



HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ LP – SPECIÁLNÍ SITUACE

Ing. Kristína Vavrušková
SÚKL

Obsah prezentace

- 👁 Hlášení NÚ LP ze studií (PASS, PSP, KH) –
problematické oblasti těchto hlášení
- 👁 Střípky k hlášením NÚ LP – důležitá sdělení od nás k
Vám
- 👁 Střípky z EMA

Definice solicited (vyžádaných) hlášení

- ☞ GVP Module VI v části VI.B.1.2. *Solicited Reports*:
...solicited reports of suspected adverse reactions are those derived from **organised data collection systems**, which include clinical trials, non-interventional studies, registries, post-approval named patient use programmes, other patient support and disease management programmes, surveys of patients or healthcare providers, compassionate use or name patient use, or information gathering on efficacy or patient compliance....
- ☞ Hlášení NÚ jsou **aktivně vyhledávané**

Solicited hlášení – jak správně určit Report Type

☞ Položka A.1.4 Typ hlášení

☞ Dle GVP Module VI – nejsou spontánní

☞ Správné označení je **Report from study** (Ze studie)

☞ **Propojení s položkou A.2.3.3 Observe Study Type**
(Typ studie) – musí být vyplněna – jako Other studies
nebo Individual patient use (NE Clinical Trials –
hlášení z KH se posílají do modulu EVCTM)

Solicited hlášení – vyhodnocení kauzality

👁 GVP Module VI v části VI.B.1.2. *Solicited Reports*:

...solicited reports should be classified as study reports,
and should have an appropriate causality assessment ...

👁 Položka **Causality Assessment** B.4.k.18 je **určující**
pro všechna hlášení ze studií!

Solicited hlášení – vyhodnocení kauzality

- 👁 GVP Module VI v části VI.C.1.2. *Interface with post-authorisation studies*: ...marketing authorisation holders **should have in place a system to collect full and comprehensive case information and to evaluate that information** in order to determine whether the collected adverse events are possibly related to the studied (or supplied) medicinal product...
- 👁 Pokud studie – tak i systém pro vyhodnocení kauzality!

Solicited hlášení – vyhodnocení kauzality

Odpovídající vyhodnocení kauzality???

👁 Navržení systému:

Sběr AEs – vyhodnocení kauzality AE k podávaným LP –
všechno, co odpovídá důvodné (možné) kauzální souvislosti
AE k LP = ICSR

👁 Reasonable possibility : ano, (velmi) pravděpodobně,
pravděpodobně ne = všechno, co není jednoznačným
vyloučením (ze strany reportéra nebo MAHa)

👁 Doporučení omezení volby na: Ano, Nelze vyloučit, Ne

Solicited hlášení – vyhodnocení kauzality

- 👁 Pravidlo pro hlášení z PASS a registrů (GVP Module VI část VI.C.1.2): Only valid ICSRs of adverse reactions, which are suspected to be **related to the studied (or supplied) medicinal product** by the primary source or the receiver of the case, should be reported.
- 👁 **Nehlásit, pokud NÚ nesouvisí s LP, který je předmětem studie**
- 👁 Hlásit při existující kauzalitě se studovaným LP – musí to být vyznačeno v poli pro Causality assessment

Solicited hlášení – vyhodnocení kauzality

Příklad 1:

- ☞ Pacient užívá LP A v rámci studie (PASS).
- ☞ Při viróze užívá i LP B (antipyretikum), který **není** studijní medikací.
- ☞ Hlášeným NÚ je otok rtů a obličeje, který nastal krátce po podání LP B.
- ☞ Reportér vyhodnotí souvislost s LP B jako možnou, vyloučí souvislost s LP A

Nehlásit na SÚKL v rámci studie! HCP má nahlásit jako spontánní hlášení na SÚKL (nebo MAH pro LP B)

Solicited hlášení – vyhodnocení kauzality

Příklad 2:

- 👁 Pacient užívá LP C v rámci studie (PASS).
- 👁 V rámci studie je nahlášena nežádoucí událost (AE) pacienta – pád ze židle, který pak způsobí zlomeninu dolní končetiny a trombózu
- 👁 Reportér vyloučí souvislost pádu ze židle s užíváním LP C a MAH souhlasí

Nehlásit na SÚKL vůbec!

Není zde souvislost s LP.

Solicited hlášení – vyhodnocení kauzality

Příklad 2 – pokračování:

- ☞ Nehlásit pád ze židle (nesouvisí s LP C)
- ☞ Nehlásit zlomeninu (je komplikací pádu, ne léčby LP C)
- ☞ Nehlásit trombózu ((pokud) je komplikací zlomeniny, ne léčby LP C)

Solicited hlášení – kam s nimi

- ☞ Přehled v GVP Module VI část VI.C.6.2.3.7. *Reports originating from organised data collection systems and other systems*
- ☞ Jako **hlášení Report from Study (A.1.4.)** a s upřesněním Other studies nebo Individual patient use (A.2.3.3) – pokud je zde podezření na souvislost s LP studie – kauzalita by měla být zapsána v poli B.4.k.18

Solicited hlášení – kam s nimi

- ☞ Pokud hlášení od reportéra pro zadavatele studie nemá stanovenou kauzalitu (nikdo se na ní hlásitele neptá) – nutné **udělat nejdříve FU a zjistit, jak hlásitel hodnotí kauzalitu LP k NÚ**
- ☞ Neodesílat hlášení ze studií s kauzalitou Not Reported pro LP ve studijní medikaci (po které by následoval FU s tím, že je kauzalita (případně) vyloučena)
- ☞ NÚ označené jako Not Related jsou také ve výpisech Signal Detection z EVDAS

Solicited hlášení – kam s nimi

Pokud jediným podezřelým z NÚ je LP, který není studijní medikací v rámci studie a je zároveň vyloučena interakce s LP ve studii :

- 👁 Hlášení **nesouvisí se studií** => je odesláno lékařem (HCP) přímo na SÚKL (ZoL) nebo MAH tohoto přípravku – ne však oběma (prevence duplikátů)
- 👁 Hlášení je **spontánní** (Spontaneous v A.1.4)
- 👁 Pokud nejste MAH => informovat HCP ve studii co dělat

Solicited hlášení – kam s nimi

Pokud je více podezřelých LP a alespoň jeden z nich patří do studijní medikace a souvisí s alespoň jedním popsaným NÚ – je v režimu hlášení ze studie:

- 👁 hlásí zadavatel studie
- 👁 report type: Ze studie
- 👁 musí být určen Observe study type
- 👁 musí mít kauzalitu related (k LP v rámci studie)
alespoň pro jeden NÚ

Solicited hlášení – z patientských programů

- Podle GVP Module VI část VI.C.1.2.2. *Compassionate use, named patient use* mohou být hlášení z těchto programů:
- Solicited (Ze studie) – pokud jsou v rámci programů aktivně zjišťovány NÚ (od zadavatele, v rámci požadovaných dotazníků)
- Spontánní – pokud NÚ nejsou v rámci programů aktivně zjišťovány, hlásitel spontánně hlásí (na SÚKL, MAH)

Solicited hlášení – z patientských programů

👁 Pacientská nebo od HCPs?

👁 Pokud jsou informace získávány a sbírány lékaři nebo zdravotnickými pracovníky v rámci dotazníků nebo na telefonních linkách, hlášení jsou považována za **pacientská**. Zdravotnický pracovník, který informaci takto získal, není ošetřujícím lékařem pacienta ani není schopen podat další informace o okolnostech nahlášené nežádoucí reakce v případě nutného follow-up (FU) k hlášení.

Hlášení z klinických hodnocení – do EVPM

- 👁 Hlášení pocházející z KH se hlásí do EVPM v případě, že **jediným podezřelým LP, který souvisí s pozorovaným NÚ, je LP podaný pacientovi mimo protokol studie**, t.j. jde o non IMP (Directive 2001/83/EC)
- 👁 Hlášení podává HCP přímo na SÚKL nebo MAH jako **spontánní hlášení** (nejde tedy o hlášení z klinické ani jiné studie)

Hlášení z klinických hodnocení – do EVPM

- ☞ Pokud je v hlášení více podezřelých LP a alespoň jeden z nich patří do studijní medikace KH a souvisí s alespoň jedním popsáním NÚ – je v režimu hlášení ze studie v rámci KH (Directive 2001/20/EC):
- ☞ Hlásí se do EVCTM podle pravidel a požadavků pro hlášení z KH (povinné položky: causality assessment, musí být alespoň jedno hodnocení jako Related, Eudra CT číslo studie, účinné látky pro podezřelý LP...)

Střípky k hlášením NÚ LP

- 👁 Spontánní hlášení ze SÚKL - změna kauzality v hlášeních ze strany MAH
- 👁 Správně zapsané FU informace do hlášení
- 👁 Hlášení na LP biologického původu – přesný název a číslo šarže
- 👁 Literární hlášení

Střípky k hlášením NÚ LP – změna kauzality

- ☞ Hlášení ze SÚKL (CZ-CZSUKL-....) – hlášení **spontánní** od pacientů nebo HCPs – s **předpokládanou/danou kauzalitou** (dle GVP Module VI část VI.A.2.1.1. *Causality*)
- ☞ **Neměnit kauzalitu danou reportérem na Not Reported** - při FU k těmto hlášením (od MAH na SÚKL)
- ☞ Kauzalita reportéra je ve všech hlášeních SÚKL daná jako **Related**

Střípky k hlášením NÚ LP – zapsání FU k hlášení

Jak zpracovat FU informace do hlášení:

- Nově získaná informace má být jasně rozpoznatelná v Case narrative – viz GVP Module VI část VI.C.6.2.2.7. *Follow-up information*
- Není možný přepis (úprava) původního textu v Case narrative
- Všechno, co se mění, má být v samostatném odstavci Case narrative pod původním nezměněným textem
- FU info zadána strukturovaně v položkách hlášení

Střípky k hlášením NÚ LP – biologické LP

- 👁 LP biologického původů – více sledované podle EU PHV legislativy (2012) a ZoL
- 👁 Požadavek na jednoznačnou identifikaci podezřelého LP biologického původu: **název LP** a **číslo šarže**
- 👁 Pokud není toto známo – pokus o FU u hlásitele – pokud není informace k dispozici – zapsat i to do hlášení (*Byl učiněn pokus o zjištění šarže LP, hlásiteli není známa*)

Střípky k hlášením NÚ LP – hlášení z literatury

- 👁 K hlášení z literatury - do 2 dní poslat literární článek!
podle GVP Module VI část VI. App2.10
- 👁 Předložení e-mailem se standard. předmětem emailu
‘Lit.článek k hlášení’ a názvem souboru
odpovídajícím číslu literárního hlášení na
farmakovigilance@sukl.cz
- 👁 Hlášení vzešlá z jednoho článku – vzájemně
propojena v položce A.1.12 (Linked report number)

Střípky z EMA – ISO ICSR ve formátu R3

- 👁 **2.7.2016** – každý uživatel EV má být schopen přijmout hlášení v novém elektronickém formátu ISO ICH E2B **R3**
- 👁 EMA poskytne softwarový nástroj pro převod R3->R2 v přechodném období
- 👁 Datum této změny nemusí být shodný s datem plného provozu EV databáze a platnosti EU legislativy v nepřechodném období

Střípky z EMA – EMA literature monitoring

- 5.6.2014 – 27.7. 2014: je zveřejněn dokument Draft Guide for EMA Literature Monitoring k veřejným připomínkám na stránkách EMA
- EMA bude nejen monitorovat vybranou literaturu, ale i vytvářet a vkládat do EV db nalezená ICSRs
- EMA: probíhá výběrové řízení pro poskytovatele této služby pro EMA s konečným výsledkem v říjnu 2014, všichni partneři EV budou informováni dopisem

Střípky z EMA – EMA literature monitoring

- ☞ Listopad - prosinec 2014: pilotní provoz, bude monitorováno 20 vybraných účinných látek a dalších 50 účinných látek z tzv. herbal list
- ☞ Konec ledna 2015 – zpracování všech připomínek z pilotního fáze a plný provoz této služby



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