

AKTUALITY V OBLASTI HLÁŠENÍ NÚ

Ing. Kristína Vavrušková
SÚKL

Obsah prezentace

- 👁 (Velmi) Blízké změny v oblasti hlášení NÚ v systému EudraVigilance – formát E2B(R3) a EDQM terminologie
- 👁 Nový pokyn SÚKL PhV-4 – změny a jejich upřesnění
- 👁 Změna v nahlášení duplicitních ICSRs do EV
- 👁 Revize dokumentu E2D
- 👁 EVDAS – kde najít informace pro práci z pohledu MAH

Seznam použitých zkratek I

BR – business rule (validační pravidlo)

CZ – český, případně Česká republika

DF – dosage form (léková forma)

E2B(R2), E2B(R3) - popisující formát hlášení nežádoucích účinků

E2D – Efficacy (Pharmacovigilance) Guideline (Definitions and Standards for Expedited Reporting)

EDQM - European Directorate for the Quality of medicines (Evropský direktorát pro jakost léčiv)

EMA - Evropská agentura pro léčivé přípravky

EN – anglický, vztahující se k angličtině

EV - EudraVigilance

EVCTM - EudraVigilance Clinical Trial Module

EVDAS – EudraVigilance Data Analysis System

EVPM - EudraVigilance Post-authorisation Module

FU – follow-up

FV – farmakovigilance, farmakovigilanční

ICH – International Council for Harmonisation

ICSR - Individual Case Safety Report, hlášení nežádoucího účinku léčivého přípravku (vztahované k jednotlivému pacientovi)

Seznam použitých zkratek II

ICT - Information and Communications technology

IDMP – Identification of Medicinal Products

ISO - International Organization for Standardization

LP – léčivý přípravek

MAH - Marketing Authorisation Holder (držitel rozhodnutí o registraci LP)

MRP – Market Research Programme

NCA – National Competent Authority (národní regulační autorita)

NÚ – nežádoucí účinek

ODCS – Organised Data Collection System

PhV-4 – Pokyn SÚKL: Elektronická hlášení nežádoucích účinků

PSP – Patient Support Programme

RoA – route of administration (cesta podání LP)

ROR – Reporting Odds Ratio

RMS – Referentials Management Service

SPOR – Substance, product, organisation and referential

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

Blízké změny v oblasti hlášení NÚ v systému EV

 <https://www.ema.europa.eu/en/news/mandatory-use-international-standard-reporting-side-effects-improve-safety-medicines>

 Ohlášení **povinných** změn:

**Od
30.6.2022**

Přechod na
E2B(R3) formát
hlášení

Pro hlášení do
modulů EVPM i
EVCTM

**Od
30.6.2022**

Používání ISO
IDMP (EDQM)
terminologie
pro DF a RoA

Pro hlášení do
modulů EVPM i
EVCTM

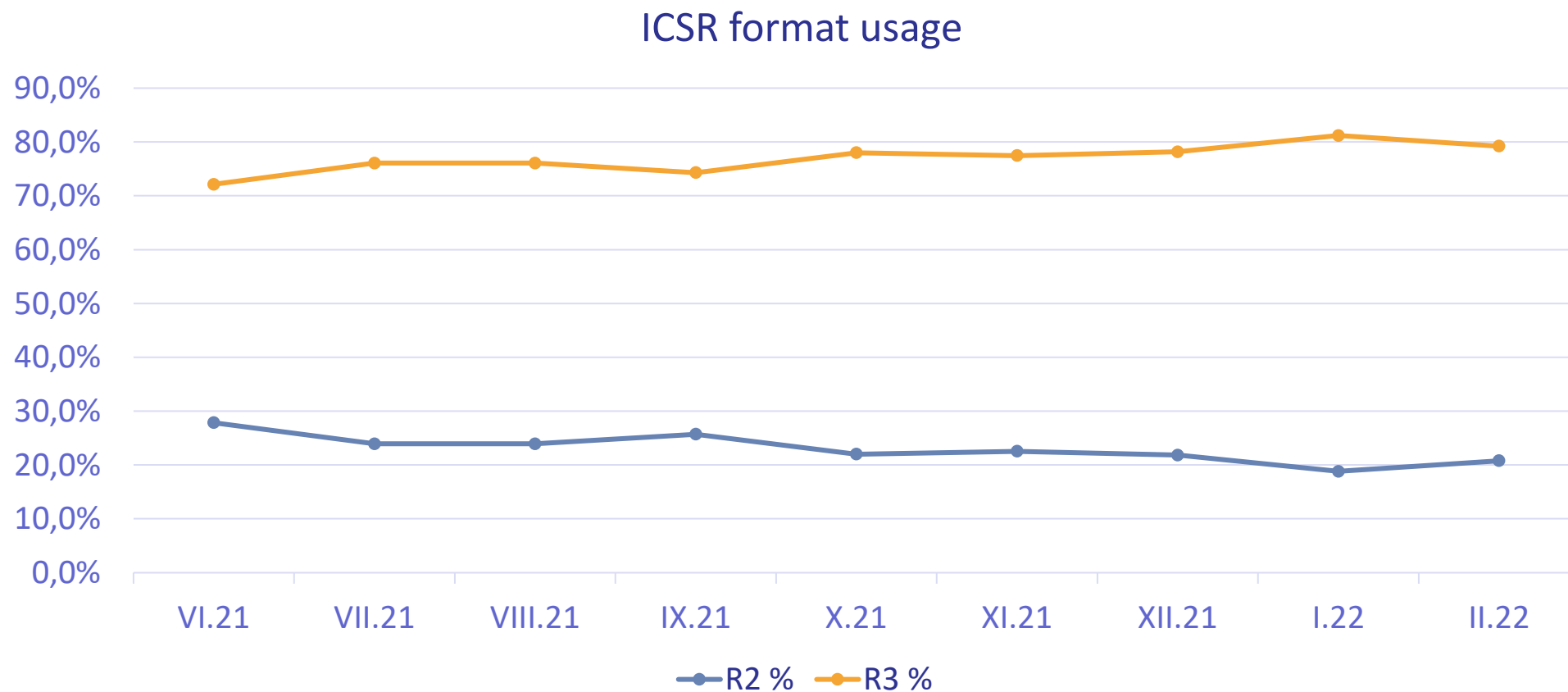
Povinný E2B(R3) formát hlášení

Všichni účastníci systému EV budou muset posílat do EV db hlášení **pouze ve formátu E2B(R3)** (nutnost přijímat hlášení v R3 už platí).

👁 EV systém v R3 už od 11/2017 - bez technických změn nebo jiných opatření.

👁 Odeslané soubory ve formátu E2B(R2) už neprojdou jako validní.

Procentuální zastoupení hlášení v E2B(R2) a E2B(R3) formátu v EV



Objem dat zaslaných v E2B(R2) formátu podle typu organizace

Month	MAH	NCA	Sponsor
Jun-2021	50.0%	49.9%	0.1%
Jul-2021	50.9%	49.0%	0.2%
Aug-2021	58.8%	41.0%	0.2%
Sep-2021	66.2%	33.6%	0.1%
Oct-2021	62.9%	36.9%	0.2%
Nov-2021	64.2%	35.6%	0.2%
Dec-2021	64.1%	35.7%	0.3%
Jan-2022	59.5%	40.3%	0.2%
Feb-2022	62.3%	37.5%	0.2%
Mar-2022	62.6%	37.1%	0.2%

Počet organizací posílajících soubory v R2 formátu do EV systému

Month	MAH	NCA	Sponsor
6-2021	113	6	10
7-2021	107	6	11
8-2021	107	7	10
9-2021	98	7	13
10-2021	99	5	13
11-2021	103	5	12
12-2021	98	5	13
1-2022	91	5	11
2-2022	92	4	10

Povinný E2B(R3) formát hlášení

Možnosti řešení:

- využití Web Traderu pro vytvoření a odeslání hlášení (Web Trader upraven pro R3 formát)
- FV systém (databáze) nastavený na E2B(R3) formát – nutné předchozí vytestování kompatibility nastavení s EMA
- stávající systém s modulem pro konverzi dat z formátu R2 na R3

Doporučení:

- Nastavit i úložiště dat ve shodě s formátem E2B(R3) – konverze i již uložených dat do R3 pro další datovou analýzu
- Využívat plně R3 formát pro odesílaná hlášení (např. dávkování LP)

Povinná implementace lékových forem (DF) a cest podání (RoA)

Všichni účastníci systému EV budou muset posílat do EV db hlášení **s novými EDQM číselníky pro DF a RoA** (ISO IDMP číselníky)

- 👁 technické změny i v EV systému – 29.6.2022 večer bude odpojen, ráno 30.6.2022 doplněn o nové číselníky DF a RoA a opět spuštěn už s novými validačními pravidly
- 👁 žádné přechodové období – jde o přímé přepnutí do systému s novými BRs – hlášení se starými kódy neprojdou validací do EV

👁 Jak se připravit?

- nahradit starý R2 číselník RoA novým, nahrát nový DF číselník - dle EDQM
- provést testování s EMA v testovacím prostředí
- pro správnou implementaci porovnat s *EMA E2BR3 testing files_EDQM_revision*

Povinná implementace lékových forem (DF) a cest podání (RoA)

- EDQM číselníky pro DF a RoA – na webu EDQM <https://standardterms.edqm.eu/>
 - pro vstup nutná registrace, vstup je zdarma
- Změny v číselnících – průběžně** (např. na žádost sponzorů, držitelů), **nebudou avizovány** uživatelům předem (!)



Jak mít číselníky aktuální?

- WebTrader bude mít synchronizaci zabezpečenou ze strany EMA
- EMA SPOR RMS se synchronizací s EDQM – EMA guidance – 11/2021
- EDQM API přes EDQM support service
- Nebo nějak jinak

ICH dokument *USER GUIDE: Use of EDQM terminologies for Dose Forms and Routes of Administration for ICSRs in E2B(R3) message* - revize z 16.5.2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandatory-use-iso-icsr/ich-e2br3-edqm-terminology-dosage-forms-df-routes-administration-roa_en.pdf

Pokyn PhV-4 – nová verze

👁 Verze 8 s platností od 8.4.2022

👁 v CZ i EN verzi

Změny v této verzi pokynu:

- 👁 ruší povinnost předkládání kontaktů o osobě odpovědné za odesílání hlášení nežádoucích účinků na oddělení farmakovigilance SÚKL,
- 👁 upravují informace o lokálních požadavcích na hlášení vytvořená z literatury,
- 👁 po 30.6.2022 další verze PhV-4 – očištění od zmínek o E2B(R2) formátu.

Pokyn PhV-4 – nová verze

Zrušení povinnosti mít osobu odpovědnou za odesílání hlášení nežádoucích účinků a její kontakty oznámit oddělení farmakovigilance SÚKL



Nahrazena kontaktní osobou pro otázky farmakovigilance (dle nové verze pokynu PhV-6)

👁 je povinná pro všechny držitele registrace LP v CZ

👁 její kontakty se hlásí oddělení FV SÚKL

👁 zabezpečuje komunikaci mezi MAH a SÚKLelem – i v oblastech:

- kvalita dat v hlášeních
- žádosti o FU ze strany SÚKL
- případné technické problémy



Pokyn PhV-4 – nová verze

Lokální požadavky pro hlášení z CZ vytvořená z literatury - kapitola 4.1. Case narrative v národním jazyce



Změna pro literární hlášení:

- ☞ Není potřeba vyplnit pole *Case Summary and Reporter's Comments* textem v jazyce hlásitele (CZ), pokud jím je literární článek
- ☞ povinnost ale platí pro pole Reakce v jazyce hlásitele (*Reaction/Event as reported by the Primary Source in Native Language*) – zde vyplnit textem v CZ (verbatim text hlásitele) – tedy vybrat relevantní část textu článku popisující NÚ

Změna v nahlášení duplicitních ICSRs do EV

Nový postup pro nahlášení detekovaných duplicitních hlášení

 **NE mailem** na (již zrušený) e-mail



Nový způsob - rychlejší:

 nahlášení do EV přes EMA Service desk

<https://servicedesk.ema.europa.eu/jira/servicedesk/customer/portal/103/create/582>

 převzato duplicate management teamem nejpozději další pracovní den

 odpověď oznamovateli další den

Revize dokumentu E2D(R1) – základní definice FV

🕒 První revize *ICH* dokumentu obsahujícího základní FV definice po 19 (!) letech:

Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.

🕒 Návrh k veřejnému připomínkování otevřen.

🕒 Nové definice pro systémy organizovaného sběru dat (OSDC), pro ICT z pohledu FV (zatím chybí očekávané definice PSP a MRP).

🕒 Doplněny definice pro hlášení v souvislosti s Off-label use, Lack of efficacy, Use in pregnancy/lactation a všechny speciální situace známé y GVP M VI – overdose, misuse, abuse...

🕒 (Výrazné) doplnění pro část k literárním hlášením:

- definice „dne nula“,
- kontrola pre-existence případu před vložením literárního hlášení do databáze držitele,
- FU jedině v případě nových informací od primárního zdroje hlášení (ne vlastní hodnocení nebo zpracování popsaného jinak),
- NE hlášením z FV výstupů regulačních autorit (např. Zpravodaj NÚ SÚKL).

Revize dokumentu E2D(R1) – základní definice FV

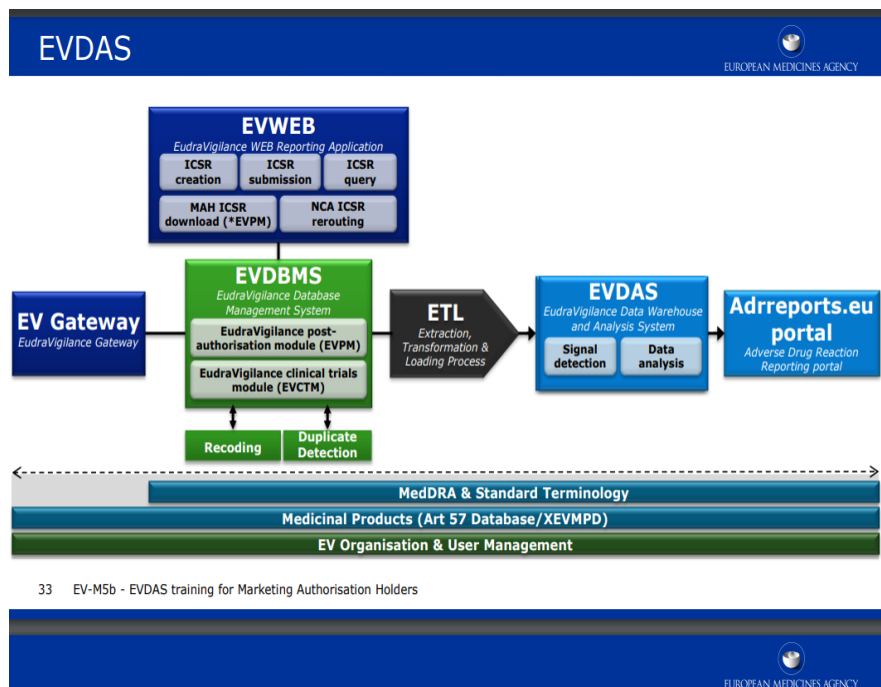
část Sources doplněna o *Information and Communications technology*, kde

- 👁 jasný popis a rozlišení ICT, které MAH vlastní/kontroluje
- 👁 algoritmus procesu pro screening FV dat držitelem v oblasti ICT
- 👁 algoritmus procesu pro zpracování dat v oblasti ODCS držitelem
- 👁 jak procesy nastavit/evidovat (safety data management plan for ICT activities) – v plánu definován rozsah sledování – které aplikace - stránky, které pojmy, jaký výstup
- 👁 hlášení nalezena tímto postupem – zvláštní (nový) report type
- 👁 Objasnění (?) pojmu „identifikovatelný hlásitel“ pro hlášení z ICT:

In relation to case reports from ICT sources e.g. social media platforms, identifiability of the reporter/patient refers to the existence of a real person, i.e., where permissible and feasible attempts can be made to verify that the patient and the reporter exist.



EVDAS pro MAH – kde najít informace



33 EV-M5b - EVDAS training for Marketing Authorisation Holders

- součást systému EudraVigilance
- obecné informace na webu EMA v části EudraVigilance system overview

- Nástroj pro
 - analýzu FV dat z hlášení NÚ
 - detekci FV signálů

- Výstupy:
 - electronic reaction monitoring reports (eRMRs) – s využitím statistických metod (ROR);
 - výpisy ICSR dle vybraných parametrů;
 - ICSR formuláře – s mírou detailu dle povoleného přístupu

EVDAS pro MAH – kde najít informace

Tréninkový modul **EV-M5b - EVDAS training for Marketing Authorisation Holders**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-evdas-training-marketing-authorisation-holders-training-module-ev-m5b_en.pdf

👁 na webu EMA

👁 i na YouTube

👁 obsahuje i reference na legislativu a GVP M IX (Signal Detection)

👁 způsob přihlášení do systému

👁 standardní práci MAH s FV daty přes tuto aplikaci

Rozsah používání EVDAS – sledování FV dat je dán portfoliem MAH



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