

## **CAPITOLUL 3. REGLEMENTAREA FARMACOVIGILENȚEI**

Acest capitol își propune să prezinte principiile farmacovigilenței reglementate în Uniunea Europeană, subliniind faptul că atât autoritățile de reglementare, cât și producătorii sunt responsabili legal pentru siguranța medicamentelor, iar implementarea sistemelor de farmacovigilență și a măsurilor de protecție a pacienților este absolut necesară.

Sunt evidențiate elementele esențiale ale procesului de reglementare: raportarea reacțiilor adverse (ADR), rapoartele periodice de siguranță (PSUR), studiile de siguranță post-autorizare (PASS) și planurile de management al riscurilor (RMP).

De asemenea, se menționează că multe de reglementările UE au fost dezvoltate și implementate prin cooperare internațională.

### **3.1. Legislația și ghidurile farmacovigilenței în Uniunea Europeană**

#### *3.1.1. EudraVigilance*

Necesitatea instituirii unui cadru riguros de reglementare a medicamentelor și a sistemelor de farmacovigilență s-a consolidat în anii 1960, în contextul impactului major asupra sănătății publice generat de utilizarea talidomidei. Acest eveniment a determinat dezvoltarea unor mecanisme instituționale menite să asigure evaluarea continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentelor pe întregul lor ciclu de viață.

Autoritățile de reglementare au mandatul de a proteja sănătatea publică prin autorizarea, monitorizarea și intervenția asupra utilizării medicamentelor, astfel încât acestea să fie administrate în condiții de siguranță și de eficacitate demonstrate științific. În paralel, companiile farmaceutice sunt responsabile pentru generarea și furnizarea de date privind siguranța produselor lor, însă funcționează și într-un cadru economic com-

petitiv, orientat spre recuperarea investițiilor, precum și spre performanță financiară. Această potențială tensiune între imperativele de sănătate publică și cele comerciale justifică existența unor competențe legale clare ale autorităților, care pot impune măsuri de minimizare a riscului atunci când siguranța pacientului este amenințată.

În Uniunea Europeană, responsabilitatea privind siguranța medicamentelor este partajată între autorități și deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, ambele părți fiind obligate să implementeze sisteme funcționale de farmacovigilență, să asigure schimbul de informații relevante și să adopte măsuri adecvate de gestionare a riscurilor. Având în vedere numărul mare de produse autorizate, prioritizarea activităților de supraveghere se realizează în funcție de impactul potențial asupra sănătății publice, cu accent deosebit asupra perioadei post-autorizare timpurii, caracterizată prin incertitudine crescută privind profilul de siguranță.

Instituirea procedurii centralizate de autorizare în Uniunea Europeană, operaționalizată în anul 1995, a reprezentat un pas esențial în consolidarea cadrului unitar de reglementare a medicamentelor, prin emiterea unei singure autorizații de punere pe piață valabile în toate statele membre. Ulterior, utilizare acestei proceduri a devenit obligatorie pentru medicamentele inovative, în timp ce numeroase produse mai vechi continuă să fie autorizate la nivel național, ceea ce poate conduce la existența unor diferențe în informațiile despre produs. Pentru gestionarea riscurilor majore de siguranță, cadrul legislativ european prevede mecanisme de armonizare care permit adoptarea unor măsuri coordonate la nivelul întregii Uniuni.

Din perspectivă normativă, sistemul centralizat este reglementat prin proceduri europene direct aplicabile în toate statele membre, în timp ce directivele impun obligația transpunerii în legislația națională.

Până în anul 2010 dispozițiile privind farmacovigilența erau integrate în mod limitat în actele legislative generale referitoare la medicamente, având un accent predominant asupra raportării reacțiilor adverse: Regulamentul nr. 2309/93, Articolele 19-26; Directiva nr. 2001/83, Titlul IX, Articolele 101-108, acestea fiind completate de orientări tehnice detaliate (Volumul 9A).

Reforma majoră a cadrului de farmacovigilență a fost realizată prin adoptarea în anul 2010 a unui pachet legislativ (Regulamentul nr. 235/2010 și Directiva nr. 2010/8), care a intrat în vigoare în 2012, marcând o extindere substanțială a obligațiilor legale și o structurare mai riguroasă a supravegherii post-autorizare. De asemenea, există un Regulament de punere în aplicare – nr. 520/2012, care acoperă diverse aspecte practice le procesului de farmacovigilență reglementat, cum ar fi conținutul documentelor-cheie, precum:

- Fișierul principal al sistemului de farmacovigilență (*pharmacovigilance system master file*);
- Planul de management al riscului (*risk management plan*);
- Raportul periodic de actualizare al siguranței (*periodic safety update report* – PSUR).

Raționamentul din spatele legislației definește trei obiective generale:

- Consolidarea reglementării medicamentelor după autorizarea de punere pe piață;
- Îmbunătățirea eficienței, atât în cadrul industriei farmaceutice, cât și prin reducerea duplicării eforturilor între statele membre;
- Creșterea transparenței.

Noile dispoziții au introdus cerințe detaliate privind documentele esențiale ale sistemului de farmacovigilență, precum fișierul principal al sistemului, planul de management al riscului și raportul periodic actualizat de siguranță, reglementate suplimentar printr-un regulament de punere în aplicare.

În vederea consolidării cadrului instituțional aferent reformei din domeniul farmacovigilenței, a fost instituit Comitetul pentru Evaluarea Riscurilor în Farmacovigilență (PRAC), structură științifică specializată responsabilă de evaluarea și monitorizarea aspectelor legate de siguranța medicamentelor la nivelul Uniunii Europene. Comitetul are o componență multidisciplinară, incluzând reprezentanți ai statelor membre, profesioniști din domeniul sănătății, reprezentanți ai organizațiilor de pacienți și experți independenți. Activitatea comitetului se desfășoară prin reuniuni lunare organizate în cadrul Agenției Europene a Medicamentului (EMA).

Totodată, pachetul legislativ privind farmacovigilența, aplicabil din anul 2012, a prevăzut elaborarea și implementare unui nou cadru de orientări tehnice – Ghidul de bună practică în farmacovigilență (Good Pharmacovigilance Practices – GVP) – destinat să înlocuiască ghidurile anterioare și să asigure o abordare armonizată, coerentă și actualizată a obligațiilor în materie de supraveghere a siguranței medicamentelor în Uniunea Europeană.

Intervențiile de reglementare în domeniul siguranței medicamentelor sunt implementate prin intermediul autorizațiilor de punere pe piață, fie la nivel european, fie național, în conformitate cu cadrul juridic aplicabil. Instrumentele principale prevăzute de legislația Uniunii Europene includ suspendarea, revocarea și modificarea autorizației, temeiul juridic fiind stabilit în art. 116 din Directiva 2001/83/CE. În practică, constatarea unui raport beneficiu-risc nefavorabil reprezintă principalul motiv pentru retragerea obligatorie a unui medicament de pe piață.

Suspendarea autorizației constituie, de regulă, o măsură temporală, frecvent adoptată în regim de urgență, în timp ce revocarea determină retragerea definitivă a produsului, în urma unei evaluări mai ample. În ambele situații, deținătorul autorizației de punere pe piață beneficiază, în mod obișnuit de dreptul de a-și prezenta poziția înaintea adoptării unei decizii finale.

În practică, modificarea autorizației reprezintă mecanismul cel mai frecvent utilizat pentru gestionarea problemelor de farmacovigilență, permițând introducerea de restricții sau de avertismente suplimentare. În situații de urgență, cadrul normativ european prevede proceduri accelerate prin care pot fi impuse măsuri de siguranță într-un interval foarte scurt, la inițiativa autorităților sau a titularului autorizației.

De asemenea, farmacovigilența se extinde și asupra medicamentelor aflate în faza de cercetare clinică, prin dispozițiile Regulamentului (UE) nr. 536/2014 privind studiile clinice, care stabilește cerințe specifice pentru raportarea reacțiilor adverse asociate medicamentelor investigate.



### **De reținut!**

Principiile fundamentale consacrate de reformă legislativă europeană în materie de farmacovigilență, aplicabilă din anul 2012, configurează un model descentralizat, dar coordonat la nivel unional, de supraveghere a siguranței medicamentelor.

În primul rând, sistemul european de farmacovigilență se sprijină pe infrastructurile și mecanismele naționale preexistente, statele membre fiind responsabile pentru implementarea și desfășurarea activităților de farmacovigilență pe teritoriul propriu. Această abordare reflectă principiul subsidiarității, menținând competențe operaționale la nivel național, în cadrul unui sistem armonizat.

În al doilea rând, EMA exercită un rol central de coordonare la nivelul Uniunii Europene, asigurând funcționarea și dezvoltarea infrastructurii comune. În acest sens, agenția administrează baza europeană de date pentru reacții adverse (EudraVigilance) și gestionează un portal web dedicat, conceput pentru a consolida transparența prin publicarea sistematică a informațiilor relevante privind siguranța medicamentelor autorizate în Uniunea Europeană.

Un rol științific esențial în arhitectura instituțională revine cu Comitetului pentru Evaluarea Riscurilor în Materie de Farmacovigilență (PRAC), care funcționează ca principalul organism consultativ în domeniul evaluării semnalelor de siguranță și al reformulării recomandărilor referitoare la gestionarea riscurilor asociate medicamentelor.

În paralel, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au obligații clar definite din punct de vedere juridic, incluzând instituirea și menținerea unor sisteme eficiente de farmacovigilență, colectarea și raportarea datelor privind reacțiile adverse, precum și implementarea măsurilor de minimizare a riscurilor atunci când acestea sunt necesare pentru protecția sănătății publice.

### **3.1.2. Ghidul de bună practică în farmacovigilență (GVP)**

În ultimii ani, cadrul orientativ al farmacovigilenței în Uniunea Europeană a fost substanțial restructurat prin introducerea Ghidului de bună practică în farmacovigilență (GVP – Good Pharmacovigilance Practices) elaborat în urma unui proces format de consultare. La momentul redactării au fost publicate 12 module GVP pe site-ul EMA, acoperind atât aspecte metodologice generale, cât și proceduri operaționale esențiale. În completare, au fost dezvoltate o serie suplimentară de documente dedicate unor categorii specifice de produse și populații, incluzând vaccinuri, produse biologice, utilizarea în sarcină și alăptare, precum și administrarea la copii și vârstnici.

Pe lângă ghidul GVP, există orientări suplimentare relevante pentru farmacovigilență, care nu sunt integrate în această serie. Acestea includ ghiduri privind cerințele specifice procedurii centralizate, clarificări sub formă de întrebări și răspunsuri referitoare la sistemele de farmacovigilență ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, precum și documente privind redactarea Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) și a Prospectului. Pentru medicamentele aflate în faza de investigație clinică sunt aplicabile orientările din Volumul 10 al Compendiului Normativ Eudralex, publicat în cadrul secțiunii de sănătate publică a Comisiei Europene.

Ghidul de bună practică în farmacovigilență este organizat în mai multe module, ce pot fi structurate astfel:

- a) Module fundamentale ale sistemelor de farmacovigilență**
  - Modulul I: Sisteme de farmacovigilență și sistemele lor de calitate
  - Modulul II: Dosarul principal al sistemului de farmacovigilență
- b) Supravegherea și evaluarea conformității**
  - Modulul III: Inspecțiile de farmacovigilență
  - Modulul IV: Auditurile de farmacovigilență
- c) Managementul riscului și al siguranței medicamentelor**
  - Modulul V: Sistemele de management al riscurilor

- Modulul VI: Managementul și raportarea reacțiilor adverse la medicamente
  - Modulul VII: Raportul periodic de actualizare a siguranței
  - Modulul VIII: Studii de siguranță post-autorizare
  - Modulul IX: Managementul semnalelor
  - Modulul X: Monitorizare suplimentară
- d) Comunicare și măsuri de minimizare a riscurilor**
- Modulul XV: Comunicare privind siguranța
  - Modulul XVI: Măsuri de minimizare a riscurilor – selecția instrumentelor și indicatori de eficacitate

Unele module din GVP au asociate note suplimentare (*addendum*):

- **Modulul VI Addendum I:** Managementul duplicatelor rapoartelor de reacții adverse.
- **Modulul VIII Addendum I:** Cerințele Statelor Membre privind transmiterea informațiilor despre studiile non-intervenționale de siguranță post-autorizare
- **Modulul XVI Addendum I:** Materiale educaționale

Anumite module GVP prevăzute inițial în planul de dezvoltare nu mai sunt considerate necesare, deoarece tematicile lor au fost acoperite prin alte ghiduri publicate ulterior. Aceste module sunt:

- Modulul XI: Participarea publicului
- Modulul XII: Acțiuni legate de siguranță
- Modulul XIII: Gestionarea incidentelor și schimbul de informații în cadrul rețelei de reglementare a UE
- Modulul XIV: Cooperarea internațională