Nová EudraVigilance

PharmDr. Miroslava Gočová
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Konferencia SARAP
25. máj 2018

Prehľad

- Databáza EudraVigilance a jej komponenty
- Nové pravidlá v procese zasielania hlásení
- Prístupová politika pre používateľov
- Zmeny vo formáte E2B(R3)

EudraVigilance

- **EÚ databáza hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov** (NÚL) používaná Európskou agentúrou pre lieky (EMA) a národnými liekovými agentúrami (NCA) na monitorovanie bezpečnosti
  - všetkých registrovaných liekov v EÚ
  - liekov v klinickom skúšaní, ktoré sa vykonáva v EÚ
- dôležitý zdroj informácií – hlásenia NÚL sú základom pre monitorovanie bezpečnosti liekov a farmakovigilančné procedúry (signály, PSURy, referaly...)

- od roku 2002 obsahuje viac ako 12 miliónov hlásení
- jedna z najväčších farmakovigilančných databáz na svete

Zdroj: *2017 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission* publikovaný na stránke EMA 15.3.2018

komponent	úloha
EudraVigilance Gateway	elektronický prenos
Eudra**V**igilance **P**ost-Authorisation **M**odule (EVPM)	zber a zhromažďovanie ICSR *(Individual Case Safety Reports)*
Eudra**V**igilance **C**linical **T**rial **M**odule (EVCTM)	zber a zhromažďovanie SUSAR *(Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions)*
EVWEB	webové rozhranie do EVPM a EVCTM pre registrovaných užívateľov
e**X**tended **E**udra**V**igilance **M**edicinal **P**roduct **D**ictionary (XEVMPD)	slovník liekov a liečiv podľa *Article 57* *(povinnosť MAH aktualizovať údaje up-to-date)*
Eudra**V**igilance **D**ata **W**arehouse and **A**nalysis **S**ystem (EVDAS)	analýzy, detekcia signálov
Portal *adrreports.eu*	výstup na webe – hľadanie a prezeranie dát

EudraVigilance system components

© 2016 European Medicines Agency

Nová EudraVigilance (EV)

- vyplynula z nových požiadaviek daných legislatívou novely zákona č. 244/ 2012 Z. z., ktorým sa mení a dopĺňa zákon č. 362/2011 Z. z. o liekoch a ZP (*Smernica EP a Rady č. 2010/84/EÚ a Nariadenie EP a Rady č. 1235/2010*)

- platí od 22. novembra 2017
- cieľ:
  - zjednodušenie systému hlásenia NÚL do EV
  - zlepšenie nástrojov na detekciu signálov a na analýzu týchto údajov
  - zlepšenie kvality a úplnosti údajov
  - nastavenie prístupov do EV pre držiteľov (MAH)
  - používanie medzinárodných štandardov pre formát hlásení NÚL (ISO/ ICH ICSR (**R2**) a (**R3**) formát)

Nová EudraVigilance (EV)

- zjednodušenie systému hlásenia NÚL do EV
  - týka sa EMA, NCA, MAH, CT sponzor
  - **centralizovaný reporting** – všetky hlásenia sa zasielajú **len do EV**
    - MAH neposiela hlásenia NCA
    - NCA neposiela hlásenia MAH, nepreposiela hlásenia od MAH do EV
    - NCA neposiela hlásenia do WHO
    - nie je potrebné zasielať vyplnený *formulár pre detailné údaje držiteľa/ sponzora pre elektronické hlásenie ICSRs*
    - literárne články sa viac neposielajú e-mailom NCA
  - hlásenia závažné (do 15 dní) i nezávažné (do 90 dní)
  - tzv. *re-routing* – automatické preposielanie hlásení z EV do WHO a NCA

Schéma zasielania hlásení NÚL platná **do 22.11.2017**

Schéma zasielania hlásení NÚL platná **od 22.11.2017**

Schéma zasielania hlásení NÚL platná **od 22.11.2017**

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EudraVigilance high level plan

Changes to legislation of:
- Post-authorisation
- Clinical trials

Results in changes to:
- EudraVigilance system
- Reporting of ICSRs and SUSARs

Change Management Plan to detail **IT & business changes** which affect EMA, NCAs, MAHs and Clinical Trials Sponsors

Stakeholders to develop individual internal detailed plans to manage the changes.

High level plan of changes

2017				2018	Post ISO IDMP Implementation
6-17 February 2017 EudraVigilance Audit	**26 June 2017** New EudraVigilance TEST environment (XCOMP) released	**4 October 2017** EV/EVDAS system go live plan	**22 November 2017** **New EV system launched** EV start accepting R3 format messages Implement ICSR routing changes Implement EV Access Policy Implement new EVDAS/eRMR functionalities	**Q1 2018** post go-live maintenance release	EV stop accepting R2 format messages

22 May 2017
Announcement of successful EudraVigilance Audit

*6 months post **announcement** of successful audit*

© European Medicines Agency 2017

Nová EudraVigilance (EV)

- žiadosť o **následné doplnenie k hláseniu** (*follow-up*)

- len v opodstatnených prípadoch uvedených v *GVP Mod. VI. rev. 2.*:
  - dôležité dodatočné informácie sú potrebné na hodnotenie prípadov alebo ich zosúladenie
  - je potrebné objasniť nekonzistentné údaje
  - je potrebné získať ďalšie informácie v súvislosti s validáciou signálu, vyhodnotením bezpečnostného problému, hodnotením PSUR alebo v RMP

- e-mailom na adresu neziaduce.ucinky@sukl.sk s uvedením ID hlásenia a jednotlivými otázkami

Prístupová politika EV (*EudraVigilance Access Policy*)

- prístup je definovaný na základe záujmov a potrieb zainteresovaných strán (*Stakeholder Group*) vyplývajúci z dodržiavania **právnych predpisov EÚ** a **predpisov o ochrane osobných údajov**

- definuje
  - **6 skupín užívateľov**, ktorí majú prístup do vybraných komponentov EV (*Stakeholder Group I – VI*)
  - **5 úrovní prístupu** (Level 1, 2A-C, 3) na základe množstva údajov z hlásení, ktoré sú im k dispozícii

- referencie:

  European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance Access Policy)

Skupina	Zahrňuje
Stakeholder Group I	NCA, EC, EMA
Stakeholder Group II	zdravotnícki pracovníci, verejnosť
Stakeholder Group III	MAH
Stakeholder Group IV	akadémia
Stakeholder Group V	WHO – Uppsala Monitoring Centre
Stakeholder Group VI	NCA tretích krajín

Úroveň prístupu	Opis **(1 < 2C < 2A < 2B < 3)**
Level 1	verejné údaje z hlásení
Level 2A	rozšírené údaje z hlásení
Level 2B	rozšírené údaje z hlásení vrátane opisu prípadu
Level 2C	rozšírené údaje z hlásení
Level 3	všetky údaje z hlásení

Prístupová politika EV – podľa skupiny

Skupina	Zahrňuje	Úroveň prístupu
I	NCA, EC, EMA	Level 3
II	zdravotnícki pracovníci, verejnosť	Level 1
III	MAH	Level 1, 2A, 2B, 3
IV	akadémia	Level 1, 2A
V	WHO – Uppsala Monitoring Centre	Level 1, 2C
VI	NCA tretích krajín	Level 1, 2C

Prístupová politika EV – podľa prístupu

Úroveň prístupu	Opis (1 < 2C < 2A < 2B < 3)	Skupina
Level 1	verejné údaje z hlásení	II, III, IV, V, VI
Level 2A	rozšírené údaje z hlásení	III, IV
Level 2B	rozšírené údaje z hlásení vrátane opisu prípadu	III
Level 2C	rozšírené údaje z hlásení	V, VI
Level 3	všetky údaje z hlásení	I, III

Table 3. Overview of number of ICH E2B(R3) ICSR data elements accessible by stakeholder group (excl. batch wrapper and message header)

ICH E2B(R3) ICSR Implementation Guide ICSR sections	Total	Stakeholder Group I	Stakeholder Group II-VI	Stakeholder Group III & IV	Stakeholder Group III	Stakeholder Group III	Stakeholder Group V & VI
		Level 3	Level 1	Level 2A	Level 2B	Level 3*	Level 2C
C.1 Identification of the case safety report	**20**	20	3	18	18	20	16
C.2.r Primary source(s) of information	**15**	15	4	4	4	15	4
C.3 Information on sender of case safety information	**16**	16	3	3	3	16	3
C.4.r Literature reference(s)	**2**	2	1	1	1	2	1
C.5 Study identification	**6**	6	4	5	5	6	5
D. Patient characteristics	**96**	96	4	87	87	96	16
E.i Reaction(s)/event(s)	**21**	21	11	21	21	21	18
F.r Results of tests and procedures relevant to the investigation of the Patient	**13**	13	0	13	13	13	0
G.k Drug(s) information	**76**	76	23	72	72	76	71
H. Narrative case summary and further information	**7**	7	0	4	7	7	0
Grand Total	**272**	**272**	**53**	**228**	**230**	**272**	**134**

Zdroj: *EMA policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance Access Policy)* publikovaný na stránke EMA 16.12.2017

Skupina III – MAH – prístupy

Level 1 a 2A

- EU QPPV
- vymenovaný zástupca
- nominovaní užívatelia – zaregistrovaní v EV

Level 2B

- EU QPPV, vymenovaný zástupca, nominovaní užívatelia
- formálna žiadosť + potvrdenie o mlčanlivosti
- signály, PSURy

Level 3

- plný prístup
- *Medical literature monitoring (MLM)*

Skupina III – MAH – zobrazené údaje

Level 1

- liečivá/ lieky registrované v EEA

prístup k 53 poliam

Level 2A a 2B

- liečivá/ lieky registrované v EEA, pre ktoré je držiteľom

prístup k 228/230 poliam

Level 3

- *MLM reporting* v závislosti od informácií v čl. 57

prístup k 272 poliam

Zmeny vo formáte E2B(R3)

- referencie:
  - ***Guideline on GVP Module VI rev. 2*** *– Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*
  - ***Implementation Guide*** *for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs): E2B(R3) Data Elements and Message Specification*
  - *EU Individual Case Safety Report (ICSR) Implementation Guide*
  - priebežne aktualizovaný dokument ***Questions and Answers*** dostupný na webovej stránke EMA
  - webináre, e-learning, face-to-face tréningy
  - *Aktualizácia pokynov týkajúcich sa zasielania hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov* dostupný na ŠÚKL stránke zo dňa 02.03.2018

Zmeny vo formáte E2B(R3)

- ✓ zmena štruktúry
- ✓ obsahové zmeny
  - odstránenie polí
  - pridanie nových polí
  - zmena povinných/ nepovinných polí
- ✓ funkčné
  - počet znakov jednotlivých polí
  - opakovateľné sekcie
  - zmeny kódov

- zmena procesu:
  - ideálne je zasielať v E2B(R3)
  - zasielať v E2B(R2) je stále možné, avšak
    - MAH musí byť schopný prijať hlásenie v E2B(R3)
    - konverziu v EV z R2 na R3 vykonáva EMA
- pre MAH sa odporúča zmena formátu na E2B(R3):
  - využívať novú štruktúru a zasielať hlásenia podľa aktuálneho *GVP Mod. VI. rev. 2*
  - databáza nemôže strácať informácie z E2B(R3) položiek v hlásení

Zmeny vo formáte E2B(R3)

Zdroj: *EMA policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance Access Policy)* publikovaný na stránke EMA 16.12.2017

Zmeny vo formáte E2B(R3)

1. pripájanie **príloh** *(Attachments)* – vo formáte jpeg, PDF, DICOM, txt
   - priložené dokumenty (C.1.6.1.r.2) – správy z hospitalizácie, obrázky...
   - literárny článok (C.4.r.2) – **originálny článok,** kópia prekladu (ak je k dispozícii)
   - v prípade *linked report* sa pripája článok len do prvého hlásenia

2. používanie **lokálneho jazyka** v časti reakcia a opis prípadu

   Reaction/Event as Reported by the Primary Source in Native Language (E.i.1.1a)

   Case Summary and Reportes´s Comments in Native Language (H.5.r)

   - MAH – **angličtina** + reakcia/ opis prípadu v SK jazyku (ak je k dispozícii)

Zmeny vo formáte E2B(R3)

3. zhodnotenie **kauzality** *(Causality Assessment* G.k.9.i*)*
   - povinné (*mandatory*) u **SUSAR** – aspoň 1 metóda hodnotenia, zvlášť pre každú reakciu/ udalosť metódou binárneho rozhodovania (*related/ not related*)
   - voliteľné (*optional*) u **hlásení NÚL**

4. pridanie **charakteristiky lieku** (*Characterisation of Drug Role* G.k.1)
   - okrem *Suspect, Interacting, Concomitant* pridané *Drug not Administered*
   - použitie:
     - v špecifických prípadoch SUSAR
     - *medication error* - v prípade, že liek nebol podaný, ale predpísaný

Zmeny vo formáte E2B(R3)

5. **číslo šarže** (*Batch/ Lot Number* G.k.4.r.7)
   - povinné pre podozrivý a interagujúci **(biologický) liek**
   - možnosť použiť *nullFlavor*

6. používanie ***nullFlavor (príznaky)*** v špecifických poliach
   - na anonymizovanie údajov – priezvisko odosielateľa **MSK**
   - dôvod prázdneho (povinného) poľa – číslo šarže **UNK, ASKU**

NI	*No Information*	**ASKU**	*Asked but Unknown*
MSK	*Masked*	**NASK**	*Not Asked*
UNK	*Unknown*	**NINF**	*Negative Infinity*
NA	*Not applicable*	**PINF**	*Positive Infinity*

Zmeny vo formáte E2B(R3)

7. **DOI** (**D**igital **O**bject **I**dentifier) v literárnej citácií (*Literature reference* C.4.r.1) vo 'Vancouver style'

8. presun informácií z úrovne hlásenia **na úroveň reakcie**
   - závažnosť *(Seriousness criteria* E.i.3.2*)*
   - krajina výskytu reakcie *(Country of occurrence* E.i.9*)*
   - medicínske potvrdenie *(Medical confirmation by HCP* E.i.8*)*

9. **doplnenie/ úprava** *(Amendment* C.1.11*)*
   - len malé zmeny, preklepy, korekcie
   - nejedná sa o *follow-up !*

Zmeny vo formáte E2B(R3)

10. pridané polia/ kódy

- *patient age group – foetus*
- *additional drug information – conuterfeit, overdose, misuse, abuse, medication error, occupational exposure, off label use...*
- *device component*
- *family history* – dedičné ochorenia
- *free text* – polia ako bolo hlásené (indikácia, príčina úmrtia...)
- výsledky testov – opis, hodnota, neštruktúrne dáta

11. zmena polí

- povinné vs. nepovinné
- dávkovanie lieku – odstránená *separátna dávka*
- *rechallenge* – rozšírenie možností

'Take home message'

- zabezpečenie systému farmakovigilancie podľa aktuálnych požiadaviek

- implementovanie zmien formátu E2B(R2) na E2B(R3), prípadne konverzia medzi jednotlivými formátmi

čo najrýchlejší prechod na formát E2B(R3)

Ďakujem za pozornosť.

miroslava.gocova@sukl.sk

Použité skratky

EV	EudraVigilance
EEA	European Economic Area
EC	European Commission
CT	Clinical Trial
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICSR	Individual Case Safety Reports
ISO	International Organization for Standardization
MAH	Marketing authorisation holder
MLM	Medical literature monitoring
NCA	National competent authority
PSUR	Periodic safety update reports
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions