



Způsob nahlášení nežádoucích účinků

Ing. Kristína Vavrušková

17.03.2024

Obsah prezentace

- 👁 Požadavky pro reporting do EV; časové lhůty pro odeslání hlášení NÚ
- 👁 EudraVigilance – evropský FV systém
- 👁 Evidence a zpracování hlášení NÚ na SÚKL
- 👁 EVDAS a EV Access Policy
- 👁 Hlášení NÚ ze studií a klinických hodnocení

Požadavky na hlášení NÚ LP

Vychází z legislativního základu:

- 👁 novela Zákona o léčivech č.378/2007 Sb.– implementace Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č.1235/2010 a Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/84/EU
 - §93a: *zaznamenávání a hlášení podezření na NÚ z pohledu držitele registrace LP*
 - §93b: *povinnost zdravotníků hlásit podezření na závažný nebo neočekávaný NÚ na SÚKL a povinnost poskytnutí součinnosti Ústavu*
 - §93c: *zaznamenávání a hlášení podezření na NÚ z pohledu SÚKL*

Požadavky na hlášení NÚ LP - MAH

Novela zákona o léčivech č.378/2007 Sb.:

- ☞ **§93a odst. (1):** povinnost zaznamenávat a zpřístupnit hlášení NÚ na reg. LP MAH (plus od koho – zdroje hlášení)
- ☞ **§93a odst. (2):** pravidla a časové limity pro odesílání závažných a nezávažných hlášení z EU, resp. ze třetích zemí (od zprovoznění nové db EudraVigilance 22/11/2017)
- ☞ **§93a odst. (3):** MAH a hlášení z MLM service
- ☞ **§93a odst. (4):** Follow-up k hlášením a spolupráce při identifikaci duplicitních hlášení
- ☞ **§93a odst. (6):** povinnost MAH poskytnout součinnost SÚKL podáním následných informací k hlášením

Pozn. §93a odst. (5) a (7): popis dočasných povinností – už neplatí

EU požadavky na hlášení NÚ LP

👁 Centralizovaný reporting hlášení NÚ všech účastníků EV systému
jen do databáze EudraVigilance

👁 Časové lhůty pro odeslání do db EV

Závažnost hlášení	Hlášení z EU	Hlášení ze zemí mimo EU
závažné	15 dní	15 dní
nezávažné	90 dní	NA

Národní požadavky na hlášení NÚ LP

Pokyn SÚKL PHV 4 verze 9: Elektronická hlášení nežádoucích účinků

Kap. 4 *Specifické požadavky pro hlášení z ČR*

- 4.1. *Case narrative v národním jazyce (pro R3 formát)* – požadován český verbatim text od hlásitele (pokud je k dispozici) v polích
 - popis případu v originálním jazyce hlásitele (H.5.r.1a) – výjimkou jsou literární hlášení
 - popis reakcí v originálním jazyce hlásitele (E.i.1.1a) – platí i pro literární hlášení
- 4.2. *Zasílání literárních článků na SÚKL – na požádání SÚKL a* v případě, že to není v rozporu s legislativními předpisy (copyright)
- 4.3. *Žádost o follow-up*
 - *k hlášení SÚKL*
 - *od SÚKL k hlášením držitele – přes kontaktní osobu pro otázky FV držitele*





EudraVigilance

EudraVigilance (EV)

EudraVigilance (EV) = **E**uropean **U**nion **D**rug **R**egulating **A**uthorities
Pharmacovigilance

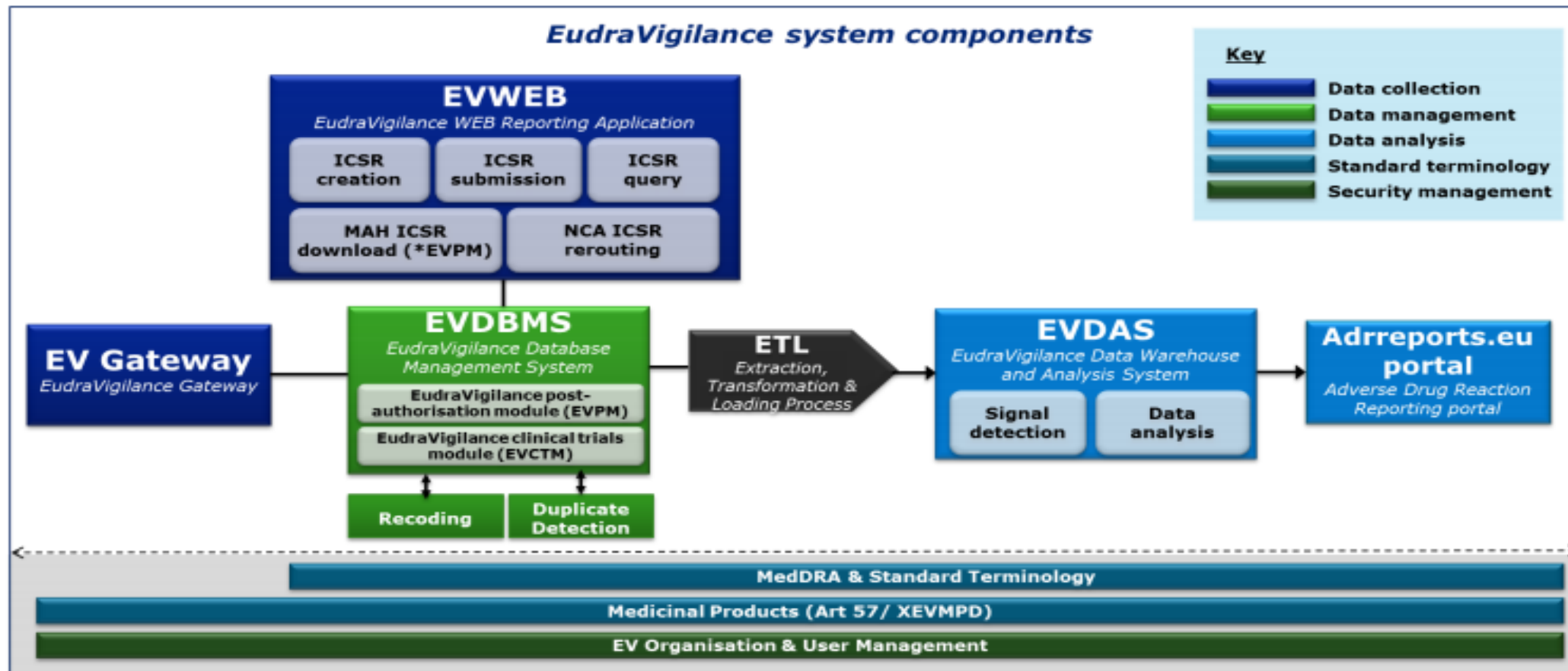
- 👁 systém pro data management a analýzu informací o NÚ LP registrovaných/zkoumaných v rámci KH v EEA
- 👁 provozovaný EMA
- 👁 partneři: EMA, NCAs (SÚKL), MAHs, sponzoři KH
- 👁 Hlavní cíle:
 - elektronická síť pro výměnu hlášení NÚ mezi partnery systému zabezpečeným způsobem
 - rychlá detekce a hodnocení možných bezpečnostních signálů
 - lepší informace o LP registrovaných v EU

EudraVigilance (EV)

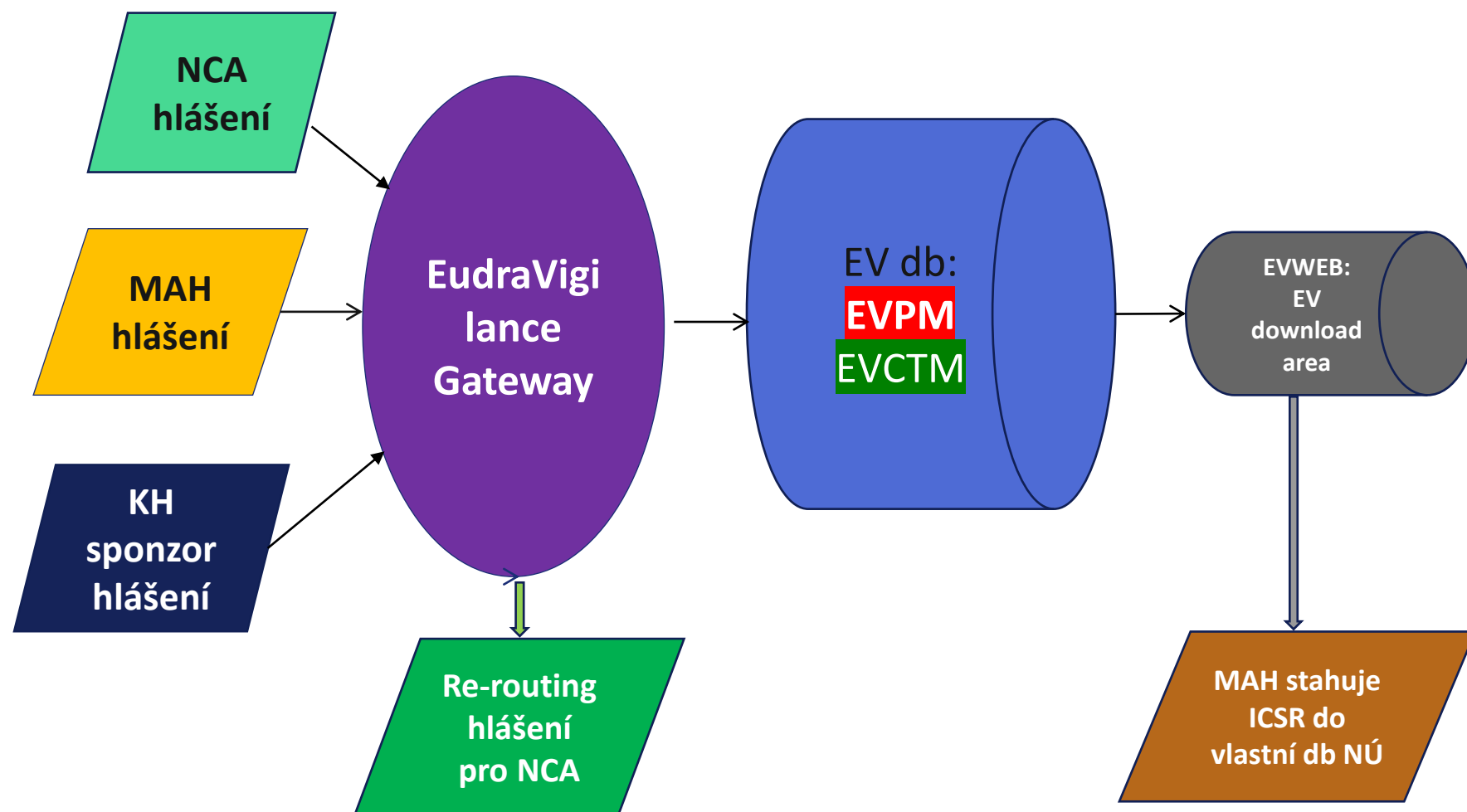
- 👁 odeslání hlášení NÚ do EV – **jen** pro registrované partnery v rámci EV
- 👁 registrace partnera s EMA – **1. krok** – postup podle instrukcí na webu (EudraVigilance: how to register)
- 👁 EMA přidělí jednoznačné ID účastníka EV systému
- 👁 Pro komunikaci s EMA přes EMA gateway je potřeba mít:
 - vlastní gateway nebo EVWEB (free software pro menší až střední firmy)
 - hlášení odeslat i přijmout jako xml message ve formátu vyhovujícím standardu ISO ICH E2B (R3)
 - EVWEB ve formátu ISO ICH E2B (R3)
 - mít přístup k MedDRA terminologii (reakce, indikace, testy, anamnéza..)
 - používat standardní číselníky pro E2B (R3) formát hlášení (léková forma, cesta podání, reaction outcome, věková skupina, jednotky....)



EudraVigilance – komponenty systému



EudraVigilance (EV) a centralizovaný reporting NÚ v EU



EudraVigilance databáze

- 👁 EV databáze – evidence hlášení NÚ pro účinné látky registrované v EU
 - **EVPM** modul pro hlášení na LP už s registrací – ID **EVHUMAN**
 - EVCTM** modul pro hlášení z klinických hodnocení – ID **EVCTMPROD**
- 👁 validační pravidla pro zaslání do jednotlivých modulů dle EV Business Rules pro formát ISO ICHE2B (R3) + EU ICSR Implementation Guide
- 👁 na ID registrovaného EV účastníka odejde zpráva o přijetí/nepřijetí hlášení v EV (acknowledgement (ack) message)
- 👁 Důvody nepřijetí:
 - nesprávný formát hlášení na úrovni xml (*a well-formed message*)
 - nesprávně vyplněna pole v hlášení – nevyhovující nastavené validaci na gateway EMA (*a valid message*)
- 👁 hlášení NÚ je považováno za odeslané do EV jen v případě přijetí ack zprávy s kódem AA-CA = zpráva byla úspěšně natažena do EV systému

EudraVigilance db – doplnění k iniciálnímu hlášení

👁 **Follow-up** (doplnění) k iniciálnímu hlášení při:

- chybějících informacích pro vyhodnocení/potvrzení hlášeného NÚ
- nekonzistentních nebo si odporujících informacích v hlášení
- standardní při některých situacích, kdy je důležitý reaction outcome – užití léku v těhotenství
- při získání nových významných informací k hlášení od **primárního** hlásitele (někoho, kdo se s NÚ skutečně setkal)

👁 FU zaslán v nové verzi hlášení – je zachováno WWU ID hlášení

👁 v hlášení se mění:

- **Datum poslední informace k hlášení**
- Popis případu (text)– zde i jasně popsat, jaký typ informace byl doplněn
- Nové informace ve strukturovaných polích

EudraVigilance db – oprava hlášení

Amendment k hlášení v situaci:

- 👁 zjištění odeslání nesprávných/nepřesných informací (po interní revizi, kontrole kvality dat, inspekci ..) bez toho, aby byly získané nové informace od primárního hlásitele
- 👁 Amendment zaslán v nové verzi hlášení – je zachováno WWU ID hlášení

- 👁 Oprava hlášení, kde:
 - se nemění datum poslední informace k hlášení
 - při odeslání amendmentu nutné označit pole amendment v hlášení (C.1.11.1) a v dalším poli uvést důvod opravy (C.1.11.2)
 - opravu fakticky popsat i v Popisu případu

EudraVigilance db – duplicitní hlášení

- 👁️ NÚ jako ICSR nahlášen z více zdrojů – **duplicitní hlášení** v systému
- 👁️ snaha vyloučit duplicitní hlášení z analýzy dat (EV db, CDNÚ) – vedou k nesprávné četnosti NÚ, zkreslení analýzy dat a statistického zpracování
- 👁️ proces **detekce duplikátů** – EMA i SÚKL, MAH
 - SÚKL – automatický algoritmus i manuálně, kandidáti na duplikáty – sjednocení informací do Master case, ten odeslaný do EV db
 - EMA – z duplikátů nové hlášení pod novým číslem, EMA proces detekce a zpracování duplikátů v GVP M VI VI. Appendix 7 i v samostatném dokumentu GVP M VI Addendum I Duplicate management od suspected ADRs
 - MAH – vlastní postup
- 👁️ **spolupráce všech účastníků** (EMA, SÚKL i MAH)

EudraVigilance db – nulifikace hlášení

- 👁 nulifikace hlášení v EV db – zneplatnění ICSR – hlášení deaktivováno
- 👁 především v případě , že hlášený NÚ již prokazatelně byl odeslán do db (jako jiné hlášení, s jiným unikátním číslem)
- 👁 **nulifikovat hlášení může jen ten, kdo jej vytvořil** – z pohledu EMA, kdo první poslal do EV db
- 👁 při odeslání nulifikace nutné označit pole nulifikace v hlášení (C.1.11.1) a v dalším poli uvést důvod nulifikace (C.1.11.2)
- 👁 **nevratný proces** – není možné změnit status zpět
- 👁 nulifikovaná hlášení **nejsou ve výstupech dat (EVDAS)**
- 👁 nulifikace přesně podle pravidel! – daných scénářů – dle VI.Appendix 5 dokumentu GVP Module VI
- 👁 snaha vyloučit duplicitní hlášení z analýzy dat (EV db, CDNÚ)



Evidence a zpracování hlášení NÚ na SÚKL

Hlášení NÚ přijímaná na SÚKL

Novela Zákona o léčivech č.378/2007 Sb.

§93c: *zaznamenávání a hlášení podezření na NÚ z pohledu SÚKL*

- 👁 SÚKL umožňuje zdravotnickým pracovníkům i pacientům nahlásit NÚ různými prostředky (elektronický formulář pro nahlášení NÚ je zákonem vyžadován) a dále je eviduje a zpracovává
- 👁 spolupracuje s EMA i MAH na odhalování duplicitních hlášení
- 👁 zasílá přijatá hlášení do EV db (EVPM)
- 👁 speciální pozornost je věnována hlášením medication error/jiné speciální situace a NÚ biologických LP

Hlášení NÚ přijímaná na SÚKL

👁️ zdroje hlášení NÚ SÚKL:

- hlášení od zdravotnických pracovníků a pacientů přijaté SÚKL
- hlášení od MAH z území ČR přeposlané EMA (re-routing hlášení)
- hlášení z MLM Service poslané na SÚKL z EMA (re-routing hlášení)

👁️ zaznamenávané v db NÚ SÚKL **CDNÚ** (**C**entrální **d**atabáze **n**ežádoucích **ú**činků) - zákonná povinnost SÚKL (ZoL §90 odst (1)a) a §93c) hlášení NÚ

- přijímat
- evidovat
- zpracovat a uchovávat
- přeposlat dále...

👁️ data jako základ pro práci FV hodnotitelů



CDNÚ - výstupy

databáze NÚ

- úložiště hlášení NÚ s možností vytvořit seznamy podle filtračních kritérií
- záznam komunikace s EMA (odeslání/příjem hlášení a ack zprávy)

analytický modul BI CDNÚ

- pro hodnotitele FV **týdenní** a roční výpisy (LP – nahlášený NÚ – další filtry)
- roční statistika hlášení
- na základě žádosti:
 - interně v rámci SÚKL
 - pro držitele rozhodnutí o SpLP – na základě odůvodněné žádosti
 - pro lékaře, odborné pracovníky, pacienty, MZ

Hodnocení hlášení NÚ (MAH) na SÚKL

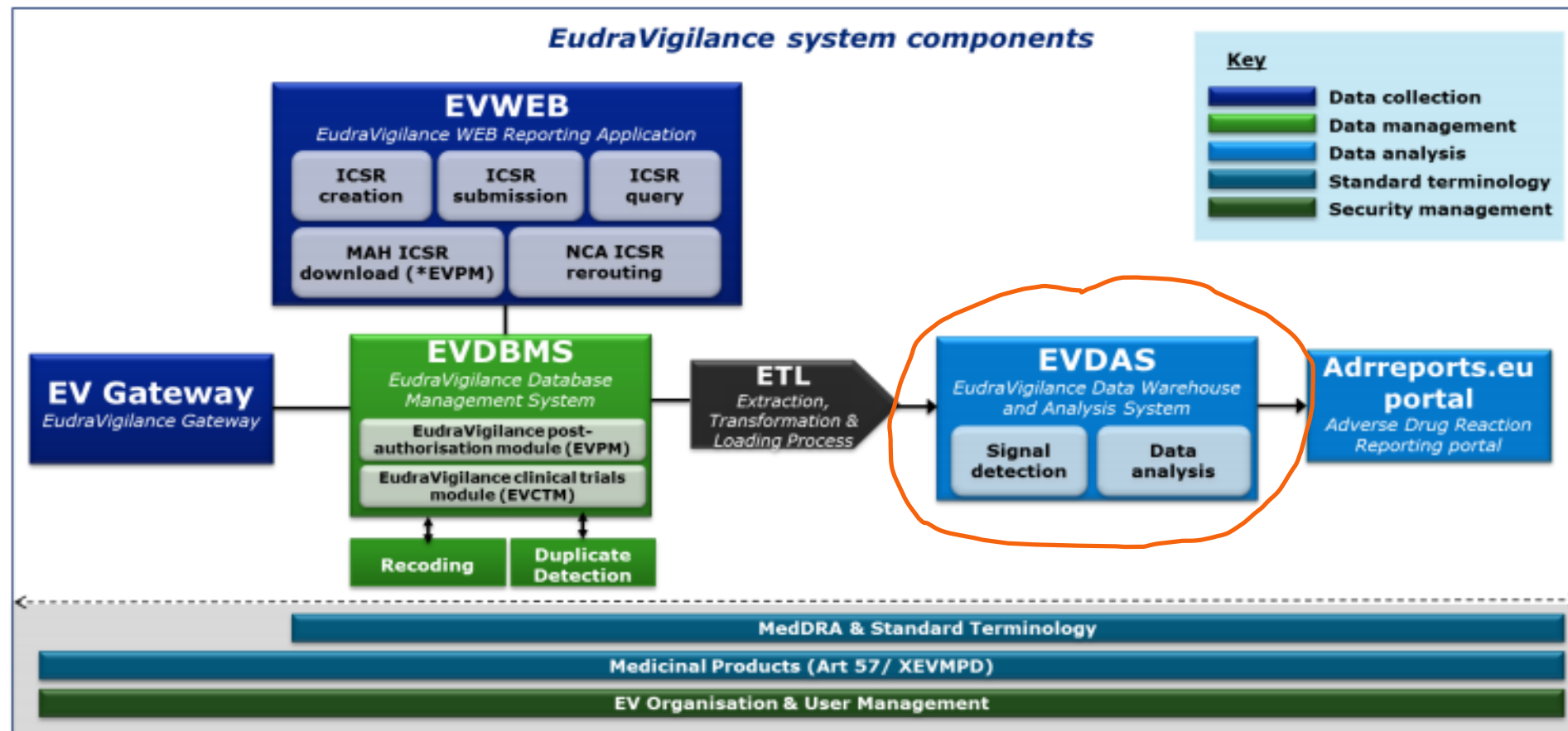
Důraz na **kvalitu hlášení NÚ**

- 👁 obsahová úplnost
 - 👁 konzistentní údaje
 - 👁 přesnost
 - 👁 správnost dat zadáných do strukturovaných polí
- ... jen tak jsou data smysluplná pro další zpracování ...



EVDAS a EV Access Policy

EudraVigilance a EVDAS



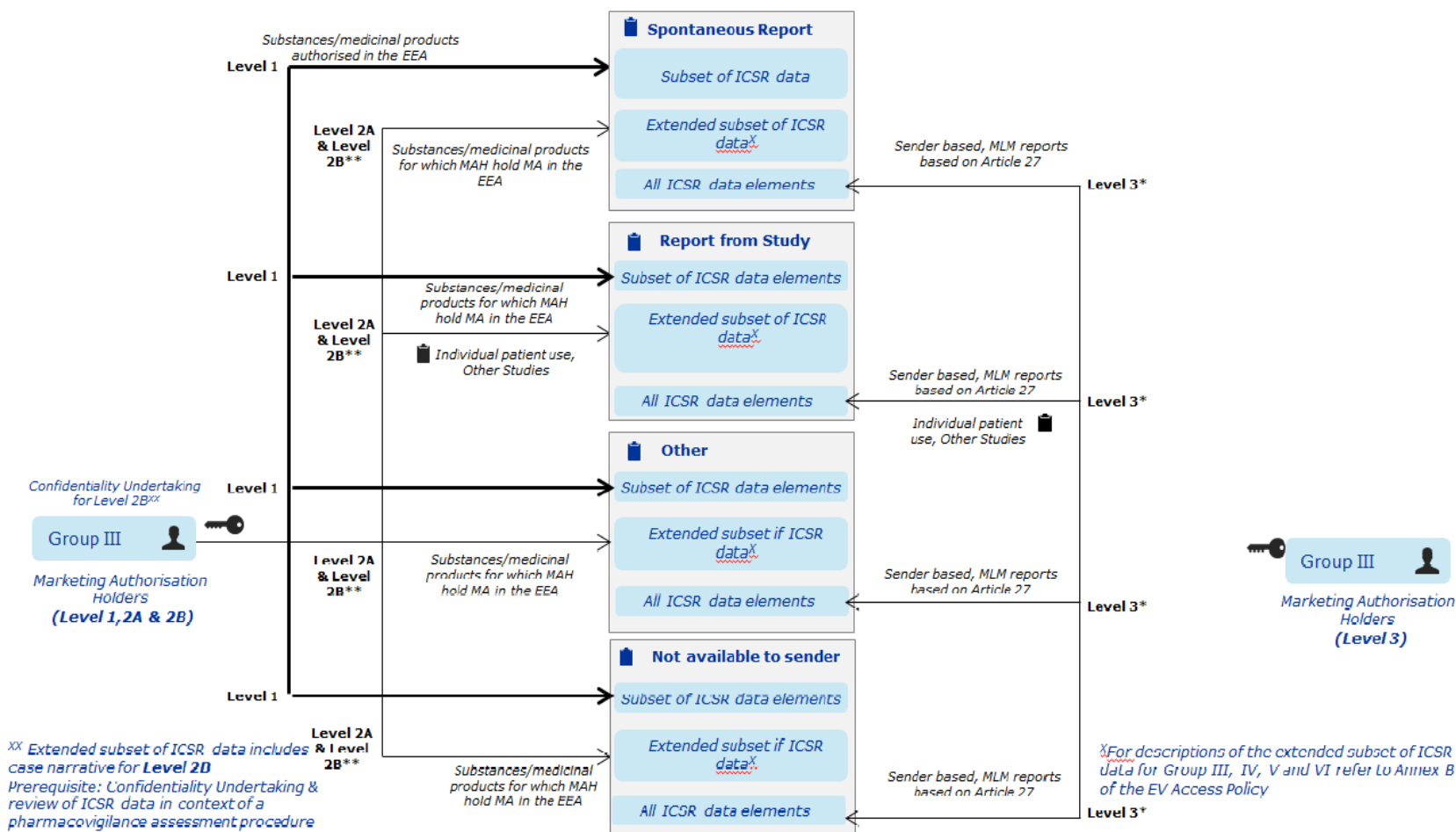
EV Data Analysing System (EVDAS)

- 👁 **SW nástroj nad EV db** pro analytické zpracování dat v EV db a detekci FV signálů (výstupy z dat v EV od administrativních po data k hodnocení bezpečnosti)
- 👁 přístup k datům – možný pro všechny účastníky EV systému (EMA, NCAs, MAHs, sponzory KH komerční i nekomerční) – ne stejnou měrou, ale dle [EV Access Policy](#)
- 👁 přístup i pro MAH: požadavek FV legislativy: MAH musí monitorovat data, ke kterým má přístup v EV db, data hodnotit pro případné získání bezpečnostních signálů – ty hlásit do EMA a NCAs

EMA access policy – přístup k EV datům v EVDAS

- 👁️ dokument na webu EMA: *EMA policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use – rev. 4*
- 👁️ rozdělení do Stakeholder Groups: I – VI
- 👁️ MAH: Stakeholder Group III
- 👁️ přidělení míry přístupu pro skupinu III:
 - **Level 1:** *Subset of ICSR data* (www.adrreports.eu)
 - **Level 2A:** *Extended subset of ICSR data* (všechny strukturované položky)
 - **Level 2B:** jako *Level 2A plus Case narrative* (v podstatě téměř plné hlášení)
 - **Level 3:** *All ICSR data elements* – pro MLM hlášení v EV db a pro hlášení, která poslal do EV MAH sám (Sender based)

EMA access policy – přístup k EV datům v EVDAS



EMA access policy – přístup k EV datům v EVDAS

- 👁️ přístup k FV datům pro MAHy – na základě údajů o registrovaných LP MAH zaslaných do Art 57 databáze EMA (Medicinal Product Reports (MPR))
- 👁️ přístup držitele zajištěn jen k hlášením s podezřelou účinnou látkou LP registrovaných MAH dle údajů v Art 57 db
- 👁️ pokud informace v Art 57 db nejsou nebo **jsou neúplné**, MAH se **nedostane** k hlášením pro stažení ani k výstupům z EVDAS



MAH: nastavení funkčních procesů pro:

- monitorování FV dat z EV db i db vlastní
- detekci signálů a jejich reportování dále (EMA, SÚKL)
- 👁️ prostřednictvím QPPV lze žádat o
 - přístup MAH users do EVDAS: autorizovaný přístup (přidělený username a password z EMA)
 - o možnost L2B přístupu k hlášením v odůvodněných případech a po schválení EMA



Hlášení NÚ ze studií

Hlášení NÚ ze studií - pravidla

👁 Typ hlášení (Report Type) C.1.3

- Spontánní
- **Ze studie**
- Jiné
- Není k dispozici odesílateli

👁 Hlášení **Ze studie** – tzv. **vyžádaná** (solicited) hlášení

👁 nutno vyplnit Typ studie (C.5.4):

- Individual patient use – z PSP, compassionate use program – do modulu **EVPM**
- Other studies – např. PASS – do modulu **EVPM**
- Clinical trials– z KH dle nového pokynu KLH-21 přímo do modulu **EVCTM**

Hlášení NÚ ze studií - pravidla

Vyžádaná hlášení (**Ze studie**) – pravidla v GVP Module VI.C.1.2.1. a VI.C.1.2.2.

- 👁️ **nutná možná souvislost NÚ s LP studijní medikace!**
- 👁️ pokud souvislost není – hlášení nemá být spojováno se studií; je spontánní
- 👁️ **PASS** (typ studie Ostatní): musí mít uvedeno zhodnocení příčinné souvislosti (causality assessment) LP a NÚ – musí být pozitivní pro alespoň jedno hodnocení (reportér nebo MAH)
- 👁️ **KH** (typ studie Klinické hodnocení) - souvislost mezi IMP a NÚ pro KH je daná zkoušejícím a pokud je tato s IMP vyloučena, nikdo mimo dané KH nemůže kauzalitu měnit

Hlášení NÚ ze studií - pravidla

- 👁️ pokud nežádoucí reakce **nesouvisí s žádným IMP nebo studijní medikací** – jde o **spontánní hlášení** - hlásí se do postmarketingového modulu EVPM
- 👁️ je to v případě, že **jediným podezřelým LP, který souvisí s pozorovaným NÚ, je LP podaný pacientovi mimo protokol studie** (KH, PASS), jde o **non IMP** nebo LP mimo medikaci studie
- 👁️ hlášení **nehlásí zadavatel** nebo **MAH provádějící studii**, ale (zkoušející) lékař přímo na SÚKL nebo držiteli podezřelého LP ➡️ spontánní hlášení (a z toho vyplývající pravidla)



Důležité odkazy a dokumenty

Důležité odkazy a dokumenty

SÚKL – od 4.4.2024 bude nový web, odkazy ze SÚKL webu platné jen do té doby

👁 [Farmakovigilance, Státní ústav pro kontrolu léčiv \(sukl.cz\)](https://www.sukl.cz/)

👁 [PHV-4 verze 9, Státní ústav pro kontrolu léčiv \(sukl.cz\)](https://www.sukl.cz/)

EMA – GVP Module VI

👁 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices>

👁 *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 2)*

👁 *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI Addendum I – Duplicate management of suspected adverse reaction reports*

Důležité odkazy a dokumenty

EMA – EudraVigilance

🔗 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance>

EMA – EV Access Policy

🔗 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance/access-eudravigilance-data>

EMA – formát hlášení ISO ICH E2B (R3) – Guidance on using ISO standard format for ICSR

🔗 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance/change-management-eudravigilance-system>



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz