

# Hlásenie nežiaducich účinkov liekov v súvislosti s očkovaním na prevenciu COVID-19

**PharmDr. Miroslava Gočová**

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie  
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

[miroslava.gocova@sukl.sk](mailto:miroslava.gocova@sukl.sk) / +421 2 507 01 337

**SARAP, 7. - 8. október 2021**



# Obsah

- 1 Aktuálne informácie k formátu hlásení NÚL
- 2 Notifikácie na ŠÚKL
- 3 Usmernenia k hláseniam NÚL
- 4 Upozornenie na chyby

# Aktuálne

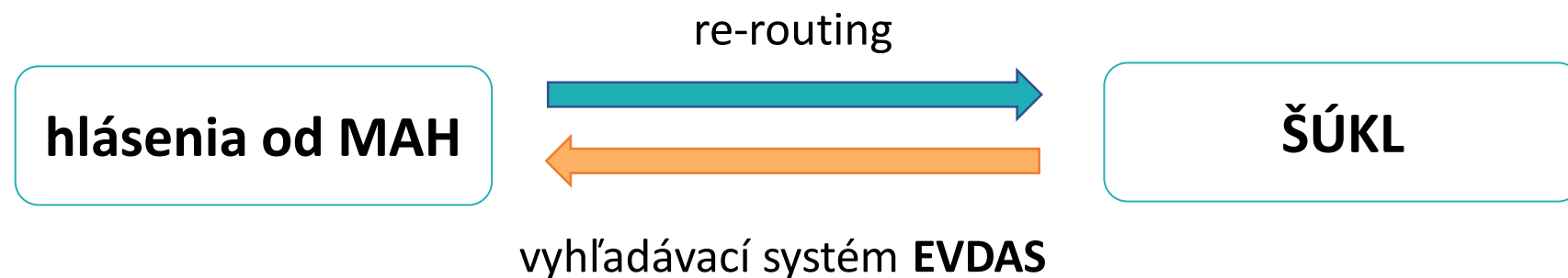


- „**new EudraVigilance**“ od **22.11.2017** – používanie medzinárodných štandardov pre formát hlásení NÚL (ISO ICSR/ICH E2B(R2) a (R3) formát)
- **centralizovaný reporting** – všetky hlásenia sa zasielajú priamo do EudraVigilance (EV) (od NCA, MAH aj CT sponzora)
  - MAH neposiela hlásenia NCA
  - NCA neposiela hlásenia MAH-om, nepreposiela hlásenia od MAH-a do EV
  - NCA neposiela hlásenia do WHO
  - literárne články sa viac neposielajú e-mailom NCA
- do EV sa zasielajú hlásenia závažné (do 15 dní) i **nezávažné** (do 90 dní)

# Aktuálne



- **re-routing rules** – automatické preposielanie hlásení z EV **NCA** a do WHO



- **prístupová politika EV** (*EudraVigilance Access Policy*)
  - ŠÚKL – Stakeholder Group I, úroveň prístupu Level 3
  - MAH – Stakeholder Group III, úrovne prístupu Level 1, 2A, 2B, 3

# Povinnosť ISO ICSR/ICH E2B(R3) formátu

- „**new EudraVigilance**“ od **30.6.2022** – **povinné** používanie medzinárodných štandardov pre formát hlásení NÚL (ISO ICSR/ICH E2B(R3) formát)
- platné **dve ISO normy**:
  1. norma ICSR (ISO 27953-2: 2011) a spôsoby implementácie tejto normy, ako sú definované v usmernení ICH E2B (R3)
  2. terminológia **farmaceutických liekových foriem a cesty podania lieku** (ISO/FDIS 11239: 2012), v súlade s *References Management Service* (RMS)

# Povinnosť ISO ICSR/ICH E2B(R3) formátu

- **revidované usmernenia** budú obsahovať aktualizácie týkajúce sa:
  - proces registrácie do EudraVigilance
  - obchodné pravidlá EudraVigilance
  - ochrana údajov (GDPR) a nariadenie EÚ o ochrane údajov (DPR)
  - zmeny požiadaviek na podávanie správ o klinických skúšaniach, ktoré budú platiť po uvedení informačného systému pre klinické skúšania (*Clinical Trials Information System - CTIS*)
- k dispozícii v testovacom prostredí EudraVigilance (XCOMP) začiatkom roku 2022

# Notifikácie na ŠÚKL



- ŠÚKL **nevyžaduje** od MAH-a notifikáciu (e-mail/pošta/elektronická schránka) o zmene zasielania hlásení vo formáte ISO ICSR/ICH E2B(R3)
- na odoslanie ICSRs prostredníctvom EV Web/Gateway sa **nevyžaduje testovanie** so ŠÚKL, iba testovanie s agentúrou EMA
- ak 1 CRO predkladá ICSRs v mene niekoľkých farmaceutických spoločností, ŠÚKL **nevyžaduje** notifikáciu o začiatku zasielania ICSRs v mene novej spoločnosti alebo poskytnutie ID držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku

# Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19

## Validity and coding of ICSRs

30 October 2020, EMA/174312/2020, Data Analytics and Methods Taskforce

Introduction

**Reporting principles**

**MedDRA COVID-19 coding guidance**

ICH-E2B data element **'Reaction(s)/Event(s)'**

ICH-E2B data element **'Indication for Use in Case'**

ICH-E2B data element **'Relevant Medical history and Concurrent Conditions'**

ICH-E2B data element **'Results of tests and procedures relevant to the investigation of the patient'**



# Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19

## Validity and coding of ICSRs

30 October 2020, EMA/174312/2020, Data Analytics and Methods Taskforce

### Aktualizácia - označovanie poradia dávky a kódovanie kombinácie vakcín

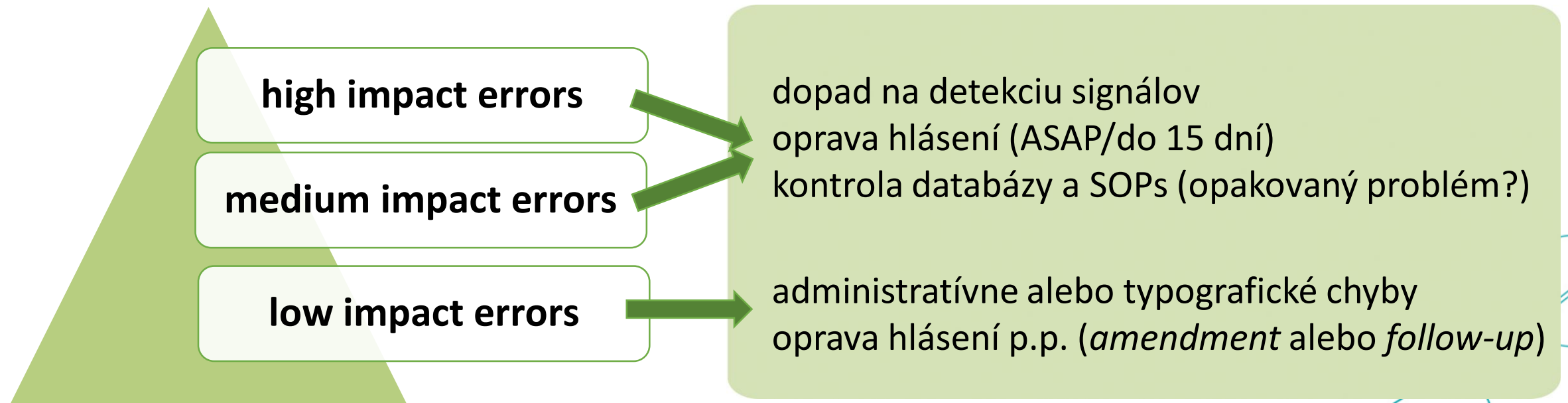
The patient received **one** or **multiple doses** of the same COVID vaccine

The patient received doses of different **mixed** COVID vaccines

# Detailed guide regarding the EudraVigilance data management activities by the EMA

15 June 2020, EMA/533039/2019 rev 1, Information Management Division

- **Annex 1** – Classification of errors as part of the ICSR quality assurance



# High impact errors

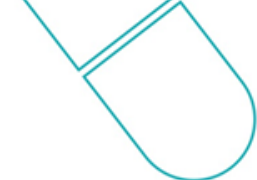


## Opis chyby s vysokým dopadom







⊗	Informácie o liekoch nie sú uvedené v časti Liek, ale v opise prípadu alebo v iných voľných poliach.
⊗	Ako <b>podozrivé lieky</b> sú kódované „antibiotiká“, „rádioterapia“, ...
⊗	Nesprávne <b>kódovanie</b> reakcií v slovníku <b>MedDRA</b> .
⊗	<b>Nevalidné hlásenia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• nedostatočná identifikácia pacienta (nepoužívať len „<b>PRIVACY</b>“ alebo „<b>UNKNOWN</b>“)</li><li>• viacerí pacienti v jednom hlásení (napr. hlásenia z literatúry)</li><li>• reakcia <b>len</b> „<b>No adverse event</b>“, „<b>Adverse reaction</b>“...</li><li>• výsledok reakcie, napr. hospitalizácia kódovaný ako reakcia</li><li>• podľa opisu prípadu hlásenie nevalidné a bude nulifikované, ale stále je v databáze.</li></ul>
⊗	Chyba <b>identifikačného čísla</b> hlásenia ( <i>Worldwide unique case safety ID</i> ).
⊗	Chýbajúce alebo nesprávne vyplnené <b>kritériá závažnosti</b> .



# Medium impact errors



## Opis chyby so stredným dopadom

	<p><b>Chýbajúce alebo nesprávne vyplnené:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• sila lieku</li><li>• cesta podania lieku</li><li>• činnosť vykonaná s liekom</li><li>• časové údaje – užívanie/podávanie lieku, vznik/odznenie reakcií.</li></ul>
	<p>Informácie <b>vyplnené len v opise prípadu</b> a nie v prislúchajúcich štruktúrovaných poliach (napr. demografické informácie o pacientovi, referencia u hlásení z literatúry, ...).</p>
	<p>Nesprávny <b>typ</b> hlásenia.</p>
	<p>Opis prípadu v porovnaní so štruktúrovanými poliami obsahuje <b>protichodné a navzájom si odporujúce</b> informácie (pacient zotavený vs. nezotavený, liečba ukončená vs. pretrvávajúca, ...).</p>
	<p>Nesprávne označené <b>súvisiace</b> hlásenia (<i>Linked reports</i>) a <b>duplicitné</b> hlásenia.</p>
	<p>V opise prípadu uvedené <b>posúdenie</b> oznamovateľa/odosielateľa (<i>Reporter's comments/Sender's comments</i>).</p>



# Low impact errors

## Opis chyby s nízkym dopadom

✘	<b>Administratívne alebo typografické chyby (preklepy):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• nesprávne meno oznamovateľa</li><li>• nesprávne nedemografické informácie o pacientovi</li><li>• nesprávna referencia u hlásení z literatúry.</li></ul>
✘	Informácie <b>vyplnené len v opise prípadu</b> a nie v prislúchajúcich štruktúrovaných poliach (napr. nedemografické informácie o pacientovi, ...).
✘	Nesprávne vyplnený <b>prvý odosielateľ hlásenia</b> ( <i>Regulator/Other</i> ).
✘	Opis prípadu v porovnaní so štruktúrovanými poliami obsahuje <b>protichodné a navzájom si odporujúce</b> informácie, ktoré sú zo štruktúrovaných polí jasné (karcinóm prostaty, pohlavie pacienta – muž, v opise prípadu pohlavie pacienta – žena).



# Kódovanie v slovníku MedDRA

- podľa MedDRA<sup>®</sup> TERM SELECTION: Points to Consider  
APPENDIX B: MedDRA CONCEPT DESCRIPTIONS

MedDRA Term	CONCEPT DESCRIPTIONS
Application site ≠ Injection site	application site – <b>topical medication</b> in the form of a cream, lotion or patch (e.g., an estrogen hormone patch)
High Blood Pressure ≠ Blood pressure increased	LLT <i>Blood pressure high</i> is linked to PT <i>Hypertension</i> in SOC <i>Vascular disorders</i> LLT <i>Blood pressure increased</i> is linked to PT <i>Blood pressure increased</i> in SOC <i>Investigations</i>
Cancer/Carcinoma	"carcinoma" and "cancer" are <b>synonymous</b> "Carcinoma" terms are generally subordinate to "cancer" terms (e.g., LLT <i>Skin carcinoma</i> is linked to PT <i>Skin cancer</i> )
Relapse/Recurrent	"relapse" and "recurrent" are <b>synonymous</b>
Aggravated/Exacerbation/ Worsened/worsening	aggravated, exacerbated and worsened is <b>interchangeable</b>

# Slovník MedDRA a COVID-19

- **173 nových LLT termínov** v súvislosti s COVID-19 a očkovaním (v23.0 – v24.1)
- **SMQ COVID-19** (od v23.0)

<https://www.meddra.org/>

<https://www.meddra.org/COVID-19-terms-and-MedDRA>

## COVID-19

Please go to the [COVID-19 page](#) for information about COVID-19 terms and revisions in MedDRA 23.0 - 24.1. SMQ COVID-19 is included in MedDRA 24.1 on the [Downloads](#) page.



The screenshot shows the MedDRA website header with the logo and the text 'Medical Dictionary for Regulatory Activities'. Below the header is a navigation menu with buttons for Home, About MedDRA, How to Use, Training, Subscription, News & Events, and a plus sign. The main content area is titled 'COVID-19 Terms and MedDRA' and includes a breadcrumb trail: 'Support Documentation / How to Use / Home'. The text below the title states: 'This page is a central repository on the MedDRA website for information related to the inclusion of COVID-19 related terms and revisions in MedDRA. This page will be updated as the MSSO provides more information about the implementation of COVID-19 terms in MedDRA. The following is provided:'. A bulleted list follows, with the third item, 'COVID-19 Related New Terms MedDRA 23.0 - 24.1 Spreadsheet', highlighted in yellow. The list also includes 'MedDRA Management Committee announcement about COVID-19 terms in MedDRA (10 April 2020)', 'MedDRA Management Committee announcement about COVID-19 terms in MedDRA (16 April 2020)', 'MedDRA Version 23.0 Update document', and 'Recording and presentation of MSSO webinar called "MedDRA and COVID-19" (17 April 2020). This recording is also available for download.'. At the bottom, it says 'Please contact the MSSO Help Desk if you have any questions.'



# LLT termíny súvisiace s COVID-19 a očkovaním

LLT Code	LLT	PT	HLT	Primary SOC	Version added
10084510	N/A	N/A	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084455	Asymptomatic COVID-19	Asymptomatic COVID-19	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084467	Asymptomatic SARS-CoV-2 infection	Asymptomatic COVID-19	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084382	Coronavirus disease 2019	COVID-19	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084268	COVID-19	COVID-19	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084401	COVID-19 respiratory infection	COVID-19	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084270	SARS-CoV-2 acute respiratory disease	COVID-19	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084272	SARS-CoV-2 infection	COVID-19	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084381	Coronavirus pneumonia	COVID-19 pneumonia	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084380	COVID-19 pneumonia	COVID-19 pneumonia	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084383	Novel COVID-19-infected pneumonia	COVID-19 pneumonia	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084451	Suspected COVID-19	Suspected COVID-19	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084452	Suspected SARS-CoV-2 infection	Suspected COVID-19	Coronavirus infections	Infections and infestations	v23.0
10084461	SARS-CoV-2 carrier	SARS-CoV-2 carrier	Infectious disorders carrier	Infections and infestations	v23.0
10084456	Exposure to SARS-CoV-2	Exposure to SARS-CoV-2	Exposures to agents or circumstances NEC	Injury, poisoning and procedural complications	v23.0
10084393	Occupational exposure to communicable disease	Occupational exposure to communicable disease	Occupational exposures	Injury, poisoning and procedural complications	v23.0
10084394	Occupational exposure to SARS-CoV-2	Occupational exposure to SARS-CoV-2	Occupational exposures	Injury, poisoning and procedural complications	v23.0
10084353	Coronavirus test	Coronavirus test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084269	Coronavirus test negative	Coronavirus test negative	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084508	COVID-19 antibody test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084507	COVID-19 ELISA test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084500	COVID-19 molecular test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084441	COVID-19 PCR test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084499	COVID-19 rapid POC test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084431	COVID-19 serology test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084356	COVID-19 virus test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084501	SARS-CoV-2 antibody test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084493	SARS-CoV-2 ELISA test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084434	SARS-CoV-2 PCR test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084440	SARS-CoV-2 serology test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084354	SARS-CoV-2 test	SARS-CoV-2 test	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084481	COVID-19 virus test false negative	SARS-CoV-2 test false negative	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084480	SARS-CoV-2 test false negative	SARS-CoV-2 test false negative	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084495	COVID-19 antibody test negative	SARS-CoV-2 test negative	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084492	COVID-19 ELISA test negative	SARS-CoV-2 test negative	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084504	COVID-19 molecular test negative	SARS-CoV-2 test negative	Virus identification and serology	Investigations	v23.0
10084436	COVID-19 PCR test negative	SARS-CoV-2 test negative	Virus identification and serology	Investigations	v23.0



# SMQ COVID-19



SMQ

## SMQ COVID-19 (SMQ)

- ⊕...PT Asymptomatic COVID-19
- ⊕...PT Congenital COVID-19
- ⊕...PT Coronavirus infection
- ⊕...PT Coronavirus pneumonia
- ⊕...PT Coronavirus test positive
- ⊕...PT COVID-19
- ⊕...PT COVID-19 immunisation
- ⊕...PT COVID-19 pneumonia
- ⊕...PT COVID-19 prophylaxis
- ⊕...PT COVID-19 treatment
- ⊕...PT Exposure to SARS-CoV-2
- ⊕...PT Multisystem inflammatory syndrome
- ⊕...PT Multisystem inflammatory syndrome in adults
- ⊕...PT Multisystem inflammatory syndrome in children
- ⊕...PT Occupational exposure to SARS-CoV-2
- ⊕...PT Post-acute COVID-19 syndrome
- ⊕...PT SARS-CoV-2 antibody test positive
- ⊕...PT SARS-CoV-2 carrier
- ⊕...PT SARS-CoV-2 RNA decreased
- ⊕...PT SARS-CoV-2 RNA fluctuation
- ⊕...PT SARS-CoV-2 RNA increased
- ⊕...PT SARS-CoV-2 sepsis
- ⊕...PT SARS-CoV-2 test false negative
- ⊕...PT SARS-CoV-2 test positive
- ⊕...PT SARS-CoV-2 viraemia
- ⊕...PT Suspected COVID-19
- ⊕...PT Thrombosis with thrombocytopenia syndrome
- ⊕...PT Vaccine derived SARS-CoV-2 infection
- ⊕...PT Anti-platelet factor 4 antibody positive
- ⊕...PT Antiviral prophylaxis
- ⊕...PT Antiviral treatment
- ⊕...PT Coronavirus test
- ⊕...PT Coronavirus test negative
- ⊕...PT COVID-19 screening
- ⊕...PT Exposure to communicable disease
- ⊕...PT Pneumonia viral
- ⊕...PT SARS-CoV-2 antibody test
- ⊕...PT SARS-CoV-2 antibody test negative
- ⊕...PT SARS-CoV-2 RNA
- ⊕...PT SARS-CoV-2 RNA undetectable
- ⊕...PT SARS-CoV-2 test
- ⊕...PT SARS-CoV-2 test false positive
- ⊕...PT SARS-CoV-2 test negative

PT Narrow scope, active

PT Broad scope, active

# Otázky ohľadom hlásení NÚL



- podľa **Detailed guide regarding the EudraVigilance data management activities by the European Medicines Agency**

15 June 2020, EMA/533039/2019 rev 1, Information Management Division

- **Annex 4** – How to contact the sender of an ICSR

Member State	Sender Identifier	Typical first two sections of ICSR WWIDs	Contact address for ICSRs
Slovakia	SUKLSK	SK-SUKLSK-	<a href="mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk">neziaduce.ucinky@sukl.sk</a>

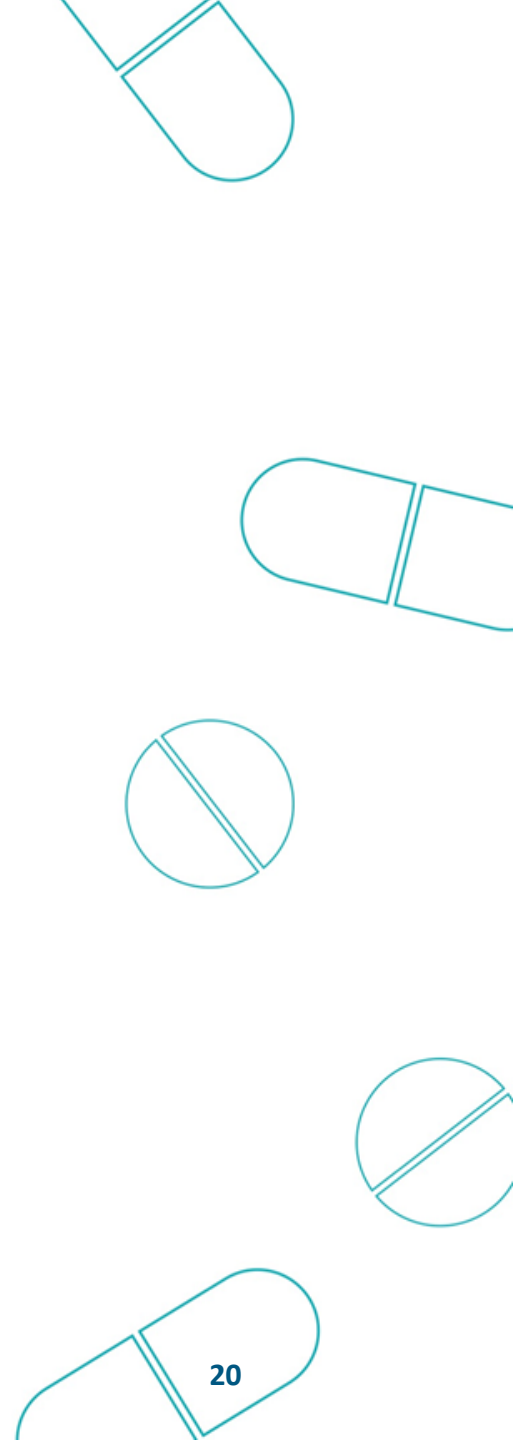
# Kontaktné e-mailové adresy pre otázky a predkladanie dokumentov

oblasť	adresa
hlásenia podozrení na nežiaduce účinky liekov	neziaduce.ucinky@sukl.sk
DHPC	pharmacovigilance@sukl.sk
edukačné materiály	pharmacovigilance@sukl.sk
všeobecné informácie o farmakovigilancii	pharmacovigilance@sukl.sk
vymenovanie a zmena QPPV alebo kontaktnej osoby pre farmakovigilanciu v SR	fv-kontakt@sukl.sk

# Ďakujem za pozornosť

[miroslava.gocova@sukl.sk](mailto:miroslava.gocova@sukl.sk) / +421 2 507 01 337

[neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)



# Použité skratky

<b>CRO</b>	Contract Research Organisation
<b>EV</b>	EudraVigilance
<b>EVDAS</b>	EudraVigilance Data Analysis System
<b>CT</b>	Clinical Trial
<b>ICH</b>	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
<b>ICSR</b>	Individual Case Safety Report
<b>ISO</b>	International Organization for Standardization
<b>MAH</b>	Marketing Authorisation Holder
<b>MedDRA</b>	The Medical Dictionary for Regulatory Activities
<b>LLT</b>	Lowest Level Term
<b>PT</b>	Preferred Term
<b>SOC</b>	System Organ Class
<b>SMQ</b>	Standardised MedDRA Query
<b>NCA</b>	National Competent Authority
<b>SOP</b>	Standard Operating Procedure

# Referencie

## **Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/detailed-guidance-icsrs-context-covid-19-validity-coding-icsrs\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/detailed-guidance-icsrs-context-covid-19-validity-coding-icsrs_en.pdf)

## **Detailed guide regarding the EudraVigilance data management activities by the European Medicines Agency**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/detailed-guide-regarding-eudravigilance-data-management-activities-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/detailed-guide-regarding-eudravigilance-data-management-activities-european-medicines-agency_en.pdf)