

# HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ: DEFINICE, ROZDĚLENÍ

Ing. Kristína Vavrušková  
Oddělení farmakovigilance  
SÚKL

## Obsah prezentace

1. Definice hlášení NÚ, kritéria pro validní hlášení
2. Rozdělení hlášení
3. Hlášení z monitoringu literatury
4. Hlášení z Medical Literature Monitoring Service (MLM)

## Definice nežádoucí reakce (účinku) - ADR


### **Nežádoucím účinkem** (Adverse Drug Reaction)

humánního léčivého přípravku se rozumí odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená...

**ZoL §3 odst. (4)**

Jsou zahrnuty NÚ vycházející ze situací:

 Použití LP ve schválené indikaci

 Použití LP v rozporu s registrací (off label use, overdose, abuse, misuse, medication error)

 Zacházení s LP na pracovišti (occupational exposure)


## Definice nežádoucí reakce (účinku) - ADR

👁️ důraz na **možnou příčinnou souvislost (kauzalitu)** mezi NÚ a podaným LP: ... odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená ...

**Pozor – rozlišovat ADR a AE !!**

👁️ **Nežádoucí příhodou (Adverse Event)** se rozumí nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, ... i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem ... Zol §3 odst. (5)

## Definice hlášení nežádoucí reakce - ICSR

 **Hlášení NÚ – ICSR (Individual Case Safety Report)**  
představuje definovaný formát a obsah hlášení jednoho nebo více NÚ, které se staly jednomu pacientovi po užití LP (nebo účinné látky) v určitém čase (at a specific point of time) ... GVP Module VI kap. VI.A.1.7

## Hlášení nežádoucí reakce – kritéria validity

**Kritéria platnosti hlášení** podezření na NÚ (GVP Module VI):

- ☞ nejméně jeden identifikovatelný hlásitel (nejlépe kontaktovatelný)
- ☞ právě jeden identifikovatelný pacient
- ☞ nejméně jeden podezřelý LP
- ☞ nejméně jeden NÚ (ADR)

Pokud některé z kritérií **chybí** – **hlášení není validní a nehlásí se do systému EV**, ale pozor! evidence těchto informací je nutná (ve FV databázi, příp. papírově), stejně jako doložení snahy o doplnění chybějících informací

## Kritéria validity - hlásitel

**nejméně jeden identifikovatelný hlásitel (primary source)**

👁 je ten, kdo podává informace o NÚ

👁 s povinně uvedenou informací o:

– E2B reporter qualification:

- Lékař
- Farmaceut
- Jiný zdravotnický pracovník
- Právník
- Uživatel (Consumer) - dříve pacient = jiný nezdravotnický pracovník

– zemi původu hlásitele (Primary source country)

👁 formát hlášení R3: Primary Source for Regulatory Purposes pro právě jednoho hlásitele

## Kritéria validity - hlásitel

**nejméně jeden identifikovatelný hlásitel (primary source)**

- ☞ s výhodou kontaktovatelný – pro případ nutnosti doplnění hlášení (Follow-up)
- ☞ kontakty na hlásitele podle GDPR – není nutné je v hlášení zaslaném do EMA přeposílat, pro EV stačí identifikace kvalifikace a země hlásitele
- ☞ pokud hlásitel neposkytne své kontaktní údaje – stačí aby organizace, informovaná o NÚ, měla důkaz o existenci hlásitele (existující email, telefon) a byla schopna hlášení potvrdit v komunikaci s ním (GVP M VI.B.2)



## Kritéria validity - pacient

**právě jeden identifikovatelný pacient** – identifikace pacienta alespoň jedním z údajů:

- iniciály
- datum narození
- věk
- věková skupina (dítě, adolescent, dospělý, ...)
- pohlaví
- identifikační číslo pacienta (GP No, Hospital No)

Čím více údajů, tím lépe – pro detekci duplikátů

V souladu s GDPR – anonymizace pacienta (nadbytečné identifikační údaje jsou mazány ze systému)

## Kritéria validity – podezřelý LP

**nejméně jeden podezřelý LP** – účinná látka (AS) nebo léčivý přípravek (LP)

👁️ podezření na souvislost mezi NÚ a AS nebo LP

👁️ přípravky podávané pacientovi – charakteristika role LP:

- **Podezřelý** (Suspect)
- **Interagující** (Interacting)
- Souběžně podávané (Concomitant)

👁️ validní hlášení – alespoň jeden podezřelý nebo dva interagující AS/LP (případně jeden interagující plus potravinu)

## Kritéria validity – nežádoucí reakce

### nejméně jedna nahlášená nežádoucí reakce (NÚ)

👁 související s podanou účinnou látkou (AS) nebo LP ve *smyslu možného podezření*

👁 vyhodnocení kauzality na úrovni hlásitele i na úrovni MAHa:

- spontánní hlášení mají kauzalitu danou samotným nahlášením, i když není v textu přesně uvedeno
- vyhodnocení se nemusí shodovat!
- pokud reportér nebo MAH souvislost vidí - **je hlášení reportovatelné**
- pokud hlásitel explicitně uvede, že vylučuje souvislost mezi NÚ a LP a organizace (MAH nebo RA) s tím souhlasí – hlášení není platné (nemá reakci) a nehlásí se nikam dál

## Hlášení nežádoucí reakce

### Co tedy je a co není hlášením NÚ?

👁 důležité posouzení pro rozhodnutí, zda je reportovatelné:

👁 jedno z kritérií chybí – hlášení není platné:

- Chybí pacient: ... *slyšel jsem, že někoho po LP X bolela hlava...*
- Chybí LP/AS: ... *měl jsem vyrážku po antibiotikách ...*
- Chybí hlásitel: hlášení z druhé ruky, jen z doslechu
- Chybí reakce: ... *po léku X mi bylo hrozně špatně (nespecifikovaný NÚ) ..... Po léku Y jsem skončil v nemocnici..... Bral lék Z a pak zemřel...* (podány jen okolnosti NÚ, ne NÚ)

👁 **Výjimka!** - **náhlá smrt** (MedDRA termín **sudden death**) – se považuje za reportovatelnou, i když žádná jiná reakce uvedena není

## Hlášení nežádoucí reakce

### Co tedy je a co není hlášením NÚ?

#### Hlášení je nutno rozeznat, i když nemá formu hlášení!

- je skryto v dotazu (mail nebo telefon): ... *beru LP X a na ruce se mi objevily se velké puchýře. Je možné, že je to po vašem LP? Mám jej vysadit? ...*
- součást nahlášené stížnosti s podezřením na závadu v jakosti LP
- ve zprávě v ne-odborném tisku (v médiích obecně): *Zneužívání léků s účinnou látkou Y mladistvými – dejte pozor na své děti!*

## Hlášení nežádoucí reakce

Co udělat s hlášením *from other sources*? (GVP Module VI VI.C.1.1.3 a 4)

Other sources = non medical sources (tisk, média, internet, digitální média)

👁 evidovat

👁 posouzení, jestli jde o validní hlášení (4 kritéria)

👁 pokud **ano** – vytvořit hlášení

👁 pokud **ne** – dokumentovat snahu získat doplňující informace

👁 bráno jako spontánní hlášení

# Rozdělení hlášení NÚ

## Rozdělení hlášení NÚ

Dle **závažnosti** hlášeného NÚ:

### **závažné**

- je hlášen NÚ, který způsobí smrt pacienta, ohrožení života, vyžaduje hospitalizaci či prodloužení hospitalizace, způsobí trvalé či významné poškození zdraví nebo vrozenou vadu u potomků (seriousness criteria)
- kritérium Other, medically important – bez výstupů výše, ale posouzeno jako potenciálně k nim vedoucí

### **nezávažné** – hlášen jiný než závažný NÚ



## Rozdělení hlášení NÚ

**Závažné NÚ** - kategorie **Other, medically important** = Jiné lékařsky významné

👁 pro posouzení a hodnocení závažnosti NÚ – referenční dokument **MedDRA Important Medical Events (IME)** příslušné verze na <http://www.ema.europa.eu/> přes *Human regulatory – Post-authorisation- Pharmacovigilance – EudraVigilance – EudraVigilance system overview – Important medical event list*

👁 SÚKL: pro určení závažných NÚ po **vakcínách** – **WHO** **klasifikace** ve spolupráci s odborníky v oblasti očkování

Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 2/2015

<http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-5-2015>

# Rozdělení hlášení NÚ – hlášení na vakcíny

## Nežádoucí účinky léčiv

**Tabulka 1. Přehled nežádoucích účinků očkování, které podléhají hlášení**

Lokální reakce	Zarudnutí a/nebo otok v místě podání <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zarudnutí/otok k nejbližšímu kloubu</li> <li>■ Zarudnutí/otok přesahující 10 cm v průměru (78 cm<sup>2</sup>)</li> <li>■ Bolest, zarudnutí a otok trvající více než 3 dny</li> <li>■ Reakce vyžadující hospitalizaci</li> </ul>
Absces v místě podání	Fluktuující nebo spontánně perforující ložisko v místě aplikace do 14 dnů od vakcinace
Lymfadenitida (včetně supurativní lymfadenitidy)	Zvětšení lymfatických uzlin (více než 10 mm po primovakcinaci a 20 mm po revakcinaci) – zejména po BCG vakcíně
Horečka	Teplota vyšší než 38,5 °C trvající více než dva dny nebo provázená dalšími příznaky
Alergická reakce	Kožní projevy (kopřivka, ekzém) Dušnost

**Tabulka 2. Nežádoucí účinky po očkování, které podléhají hlášení – souhrn časového odstupu od podání vakcíny**

Do 48 hodin po očkování	Anafylaktický šok Anafylaktická/anafylaktoidní reakce Perzistentní (déle než 3h trvající) pláč Hypotonicko-hyposenzitivní epizoda
Do 72 hodin po očkování	Syndrom toxického šoku
Do 5 dnů po očkování	Závažné lokální reakce Horečka s/bez dalších příznaků
Do 14 dnů po očkování	Absces, apnoe
Do 15 dnů po očkování	Křeče, včetně febrilních (6–12 dní po MMR; 0–2dny po DTP)

## Rozdělení hlášení NÚ

Dle očekávatelnosti hlášeného NÚ:

 s neočekávaným (unexpected) NÚ – NÚ v hlášení není popsán v SmPC podezřelého LP

 s očekávaným (listed) NÚ - popsán v SmPC LP

## Rozdělení hlášení NÚ

Dle **typu hlášení** (report type):


- 👁 **spontánní** (Spontaneous) – spontánní, nevyžádané nahlášení podezření na NÚ LP zdravotnickým pracovníkem (HCP) nebo pacientem regulační autoritě nebo MAH
- 👁 **ze studie** (Report from study) – tzv. vyžádaná (solicited) hlášení NÚ LP z organizovaných systémů sběru dat:
  - klinická hodnocení, neintervenční studie, registry, patientské programy, dotazníky pacientům a lékařům
  - v hlášení nutno specifikovat Typ studie (Study Type)
- 👁 **jiné** (Other)
- 👁 **není známo odesílateli** (Not available to sender)

## Rozdělení hlášení NÚ

Dle typu hlásitele (reporter qualification):

 **Healthcare Professional Reports (HCP) reports** -  
hlášení odeslaná

- lékařem
- farmaceutem
- jiným zdravotníkem (sestra, RTG laborant...)

 **Non – HCP reports** neboli **Consumer reports** –  
hlášení odeslaná ne-zdravotníkem (consumer, dříve  
patient): pacient, příbuzný - rodič, přítel, ošetřovatel  
(carer), právník, policista

## Rozdělení hlášení NÚ

### Důležité pro Non – HCP reports

👁 nutno vždy upřesnit, jestli je lékařsky ověřeno nebo ne  
(položka **Medically Confirmed – Yes/No**)

👁 ověření:

- kontaktem s HCP, na kterého pacient poskytne kontakt
- ze zaslané zdravotnické dokumentace, pokud z ní vyplývá příčinná souvislost mezi NÚ a podaným LP nebo potvrzuje výskyt NÚ
- pro hlášení v R3 formátu potvrzení lékařem jednotlivě pro hlášené reakce

*Pozn. pro HCP hlášení – toto pole se nevyplňuje!*

# Hlášení z monitoringu literatury

# Hlášení z monitoringu literatury

## Legislativní základ požadavku

👁 novela ZoL č.378/2007 Sb. §93a odst. (1)

MAH zaznamenává a umožní přístup k hlášením NÚ ... z *lékařské literatury, kterou je povinen sledovat ...*

👁 GVP M VI kap.

VI.B.1.1.2. *Literature reports*

VI.C.2.2.3. *Case reports published in the medical literature*

VI.C.6.2.3.2. *Suspected adverse reaction reports published in the medical literature*




VI.C.2.2.3.2 *Exclusion criteria for the submission of ICSRs published in the medical literature*

VI. Appendix 2 *Detailed Guidance on the monitoring of the medical literature*



## Hlášení z monitoringu literatury

Proces – části:

-  monitoring literatury - systematické prohledávání literatury
-  vyhodnocení „hitů“ – nálezů, podle 4 minimálních kritérií pro validní hlášení
-  vytvoření hlášení z literatury a jeho odeslání do EV

MAH dělá vlastními silami nebo kontrakt s tzv. třetí stranou (out-sourcing)

## Hlášení z monitoringu literatury

**Monitoring literatury** - systematické prohledávání literatury: dobře popsany v GVP M VI (Appendix 2)

- 👁 podle portfolia přípravků a indikací – výběr sledované literatury a nastavení klíčových slov pro hledání
- 👁 globální monitoring: v nejpoužívanějších referenčních databázích: Medline, Excerpta Medica, Embase
- 👁 lokální monitoring: místní odborné a lékařské časopisy a publikace (bez referencí v databázích výše)
- 👁 s frekvencí minimálně 1x týdně
- 👁 vést záznam o provedení a výsledcích hledání

## Hlášení z monitoringu literatury

**Vyhodnocení nálezů** – hitů po vyhledávání podle zadaného klíče

- ☉ všechny výsledky hledání a jejich posouzení evidovat (kdo, kdy, výsledek posouzení)
- ☉ posouzení – je to ICSR?: Ano/Ne (splňuje 4 min. kritéria?)
- ☉ pokud **Ano** – vyžádat článek, vytvořit hlášení a odeslat hlášení do EV
- ☉ pokud **Ne** – provést FU – požádat o doplnění autora článku - pokus o FU evidovat

## Hlášení z monitoringu literatury


 **Vytvoření hlášení z literatury** – zpracování a odeslání

 **hlásitel:** (první) autor publikace

- jde o HCP hlásitele
- země původu hlásitele není zemí, kde je časopis vydáván, ale země, odkud autor pochází (adresa autora článku)!

 **vždy uvedení literární citace (Vancouver style), DOI článku**

 **spontánní hlášení** – pokud neuvedeno jinak v článku

 **ze studie** – autor uvádí, že je v článku popisovaná studie nebo jde o retro-analýzu dat

## Hlášení z monitoringu literatury

**Exclusion criteria** - kdy možno nález v literatuře ignorovat (nevytvořit a neposlat ICSR)

👁️ MAH může vyloučit, že se jedná o jeho LP

– v článku je uvedený obchodní název LP jiného MAHa

**Pozor!** pokud je název nespecifikován (uveden jen název účinné látky) – **není možno vyloučit z hlášení!**

– v článku je uvedeno použití jiné formy LP, než má MAH registrovanou

– článek je ze země, kde MAH LP neobchoduje

👁️ zdrojem článku je analýza dat z db NÚ SÚKL (Zpravodaj NÚ léčiv)

👁️ zdrojem článku je analýza dat z databází studií – na velkou skupinu pacientů bez možnosti přiřazení NÚ k pacientovi = tzv. hromadná hlášení (multipatient report)

👁️ článek shrnuje výsledky klinické nebo jiné studie

# Hlášení z MLM (Medical Literature Monitoring)

## MLM service - legislativní základ I

Implementace článku 27 nařízení (ES) č.726/2004 ve smyslu změn dle nařízení (EU) č.1235/2010

- EMA monitoruje **vybranou medicínskou literaturu s cílem najít hlášení podezřelých NÚ pro LP obsahující definované účinné látky**
- EMA zveřejnila seznam monitorovaných účinných látek a seznam monitorované medicínské literatury
- EMA vkládá ICSRs z monitoringu literatury do db EV (pod vlastním vytvořeným číslem)
- EMA (ve spolupráci s ostatními zainteresovanými stranami) připravila dokument *Detailed Guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into EudraVigilance db by EMA*

## MLM service - legislativní základ II

Článek 107(3) směrnice 2001/83/ES – doplnění:

U léčivých přípravků, které obsahují účinné látky uvedené v seznamu publikací, sledovaných agenturou podle článku 27 nařízení (ES) č. 726/2004 nemusí *(nemají)* držitelé rozhodnutí o registraci hlásit do databáze Eudravigilance podezření na nežádoucí účinky zaznamenané v lékařské literatuře, která je na seznamu, ale sledují *(musí)* veškerou další lékařskou literaturu a hlásí jakékoli podezření na nežádoucí účinky.

MLM service je funkční od **1.9.2015**



## MLM service – legislativní základ III

- 👁️ GVP Module VI: VI.C.2.2.3.1 Monitoring of the medical literature by the European Medicines Agency
- 👁️ dokument ***Questions and answers on MLM*** na webu EMA: *Human regulatory – Post-authorisation-Pharmacovigilance – Medical literature monitoring*

## MLM service projekt – kde hledat informace

EMA website pro MLM service (od 12.5.2015)

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) *Human regulatory/Post-authorisation/Pharmacovigilance /Medical literature monitoring*

👁️ Legislativa

👁️ **MLM updated substance and herbal substance groups** (plus seznam LP, které tyto účinné látky obsahují, dle XEVMPD)

👁️ **MLM description of the journal/reference db used** (EMBASE, Medline Plus, IPA, AMED) – jmenný seznam titulů k dispozici – i CZ časopisy!

👁️ **Detailed Guide** plus comments (public consultation)

👁️ **Inclusion/exclusion criteria for processing ICSRs** – popis, jak jsou uplatňována EMA pro MLM (ale jde o obecné principy, které může uplatnit i MAH)

## MLM service projekt – seznamy

### MLM substance and herbal substance groups – seznam

- **300 chemických účinných látek** (substance groups – by active moiety) – soli, estery, fixní kombinace
- **100 rostlinných účinných látek** (podle rodu)

- 👁️ výběr dle nejvyšší četnosti v registracích a MAHů (zabránění vytváření duplicit v EV db)
- 👁️ výběr fixní – update po 2 letech (02/2017), změna v případě zrušení ÚL v EU
- 👁️ MAHs mohou vznést návrhy na změny plus vysvětlení

## MLM service projekt – seznamy

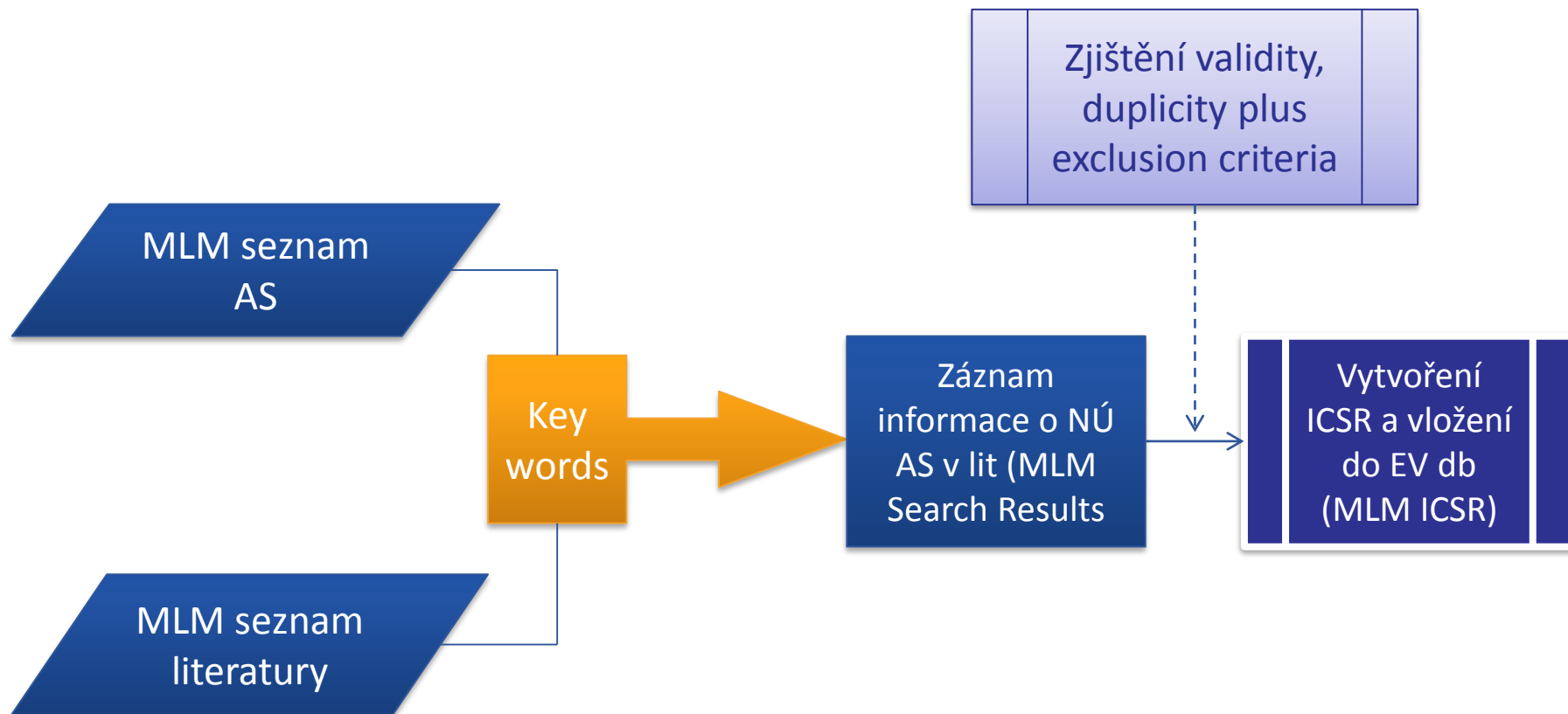
### MLM description of the journal/reference db – seznam

- 🕒 vybrané odborné srovnávací literární db:
  - EMBASE (biomedical reference db)
  - EBSCO: Medline Plus, IPA, AMED (alternative treatment)
- 🕒 tituly indexované i neindexované – v EN i CZ – obsahuje i čistě česky psaná periodika

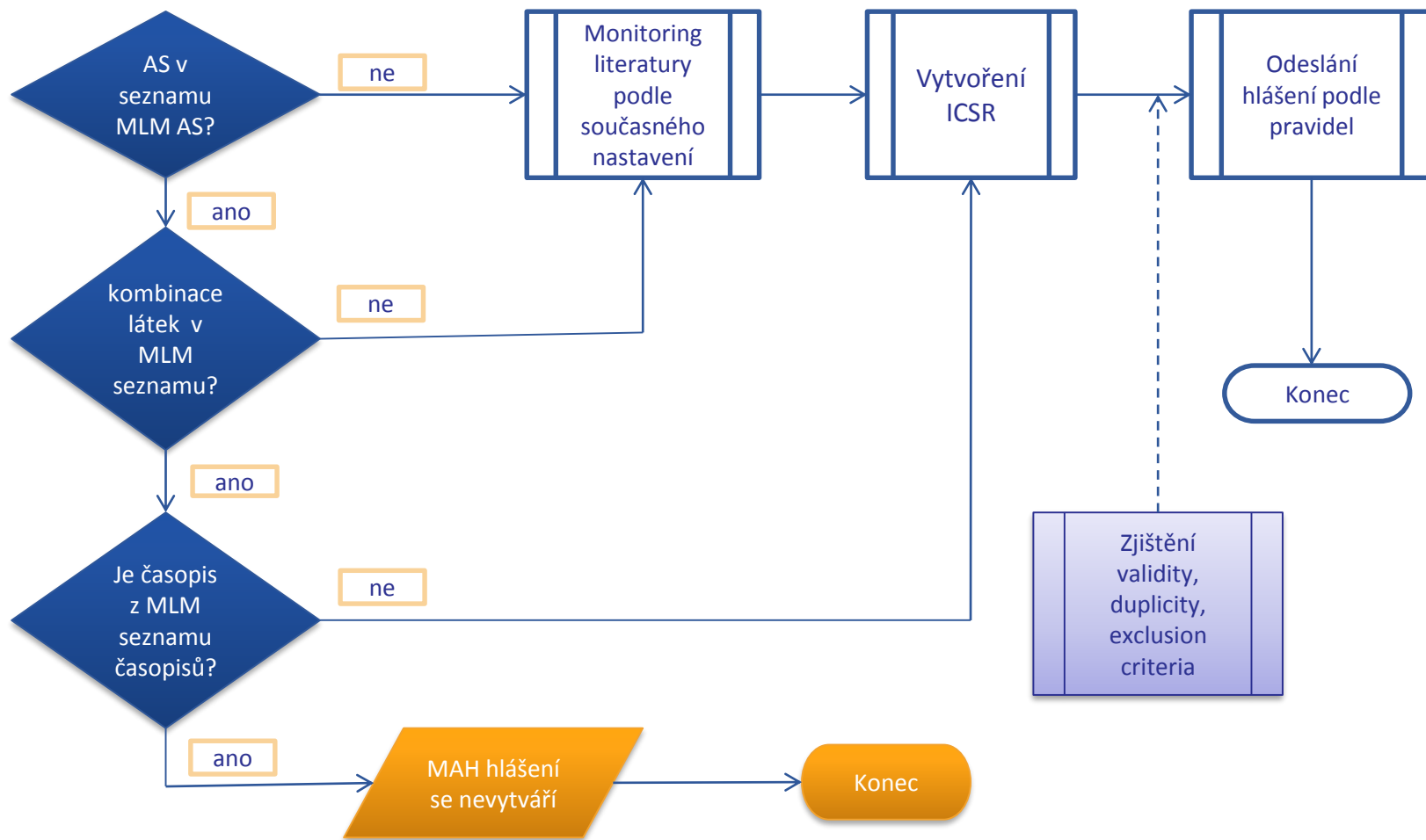
### Inclusion/exclusion criteria pro zpracování ICSRs – dle GVP M VI – důvod nezařazení vždy zaznamenán

- 🕒 nezpracovaná hlášení z analýz RA v rámci EUhlášení z publikovaných výsledků studií
- 🕒 nezpracovaná hromadná hlášení na skupiny pacientů
- 🕒 hlášení z publikovaných výsledků studií

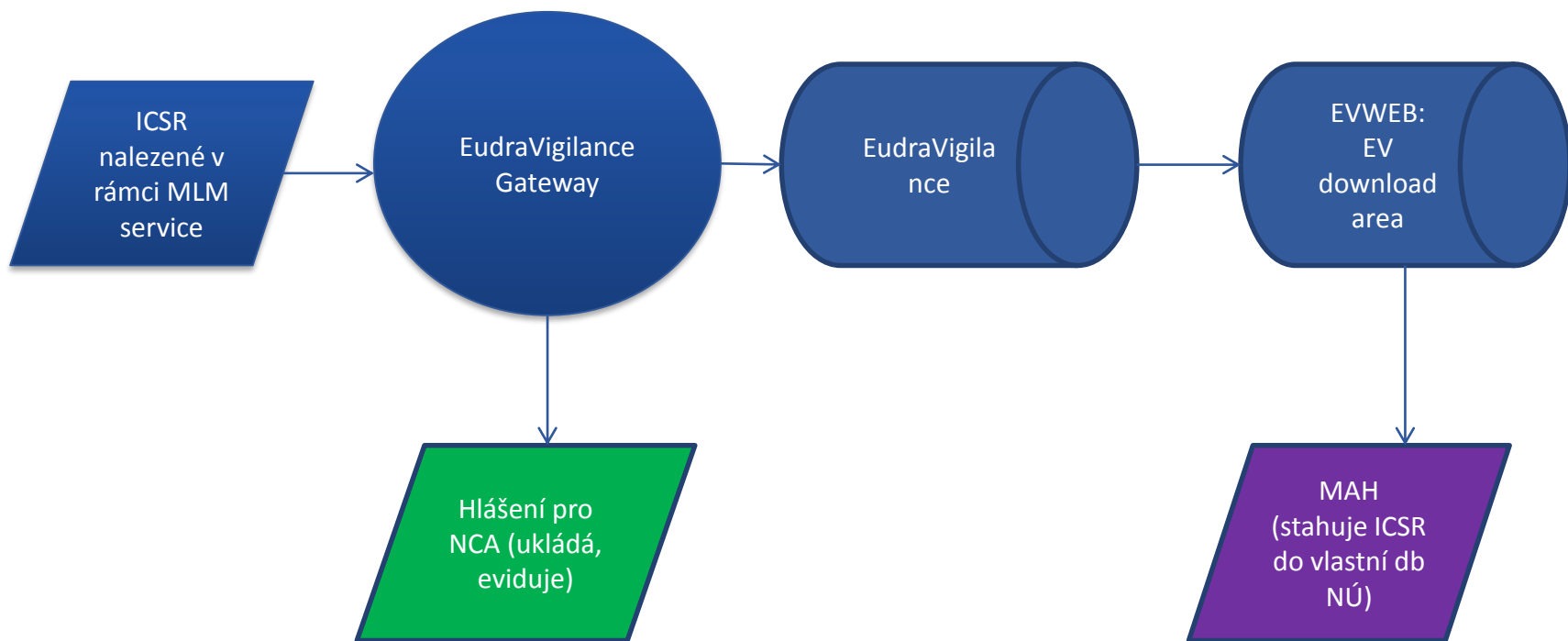
# MLM service projekt : EMA business proces



# MLM service projekt : MAH business proces



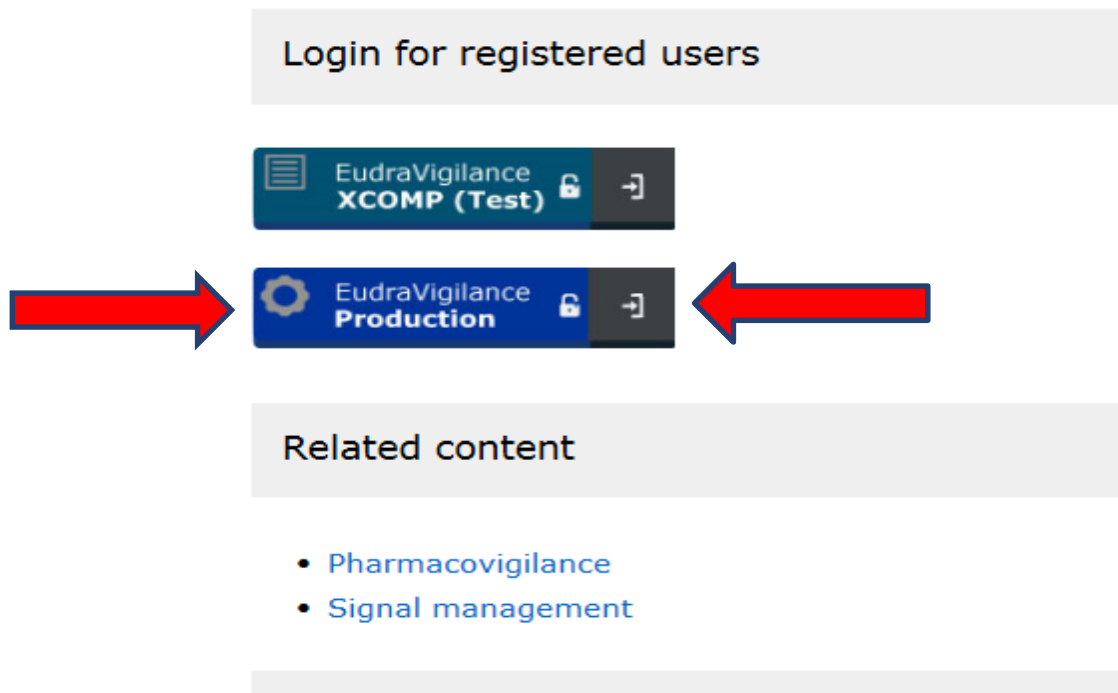
# MLM business proces



## MLM EV nástroje

dosažitelné přes: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

*Human regulatory/Post-authorisation/Pharmacovigilance/EudraVigilance*



The image shows a screenshot of the EudraVigilance website navigation menu. At the top is a grey bar with the text "Login for registered users". Below this are two menu items: "EudraVigilance XCOMP (Test)" and "EudraVigilance Production". The "Production" item is highlighted in blue and has two red arrows pointing towards it from the left and right. Below the menu items is another grey bar with the text "Related content". Underneath this bar are two bullet points: "Pharmacovigilance" and "Signal management". At the bottom of the screenshot is a final grey bar.



## **MLM EV nástroje (tools and functionalities): podmínky**

Nové nástroje dostupné přes web EMA:

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

*Human Regulatory/Post-  
authorisation/Pharmacovigilance/ EudraVigilance*

 **Registrace v EV** - v zabezpečené části **EudraVigilance  
Production** jen pro **registrované** uživatele!!

 **Aktivace** technologie **Active X** v rámci IE (pro nástroj  
stahování a ukládání ICSR)

## MLM EV nástroje (tools and functionalities):

- 👁 **MLM tracking spreadsheets** – možný export a uložení
  - MLM Search Results (**sum\_screen\_YYYY\_MM\_DD**) - Excel tab
  - MLM ICSRs (**sum\_icsr\_YYYY\_MM\_DD**) – Excel tab
  - Archiv ICSRs (Archive)
- 👁 **MLM EVWEB** – nástroj pro stažení xml hlášení v E2B R3 formátu (single i dávkové stahování)
  - přístup pro EV WEB i pro gateway uživatele

# MLM EV nástroje

<b>EV Services</b>
▶ EVWEB - ICSR
▶ EVWEB - Art 57 / XEVMPD
▶ xEVMPD Export
▶ xEVMPD Bulk update
▶ EV Data Warehouse
▶ EV Post
<b>EV Registered Partners</b>
▶ QPPV List
▶ Organisations List
<b>Medical Literature Monitoring</b>
▶ MLM Search result
▶ MLM ICSRs
▶ Archive
▶ ICSR Export
▶ Substances
▶ Further MLM info
<b>User Support</b>
▶ EMA Service Desk




## MLM EV nástroj (tool): stahování MLM ICSRs

**New EVWEB** – přístup přes odrážku ICSR Export v produkčním prostředí webu EV nebo URL: <https://eudravigilance-human.ema.europa.eu/#/>

 vydaný manuál (EMA) 11/2017:

New functionalities in support of the medical literature monitoring service (User manual: EV ICHISCR Export Manager, MLM EVWEB & tracking spreadsheets)

 na webu EMA v části pro MLM, sekce Where can I be trained?  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/05/WC500186798.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/05/WC500186798.pdf)

 výuková prezentace Training slides (krátké video k MLM)-  
YouTube

## MLM service projekt

### Co se od MLM očekává? Přínos v oblastech:

- 👁️ zvýšení efektivity procesu hlášení NÚ
- 👁️ zjednodušení procesu monitorování literatury pro farmaceutický průmysl (?)
- 👁️ snížení počtu duplikátů v EV db, tím zvýšení kvality dat v db
- 👁️ příspěvek k úsporám (zdrojů) pro farmaceutický průmysl
- 👁️ podpora a zlepšení detekce signálů

## Co bylo probráno:

- 👁️ co je a co není hlášení NÚ LP – definice a 4 minimální kritéria pro validní hlášení
- 👁️ rozdělení hlášení z různých hledisek
- 👁️ hlášení získaná z monitoringu odborné literatury – nastavení procesu, vytvoření hlášení
- 👁️ hlášení z MLM Service – jak s nimi naložit



**Děkujeme za pozornost**

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)