

**ELEKTRONICKÉ
ZASIELANIE HLÁSENÍ (ICSR)
Z HL'ADISKA KVALITY ÚDAJOV**

Kamenská R.
ŠÚKL

Tematický kurz SARAP: Farmakovigilancia
Bratislava, 5.6.2015

- Obsah
- Kvalita obsahu ICSR - odchýlky od pravidiel
- Follow-up a duplikáty
- Hlásenia z neintervenčných štúdií, z podporných patientskych programov a pri súcitnom použití
- Hlásenia z literárnych zdrojov
- Náhradný plán pri zlyhaní prenosu
- Ďalší vývoj a perspektíva

- Nová farmakovigilančné legislatíva – podpora hlásení NÚL
- Eudravigilance → **6,5%** zvýšenie hlásení ADR
 - EMA 2014 annual report, 30/04/2015 Progress in science, medicines, health
- SR → mierne stúpajúci trend v počte hlásení
 - pomer závažné/nezávažné v prospech ↑ závažných
- *Centrálne úloha EMA:*
- **Eudravigilancia** – centrálna databanka
- **EVDWH** – úložisko (ICSR, organ., produkty, MedDRA)
- **EVDAS** – analytický nástroj EMA a MS na **detekciu signálov => dôležitosť kvality údajov**

EUDRAVIGILANCE

celkom

- 8.5 mil ICSRs
- 5.6 mil prípadov
- >1,000 organizácií posielajúcich ICSRs do EV
- 520,000 liekov

rok 2014

- 90,000 ICSRs/mesiac
- 1.35 mil gateway transakcií/mesiac

- **Kvalita obsahu ICSR – nesúlady s pravidlami a predpismi**
 - *technické „business rules“ (BR) – kontrola po technickej stránke, generovanie warningových, chybových reportov a odmietnutie pokiaľ nie sú v súlade s BR*
 - *Pravidlá – pre tvorbu hlásení a správne vyplňanie (ICH E2B, GVP VI) – nie vždy sa dajú filtrovať a odmietnuť*
 - *ICSR - štruktúrovaná časť*
 - *textový popis prípadu (case narrative)*

Kvalita obsahu ICSR – nesúlady s pravidlami a predpismi

➤ posielat' len prípady zo SR

(17 October 2013 EMA/321386/2012 Rev. 8 Patient Health Protection Reporting requirements of Individual Case Safety Reports (ICSRs) applicable to marketing authorisation holders during the interim period) (CZ, PL, US, AU, FI a iné - nie)

➤ Správne zadávanie typu hlásenia (A.1.4) spontánne, zo štúdie

➤ Solicited (vyžiadané) GVP Modul VI, revízia 1. Postregistračné neintervenčné štúdie, registre, súcitné použitie

Neintervenčné štúdie, patientske registre, pri súcitnom použití – všeobecný princíp

- NÚL sú aktívne vyhľadávané na sledovaný liek – ide o vyžiadané hlásenia, z organizovaných zberov údajov,
 - → hlásenie zo štúdie (A.1.4), cross referencia (A.2.3.3)
other studies, Individual patient use
- Ak NÚL nie sú aktívne vyhľadávané (podľa protokolu)
 - → reportujú sa ako spontánne
 - ako súčasť priebežnej správy a aj záverečnej správy zo štúdie, PSUR
- neintervenčné štúdie – design založený na údajoch použitých sekundárne (analýzy elektronických zdravotných záznamov, metaanalýzy, a pod).
 - → nehlásia sa

Valídne hlásenie

- » Vysoká kvalita informácií ku každému prípadu (čo najúplnejšie už pri získaní prvotných informácií)
- » Kauzalita - zasielajú sa reakcie a nie udalosti – t.j. až po získaní dostatočných informácií o prípade a posúdení možného kauzálneho stavu
- » Ak kauzálna asociácia nie je potvrdená – neposielajú sa
- » Vyhnúť sa prípadom s vágnym hodnotením kauzality
- » Vyhnúť sa prípadom, kde sú len následky známe ale nie nežiaduce reakcie (napr. hospitalizácia, chirurgický výkon)

Ďalšie nedostatky zadávania údajov v ICSR

➤ označenie lieku (B.4.k.2.1)

- býva vyplnené názvom liečiva (aj keď je známy liek)
- alebo nekorektný názov lieku (brand name),
- ak nie je známy názov, nechať prázdne pole a vyplniť len liečivo (B.4.k.2.2),
- liečivo vyplňať korektne nie farmakologická/terapeutická skupina (bifosfonáty, steroidy, a pod.)
- ! liečivo nezodpovedajúce lieku

➤ nežiaduca reakcia (B.2.i.1.)

- predávkovanie, použitie off-label, medikačné chyby bez nežiaduceho účinku, expozícia lieku počas tehotenstva bez akejkoľvek neobvyklej konzekvencie pre matku alebo dieťa – neposiela sa, ak to nie je podmienka (napr. RMP, ...)

➤ Vypĺňanie testových polí (veľmi často vyskytujúci sa nesúlady)

- Názov testu (B3.1.c) CRP USG,biops.
- Výsledky testu (B3.1.d) 7 normal
- Jednotky (B3.1.e) chýba odp.unitless
- dochádza k zámene týchto polí, predovšetkým ak nie sú známe jednotky ;
- jednotky(B3.1.e) - odporúčanie vyplniť unknown, unitless, NA
- Ak sú známe aj referenčné hodnoty testov → vyplniť

- Nezhoda v údajoch medzi štruktúrovanou časťou reportu a textovým popisom v popise prípadu (case narrative) v častiach:
 - relevantná anamnéza (B.1.7)
 - relevantná lieková anamnéza (B.1.8)
 - konkomitantné lieky (B.4.k.1)
 - dôsledok/výsledný stav ADR (B.2.i.8)
- Vždy treba dať údaje aj do štruktúrovanej časti, pokiaľ sú v popise prípadu a naopak
- Detekcia signálov (PRR) => vykonávaná zo štruktúrovanej časti údajov v ICSR

➤ Follow-up

- Dôvod pre follow up – v prípade nových, relevantných informácií
- Vždy jasne uviesť na konci opisnej textovej časti (case narrative) dátum získania nových informácií s výstižným opisom, špecifikovať o aké nové údaje sa jedná a zároveň doplnenie týchto údajov do štruktúrovanej časti ICSR
- Nemeniť predchádzajúci pôvodný text v case narrative ani ho upravovať

➤ Follow-up a duplikáty

- Nepreposielať na ŠÚKL prípady, ktoré boli poslané ŠÚKLom (vo väčšie prípadoch ide o doplnenie vyjadrenia MAH a posúdenie prípadu) → **zdroj duplikátov**
- Follow-up v takýchto prípadoch len ak má držiteľ nové zásadné, medicínske údaje k danému hláseniu (napr. mení sa závažnosť prípadu),

Pozn. Počet duplikátov EV – cca 12%

Samotné databanky držiteľov majú mať nastavené adekvátne kritériá na sledovanie duplikátov; identifikované duplikáty neposielať

- Nedostatky zadávania údajov v ICSR pri vedeckej a medicínskej literatúre
 - MAH – monitorovať literatúru SR s ohľadom na všetky liečivá/lieky podľa portfólia s platnou registráciou
 - ŠÚKL neurčuje zoznam literatúry, výber je záležitosťou držiteľa
 - Výnimky zo sledovania (substancie monitorované Agentúrou, vylúčenie podľa *brand name*, liek nie je na trhu, publikované analýzy liekových agentúr v EU a pod (Modul VI) – cieľ → **vyhnúť sa duplikátom**

- Článok popisujúci agregované ADR k lieku** (jednotlivý pacient nemôže byť jasne spojený k lieku a nežiaducej reakcii) → **nesplňa pravidlá pre ICSR.**
- Nové, významné výsledky o bezpečnosti, získané z takýchto článkov nemajú byť posielané ako ICSR, ale uvedené a diskutované v najbližšie vydanom PSUR

** napr. 10 pacientov užívalo simvastatin alebo atorvastatin a u 1 pacienta vznikla ADR.

U 1 pacienta z 10 došlo k závažnej ADR pri liečbe fluorochinolónmi

- Často je NÚL spomenutý mimochodom – MAH má posúdiť vzťah liek - reakcia, ak ho neudal autor; ak nie je odôvodnený súvis lieku a reakcie, neposiela sa
 - v prípade nejasností MAH → kontaktovať autora článku
- Referenčná literatúra – citácie neuvádzané v štruktúrovanom formáte v časti A.2.2 (ICH-E2B(R2)) podľa Vancouver Convention (“Vancouver style”); *nesprávny sled citácie, citácia neúplná alebo chýba*
- *hlásenia z jedného článku nevyznačené v A.1.12 (Link report)*

Literárne články súvisiace so zaslanými ICSR

- poslať na email: neziaduce.ucinky@sukl.sk
- predmet emailu 'Lit.článok/literatúra k hláseniu' a názov súboru = identifikačné číslo reportu

Technické záležitosti

- aj napriek testovaniu sa vyskytujú problémy
- (oneskorené alebo neoobdržanie ACK, chybné doručenie ACK)
- Neprijatie správy zo ŠÚKL
- technické záležitosti – IT (blsak@sukl.sk)

Technické záležitosti

Náhradný plán pri zlyhaní prenosu

- Poslať informačný list s identifikáciou problému na email:
pharmacovigilance@sukl.sk
- Poslať náhradné hlásenie vo forme CIOMS
(ŠÚKL nespracováva tieto CIOMSy do XML)
- Po vyriešení technického problému - poslať hlásenie E2B
elektronicky (XML)

Je možné postupovať aj podľa EMA pokynov:

<https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/SystemFailureSteps.asp>

Aktualizácia formuláru pre elektronickú výmenu hlásení

Dôležitá pri zmene:

- QPPV, technický manažér, iné kontaktné osoby
- pri zmene ID
- zmene portfólia – prenos farmakovigilančných povinností k lieku na inú osobu

- Formulár dostupný na :

http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov/pokyny?page_id=538

Monitorovanie medicínskej literatúry a zadávanie hlásení do EudraVigilance európskou liekovou agentúrou EMA

- Dokument dostupný na :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/regulation/general/general_content_000633.jsp

- Projekt EMA - monitorovanie 400 skupín liečív z medicínskej literatúry

- Od 1.7.2015 – 50 chemických substancií, všetky – od septembra 2015

- MAH - Adaptácia na tieto zmeny k uvedeným dátumom

Nový formát ICSR

- elektronické reportovanie s zmeniacou sa farmakovigilančnou praxou vyžiadalo nový prístup vyúsťujúci do novej verzie dokumentu :

- ICH E2B(R2) => ICH E2B(R3) nový formát ICSR
 - ICH agreed to use the International Organization for Standardization (ISO) Individual Case Safety Report (ICSR) standard ISO EN 27953-2 to meet the reporting requirements for E2B(R3):
 - EN ISO 27953-2:2011 Health Informatics, Individual case safety reports (ICSRs) in pharmacovigilance — Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR (ISO 27953-2:2011). (Chapter IV of the Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012)

Ďalší vývoj

- Aktualizácia GVP Modulu VI
 1. aktualizácia september 2014
 2. aktualizácia ?
 - podklad - pripomienky terénu a PRAC
 - nová ICH E2B(R3)
 - pripravovaná legislatíva pre klinické skúšanie

- Plná funkčnosť Eudravigilance - ? predpoklad v priebehu 2017

Ďalšie informačné zdroje

- Legislatíva (smernice, nariadenia, zákon)
- ICH usmernenia
- EMA, GVP moduly
- ŠÚKL

Ďakujeme za pozornosť

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26

Tel.: +421 2 50701111(206)

E-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk
pharmacovigilance@sukl.sk