

Off-label použitie lieku a chyby v liečbe (medication error) z pohľadu NÚL

Mgr. Linda Mihálová

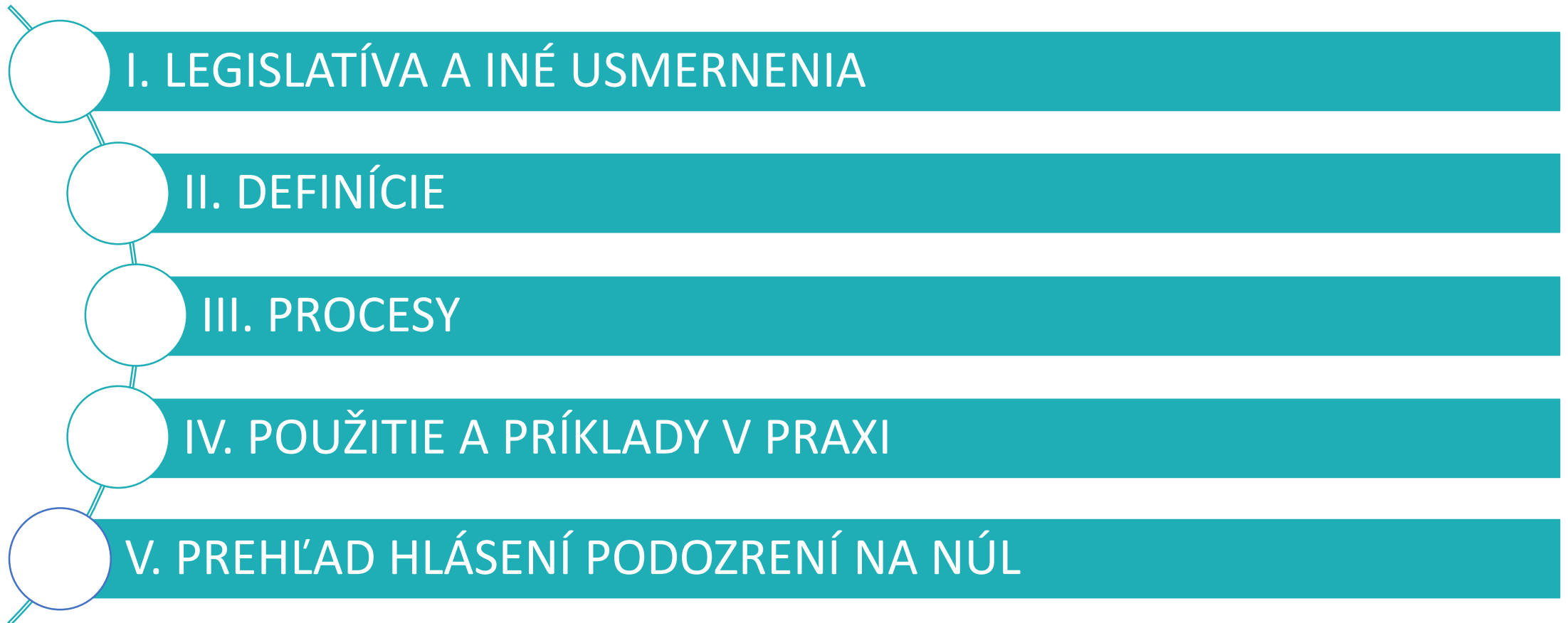
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

linda.mihalova@sukl.sk / +421 2 507 01 207

SARAP, 11. október 2022



Obsah



- I. LEGISLATÍVA A INÉ USMERNENIA
- II. DEFINÍCIE
- III. PROCESY
- IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI
- V. PREHĽAD HLÁSENÍ PODOZRENÍ NA NÚL

I. LEGISLATÍVA A INÉ USMERNENIA

- **§ 68b, Zákona č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov - *Zaznamenávanie a oznamovanie podozrení na nežiaduce účinky***
- Smernica európskeho parlamentu a Rady č. 2010/84/EÚ (smernica 2001/83/ES)
- Nariadenie európskeho parlamentu a Rady č. 1235/2010 (nariadenie (ES) č. 726/2004)
- Vykonávacie nariadenie komisie (EÚ) č. 520/2012
- *Držiteľ registrácie humánneho lieku je povinný vykonávať činnosti súvisiace s dohľadom nad bezpečnosťou humánnych liekov v súlade s modulmi správnej farmakovigilančnej praxe (§ 68 ods. 15 písm. e) Zákona č. 362/2011 Z. z.).*

I. LEGISLATÍVA A INÉ USMERNENIA

Moduly správnej farmakovigilančnej praxe

- GVP Module V – Risk management systems (Rev. 2)
- GVP Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 2)
- GVP Module VII – Periodic safety update report (Rev. 1)

Iné usmernenia a odporúčania

- Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors
- Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors
- Reflection paper on collecting and reporting information on off-label use in pharmacovigilance
- Špecifické usmernenia ICH (International Conference on Harmonisation) (R3)
- ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users: MedDRA® Term Selection (MTS) and MedDRA® Data Retrieval and Presentation (DRP): Points to Consider (PTC) documents
- MedDRA dokumenty: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>

II. DEFINÍCIE

Medication Error – Chyba v liečbe

Neúmyselné zlyhanie (chyba) v procese liečby, ktoré vedie alebo má potenciál viesť k poškodeniu pacienta.

(„A medication error is an unintended failure in the drug treatment process that leads to, or has the potential to lead to, harm to the patient.“)

preskripcia

nesprávny výber liečiva pre pacienta, dávky, množstva lieku, indikácie pre použitie alebo kontraindikácie lieku, pre pacienta nevhodného veku

príprava a uchovávanie

nesprávne riedenie lieku, uchovávanie lieku

výdaj

expedícia nesprávneho lieku (dva lieky majú veľmi podobné názvy), výdaj nesprávnej dávky / liečiva / lieku pre nevhodného pacienta

podanie / aplikácia

podanie lieku v nesprávnej dávke a v nesprávnom čase, nesprávna technika podania lieku, podanie exspirovaného lieku

monitoring výsledku liečby

nedodržanie odporúčaní pre kontrolné biochemické vyšetrenia pri konkrétnej farmakoterapii

II. DEFINÍCIE

Off-label use – použitie lieku mimo schválenú registráciu

Úmyselné použitie lieku za medicínskym účelom, ktoré nie je v súlade so schválenými informáciami o lieku.

(“...relates to situations where the medicinal product is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the authorised product information.”)

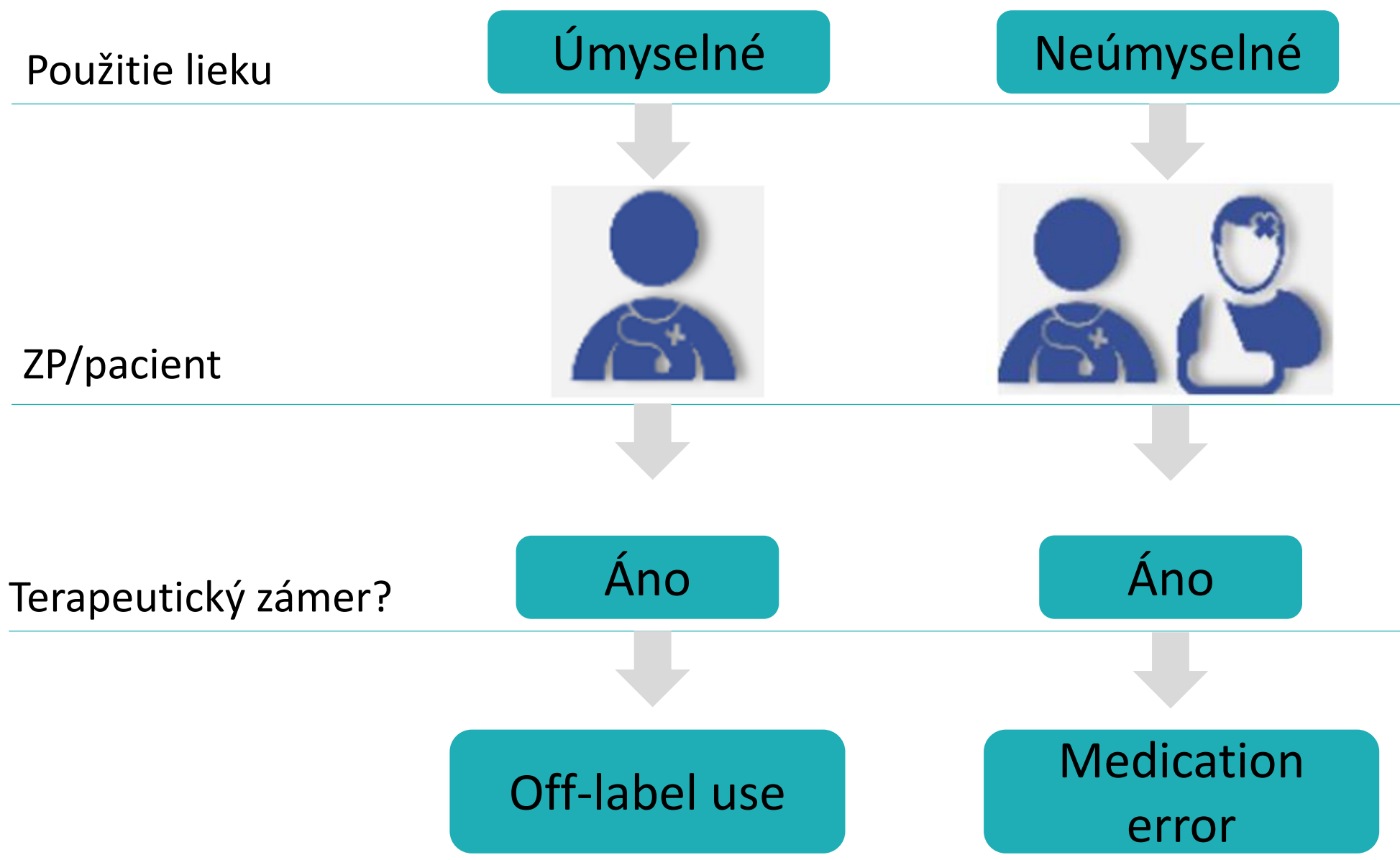
indikácia

skupina pacientov

cesta/metóda podania

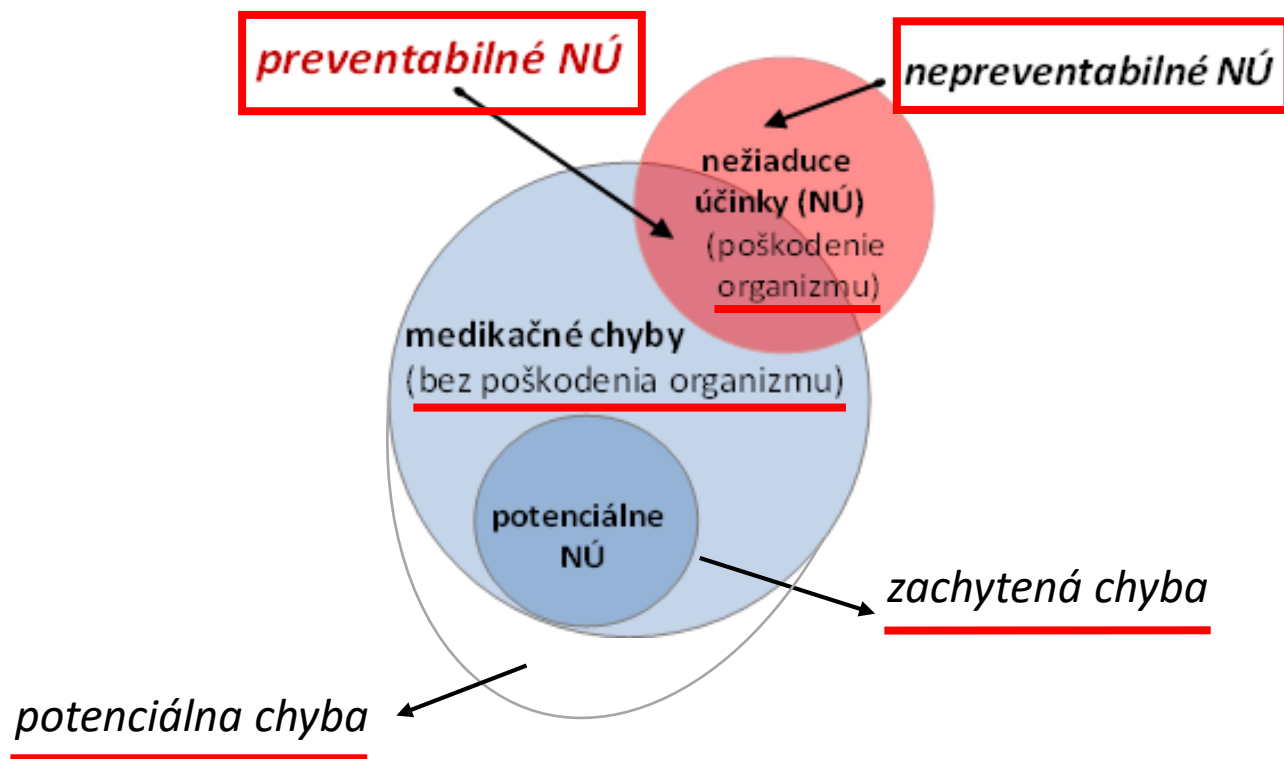
dávkovanie

Referenčný rámec: aktuálne platný SmPC (v krajine, v ktorej sa používa)



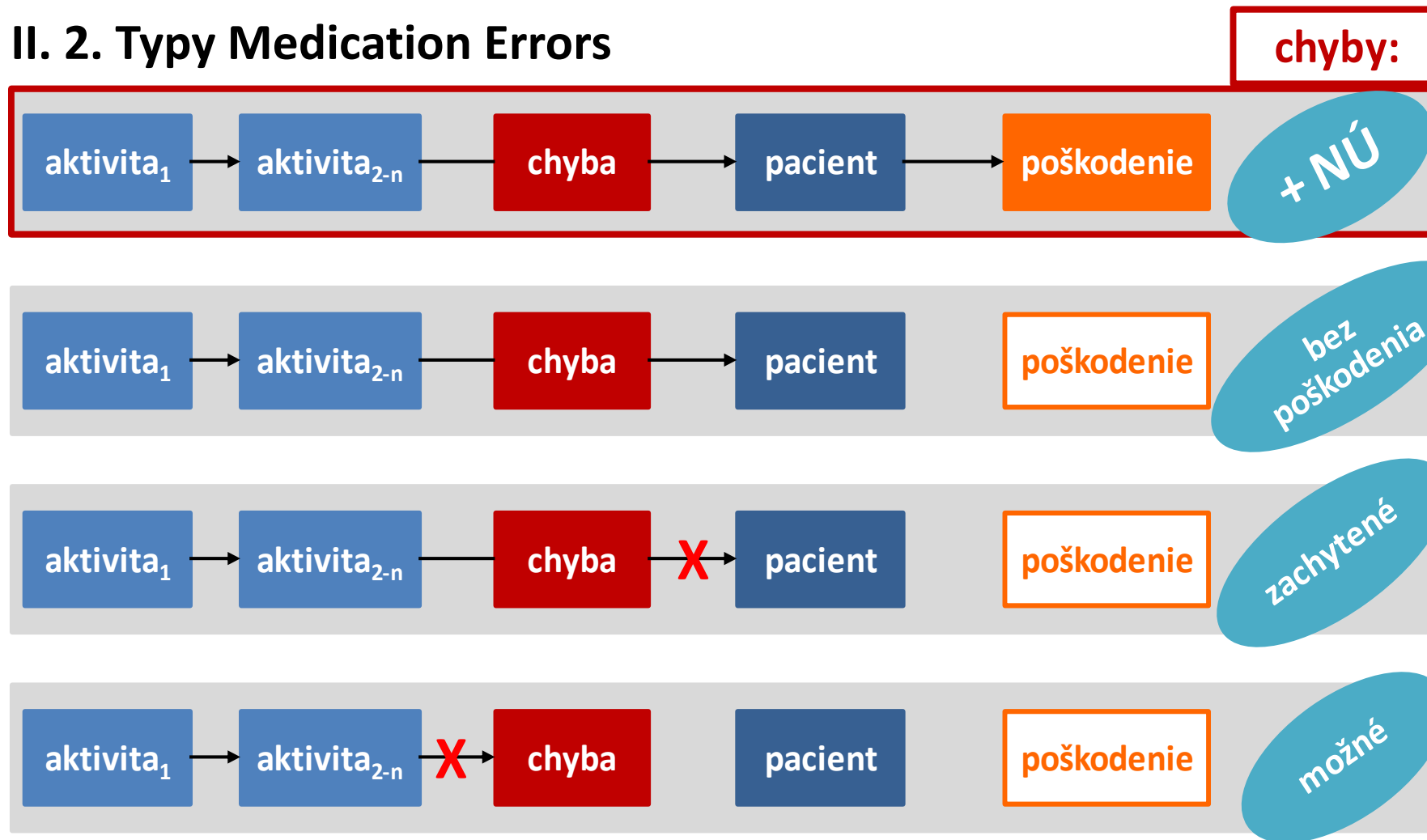
Medication Error – Chyba v liečbe

II. 1. Vzťahy medzi ME a typmi nežiaducich reakcií



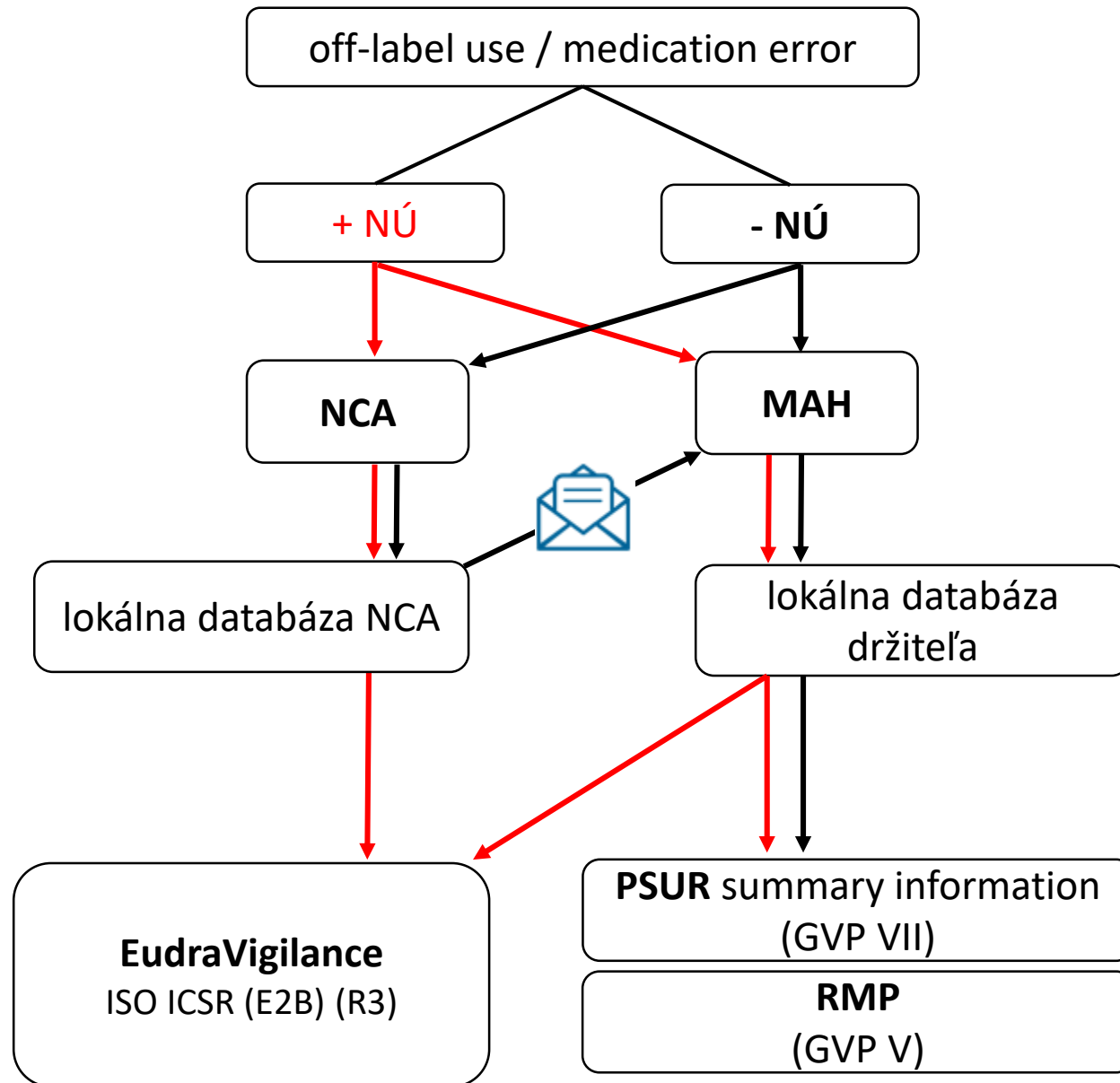
II. Medication Error – Chyba v liečbe

II. 2. Typy Medication Errors



X – prerušenie sledu udalostí

III. PROCESY



Vyplývajúce aktivity

- ❖ kontinuálne zaznamenávanie, oznamovanie a posudzovanie všetkých hlásení (s NÚ / bez NÚ).
- ❖ RMP - identifikované a potenciálne riziká (Good Practice Guide on Risk Minimisation and Prevention of Medication Errors, Annex 2)
- ❖ PSUR - sumarizácia prípadov s NÚ; bez NÚ (potenciálne, zachytené); z literatúry (bez NÚ) / „Summary safety concerns“ (pre-/postregistračné identifikované dôležité a potenciálne riziká) / interpretácia bezpečnostných dát / celkový bezpečnostný profilu lieku (klinický význam rizika).
- ❖ aktuálnosť dokumentov k lieku
 - Súhrn charakteristických vlastností lieku, Písomná informácia pre používateľa
- ❖ edukačné materiály: rôzne formy/soli liečiva, ktoré nie sú zameniteľné / komplikovaný spôsob aplikácie / špecifické uchovávanie.

Príklady edukačných materiálov:

a) rôzne formy/soli liečiva

„Riziko zámeny medzi liekom X (**trastuzumab emtanzin**) a liekmi obsahujúcimi trastuzumab ako sú napríklad liek Y (**trastuzumab**) alebo liek Z (**trastuzumab deruxtekan**).“

b) špecifické uchovávanie

„Zabezpečte, aby sa liek X uchovával v kryozásobníku vo validovanom ochrannom obale v súlade so schválenými postupmi, aby nedošlo k porušeniu celistvosti vaku a infúzny vak (infúzne vaky) skladujte **pri teplote nižšej ako -120 °C** v kontajneri na kryogénne skladovanie.“

IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI

MedDRA® - the Medical Dictionary for Regulatory Activities

- MedDRA Concept descriptions
- Aktuálna verzia dokumentu ICH - endorsed guide for MedDRA users 'MedDRA Term Selection: Points to Consider' (MTS:PTC)

HL
GT Medication errors and other product use errors and issues
SOC Injury, poisoning and procedural complications

HL
GT Off label uses and intentional product misuses/use issues
SOC Injury, poisoning and procedural complications

IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI

IV. 1. Základný všeobecný princíp kódovania



MedDRA_Coding_of_Medication_Errors_Webinar_Part_1.

IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI

IV. 2. Princípy kódovania Off-label use a Medication error (ME) s alebo *bez* NÚ

Označenie medication error alebo off-label use len, keď máme istotu

Príklad č. 1: „Lekár podal pacientovi 40 mg lieku X.“

Výstup: neinformatívne hlásenie, dožiadať údaje.

Príklad č. 2: „Pediater aplikoval COVID-19 vakcínu vysoko-rizikovému dieťaťu vo veku 10 rokov, hoci v tejto vekovej kategórii nie je schválená.“

- ✓ **LLT: Off label use in unapproved age group**
PT: Off label use

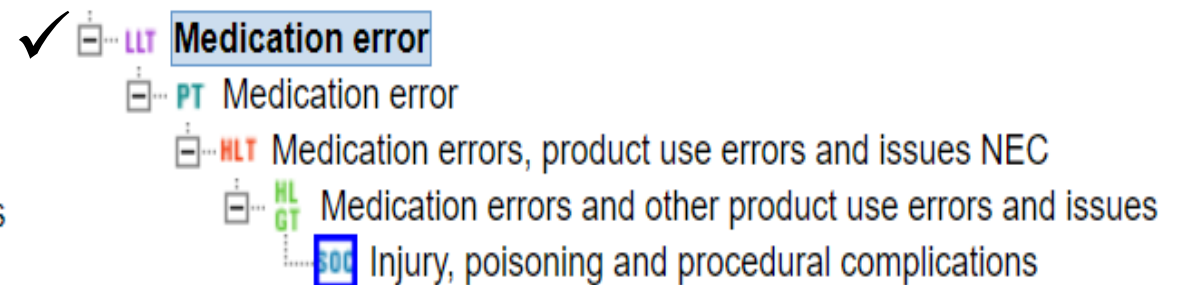
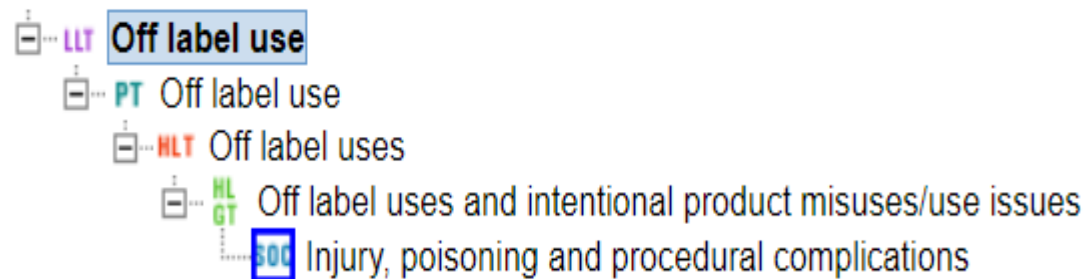


IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI

LLT termíny medication error / off-label use nie sú termíny prvej voľby

- kódovať ako NÚ len v prípade, ak iné informácie nie sú známe.

Príklad ME: „Pacient neúmyselne použil liek inak, ako mu bolo predpísané. Ďalšie informácie nie sú k dispozícii.“



IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI

„Domino“ efekt udalostí v prípade ME



- potrebné rozlišovať **iniciálnu chybu v liečbe** v porovnaní s **následkami**, ku ktorým môže viesť.
- v kódovaní má iniciálna chyba **priority**
- iné reakcie (**konsekvencie**) **len, ak sú konkrétne uvedené v hlásení**

Príklad:

„Zdrav. pracovník nesprávne vypočítal dávku lieku a pacient, tak užil 50 mg lieku namiesto 20 mg. U pacienta sa rozvinula závažná hypoglykémia.“

- LLT Dose calculation error
- PT Dose calculation error

- LLT Incorrect dose administered
- PT Incorrect dose administered

- LLT Hypoglycaemia
- PT Hypoglycaemia

IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI

„Root Cause“



- ak je uvedených viac skutočností, potrebné je uviesť všetky uvedené relevantné údaje, ale **nezabudnúť na príčinný zdroj chyby**

Príklad:

„Lekár predpísal pacientovi liek X (dávka lieku bola uvedená). Avšak, kvôli nečitateľnosti predpisu, bol pacientovi počas hospitalizácie podaný liek Y v rovnako vysokej dávke (pričom táto dávka je vyššia ako stanovená max. denná dávka lieku Y). Pacient mal následné zdravotné komplikácie, infarkt myokardu s fatálnym výsledkom.“

✓ LLT Written prescription illegible

PT Product prescribing issue

✓ LLT Wrong drug administered

PT Wrong drug administered

✓ LLT Accidental overdose

PT Accidental overdose

✓ LLT Myocardial infarction

PT Myocardial infarction

IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI

Chyba v liečbe bez vzniku NÚ



- odporúča sa kódovať len **termín vyjadrujúci chybu v liečbe**

Príklad:

„Liek bol podaný pacientovi intravenózne a nie intramuskulárne, avšak pacient nemal žiadne nežiaduce reakcie.“

Kódovanie	LLT termín	Odporúčané riešenie
Odporúčané	LLT Intramuscular formulation administered by other route	✓
Alternatívne	LLT Intramuscular formulation administered by other route LLT No adverse effect	

IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI

Potenciálna chyba v liečbe

Príklad: „Farmaceut nahlásil, že rozmazaná tlač na obale lieku môže viesť k podaniu nesprávnej dávky.“



Odporúča sa kódovať:

✓ **Termín vyjadrujúci (potenciálnu) chybu v liečbe ako takú**

LLT Circumstance or information capable of leading to medication error

PT Circumstance or information capable of leading to medication error

✓ **Prispievajúce faktory**

LLT Product label text illegible

PT Product label issue

IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI

Zachytená chyba v liečbe



Odporúča sa kódovať tak, aby chyba v liečbe vyjadřila štádium, v ktorom vznikla a nie štádium, v ktorom bola zistená (zachytená).

Príklad č. 1: „Lekár predpísal pacientovi nesprávnu dávku lieku, chyba bola zistená pri výdaji lieku.“

- ✓ LLT Intercepted drug prescribing error
PT Intercepted product prescribing error

Príklad č. 2: „Farmaceut dal pacientovi pri výdaji nesprávny liek, pacient si všimol danú chybu a liek neužil.“

- ✓ LLT Intercepted drug dispensing error
PT Intercepted product dispensing error

IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI

Štádium a typ chyby v liečbe

Rozlišujeme MedDRA termíny vyjadrujúce:

1. len typ chyby (*LLT Wrong drug*)
2. len typ štádia (*LLT Drug prescribing error*)
3. oboje (*LLT Wrong drug prescribed*)



Ak sú známe štádium aj typ chyby, odporúča sa použiť jeden termín vyjadrujúci obidve skutočnosti (ak taký existuje). Ak je to neaplikovateľné, uvedie sa viacero (podľa potreby) LLT termínov.

IV. POUŽITIE A PRÍKLADY V PRAXI

Štádium a typ chyby v liečbe

Príklad č. 1: „Farmaceut vydal pacientovi nesprávny liek.“

- ✓ LLT Wrong drug dispensed
PT Product dispensing error

Príklad č. 2: „Lekár omylom predpísal nesprávnu silu lieku.“

- ✓ LLT Wrong strength
PT Wrong strength
- ✓ LLT Drug prescribing error
PT Product prescribing error

V. PREHĽAD HLÁSENÍ PODOZRENÍ NA NÚL ZA OBDOBIE POSLEDNÝCH 5 ROKOV

Celkový počet hlásení podozrení na NÚL v súvislosti s medication error a off-label use:

- na úrovni **HLGT** MedDRA Term
- v období **1.1.2017 – 31.12.2021**
- porovnanie EEA a SVK

HLGT Medication errors and other product use errors and issues	EEA	143 117
	SVK	306
HLGT Off label uses and intentional product misuses/use issues	EEA	70 759
	SVK	221

V. Prehľad hlásení podozrení na NÚL za obdobie posledných 5 rokov

Hlásené podozrenia na NÚL v súvislosti s off-label use:

- na úrovni **PT MedDRA Term**
- v období **1.1.2017 – 31.12.2021**
- hlásenia zo **Slovenska**

Off-label use PT MedDRA Term	Počet
Off label use	200
Intentional product use issue	20
Intentional product misuse	9
Intentional dose omission	4

V. Prehľad hlásení podozrení na NÚL za obdobie posledných 5 rokov

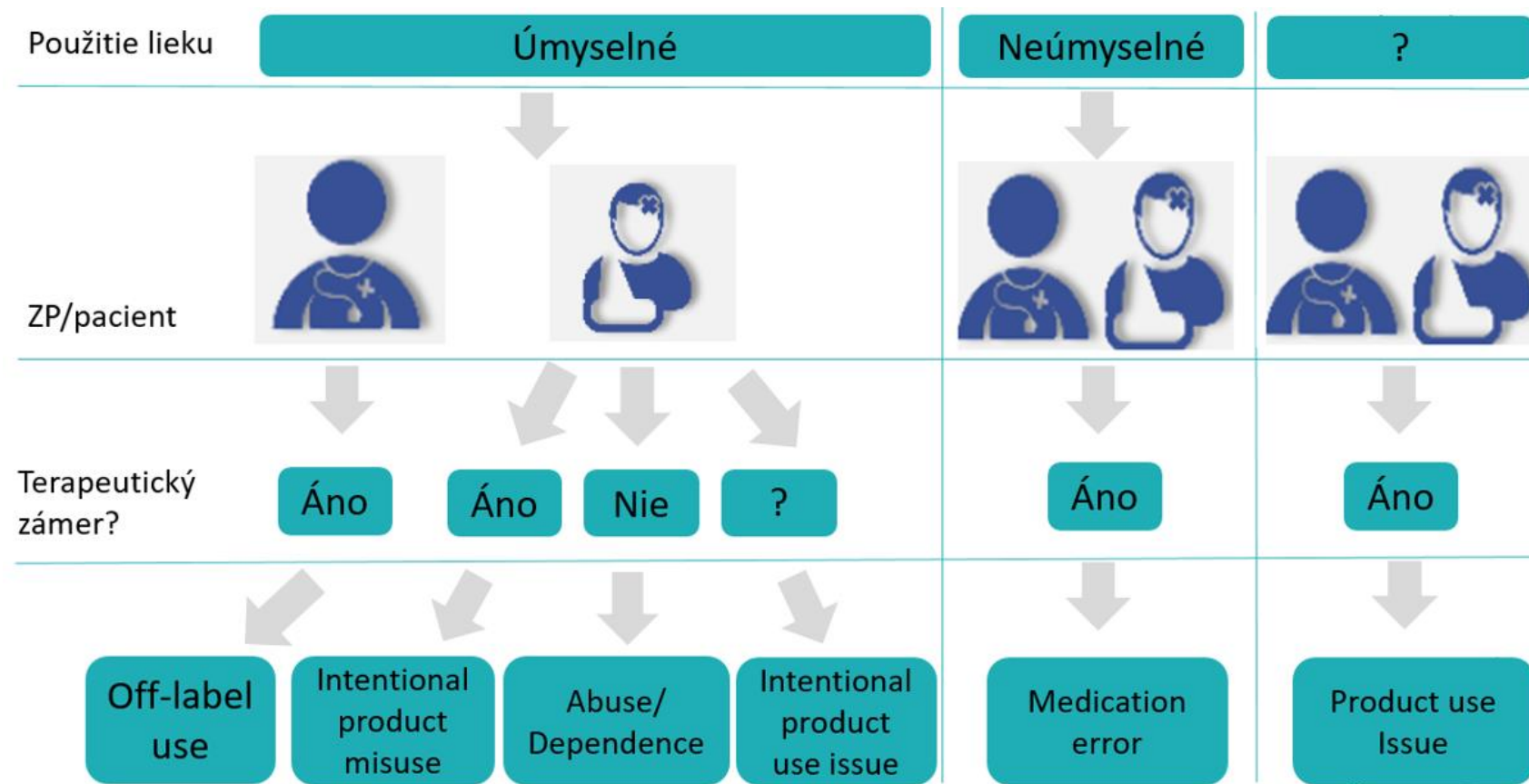
Hlásené podozrenia na NÚL v súvislosti s medication error:

- na úrovni **PT MedDRA Term**
- v období **1.1.2017 – 31.12.2021**
- hlásenia zo **Slovenska**

Celkovo **42 PT MedDRA Terms**, z toho najčastejšie:

Medication Error PT MedDRA Term	Počet
Product use in unapproved indication	73
Inappropriate schedule of product administration	43
Incorrect dose administered	28
Product use issue	25
Product dose omission issue	24
Product administered to patient of inappropriate age	16
Medication error	13
Incorrect route of product administration	12
Wrong technique in product usage process	11

TAKE HOME MESSAGE



Upravené podľa MedDRA_Coding_of_Medication_Errors_Webinar_Part_1.

Ďakujem za pozornosť

linda.mihalova@sukl.sk /+421 2 507 01 207

REFERENCIE

Moduly správnej farmakovigilančnej praxe

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors

Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medication-errors>

MedDRA dokumenty

ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users: MedDRA[®] Term Selection (MTS) and MedDRA[®] Data Retrieval and Presentation (DRP): Points to Consider (PTC) documents

<https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>