

ZPŮSOB NAHLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Ing. Kristína Vavrušková
Oddělení farmakovigilance
SÚKL

Obsah prezentace

1. Požadavky pro reporting do EV; časové lhůty pro odeslání hlášení
2. EudraVigilance – evropský FV systém
3. Evidence a zpracování hlášení na SÚKL
4. EVDAS a EV Access Policy
5. Hlášení 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 – odst.(2)*
- *§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 (a 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 všech účastníků EV systému jen do EV db

Časové lhůty:

- **všechna (EU i non-EU) závažná hlášení:**

hlásit přímo do EV db do 15 dnů

- **EU nezávažná hlášení:**

hlásit přímo do EV db do 90 dnů

Národní požadavky na hlášení NÚ LP:

Pokyn SÚKL PHV 4 verze 6: 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*
- *4.2. Zasílání literárních článků na SÚKL – v případě, že to není v rozporu s legislativními předpisy (copyright)*
- *4.3. Žádost o follow-up k SÚKL hlášení*

Národní požadavky na hlášení NÚ LP:

Pokyn SÚKL PHV 4 verze 6: Elektronická hlášení nežádoucích účinků

Kap. 3 Způsob a náležitosti hlášení NÚ

- SÚKL nepřeposílá hlášení držitelům
- SÚKL nepřijímá hlášení od držitelů (centralizovaný reporting do EV)
- zrušena povinnost MAH se registrovat, testovat se SÚKL a aktualizovat registrační formuláře

EudraVigilance

EudraVigilance (EV) = European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance

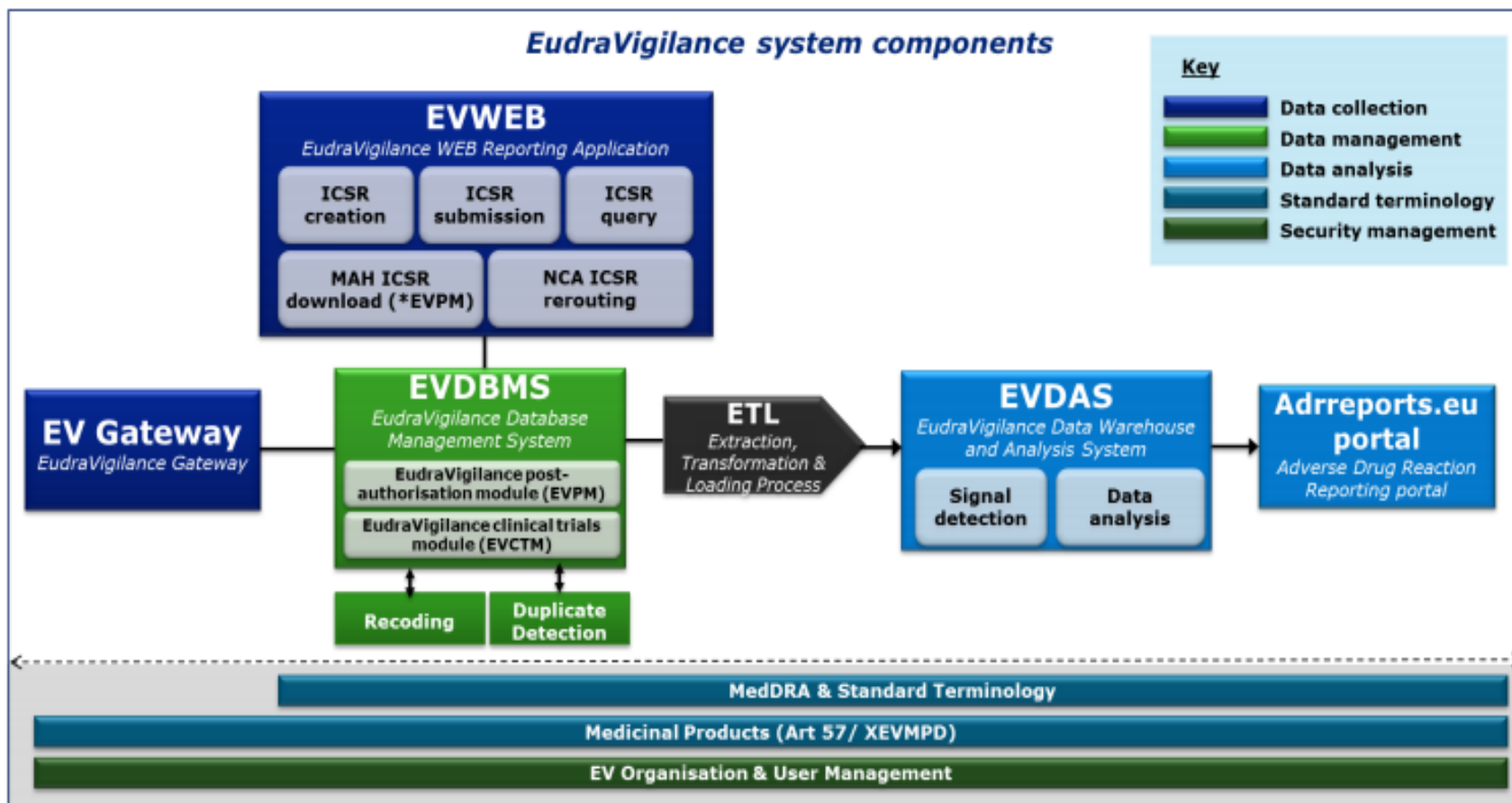
- celoevropská elektronická síť pro výměnu hlášení NÚ mezi partnery systému zabezpečeným způsobem
- partneři: EMA, NCAs (SÚKL), MAHové, sponzoři KH
- registrace partnera s EMA – **1. krok** – postup podle instrukcí
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000687.jsp&mid=WC0b01ac0580a69262
- EMA přidělí jednoznačné ID účastníka EV systému



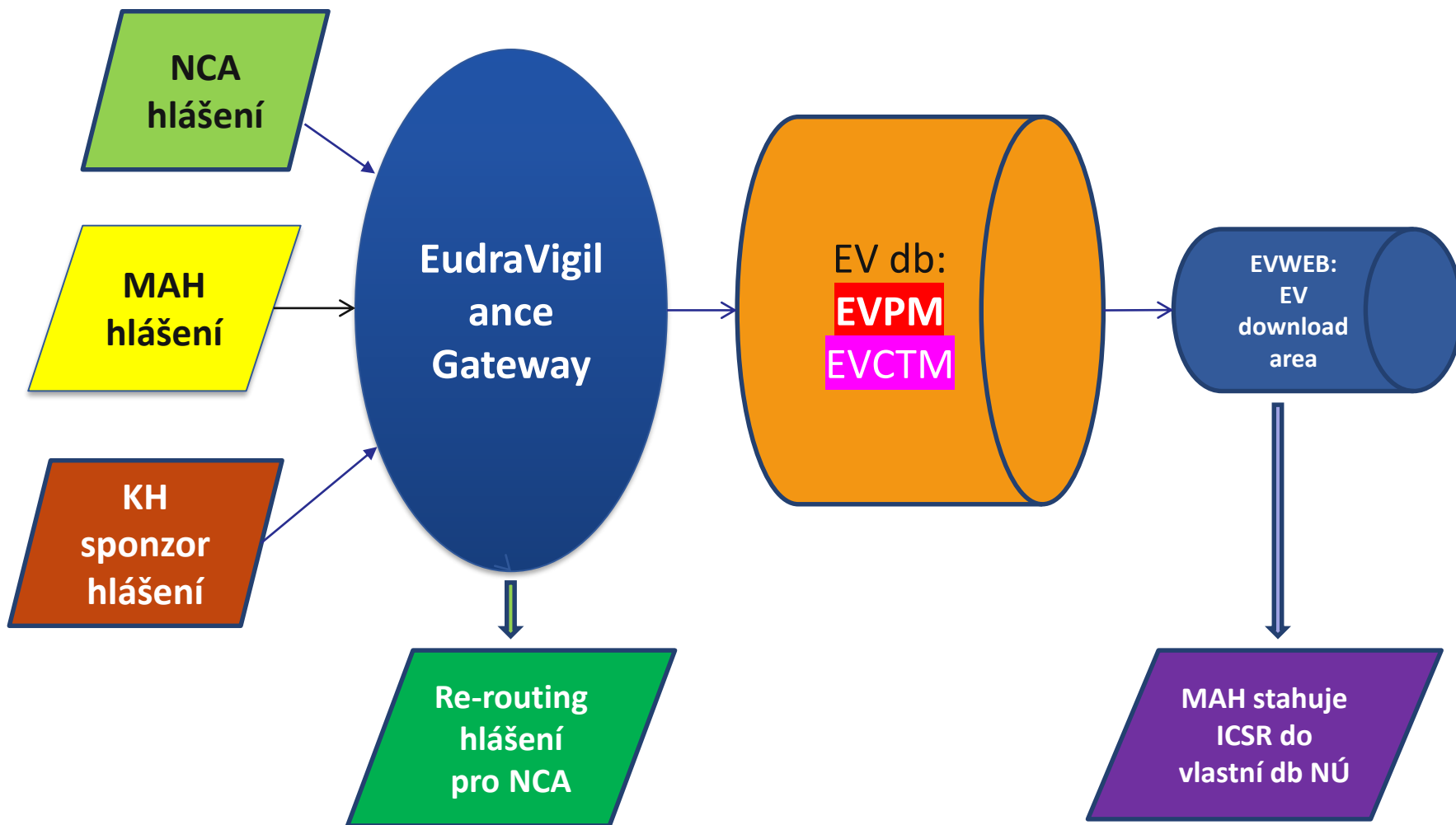
EudraVigilance (EV)

- 👁 EMA gateway – centrální uzel pro přeposlání xml hlášení podle ID účastníka
- 👁 vlastní gateway MAHa nebo **EVWEB** (free software pro menší až střední firmy)
- 👁 formát hlášení NÚ **ICH E2B R2 nebo ICH E2B R3** – možno hlášení odeslat, nutno i přijmout (hlášení stahovaná MAH z EV db jsou ve formátu R3)
- 👁 EVWEB ve formátu ICH E2B R3
- 👁 **výhledově povinný přechod na hlášení ve formátu ICH E2B R3 pro všechny účastníky systému EV**
- 👁 MedDRA terminologie (reakce, indikace, testy, anamnéza, ...)
- 👁 kódované číselníky pro daný formát hlášení (léková forma, cesta podání, reaction outcome, pohlaví, věková skupina, jednotky)

System nové EudraVigilance (EV)



Centralizovaný reporting NÚ v EU





EudraVigilance (EV)

- EV databáze – evidence hlášení NÚ pro účinné látky registrované v EU
 - EVPM modul – ID **EVHUMAN**
 - EVCTM modul – ID **EVCTMPROD**
- validační pravidla pro zaslání do jednotlivých modulů dle EV Business Rules pro formát E2B R2 a E2B R3
- na ID registrovaného EV účastníka odejde potvrzující zpráva o přijetí v EV (acknowledgement message)

EudraVigilance (EV) db – duplicitní hlášení

- 👁️ NÚ jako ICSR nahlášen z více zdrojů – **duplicitní hlášení**
- 👁️ snaha vyloučit duplicitní hlášení z analýzy dat (EV db, CDNÚ)
- 👁️ 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 (EV) 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
- 👁️ **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 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 a NÚ biologických LP

Hlášení 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 MAH hlášení)
- hlášení z MLM Service poslané na SÚKL z EMA

 zaznamenávané v db NÚ SÚKL

Centrální databáze NÚ SÚKL

 **CDNÚ** (Centrální databáze nežádoucích účinků)

zákonná povinnost SÚKL (ZoL §90 odst (1)a) a §93c)
hlášení NÚ

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

 materiál pro práci FV hodnotitelů

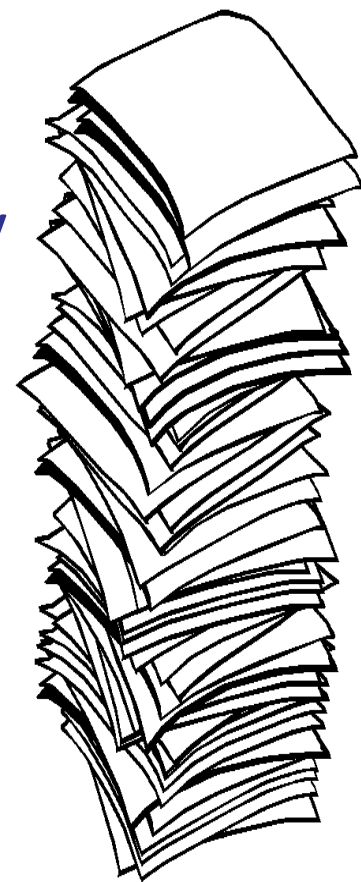


Výstupy z CDNÚ

👁️ CDNÚ – trackování (komunikace s EMA) a dohledání zaslaných hlášení

👁️ přes analytický modul BI CDNÚ:

- pro hodnotitele FV týdenní a roční výpisy
- roční statistika hlášení
- na základě žádosti:
 - interně v rámci SÚKL
 - pro MAH – na základě odůvodněné žádosti
 - pro lékaře, odborné pracovníky, pacienty



Hodnocení hlášení NÚ (MAH) na SÚKL

Důraz na **kvalitu hlášení NÚ**:

- 👁 obsahová úplnost
- 👁 konzistentní údaje
- 👁 přesnost zadání do strukturovaných polí

... jen tak jsou data smysluplná pro další zpracování ...

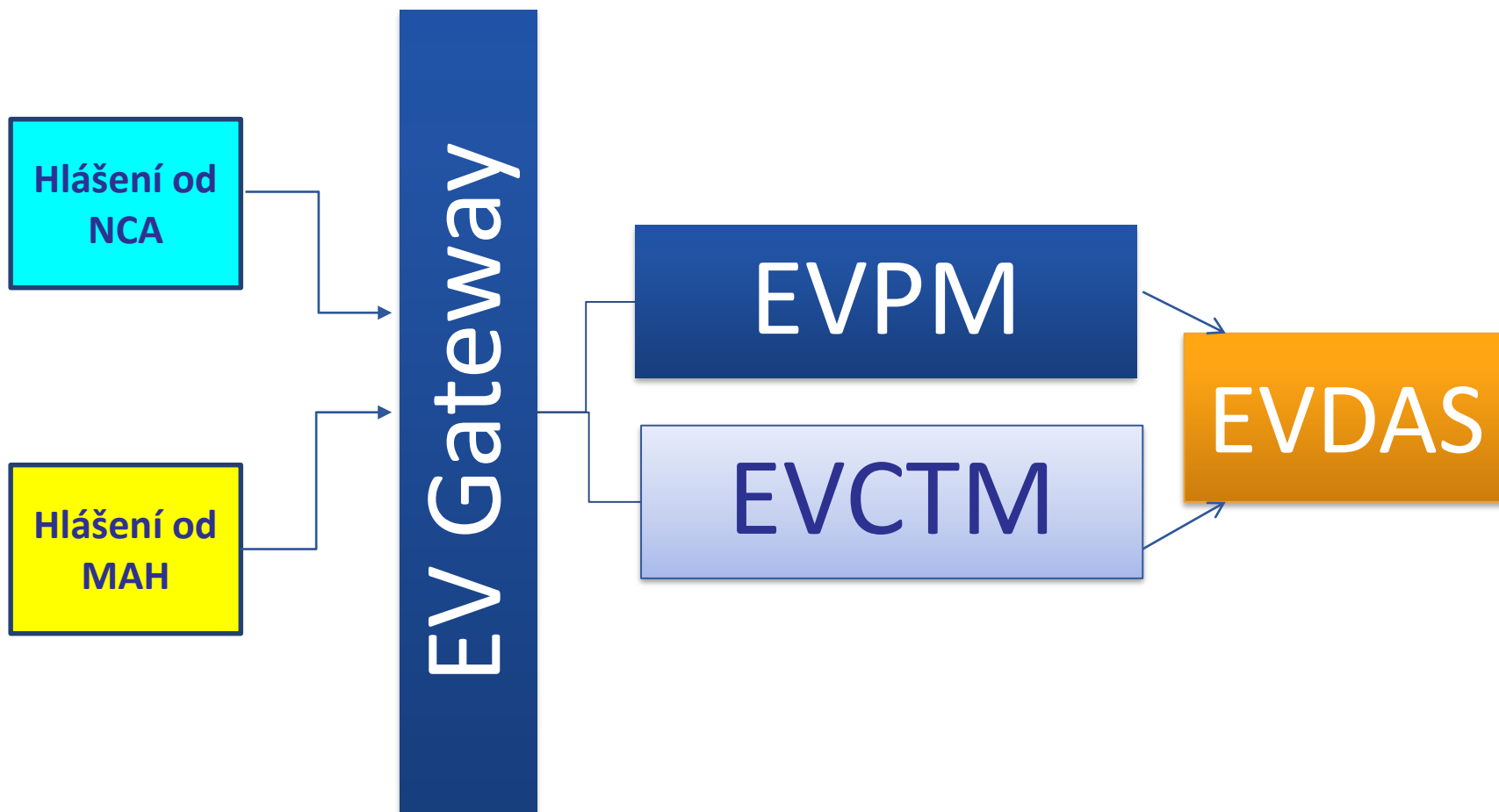
Follow-up (doplnění) k iniciálnímu hlášení při:

- 👁 chybějících kritériích pro validní hlášení
- 👁 nekonzistentních nebo si odporujících informacích v hlášení
- 👁 nepřesnostech
- 👁 při získání nových významných informací k hlášení

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

EVDAS a EV Access Policy

EudraVigilance (EV) 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)
- přístup k datům – možný pro všechny účastníky EV systému (EMA, NCAs, MAHs, CS, NCS) – 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, pro získání bezpečnostních signálů – ty hlásit do EMA a NCAs

EMA access policy – přístup k EV datům v EVDAS

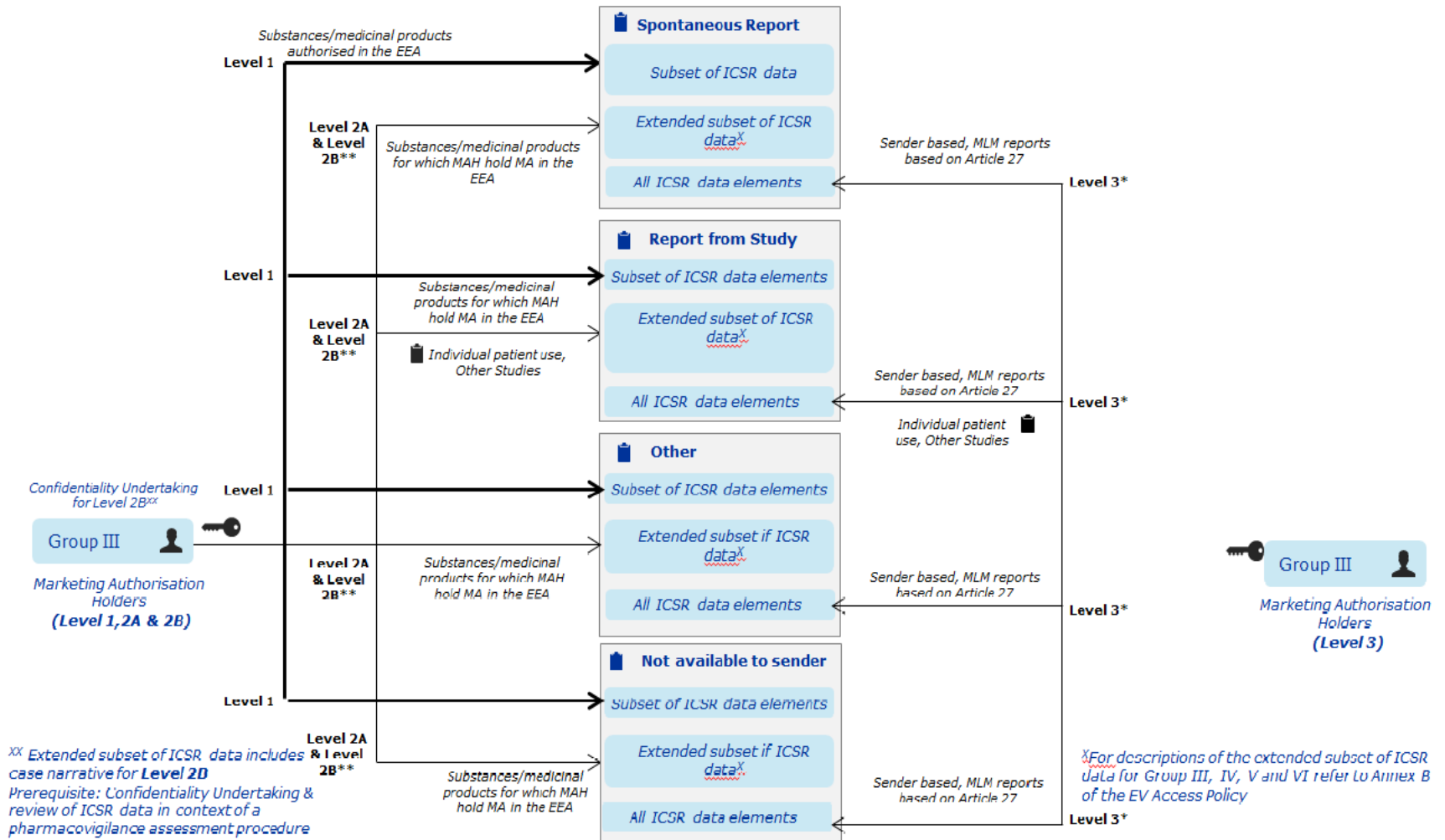
👁 Rozdělení do Stakeholder Groups: I – VI

👁 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*
- **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 MAHem zaslanych 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 nových a funkčních procesů pro:

- monitorování FV dat z EV db i db vlastní
 - detekci signálů a jejich reportování dále (EMA, SÚKL)
- 👁️ přístup MAH do EVDAS: autorizovaný přístup (přidělený username a password z EMA) – zažádat o něj prostřednictvím QPPV

Hlášení nežádoucích účinků: Hlášení NÚ ze studií

Hlášení NÚ ze studií - pravidla





 **Typ hlášení (Report Type)** – Spontánní, **Ze studie**

 Hlášení **Ze studie** – tzv. **vyžádaná** (solicited) hlášení, nutno vyplnit **Typ studie**:

- běžná aplikace – z PSP – do modulu **EVPM**
- ostatní – PASS – do modulu **EVPM**
- klinické hodnocení – 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 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

Důležité odkazy a dokumenty

Důležité odkazy a dokumenty:

👁 SÚKL: <http://www.sukl.cz/leciva/farmakovigilance>

👁 SÚKL: <http://www.sukl.cz/leciva/phv-4-verze-6>

👁 EMA: GVP Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products Rev 2

https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf

👁 EMA: GVP Module VI Addendum I – Duplicate management of suspected ADRs

https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-addendum-i-duplicate-management-suspected_en.pdf

👁 EMA – EudraVigilance

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

Důležité odkazy a dokumenty:

👁️ EMA: Revised EV Access Policy:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-policy-access-eudravigilance-data-medicinal-products-human-use-revision-3_en.pdf

👁️ EMA: Note for guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs) – validační pravidla pro hlášení formátu E2B R2

https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/note-guidance-eudravigilance-human-processing-safety-messages-individual-case-safety-reports-icsrs_en.pdf

👁️ EMA: EU Individual Case Safety Report (ICSR) Implementation Guide - validační pravidla pro hlášení formátu E2B R3

https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/european-union-individual-case-safety-report-icsr-implementation-guide_en.pdf



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