



Aktuality k hlášením NÚ

Ing. Kristína Vavrušková
Vedoucí oddělení FV inspekcí a datové podpory

Obsah prezentace

- 👁 Revize dokumentu ICH E2D guideline – nová pole, doplnění definic
- 👁 ISO terminologie pro lékovou formu DF a cestu podání RoA
- 👁 EV Compliance reports – sledování dodržování časových lhůt pro odeslání ICSRs
- 👁 MLM Service update
- 👁 SÚKL - ke zpracování hlášení NÚ
- 👁 Otázky a odpovědi

ICH E2D (R1) guideline

ICH E2D Post-approval safety data management – Scientific guideline

- 👁 Popsat a sjednotit způsob shromažďování a dalšího předávání informací o bezpečnosti LP po získání registrace (celosvětově - napříč ICH regiony)
 - Obsahuje základní definice pojmů a určuje standardy pro oblast farmakovigilance LP
 - Principy správné FV praxe (GVP)

👁 1. vydání 05/2003



1. revize (R1) 2024

ICH E2D (R1) guideline

Revize pokynu

- 👁 (nová) doporučení pro management FV dat harmonizovaný v maximální míře vzhledem k rozdílům v požadavcích pro jednotlivé světové regiony
- 👁 I s poukazem na možnost regionálních požadavků v rámci jednotlivých témat
- 👁 Významný update části Definitions and terminology:
 - **Updated:** definice AE, ADR, Serious AE/ADR, Unexpected AE/ADR, HCP, Consumer, Literature i Other Sources (v části Sources of ICSRs), What should be reported?
 - **Nově přidané:** definice ICSR incl Minimum Criteria for reporting, Expedited Report, Primary Source, **Digital Platform**, Organized Data Collection Systems (ODCS), PSP, MRP, **Spontaneous Reports**, **Solicited reports**, RA Sources, Off-label use, Use of MP in pregnancy/lactation

ICH E2D (R1) guideline

👁 Návrh nových hodnot pro ICH E2B standard hlášení

Type of Report ICH E2B(R3) C.1.3	Study Type Where Reaction(s) / Event(s) Were Observed ICH E2B(R3) C.5.4 (only populated if Type of Report = 2, (ICH E2B(R3) C.1.3)) *
1 = Spontaneous report 2 = Report from study * 3 = Other 4 = Not available to sender (unknown)	1 = Clinical trials 2 = Individual patient use(e.g. 'compassionate use' or 'named patient basis') 3 = Other studies (e.g. pharmacoepidemiology, pharmacoeconomics, intensive monitoring) <i>4 = Patient Support Programme</i> <i>5 = Market Research Programme</i> <i>6 = Organised Data Collection System with source data from a digital platform</i>

* Hodnota '2= report from study' doplněná hodnotou 'study type' pro hlášení NÚ ze studií a dalších ODCSs

ICH E2D (R1) guideline

🕒 Předpokládaná časová osa

Očekávané datum dokončení	Část procesu
02/2024	Dokument vydán <i>for EU public consultation</i> na stránkách EMA: EMA website
22/6/2024	Deadline pro podání EU připomínek, nutno užít templát
06 – 07/2024	Rekonciliace sesbíraných připomínek z EU
.....	
05/2025	Přijetí ICH Harmonized Guideline (Regulatory Members of the Assembly)

🕒 24/5/2024 – termín pro připomínky pro členy PRAC

ISO terminologie pro lékovou formu (DF) a cestu podání (RoA)

- 👁 Čl. 25 písm. (f) bod (1) Nařízení EU komise č.520/2012
- 👁 vytvořeny a udržovány EDQM číselníky pro DF a RoA – a jejich použití je povinné od [30/6/2022](#) v hlášeních posílaných do EV systému
- 👁 3 pole (v sekci G.k.4...):
 - Léková forma LP,
 - Cesta podání,
 - Cesta podání u rodiče
- 👁 hodnoty číselníků nutno udržovat up to date podle EDQM, která je ad hoc doplňuje – zodpovědnost MAH/RA/EMA – pro svůj FV systém

ISO terminologie pro lékovou formu (DF) a cestu podání (RoA)

👁 dočasně akceptováno pokračování používání textových polí nesoucích tuto informaci, odpovídajících polím s číselníky – do plánovaných update FV systémů držitelů/RA

👁 pole pro DF a RoA v E2B (R3) standardu hlášení

Field Identification		Business rules					
Field ICH or EU	DATA ELEMENT	FIELD NAME	MAX LENGTH	DATA TYPE	VALUES	CONFORMANCE	NOTES
ICH	G.k.4.r.8	Dosage Text	2000	AN	Free Text	Optional	
ICH	G.k.4.r.9.1	Pharmaceutical Dose Form (free text)	60	AN	Free Text	Optional	
ICH	G.k.4.r.9.2a	Pharmaceutical Dose Form TermID Version Date/Number	25	AN	Free Text	Optional	
ICH	G.k.4.r.9.2b	Pharmaceutical Dose Form TermID	100	AN	DoseFormID	Conditional-Mandatory	Mandatory if G.k.4.r.9.2a is populated.
ICH	G.k.4.r.10.1	Route of Administration (free text)	60	AN	Free Text	Optional	
ICH	G.k.4.r.10.2a	Route of Administration TermID Version Date / Number	25	AN	Free Text	Optional	
ICH	G.k.4.r.10.2b	Route of Administration TermID	100	AN	RoAID	Conditional-Mandatory	Mandatory if G.k.4.r.10.2a is populated.
ICH	G.k.4.r.11.1	Parent Route of Administration (free text)	60	AN	Free Text	Optional	
ICH	G.k.4.r.11.2a	Parent Route of Administration TermID Version Date / Number	25	AN	Free Text	Optional	
ICH	G.k.4.r.11.2b	Parent Route of Administration TermID	100	AN	RoAID	Conditional-Mandatory	Mandatory if G.k.4.r.11.2a is populated.

ISO terminologie pro lékovou formu (DF) a cestu podání (RoA)

- 👁 protože je ale stále dost organizací (MAH i některé RA), které používají textová pole, a ne ta strukturovaná pro hlášení odesílané do EV, EMA toto začíná hodnotit jako **lack of compliance**
- 👁 EMA: bude kontaktovat tyto organizace a požadovat vysvětlení od QPPV/RP
- 👁 SÚKL: nález při FV inspekcích

Compliance notifications of adherence to ICSR reporting timelines

- 👁 Měsíční zpráva o dodržování lhůt pro odesílání hlášení do EV systému (7/15/90 dní pro hlášení z EVCT i EVPM) – pokračování aktivity z let 2009 – 2010
- 👁 3 typy zpráv doručeny na začátku měsíce EU QPPV nebo RP for EV pro sponzory nebo RA:
 - EVCTM – Notification on adherence to 7/15 days reporting timelines of ICSRs
(pro iniciální hlášení SUSAR s fatálním výsledkem reakce nebo ohrožením života – pro EVCTM)
 - EVPM – Notification on adherence to 15 days reporting timeline of ICSRs
(pro všechna ostatní závažná ICSR - iniciální a follow-ups)
 - EVPM – Notification on adherence to 90 days reporting timeline of ICSRs
(pro nezávažná hlášení – iniciální i follow-ups)

Compliance notifications of adherence to ICSR reporting timelines

👁 Notifikace bude obsahovat:

- jméno a ID organizace
- měsíc, pro který je zpráva vytvořena
- informace o zákonných požadavcích na časové lhůty pro odeslání hlášení – pro EVCTM/EVPM
- vysvětlení, na základě kterých E2B (R3) polí je time compliance vypočítáváno
- název PDF souboru s daty ohledně time compliance a vysvětlení, co představují

👁 Zpráva je poskytována pro informaci pro účastníky EV systému.

👁 Očekává se rozbor důvodů nedodržení time compliance a úpravu deviací, resp. nové nastavení ze strany organizace (ideálně mít evidované).

Post marketing (EVPM) 15 days compliance report - příklad



Organisation Sender ID: [REDACTED]

Organisation Name: [REDACTED]

Overview of ICSRs Submission to EVPM Within/Outside
15 Days Reporting Period – October 2022

15 Days Reporting Period	Number of ICSRs - Initial	Number of ICSRs - Follow-up
Within	1208	744
Outside	13	4

Post marketing (EVPM) 15 days compliance report - příklad



Organisation Sender ID: [REDACTED]
Organisation Name: [REDACTED]

Overview of Submission Timelines of ICSRs
to EVPM: 15 Days Reporting Period – October 2022

Reporting Time in Days	Number of ICSRs - Initial	Number of ICSRs - Follow-up
01	0	1
02	4	2
03	5	5
04	4	4
05	15	16
06	86	47
07	225	119
08	242	176
09	227	110
10	155	108
11	127	73
12	65	50
13	35	14
14	10	12
15	8	7
>15	13	4

Post marketing (EVPM) 15 days compliance report - příklad



Organisation Sender ID: [REDACTED]

Organisation Name: [REDACTED]

Listing of Non-Compliant Individual Cases Submitted to
EVPM Outside 15 Days Reporting Period – October 2022

Reporting Time in Days	EV Local Report Number	EV World Wide Unique Case Identifier			Number of ICSRs - Initial	Number of ICSRs - Follow-up
19					1	0
22					1	0
26					1	0
					0	1
28					1	0
					1	0
41					1	0
					1	0
54					0	1
59					0	1
93					1	0
141					1	0
149					1	0
551					1	0
806					1	0
1043					1	0
2504					0	1

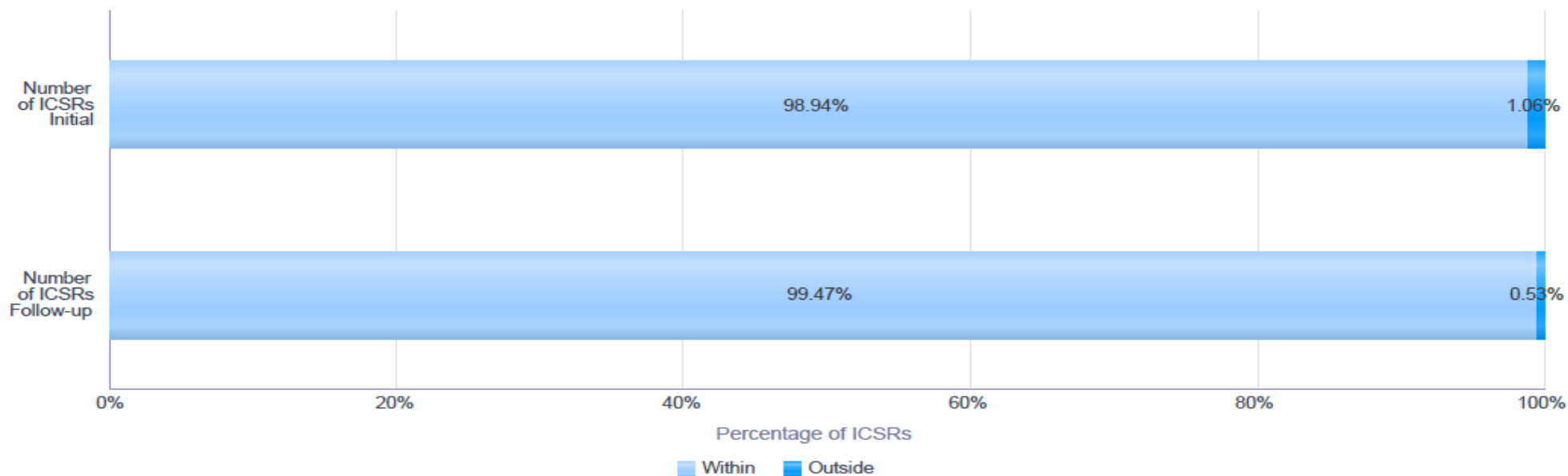
Post marketing (EVPM) 15 days compliance report - příklad



Organisation Sender ID: [REDACTED]

Organisation Name: [REDACTED]

Overview of ICSRs Submission to EVPM Within/Outside
15 Days Reporting Period – October 2022



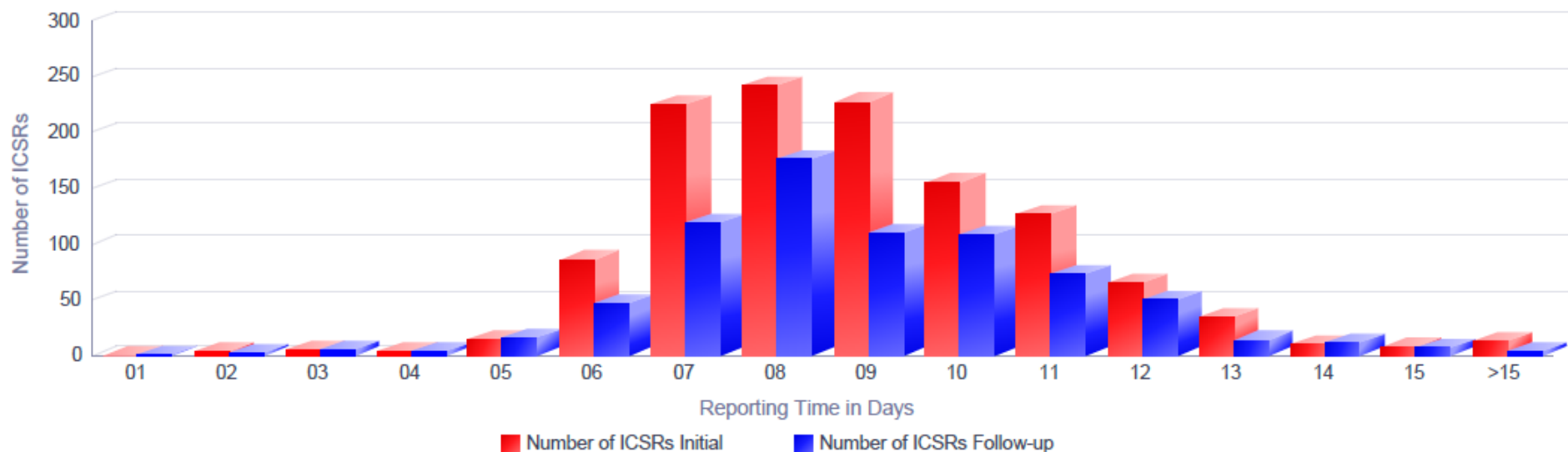
Post marketing (EVPM) 15 days compliance report - příklad



Organisation Sender ID: [REDACTED]

Organisation Name: [REDACTED]

Overview of Submission Timelines of ICSRs
to EVPM: 15 Days Reporting Period – October 2022



Compliance notifications of adherence to ICSR reporting timelines

- 👁 Žádné odeslané hlášení do EVCTM/EVPM v daném období = žádná notifikace
- 👁 z compliance notification jsou **vyloučeny** tyto typy hlášení:
 - Error reports – s kódem CR v ack k hlášení
 - Nullification reports – v poli Report Nullification/ Amendment s volbou 1
 - Amendment reports - v poli Report Nullification/ Amendment s volbou 2
- 👁 pokud v rámci jednoho měsíce odesláno do EV hlášení (iniciální nebo FU) a následně i jeho nulifikace nebo amendment, bude v compliance notification pořád zohledněno odeslání iniciálního ICSR/FU
- 👁 Od 10/2023 probíhá **pilot** s 6 NCAs , 1 sponzorem CT a 3 MAHs
 - ukončený 5/2024 - hodnocení

MLM Service update

2 významná vylepšení od 1. 4. 2024 na základě požadavků MAHs:

MEDLINE db prohledávaná denně

- MEDLINE i součástí EMBASE, ale v rámci této db s opožděnou indexací
- MAHs nacházeli hlášení z MEDLINE mnohem dříve než MLM Service (EMA)
- Portfolio časopisů pro MLM se nemění – beze změny i pro držitele
- EMA proklamuje, že články při dvojím prohledávání MEDLINE nebudou vkládány duplicitně

Výsledky denního vyhledávání i ve formátu RIS

- ten umožní přímé natažení do kompatibilních bibliografických db MAHs bez nutnosti přepisu
- toto navíc k již standardním denním záznamům v tracking spreadsheets

ICSR management – připomenutí

SÚKL data management:

Folfox, folfiri, folfoxiri, fufa, capox – názvy pro režim chemoterapií

👁 nemůžou být použity v názvu podaného přípravku (podezřelého, souběžného) v sekci G.k.2 – **takový přípravek NENÍ registrován!**

👁 směs sestavena z jednotlivých LP – pokud není znám jejich název, **uvádět názvy účinných látek** do samostatných řádků

- Např. folfoxiri - ve 4 samostatných záznamech jako folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin a irinotecan

👁 chyba i pro EMA – nemožnost analýzy dat v EV, nutnost manuálního rekódování

Otázky a odpovědi I

Ochrana osobních údajů: Jakou úroveň anonymizace údajů (pacient, reportér, uvádění názvů pracoviště, kde probíhá léčba nebo bylo provedeno vyšetření např. v narrativu, jména ošetřujících lékařů, apod.) SÚKL očekává během zpracování hlášení a jejich odeslání do EV?

- 👁️ Zodpovědnost za dodržování GDPR v oblasti hlášení NÚ je na odesílateli hlášení.
- 👁️ Míra anonymizace je daná pravidly odesílající organizace.
- 👁️ Údaje v hlášení by neměly vést (přímo ani nepřímo) k jednoznačné identifikaci osob a osobní údaje by měly být uchovávány/předávány jen v míře nezbytně nutné pro zákonem daný účel; prakticky tedy:
 - Bez jmen lékařů, nemocnic, měst
 - Reportér – evidence v systému organizace, ale pro přeposlání do EV stačí jen Reporter's country a Reporter's qualification

Otázky a odpovědi II

Je nutné SÚKLu posílat připomínky k položeným, dosud nezodpovězeným follow-up dotazům držitele dle časových lhůt daného držitele nebo SÚKL realizuje follow-up podle vlastních časových lhůt?

- ☞ **Není.** SÚKL provádí follow-upy i na žádost držitelů podle vlastních možností i nastavených časových lhůt.
- ☞ Jsou provedeny alespoň 2 pokusy o telefonický/e-mailový kontakt s odstupem 3 týdnů.
- ☞ Pokud jsou úspěšné, FU informace jsou zapracovány do další verze hlášení, která je odeslána do EV.
- ☞ Pokud nejsou úspěšné, je follow-up uzavřen. Tato informace by měla být předána držiteli, který o FU žádal.
- ☞ Při mlčení delším než 2 měsíce je v pořádku se připomenout.

Otázky a odpovědi III

Jaké je doporučení SÚKL pro zpracování literárního článku obsahujícího kazuistiku pacienta, který byl v průběhu času léčen 2 různými léčivými přípravky stejného držitele, po kterých prodělal různé nežádoucí účinky. Mezi podáním léčiv je signifikantní časový rozdíl a kauzalita je reportérem explicitně vyjádřena k jednotlivým léčivým přípravkům – je možné takové hlášení zpracovat jako jedno s oběma LP a všemi NÚ (reakcemi) a pouze rozlišením na úrovni kauzality anebo vytvoření 2 samostatných, prolinkovaných hlášení?

👁 Doporučení SÚKL: 2 samostatná hlášení NÚ (ICSRs), vzájemně propojená jako linked hlášení

- GVP M VI.A.1.7. Individual case safety report (ICSR): *This refers to the format and content for the submission of an individual report of suspected adverse reactions in relation to a medicinal product that occur in a single patient at a specific point of time...*
- Rozlišení na úrovni kauzality není rozeznatelné pro datovou analýzu v rámci detekce signálů

Otázky a odpovědi IV

Je-li primárním reportérem vyloučena kauzální spojitost s léčivým přípravkem a držitel s tímto hodnocením kauzality souhlasí (pouze zvýšil závažnost hlášení), mělo by hlášení být považováno za neplnící kritéria expedovanosti (není naplněno kritérium ADR) a je tedy správně taková hlášení dále nezasílat do EV? Co dělat v případě, že takové hlášení bylo odeslané do EV?

- 👁 Ano. Pokud je reportérem v hlášení explicitně uvedeno, že nevidí kauzalitu mezi pozorovanou reakcí a podaným LP a zároveň to stejně vidí i držitel, tak hlášení není validní a nemá být odesláno do EV.
- 👁 Pokud odesláno bylo – nulifikace s uvedením důvodu výše.
- 👁 Důvod neodeslání/nulifikace evidovat i pro nevalidní hlášení ve FV systému.

Otázky a odpovědi V:

I. Jaké jsou požadavky SÚKL na hlášení nežádoucích účinků pro kombinované produkty (léčivý přípravek + zdravotnický prostředek (ZP), ZP je nedílnou součástí registrovaného balení)? Pokud se NÚ týká jen ZP, je nutné hlásit i do Eudravigilance?

II. Jak přistupovat k hlášení na kombinované produkty, kdy se AE týká pouze ZP – vzniklé například neodbornou manipulací s aplikátorem?

III. Vyžaduje SÚKL, aby byly neočekávané incidenty/potenciální incidenty spojené se zdravotnickým prostředkem (ZP) hlášeny jako ICSR?

👁 K I.: Speciální SÚKL požadavky nejsou – hlásit NÚ v souladu s EU požadavky.

👁 K I.: Pro kombinované produkty, kde je ZP integrální součástí produktu, který je registrován jako LP – NÚ hlásit do systému EV, i když se je NÚ spojen jen se ZP (např. předplněná pera)

👁 K II. a III. : Podle typu ZP v souladu s EU legislativou

Otázky a odpovědi VI

Jak správně klasifikovat AE z programů Compassionate Use (CUP) nebo Early Access (EAP) – solicited/unsolicited? (v rámci FV k SpLP)

👁 Podle informace v plánu programu

- pokud je v části k hlášením NÚ z CUP nebo EAP uvedeno, že jsou nežádoucí účinky v rámci SpLP aktivně zjišťovány – **solicited** hlášení
- pokud ne – **spontánní** hlášení

Otázky a odpovědi VII

I. Pacient měl od lékaře předepsané léčivo, které měl užívat, ale toto z nějakých důvodů (neznámých, nátlak rodiny, obavy) neužíval (typicky antibiotika). Je z pohledu SÚKL tato situace, jako treatment non-compliance, pro držitele zpracovatelná a případně hlásitelná?

II. Následně se pak v souvislosti s tím mohou vyskytovat situace, kdy pacient neměl žádné komplikace, ale i situace, kdy se u pacienta vyskytly NÚ, nebo se nezlepšil, nebo zhoršil jeho stav. Měli bychom v takových situacích postupovat odlišně?

👁 K I. : Ne, pokud LP nebyl užíván, není splněno kritérium existence podezřelého/interagujícího LP – hlášení není validní pro reportování. Pokud se důvod pro treatment non-compliance dotýká vlastností LP (příliš velká tableta, jiné problémy s použitím/aplikací), toto je pro držitele k jeho evidenci a dalšímu hodnocení (ne k nahlášení).

👁 K II.: Ne, platí odůvodnění výše.

Otázky a odpovědi VIII

Těhotná/kojící matka užívala/užívá léčivo, je třeba hlásit kromě pacientky-matky také jako užití u novorozence v rámci speciální situace, tedy novorozence jako separátní kazuistiku? Opět zde mohou nastat dvě situace, kdy novorozenec má nebo nemá nějaké komplikace (např. NÚ).

👁 GVP VI.C.6.2.3.1. Use of a medicinal product during pregnancy or breastfeeding

NÚ u matky	NÚ u plodu/dítěte	Vytvořená hlášení	Odeslat do EV
+	+	2 samostatná hlášení	ano
+	–	1 hlášení na matku	ano
–	+	1 hlášení na dítě (parent/child)	ano
–	–	1 hlášení jen na matku s reakcí <i>Maternal exposure during pregnancy</i>	ne



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