερής κατάλογος πρέπει να συνοδεύεται από συνοπτική περίληψη του εξελισσόμενου προφίλ ασφαλείας του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος.

Οπότε, 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 απροσδόκτες 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 ασφαλείας πρέπει να κοινοποιούνται εσπευσμένα σε όλους τους ενδιαφερόμενους ερευνητές.

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

Ενδεχομένως να είναι χρήσιμο για το χορηγό να παρέχει αξιολόγηση των δεδομένων των ύποπτων απροσδόκτων 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 επικεφαλείς 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.

Στην Ελληνική επικράτεια, κάθε Εικαζόμενη Απροσδόκητη Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια (SUSAR) προερχόμενη από κέντρο συγκεκριμένου ερευνητή, αποστέλλεται από το χορηγό σε μορφή ατομικής αναφοράς περιστατικού (φόρμα CIOMS) προς το συγκεκριμένο ερευνητή εντός 7/15 ημερολογιακών ημερών από τη στιγμή που περιέλθει στο χορηγό για περαιτέρω γνωστοποίηση από τον ερευνητή στο Επιστημονικό/Διοικητικό Συμβούλιο/Επιτροπή Δεοντολογίας του νοσηλευτικού ιδρύματος όπου υπάγεται το ερευνητικό κέντρο.

5.3.5 Περιοδική (ετήσια) Επικαιροποιημένη Έκθεση Ασφάλειας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος [Development Safety Update Report (DSUR)]

Ο χορηγός υποχρεούται να υποβάλλει στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ, καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, περιοδική (ετήσια) Επικαιροποιημένη Έκθεση Ασφάλειας (DSUR) 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. Η έκθεση αυτή θα περιλαμβάνει και μια σύνοψη της ασφάλειας του προϊόντος, όπως αυτή προκύπτει από τα δεδομένα της σχετικής περιόδου.

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). Γι' αυτό και αναμένεται να υπάρχει κάποιος βαθμός αλληλοεπικάλυψης με τις ΠΕΕΑ που καλύπτουν την αντίστοιχη χρονική περίοδο.

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 DSUR είναι 60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (data lock point).

Η έκθεση πρέπει να υποβάλλεται στην αρμόδια εθνική αρχή και στην επιτροπή δεοντολογίας μόνο αν η θεραπεία των συμμετεχόντων συνεχίζεται στο εν λόγω οικείο κράτος μέλος.

Ο χορηγός πρέπει να επιβεβαιώνει αν τα δεδομένα που συμπεριλήφθηκαν στην DSUR 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.

5.3.6 Απαιτήσεις αναφορά για τα μη ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα

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 συγχρησιμοποιούμενες 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».

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/ΕΚ.

- 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/ΕΚ (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 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.

5.3.7 Ηλεκτρονική Αναφορά Περιστατικών

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

Ηλεκτρονική αναφορά των SUSAR άρχισε από την 01 Μαΐου 2004 με βάση την Ευρωπαϊκή

νομοθεσία 2001/20/ΕΚ. 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>).

5.3.8 Σημεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο πλαίσιο Τυφλών Μελετών

Ο ερευνητής αίρει την τυφλοποίηση της κατανομής της θεραπείας ενός συμμετέχοντος κατά την πορεία μιας κλινικής δοκιμής μόνο αν η άρση της τυφλοποίησης σχετίζεται με την ασφάλεια του συμμετέχοντα.

Τα SUSAR πρέπει να κατατίθενται στον ΕΟΦ και στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας 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 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 Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια σε τυφλή μελέτη και χρειάζεται άμεση αξιολόγηση, η προσδοκιστικότητα 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 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.

Ωστόσο, όταν πρόκειται για κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σε ασθένειες με υψηλή νοσηρότητα ή υψηλή θνησιμότητα, όπου τα τελικά σημεία για την αποτελεσματικότητα θα μπορούσαν να είναι επίσης SUSAR ή όταν η θνησιμότητα ή κάποια άλλη «σοβαρή» έκβαση, η οποία δύναται ενδεχομένως να αναφερθεί ως SUSAR, αποτελεί το τελικό σημείο για την αποτελεσματικότητα σε μια κλινική δοκιμή, μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά η ακεραιότητα της κλινικής δοκιμής αν αίρεται συστηματικά η τυφλοποίηση. Υπό αυτές και άλλες παρόμοιες περιστάσεις, ο χορηγός επισημαίνει στο πρωτόκολλο τα σοβαρά συμβάντα τα οποία πρόκειται να τύχουν μεταχείρισης ως σχετιζόμενα με τη νόσο και δεν θα υπόκεινται σε συστηματική άρση της τυφλοποίησης και εσπευσμένη αναφορά

Οπότε, 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 1οο Τόμο του EudraLex "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union".

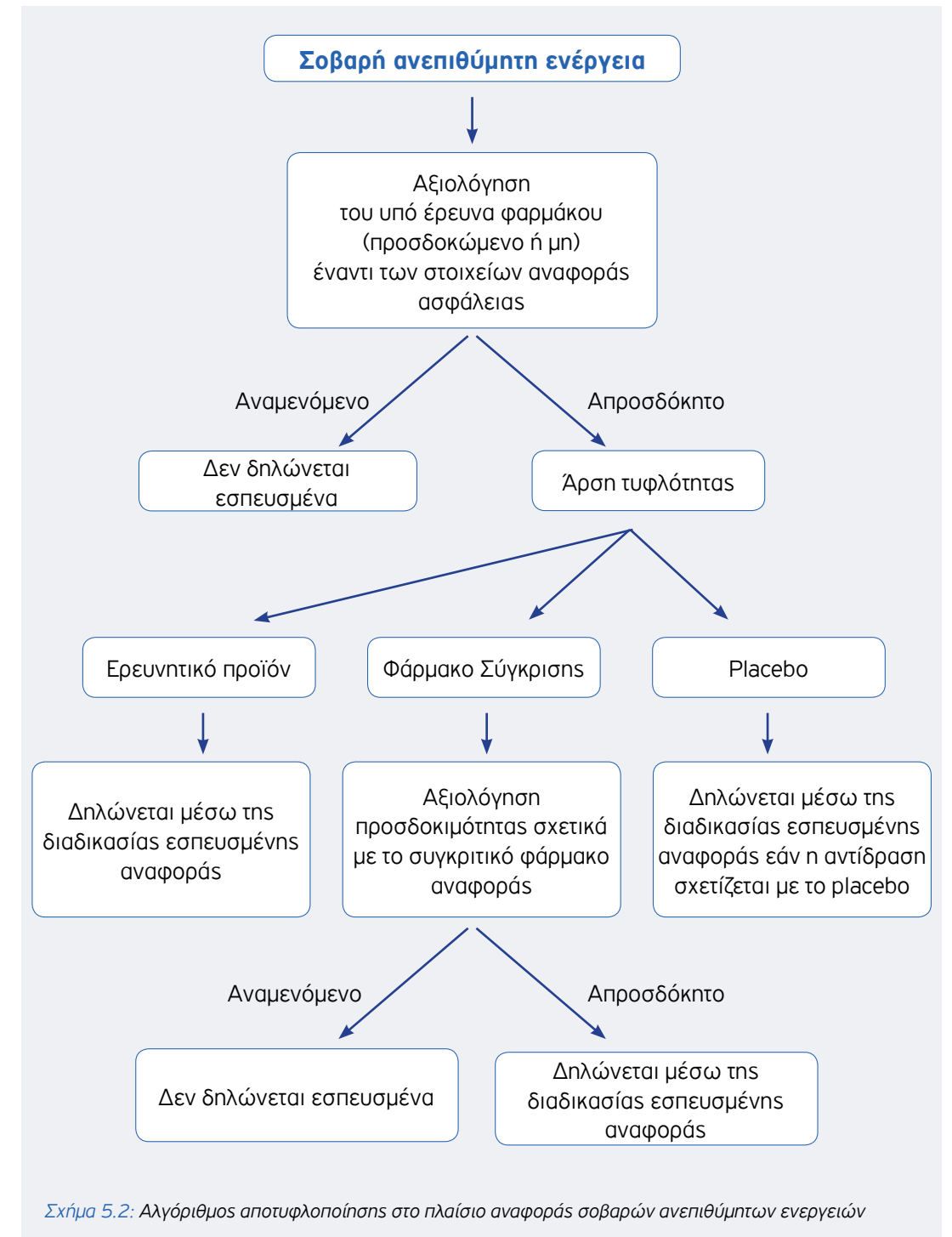
5.3.9 Αναφορές Ασφάλειας στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας

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.

Στην Ελλάδα υποβάλλονται στην ΕΕΔ μόνο τα SUSARs που παρατηρούνται στην ελληνική επικράτεια, σε μορφή ατομικής αναφοράς περιστατικού (φόρμα CIOMS) σύμφωνα με τα προαναφερόμενα χρονοδιαγράμματα.

Επιπρόσθετως, η Περιοδική (ετήσια) Επικαιροποιημένη Έκθεση Ασφάλειας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος (DSUR) από την παγκόσμια εμπειρία για το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, υποβάλλεται από το χορηγό προς την ΕΕΔ σε ηλεκτρονική μορφή (βλ. "CT-3", ενότητα 8).

Αυτή η έκθεση 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 Περιοδική (ετήσια) Επικαιροποιημένη



Σχήμα 5.2: Αλγόριθμος αποτυφλοποίησης στο πλαίσιο αναφοράς σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

Έκθεση Ασφάλειας, γιατί το πρότυπο σχεδιάγραμμα που είναι διαθέσιμο δεν περιέχει αρκετές πληροφορίες από όσες απαιτούνται για την κατάθεση στην ΕΕΔ.

5.4 Μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας (PASS)

Οδηγίες για τις μη-παρεμβατικές μελέτες που έχουν λάβει έγκριση ως «μετ-εγκριτικές μελέτες ασφάλειας (Post-Authorization Safety Studies, PASS) υπάρχουν στο GVP Module VIII.

Η μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας είναι οποιαδήποτε μελέτη σχετικά με ένα εγκεκριμένο φάρμακο, που διεξάγεται με σκοπό:

- την ανίχνευση, το χαρακτηρισμό ή την ποσοτικοποίηση ενός κινδύνου ασφαλείας,
- την επιβεβαίωση του προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου
- ή τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας

Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, οι Αρχές (ΕΟΦ/EMA) μπορούν να επιβάλλουν υποχρέωση στον κάτοχό της:

- να διεξάγει μετεγκριτική μελέτη ασφαλείας, εάν υπάρχουν θέματα σχετικά με τους κινδύνους κάποιου εγκεκριμένου φαρμάκου. Σε περίπτωση που το ίδιο θέμα αφορά περισσότερα του ενός φαρμάκου, οι Αρχές, κατόπιν διαβουλεύσεων με την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου, παροτρύνουν τους ενδιαφερόμενους κατόχους αδειών κυκλοφορίας να διεξαγάγουν κοινή μετεγκριτική μελέτη ασφαλείας.

Επομένως, 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 και το Volume 10 of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, συμπεριλαμβάνοντας όλες τις απαραίτητες αναφορές ασφαλείας (βλέπε παράγραφο 5.3). Εάν η μελέτη PASS είναι μη-παρεμβατική, τότε οι υποχρεώσεις για τις ανεπιθύμητες περιγράφονται στο GVP Module VI.

Στην Ελληνική επικράτεια, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας υποβάλλει στον ΕΟΦ το πρωτόκολλο και τις εκθέσεις προόδου σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (Good Pharmacovigilance Practices, GVP Module VIII). Έγκριση από τον ΕΟΦ απαιτείται μόνο σε περίπτωση που η μελέτη διεξάγεται αποκλειστικά και μόνο στην Ελλάδα και αφορά σε μη παρεμβατική μελέτη που έχει επιβληθεί στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ως μετεγκριτική δέσμευση.

Πριν από τη διεξαγωγή μελέτης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλει σχέδιο πρωτοκόλλου στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου, εκτός εάν οι μελέτες πραγματοποιούνται αποκλειστικά και μόνο στην Ελλάδα κατόπιν απαίτησης

του Ε.Ο.Φ. Για τέτοιες μελέτες, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει σχέδιο πρωτοκόλλου στον Ε.Ο.Φ, προς έγκριση.

Εντός 60 ημερών από την υποβολή του προσχεδίου του πρωτοκόλλου, ο Ε.Ο.Φ. ή η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση, συντάσσουν:

- α) έγγραφο έγκρισης από τον Ε.Ο.Φ. ή θετικής γνωμάτευσης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου του προσχεδίου του πρωτοκόλλου
- β) έγγραφο αντιρρήσεων οι οποίες βασίζονται σε λεπτομερή αιτιολόγηση
- γ) έγγραφο με το οποίο γνωστοποιείται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ότι η μελέτη αποτελεί είναι κλινική μελέτη που εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής της ΔΥΓ3/89292/2002 (ΦΕΚ Β/1973) για την ενσωμάτωση της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ περί κλινικών μελετών.

Η μελέτη δύναται να ξεκινήσει μόνο κατόπιν έγγραφης έγκρισης από τον Ε.Ο.Φ. ή θετικής γνωμάτευσης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση.

Κατά τη διενέργεια της μελέτης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρακολουθεί τα δεδομένα που προκύπτουν και αξιολογεί τις συνέπειές τους για τη σχέση κινδύνου / οφέλους του σχετιζόμενου φαρμάκου.

5.4.1 Εκθέσεις προόδου και τελική έκθεση από Μετ-εγκριτικές Μελέτες Ασφάλειας Μετ-εγκριτικές μελέτες ασφάλειας (PASS)

Κατόπιν αιτήματος μιας εθνικής αρμόδιας αρχής, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει εκθέσεις προόδου για PASS στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών όπου διεξάγεται η μελέτη [DIR Art. 107m (5)]. Οι απαιτήσεις και οι συστάσεις για την υποβολή των εκθέσεων προόδου καθορίζονται στο GVP Ενότητα VIII Παράρτημα I. Ο χρόνος υποβολής των εκθέσεων προόδου πρέπει να συμφωνηθεί με τις αρμόδιες αρχές και να προσδιοριστεί στο πρωτόκολλο μελέτης, όπως έχει συμφωνηθεί πριν από την έναρξη της μελέτης..

Όταν ολοκληρωθεί η μελέτη, η τελική έκθεση για τη μελέτη υποβάλλεται στον Ε.Ο.Φ. ή στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση, εντός 12 μηνών από το πέρας της συλλογής δεδομένων. Μοναδική εξαίρεση στον κανόνα αυτό αποτελεί η περίπτωση όπου ο Ε.Ο.Φ. ή η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση, έχει χορηγήσει γραπτή έγκριση για παρέκκλιση.

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας εκτιμά κατά πόσον τα αποτελέσματα της μελέτης έχουν αντίκτυπο επί της άδειας κυκλοφορίας και, αν κρίνεται αναγκαίο, υποβάλλει στον ΕΟΦ και τις αρμόδιες Αρχές των λοιπών Κρατών μελών που έχουν εκδώσει άδεια κυκλοφορίας, αίτηση για την τροποποίησή της. Η εν λόγω υποχρέωση δύναται να επιβληθεί μονομερώς από τον ΕΟΦ, εφόσον κρίνει ότι όφειλε να το πράξει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με τα πορίσματα της μελέτης.

Μαζί με την τελική έκθεση για τη μελέτη, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει ηλεκτρονικώς περίληψη των αποτελεσμάτων της μελέτης στον Ε.Ο.Φ ή στην Επιτροπή

Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση.

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

- DSUR (εάν η μελέτη είναι παρεμβατική) Περιοδική (ετήσια) Επικαιροποιημένη Έκθεση Ασφάλειας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος- Development Safety Report PSUR –
- Periodic Safety Update Report – ΠΕΕΑ: Περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια
- 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 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 συγκεκριμένο DSUR.

5.5 Μετεγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας (PAES)

Οι αποφάσεις χορήγησης άδειας για τα φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνονται με βάση τα αντικειμενικά κριτήρια ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του συγκεκριμένου φαρμάκου, ώστε να διασφαλίζεται ότι διατίθενται στην αγορά και χορηγούνται στους ασθενείς μόνο υψηλής ποιότητας φάρμακα. Κατά συνέπεια, τα νέα φάρμακα πρέπει να υποβληθούν σε εκτεταμένες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των κλινικών δοκιμών αποτελεσματικότητας, πριν λάβουν άδεια κυκλοφορίας.

Στην ΕΕ, μία PAES μπορεί να ξεκινήσει, να διαχειριστεί ή να χρηματοδοτηθεί από κάτοχο άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) εθελοντικά ή βάσει υποχρέωσης που επιβάλλεται από αρμόδια αρχή.

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ή η Επιτροπή ζητούν την διεξαγωγή μετεγκριτικής μελέτης αποτελεσματικότητας από τον ΚΑΚ μόνον αν προκύψει τουλάχιστον μία από τις παρακάτω περιπτώσεις:

- α) μια αρχική εκτίμηση αποτελεσματικότητας βασισμένη σε παραμέτρους υποκατάστασης, η οποία απαιτεί την επαλήθευση του αντικτύπου της παρέμβασης στην κλινική έκβαση ή στην εξέλιξη της νόσου ή στην επιβεβαίωση προηγούμενων παραδοχών αποτελεσματικότητας·
- β) στην περίπτωση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, ανάγκη για περαιτέρω στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα για την αποσαφήνιση των αβεβαιοτήτων που δεν είχαν εξεταστεί όταν το φάρμακο έλαβε άδεια κυκλοφορίας·
 - γ) αβεβαιότητες σε σχέση με την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου σε ορισμένους υποπληθυσμούς, οι οποίες δεν μπορούσαν να αρθούν πριν από την άδεια κυκλοφορίας και απαιτούν περαιτέρω κλινικά στοιχεία·
 - δ) ενδεχόμενη έλλειψη αποτελεσματικότητας μακροπρόθεσμα, η οποία προκαλεί

ανησυχίες σε ότι αφορά τη διατήρηση θετικού ισοζυγίου οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου·

ε) τα οφέλη ενός φαρμάκου τα οποία έχουν καταδειχθεί σε κλινικές δοκιμές επηρεάζονται σημαντικά από τη χρήση του φαρμάκου σε πραγματικές συνθήκες, ή, στην περίπτωση των εμβολίων, δεν ήταν εφικτό να πραγματοποιηθούν προστατευτικές μελέτες αποτελεσματικότητας·

στ) μια αλλαγή στην κατανόηση του επιπέδου περίθαλψης μιας νόσου ή στην κατανόηση της φαρμακολογίας ενός φαρμάκου που απαιτεί πρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητά του·

ζ) νέοι συγκεκριμένοι και αντικειμενικοί επιστημονικοί παράγοντες που μπορεί να αποτελούν βάση για τη διαπίστωση ότι οι προηγούμενες αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας ενδεχομένως να χρειάζονται σημαντική αναθεώρηση.

Πρέπει να επιτευχθεί συμφωνία για το πρωτόκολλο μεταξύ χορηγού και Αρχών για μία PAES που έχει επιβληθεί και συνιστάται να επιτευχθεί αυτό το συντομότερο δυνατόν. Τα πρωτόκολλα μελέτης για την PAES θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις σχετικές επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές που ισχύουν για το ζήτημα που πρέπει να διερευνηθεί και το σχεδιασμό της μελέτης που θα εφαρμοστεί.

Το χρονοδιάγραμμα για την υποβολή του πρωτοκόλλου / των τροποποιήσεων του πρωτοκόλλου και της ενδιάμεσης / τελικής έκθεσης μελέτης θα πρέπει να συμφωνηθεί με τις αρμόδιες αρχές, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η πιθανή συμμετοχή τρίτων. Τα χρονοδιαγράμματα θα πρέπει να συμφωνηθούν κατά τη στιγμή της αίτησης μελέτης και μπορούν να βελτιωθούν περαιτέρω κατά το χρόνο οριστικοποίησης / τροποποίησης πρωτοκόλλου. Εάν η μελέτη διακοπεί, θα πρέπει να υποβληθεί τελική έκθεση και να εξηγηθούν οι λόγοι για τη διακοπή της μελέτης.

5.6 Μελέτες που διεξάγονται με πρωτοβουλία ερευνητών

Μετά την άδεια κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος, ο ΚΑΚ μπορεί να αναμειχθεί σε μελέτες που δεν είναι ο άμεσα 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 χάριν, μετεγκριτικές 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 τις μελέτης δημοσιευθούν σε κάποιο επιστημονικό περιοδικό, ή από δημοσιευμένες ανακοινώσεις σε συνέδρια.

5.7 Μελέτες που διεξάγονται με πρωτοβουλία ερευνητών

Οι μελέτες επεξεργασίας καταγεγραμμένων δεδομένων συνήθως καθορίζονται ως μη-παρεμβατικές μελέτες. Αυτά τα δεδομένα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να δημιουργηθούν μελέτες PASS & PAES. 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 & PAES. 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.

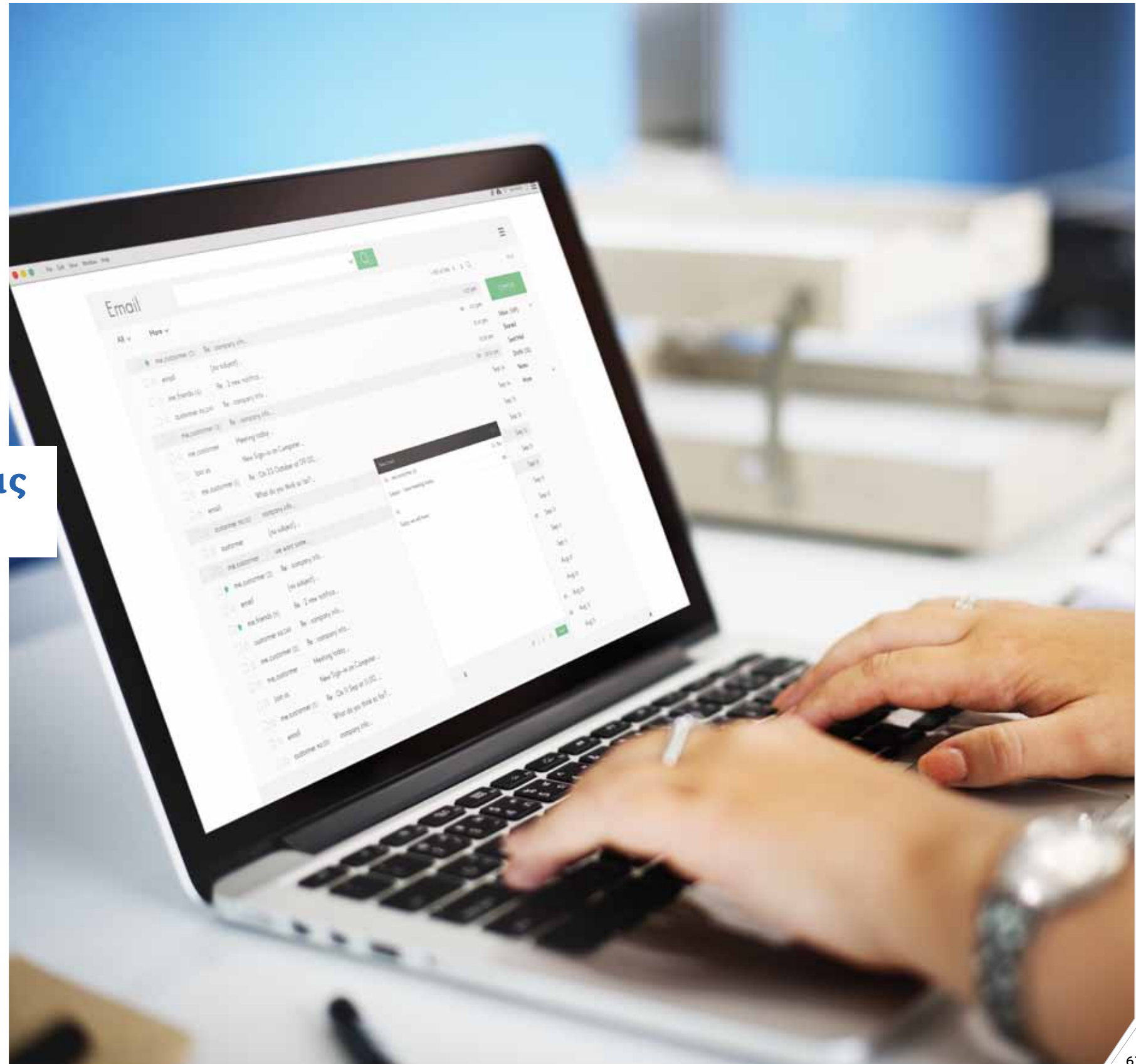
- Εάν ο ΚΑΚ διαχειρίζεται τη μελέτη επεξεργασίας καταγεγραμμένων δεδομένων, τότε ο ΚΑΚ είναι ο υπεύθυνος να αναφέρει τις ανεπιθύμητες ενέργειες (μέσω της διαδικασίας εσπευσμένης αναφοράς και των ΠΕΕΑ) που θα εντοπισθούν από τα δεδομένα, όπως ορίζεται από τη νομοθεσία (EC) 726/2004, Directive 2001/83/EC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

κ.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 στις Αρμόδιες Αρχές. Η γλώσσα στην οποία συντάσσονται είναι η αγγλική.



6.1 Περιοδικές Επικαιροποιημένες Εκθέσεις για την Ασφάλεια (ΠΕΕΑ) Εγκεκριμένων Φαρμακευτικών Προϊόντων

Οι Περιοδικές Επικαιροποιημένες Εκθέσεις για την Ασφάλεια (PSUR), είναι έγγραφα φαρμακοεπαγρύπνησης που αποσκοπούν στο να παρέχουν περιεκτική και αναλυτική αξιολόγηση της σχέσης όφελος/κίνδυνος ενός φαρμάκου σε προσδιορισμένα χρονικά διαστήματα, με βάση τις νέες, αναδυόμενες πληροφορίες ασφάλειας που συλλέγονται μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου.

Η απαιτούμενη διαμόρφωση (μορφότυπο) και περιεχόμενο των ΠΕΕΑ στην ΕΕ, βασίζονται στο PBREER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report). Αναγνωρίζοντας το γεγονός ότι η εκτίμηση του κινδύνου για ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν εξετάζεται σε σχέση με το όφελος, η προτεινόμενη έκθεση -που ονομάστηκε έτσι- προσφέρει μεγαλύτερη έμφαση στην εκτίμηση της σχέσης όφελος -κίνδυνος. Ο συγκεκριμένος μορφότυπος αντικαθιστά αυτόν του PSUR αλλά για λόγους συμφωνίας με την νομοθεσία της ΕΕ, η έκθεση περιγράφεται ως PSUR στις κατευθυντήριες οδηγίες GVP modules.

Οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας, υποβάλλουν τις εκθέσεις αυτές στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), ο οποίος τις καθιστά διαθέσιμες στον ΕΟΦ. Η υποβολή γίνεται στο κοινό «αποθετήριο» των ΠΕΕΑ για όλα τα προϊόντα, ανεξαρτήτως τρόπου έγκρισης, ηλεκτρονικά με τη χρήση e-submission gateway/web client: <http://esubmission.ema.europa.eu/esubmission.html>.

Το αποθετήριο είναι κοινός τόπος αποθήκευσης των ΠΕΕΑ, των εκθέσεων αξιολόγησης και των σχολίων αυτών καθώς και των τελικών εκβάσεων. Οι εθνικές Αρχές (ΕΟΦ), έχουν άμεση και ασφαλή πρόσβαση σε αυτό.

Από τις 13 Ιουνίου 2016, είναι υποχρεωτική η υποβολή των εκθέσεων ΠΕΕΑ από όλους τους ΚΑΚ στην Ευρωπαϊκή Ένωση, απευθείας στο αποθετήριο. Σύμφωνα με τη νέα Ευρωπαϊκή νομοθεσία για τη ΦΕ, τίθενται σε εφαρμογή η λειτουργία του αποθετηρίου καθώς επίσης και ο θεσμός της ενιαίας αξιολόγησης των ΠΕΕΑ (EU PSUR single assessment-PSUSA), όλων των προϊόντων με την ίδια δραστική ουσία ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών αλλά με διαφορετικές άδειες κυκλοφορίας (διαφορετικούς ΚΑΚ).

Για να επιτευχθεί αυτό εφαρμόστηκε εναρμόνιση των ημερομηνιών για την υποβολή των ΠΕΕΑ, των προϊόντων με την ίδια δραστική ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών (List of EU reference dates ή EURD list) (βλ. παράγραφο 6.1.5).

6.1.1 Ρόλος του Υπεύθυνου Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο (EU-QPPV)

Ανεξάρτητα από τη διαδικασία έγκρισης του φαρμάκου, ο Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό χώρο πρέπει να διασφαλίσει την παραγωγή και την έγκαιρη κατάθεση των ΠΕΕΑ στις αρμόδιες αρχές. Ο Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό χώρο είναι υπεύθυνος να ετοιμάσει και να υπογράψει τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης αυτών των προϊόντων. Η παραγωγή των ΠΕΕΑ μπορεί να γίνει επίσης από άλλο εξειδικευμένο άτομο κατόπιν υπόδειξης και εξουσιοδότησης του Υπευθύνου

Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό χώρο.

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

6.1.2 Περιεχόμενο Έκθεσης Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας

Η έκθεση βασίζεται σε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και επικεντρώνεται στις νέες πληροφορίες ασφάλειας που έχουν περιέλθει στην αντίληψη του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας από την παγκόσμια εμπειρία για ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν και αφορά καθορισμένη χρονική περίοδο. Περιέχονται στοιχεία σχετικά με το καθεστώς κυκλοφορίας του προϊόντος, εκτίμηση του πληθυσμού που εκτίθεται στο φάρμακο, χρήσεις του φαρμάκου, περιλήψεις ευρημάτων από κλινικές και άλλες μελέτες, στοιχεία από μη κλινικά δεδομένα, από τη βιβλιογραφία, από άλλες αναφορές. Επίσης αξιολόγηση του σήματος και των κινδύνων και αξιολόγηση της σχέσης όφελος/κίνδυνος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλαμβάνονται στην ΠΕΕΑ μπορούν να προέλθουν από διαφορετικές πηγές αναφοράς:

- Αναφορές που έγιναν άμεσα στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας, όπως αυθόρμητες αναφορές από επαγγελματίες υγείας ή καταναλωτές ιατρικά επιβεβαιωμένες, αναφορές από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μη παρεμβατικές μελέτες (παρατήρησης, registries), καθώς και προγράμματα υποστηρικτικά ασθενών και παρηγορητικής χορήγησης.
- Βιβλιογραφικές αναφορές και αναφορές από επιστημονικά συνέδρια, δικτυακούς τόπους υπό την εποπτεία του ΚΑΚ.
- Αναφορές από άλλες πηγές, όπως ρυθμιστικές αρχές, εξωτερικούς συνεργάτες, αρχεία δεδομένων, κέντρα δηλητηριάσεων και επιδημιολογικές βάσεις δεδομένων.

Οι περιοδικές εκθέσεις παρακολούθησης για την ασφάλεια περιέχουν ανεπιθύμητες ενέργειες τόσο από τις κλινικές μελέτες όσο και από άλλες πηγές για το διάστημα που καλύπτει η ΠΕΕΑ, υπό μορφή συγκεντρωτικών πινάκων. Από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας δεν απαιτείται να περιλαμβάνουν στην ΠΕΕΑ συστηματικά λεπτομερείς καταλόγους μεμονωμένων περιστατικών ούτε περιγραφές. Ωστόσο, πρέπει να παρέχουν περιγραφές στο σχετικό τμήμα αξιολόγησης κινδύνου της ΠΕΕΑ, όταν αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της επιστημονικής ανάλυσης ενός σήματος ή μιας ανησυχίας για την ασφάλεια στο εν λόγω τμήμα.

Ακόμα, στο πλαίσιο της διαδικασίας αξιολόγησης μια s ΠΕΕΑ, μπορεί να ζητηθούν από τις ΑΑ κατάλογοι των περιστατικών με ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερου ενδιαφέροντος.

Μετά την αξιολόγηση της ΠΕΕΑ, η αρμόδια αρχή του κράτους-μέλους ή η PRAC – αναλόγως- θα μελετήσουν κατά πόσο χρειάζεται να ληφθούν δράσεις ως προς την άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος (π.χ. τροποποίηση, αναστολή, ανάκληση, αντένδειξη, περιορισμός ενδείξεων κλπ.).

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

Περιστατικά που προέρχονται από κλινικές μελέτες και περιλαμβάνουν Ύποπτες Απροσδόκτες Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες και ύποπτες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην ΠΕΕΑ, εφόσον αναφέρθηκαν μέσα στο χρονικό διάστημα που καλύπτει αυτή η ΠΕΕΑ.

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 ΠΕΕΑ. Όταν δεν υπάρχει ύποπτη ένδειξη ασφάλειας, το περιστατικό θα πρέπει να εξαιρεθεί από την ΠΕΕΑ.

Όταν η τυφλή μελέτη ολοκληρωθεί, όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην επόμενη ΠΕΕΑ.

Κάθε ΠΕΕΑ 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 ΠΕΕΑ είναι ένα σημαντικό έγγραφο φαρμακοεπαγρύπνησης που με βάση την αξιολόγηση των συγκεντρωτικών δεδομένων για την ασφάλεια και την ανάλυση της σχέσης κινδύνου-οφέλους, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας συνάγει συμπεράσματα και έχει τη δυνατότητα να διασφαλίσει ότι η Περιλήψη χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) και το Φύλλο Οδηγιών χρήσης (ΦΟΧ) είναι πλήρως επικαιροποιημένα και περιλαμβάνουν τις απαραίτητες πληροφορίες ασφάλειας.

6.1.3 Διαφορετικά Φαρμακευτικά προϊόντα με την ίδια δραστική ουσία

Εάν δεν καθορίζεται κάτι διαφορετικό στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (EURD list) και τη συχνότητα υποβολής στον Οργανισμό κατά περίπτωση, συντάσσεται μία ενιαία ΠΕΕΑ για όλα τα φάρμακα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία και η άδεια κυκλοφορίας των οποίων ανήκει στον ίδιο κάτοχο. Η ΠΕΕΑ καλύπτει όλες τις ενδείξεις, τις οδούς χορήγησης, τις μορφές και σχήματα δοσολογίας, ανεξάρτητα από το αν έχουν εγκριθεί με διαφορετικές ονομασίες και με διαφορετικές διαδικασίες. Κατά περίπτωση, τα δεδομένα που συνδέονται με μια συγκεκριμένη ένδειξη, μορφή δοσολογίας, οδό χορήγησης ή σχήμα δοσολογίας πρέπει να υποβάλλονται σε ξεχωριστό τμήμα της περιοδικής επικαιροποιημένης έκθεσης για την ασφάλεια και, αντίστοιχα, να αντιμετωπίζονται και οι ανησυχίες για την ασφάλεια.

Σε περίπτωση που το προφίλ ασφάλειας φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, είναι πολύ διαφορετικό, ο ΚΑΚ μπορεί να δημιουργήσει

διαφορετικές ΠΕΕΑ έπειτα από έγκριση των αρμόδιων ρυθμιστικών αρχών. Σε αυτή την περίπτωση, η κάθε μία ΠΕΕΑ θα πρέπει να παραπέμπει στην άλλη, ώστε οποιοσδήποτε αξιολογητής να γνωρίζει ότι επιπλέον στοιχεία ασφάλειας υπάρχουν σε άλλη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας.

Για φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η δραστική ή ο συνδυασμός δραστικών ουσιών δεν εμπεριέχεται στον κατάλογο EURD, η ΠΕΕΑ πρέπει να υποβάλλεται σύμφωνα με τους όρους άδεια κυκλοφορίας ή σύμφωνα με το τυπικό πρόγραμμα υποβολής (π.χ σε διαστήματα 6 μηνών, μετά ετησίως και μετά ανά τριετία).

6.1.4 Υποχρεώσεις του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας σχετικά, με τις ΠΕΕΑ

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται, για κάθε φαρμακευτικό προϊόν που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας, ανεξάρτητα από τον τρόπο έγκρισης (κεντρική, αποκεντρωμένη, αμοιβαία ή εθνική διαδικασία), να υποβάλει ΠΕΕΑ για το φαρμακευτικό προϊόν (παράγραφος 6.1.6).

Οι ΚΑΚ των γενοσήμων φαρμάκων ή φαρμάκων καθιερωμένης χρήσης ή ομοιοπαθητικών φαρμάκων ή παραδοσιακών φαρμάκων φυτικής προέλευσης, υποβάλλουν ΠΕΕΑ στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- όταν αυτή η υποχρέωση έχει ορισθεί σαν όρος στην άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα,
- όταν τούτο απαιτείται από τον ΕΟΦ ή άλλη Αρμόδια Αρχή, λόγω ύπαρξης επιφυλάξεων σχετικά με τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης ή επειδή δεν υπάρχουν ΠΕΕΑ σχετικά με κάποια δραστική ουσία μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Οι ΚΑΚ, πρέπει να παρακολουθούν τον κατάλογο EURD για να ελέγχουν εάν απαιτείται η υποβολή ΠΕΕΑ, για τις ως άνω κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων.

6.1.5 Εναρμόνιση Ευρωπαϊκών Γενέθλιων Ημερομηνιών

Υπό την αιγίδα των Heads of Medicines Agencies ξεκίνησε ένα σχέδιο της ΕΕ για το συγχρονισμό των συστημάτων υποβολής των ΠΕΕΑ για να διασφαλιστεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών ακολουθούν το ίδιο σύστημα υποβολής περιοδικών εκθέσεων για την ασφάλεια (PSUR) σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Το σχήμα υποβολής των ΠΕΕΑ βασίζεται στην ημερομηνία γέννησης του προϊόντος, που συνδέεται συνήθως με την ημερομηνία της άδειας κυκλοφορίας. Η ημερομηνία γέννησης της ΕΕ είναι η ημερομηνία της πρώτης έγκρισης στην Ευρώπη. Ως ημερομηνία έναρξης παραγωγής της πρώτης ΠΕΕΑ ενός προϊόντος ορίζεται η Ευρωπαϊκή Γενέθλιος Ημερομηνία (European Birth Date) του προϊόντος. Η υποβολή των ΠΕΕΑ καθορίζεται κατά κανόνα από την ημερομηνία της εθνικής άδειας. Επειδή οι ημερομηνίες αυτές ενδέχεται να διαφέρουν στα διάφορα κράτη μέλη και να δημιουργούνται διάφορα προβλήματα αλλά και επιπλέον διπλό έργο τόσο των ΚΑΚ όσο και των αρμόδιων αρχών, κρίθηκε ότι τα προβλήματα μπορούν να μειωθούν αισθητά εάν **όλα τα φάρμακα με την ίδια δραστική ουσία έχουν**

την ίδια ημερομηνία γέννησης εντός της ΕΕ, δηλαδή την ΕΕ HBD (Εναρμονισμένη ημερομηνία γέννησης).

Η εναρμόνιση της συχνότητας υποβολής των εκθέσεων και οι ΕΥ ημερομηνίες αναφοράς καθορίζονται από την CHMP και/ή την CMDh, κατόπιν διαβούλευσης με την PRAC.

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

Η εναρμόνιση αυτή οδήγησε στην δημιουργία του καταλόγου European Union Reference Dates (EURD).

Ο κατάλογος των ημερομηνιών αναφοράς της Ένωσης και η συχνότητα υποβολής των ΕΠΠΑ »(ο λεγόμενος κατάλογος EURD) αποτελείται από δραστικές ουσίες και συνδυασμούς δραστικών ουσιών για τις οποίες οι ΕΠΠΑ υποβάλλονται σύμφωνα με τις ημερομηνίες αναφοράς της ΕΕ και τις συχνότητες που καθορίζονται από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) και την Ομάδα Συντονισμού για την Αμοιβαία Αναγνώριση και Αποκεντρωμένες Διαδικασίες - Ανθρώπινο (CMDh), κατόπιν διαβουλεύσεων με την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης και Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).

Εκτός από τις ημερομηνίες αναφοράς και τις συχνότητες αναφοράς της ΕΕ για τις ΕΠΠΑ, ο κατάλογος EURD παρέχει επίσης το Data Lock Point (DLP) των επόμενων υποβολών της ΕΠΠΑ.

Οι αντικειμενικοί σκοποί της λίστας EU reference dates και συχνότητα υποβολής των ΠΕΕΑ, είναι:

- Η εναρμόνιση των καταληκτικών ημερομηνιών και συχνότητας υποβολής των ΠΕΕΑ των ίδιων δραστικών ουσιών ή συνδυασμού ίδιων δραστικών ουσιών
- Η βελτιστοποίηση της διαχείρισης και αξιολόγησης των ΠΕΕΑ στην ΕΕ. Η λίστα υπερκεράσει το πρόγραμμα υποβολής των ΠΕΕΑ, όπως ήταν πριν
- Ενιαία αξιολόγηση (PSUR Single Assessment- PSUSA-) στην ΕΕ και επαναξιολόγηση της σχέσης όφελος/κίνδυνος για μια δραστική ουσία βασισμένη στα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας

Η διαδικασία προβλέπει για την αξιολόγηση ότι: για αμιγώς Εθνικά προϊόντα με άδεια κυκλοφορίας μόνο στην Ελλάδα, που περιέχουν δραστική ουσία ή συνδυασμό δραστικών ουσιών οι οποίες δεν περιλαμβάνονται στον κατάλογο EURD, η ΠΕΕΑ υποβάλλεται στο αποθετήριο των ΠΕΕΑ, χρησιμοποιώντας τη μοναδική λειτουργία αξιολόγησης εκτός ΕΕ, μέσω της πύλης e-Submission Gateway. Στη συνέχεια η αξιολόγηση διενεργείται από τον ΕΟΦ.

Για φαρμακευτικά προϊόντα με άδεια κυκλοφορίας σε πλέον της μιας χώρας μέλος (δηλαδή με κεντρική, αμοιβαία ή αποκεντρωμένη διαδικασία έγκρισης) αλλά και προϊόντα με διαφορετικές εθνικές άδειες που περιέχουν την ίδια δραστική ή τον ίδιο συνδυασμό

δραστικών ουσιών, για τα οποία έχει γίνει εναρμόνιση των ημερομηνιών υποβολής των ΠΕΕΑ στην EURD λίστα, διενεργείται μια ενιαία αξιολόγηση όλων των ΠΕΕΑ, κατόπιν σύστασης της PRAC.

6.1.6 Ενιαία (μοναδική) αξιολόγηση της ΠΕΕΑ

Η μοναδική αξιολόγηση της ΠΕΕΑ, που αναφέρεται επίσης ως PSUSA, είναι η αξιολόγηση των ΠΕΕΑ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που υπόκεινται σε διαφορετικές άδειες κυκλοφορίας που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών και για τις οποίες η συχνότητα και οι ημερομηνίες υποβολής των ΠΕΕΑ έχουν εναρμονιστεί στον κατάλογο των ημερομηνιών αναφοράς της ΕΕ (αναφέρεται επίσης ως κατάλογος EURD).

Ορίζεται από την PRAC ένα κράτος-μέλος ως αξιολογητής (Rapporteur για τα κεντρικά ή Lead Member για τα «Εθνικά») ο οποίος αξιολογεί την ΠΕΕΑ, δέχεται σχόλια από τα άλλα κράτη μέλη της PRAC, τη σύσταση της PRAC και τη γνωμοδότηση από την CHMP και CMDh -αναλόγως-, και αποστέλλεται στον ΚΑΚ και στις ΑΑ των κρατών μελών για εφαρμογή των συστάσεων/τροποποιήσεων.

Στον κατάλογο EURD reference dates (EURD), εμφανίζονται οι ημερομηνίες και η συχνότητα υποβολής των Περιοδικών Επικαιροποιημένων Εκθέσεων για την Ασφάλεια καθώς και άλλες πληροφορίες για την υποβολή των ΠΕΕΑ (www.ema.europa.eu).

Ο κατάλογος EURD, είναι ένα «ζωντανό» έγγραφο, δηλαδή μπορεί να ενημερώνεται οποτεδήποτε θεωρείται απαραίτητο από τις επιτροπές PRAC, CHMP ή την CMDh, σε περιπτώσεις αναδυόμενων νέων πληροφοριών σχετικών με θέματα ασφάλειας, εγκρίσεων νέων δραστικών ουσιών ή αιτήσεων από κατόχους αδειών κυκλοφορίας.

6.1.7 Περιοδικότητα των ΠΕΕΑ και χρονοδιάγραμμα υποβολής

Όπως προαναφέρθηκε, από την 13η Ιουνίου 2016, η υποβολή των ΠΕΕΑ γίνεται πλέον κεντρικά (στο αποθετήριο του EMA) για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχονται στον κατάλογο EURD, τόσο για εκείνα που ακολουθούν την ΕΥ ενιαία αξιολόγηση, όσο και για εκείνα με αμιγώς εθνική αξιολόγηση.

Για τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί πριν την 2 Ιουλίου 2012 (με κεντρική έγκριση προϊόντα) και 21 Ιουλίου 2012 (για προϊόντα με τις άλλες διαδικασίες έγκρισης) και για τα οποία η συχνότητα και οι ημερομηνίες υποβολής δεν περιγράφονται ως συνθήκη στους όρους άδειας κυκλοφορίας ή δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστούν από τον κατάλογο EURD, θα υποβάλλουν ΠΕΕΑ σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

- Κάθε 6 μήνες από την έγκριση του φαρμάκου, ακόμα και αν δεν έχει τεθεί σε κυκλοφορία σε κάποια χώρα του ΕΟΧ
- Από την κυκλοφορία του και μέχρι να συμπληρωθούν 2 έτη, κάθε 6 μήνες. Κατόπιν κατ' έτος για τα επόμενα 2 έτη και στη συνέχεια κάθε 3 έτη.
- Οποτεδήποτε ζητηθεί από τις Α.Α. (ΕΟΦ-EMA).

Για τα προϊόντα που δεν περιέχονται στον κατάλογο EURD, οι ΠΕΕΑ υποβάλλονται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας ή διαφορετικά σύμφωνα με το τυπικό πρόγραμμα υποβολής (π.χ. στους 6 μήνες, στο 1 έτος, στα 3 έτη).

Η υποβολή των ΠΕΕΑ, γίνεται:

- εντός 70 ημερών από την καταληκτική ημερομηνία για εκθέσεις που καλύπτουν περίοδο μέχρι 12 μήνες και
- εντός 90 ημερών από την καταληκτική ημερομηνία για εκθέσεις που καλύπτουν περίοδο μεγαλύτερη των 12 μηνών.
- Σε περίπτωση που ζητηθεί από την Αρμόδια Αρχή υποβολή ΠΕΕΑ, αυτό συνήθως προσδιορίζεται στο αίτημα, διαφορετικά η υποβολή πρέπει να γίνει εντός 90 ημερών από την καταληκτική ημερομηνία.

Οι ημερομηνίες υποβολής των ΠΕΕΑ (70 κα 90 ημέρες), δημοσιοποιούνται στον κατάλογο EURD. Αυτή η ημερομηνία είναι δεσμευτική και πρέπει να ακολουθείται (μπορεί βέβαια η υποβολή να γίνει και πριν την καταληκτική ημερομηνία).

Εκτός από τις ημερομηνίες αναφοράς και τις συχνότητες αναφοράς της ΕΕ για τις ΠΕΕΑ, ο κατάλογος EURD παρέχει επίσης το Data Lock Point (DLP) των επόμενων υποβολών της ΠΕΕΑ.

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

Ως αποτέλεσμα της δημοσίευσης του καταλόγου EURD, οποιαδήποτε μεταβολή στη συχνότητα υποβολής της ΠΕΕΑ και της καταληκτικής ημερομηνίας θα διεγείρει την ανάγκη για υποβολή εκ μέρους του ΚΑΚ, μιας τροποποίησης για τα προϊόντα τα οποία έχουν αντιφατικές απαιτήσεις στις Άδειες Κυκλοφορίας τους.

6.1.8 Απαιτούμενα συνοδευτικά έγγραφα υποβολής

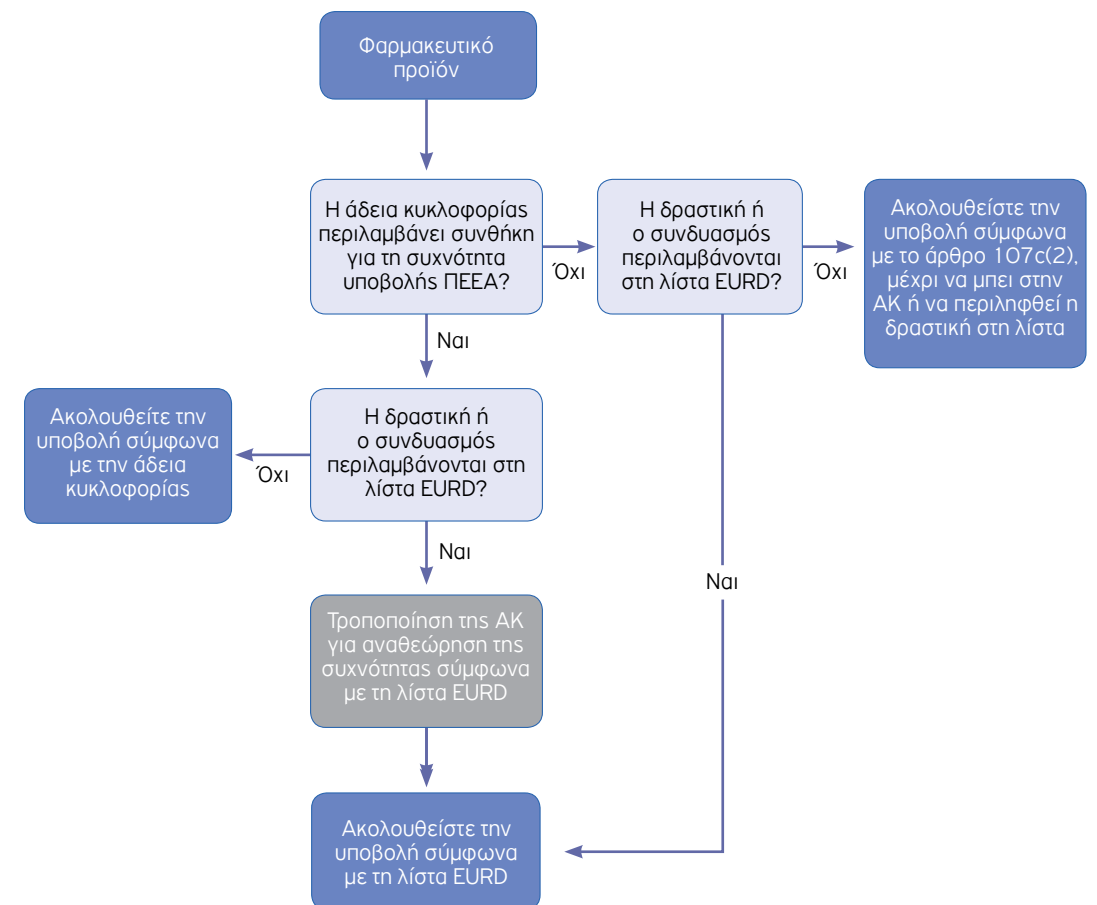
Ανεξάρτητα από τον τρόπο έγκρισης της φαρμακευτικής ουσίας (εθνική, αμοιβαία, αποκεντρωμένη, κεντρική), η κάθε έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας θα πρέπει να συνοδεύεται από επιστολή (cover letter), στην οποία θα πρέπει να περιλαμβάνονται τα παρακάτω στοιχεία:

- το όνομα της δραστικής και του το όνομα του προϊόντος (για τα προϊόντα με κεντρική διαδικασία έγκριση)
- η Ευρωπαϊκή Γενέθλιος Ημερομηνία (EU Birth Date)
- η Διεθνής Γενέθλιος Ημερομηνία (International Birth Date), εφόσον διαφέρει από την ευρωπαϊκή
- ο τρόπος έγκρισης του προϊόντος (κεντρική ή εθνική*)
- ο τρόπος αξιολόγησης της ΠΕΕΑ [ενιαία-μοναδική- αξιολόγηση (PSUSA) ή όχι]
- το χρονικό διάστημα που καλύπτει η υποβαλλόμενη ΠΕΕΑ

- 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 και από:

- εγκεκριμένη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος



Σχήμα 1: υποβολή ΠΕΕΑ για φαρμακευτικό προϊόν, γενικές απαιτήσεις

*Με τον όρο εθνική εννοείται γενικά όχι κεντρική. Τα προϊόντα που έχουν άδεια μόνο σε μια χώρα θεωρείται ότι έχουν αμιγώς εθνική (purely national), έγκριση.

6.1.9 Κατάθεση ΕΠΠΑ για την ανανέωση Άδειας Κυκλοφορίας

Δεν υποβάλλονται πλέον ΕΠΠΑ, προσθήκες ΕΠΠΑ (PSUR addendum report), συνοπτικές εκθέσεις γεφύρωσης (Summary Bridging Report) και line listings ως μέρος μιας αίτησης για ανανέωση άδειας κυκλοφορίας. Η κλινική εικόνα που υποβάλλεται στην αίτηση ανανέωσης θα πρέπει να περιλαμβάνει τις σχετικές πληροφορίες για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος.

6.1.10 Τέλη για την αξιολόγηση των ΠΕΕΑ

Ο EMA επιβάλλει ένα τέλος για την αξιολόγηση των ΠΕΕΑ. Από τον Αύγουστο 2014, για κάθε αξιολόγηση (PSUR assessment), υπάρχει ένα τέλος 19.500 €. Όταν η αξιολόγηση αφορά έναν μόνο ΚΑΚ, το τέλος πληρώνεται στο σύνολό του από αυτόν τον ΚΑΚ. Στην περίπτωση ενιαίας αξιολόγησης (PSUR single assessment-PSUSA), το ποσό αυτό διαμοιράζεται μεταξύ των ΚΑΚ αναλογικά με τον αριθμό των προϊόντων – μερίδια (chargeable units). Εκπτώσεις ή και απαλλαγές εφαρμόζονται σε μεσαίου – μικρού ή πολύ μικρού μεγέθους επιχειρήσεις, αναλόγως.

6.1.11 Σχετική νομοθεσία

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

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)

Module VII – Periodic safety update report (Rev 1)

Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council

Regulation (EU) 1235/2010 of the European Parliament and of the Council

Commission implementing Regulation (EU) No 520/2012

Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council

Heads of Medicines Agencies - PSUR Work sharing and Synchronisation Project

CMDh Best Practice Guide on (1) Introduction of substances/combinations onto EURD list and setting the initial PSUR DLT and frequency and (2) Assessment of PSUR and products where the EU reference date is not yet legally binding (March 2017)

Guidance document for Marketing Authorization Holders on Submissions under the EU PSUR Synchronisation Scheme (October 2007)

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

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use guideline E2C (R2) Periodic benefit-risk evaluation report (PBRER).

6.1.12 Συνοπτικός πίνακας πληροφοριών

Συνοπτικές πληροφορίες για την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας βρίσκονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ)

Περιεχόμενο Έκθεσης	<p>Περιλαμβάνει:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Καθεστώς Άδειας Κυκλοφορίας - Μέτρα για την ασφάλεια - Εκτιμώμενη έκθεση και χρήση του φαρμάκου - Συγκεντρωτικούς πίνακες ΑΕ από κλινικές μελέτες - Συγκεντρωτικούς πίνακες μετεγκριτικά - Περιλήψεις από κλινικές δοκιμές - Πορίσματα από μη παρεμβατικές & άλλες δοκιμές - Μη κλινικά δεδομένα-Βιβλιογραφία-άλλες περιοδικές εκθέσεις-έλλειψη αποτελεσματικότητας- - Επισκόπηση-αξιολόγηση σημάτων και κινδύνου - Αξιολόγηση οφέλους - Ανάλυση οφέλους/κινδύνου - Συμπεράσματα και ενέργειες
Υποχρεώσεις Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας	<ol style="list-style-type: none"> 1. Υποχρεούται, να υποβάλει ΕΠΠΑ για κάθε φαρμακευτικό προϊόν με άδεια κυκλοφορίας 2. Υποχρεούται να καταθέσει ΕΠΠΑ όποτε του ζητηθεί από τον ΕΟΦ.
Περιοδικότητα κατάθεσης	<ol style="list-style-type: none"> 1. Μετά την έγκριση και πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά κάποιας χώρας της ΕΕ: <ul style="list-style-type: none"> - Οποτεδήποτε ζητηθεί από τον ΕΟΦ. - 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. 2. Μετά την κυκλοφορία για πρώτη φορά στην αγορά του ΕΟΧ. Η κατάθεση της ΕΠΠΑ θα πρέπει να γίνεται: <ul style="list-style-type: none"> - Κάθε 6 μήνες στα πρώτα 2 χρόνια κυκλοφορίας, - Ετησίως για τα επόμενα 2 χρόνια, - Ακολούθως, κάθε 3 χρόνια. - Οποτεδήποτε ζητηθεί από τον ΕΟΦ.
Χρονικό περιθώριο για την κατάθεση	<ul style="list-style-type: none"> - εντός 70 ημερών από την καταληκτική ημερομηνία για εκθέσεις που καλύπτουν περίοδο μέχρι 12 μήνες και - εντός 90 ημερών από την καταληκτική ημερομηνία για εκθέσεις που καλύπτουν περίοδο μεγαλύτερη των 12 μηνών. - Σε περίπτωση που ζητηθεί από την Αρμόδια Αρχή, θα αναφέρεται, διαφορετικά πρέπει να γίνει εντός 90 ημερών από την καταληκτική ημερομηνία

6.2 Εκθέσεις Ασφάλειας Ερευνητικών Προϊόντων

6.2.1 Εισαγωγή

Κατά την κλινική ανάπτυξη των φαρμάκων, η ασφάλεια των ασθενών που λαμβάνουν μέρος στις κλινικές δοκιμές είναι ιδιαίτερα σημαντική. Το ίδιο σημαντικό είναι και η περιοδική αξιολόγηση των πληροφοριών ασφάλειας του υπό ανάπτυξη προϊόντος. Οι ερευνητές πρέπει να ενημερώνουν σε τακτά χρονικά διαστήματα τις κανονιστικές αρχές και άλλα ενδιαφερόμενα μέρη σχετικά με την ασφάλεια του προϊόντος, με μια περιοδική έκθεση. Επειδή όμως υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των χωρών όσον αφορά το περιεχόμενο, το μορφότυπο και τα χρονοδιαγράμματα υποβολής των εκθέσεων, η International Conference on harmonization (ICH), εξέλιξε τη δημιουργία του Development Safety Update Report (DSUR) -Περιοδική Επικαιροποιημένη Έκθεση Ασφάλειας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος-. Το DSUR, με τον κοινό μορφότυπο για όλες τις χώρες είναι σχεδιασμένο να διατηρεί την συνέπεια και επάρκεια μιας ετήσιας έκθεσης ευρέως αποδεκτής. Το DSUR αντικαθιστά στην ΕΕ, το Annual Safety Report και το US IND Annual Report, των ΗΠΑ.

6.2.2 Αντικειμενικός σκοπός και προοπτική του DSUR

Ο σκοπός του DSUR είναι να παρουσιάσει μια συνοπτική ετήσια έκθεση και αξιολόγηση των πληροφοριών ασφάλειας που συλλέχτηκαν κατά την περίοδο αναφοράς του υπό έρευνα προϊόντος, για να: α) εξετασθεί κατά πόσο οι συλλεχθείσες πληροφορίες είναι σε συμφωνία με την προηγούμενη γνώση για την ασφάλεια του υπό έρευνα φαρμάκου, β) περιγραφούν νέα ζητήματα ασφάλειας τα οποία μπορεί να έχουν κάποιο αντίκτυπο για τους συμμετέχοντες στις μελέτες, γ) συνοψιστούν η κατανόηση και διαχείριση των εντοπισμένων και δυνητικών κινδύνων, και δ) παρέχει μια επικαιροποίηση στο καθεστώς του προγράμματος της κλινικής ανάπτυξης και των αποτελεσμάτων.

6.2.3 Περιεχόμενο της ετήσιας έκθεσης DSUR

Η έκθεση DSUR απαιτείται να περιλαμβάνει δεδομένα για την ασφάλεια από όλες τις κλινικές μελέτες που διενεργούνται με το υπό έρευνα φάρμακο, για όλες τις ενδείξεις, τα δοσολογικά σχήματα και για όλους τους πληθυσμούς. Αυτό περιλαμβάνει πολλαπλές κλινικές μελέτες, πολλαπλούς χορηγούς –εάν υπάρχει επίσημη συμφωνία- και προϊόντα συνδυασμών (φάρμακα σταθερών συνδυασμών).

Το DSUR εστιάζει πρωτίστως σε δεδομένα ασφάλειας από όλες τις κλινικές μελέτες που διενεργούνται ή ολοκληρώθηκαν κατά την περίοδο της έκθεσης και περιλαμβάνει:

- Κλινικές μελέτες με τη χρήση ερευνητικού φαρμάκου με ή χωρίς άδεια κυκλοφορίας (Φάσης I-III)
- Κλινικές μελέτες φάσης IV
- Μελέτες για τη θεραπευτική χρήση ερευνητικού φαρμάκου (π.χ. παρηγορητική

χρήση, expanded access κλπ.)

- Μελέτες που διεξάγονται για να υποστηρίξουν μεταβολές στη διαδικασία παρασκευής των φαρμάκων.

Επειδή η κλινική ανάπτυξη ενός φαρμάκου συνεχίζεται και μετά την έγκριση για εμπορική προώθηση, δεδομένα ασφάλειας και σχετικές πληροφορίες από μετεγκριτικές μελέτες (π.χ. μη-κλινικές, επιδημιολογικές ή μελέτες παρατήρησης, μελέτες που μόλις δημοσιεύτηκαν, στοιχεία από άλλες πηγές) θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνονται στο DSUR.

Το προτεινόμενο περιεχόμενο για το DSUR, έχει ως εξής:

1. Εισαγωγικά στοιχεία
2. Καθεστώς Άδειας Κυκλοφορίας σε Διεθνές επίπεδο
3. Ληφθείσες δράσεις για θέματα ασφάλειας
4. Μεταβολές στην ασφάλεια
5. Κατάλογος κλινικών μελετών
6. Υπολογιζόμενη συσσωρευτική έκθεση στο φάρμακο
7. Συνοπτική παράθεση Ανεπιθύμητων Ενεργειών υπό μορφή πίνακα
8. Σημαντικά ευρήματα στις κλινικές μελέτες
9. Ασφάλεια μη παρεμβατικών μελετών
10. Πληροφορίες για την ασφάλεια από άλλες κλινικές μελέτες/δοκιμές
 11. Ευρήματα ασφάλειας από την αγορά
 12. Μη-κλινικά δεδομένα
 13. Βιβλιογραφικά στοιχεία
 14. Άλλες εκθέσεις DSUR
 15. Έλλειψη αποτελεσματικότητας
 16. Τοπικές πληροφορίες
 17. Τελευταίες πληροφορίες
18. Συνολική εκτίμηση της ασφάλειας:
 - α. Αξιολόγηση των κινδύνων
 - β. Εξέταση σχέσης όφελος/κίνδυνος
19. Σύνοψη σημαντικών παραγόντων κινδύνου
20. Συμπέρασμα

6.2.4 Υποχρεώσεις χορηγού σχετικά με την παραγωγή και υποβολή μιας DSUR

Στο πλαίσιο παρεμβατικών κλινικών δοκιμών, ο χορηγός κλινικής μελέτης για ένα υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, υποχρεούται να δημιουργεί και να υποβάλει την έκθεση DSUR στις αρμόδιες αρχές.

Σε περίπτωση που ο χορηγός διεξάγει παραπάνω από μια παρεμβατικές μελέτες με το ίδιο ερευνητικό προϊόν, υποχρεούται να δημιουργήσει μία έκθεση που θα συμπεριλαμβάνει τα δεδομένα ασφάλειας από όλες τις παρεμβατικές μελέτες.

Για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών με φάρμακα έτοιμων συνδυασμών, ο χορηγός θα πρέπει να ετοιμάζει έκθεση DSUR και να λαμβάνει υπόψη του διάφορες παραμέτρους όπως, τον πληθυσμό των ασθενών, τις ενδείξεις, τη σύνθεση του προϊόντος κλπ. καθώς επίσης και τις συνθήκες διεξαγωγής των μελετών. Γενικά μια απλή έκθεση θα πρέπει να ετοιμάζεται για μελέτες με προϊόντα έτοιμου συνδυασμού (δηλ. ενός προϊόντος με τουλάχιστον 2 συστατικά σε συνδυασμό σταθερών δόσεων).

Για τις μη-παρεμβατικές μελέτες, δεν υπάρχει υποχρέωση υποβολής DSUR. Μπορούν όμως στοιχεία ασφάλειας μη-παρεμβατικών μελετών να συμπεριληφθούν σε 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.

Για μελέτες που μπορούν να ξεκινήσουν και να τελειώνουν μέσα στον ίδιο χρόνο (early-phase trials), ο χορηγός δεν υποχρεούται να δημιουργήσει έκθεση DSUR, αλλά θα πρέπει να ενημερώσει τις αρχές για το τέλος της μελέτης.

Τα δεδομένα ασφάλειας από μελέτες early-phase trials πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στις ετήσιες εκθέσεις μελετών του ίδιου χορηγού που σχετίζονται με το ίδιο ερευνητικό προϊόν, ώστε όλα τα δεδομένα ασφάλειας να αξιολογούνται συνολικά.

6.2.5 Περιοδικότητα έκθεσης DSUR και χρονοδιάγραμμα υποβολής

Σύμφωνα με το άρθρ. 17(2), της Dir. 2001/20/EC:

«Μια φορά το έτος καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, ο χορηγός πρέπει να παρέχει στα Κράτη Μέλη στην επικράτεια των οποίων διεξάγεται η κλινική μελέτη και στην Επιτροπή Δεοντολογίας, ένα κατάλογο με όλες τις εικαζόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου και μια έκθεση για την ασφάλεια των συμμετεχόντων».

Η έκθεση DSUR σχεδιάστηκε να έχει ετήσιο χαρακτήρα (annual report) και να υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές (ΕΟΦ και ΕΕΔ) για όσο χρονικό διάστημα διενεργούνται κλινικές μελέτες στη χώρα με το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν.

Η υποχρέωση αυτή ξεκινάει από τη στιγμή ενεργοποίησης του πρώτου ερευνητικού κέντρου στην Ελλάδα (έστω και αν δεν έχουν ακόμα εισαχθεί ασθενείς στη μελέτη), και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια 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). Ο χορηγός καλείται να ενημερώσει με μια συνοδευτική επιστολή στο τελευταίο DSUR ότι αυτή είναι η τελική έκθεση που υποβάλλεται για το συγκεκριμένο προϊόν, καθώς και να δηλώσει εάν κλινικές μελέτες διεξάγονται κάπου αλλού.

Η περιοδικότητα της κατάθεσης ξεκινάει από την αρχική (γενέθλιο) ημερομηνία (Development International Birth Date – DIBD). Αυτή ορίζεται ως η ημερομηνία της πρώτης έγκρισης της πρώτης παρεμβατικής κλινικής δοκιμής με το συγκεκριμένο ερευνητικό προϊόν παγκοσμίως. Στην ημερομηνία αυτή βασίζεται και η καταληκτική ημερομηνία (Data Lock Point).

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 Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ και στη γραμματεία της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας σε ηλεκτρονική μορφή, με e-mail στη διεύθυνση eed.safety@eof.gr

Σε κάθε περίπτωση, ο χορηγός πρέπει να ενημερώσει εγκαίρως και εκτάκτως την ΕΕΔ εφόσον διαθέτει στοιχεία που τροποποιούν το προφίλ ασφάλειας του Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος.

6.2.6 Σχετική Νομοθεσία

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη μορφή, το περιεχόμενο και την περιοδικότητα της Περιοδικής Επικαιροποιημένης Έκθεσης Ασφάλειας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος (DSUR), περιγράφονται στα παρακάτω έγγραφα:

- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/ reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3').
- EMEA/CHMP/ICH/309348/2008 ICH Topic E2F - Development Safety Update Report.
- ICH Guideline E2F on Development Safety Update Report
- ΕΟΦ Εγκ. 64745/07.07.2014 «Διευκρινιστική Εγκύκλιος αναφορικά με τη διαχείριση και αναφορά θεμάτων ασφάλειας στα πλαίσια διεξαγωγής κλινικών μελετών».
- ΕΕΔ Εγκ. 77968/24.10.2016 «Διευκρινιστική Εγκύκλιος για την αναφορά θεμάτων ασφάλειας προς την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ) στα πλαίσια διεξαγωγής κλινικών μελετών».
- Volume 10 (Clinical trials guidelines), Chapter II Safety reporting.
- Σύνοψη υποχρεώσεων Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων και χορηγών κλινικών μελετών, κεφάλαιο 4, παράγραφος II.

6.2.7. Συνοπτικός πίνακας πληροφοριών

Συνοπτικές πληροφορίες για την ετήσια έκθεση DSUR βρίσκονται στον Πίνακα 2.

Περιεχόμενα Περιοδικής Επικαιροποιημένης Έκθεσης Ασφάλειας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος (DSUR)	
Περιεχόμενο Έκθεσης	<p>Περιλαμβάνει:</p> <ul style="list-style-type: none"> - καθεστώς Άδειας Κυκλοφορίας σε Διεθνές επίπεδο, θέματα ασφάλειας δράσεις/μεταβολές - κατάλογο κλινικών μελετών - κατάλογο όλων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν - ευρήματα για την ασφάλεια από μη παρεμβατικές & άλλες μελέτες, από την αγορά - μη κλινικά δεδομένα, βιβλιογραφικά στοιχεία - πληροφορίες από άλλες DSUR - συνολική εκτίμηση του προφίλ ασφάλειας και αξιολόγηση της σχέσης όφελος/κίνδυνος του ερευνητικού προϊόντος - σύνοψη παραγόντων κινδύνου, και - συμπέρασμα
Υποχρεώσεις χορηγού	<p>Υποχρεούται να δημιουργεί και να καταθέτει τις ετήσιες εκθέσεις (DSUR) για ερευνητικά προϊόντα, τα οποία χορηγούνται στο πλαίσιο παρεμβατικής κλινικής δοκιμής στην Ελλάδα στις παρακάτω αρμόδιες αρχές:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ - Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας <p>Η κατάθεση της Έκθεσης πρέπει να γίνεται: -από τη στιγμή ενεργοποίησης του πρώτου ερευνητικού κέντρου, έστω και αν δεν έχουν ακόμα εισαχθεί ασθενείς στη μελέτη -καθ' όλη τη διάρκεια της παρεμβατικής κλινικής δοκιμής μέχρι την στιγμή που ορίζει το εγκεκριμένο πρωτόκολλο της δοκιμής ή τουλάχιστον έως τη στιγμή που θα πραγματοποιηθεί η επίσκεψη ολοκλήρωστος τελευταίου ασθενή στο τελευταίο ερευνητικό κέντρο της δοκιμής στην Ελλάδα</p>
Περιοδικότητα κατάθεσης	Μία φορά το χρόνο
Χρονικό περιθώριο για την κατάθεση	60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (Data Lock Point)

κ.7

Απευθείας επικοινωνία νέων δεδομένων ασφαλείας προς τους Επαγγελματίες Υγείας με τη χρήση επιστολών «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας»

Η απευθείας επικοινωνία δεδομένων ασφαλείας προς τους Επαγγελματίες Υγείας («Direct Healthcare Professional Communication» ή «DHPC») πρόκειται για μία παρεμβατική επικοινωνία μέσω της οποίας σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας παραδίδονται απευθείας στους μεμονωμένους Επαγγελματίες Υγείας από τον ΚΑΚ ή τις αρμόδιες Αρχές, για να τους ενημερώσει σχετικά με την ανάγκη να λάβουν συγκεκριμένες δράσεις ή να προσαρμόσουν τις πρακτικές τους σε σχέση με ένα φαρμακευτικό προϊόν. Οι DHPCs δεν είναι ούτε απαντήσεις σε ερωτήματα Επαγγελματιών Υγείας, ούτε θεωρούνται εκπαιδευτικό υλικό για τις καθιερωμένες ενέργειες ελαχιστοποίησης των κινδύνων.



Λεπτομερείς οδηγίες για την απευθείας επικοινωνία νέων δεδομένων ασφαλείας προς τους Επαγγελματίες Υγείας με τη χρήση επιστολών «Αγαππητέ Επαγγελματία Υγείας» αναφέρονται στο Τμήμα XV – Επικοινωνία ασφαλείας της Κατευθυντήριας οδηγίας για τις καλές πρακτικές φαρμακοεπαγρύπνησης [«Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XV - Safety communication»] Μέρος IV του Vol. 9A και στο κεφάλαιο 6 της Σύνοψης υποχρεώσεων ΚΑΚ φαρμακευτικών προϊόντων & χορηγών κλινικών μελετών του ΕΟΦ (έκδοση 1/ 21.05.2007).

Η προετοιμασία των DHPCs περιλαμβάνει τη συνεργασία μεταξύ του ΚΑΚ και της αρμόδιας Αρχής. Θα πρέπει να υπάρξει συμφωνία μεταξύ των δύο μερών πριν από τη δημοσίευση και διανομή μιας DHPC από τον ΚΑΚ. Η συμφωνία πρέπει να καλύπτει το περιεχόμενο των πληροφοριών, το σχέδιο επικοινωνίας της, τους απαραίτητους παραλήπτες και το χρονοδιάγραμμα για τη διανομή της DHPC.

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 ασφαλείας ή σημαντικές αλλαγές στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που σχετίζονται με την ασφάλεια. Επιπρόσθετες περιπτώσεις αποτελούν:

- μια σημαντική αλλαγή στη χρήση ενός φαρμάκου λόγω περιορισμού κάποιας ένδειξης, μια αντένδειξη, ή μεταβολή στη συνιστώμενη δόση για λόγους ασφαλείας
- νέα δεδομένα αναφορικά με προηγουμένως άγνωστο κίνδυνο ή μεταβολή στη συχνότητα ή τη σοβαρότητα ενός γνωστού κινδύνου
- περιορισμό στη διαθεσιμότητα ή διακοπή της κυκλοφορίας ενός φαρμάκου με δυνητικά επιβλαβείς επιδράσεις στη φροντίδα των ασθενών
- νέες συστάσεις για την πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών ή την αποφυγή λανθασμένης χρήσης ή λανθασμένης φαρμακευτικής αγωγής με το φαρμακευτικό προϊόν
- τρέχουσα αξιολόγηση ενός σημαντικού πιθανού κινδύνου, για τον οποίο τα διαθέσιμα δεδομένα σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή είναι ανεπαρκή για να γίνει κάποια κανονιστική ενέργεια
- η επιβεβαίωση ότι ένα προϊόν δεν είναι τόσο αποτελεσματικό όσο θεωρείτο προηγουμένως, η παρακολούθηση ασθενών για ένα ύποπτο άλλα μη επιβεβαιωμένο θέμα ασφαλείας ή η παροχή πληροφοριών για ένα θέμα το οποίο απασχόλησε εκτεταμένα τα μέσα επικοινωνίας.

Μια επιστολή «Αγαππητέ 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 «Αγαππητέ 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 ασφαλείας 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.

Κατά την προετοιμασία μιας επιστολής «Αγαππητέ Επαγγελματία Υγείας», το πρότυπο που βρίσκεται στη διεύθυνση «http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp», καθώς και οι οδηγίες που παρέχονται στα σχόλια αυτού, πρέπει να ακολουθείται κατάλληλα.

Στην περίπτωση που κάποια Αρχή εκτός ΕΕ ζητήσει τη διανομή μιας επιστολής «Αγαππητέ Επαγγελματία Υγείας» στην περιοχή της για ένα προϊόν που είναι, επίσης, εγκεκριμένο στην ΕΕ, ο ΚΑΚ πρέπει να ενημερώσει τις σχετικές αρμόδιες Αρχές εντός της ΕΕ. Αυτό αποτελεί μέρος της νομικής απαίτησης υπό την οποία ο ΚΑΚ οφείλει να ενημερώνει τις αρμόδιες Αρχές για οποιεσδήποτε νέες πληροφορίες ενδέχεται να επηρεάζουν το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου ενός φαρμακευτικού προϊόντος [REG Art 16(2) και DIR 23(2)]. Η ανάγκη για οποιαδήποτε περαιτέρω επικοινωνία, π.χ. μιας επιστολής «Αγαππητέ Επαγγελματία Υγείας», εντός της ΕΕ, θα πρέπει να εξετάζεται και να συμφωνείται κατά περίπτωση.

Τέλος, οι αρμόδιες Αρχές ενδέχεται να δημοσιοποιήσουν την τελική επιστολή DHPC. Ο χρόνος μιας τέτοιας δημοσιοποίησης πρέπει να ευθυγραμμίζεται με το χρόνο της διανομής της επιστολής DHPC στα Κράτη Μέλη. Οι αρμόδιες Αρχές μπορούν, επίσης, να κοινοποιήσουν μια επιπρόσθετη ανακοίνωση αναφορικά με δεδομένα ασφαλείας, και να διανείμουν την επιστολή DHPC στους σχετικούς Συλλόγους των Επαγγελματιών Υγείας, όπως κρίνεται απαραίτητο.

κ.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 ΣΚΔ 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 ασφάλειας του φαρμάκου, καθώς και το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης.
2. Το δεύτερο μέρος που περιλαμβάνει το Σχέδιο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου.

8.2.1 Προδιαγραφές ασφάλειας

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 Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης

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.

8.2.3 Σχέδιο ελαχιστοποίησης Κινδύνου

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 παλαιό 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.

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 Προδιαγραφές Ασφάλειας

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 αναγνωριστεί από την έγκριση του ΣΔΚ, χρησιμοποιούνται για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την επικαιροποίηση του ΣΔΚ.

8.3.2 Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης

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 Σχέδιο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου

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 Πληροφορίες

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 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 και με το αν έχει περιέχει και Μέτρα Ελαχιστοποίησης Κινδύνου (RMMs):

Για προϊόντα που δεν περιέχουν RMMs

Προϊόντα εγκεκριμένα με την κεντρική διαδικασία:

Για προϊόντα που δεν περιέχουν RMMs, η υποβολή Σχεδίων Διαχείρισης Κινδύνου κεντρικής διαδικασίας (centralized procedure) γίνεται είτε μέσω αρχικής κατάθεσης φακέλου είτε μέσω τροποποίησης στο e-Submission Gateway ή Web Client σε eCTD-format. Οδηγίες για καταθέσεις των παραπάνω Σχεδίων Διαχείρισης Κινδύνου μπορείτε να βρείτε στην ιστοσελίδα του EMA:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000171.jsp&mid=WCOb01ac0580a53f5f

Προϊόντα εγκεκριμένα με αποκεντρωμένη (DCP), αμοιβαία (MRP) ή εθνική διαδικασία

Η υποβολή Σχεδίων Διαχείρισης Κινδύνου αποκεντρωμένης (DCP) και αμοιβαίας (MRP) και εθνικής διαδικασίας γίνεται είτε μέσω αρχικής κατάθεσης φακέλου είτε μέσω τροποποίησης βάσει της εγκυκλίου του ΕΟΦ «Ηλεκτρονική κατάθεση αιτημάτων Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη και Κτηνιατρική χρήση αποκλειστικά μέσω της Κοινής Ευρωπαϊκής Πύλης Υποβολής (CESP)», Α.Π 24179, 29-03-2017. Περισσότερες πληροφορίες στο παρακάτω σύνδεσμο:

https://www.eof.gr/web/guest/home?p_p_id=62_INSTANCE_2WKd&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_62_INSTANCE_2WKd_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&_62_INSTANCE_2WKd_groupId=12225&_62_INSTANCE_2WKd_articleId=1927743&_62_INSTANCE_2WKd_version=1.0

Σε όλες τις ως άνω περιπτώσεις, δεν απαιτείται πρόσθετη κατάθεση στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ.

Για τα προϊόντα που περιέχουν Μέτρα Ελαχιστοποίησης Κινδύνων (Risk minimization measures)

Για Σχέδια Διαχείρισης Κινδύνου που περιέχουν RMMs π.χ. Εκπαιδευτικά Υλικά, η κατάθεση γίνεται μέσω πρωτοκόλλου του ΕΟΦ προς το Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών.

Ζητείται να κατατίθενται:

A. Σε έντυπη μορφή:

- Συνοδευτική επιστολή (Cover letter) υπογεγραμμένη από τον τοπικό Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ (για τον οποίον το ΤΑΕ θα πρέπει να έχει λάβει ειδοποίηση) και στο οποίο θα φαίνονται ευανάγνωστα:

- 1) η ημερομηνία κατάθεσης,
- 2) η έκδοση (version) του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου,
- 3) το όνομα του προϊόντος και η δραστική ουσία,
- 4) ο τύπος της διαδικασίας από την οποία προκύπτει η κατάθεση και ο αριθμός της
- 5) ο λόγος κατάθεσης (αρχική κατάθεση ή τροποποίηση) του υπό έγκριση υλικού (π.χ. νέος κίνδυνος ηπατικής βλάβης, νέα ένδειξη) και η τρέχουσα κατάσταση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην Ελληνική αγορά (είναι χρήσιμο να επισημαίνεται εάν το προϊόν θα τεθεί άμεσα σε κυκλοφορία και σε διαφορετική περίπτωση η αναμενόμενη ημερομηνία έναρξης κυκλοφορίας)
- 6) τα κείμενα που κατατίθενται προς έγκριση
- 7) το προτεινόμενο σχέδιο διανομής (communication plan)

B. Σε ψηφιακή μορφή (σε CD):

- 1) τα κείμενα που πρόκειται να εγκριθούν π.χ. το Εκπαιδευτικό Υλικό τόσο στην ελληνική όσο και στην αγγλική γλώσσα.

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.

κ.9

Προγράμματα Εκπαίδευσης και Υποστήριξης Ασθενών

Τα προγράμματα εκπαίδευσης και υποστήριξης ασθενών αποκτούν όλο και μεγαλύτερη σημασία καθώς αποτελούν εργαλείο του θεράποντα ιατρού για την ενημέρωση και εκπαίδευση του ασθενούς για τη συμμόρφωση με τη θεραπεία του και απώτερο στόχο την μείωση των δυσκολιών που σχετίζονται με την χορήγηση της. Υπάρχει εκτενής αναφορά στον ορισμό και τις προϋποθέσεις διεξαγωγής ενός τέτοιου προγράμματος στον Κώδικα Δεοντολογίας του ΣΦΕΕ (<https://www.sfee.gr/kodikas-deontologias-gia-tin-proothisi-ton-sintagografoumenon-farmakon/>).

Κατά την διεξαγωγή των προγραμμάτων αυτών δεν γίνεται συλλογή ατομικών δεδομένων ασθενών από τον ΚΑΚ ή τον νόμιμο εκπρόσωπό του - εκτός από τις απαιτούμενες πληροφορίες για τη συμμόρφωση με το νομοθετικό πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης σχετικά με την αναφορά ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Όλοι οι όροι σχετικά με την φαρμακοεπαγρύπνηση περιλαμβάνονται στο συμβόλαιο μεταξύ του παρόχου και της φαρμακευτικής εταιρείας.

Η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών που προκύπτουν στα πλαίσια ενός προγράμματος εκπαίδευσης και υποστήριξης ασθενών ακολουθεί την παραγραφή VI.C.2.2.11. του GVP Module VI.



κ.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 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 εργαζόμενους 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 (reconciliation/ Διασύνδεση, σύνθεση και επαναξιολόγηση πληροφοριών). 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 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 Ενεργειών 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 προκύπτουν, 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 «Αγαπυτέ Επαγγελματία Υγείας» προς τους επαγγελματίες υγείας, αφού μπορούν να συμβουλευθούν το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης, όχι μόνο ως προς το ποιοι πρέπει να είναι οι αποδέκτες της επιστολής, αλλά και ποιοι 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 Τροποποιήσεις και επείγοντες περιορισμοί ασφάλειας

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.

10.4.2 Δεσμεύσεις Μετά την Κυκλοφορία του προϊόντος

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 Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (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 Συνταγογραφικές πληροφορίες του Φαρμακευτικού Ιδιοσκευάσματος

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 Προετοιμασία Κατάθεσης για άδεια Κυκλοφορίας

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. 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 Ειδικευμένου 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 Κλινικών Μελετών:

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ενός φαρμάκου καταγράφονται όταν το φαρμακευτικό σκεύασμα βρίσκεται στο στάδιο των κλινικών μελετών. Είναι λοιπόν απόλυτα αναγκαία η λεπτομερής εκπαίδευση των ερευνητών που συμμετέχουν σε μια κλινική μελέτη, ώστε να μπορούν να αναγνωρίζουν τις αναφορές Ανεπιθύμητων Ενεργειών και να ξέρουν πώς να τις χειριστούν, πώς να τις καταγράψουν χρησιμοποιώντας το απαραίτητο έντυπο καταγραφής της και σε ποιο τμήμα πρέπει να απευθυνθούν.

Δεδομένα ασφαλείας όπως τα SUSARs (ατομικές αναφορές) και τα DSURs (παγκόσμιες αθροιστικές αναφορές) που εμφανίζονται μετά την χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος, κατατίθενται στην επιτροπή Δεοντολογίας και τις Εθνικές Κανονιστικές Αρχές.

10.7 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.

10.8 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. Το νομικό τμήμα είναι αυτό που για συμφωνίες με συνεργάτες που μπορεί να σχετίζονται με θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης, φροντίζουν ώστε η κατάλληλη Ρήτρα Φαρμακοεπαγρύπνησης να συνοδεύει το αντίστοιχο συμβόλαιο.

10.9 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 εκπαιδύσεων 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.
- 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 συζητούντα εκπαιδευτικά προγράμματα για το προσωπικό της φαρμακοεπαγρύπνησης.

10.10 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 την Φαρμακοεπαγρύπνηση.
- να προωθεί 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.

10.11 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).

10.12 Τμήμα Προμηθειών

Στο σημερινό ανταγωνιστικό περιβάλλον, το κόστος ελέγχου έχει γίνει ένα κοινό θέμα στην φαρμακευτική βιομηχανία. Το τμήμα προμηθειών είναι αυτό που σε συνεργασία με το τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης θα αναζητήσει τους κατάλληλους προμηθευτές για να καλύψουν τις ανάγκες φαρμακοεπαγρύπνησης σε περίπτωση που χρειαστεί να αναθέσει σε τρίτους συνεργάτες κάποιες δραστηριότητες.

Το τμήμα προμηθειών ανάγκασε τους προμηθευτές να βελτιώσουν τους όρους συναλλαγής τους και διασφαλίζει για την φαρμακευτική εταιρία παρέχοντας μία λίστα προτιμώμενων προμηθευτών περισσότερη διαφάνεια όσον αφορά τα οικονομικά της εταιρίας.

10.13 Τμήμα Κεντρικών Φαρμακοεπαγρύπνησης

Σε πολλές κυρίως φαρμακευτικές εταιρίες το τοπικό τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης αναφέρεται απευθείας στα κεντρικά γραφεία φαρμακοεπαγρύπνησης της μαμάς εταιρείας. Υπάρχει στενή συνεργασία μαζί τους όσον αφορά ζητήματα που αφορούν την σχετική τοπική νομοθεσία, καταθέσεις για θέματα ασφαλείας στις αρχές καθώς και επικοινωνία για τυχόν διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες που τυχόν κριθούν αναγκαίες.

10.14 Τμήμα Επιχειρηματικής Ανάπτυξης

Σε πολλές κυρίως φαρμακευτικές εταιρίες το τμήμα επιχειρηματικής ανάπτυξης είναι αυτό που είναι υπεύθυνο για να τρέξει έρευνες αγοράς και προγράμματα υποστήριξης ασθενών. Οι φαρμακευτικές εταιρείες εστιάζουν όλο και περισσότερο σχετικά με τα προγράμματα υποστήριξης ασθενών — πρωτοβουλίες για να βελτιώσουν την πρόσβαση, χρήση και τήρηση των συνταγογραφούμενων φαρμάκων θεραπείες.

Αντίστοιχα, οι έρευνες αγοράς που έχουν ανατεθεί σε εξωτερικούς συνεργάτες, παρέχουν βασικές πληροφορίες για τον προσδιορισμό την ανάπτυξη της αγοράς, ανταγωνιστικής θέσης και εντοπισμού το μερίδιο της αγοράς.

Σε συνεργασία με το τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης, θα εκπαιδευτούν οι εξωτερικοί συνεργάτες στους οποίους έχει ανατεθεί να τρέξουν το πρόγραμμα ασθενών και οι έρευνες αγοράς, ώστε να μπορούν να αναγνωρίζουν τις αναφορές Ανεπιθύμητων Ενεργειών και να ξέρουν πώς να τις χειριστούν και σε ποιο τμήμα πρέπει να απευθυνθούν.

κ.11

Συμβάσεις και Συμφωνίες**1 1.1 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 σχεδόν σίγουρα θα αναμειχθούν 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.

Οι εξωτερικές συνεργασίες που επηρεάζουν το σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ θα πρέπει να περιγράφονται στο Κύριο Αρχείο Φαρμακοεπαγρύπνησης (Annex B of the PSMF).

11.1.1 Θέματα προς εξέταση για τις συμβάσεις και τις συμφωνίες

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 έρευνας αγοράς, συμπεριλαμβανομένης της συλλογής και επεξεργασίας 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 Περιοδικών Επικαιροποιημένων Εκθέσεων για την Ασφάλεια.
- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου.
- 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 μετεγκριτικών υποχρεώσεων (π.χ. διαχείριση των μητρώων που επιχορηγούνται από τον ΚΑΚ, προγράμματα υποστήριξης ασθενών).

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

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

11.2.1 Θέματα προς εξέταση για τις συμφωνίες ανάθεσης

Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης

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.

Medical Assessors

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

Βάση Δεδομένων

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.

Αρχειοθέτηση Δεδομένων Φαρμακοεπαγρύπνησης

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.

Ιατρική Πληροφόρηση

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.

Οργανωμένα συστήματα συλλογής δεδομένων (έρευνες αγοράς, προγράμματα υποστήριξης ασθενών)

Σύμφωνα με το GVP Module VI, τα δεδομένα ασφάλειας που προκύπτουν από τα οργανωμένα συστήματα συλλογής δεδομένων χαρακτηρίζονται "solicited reports". Συνεπώς, ο ΚΑΚ θα πρέπει να συλλέγει ανεπιθύμητα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης αιτιολογικής συσχέτισης (αιτιότητας). Οι υποχρεώσεις φαρμακοεπαγρύπνησης του προμηθευτή θα πρέπει να περιγράφονται ρητώς στην σύμβαση. Ο προμηθευτής θα πρέπει να εκπαιδευτεί στην διαδικασία αναφοράς ΑΕ, στα χρονοδιαγράμματα και στην φόρμες. Επιβάλλεται στενή παρακολούθηση της προόδου του έργου από τον ΚΑΚ αλλά και επιθεώρηση του προμηθευτή. Στην λήξη του έργου θα πρέπει να υπάρχει σαφής διαδικασία reconciliation για τα δεδομένα ασφάλειας που προέκυψαν. Στις έρευνες αγοράς θα πρέπει να υπάρχει ειδική μνεία στην

τελική αναφορά του έργου για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν.

Ανασκόπηση Ιατρικής Βιβλιογραφίας

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.

Περιοδικές Επικαιροποιημένες Εκθέσεις για την Ασφάλεια (ΠΕΕΑ)

Όταν γίνεται ανάθεση της παραγωγής των ΠΕΕΑ, το συμβόλαιο πρέπει να αναφέρει κατ'ελάχιστο τότε 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 ΠΕΕΑ, πρέπει να ανταλλάσσονται έγκαιρα για να συμπεριληφθούν στην ΠΕΕΑ), τον έλεγχο ποιότητας και τις διαδικασίες πιστοποίησης που θα εφαρμοστούν, καθώς και τη διαδικασία ελέγχου έγκρισης.

Ανίχνευση Σήματος

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.

Επιλογή προμηθευτών και παρακολούθηση

Ανεξάρτητα από το είδος της δραστηριότητας φαρμακοεπαγρύπνησης που θα ανατεθεί, η επιλογή των προμηθευτών θα πρέπει να γίνεται μέσω καθορισμένης διαδικασίας. Τα κριτήρια επιλογής δεν θα πρέπει να είναι μόνο οικονομικά.

Πριν την ανάθεση της δραστηριότητας ο προμηθευτής θα πρέπει να αξιολογηθεί αν είναι κατάλληλος να εκτελέσει την δραστηριότητα που του ανατέθηκε, μέσω π.χ. επιθεώρησης των εγκαταστάσεων ή μέσω συμπλήρωσης ερωτηματολογίου.

Ενδεικτικά σημεία προς έλεγχο αποτελούν το σύστημα ποιότητας του προμηθευτή, η εφαρμογή των διαδικασιών, η συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις.

Μετά την ανάθεση της δραστηριότητας η δραστηριότητα θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, πάντα σε συνάρτηση με το ρίσκο φαρμακοεπαγρύπνησης.

1 1.3 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.

1 1.4 Από κοινού εμπορία/διάθεση στην αγορά, από κοινού αδειοδότηση, συμπερνώθηση προϊόντων

Συμφωνίες για την από κοινού εμπορία/διάθεση στην αγορά, για την από κοινού αδειοδότηση και συν-πρωώθηση 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 συμπερνώθηση 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.

1 1.4.1 Θέματα προς εξέταση για τις συμφωνίες για την από κοινού εμπορία / διάθεση στην αγορά, συμφωνίες από κοινού αδειοδότησης, συμφωνίες συμπερνώθησης

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 ΠΕΕΑ
 - 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, ιατρικά σφάλματα, επαγγελματική έκθεση, εκτός ένδειξης χρήση
 - 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 ΠΕΕΑ, ή σε περίπτωση διπλών αναφορών όταν και τα δύο τα συμβαλλόμενα μέρη κάνουν τις ίδιες υποβολές.

1 1.5 Άλλοι Τύποι συμβάσεων και συμφωνιών

1 1.5.1 Συμφωνίες με τις τοπικές συνδεδεμένες εταιρείες

Αποτελεί κοινή πρακτική στη φαρμακευτική βιομηχανία ορισμένες διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης να είναι κεντρικές και να πραγματοποιούνται σε ένα ή περισσότερα κέντρα, όπως επεξεργασία των αναφορών ή η παραγωγή των ΠΕΕΑ. 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.

1 1.5.2 Μεταφορά μιας άδειας κυκλοφορίας

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 ΠΕΕΑ, 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 εμπειριστωμένη ενημέρωση για τα θέματα ασφάλειας.

κ.12

Ρόλος Υγειονομικών Αρχών (ΥΑ)/ EMA/ εποπτεία και συμμετοχή των ΥΑ στη Φαρμακοεπαγρύπνηση

Το Ευρωπαϊκό ρυθμιστικό σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης αποτελείται από ένα δίκτυο που περιλαμβάνει:

- τις **εθνικές ρυθμιστικές αρχές φαρμάκων** στα κράτη μέλη·
- την **Ευρωπαϊκή Επιτροπή** ως αρμόδια αρχή για τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί μέσω κεντρικής διαδικασίας στην ΕΕ·
- τον **Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA)**, που είναι υπεύθυνος για τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί μέσω κεντρικής διαδικασίας και τον συντονισμό του συστήματος.



Οι ρυθμιστικές αρχές φαρμάκων στις 31 χώρες του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ), ο EMA και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή συνεργάζονται στενά και λειτουργούν από κοινού με σκοπό να συζητούν και να διεκπεραιώνουν αμέσως κάθε αναδυόμενο πρόβλημα προς όφελος της πρόσβασης των ασθενών σε ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα.

Το σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης της ΕΕ περιλαμβάνει τις ακόλουθες εργασίες:

- **συλλογή δεδομένων** από όλες τις διαθέσιμες πηγές, συμπεριλαμβανομένων αναφορών περιστατικών για μεμονωμένους ασθενείς, επιδημιολογικών μελετών και κλινικών δοκιμών·
- **ανάλυση δεδομένων** και ανίχνευση ενδείξεων πιθανών νέων ή μεταλλασσόμενων κινδύνων·
- **αξιολόγηση** σχεδίων διαχείρισης κινδύνου, αναφορών περιστατικών, εκθέσεων μελετών, εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας και αναθεωρήσεις της σχέσης οφέλους-κινδύνου που υποβάλλονται από κατόχους αδειών κυκλοφορίας·
- **έλεγχος των κατόχων αδειών κυκλοφορίας·**
- **αξιολόγηση κινδύνων** όσον αφορά τους παράγοντες της πιθανότητας, της σοβαρότητας και του κινδύνου·
- **διαχείριση κινδύνων**, συχνά μέσω περαιτέρω διερεύνησης και δράσεων για τον περιορισμό της χρήσης του φαρμάκου.

Η ικανότητα ανάληψης άμεσης και ισχυρής ρυθμιστικής δράσης ενισχύθηκε μέσω της νομοθεσίας με: την ίδρυση της Επιτροπής για την Εκτίμηση της Επικινδυνότητας (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), στο πλαίσιο της Φαρμακοεπαγρύπνησης, την ενίσχυση της Συντονιστικής Ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία (CMDh) και τη θέσπιση νέων διαδικασιών ταχείας λήψης αποφάσεων όταν απειλείται η δημόσια υγεία.

Ο ρόλος των κρατών μελών

Τα κράτη μέλη του ΕΟΧ στηρίζουν ολόκληρο το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης.

Οι εθνικές ρυθμιστικές αρχές (εθνικές αρμόδιες αρχές) εποπτεύουν τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τις ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα τις αυθόρμητες αναφορές από ασθενείς και επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

Παρέχουν μεγάλο μέρος των πόρων και των γνώσεων για την αξιολόγηση σημάτων πιθανών αναδυόμενων παρενεργειών. Οι εμπειρογνώμονες των Κρατών Μελών αναλαμβάνουν ηγετικό ρόλο στην αξιολόγηση και ανάλυση δεδομένων όταν ένα ζήτημα ασφαλείας αξιολογείται σε ευρωπαϊκό επίπεδο.

Διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην διαμόρφωση και την κοινοποίηση μηνυμάτων ασφαλείας στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, τους ασθενείς και το κοινό σε εθνικό επίπεδο.

Διατηρούν τις υπηρεσίες ελέγχου που διασφαλίζουν ότι τα φάρμακα τα οποία διατίθενται στο εμπόριο στην ΕΕ έχουν κατασκευαστεί δεόντως και είναι κατάλληλης ποιότητας και ότι τα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης της βιομηχανίας λειτουργούν όπως πρέπει.

Ελέγχουν ότι οι κλινικές μελέτες πραγματοποιούνται σύμφωνα με τα κατάλληλα πρότυπα.

Η Συντονιστική Ομάδα της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης και της αποκεντρωμένης διαδικασίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (CMDh), φορέας ο οποίος αντιπροσωπεύει τις εθνικές ρυθμιστικές αρχές του ΕΟΧ, ηγείται της διαδικασίας λήψης αποφάσεων όταν δεν εμπλέκονται φάρμακα εγκεκριμένα μέσω κεντρικής διαδικασίας.

Ο ρόλος του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων

Η αποστολή του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) είναι να προωθήσει την επιστημονική αριστεία στην αξιολόγηση και την εποπτεία των φαρμάκων προς όφελος της δημόσιας υγείας στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Ο EMA διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στο σύστημα της ΕΕ, συντονίζοντας τις δραστηριότητές του και παρέχοντας τεχνική, ρυθμιστική και επιστημονική υποστήριξη στα κράτη μέλη και τη βιομηχανία.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός έχει ως έργο

- την ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών και τον καθορισμό πρότυπων διαδικασιών
- τον συντονισμό και την παρακολούθηση της συμμόρφωσης των φαρμακευτικών εταιρειών με τις υποχρεώσεις φαρμακοεπαγρύπνησης
- την συμβολή σε διεθνείς δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης με υγειονομικές αρχές εκτός της ΕΕ
- την ενημέρωση του κοινού και των επαγγελματιών υγείας σχετικά με την ασφάλεια των φαρμάκων και συνεργασία με εξωτερικούς φορείς, ιδίως εκπροσώπους ασθενών και φορέων επαγγελματιών του τομέα της υγείας

Ο ρόλος του EMA περιλαμβάνει την παροχή ορισμένων από τα συστήματα και τις υπηρεσίες που απαιτούνται για τη λειτουργία του δικτύου φαρμακοεπαγρύπνησης.

Η νέα επιστημονική επιτροπή του EMA, η Επιτροπή για την Εκτίμηση της Επικινδυνότητας στο πλαίσιο της Φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), δημιουργήθηκε τον Ιούλιο του 2012. Η αποφάσεις της PRAC καλύπτουν όλες τις πτυχές της διαχείρισης κινδύνων των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. Τα μέλη της PRAC περιλαμβάνουν εμπειρογνώμονες στους τομείς της φαρμακοεπαγρύπνησης και των ρυθμιστικών κανονισμών των εθνικών αρχών των Κρατών Μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, καθώς και επιστημονικούς εμπειρογνώμονες και εκπροσώπους επαγγελματιών του τομέα της υγείας και οργανώσεων ασθενών που έχει διορίσει η Ευρωπαϊκή Επιτροπή.

Η PRAC συνεδριάζει κάθε μήνα και είναι υπεύθυνη για την αξιολόγηση των ζητημάτων ασφαλείας σε επίπεδο ΕΕ. Παρακολουθεί επίσης πολλές από τις δραστηριότητες της φαρμακοεπαγρύπνησης που προβλέπονται στη νομοθεσία. Συνεργάζεται στενά με άλλες

επιστημονικές επιτροπές, και ιδίως με την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), για τα φάρμακα της κεντρικής διαδικασίας, καθώς και με την Συντονιστική Ομάδα της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης και της αποκεντρωμένης διαδικασίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (CMDh) για τα εθνικά εγκεκριμένα φάρμακα.

Στα πλαίσια των λειτουργιών του EMA αναπτύσσονται και συντηρούνται διάφορες βάσεις δεδομένων και πληροφοριακά συστήματα που υποστηρίζουν το σύστημα της Φαρμακοεπαγρύπνησης.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη, τη συντήρηση και τον συντονισμό του EudraVigilance, ενός συστήματος που έχει σχεδιαστεί για την αναφορά των πιθανολογούμενων παρενεργειών.

Οι αναφορές που υποβάλλονται στο EudraVigilance περιλαμβάνουν **πιθανολογούμενες παρενέργειες φαρμάκων** που αναφέρονται κατά τη διάρκεια της **προεγκριτικής και μετεγκριτικής φάσης**. Οι αναφορές υποβάλλονται ηλεκτρονικά στο EudraVigilance από τις εθνικές ρυθμιστικές αρχές φαρμάκων και από φαρμακευτικές εταιρείες που είναι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας στον ΕΟΧ. Το σύστημα επιτρέπει τον εντοπισμό ενδείξεων πιθανολογούμενων παρενεργειών που δεν ήταν γνωστές στο παρελθόν και νέων πληροφοριών σχετικά με γνωστές παρενέργειες.

Τα δεδομένα του EudraVigilance για εγκεκριμένα φάρμακα **αναλύονται σε τακτική βάση**, με συχνότητα ανά δύο ή ανά τέσσερις εβδομάδες.

Η PRAC αξιολογεί τις ενδείξεις του Eudra Vigilance και μπορεί να προτείνει ρυθμιστικές δράσεις.

Ο ρόλος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή είναι η αρμόδια αρχή για τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί μέσω κεντρικής διαδικασίας και παρέχει τη νομική ισχύ επί της οποίας στηρίζεται το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης της ΕΕ.

Συνεργασία μεταξύ των αρχών και σχέδια βελτίωσης

Εκτός των ενεργειών συντονισμού που πραγματοποιούν εντός του δικτύου των εθνικών αρμόδιων αρχών, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή και ο EMA συνεργάζονται στενά με άλλες διεθνείς ρυθμιστικές αρχές, μέσω διμερών ρυθμίσεων και πολυμερών φόρουμ. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η συνεργασία με τον Οργανισμό Φαρμάκων FDA στις ΗΠΑ και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας WHO. Συνεργάζονται επίσης στενά με την ένωση του διεθνούς συμβουλίου για την εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (ICH), με σκοπό την προώθηση κοινών προσεγγίσεων και τυποποιημένων απαιτήσεων για την έγκριση των φαρμάκων.

Επιπλέον έχουν δρομολογηθεί σχέδια για τη βελτίωση της επιστήμης και της πρακτικής της φαρμακοεπαγρύπνησης, συμπεριλαμβανομένων:

- Της κοινής δράσης για την ενίσχυση της συνεργασίας για τη λειτουργία της φαρμακοεπαγρύπνησης στην Ευρώπη (SCOPE) «Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe» με στόχο την υποστήριξη των Χωρών Μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης στην λειτουργία των εθνικών συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης, τα οποία διαφυλάττουν την δημόσια υγεία.
- Του ευρωπαϊκού δικτύου κέντρων φαρμακοεπιδημιολογίας και φαρμακοεπαγρύπνησης (ENCePP), που συντονίζεται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και στοχεύει στην ενίσχυση της παρακολούθησης της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων στην Ευρώπη.
- Του έργου PROTECT (Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium (φαρμακοεπιδημιολογική έρευνα μιας ευρωπαϊκής κοινοπραξίας σχετικά με τα αποτελέσματα θεραπειών)) υπό την αιγίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού. Το PROTECT είναι ένα ευρωπαϊκό συνεργατικό έργο στο οποίο μετέχουν 29 εταίροι του δημόσιου και ιδιωτικού τομέα, με στόχο την ανάπτυξη καινοτόμων μεθόδων στον τομέα την φαρμακοεπιδημιολογίας και της φαρμακοεπαγρύπνησης.

κ.13

Συλλογή Ανεπιθύμητων Ενεργειών από Έρευνες Αγοράς

Η έρευνα αγοράς χρησιμοποιείται από ένα ευρύ φάσμα ενδιαφερομένων για τη δημιουργία κατανόησης και γνώσης για μια αγορά και για τη συμπεριφορά των καταναλωτών στα πλαίσια αυτής.

Η προσοχή στις αξίες, τις νομικές και τις πολιτικές απαιτήσεις της εταιρείας είναι απαραίτητη για την επιτυχή συμμετοχή σε μια έρευνα αγοράς. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό λόγω της πιθανής δημιουργίας δεδομένων ασφάλειας (ή και ποιότητας), τα οποία οι ΚΑΚ έχουν την υποχρέωση να παρακολουθούν, να συλλέγουν και να διαχειρίζονται ανεξάρτητα από το αν το προϊόν τους αναφέρεται με το εμπορικό ή το γενικό του όνομα, ακόμη και αν έχει λήξει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας του προϊόντος.



13.1 Νομικό πλαίσιο:

Σύμφωνα με το GVP Module VI:

«Ένα πρόγραμμα έρευνας αγοράς αναφέρεται στη συστηματική συλλογή, καταγραφή και ανάλυση από έναν ΚΑΚ των δεδομένων και των ευρημάτων σχετικά με τα φαρμακευτικά του προϊόντα, τα οποία σχετίζονται με το μάρκετινγκ και την ανάπτυξη της επιχείρησης.»

«Οι ΚΑΚ θα πρέπει να έχουν τους ίδιους μηχανισμούς όπως και για όλες τις άλλες περιπτώσεις οργανωμένων αναφορών (solicited) (βλ. VI.C.2.2.2) για τη διαχείριση αυτών των πληροφοριών και την αναφορά έγκυρων περιπτώσεων ανεπιθύμητων ενεργειών, που πιθανολογείται ότι σχετίζονται με το συγκεκριμένο φάρμακο.

13.2 Γενικά:

Συνήθως, μια εταιρεία αναθέτει σε έναν οργανισμό έρευνας (ανάδοχος) τη διενέργεια μιας έρευνας αγοράς. Συνιστάται η σύναψη σύμβασης μεταξύ του ΚΑΚ και του αναδόχου που θα πρέπει να περιλαμβάνει διατύπωση σχετικά με τις απαιτήσεις για τη συλλογή ΑΕ και την επακόλουθη παρακολούθηση.

Ακολουθούνται τα εξής στάδια:

✓ **Εκτίμηση κινδύνου.** Η αναθέτουσα εταιρεία είναι υπεύθυνη για την εκτίμηση του εάν οι δραστηριότητες της έρευνας αγοράς έχουν τη πιθανότητα δημιουργίας ΑΕ. Έτσι, οι έρευνες αγοράς διακρίνονται σε:

- Risk (high-low)

Έρευνες που περιλαμβάνουν: (1) ερωτήματα σχετικά με τη θεραπεία μεμονωμένων ασθενών ή ομάδων ασθενών (2) ερωτήματα που ενδέχεται να προκαλέσουν την αναφορά ΑΕ ή (3) ανοικτά ερωτήματα για τα οποία

μπορεί να παρέχεται οποιαδήποτε απάντηση (όπως και πληροφορίες ΑΕ), αλλά δεν περιέχουν συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία μεμονωμένων ασθενών.

Όλα τα πεδία ελεύθερου κειμένου σε ένα ερωτηματολόγιο πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για πιθανές ΑΕ. Έρευνες αγοράς που περιλαμβάνουν οποιαδήποτε άμεση αλληλεπίδραση με ασθενείς ή Επαγγελματίες Υγείας εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία.

- No Risk

Έρευνες που περιλαμβάνουν:

- μόνο κλειστές ερωτήσεις
- δεν ζητούνται μεμονωμένα δεδομένα ασθενών και η μέθοδος συλλογής πληροφοριών είναι ηλεκτρονικής μορφής χωρίς πεδία ελεύθερου κειμένου. Έρευνες 'πρόσωπο με πρόσωπο' και τηλεφωνικές έρευνες δεν εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία.

✓ **Εκπαίδευση.** Συνιστάται οι εταιρείες να επιβεβαιώνουν ότι οι ανάδοχοι έχουν εκπαιδευτεί στην αναφορά ΑΕ, πριν από την ανάθεση σε αυτούς οποιασδήποτε έρευνας αγοράς. Η εκπαίδευση συνήθως συμπληρώνεται από μια γραπτή δοκιμασία και ανανεώνεται ετησίως.

✓ Συλλογή και Αναφορά ΑΕ

Τί συλλέγεται;

Όλα οι ΑΕ που αναφέρονται στο πλαίσιο κάθε πραγματικού ασθενούς ή ασθενών θα πρέπει να συλλέγονται και να διαβιβάζονται στην εταιρεία ανεξάρτητα από:

- τη σοβαρότητα ή τη δριμύτητα του συμβάντος
- εάν έχει καθοριστεί ή όχι αιτιώδης σχέση με το προϊόν
- εάν έχει ήδη αναφερθεί ή όχι από τον ασθενή ή από τον Επαγγελματία Υγείας στις Αρχές Υγείας
- εάν η ΑΕ αναφέρεται ή όχι στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Φαρμακευτικού Προϊόντος (ΠΧΠ)
- εάν υπάρχουν συγκεκριμένα αναγνωριστικά στοιχεία του ασθενούς
- εάν αναφέρεται σε μεμονωμένους ασθενείς ή ομάδες ασθενών.

Όλες οι ακόλουθες ειδικές καταστάσεις πρέπει να αναφέρονται, ανεξάρτητα από το αν υπάρχει σχετιζόμενη ΑΕ:

- χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δηλαδή έκθεση του εμβρύου στην μήτρα σε φάρμακο (ανεξάρτητα εάν το έμβρυο εκτίθεται μέσω της μητέρας που λαμβάνει το προϊόν ή μέσω σπέρματος μετά από πατρική έκθεση)
- έκθεση σε φάρμακο κατά τη διάρκεια του θηλασμού
- υπερδοσολογία (εσκεμμένη, τυχαία)
- κατάχρηση ή μη ορθή χρήση
- σφάλματα φαρμακευτικής αγωγής (συμπεριλαμβανομένων σφαλμάτων διανομής, ακούσιας έκθεσης, κακοδιαχείρισης κλπ)
- μη εγκεκριμένη ή χρήση εκτός ένδειξης (δηλ. σκόπιμη ιατρική χρήση ενός προϊόντος που δεν είναι σύμφωνη με τις εγκεκριμένες πληροφορίες για το προϊόν), συμπεριλαμβανομένης της χρήσης εκτός ένδειξης σε παιδιά ή ηλικιωμένους
- αναφορές σχετικά με την έλλειψη αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένης της υποψίας για χρήση παραποιημένων/αλλοιωμένων φαρμάκων.

Επίσης, θα πρέπει να αναφέρονται και οι ακόλουθες καταστάσεις που αφορούν στην ασφάλεια:

- αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων ή μεταξύ φαρμάκων και τροφίμων
- υποψία μετάδοσης ενός μολυσματικού παράγοντα
- επαγγελματική έκθεση (ως επακόλουθο επαγγελματικής ή μη επαγγελματικής κατοχής).

Οι ελάχιστες πληροφορίες που απαιτούνται για τη συλλογή και αναφορά μιας ΑΕ σε μια φαρμακευτική εταιρεία είναι το όνομα του συγκεκριμένου φαρμάκου και η ΑΕ που βιώνεται στο πλαίσιο ενός πραγματικού ασθενούς (στοιχεία που προσδιορίζουν τον ασθενή δεν απαιτούνται).

Προκειμένου η εταιρεία να επεξεργαστεί πλήρως τις πληροφορίες ασφαλείας, είναι σημαντικό να συλλεχθούν οι ακόλουθες πληροφορίες, αν είναι δυνατόν:

- αναφέρων (όνομα και ιδιότητα, διεύθυνση, αριθμός τηλεφώνου, διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου ή άλλα στοιχεία επικοινωνίας, υπό την προϋπόθεση ότι έχει δώσει τη συγκατάθεσή του για τη διαβίβαση των προσωπικών του δεδομένων
- ύποπτο φάρμακο (συμπεριλαμβανομένης, εάν είναι δυνατόν, της δόσης, της διάρκειας, της ένδειξης χρήσης, του αριθμού παρτίδας και του εμπορικού ονόματος)
- αναγνωρίσιμος ασθενούς (π.χ. ημερομηνία γέννησης / ηλικία ή ηλικιακή ομάδα / αρχικά / φύλο), εάν είναι διαθέσιμα
- σύντομη περίληψη της ΑΕ.

Χρόνοι αναφοράς:

Ως ημερομηνία αρχικής λήψης για εσπευσμένες αναφορές (υποβολή εκθέσεων στις ρυθμιστικές αρχές) είναι η ημερομηνία που ο υπάλληλος ενός αναδόχου, λαμβάνει γνώση αρχικά για μια ΑΕ.

Ο ανάδοχος θα πρέπει να αναφέρει μεμονωμένες εκθέσεις ασφαλείας στην αναθέτουσα εταιρεία εντός μίας εργάσιμης ημέρας.

✓ *Επιβεβαίωση αποστολής και παραλαβής ΑΕ (Reconciliation)*

Γίνεται περιοδικά ή όπως ορίζεται στη σύμβαση. Στον ανάδοχο πρέπει να παρέχεται μια διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου μέσω της οποίας διαβιβάζονται όλες οι ΑΕ.

Σε σχέση με τη συλλογή των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, οι ανάδοχοι θα πρέπει να επικοινωνούν με τις εταιρείες με τις οποίες έχουν συνάψει σύμβαση για να καθορίσουν τις απαιτήσεις για τη συλλογή αναφορών που σχετίζονται με ιατροτεχνολογικά προϊόντα.

13.3 Σημεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη:

Πρωτογενής ad hoc έρευνα αγοράς (Primary ad hoc market research)

Ορισμός: Αποτελεί ένα τμήμα της έρευνας αγοράς όπως καθορίστηκε παραπάνω όπου η συστηματική συλλογή και ερμηνεία των πληροφοριών έχει σχεδιαστεί για να αποκτήσουμε γνώσεις ή να υποστηρίξει αποφάσεις που καθορίζονται από και συλλέγονται για λογαριασμό της αναθέτουσας εταιρείας. Χωρίζεται σε ποσοτική και ποιοτική.

- Η ποσοτική έρευνα αγοράς χαρακτηρίζεται από μεγέθη δείγματος στατιστικά έγκυρα που να επιτρέπουν την προβολή των αποτελεσμάτων που συλλέγονται από το δείγμα έτσι ώστε να είναι αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού που μελετάται και γενικά έχει σχεδιαστεί για να εξετάζει υποθέσεις.
- Η ποιοτική έρευνα αγοράς χαρακτηρίζεται από δείγματα μεγέθους που δεν είναι στατιστικά έγκυρα για να προβάλλονται στον πληθυσμό, αλλά είναι αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού που μελετάται. Η ποιοτική έρευνα γενικά έχει σχεδιαστεί για να ανακαλύψει πληροφορίες, να δημιουργήσει υποθέσεις, να διερευνήσει τα θέματα βαθιά για να τα προετοιμάσει για περαιτέρω ποσοτική έρευνα ή για να τελειοποιήσει πληροφορίες που αποκαλύφθηκαν σε προηγούμενη έρευνα στο παρελθόν.

Έρευνα με Επαγγελματίες Υγείας

Οι Επαγγελματίες Υγείας (HCP) πρέπει να ενημερώνονται πριν από τη συμμετοχή τους στην έρευνα αγοράς ότι απαιτείται η υποβολή των εκθέσεων ΑΕ που θα προκύψουν.

Όλες οι ΑΕ συγκεντρώνονται και διαβιβάζονται στην αναθέτουσα εταιρεία εντός μιας εργάσιμης ημέρας από τη στιγμή που έγιναν γνωστές σε οποιονδήποτε υπάλληλο του αναδόχου της έρευνας αγοράς. Οι HCPs θα πρέπει να ερωτηθούν εάν είναι δυνατόν το τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης της αναθέτουσας εταιρείας να τους προσεγγίσει για περαιτέρω πληροφορίες σε μεταγενέστερη ημερομηνία. Αν ένας HCP επιλέξει να μην συγκατατεθεί στη διαβίβαση των προσωπικών του πληροφοριών με σκοπό τη διεξαγωγή της παρακολούθησης της έκθεσης (follow up), αυτό δεν θα τον εμποδίσει να συμμετάσχει στην έρευνα αγοράς. Στην περίπτωση αυτή, η ΑΕ θα διαβιβαστεί στη φαρμακευτική εταιρεία ως ανώνυμη αναφορά.

Για τη συλλογή των πληροφοριών που παρέχονται πρέπει να χρησιμοποιείται μια φόρμα αναφοράς ΑΕ που μπορεί να συμπληρώνεται από το προσωπικό που είναι υπεύθυνο για τη διεξαγωγή της έρευνας ή από τον HCP. Η φόρμα είναι μία σελίδα που περιέχει τις απαραίτητες πληροφορίες. Υπάρχει ένα συγκεκριμένο πεδίο που επισημαίνει εάν ο HCP έχει συμφωνήσει ή όχι με την παρακολούθηση της ΑΕ και αν έχει δώσει συγκατάθεση, χώρος για να συμπεριλάβει τα στοιχεία επικοινωνίας του. Στη φόρμα, πρέπει να καταγράφεται η εκτίμηση της αιτιότητας του συμβάντος από το εν λόγω φάρμακο.

Οι ανάδοχοι πρέπει να τηρούν αρχείο όλων των ΑΕ που αποστέλλονται στην αναθέτουσα εταιρεία έτσι ώστε να γίνει έλεγχος αποστολής και παραλαβής (reconciliation) και να λάβουν μέτρα για να αποφύγουν την αποστολή διπλών εκθέσεων.

Μόνο ΑΕς που σχετίζεται με φάρμακα των οποίων η αναθέτουσα εταιρεία είναι ο ΚΑΚ πρέπει να συλλέγονται και να διαβιβάζονται.

Μία έκθεση ΑΕς πρέπει να συλλέγεται σε καταστάσεις συν-προώθησης / συν-εμπορίας. Οι ερευνητές αγοράς πρέπει να συμβουλευτούν την αναθέτουσα εταιρεία έτσι ώστε οι ΑΕς να προωθούνται χωρίς επανάληψη.

Η παρακολούθηση (follow up) θα πρέπει να διεξάγεται από το τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης της αναθέτουσας εταιρείας όταν υπάρχει συγκατάθεση του ΗCP.

Έρευνα με ασθενείς, φροντιστές και καταναλωτές

Σε γενικές γραμμές, θα πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες γραμμές που δίνονται για τους ΗCP με εξαίρεση τα ακόλουθα σημεία.

- 1) Πριν από την έρευνα, ο ασθενής, ο φροντιστής ή ο καταναλωτής πρέπει να ενημερωθούν ότι λεπτομέρειες ΑΕ που τυχόν θα αναφερθούν πρέπει να συγκεντρωθούν και να διαβιβαστούν στην αναθέτουσα εταιρεία και να τους επισημανθεί ότι η αναφορά ΑΕ αποτελεί νομική υποχρέωση της εταιρείας.

Τα προσωπικά στοιχεία του ασθενούς δεν πρέπει να διαβιβάζονται στην εταιρεία, παρά μόνο υπό τη μορφή αναγνωρίσιμων στοιχείων όπως η ηλικία ή το φύλο.

- 2) Εάν ο αναφέρων είναι ο ασθενής, θα πρέπει να ερωτηθεί εάν είναι πρόθυμος να συμφωνήσει να παράσχει στοιχεία επικοινωνίας ενός Επαγγελματία Υγείας όπως ο γιατρός του, έτσι ώστε η εταιρεία να μπορεί να παρακολουθήσει (follow up) την ΑΕ. Ακόμη και εάν ο ασθενής δεν δώσει συγκατάθεση, εξακολουθεί να μπορεί να συμμετέχει στην έρευνα.

Δευτερογενής έρευνα αγοράς ή Κοινοπρακτικές μελέτες (Secondary market research or Syndicated studies)

Ορισμός: Αποτελεί ένα τμήμα της έρευνας αγοράς όπως καθορίστηκε παραπάνω, όπου η συστηματική συλλογή και ερμηνεία των πληροφοριών δεν είναι ειδικά σχεδιασμένη από ή συλλέγεται για λογαριασμό της αναθέτουσας εταιρείας, π.χ. δεδομένα που η εταιρεία αγοράζει από έναν προμηθευτή. Αυτά τα δεδομένα, είτε αγοράζονται με ανάλυση είτε όχι, αγοράζονται γενικά «από το ράφι» και πωλούνται σε πολλά μέρη.

Για τις κοινοπρακτικές μελέτες δεν υπάρχει υποχρέωση του αναδόχου να αναφέρει τις ΑΕ που περιέχονται, π.χ., στα ημερολόγια των ασθενών στον ΚΑΚ.

Εάν ένας ΚΑΚ αγοράσει μεμονωμένα αρχεία ασθενών, τα οποία περιέχουν όλα τα σχετικά πεδία για ΑΕ, ο ΚΑΚ πρέπει να επεξεργαστεί τυχόν μεμονωμένες αναφορές ΑΕ που περιέχονται σε αυτά τα αρχεία. Δεν υπάρχει υποχρέωση διαβίβασης ΑΕ σε άλλους ΚΑΚ.

Εάν τα κοινοπρακτικά δεδομένα αγοραστούν συγκεντρωτικά, δεν υφίσταται καμία υποχρέωση του ΚΑΚ να ζητήσει τα μεμονωμένα δεδομένα των ασθενών.

Οι προοπτικές μελέτες με ημερολόγια ασθενών που διενεργούνται για μεμονωμένες εταιρείες θεωρούνται ad hoc έρευνες και ακολουθούν τις κατευθυντήριες γραμμές για την

πρωτογενή ad hoc έρευνα.

Έρευνα Ψηφιακών Μέσων (Digital media research)

Οι απαιτήσεις υποβολής εκθέσεων για τις ΑΕ είναι οι ίδιες για την έρευνα ψηφιακών μέσων, συμπεριλαμβανομένης της ψηφιακής ακρόασης, των ερευνών on line, όπως για κάθε άλλη πηγή δεδομένων έρευνας αγοράς, όπως συνεντεύξεις πρόσωπο με πρόσωπο.

Η έναρξη της ερευνητικής διαδικασίας θα πρέπει να περιλαμβάνει μια ερώτηση που να ζητά την άδεια να προωθήσει λεπτομέρειες σχετικά με τον αιτούντα στην αναθέτουσα φαρμακευτική εταιρεία σε περίπτωση καταγραφής κάποιας ΑΕ. Στην περίπτωση αυτή, ο ανάδοχος πρέπει να συμπληρώσει τη φόρμα αναφοράς ΑΕ και να τη διαβιβάσει στην εταιρεία εντός μιας εργάσιμης ημέρας.

Διαχρονικές βάσεις δεδομένων ασθενών (Longitudinal patient databases)

Η πρόσβαση του ΚΑΚ σε μια διαχρονική βάση δεδομένων ασθενών που μπορεί να περιέχει πληροφορίες που πληρούν τις προϋποθέσεις για ΑΕ δεν συνεπάγεται αυτόματα την ευθύνη του για την αγορά της βάσης δεδομένων ή την ευθύνη αξιολόγησης της

Βάσης δεδομένων στο σύνολό για να συλλέξει πληροφορίες για την ασφάλεια των ασθενών. Το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση που η βάση δεδομένων χρησιμοποιείται από έναν προμηθευτή δεδομένων, υπεργολάβο ή άλλο αναλυτή που ενεργεί για λογαριασμό του ΚΑΚ (βλ. επίσης GVP VI).

κ.14

Προγράμματα Εκπαίδευσης και Υποστήριξης Ασθενών

Τα προγράμματα εκπαίδευσης και υποστήριξης ασθενών αποκτούν όλο και μεγαλύτερη σημασία καθώς αποτελούν εργαλείο του θεράποντα ιατρού για την ενημέρωση και εκπαίδευση του ασθενούς για τη συμμόρφωση με τη θεραπεία του και απώτερο στόχο την μείωση των δυσκολιών που σχετίζονται με την χορήγηση της. Υπάρχει εκτενής αναφορά στον ορισμό και τις προϋποθέσεις διεξαγωγής ενός τέτοιου προγράμματος στον Κώδικα Δεοντολογίας του ΣΦΕΕ (<https://www.sfee.gr/kodikas-deontologias-gia-tin-proothisi-ton-sintagografoumenon-farmakon/>).

Κατά την διεξαγωγή των προγραμμάτων αυτών δεν γίνεται συλλογή ατομικών δεδομένων ασθενών από τον ΚΑΚ ή τον νόμιμο εκπρόσωπό του - εκτός από τις απαιτούμενες πληροφορίες για τη συμμόρφωση με το νομοθετικό πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης σχετικά με την αναφορά ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Όλοι οι όροι σχετικά με την φαρμακοεπαγρύπνηση περιλαμβάνονται στο συμβόλαιο μεταξύ του παρόχου και της φαρμακευτικής εταιρείας.

Η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών που προκύπτουν στα πλαίσια ενός προγράμματος εκπαίδευσης και υποστήριξης ασθενών ακολουθεί την παραγράφο VI.C.2.2.11. του GVP Module VI.



κ.15

Πρώιμη Πρόσβαση («Παρνηγορτική Χρήση») -Compassionate Use

Ορισμός

Ως «πρώιμη πρόσβαση» σε φάρμακα ανθρώπινης χρήσης («παρνηγορτική χρήση») νοείται η διάθεση ενός φαρμάκου, για ανθρωπιστικούς λόγους σε μια ομάδα πασχόντων από νόσο που δημιουργεί χρόνια ή σοβαρή αναπηρία ή κίνδυνο ζωής για την οποία δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική θεραπεία με εγκεκριμένα φάρμακα. Το εν λόγω φάρμακο θα πρέπει είτε να αποτελεί το αντικείμενο αίτησης άδειας κυκλοφορίας, είτε να βρίσκεται σε στάδιο κλινικών μελετών (δοκιμών) και ειδικότερα σε στάδιο ανάλυσης δεδομένων κλινικής μελέτης (δοκιμής), που κατ' αρχήν οδηγούν σε θετικά αποτελέσματα.

Η χορήγηση φαρμάκου πρώιμης πρόσβασης δεν αποτελεί κλινική μελέτη (δοκιμή).¹

Ατομική άδεια πρώιμης πρόσβασης («παρνηγορτικής χρήσης»)

Η ατομική άδεια πρώιμης πρόσβασης («παρνηγορτικής χρήσης») στο φάρμακο τίθεται σε εφαρμογή σε εξαιρετικές, ειδικά αιτιολογημένες περιπτώσεις για συγκεκριμένο ασθενή, κατ' αίτηση του θεράποντος ιατρού και υπό την αποκλειστική και απεριόριστη ευθύνη του, εφόσον



συνάγεται, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, ότι η σχέση οφέλους / κινδύνου είναι θετική υπέρ του προσδοκώμενου οφέλους και εφόσον από τα υπάρχοντα επιδημιολογικά στοιχεία επιπολασμού και επίπτωσης της νόσου προκύπτει ότι στον πληθυσμό της Ευρωπαϊκής Ένωσης πρόκειται για σπάνιο νόσημα που χρήζει θεραπείας με ορφανό φάρμακο ή πρόκειται για εξαιρετικά επείγουσα περίπτωση κατά την οποία κρίνεται ότι η όποια καθυστέρηση λήψης κατάλληλης θεραπείας θα επιφέρει το θάνατο του ασθενή ή τη μη αναστρέψιμη σοβαρή βλάβη της υγείας του.

Υπεύθυνος ατομικής άδειας πρώιμης πρόσβασης («παρνηγορτικής χρήσης») στο φάρμακο είναι αποκλειστικά και μόνο ο θεράπων ιατρός, ο οποίος αιτείται και αιτιολογεί την αναγκαιότητα χορήγησης του εν λόγω φαρμάκου στον συγκεκριμένο ασθενή.¹

Ομαδικό πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης

Το ομαδικό πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης («παρνηγορτικής χρήσης») στο φάρμακο τίθεται σε εφαρμογή, κατόπιν αδείας του ΕΟΦ, υπό τις προϋποθέσεις και τους όρους του ΦΕΚ 558/ 08-04-2011, για συγκεκριμένη ομάδα ή υπο-ομάδα ασθενών που εντάσσονται σε ένα γενικό, ομαδικό πρόγραμμα θεραπείας και παρακολούθησης, βάσει των αναλυτικών κριτηρίων που περιλαμβάνονται σε εγκεκριμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο, για τη χορήγηση φαρμάκου πρώιμης πρόσβασης, εφόσον συνάγεται, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, ότι η σχέση οφέλους / κινδύνου είναι θετική υπέρ του προσδοκώμενου οφέλους.

Υπεύθυνος ομαδικού προγράμματος πρώιμης πρόσβασης («παρνηγορτικής χρήσης») στο φάρμακο είναι ο αιτών την άδεια κυκλοφορίας ή, κατά περίπτωση, ο χορηγός της κλινικής μελέτης (δοκιμής), ο οποίος φέρει την πλήρη ευθύνη για την εκπόνηση, θέση σε εφαρμογή και τήρηση των όρων και προϋποθέσεων πρώιμης πρόσβασης, του ομαδικού προγράμματος πρώιμης πρόσβασης, την τήρηση αρχείων, καθώς και κάθε συνέπεια από τη λήψη του φαρμάκου.¹

Η διάρκεια του ομαδικού προγράμματος πρώιμης πρόσβασης είναι ορισμένη και δεν υπερβαίνει το ένα έτος. Παράταση δύναται να δοθεί μόνο εφόσον εξακολουθούν να συντρέχουν οι όροι έγκρισής του και αιτιολογείται ειδικά και επαρκώς για λόγους δημόσιας υγείας.¹

Υποχρεώσεις Αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών του Υπεύθυνου Πρώιμης Πρόσβασης («παρνηγορτικής χρήσης»)

Όταν ο αιτών την άδεια κυκλοφορίας ή, κατά περίπτωση, ο χορηγός της κλινικής μελέτης (δοκιμής) ή ένας Επαγγελματίας Υγείας, ο οποίος προμηθεύει φάρμακο στο πλαίσιο της πρώιμης πρόσβασης («παρνηγορτικής χρήσης»), λάβει γνώση ενός ανεπιθύμητου συμβάντος, θα πρέπει να καταθέσει το συμβάν ως Individual Case Safety Report (ICSR) σύμφωνα με τα χρονοδιαγράμματα που ορίζονται από το Άρθρο 107(3) and 107a(4) της Κοινοτικής Οδηγίας 2001/83/EC² :

- οι **σοβαρές** εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ICSRs), πρέπει να κατατίθενται εντός 15 ημερών από την ημέρα κατά την οποία ο αιτών την άδεια κυκλοφορίας ή, κατά περίπτωση, ο χορηγός της κλινικής μελέτης (δοκιμής) ή ο Επαγγελματίας Υγείας, έλαβε γνώση του συμβάντος.
- οι **μη σοβαρές** εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ICSRs), πρέπει να κατατίθενται εντός **90 ημερών** από την ημέρα κατά την οποία ο αιτών την άδεια κυκλοφορίας ή, κατά περίπτωση, ο χορηγός της κλινικής μελέτης (δοκιμής) ή ο Επαγγελματίας Υγείας, έλαβε γνώση του συμβάντος.

Οι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδέχεται να σχετίζονται με το παρεχόμενο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να θεωρούνται μη αυθόρμητες αναφορές (αυτό όμως εξαρτάται και από τις εσωτερικές διαδικασίες του εκάστοτε κατόχου αδείας κυκλοφορίας ή τον σχεδιασμό του εκάστοτε προγράμματος).

Επιπλέον, ο υπεύθυνος του Ομαδικού Προγράμματος Πρώιμης Πρόσβασης οφείλει να κοινοποιεί την εμφάνιση οποιασδήποτε σοβαρής Ανεπιθύμητης Ενέργειας άμεσα και τουλάχιστον εντός 15 ημερολογιακών ημερών** στην Διεύθυνση του ΕΟΦ από την οποία εκδόθηκε η εγκριτική απόφαση υλοποίησης του Ομαδικού Προγράμματος.³

Το Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ ενημερώνεται για όλες τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω της Eudravigilance.

**Σε περίπτωση που η Ανεπιθύμητη Ενέργεια αφορά επείγον ζήτημα ασφαλείας (Emerging Safety Issue) το διάστημα κοινοποίησης είναι άμεσα και τουλάχιστον εντός 3 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης προς τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων στο email: p-pv-emerging-safety-issue@ema.europa.eu και προς τον ΕΟΦ στο email: pv-esi@eof.gr.³

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

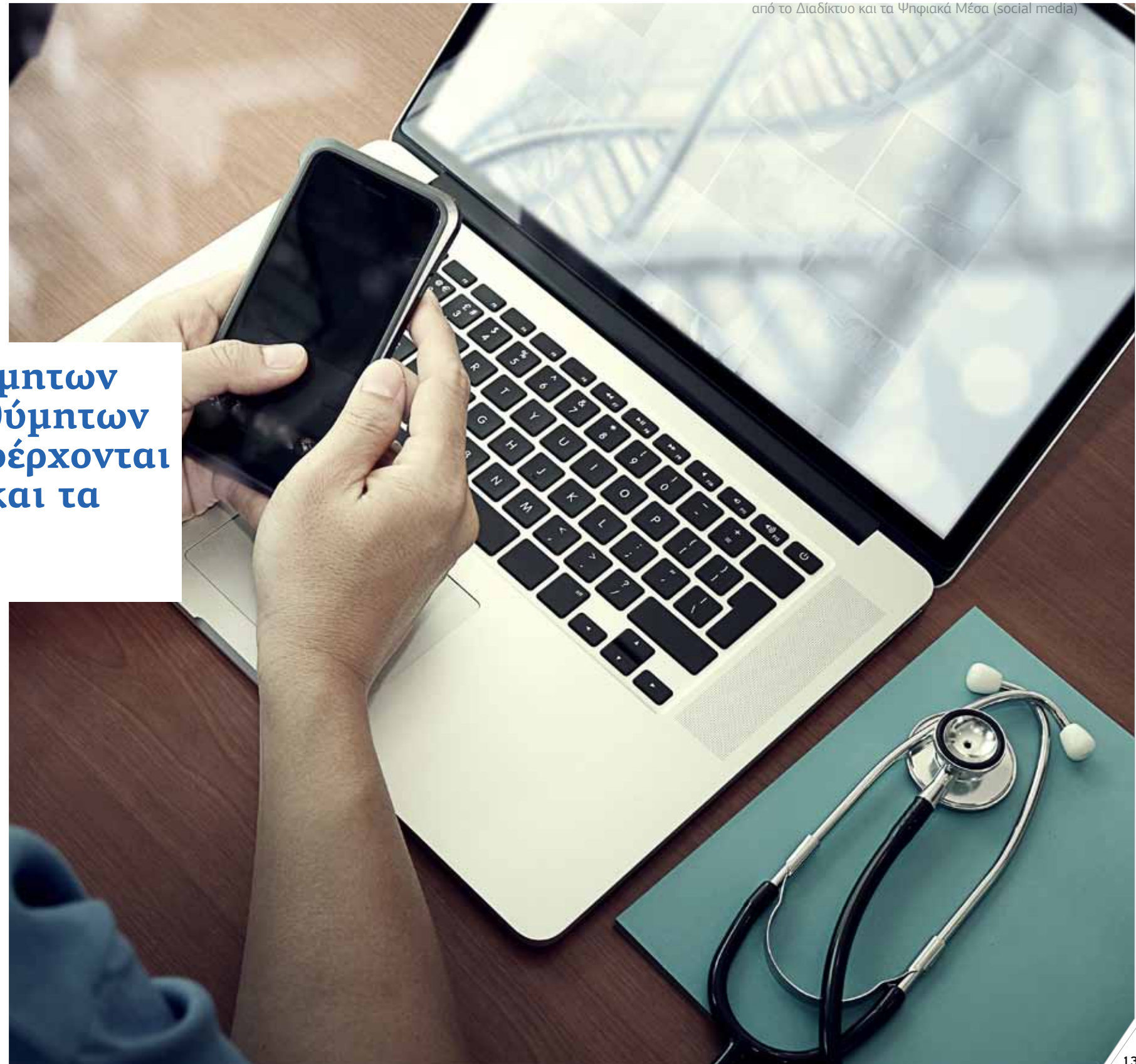
1. ΦΕΚ 558/ 08-04-2011
2. GVP module VI.C.1.2.2., EMA/873138/2011 Rev 2 (2017)
3. ΕΟΦ Συχνές ερωτήσεις Φαρμακοεπαγρύπνησης ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ, Έκδοση 1/07.03.2018

κ.16

Αναφορές Ανεπιθύμητων Συμβάντων/Ανεπιθύμητων Ενεργειών που προέρχονται από το Διαδίκτυο και τα Ψηφιακά Μέσα (social media)

Γενικές Υποχρεώσεις Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας

Η νομοθεσία θέτει κάποιες βασικές κατευθυντήριες γραμμές αλλά και απαραίτητες δικλείδες ασφαλείας ώστε να διευκολύνει το έργο των Υπευθύνων Φαρμακοεπαγρύπνησης. Σύμφωνα με τους Κανόνες Καλής Πρακτικής (Good Vigilance Practices, Ενότητα VI) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, «οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να παρακολουθούν το Διαδίκτυο και τα Ψηφιακά Μέσα τα οποία διαχειρίζονται ή για τα οποία φέρουν ευθύνη για πιθανές αναφορές». Βάσει αυτού, **Ψηφιακά Μέσα που πρέπει να παρακολουθούνται** είναι:



- αυτά που ανήκουν στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας, ή
- αυτά των οποίων το κόστος καλύπτεται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας² και/ή
- αυτά που είναι υπό τον έλεγχο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας

Ιστότοποι οι οποίοι δεν είναι εξαρχής υπό την ευθύνη του Κατόχου, δεν είναι απαραίτητο να παρακολουθούνται. Σε γενικές γραμμές, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας δεν θεωρείται υποχρεωμένος να «σερφάρει στο Διαδίκτυο» προκειμένου να εντοπίσει αναφορές σε ιστότοπους, ιστοσελίδες κλπ οι οποίες δεν είναι υπό την ευθύνη του. Όμως, σε περίπτωση που παρ' όλα αυτά περιέλθει στην αντίληψή του κάποια σχετική πληροφορία από τέτοιους ιστότοπους (ενώ παρακολουθούνται για άλλο σκοπό), αυτή θα πρέπει να συλλέγεται και να αναφέρεται.

Συχνότητα παρακολούθησης

Η συχνότητα με την οποία πρέπει να παρακολουθούνται τα Ψηφιακά Μέσα, για τα οποία φέρει ευθύνη ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας, δεν προκαθορίζεται. Βασικός κανόνας είναι ο έλεγχος να πραγματοποιείται τόσο συχνά ώστε να διασφαλίζεται ότι τα όποια περιστατικά θα αναφέρονται στις Αρμόδιες Αρχές εντός των χρονικών προθεσμιών. Ως «Ημέρα Ο» θεωρείται η ημερομηνία που πραγματοποιήθηκε η δημοσίευση στο Ψηφιακό Μέσο. Μία πιθανή συχνότητα που πληροί τα παραπάνω κριτήρια είναι μία φορά την εβδομάδα, σε συγκεκριμένη ημέρα.

Εγκυρότητα αναφοράς

Η αναφορά θεωρείται έγκυρη ως προς τον αναφέροντα εάν συνοδεύεται από στοιχεία επικοινωνίας τα οποία καθιστούν δυνατή την επικοινωνία μαζί του (π.χ. μία έγκυρη διεύθυνση e-mail, ένα αληθές προφίλ στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης κ.α.).

Όλες οι διαδικασίες ακολουθούνται σύμφωνα με την υπάρχουσα νομοθεσία περί προσωπικών δεδομένων.

Ο Κάτοχος δεν υποχρεούται να επικοινωνήσει με τον αναφέροντα για να τεκμηριώσει την εγκυρότητα της αναφοράς. Όμως, οφείλει πριν στοιχειοθετήσει την όποια πληροφορία ως αναφορά, να έχει πιστοποιήσει ότι μπορεί να έρθει σε επαφή σε περίπτωση που χρειαστεί. Εάν δεν είναι γνωστή η χώρα εμφάνισης του ανεπιθύμητου συμβάντος/ενέργειας, θα πρέπει να θεωρηθεί ως χώρα προέλευσης αυτή στην οποία λήφθηκε η αναφορά ή αυτή στην οποία έγινε η ανασκόπησή της.

Χρονικές Προθεσμίες Αναφοράς στις Αρμόδιες Αρχές

Οι αναφορές από το Διαδίκτυο ή τα Ψηφιακά Μέσα θεωρούνται αυθόρμητες αναφορές και επομένως υπόκεινται στις αντίστοιχες χρονικές προθεσμίες για την υποβολή τους: 15 ημερολογιακές ημέρες για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και 90 ημερολογιακές ημέρες για τις μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από την «Ημέρα Ο».

Για να τεκμηριώσει ο Κάτοχος την παραλαβή της αναφοράς, συνιστάται να διατηρεί ένα ηλεκτρονικό αντίγραφο της εικόνας της δημοσίευσης στο Διαδίκτυο/στα Ψηφιακά Μέσα (screen shot).

Συνεργασία με παρόχους υπηρεσιών Διαδικτύου και Ψηφιακών Μέσων

Σε περιπτώσεις όπου μια ανάδοχος εταιρεία έχει αναλάβει την παρακολούθηση Διαδικτυακών πηγών ή/και Ψηφιακών Μέσων υπό την ευθύνη του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας όπως ορίζονται παραπάνω, ο Κάτοχος θα πρέπει να διασφαλίζει ότι:

- οι ευθύνες και οι δραστηριότητες Φαρμακοεπαγρύπνησης περιγράφονται εντός του αντίστοιχου συμβολαίου
- παρέχεται κατάλληλη εκπαίδευση σχετικά με την Φαρμακοεπαγρύπνηση στους υπαλλήλους της ανάδοχης εταιρείας
- πραγματοποιείται έλεγχος συμφωνίας δεδομένων (reconciliation process) με την ανάδοχο εταιρεία σε προκαθορισμένη περιοδική βάση (π.χ. μηνιαία) καθώς και για τη συνολική χρονική περίοδο ισχύος της συνεργασίας

Πηγές

- Good Pharmacovigilance Practices, Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2/28Jul2017)
- Guidance notes on the management of adverse events and product complaints from digital media, ABPI Pharmacovigilance Expert Network (v.2.0/08 Apr2013)
- CIOMS 2001. Report of CIOMS Working Group V. Current challenges in pharmacovigilance: a pragmatic approach. Section II.d.
- Publication: Social media and pharmacovigilance: A review of the opportunities and challenges, Richard Sloane et al., British Journal of Clinical Pharmacology, 80(4) - July 2015

2. Διευκρινίζεται ότι η δωρεά (οικονομική ή άλλη φύσεως) σε έναν οργανισμό/ιστότοπο από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας δεν συνιστά ιδιοκτησία αυτού, με την προϋπόθεση ότι ο Κάτοχος δεν ελέγχει το τελικό περιεχόμενό του.

κ.17

Ορισμοί

Οι κάτωθι ορισμοί παρατίθενται κατ' αλφαβητική σειρά στην ελληνική γλώσσα. Εντός παρενθέσεως εμπεριέχεται ο αντίστοιχος αγγλικός όρος και η αντίστοιχη συντομογραφία (εάν υπάρχει).



Αναιρεθέν Σήμα*Refuted signal)*

Ένα επικυρωμένο σήμα, το οποίο μετά από περαιτέρω αξιολόγηση, η οποία περιλαμβάνει ιατρική κρίση και επιστημονική εκτίμηση, αποδείχθηκε μη ορθό, διότι δεν μπορεί να στοιχειοθετηθεί αιτιολογική σχέση.

Ανάλυση και Προτεραιοποίηση Σήματος από την PRAC*(Signal analysis and prioritisation by the PRAC)*

Σχετικά με τη διαχείριση σήματος στην ΕΕ, η διαδικασία κατά την οποία η Επιτροπή Εκτίμησης Κινδύνων Φαρμακοεπαγρύπνησης, (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) αποφασίζει εάν ένα επιβεβαιωμένο σήμα απαιτεί περαιτέρω εκτίμηση και, εάν απαιτεί, με πιο χρονοδιάγραμμα και υπό ποιο διαδικαστικό πλαίσιο, με βάση την αρχική ανάλυση της πιθανής επίδρασης του σήματος στην υγεία των ασθενών ή στη δημόσια υγεία θα λάβει χώρα η εκτίμηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του εξεταζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ανεπιθύμητη Ενέργεια*(Adverse reaction, Adverse drug reaction (ADR), Suspected adverse (drug) reaction, Adverse effect, Undesirable effect)*

Μία αρνητική ή επιβλαβής έκβαση για τον ασθενή η οποία φέρεται να σχετίζεται με τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης που δεν εμφανίζεται καμία επίδραση του φαρμάκου.

Ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με εμβόλιο*(Vaccine product-related reaction)*

Ανεπιθύμητο συμβάν που εμφανίζεται μετά από ανοσοποίηση και το οποίο προκαλείται ή εντείνεται από ένα εμβόλιο λόγω μίας ή περισσότερων από τις ιδιότητες του προϊόντος.

Ανεπιθύμητη ενέργεια εμβολίου που σχετίζεται με ελάττωμα ποιότητας*(Vaccine quality defect-related reaction)*

Ανεπιθύμητο συμβάν που εμφανίζεται μετά από ανοσοποίηση και το οποίο προκαλείται ή εντείνεται από ένα εμβόλιο λόγω ενός ή περισσότερων ελαττωμάτων ποιότητας του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της συ-

σκευής χορήγησης όπως διατίθεται από τον παρασκευαστή.

Ανεπιθύμητο Συμβάν*(Adverse event, AE)*

Κάθε αρνητικό ή επιβλαβές περιστατικό που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια μίας θεραπείας, ασθενούς ή συμμετέχοντος σε κλινική μελέτη, και μπορεί να σχετίζεται ή όχι με ένα φάρμακο. Π.χ. μία πτώση εμπίπτει στον ορισμό του Ανεπιθυμήτου Συμβάντος, καθώς μπορεί να σχετίζεται ή όχι με τη λήψη ενός φαρμάκου.

Ανίχνευση Σήματος*(Signal detection)*

Η διαδικασία αναζήτησης ή προσδιορισμού σήματος με χρήση δεδομένων από κάθε διαθέσιμη πηγή.

Αντίδραση σχετιζόμενη με άγχος ανοσοποίησης

Ένα ανεπιθύμητο συμβάν που ακολουθεί την ανοσοποίηση και το οποίο προκύπτει από άγχος σχετικά με την ανοσοποίηση (εμβολιασμό).

Αντίδραση σχετιζόμενη με λάθος κατά την ανοσοποίηση*(Immunisation error-related reaction)*

Ένα ανεπιθύμητο συμβάν

το οποίο εμφανίζεται μετά από διαδικασία ανοσοποίησης και οφείλεται σε λανθασμένο χειρισμό κατά τον εμβολιασμό, είτε σε ότι αφορά στη συνταγογράφηση, είτε σε ότι αφορά στη χορήγηση. Ως εκ τούτου, θεωρείται εκ φύσεως ότι μπορεί να προληφθεί και να αποτραπεί.

Αξιολόγηση Σήματος*(Signal assessment)*

Η διαδικασία περαιτέρω αξιολόγησης ενός επικυρωμένου σήματος λαμβάνοντας υπόψη όλες τις διαθέσιμες ενδείξεις, με σκοπό να προσδιοριστεί εάν υπάρχουν καινούριοι κίνδυνοι που σχετίζονται αιτιολογικά με τη δραστική ουσία ή με το φαρμακευτικό προϊόν ή εάν ήδη γνωστοί κίνδυνοι έχουν μεταβληθεί. Η διαδικασία αυτή μπορεί να περιλαμβάνει μη κλινικά και κλινικά δεδομένα και να είναι όσο το δυνατό πιο λεπτομερής σχετικά με τις πηγές δεδομένων. Σε ότι αφορά στην ΕΕ, η αξιολόγηση σήματος από την PRAC ακολουθεί την αρχική ανάλυση σήματος από την PRAC και την αντίστοιχη προτεραιοποίηση, καθώς και τη διαδικασία αξιολόγησης προκειμένου να προσδιοριστεί εάν υπάρχει ανάγκη κανονιστικής δράσης.

Απευθείας Επικοινωνία με τους Επαγγελματίες Υγείας*(Direct healthcare professional communication, DHPC)*

Μια δράση επικοινωνίας κατά την οποία σημαντικές πληροφορίες αποστέλλονται απευθείας και εξατομικευμένα στους επαγγελματίες υγείας από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας ή από την Αρμόδια Υγειονομική Αρχή, προκειμένου να ενημερωθούν σχετικά με συγκεκριμένες ενέργειες στις οποίες πρέπει να προβούν ή αντίστοιχες μεταβολές στην κλινική τους πράξη σε σχέση με ένα φαρμακευτικό προϊόν.

Αποδιδόμενος κίνδυνος*(Attributable risk)*

Η διαφορά μεταξύ του κινδύνου σε έναν εκτεθειμένο πληθυσμό (απόλυτος κίνδυνος) και του κινδύνου σε ένα πληθυσμό που δεν έχει εκτεθεί (κίνδυνος αναφοράς). Η διαφορά από τον απόλυτο κίνδυνο στην πιθανότητα να εμφανιστεί ένα συμβάν αποδιδόμενο σε ένα φάρμακο ή κάποια άλλη μεταβλητή.

Απόλυτος κίνδυνος*(Absolute risk)*

Η πιθανότητα ενός συμβάντος να επηρεάσει τα

μέλη ενός συγκεκριμένου πληθυσμού (π.χ. 1 στους 1.000).

Αυθόρμητη Αναφορά*(Spontaneous report, Spontaneous notification)*

Μια αυθόρμητη (όχι κατόπιν αιτήματος) επικοινωνία από έναν επαγγελματία υγείας, ασθενή ή καταναλωτή προς τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας, μία κανονιστική αρχή ή άλλον οργανισμό (π.χ. την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, ένα τοπικό κέντρο υγείας, το κέντρο δηλητηριάσεων κλπ) κατά την οποία περιγράφονται μία ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε έναν ασθενή, ο οποίος έχει λάβει ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα και δεν συμμετέχει σε μελέτη ή κάποιο οργανωμένο σύστημα συλλογής δεδομένων.

Στις αυθόρμητες αναφορές περιλαμβάνονται, εφόσον εμπίπτουν στον παραπάνω ορισμό, αναφορές μετά από Απευθείας Επικοινωνία με τους Επαγγελματίες Υγείας ή μετά από δημοσιεύματα στον τύπο ή κατά την αλληλεπίδραση των ιατρικών επισκεπτών με τους επαγγελματίες υγείας.

Διαφαινόμενο Ζήτημα Ασφαλείας

(Emerging safety issue)

Ένα ζήτημα ασφαλείας το οποίο θεωρείται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας ότι απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση από την Υγειονομικές Αρχές, λόγω πιθανής μείζονος επίπτωσης στον συσχετισμό οφέλους/κινδύνου για τους ασθενείς ή γενικότερα τη δημόσια υγεία και υπάρχει πιθανώς η ανάγκη για έκτακτα κανονιστικά μέτρα και επικοινωνία στους ασθενείς και στους επαγγελματίες υγείας. Πχ μείζονα θέματα ασφαλείας που προσδιορίζονται σε εν εξελίξει ή μόλις περατωθείσες κλινικές δοκιμές, όπως η μη αναμενόμενη αύξηση των θανατηφόρων ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων συμβάντων, μείζονα θέματα ασφαλείας που προσδιορίζονται στο σύστημα καταγραφής αυθορμητών αναφορών ή σε επιστημονικές δημοσιεύσεις και μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλέον αντενδείξεις, περιορισμό στη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος ή απόσυρση του από την αγορά, μείζονες κανονιστικές ενέργειες σε Τρίτη Χώρα όπως περιορισμός στη χρήση ή ανάκληση φαρμακευτικού προϊόντος.

Διαχείριση Σήματος

(Signal management)

Ένα σύνολο δραστηριοτήτων που διενεργούνται προκειμένου να προσδιοριστεί εάν, με βάση την εξέταση Μεμονωμένων Αναφορών Περιστατικών Ασφαλείας (ICSRs), τα συνολικά δεδομένα από την ενεργή παρακολούθηση συστημάτων ή μελετών, της επιστημονικής βιβλιογραφίας ή άλλων πηγών δεδομένων, υπάρχουν νέοι κίνδυνοι που σχετίζονται με μία δραστική ουσία ή ένα φαρμακευτικό προϊόν ή εάν ήδη γνωστοί κίνδυνοι έχουν μεταβληθεί. Επίσης προκειμένου να προσδιοριστούν νέες συστάσεις, αποφάσεις, επικοινωνιακές ενέργειες και ανάγκες καταγραφής. Η διαχείριση σήματος περιλαμβάνει: την ανίχνευση, την επικύρωση, την επιβεβαίωση, την ανάλυση και προτεραιοποίηση, την αξιολόγηση και τη σύσταση για περαιτέρω ενέργειες σχετικά με ένα σήμα.

Διεθνής Γενέθλιος Ημερομηνία

(International birth date, IBD)

Η ημερομηνία πρώτης άδειας κυκλοφορίας οποιουδήποτε ιδιοσκευάσματος περιέχει μία δραστική ουσία, σε οποιο-

δήποτε Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας παγκοσμίως. Εάν αυτή δεν είναι γνωστή θα πρέπει να γίνει αναφορά στον κατάλογο ημερομηνιών που συντάσσονται και δημοσιοποιούνται κάποιες Υγειονομικές Αρχές.

Διεθνής Γενέθλιος Ημερομηνία Ανάπτυξης

(Development international birth date, DIBD)

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης μία παρεμβατικής κλινικής δοκιμής σε οποιαδήποτε χώρα με μία δραστική ουσία.

Εκτός ένδειξης χρήση

(Off-label use)

Καταστάσεις στις οποίες ένα φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται εκ προθέσεως εκτός των όρων της άδειας κυκλοφορίας. Περιλαμβάνονται περιπτώσεις όπως η χρήση σε ένδειξη διαφορετική από την εγκεκριμένη, σε διαφορετική ομάδα ασθενών (π.χ. διαφορετική ηλικιακή ομάδα), διαφορετική οδό ή μέθοδο χορήγησης ή διαφορετική δοσολογία.

Ελάχιστα Κριτήρια Αναφοράς

(Minimum criteria for reporting)

Σε σχέση με την αναφορά περιστατικών υπόπτων

ανεπιθυμητών ενεργειών, τα ελάχιστα στοιχεία που δίνουν υπόσταση σε ένα περιστατικό είναι: μία προσδιορίσιμη πηγή αναφοράς, ένας προσδιορισμένος ασθενής, μία ανεπιθύμητη ενέργεια και ένα ύποπτο φαρμακευτικό προϊόν.

Επαγγελματική έκθεση σε ένα φαρμακευτικό προϊόν

(Occupational exposure to a medicinal product)

Για τις περιπτώσεις αναφοράς υπόπτων ανεπιθύμητων ενεργειών, η έκθεση σε ένα φαρμακευτικό προϊόν ως αποτέλεσμα της ενασχόλησης ενός ατόμου με μία συγκεκριμένη δραστηριότητα για βιοποριστικούς ή μη σκοπούς. Εξαιρείται η έκθεση σε κάποιο από τα συστατικά κατά τη διαδικασία παραγωγής και έως την απελευθέρωση παρτίδας ενός φαρμάκου.

Επιβεβαιωμένο σήμα

(Confirmed signal)

Αφορά στη διαδικασία διαχείρισης σημάτων στην ΕΕ. Ένα επικυρωμένο σήμα το οποίο εισάγετε στο Ευρωπαϊκό Μέσο Καταγραφής Θεμάτων Φαρμακοεπαγρύπνησης (European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool, EPITT) και περαιτέρω ανάλυση, κατά προτεραιότητα από τη

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), σύμφωνα με τον εισηγητή της PRAC ή το Κράτος Μέλος που έχει αναλάβει τη διαχείριση.

Επιβεβαίωση Σήματος από τον Εισηγητή της PRAC ή το (επικεφαλής) Κράτος Μέλος

(Signal confirmation by the PRAC Rapporteur or (lead) Member State)

Σχετικά με τη διαδικασία διαχείρισης σήματος στην ΕΕ, η διαδικασία απόφασης εάν ένα επικυρωμένο σήμα το οποίο έχει εισαχθεί στο Ευρωπαϊκό Μέσο Καταγραφής Θεμάτων Φαρμακοεπαγρύπνησης (European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool, EPITT) απαιτεί περαιτέρω ανάλυση και προτεραιοποίηση από την PRAC. Η διαδικασία αυτή δεν έχει σκοπό την πλήρη αξιολόγηση του σήματος. Το γεγονός ότι ένα σήμα είναι επιβεβαιωμένο δεν σημαίνει κατ' ανάγκη ότι έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση, αλλά ότι το σήμα θα μπορούσε να αξιολογηθεί σε επίπεδο ΕΕ και να διερευνηθεί περαιτέρω από την PRAC.

Επικαιροποιημένη Έκθεση Ασφαλείας Ανάπτυξης

(Development safety update report, DSUR)

Έκθεση περιοδικής αναφοράς ασφαλείας για φαρμακευτικά προϊόντα υπό ανάπτυξη.

Επικαιροποιημένη Περιοδική Έκθεση Ασφαλείας

(Periodic safety update report, PSUR)

Μορφή και περιεχόμενο έκθεσης με την οποία αξιολογείται η σχέση οφέλους-κινδύνου ενός φαρμακευτικού προϊόντος και η οποία υποβάλλεται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας σε καθορισμένα χρονικά σημεία κατά τη μετεγκριτική φάση.

Επικύρωση Σήματος

(Signal validation)

Η διαδικασία εκτίμησης των δεδομένων που αφορούν σε ένα ανιχνευθέν σήμα προκειμένου να επαληθευθεί ότι τα διαθέσιμα στοιχεία περιέχουν επαρκή δεδομένα που να υποδεικνύουν την πιθανή ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης ή μία νέα μορφή μίας ήδη γνωστής συσχέτισης και ως εκ τούτου απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση του σήματος. Η εκτίμηση θα πρέπει να λαμβάνει υπό-

πιν τη βαρύτητα των δεδομένων, την κλινική σχέση και τυχόν προηγούμενη γνώση περί συσχέτισης.

Επικυρωμένο Σήμα (Validated signal)

Σήμα για το οποίο έχει επιβεβαιωθεί μέσω της διαδικασία επικύρωσης ότι η διαθέσιμη τεκμηρίωση εμπεριέχει επαρκείς ενδείξεις που να υποδεικνύουν την ύπαρξη νέας πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης ή μία νέα πτυχή μίας ήδη γνωστής συσχέτισης και ως εκ τούτου αιτιολογείται περαιτέρω ανάλυση του σήματος.

Επιπολασμός (Prevalence)

Ο αριθμός των υπαρχόντων περιστατικών μίας έκβασης σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Ο επιπολασμός υπολογίζεται ως αναλογία (ο αριθμός των περιστατικών προς το σύνολο του πληθυσμού), συχνά ως ποσοστό επί τοις εκατό.

Ερευνητικό Φάρμακο (Investigational drug)

Πειραματικό φάρμακο υπό μελέτη ή υπό ανάπτυξη. Ο όρος είναι πιο συγκεκριμένος από τον ορό ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν,

ο οποίος περιλαμβάνει συγκριτικά και εικονικά φάρμακα.

Ερευνητικό Φαρμακευτικό Προϊόν (Investigational medicinal product)

Ως ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται η φαρμακοτεχνική μορφή μίας δραστικής ουσίας ή εικονικού φαρμάκου, η οποία ευρίσκεται υπό δοκιμή ή χρησιμοποιείται ως συγκριτικός παράγοντας σε μία μελέτη. Ο ορισμός περιλαμβάνει φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν ήδη άδεια κυκλοφορίας αλλά ερευνώνται εκτός των όσων περιγράφονται στην άδεια κυκλοφορίας π.χ. για μία νέα ένδειξη ή για την απόκτηση ευρύτερης γνώσης (ασφάλειας, αποτελεσματικότητας, αλληλεπιδράσεων κλπ) για την εγκεκριμένη μορφή.

Εταιρικό Έγγραφο Κυρίων Δεδομένων (Company core data sheet, CCDS)

Έγγραφο που αφορά στα φαρμακευτικά προϊόντα και συντάσσεται από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας. Περιέχει εκτός από πληροφορίες ασφαλείας, τις ενδείξεις, τη δοσολογία, τις φαρμακολογικές και άλλες πληροφορίες για το προϊόν.

Εταιρικό Έγγραφο Πληροφοριών Ασφαλείας (Company core safety information, CCSI)

Έγγραφο που περιέχει όλες τις σχετικές πληροφορίες ασφαλείας ενός φαρμακευτικού προϊόντος, όπως εμπεριέχονται στο Εταιρικό Έγγραφο Κυρίων Δεδομένων (CCDS). Συντάσσεται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας, ο οποίος οφείλει να συμπεριλαμβάνει όλες τις πληροφορίες για όλες τις χώρες στις οποίες κυκλοφορεί το ιδιοσκεύασμα. Αποτελεί το έγγραφο αναφοράς, με βάση το οποίο καθορίζεται εάν ένα δεδομένο ασφαλείας είναι καταγεγραμμένο (listed) μη καταγεγραμμένο (unlisted), σε σχέση με την περιοδική αναφορά για τα κυκλοφορούντα προϊόντα, αλλά δεν καθορίζει το αν είναι αναμενόμενο (expected) ή μη αναμενόμενο (unexpected) σε σχέση με τις απαιτήσεις για εσπευσμένη αναφορά.

Ευρωπαϊκή Ημερομηνία Αναφοράς (EU reference date, Union reference date)

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών, η ημερομηνία

πρώτης Άδειας Κυκλοφορίας στην ΕΕ. Εάν αυτή η ημερομηνία δεν μπορεί να εξακριβωθεί, η νωρίτερη γνωστή ημερομηνία άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει την ίδια δραστική ουσία ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών.

Καταναλωτής (Consumer)

Σε ότι αφορά στην αναφορά υπόπτων ανεπιθυμητών ενεργειών, το άτομο το οποίο δεν είναι επαγγελματίας υγείας αλλά έχει ιδιότητα όπως ασθενής, δικηγόρος, φίλος ή συγγενής ασθενούς. Πέραν τούτου, δεδομένου ότι ο καθένας/καθεμία είναι δυνητικά ασθενής/καταναλωτής προτιμάται ο όρος γενικός πληθυσμός.

Κατάχρηση φαρμακευτικού προϊόντος (Abuse)

Συστηματική ή περιστασιακή, εκ προθέσεως υπερβολική χρήση ενός φαρμάκου η οποία συνοδεύεται από επιβλαβείς φυσιολογικές ή ψυχολογικές επιπτώσεις.

Κατόπιν Αιτήματος Πηγές Μεμονωμένων Αναφορών Περιστατικών Ασφαλείας (Solicited sources of individual case safety reports)

Οργανωμένα συστήματα συλλογής δεδομένων, τα οποία περιλαμβάνουν κλινικές δοκιμές, μπρώα, προγράμματα μετεγκριτικής ονομαστικής χρήσης, άλλα συστήματα υποστήριξης ασθενών ή διαχείρισης ασθενειών, ερωτηματολόγια προς ασθενείς ή επαγγελματίες υγείας, καθώς και συλλογή πληροφοριών σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή τη συμμόρφωση των ασθενών. Σε σχέση με τις αναφορές ασφαλείας, οι εκθέσεις δεδομένων κατόπιν αιτήματος δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως αυθόρμητες αλλά να κατηγοριοποιούνται ως Μεμονωμένες Αναφορές Περιστατικών Ασφαλείας από μελέτες και ως εκ τούτου χρήζουν της κατάλληλης αιτιολογικής συσχέτισης από ένα επαγγελματία υγείας ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Κίνδυνος (Hazard)

Τα εγγενή χημικά ή βιολογικά χαρακτηριστικά ενός φαρμάκου ή ο τρόπος χρήσης του που έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν βλάβη.

Κίνδυνος Αναφοράς (Reference risk, Baseline risk, background risk)

Κίνδυνος σε έναν πληθυσμό ατόμων που δεν έχουν εκτεθεί. Ο μη εκτεθειμένος πληθυσμός είναι μία ομάδα αναφοράς, όσο το δυνατόν πιο στενά συγκρίσιμη με τον εκτεθειμένο πληθυσμό, εκτός από τον παράγοντα έκθεσης.

Κίνδυνος που σχετίζεται με τη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος (Risks related to use of a medicinal product)

Κάθε κίνδυνος που σχετίζεται με την ποιότητα, ασφάλεια ή αποτελεσματικότητα ενός φαρμακευτικού προϊόντος και αφορά στην υγεία των ασθενών ή τη δημόσια υγεία και κάθε κίνδυνος ανεπιθύμητων επιδράσεων στο περιβάλλον.

Κλειστό Σήμα (Closed signal)

Στις αναφορές περιοδικής εκτίμησης οφέλους/κινδύνου, ένα σήμα για το οποίο

η αξιολόγηση περατώθηκε κατά τη διάρκεια του διαστήματος αναφοράς. Ένα σήμα ασφαλείας μπορεί να χαρακτηριστεί κλειστό είτε διότι δεν τεκμηριώθηκε είτε διότι κατά την αξιολόγηση εξήχθη το συμπέρασμα ότι αποτελεί έναν πιθανό ή προσδιορισμένο κίνδυνο.

Κλινική Δοκιμή Χαμηλής Παρέμβασης (*Low-intervention clinical trial*)

Μία Κλινική δοκιμή η οποία πληρεί μία από τις ακόλουθες συνθήκες: α) τα ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα, εξαιρουμένων των εικονικών φαρμάκων, είναι εγκεκριμένα β) σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής: (i) τα ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας ή (ii) η χρήση των ερευνητικών φαρμακευτικών προϊόντων βασίζεται στα υπάρχοντα δεδομένα (evidence-based) και υποστηρίζεται από δημοσιευμένες επιστημονικές έρευνες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα τους σε οποιοδήποτε Κράτος-Μέλος γ) οι επιπρόσθετες διαγνωστικές εξετάσεις ή διαδικασίες παρακολούθησης δεν εμπεριέχουν τον παραμικρό επιπλέον κίνδυνο ή επιβάρυνση για

τους ασθενείς σε σχέση με τη συνθήκη κλινική πρακτική στα Κράτη Μέλη.

Κύριος Φάκελος Φαρμακοεπαγρύπνησης (*Pharmacovigilance system master file, PSMF*)

Η αναλυτική περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης που χρησιμοποιείται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας και αφορά σε ένα ή περισσότερα εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα.

Λανθασμένη Χρήση Φαρμακευτικού Προϊόντος (*Misuse of a medicinal product*)

Καταστάσεις στις οποίες ένα φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται εκ προθέσεως με λανθασμένο τρόπο και όχι σύμφωνα με τους όρους της Άδειας Κυκλοφορίας.

Λανθασμένη Χρήση Φαρμακευτικού Προϊόντος για παράνομους σκοπούς (*Misuse of a medicinal product for illegal purposes*)

Λανθασμένη χρήση η οποία έχει ως πρόθεση την πρόκληση κάποιας δυσμενούς επίδρασης σε τρίτο πρόσωπο. Συμπεριλαμβάνονται, μεταξύ άλλων,

η πώληση φαρμάκων σε τρίτα πρόσωπα με σκοπό την πρόκληση αισθήματος ευφορίας και η χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος προκειμένου να προκαλέσει διέγερση ή να αυξήσει την επιθετικότητα.

Λόγος Οφέλους-Κινδύνου (*Risk-benefit balance*)

Η εκτίμηση των θετικών θεραπευτικών επιδράσεων ενός φαρμακευτικού προϊόντος σε σχέση με τους κινδύνους, που αφορούν στην ποιότητα, ασφάλεια ή αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε σχέση με την υγεία των ασθενών ή τη δημόσια υγεία.

Λόγος Πιθανοτήτων (*Odds ratio*)

Ο λόγος των πιθανοτήτων σε έναν δεδομένο πληθυσμό και των πιθανοτήτων σε έναν άλλο πληθυσμό. Στις ελεγχόμενες μελέτες, ο λόγος πιθανοτήτων είναι οι πιθανότητες της έκθεσης (σε ένα φαρμακευτικό προϊόν) σε συγκεκριμένα περιστατικά (π.χ. άτομα με ανεπιθύμητα συμβάντα) διαιρεμένα με τις πιθανότητες έκθεσης της ομάδας ελέγχου (π.χ. άτομα χωρίς ανεπιθύμητα συμβάντα). Ο λόγος πιθανοτήτων παρέχει μία εκτίμηση του σχετικού κινδύνου.

Μεμονωμένη Αναφορά Περιστατικού Ασφαλείας

(*Individual case safety report ICSR, Adverse (drug) reaction report*)

Μορφή και περιεχόμενο αναφοράς ενός ή περισσότερων υπόπτων ανεπιθυμητών ενεργειών ενός φαρμακευτικού προϊόντος που εμφανίζονται σε ένα ασθενή σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

Μετεγκριτική Μελέτη Παρακολούθησης Ασφαλείας

(*Post-authorisation safety study, PASS*)

Κάθε μελέτη που αφορά σε ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν και η οποία διεξάγεται με σκοπό τον προσδιορισμό, χαρακτηρισμό ή την ποσοτικοποίηση ενός κινδύνου ασφαλείας, την επιβεβαίωση του προφίλ ασφαλείας ενός φαρμακευτικού προϊόντος ή τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων διαχείρισης κινδύνου. Μπορεί να είναι είτε παρεμβατική κλινική δοκιμή ή να ακολουθεί το σχεδιασμό μελέτης παρατήρησης ή μη παρεμβατικής μελέτης.

Μέτρο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου

(*Risk minimisation measure, Risk minimisation activity*)

Παρέμβαση που έχει ως σκοπό την πρόληψη ή τη μείωση της εμφάνισης ανεπιθυμητών ενεργειών που σχετίζονται με την έκθεση σε ένα φάρμακο ή να μειώσει τη βαρύτητα τους ή την επίπτωση τους εάν εμφανιστούν σε έναν ασθενή. Μπορεί να είναι ένα κάποιο μέτρο ρουτίνας όπως αντίστοιχη μεταβολή στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, την Επισήμανση, το μέγεθος συσκευασίας, τον τρόπο διάθεσης και/ή τη φαρμακοτεχνική μορφή ή επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου όπως εκπαιδευτικά προγράμματα, προγράμματα ελεγχόμενης πρόσβασης κλπ.

Μη Αναμενόμενη Ανεπιθύμητη Ενέργεια (*Unexpected adverse reaction*)

Μία ανεπιθύμητη ενέργεια, της οποίας η φύση, η βαρύτητα ή η έκβαση δεν περιλαμβάνεται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.

Στον ορισμό περιλαμβάνονται

αντιδράσεις της φαρμακοθεραπευτικής κατηγορίας στην οποία ανήκει/ουν η/οι δραστικές/ές οι οποίες μπορεί να αναφέρονται στην ΠΧΠ, αλλά δεν αναφέρεται ότι ενδέχεται να εμφανιστούν με το συγκεκριμένο ιδιοσκεύασμα.

Μη Επιβεβαιωμένο Σήμα (*Non-confirmed signal*)

Σε σχέση με τη διαδικασία διαχείρισης σημάτων στην ΕΕ, ένα επικυρωμένο σήμα το οποίο εισάγεται στο Ευρωπαϊκό Μέσο Καταγραφής Θεμάτων Φαρμακοεπαγρύπνησης (European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool, EPITT) και δεν απαιτεί περαιτέρω ανάλυση και κατά προτεραιότητα χειρισμό από την PRAC, στην προκείμενη χρονική στιγμή, σύμφωνα με το Εισηγητή της PRAC (PRAC Rapporteur) ή το Κράτος Μέλος που ηγείται της αξιολόγησης.

Μη Επικυρωμένο Σήμα (*Non-validated signal*)

Ένα σήμα για το οποίο η διαδικασία επικύρωσης σήματος έχει καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η διαθέσιμη τεκμηρίωση τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή δεν περιέχει επαρκείς ενδείξεις που να αποδεικνύουν την ύπαρξη μιας

νέας πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης ή κάποια νέα μορφή μίας ήδη γνωστής συσχέτισης και ως εκ τούτου δεν στοιχειοθετείται η ανάγκη για περαιτέρω ανάλυση του σήματος.

Μη Παρεμβατική Δοκιμή, Μη Παρεμβατική Μελέτη

(*Non-interventional trial, Non-interventional study*)

Μία μελέτη κατά την οποία ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Η ένταξη ενός ασθενούς σε μία συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης αλλά εμπίπτει στη συνήθη καθημερινή κλινική πρακτική και υπάρχει σαφής διαχωρισμός μεταξύ της συνταγογράφησης του φαρμάκου και της απόφασης να συμμετάσχει ο ασθενής στη μελέτη. Στους ασθενείς δεν εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαγνωστικές διαδικασίες ή διαδικασίες παρακολούθησης και η ανάλυση των συλλεχθέντων δεδομένων γίνεται με χρήση επιδημιολογικών μεθόδων.

Οι μη παρεμβατικές μελέτες ορίζονται από τη χρησιμοποιούμενη μεθο-

δολογική προσέγγιση και όχι από τον επιστημονικό τους σκοπό. Περιλαμβάνουν αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων, ανασκόπηση ιατρικών φακέλων συμβάντων που έχουν ήδη λάβει χώρα. Οι μη παρεμβατικές μελέτες περιλαμβάνουν επίσης τη συλλογή πρωτογενών δεδομένων (π.χ. προοπτικές μελέτες παρατήρησης και μητρώα (registries) όπου τα δεδομένα προέρχονται από την κλινική περίθαλψη ρουτίνας), με την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι ως άνω προϋποθέσεις. Σε αυτές τις μελέτες, ως συνήθης κλινική πρακτική μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν συνεντεύξεις, ερωτηματολόγια και δείγματα αίματος.

Οι μη παρεμβατικές μελέτες δεν υπόκεινται στις διατάξεις της Οδηγίας 2001/20/EC.

Με τη θέση σε ισχύ του Κανονισμού 536/2014 εισάγεται ο κάτωθι ορισμός:

Μη Παρεμβατική Μελέτη

Μια κλινική μελέτη που δεν αποτελεί κλινική δοκιμή. Οι μη παρεμβατικές μελέτες δεν υπόκεινται στις διατάξεις του Κανονισμού.

Μητρώο

(*Registry*)

Ένα οργανωμένο σύστημα καταγραφής, στο οποίο μέσω μεθόδων παρατήρησης συλλέγονται ομοιόμορφα δεδομένα για συγκεκριμένες εκβάσεις σε πληθυσμό οποίος χαρακτηρίζεται από μία συγκεκριμένη νόσο, κατάσταση ή έκθεση.

Νέο Προσδιορισμένο Σήμα

(*Newly identified signal*)

Στις αναφορές περιοδικής εκτίμησης οφέλους-κινδύνου, ένα σήμα το οποίο προσδιορίζεται για πρώτη φορά κατά το χρονικό διάστημα που καλύπτει η αναφορά, και το οποίο απαιτεί περαιτέρω ενέργειες ή αξιολόγηση. Μπορεί επίσης να αφορά ένα κλειστό σήμα για το οποίο προκύπτουν νέες πληροφορίες κατά το διάστημα αναφοράς.

Ονομαστική Χρήση Ασθενούς

(*Named patient use*)

Προμήθεια ενός φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο δεν έχει άδεια κυκλοφορίας σε κάποιο Κράτος Μέλος, σε συμφωνία με την κείμενη νομοθεσία και προκειμένου να καλύψει επείγουσα και έκτακτη ανάγκη, μετά

από αίτημα εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας και υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη για χρήση από έναν μεμονωμένο ασθενή. Πρέπει να ακολουθείται συγκεκριμένη διαδικασία αίτησης-παραγγελίας και εισαγωγής την οποία χειρίζονται οι Υγειονομικές Αρχές.

Ορθές Πρακτικές Φαρμακοεπαγρύπνησης

(*Good pharmacovigilance practices, GVP, EU-GVP*)

Ένα σύνολο οδηγιών για τη διεξαγωγή της φαρμακοεπαγρύπνησης στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) το οποίο περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA), σε συνεργασία με τις Υγειονομικές Αρχές των Κρατών-Μελών και τα ενδιαφερόμενα μέλη, όπως οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων.

Παρνηγορτική χρήση

(*Compassionate use*)

Η χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος σε μία ομάδα ασθενών με χρόνια ή σοβαρή ασθένεια που οδηγεί σε αναπηρία ή ασθένεια απειλητική για τη ζωή και οι οποίοι δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν επαρκώς θεραπευτικά

με ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν (το αντίστοιχο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να είναι είτε υπό έγκριση σύμφωνα με την Κεντρική Άδεια Κυκλοφορίας ή να βρίσκεται στο στάδιο κλινικών μελετών).

Περατωθείσα Κλινική Δοκιμή

(*Completed clinical trial*)

Μελέτη για την οποία είναι διαθέσιμη μία τελική έκθεση αναφοράς της μελέτης.

Περιστατικό

(*Incident*)

Κατάσταση κατά την οποία εμφανίζεται ένα συμβάν ή προκύπτουν νέες πληροφορίες, ασχέτως αν δημοσιοποιούνται ή όχι σε σχέση με ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν και η οποία μπορεί να έχει σοβαρή επίπτωση στη δημόσια υγεία. Μπορεί να αφορά στην ασφάλεια, στην αποτελεσματικότητα ή στην ποιότητα του ιδιοσκευάσματος.

Πιθανός Κίνδυνος

(*Potential risk*)

Κάθε μη επιθυμητό συμβάν για το οποίο υπάρχει βάσιμη υποψία συσχέτισης με ένα φαρμακευτικό προϊόν αλλά δεν έχει επιβεβαιωθεί η συσχέτιση. Π.χ. μη κλινικά

τοξικολογικά ευρήματα που δεν έχουν παρατηρηθεί ή διαλευκανθεί στις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίστηκαν σε μικρή κλίμακα σε σχέση με τη συγκριτική ομάδα (ομάδα εικονικού ή συγκριτικού φαρμάκου ή ομάδα που δεν έλαβε το φάρμακο) κατά τις κλινικές ή επιδημιολογικές μελέτες, ώστε να στοιχειοθετηθεί αιτιολογική συσχέτιση, σήμα που προκύπτει από αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, ένα συμβάν το οποίο είναι γνωστό ότι εμφανίζεται σε άλλες δραστικές ουσίες της ίδιας κατηγορίας ή είναι αναμενόμενο με βάση τις ιδιότητες του φαρμάκου.

Πληροφορίες Ασφαλείας Αναφοράς

(*Reference safety information, RSI*)

Στις εκθέσεις περιοδικής αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου, όλες οι σχετικές πληροφορίες ασφαλείας που περιέχονται στις πληροφορίες αναφοράς του προϊόντος. Αποτελούν υποκεφάλαιο των πληροφοριών αναφοράς του προϊόντος. Όταν οι πληροφορίες αναφοράς του προϊόντος είναι το Εταιρικό Έγγραφο Κυρίων Δεδομένων (CCDS) οι Πληροφορίες Ασφαλείας Αναφοράς είναι το Εταιρικό Έγγραφο Πληροφοριών Ασφαλείας (CCSI).

Ποιότητα Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης

(Quality of a pharmacovigilance system)

Όλα τα χαρακτηριστικά ενός συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης τα οποία θεωρείται ότι παράγουν, σύμφωνα με τις εκτιμώμενες πιθανότητες, αποτελέσματα σχετικά με το αντικείμενο της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Προσδιορισμένος Κίνδυνος

(Identified risk)

Ένα μη επιθυμητό περιστατικό για το οποίο υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις συσχέτισης με φαρμακευτικό προϊόν. Π.χ. μία ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίστηκε στις μη κλινικές μελέτες και επιβεβαιώθηκε από τα κλινικά δεδομένα, μια ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε σε ορθώς σχεδιασμένες κλινικές ή επιδημιολογικές μελέτες και το μέγεθος της διαφοράς με την ομάδα σύγκρισης δείχνει αιτιολογική συσχέτιση, μία ανεπιθύμητη ενέργεια που προκύπτει από καλά τεκμηριωμένες αυθόρμητες αναφορές στις οποίες η αιτιολογική συσχέτιση τεκμηριώνεται ισχυρά από παράγοντες

χρονικής και βιολογικής αιτιολόγησης, όπως αναφυλακτικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής.

Επίσης οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνονται στην παράγραφο 4.8 της Περίληψης Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) θεωρούνται επίσης προσδιορισμένοι κίνδυνοι, εκτός εάν είναι αντιδράσεις που αφορούν στην κατηγορία φαρμάκου (class-related reactions). Σε αυτή την περίπτωση θεωρούνται πιθανοί κίνδυνοι.

Προτεραιοποίηση Σήματος

(Signal prioritization)

Η διαδικασία, μέσω της διαρκούς διαχείρισης σήματος, που έχει σκοπό τον προσδιορισμό των σημάτων εκείνων που συνιστούν κίνδυνο με πιθανή σημαντική επίπτωση στην υγεία των ασθενών ή στη δημόσια υγεία ή μπορούν να μεταβάλλουν σημαντικά το λόγο οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος και ως εκ τούτου απαιτούν άμεση εγρήγορση και διαχείριση.

Ρυθμός

(Rate)

Αριθμός περιστατικών μίας έκβασης διαιρεμένος με το σύνολο ατόμων-χρόνου παρατήρησης.

Σήμα

(Signal)

Πληροφορία από μία ή περισσότερες πηγές, συμπεριλαμβανομένων παρατηρήσεων και πειραμάτων, η οποία υποδεικνύει μία πιθανή αιτιολογική συσχέτιση ή μία νέα πτυχή μίας γνωστής αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ μίας ιατρικής παρέμβασης και ενός συμβάντος ή συνόλου σχετιζόμενων μεταξύ τους συμβάντων, είτε επιβλαβών είτε ωφέλιμων, το οποίο κρίνεται ότι χαρακτηρίζεται από επαρκή πιθανότητα ώστε να απαιτεί ενέργειες επαλήθευσης.

Νέα πτυχή μίας γνωστής αιτιολογικής συσχέτισης μπορεί να είναι μεταβολή στη συχνότητα, κατανομή (π.χ. κατά φύλο, ηλικία και χώρα), διάρκεια, βαρύτητα ή έκβαση μίας ανεπιθύμητης ενέργειας. Για λόγους παρακολούθησης των δεδομένων μέσω της βάσης δεδομένων EudraVigilance, θα πρέπει να εξετάζονται μόνο σήματα τα οποία σχετίζονται με μία ανεπιθύμητη ενέργεια.

Σημαντικός Πιθανός Κίνδυνος

(Important potential risk)

Ένας πιθανός κίνδυνος που μπορεί να έχει επίδραση στο λόγο οφέλους-κινδύνου ενός φαρμάκου ή να έχει επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

Σημαντικός Προσδιορισμένος Κίνδυνος

(Important identified risk)

Ένας προσδιορισμένος κίνδυνος που μπορεί να έχει επίδραση στο λόγο οφέλους-κινδύνου ενός φαρμάκου ή να έχει επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

Σημαντικός Πιθανός Κίνδυνος

(Important potential risk)

Ένας πιθανός κίνδυνος που μπορεί να έχει επίδραση στο λόγο οφέλους-κινδύνου ενός φαρμάκου ή να έχει επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια

(Serious adverse reaction)

Μια ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει ως αποτέλεσμα το θάνατο, είναι απειλητική για τη ζωή, απαιτεί τη νοσηλεία του ασθενούς ή παράταση ήδη υπάρχουσας νοσηλείας,

οδηγεί σε μόνιμη ή σοβαρή αναπηρία ή ανικανότητα ή προκαλεί γενετική ανωμαλία/ελάττωμα κατά τη γέννηση.

Ως απειλητική ζωή ορίζεται κάθε αντίδραση κατά την οποία ο ασθενής κινδύνευε να χάσει τη ζωή του τη στιγμή που έλαβε χώρα η ανεπιθύμητη ενέργεια. Δεν αναφέρεται σε μία αντίδραση που υποθετικά μπορεί να έχει προκαλέσει το θάνατο εάν ήταν πιο σοβαρή.

Θα πρέπει να εφαρμόζεται ιατρική και επιστημονική κρίση προκειμένου να αποφασιστεί εάν άλλες καταστάσεις μπορούν να χαρακτηριστούν ως σοβαρές, όπως σοβαρά ιατρικά συμβάντα που μπορεί να μην είναι ευθέως απειλητικά για τη ζωή ή να προκαλούν το θάνατο ή να απαιτούν νοσηλεία αλλά μπορεί να θέτουν σε κίνδυνο τον ασθενή ή να απαιτούν ιατρική παρέμβαση ώστε να προληφθεί μία από τις υπόλοιπες εκβάσεις οι οποίες αναγράφονται ανωτέρω. Π.χ. τέτοια συμβάντα είναι αυτά που χρήζουν επείγουσας θεραπείας στην εντατική ή κατ' οίκον για αλλεργικό βρογχόσπασμο, δυσκρασίες αίματος ή σπασμούς που δεν απαιτούν νοσηλεία, καθώς επίσης και η

ανάπτυξη εξάρτησης ή η κατάχρηση. Επίσης, ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια χαρακτηρίζεται κάθε υποψία μετάδοσης ενός μολυσματικού παράγοντα μέσω ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

Συμμόρφωση

(Adherence, Compliance)

Η προσεκτική και επιμελής τήρηση από τον ασθενή των οδηγιών που αφορούν στη λήψη ενός φαρμάκου ή στη διαχείριση μιας θεραπείας.

Συνεχιζόμενη Κλινική Μελέτη

(Ongoing clinical trial)

Κλινική δοκιμή στην οποία έχει ξεκινήσει η ένταξη ασθενών, ασχέτως του αν μπορεί να έχει τεθεί προσωρινά σε παύση ή η ανάλυση της να έχει ολοκληρωθεί, αλλά για την οποία δεν έχει συνταχθεί ακόμα η τελική έκθεση της μελέτης.

Συνεχιζόμενο Σήμα

(Ongoing signal)

Στις εκθέσεις περιοδικής αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου, ένα σήμα το οποίο παραμένει υπό εκτίμηση κατά το Χρονικό Σημείο Κλειδώματος Δεδομένων.

Σύστημα Διαχείρισης Κινδύνου

(Risk Management System)

Το σύστημα ενεργειών και παρεμβάσεων φαρμακοεπαγρύπνησης το οποίο έχει ως σκοπό τον προσδιορισμό, το χαρακτηρισμό, την πρόληψη και την ελαχιστοποίηση κινδύνων που σχετίζονται με ένα φαρμακευτικό προϊόν συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης της αποτελεσματικότητας αυτών των ενεργειών και παρεμβάσεων.

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

(Pharmacovigilance system)

Πρόκειται για το σύστημα εκείνο το οποίο εφαρμόζεται από ένα οργανισμό, προκειμένου να εκπληρώσει τις υποχρεώσεις του σύμφωνα με το νόμο και να διαχειριστεί την υπευθυνότητα του σχετικά με τη φαρμακοεπαγρύπνηση. Χρησιμοποιείται από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας και από τα Κράτη Μέλη προκειμένου να εκπληρώσουν τα καθήκοντα και τις υποχρεώσεις τους σχετικά με τη Φαρμακοεπαγρύπνηση

και είναι σχεδιασμένο να παρακολουθεί την ασφάλεια των εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων και να ανιχνεύει οποιαδήποτε αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου.

Συσχέτιση

(Association)

Συμβάντα που σχετίζονται χρονικά, αλλά όχι απαραίτητα ως αιτία και αποτέλεσμα (χρονική συσχέτιση).

Σφάλμα αγωγής

(Medication error)

Ένα, χωρίς πρόθεση, σφάλμα στη διαδικασία φαρμακευτικής αγωγής που οδηγεί ή μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του ασθενούς.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

(Risk management plan, RMP)

Το Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου συντάσσεται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας και περιέχει τα παρακάτω στοιχεία α) προσδιορισμό ή χαρακτηρισμό του προφίλ ασφαλείας του φαρμακευτικού προϊόντος β) ενδείξεις για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό του προφίλ ασφαλείας του φαρμακευτικού

γ) τεκμηρίωση των μέτρων πρόληψης ή ελαχιστοποίησης των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων αυτών δ) τεκμηρίωση των μετεγκριτικών υποχρεώσεων που έχουν επιβληθεί ως όροι για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Υπερδοσολογία

(Overdose)

Χορήγηση μιας ποσότητας φαρμακευτικού προϊόντος είτε εφάπαξ, είτε αθροιστικά η οποία υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη δόση, σύμφωνα με τους όρους της Άδειας Κυκλοφορίας.

Υπόθεση Ασφαλείας

(Safety concern)

Ένας σημαντικός προσδιορισμένος κίνδυνος, σημαντικός πιθανός κίνδυνος ή σημαντικές ελλειπίες πληροφορίες.

Φαρμακοεπαγρύπνηση

(Pharmacovigilance)

Η επιστήμη και αντίστοιχες ενέργειες που σχετίζονται με την ανίχνευση, την εκτίμηση, την κατανόηση

και την πρόληψη των ανεπιθύμητων επιδράσεων ή άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με κάποιο φάρμακο.

Αντικείμενο της αποτελεί:

- η πρόληψη της βλάβης λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών σε ανθρώπους, η οποία προκύπτει από τη χρήση εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων, είτε σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας είτε όχι ή από επαγγελματική έκθεση
- η προαγωγή της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων, ιδιαιτέρως μέσω της έγκαιρης πληροφόρησης προς τους ασθενείς, τους επαγγελματίες υγείας και το ευρύ κοινό για την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων.

Ως εκ τούτου, Φαρμακοεπαγρύπνηση είναι κάθε ενέργεια που συμβάλει στην προστασία των ασθενών και της δημόσιας υγείας.

Φαρμακοεπαγρύπνηση εμβολίων

(Vaccine pharmacovigilance)

Η επιστήμη και αντίστοιχες ενέργειες που σχετίζονται με την ανίχνευση, την εκτίμηση, την κατανόηση, την πρόληψη και την επικοινωνία των ανεπιθύμητων επιδράσεων ή άλλων προβλημάτων που μπορεί να εμφανιστούν μετά από εμβολιασμό ή διαδικασία ανοσοποίησης.

Χρονικό Σημείο Κλειδώματος Δεδομένων

(Data lock point)

Σε σχέση με τις Επικαιροποιημένες Περιοδικές Εκθέσεις Ασφαλείας (PSUR), η ημερομηνία που ορίζεται

ως σημείο διακοπής συλλογής δεδομένων, ώστε να περιληφθούν στην Έκθεση. Για την αναφορά περιοδικής αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου (PBRER), η ημερομηνία διακοπής συλλογής δεδομένων που θα περιληφθούν στο PBRER, με βάση τη Διεθνή Γενέθλιο Ημερομηνία.

Για την Επικαιροποιημένη Έκθεση Ασφαλείας Ανάπτυξης (DSUR), η ημερομηνία που έχει οριστεί ως σημείο διακοπής συλλογής δεδομένων που θα περιληφθούν στη DSUR με βάση τη Διεθνή Γενέθλιο Ημερομηνία Ανάπτυξης.

Βιβλιογραφία:

1. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) . Annex I - Definitions (Rev 4). EMA/876333/2011 Rev 4. 9 October 2017.
2. Uppsala Monitoring Center – WHO Collaborating Center for International Monitoring. Global Pharmacovigilance Glossary. Last modified on: April 6, 2018

Βιβλιογραφία

1. Learning about the Safety of Drugs – A Half-Century of Evolution. Jerry Avorn. New England Journal of Medicine. 365; 23, 2151-2153, 2011.
2. Pharmacovigilance in Developing Countries. Pirmohamed et al. British Medical Journal. 335;462, 2007.
3. ΦΕΚ 558/ 08-04-2011.
4. GVP module VI.C.1.2.2., EMA/873138/2011 Rev 2, 2017.
5. ΕΟΦ Συχνές ερωτήσεις Φαρμακοεπαγρύπνησης ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟΕΠΑΓΡΥΠΤΙΝΗΣΗΣ, Έκδοση 1/07.03.2018.
6. Good Pharmacovigilance Practices, Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2/28Jul2017).
7. Guidance notes on the management of adverse events and product complaints from digital media, ABPI Pharmacovigilance Expert Network (v.2.0/08 Apr2013).
8. CIOMS 2001. Report of CIOMS Working Group V. Current challenges in pharmacovigilance: a pragmatic approach. Section II.d.
9. Publication: Social media and pharmacovigilance: A review of the opportunities and challenges, Richard Sloane et al., British Journal of Clinical Pharmacology, 80(4) - July 2015.
10. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Annex I - Definitions (Rev 4). EMA/876333/2011 Rev 4. 9 October 2017.
11. Uppsala Monitoring Center – WHO Collaborating Center for International Monitoring. Global Pharmacovigilance Glossary. Last modified on: April 6, 2018.



ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Λ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3, 15232 Χαλάνδρι
sfee@sfee.gr, www.sfee.gr