



Farmakovigilanční systém, PSMF, QPPV

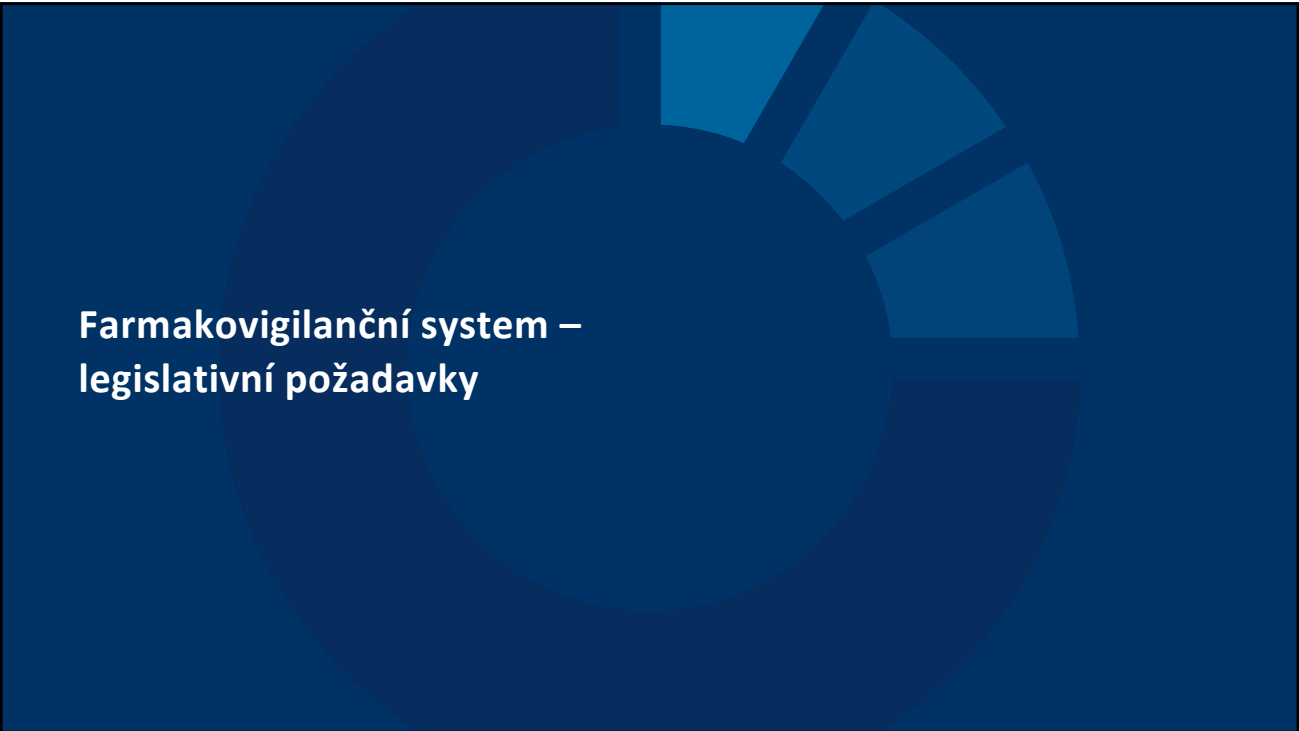
Zuzana Chomátová, Sr. Strategic Advisor/PSMF Director, EU/UK QPPV,
PrimeVigilance

2025

Obsah

- Farmakovigilanční systém – legislativní požadavky
- Co je FV systém?
- Odpovědnosti v rámci FV systému
- PSMF – co je to, proč je vyžadován, struktura + legislativní požadavky
- Role QPPV

Praktický příklad: Co se stane, když přijde první hlášení nežádoucího účinku po uvedení nového léčivého přípravku na trh? Jaká je odpovědnost za přijetí, proces zpracování, jak reportovat do EudraVigilance?



Farmakovigilanční system – legislativní požadavky

Farmakovigilanční system – legislativní požadavky

- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES - čl. 104 odst. 1
Držitel rozhodnutí o registraci musí za účelem plnění svých úkolů v oblasti farmakovigilance provozovat farmakovigilanční systém odpovídající farmakovigilančnímu systému příslušného členského státu podle čl. 101 odst. 1.
- Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012 o výkonu farmakovigilančních činností podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES
- Specificky pro ČR - Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech § 91

Co je FV systém?

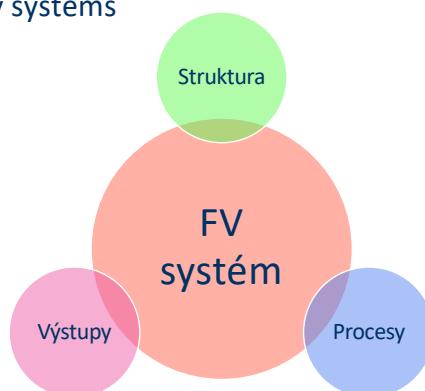
Definice FV systému

- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, čl. 1 odst. 28d
- Zákon 378/2007 Sb. o léčivech, §3a odst. 3

Systém sledování a hlášení využívaný držiteli rozhodnutí o registraci a orgány vykonávajícími státní správu v oblasti léčiv k plnění úkolů a zajištění povinností uvedených v hlavě páté tohoto zákona na úseku farmakovigilance a určený ke sledování bezpečnosti registrovaných léčivých přípravků a ke zjišťování jakýchkoli změn v poměru jejich rizika a prospěšnosti

FV systém

- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems



www.primevigilance.com



FV systém zahrnuje

- Organizační strukturu
 - Stanovení odpovědností
 - Procesy a postupy
 - Zdroje (pracovníci, IT systémy, prostory)
- a zároveň
- Odpovídající řízení zdrojů, řízení dodržování legislativních požadavků a řízení správy záznamů
(včetně pravidelných revizí – měření efektivity, audity)

www.primevigilance.com



FV systém

Kritické FV procesy (GVP I.B.11.3.)

- Kontinuální sledování bezpečnostního profilu a hodnocení poměru přínosů a rizik registrovaných LP
- Založení, hodnocení a provádění systémů řízení rizik a hodnocení efektivity minimalizace rizik
- Sběr, zpracování, správa, kontrola kvality, následné zjišťování chybějících informací, kódování, třídění, detekce duplikátů, hodnocení a včasné elektronické hlášení podezření na nežádoucí účinky ze všech zdrojů
- Detekce, šetření a hodnocení signálů
- Plánování, příprava, předkládání a hodnocení PSUR
- Plnění závazků a reagování na žádost kompetentní autority včetně zajištění správných a úplných informací

www.primevigilance.com



FV systém

Kritické FV procesy (GVP I.B.11.3.)

- Interakce mezi farmakovigilancí a systémem závad v jakosti
- Sdělování obav o bezpečnost mezi držiteli rozhodnutí o registraci a kompetentními autoritami, zejména oznamování změny poměru přínosů a rizik léčivých přípravků
- Předávání informací pacientům a zdravotnickým pracovníkům o změnách poměru přínosů a rizik přípravků za účelem bezpečného a účinného použití léčivých přípravků
- Udržování informací o přípravku v souladu se současným stavem vědeckého poznání, včetně závěrů hodnocení a doporučení příslušné kompetentní autority
- Provádění změn k registraci z bezpečnostních důvodů

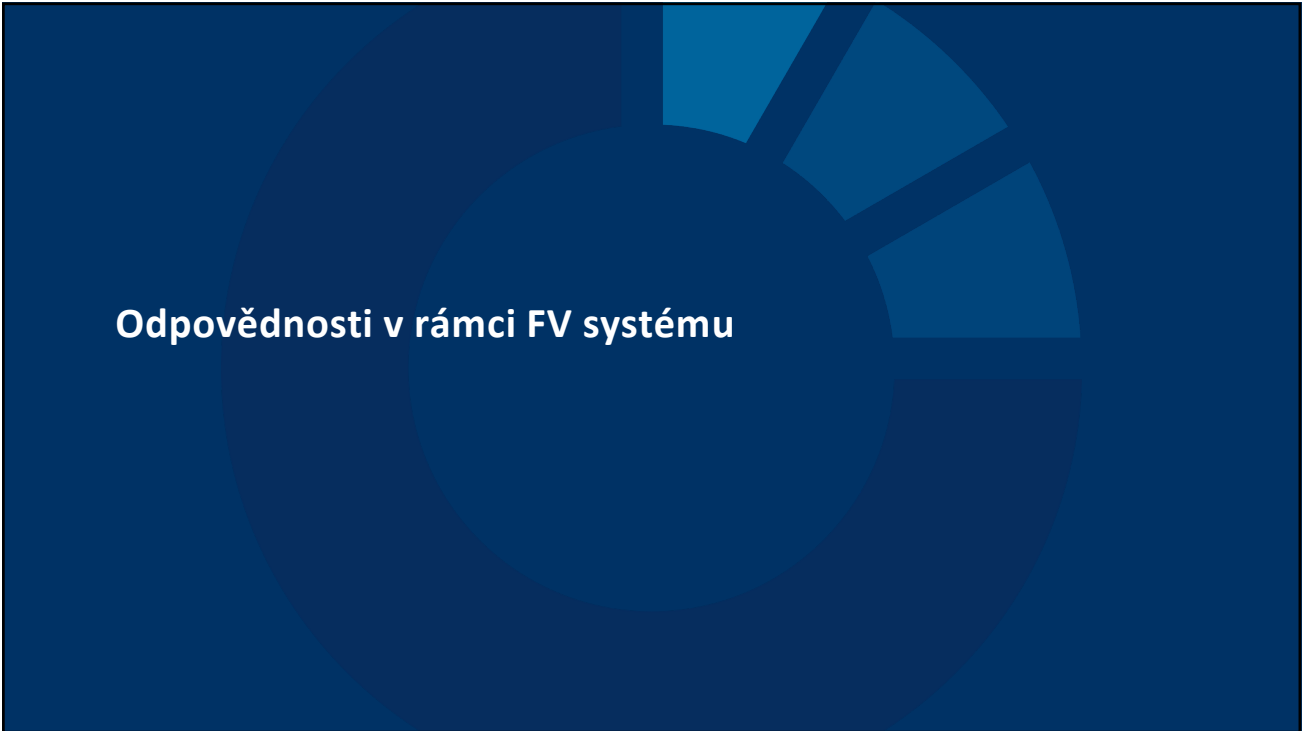
www.primevigilance.com



FV systém – plány na zajištění kontinuity činnosti (business continuity plans)

Stanoveny na základě posouzení rizika a měly by zahrnovat:

- Opatření pro události, které by mohly mít závažný dopad na pracovníky a infrastrukturu obecně nebo zvláště na farmakovigilanční procesy, a
- Zálohování systémů pro urgentní výměnu informací (v rámci organizace, mezi organizacemi, které sdílejí FV činnosti a také mezi MAHs a regulačními autoritami)



Odpovědnosti v rámci FV systému

Odpovědnosti v rámci FV systému

- Jasně definované - princip delegování povinností (QPPV v rámci FV systému, organizace MAH smluvním partnerům, poskytovatelům služeb...)
 - Organogram
 - Písemné postupy (SOPs, WIs...)
 - Responsibility matrix
 - Training matrix
 - Dohled nad prováděnými činnostmi (MAH, QPPV) – process pro řízení odchylek od standardních procesu (deviations), audit, CAPA

**PSMF – co je to, proč je vyžadován,
struktura + legislativní požadavky**

PSMF

- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES - čl. 104 odst. 3b

Jako součást farmakovigilančního systému musí držitel rozhodnutí o registraci vést a na žádost zpřístupnit základní dokument farmakovigilančního systému

- Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012

Kapitola I Základní dokument farmakovigilančního systému

- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module II Pharmacovigilance system master file

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-ii-pharmacovigilance-system-master-file-rev-2_en.pdf

- Zákon 378/2007 Sb. o léčivech § 91 (2)

www.primevigilance.com



PSMF

Základní dokument FV systému (PSMF) – popis FV systému

- Zaveden pro všechny LP registrované v EU
 - LP viz §26 ZoL a tradiční rostlinné LP (§30 ZoL), není vyžadován pro homeopatické LP (§28 ZoL)
- Aktuální
- Předložen na žádost RA do 7 dnů
- Umístěn v EU (hlavní FV činnosti nebo v místě působení QPPV)
- K žádosti o registraci – souhrn PSMF (§26 odst 5 písm k zákona 378/2007 Sb. o léčivech)
- Registrace PSMF do Art.57 databáze (EMA)

www.primevigilance.com

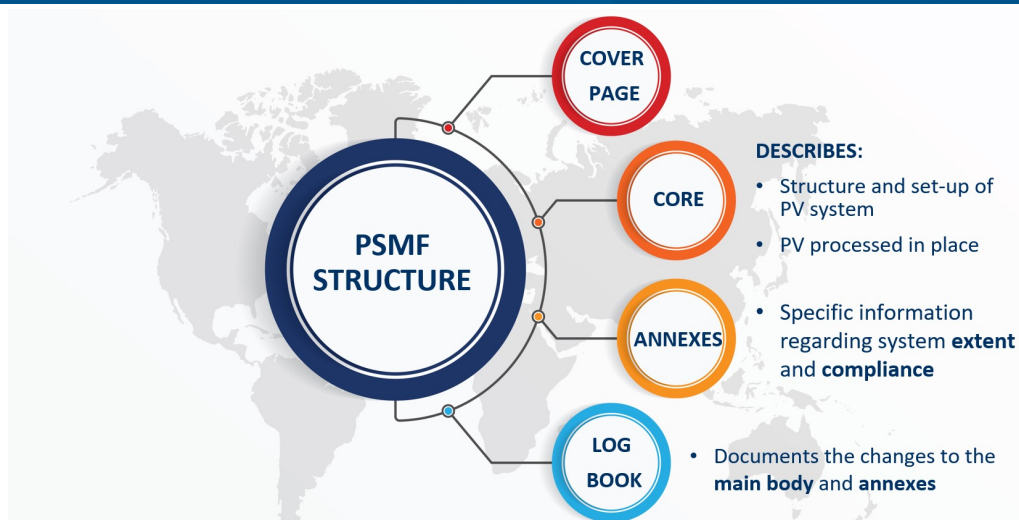


PSMF

Účel

- Popsat FV systém a dokumentovat, zda je v souladu s legislativními požadavky
- Podpořit efektivní plánování auditů
- Podpořit dohled QPPV nad FV systémem
- Je vždy vyžádán v rámci FV inspekci

PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)



PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)

Úvodní strana (Cover page)

PSMF (základ dokumentu):

- I. Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci (QPPV)
- II. Organizační struktura MAH
- III. Zdroje bezpečnostních informací
- IV. Počítačové systémy a databáze
- V. Procesy
- VI. Popis výkonnosti systému
- VII. Systémy jakosti

Přílohy: Annexes A – H

Logbook

www.primevigilance.com



PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)

Cover page

- The unique number assigned by the EV System to the PSMF when the XEVPRM is processed in the XEVMPD (Article 57 database).
- The name of the MAH, the MAH of the QPPV responsible for the pharmacovigilance system described (if different), as well as the relevant QPPV third party company name (if applicable).
- The name of other concerned MAH(s) (sharing the pharmacovigilance system).
- The list of PSMFs for the MAH (concerning products with a different pharmacovigilance system).
- The date of preparation / last update.

Reference – GVP II.B.6.1 Format and layout

www.primevigilance.com



PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)

QPPV část 1 + Annex A

- Popis odpovědností
- Kontaktní údaje QPPV
- Souhrn Curriculum Vitae
- Kopie registrace do systému EudraVigilance
- Popis back-up procedury (zastupování v případě nepřítomnosti QPPV)
- Pokud jsou v rámci FV systému nominované osoby na lokální úrovni – popis + seznam lokálních kontaktních osob pro farmakovigilanci a jejich kontaktní údaje
- Seznam úkolů delegovaných kvalifikovanou osobou, uvést na koho jsou delegované (zde uvést i přístup k medicínsky vzdělané osobě)

www.primevigilance.com



PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)

Organizační struktura MAH - část 2 + Annex B

- Organizační struktura zobrazující pozici QPPV v organizaci (mohou být použity i diagramy)
- Místo, kde jsou prováděny FV činnosti (sběr informací, hodnocení, vkládání do databáze, tvorba PSUR, detekce signálů, RMP, před- a poregistrační studie, bezpečnostní změny...)
- Popis delegovaných činností (jaké a komu)
- Popis smluvních vztahů (FV činnosti, komarketing, distribuce...), seznam smluv v příloze
- Jednotlivé smlouvy by měly být k dispozici na vyžádání

www.primevigilance.com



PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)

Zdroje NÚ - část 3 + Annex C

- Popis hlavní organizačních jednotek, které jsou na globální úrovni zodpovědné za sběr NÚ – vyžádaných (solicited) a spontánně nahlášených pro LP registrované v EU/UK:
 - Webové stránky s medicínskými informacemi
 - Lokální pobočky MAH
 - smluvní partneři (licenční partneři, lokální distributoři, společnosti zajišťující marketing) (informace jsou uvedeny i v příloze B)
 - seznam studií, registrů, patientských programů sponzorovaných držitelem rozhodnutí o registraci (stav, stát, ve kterém probíhá, přípravek a cíl studie) – probíhajících či ukončených v posledních 2 letech (dle GVP mohou být součástí přílohy PSMF nebo poskytnuty separátně)
- Je vyžadováno uvést kontaktní informace pro každou jednotku (adresa, telefon, email)

www.primevigilance.com



PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)

IT systémy a databáze - část 4 + Annex D

- Umístění, popis funkcí a odpovědností systému/systémů používaných pro sběr, shromažďování, evidenci a reportování bezpečnostních informací
- Validace
- Popis používání systému – kontrola změn, získání informací, atd.

Systémy v papírové podobě (pouze hlášení ICSR je zajištěno elektronicky):

- *Musí být popsáno, jak je zajištěna integrita a dostupnost dat, zejména shromažďování hlášení podezření na nežádoucí účinky LP*

www.primevigilance.com



PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)

FV procesy- část 5 + Annex E

- FV procesy dostatečně detailně popsány (*GVP I.B.11.3 - minimální soubor písemných postupů, který je vyžadován, tzv. kritické farmakovigilanční procesy*)
 - Průběžný monitoring poměru přínosů a rizik LP
 - Systém řízení rizik a monitoring výsledků opatření pro minimalizaci rizik
 - Sběr hlášení NÚ a jejich zpracování a reportování
 - Proces pro PSUR (plánování, „výroba“ a předkládání)
 - Implementace bezpečnostních změn do SmPC a PIL
- Seznam písemných postupů může být v příloze: číslo dokumentu, název, datum platnosti, typ dokumentu (např. SOP, WI, manuál apod.), postupy smluvních partnerů by měly být jasně identifikované
- V PSMF není nutné uvádět seznamy lokálních písemných postupů, stačí pouze uvést, zda existují a jsou k dispozici na vyžádání

www.primevigilance.com



PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)

Výkonnost FV systému - část 6 + Annex F

- Popis monitorování dodržování FV systému - popis metod, které jsou používány pro monitorování + výsledky
 - Včasnosti předkládání ICSR, PSUR
 - Kvality předkládaných ICSR, PSUR
 - Včasnosti předkládání bezpečnostních změn (rovněž uvést i změny, které jsou vyžadovány, ale nebyly dosud podány)
 - Dodržování závazků uvedených v plánu pro řízení rizik (RMP) nebo dalších povinností stanovených v rozhodnutí o registraci
- Cíle výkonnosti systému by měly být popsány a vysvětleny (*GVP Module II.B.4.6*)
- Ukazatele výkonnosti (KPIs) – seznam v příloze (přehled za posledních 12 měsíců)

www.primevigilance.com



PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)

Systém kvality - část 7 + Annex G

- Popis systému řízení jakosti
 - Archivace
 - Systém řízení dokumentace – SOP, WI apod., hierarchie, popis, jak jsou aplikovatelné na globální – regionální – lokální úrovni držitele, seznam SOP (v příloze)
 - Školení
 - Audity – jakým způsobem jsou plánovány, jak jsou reportovány výsledky auditů, termíny pro nápravu zjištěných nedostatků + informace o zjištěných kritických a závažných nedostacích (z auditu) dokud nejsou uzavřena nápravná opatření (přímo v základu PSMF, nikoliv pouze v příloze), seznam auditů za posledních 5 let včetně plánovaných auditů v příloze
 - Deviations – proces pro dokumentaci a management odchylek od systému kvality popsán + odchylky, které nejsou uzavřeny prezentovány v PSMF, např. formou seznamu odchylek, datum zjištění a dotčená procedura

www.primevigilance.com



PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)

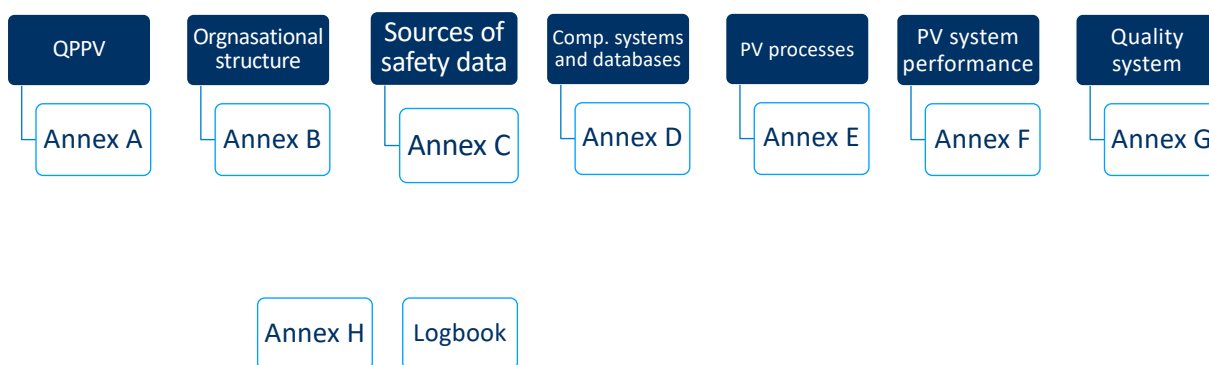
Annex D a logbook

- Příloha H, seznam léčivých přípravků registrovaných v EU (název LP, mezinárodní nechráněný název (INN) účinné látky a členské státy, kde registrace platí), dále by měl obsahovat:
 - Registrační číslo přípravku/Typ registrační procedury/Rapporteur country nebo RMS
 - Informace, zda je LP uveden na trh na území EU
 - Ostatní teritoria (non EU), kde je přípravek registrován, případně uveden na trh
 - Informace o specifických požadavcích na monitorování bezpečnosti LP (aRMMs, MA conditions, non-standard PSUR periodicity, referral podle čl. 31 Směrnice 2001/83/EC nebo zahrnutí do seznamu dle čl.23 nařízení (EC) č. 726/2004)
 - U sdílených PSMF uvést MAH pro daný LP
- Logbook (deník změn PSMF) – může být prezentován jako Annex I (dokumentace změn u příloh může být veden pro každý Annex zvlášť)

www.primevigilance.com



PSMF – obsah a struktura (dle GVP II)



www.primevigilance.com



Role QPPV

Role QPPV

- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES - čl. 104 odst. 3a
Jako součást farmakovigilančního systému musí držitel rozhodnutí o registraci mít trvale a nepřetržitě k dispozici vhodně kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci.
- Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012 o výkonu farmakovigilančních činností podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES (čl 10(1))
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module I Pharmacovigilance systems and their quality systems (specificky část GVP I.C.1)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-i-pharmacovigilance-systems-and-their-quality-systems_en.pdf
- Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech § 91a

www.primevigilance.com



Role QPPV

Princip

- 1 FV systém = 1 QPPV
- Stejná QPPV pro více než 1 MAH (sdílené/oddělené FV systémy) nebo pro více FV systémů 1 MAH
- MAH musí zajistit, aby QPPV měla dostatečnou autoritu k zajištění výkonnosti systému jakosti a činností v oblasti farmakovigilance (přístup k PSMF, k relevantním informacím, možnost plnit povinnosti)

www.primevigilance.com



Role QPPV

Kvalifikace

- Teoretické i praktické znalosti potřebné k výkonu farmakovigilančních činností
- Odborné znalosti a přístup k odborným znalostem v oblastech medicíny, farmacie, epidemiologie a biostatistiky
- Pokud QPPV nemá lékařské vzdělání – musí být zajištěn přístup k medicínsky vzdělané osobě, musí to být řádně zdokumentováno

Oddíl 2
Lékaři
Článek 24

Základní lékařská odborná příprava

1. Přijetí na základní lékařskou odbornou přípravu je podmíněno získáním diplomu nebo osvědčení, které opravňuje k dotyčnému studiu na vysokých školách.

2. Celková doba základní lékařské odborné přípravy zahrnuje nejméně šest let studia nebo 5 500 hodin teoretické a praktické výuky na vysoké škole nebo pod dohledem vysoké školy.

Pro osoby, které zahájily studium před 1. lednem 1972, může odborná příprava uvedená v prvním pododstavci zahrnovat šestiměsíční praktickou výuku na vysokoškolské úrovni vykonanou pod dohledem příslušných orgánů v rámci řádné odborné přípravy.

3. Základní lékařská odborná příprava zaručí, že dotyčná osoba získala tyto znalosti a dovednosti:

- a) přiměřené znalosti ve vědách, na kterých je lékařství založeno, a řádné pochopení vědeckých metod včetně zásad měření biologických funkcí, hodnocení vědecky prokázaných skutečností a analýzy údajů; přiměřené znalosti anatomie, fyziologie a chování jedinců zdravých a nemocných a vztahů mezi zdravotním stavem člověka a jeho fyzickým a sociálním prostředím;
- c) přiměřené znalosti klinických oborů a klinické praxe, které poskytují komplexní přehled o duševních a tělesných nemocech, dále znalost lékařství a jeho preventivní, diagnostické a terapeutické stránky a znalosti o reprodukci;
- d) přiměřené klinické zkušenosti získané pod vhodným dohledem v nemocnicích.

IR 520/2012, čl. 10(1) - absolvování základní lékařské odborné přípravy v souladu s čl. 24 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2005/36/ES ze dne 7. září 2005 o uznávání odborných kvalifikací

www.primevigilance.com

 PRIMEVIGILANCE

Role QPPV

Povinnosti obecně

- QPPV musí působit na území EU, příp. NO, IS, nebo LI (EEA)
- K dispozici 24/7, v případě nepřítomnosti funkční back-up proces, který je dostupný prostřednictvím kontaktů QPPV, zástupce QPPV musí mít všechny potřebné informace nutné k zastupování
- Odpovědnost za nastavení a udržování FV systému

www.primevigilance.com

 PRIMEVIGILANCE

Role QPPV

Povinnosti ve vztahu k LP (GVP I.C.1.3)

- Mít přehled o bezpečnostním profilu přípravku a o případných vzniklých bezpečnostních obavách
- Mít povědomí o podmínkách a závazcích přijatých v rámci rozhodnutí o registraci a dalších závazcích týkajících se bezpečnosti přípravku
- Mít povědomí o opatřeních pro minimalizaci rizik
- Vědět, co obsahuje RMP a mít dostatečnou autoritu nad jeho obsahem
- Být zapojen do revize a schvalování protokolů PASS provedených v EU nebo na základě plánu řízení rizik schváleného v EU
- Mít povědomí o PASS požadovaných kompetentní autoritou, včetně výsledků těchto studií
- Zajistit provádění FV a předložení všech souvisejících dokumentů v souladu s legislativními požadavky a GVP
- Zajistit potřebnou kvalitu FV údajů, včetně správnosti a úplnosti, předložených kompetentním autoritám členských států a EMA
- Zajistit úplnou a okamžitou odpověď na jakoukoli žádost kompetentních autorit členských států a EMA na poskytnutí doplňujících informací nezbytných pro vyhodnocení přínosů a rizik LP
- Poskytovat jakékoliv další informace týkající se vyhodnocení přínosů a rizik kompetentním autoritám členských států a EMA
- Zajistit zahájení přípravy regulačních opatření v návaznosti na vznikající obavy o bezpečnost (např. změna registrace, naléhavé bezpečnostních opatření, komunikace s pacienty a zdravotníky)
- Působit jako jediný farmakovigilanční kontakt pro kompetentní autority členských států a EMA 24 hodin denně a také jako kontakt pro farmakovigilanční inspekce

www.primevigilance.com



Role QPPV

Co povinnost za FV systém znamená v praxi

- QPPV má dohled na fungování systému včetně systému jakost (SOP, smlouvy, databáze (validace, změny databáze), compliance, audit reporty a školení osob v souvislosti s FV)
- Delegování specifických povinností v rámci FV systému – musí být dokumentované (v PSMF, v jednotlivých procesech (SOP), popisy práce, delegační dopisy)

www.primevigilance.com



Role QPPV

Povinnosti MAH ve vztahu ke QPPV

- Formální nominace
- Zajistit dostatečnou autoritu pro QPPV v rámci FV systému, aby QPPV mohla implementovat potřebné změny, mít vliv na obsah RMP a na regulační akce v souvislosti s obavami o bezpečnost LP (emerging safety concerns)
- Informovat o plánovaných FV auditech, QPPV by měla mít možnost vyžádat audit, informovat o CAPA z každého auditu, pokud jsou relevantní pro FV systém
- Informovat o plánovaných akvizicích, partnerech, nových LP, probíhajících i plánovaných studiích...

www.primevigilance.com



Role QPPV

Shrnutí

- QPPV je za podpory MAH zodpovědná za FV systém
- Může delegovat určité povinnosti na jiné osoby/oddělení/poskytovatele služeb (pod dohledem)
- Měla by neustále přehodnocovat, zda má dostatečnou autoritu nad FV systémem, dostatečně informace, které potřebuje k výkonu své role

www.primevigilance.com



Praktický příklad:

Co se stane, když přijde první hlášení nežádoucího účinku po uvedení nového léčivého přípravku na trh? Jaká je odpovědnost za přijetí, proces zpracování, jak reportovat do EudraVigilance?

- Je systém připraven pro příjem hlášení NÚ?

- Registrace do EudraVigilance databáze EMA
- Nastavení procesu umožňujícího příjem hlášení (centrální emailová adresa, telefonní číslo, stanovené odpovědnosti u pracovníků MAH)
- Databáze
- Kvalifikovaní pracovníci FV
- Navazující procesy – příjem/zadání do databáze/QC/medicínské vyhodnocení/reportování do EV/follow-up
- Definování termínů jednotlivých aktivit v souladu s legislativními požadavky
- Kontrola – compliance (nastavení KPI), audit, proces pro sledování odchylek FV procedur

Děkuji za pozornost



www.primevigilance.com