



DALŠÍ ZKUŠENOSTI S EUDRAVIGILANCE: NOVÝ SYSTÉM – NOVÁ KVALITA?

Ing. Kristína Vavrušková

Seminář Aktuality ve farmakovigilanci, SÚKL

Obsah prezentace

- 👁️ Přehled současného systému hlášení NÚ LP v EU
- 👁️ Nová verze pokynu SÚKL PHV-4
- 👁️ Kvalita dat v hlášeních a její dopad na interpretaci hlášených informací

Přehled současného systému hlášení NÚ v EU

Hlášení NÚ LP v EU – stávající nastavení

Legislativa: §93a, §93c novely Zol č. 378/2007 Sb. (implementace Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č.1235/2010 a Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/84/EU)

 **centralizovaný reporting** hlášení všech účastníků systému EV jen do db EudraVigilance (EV)

 **časové lhůty pro odeslání:**

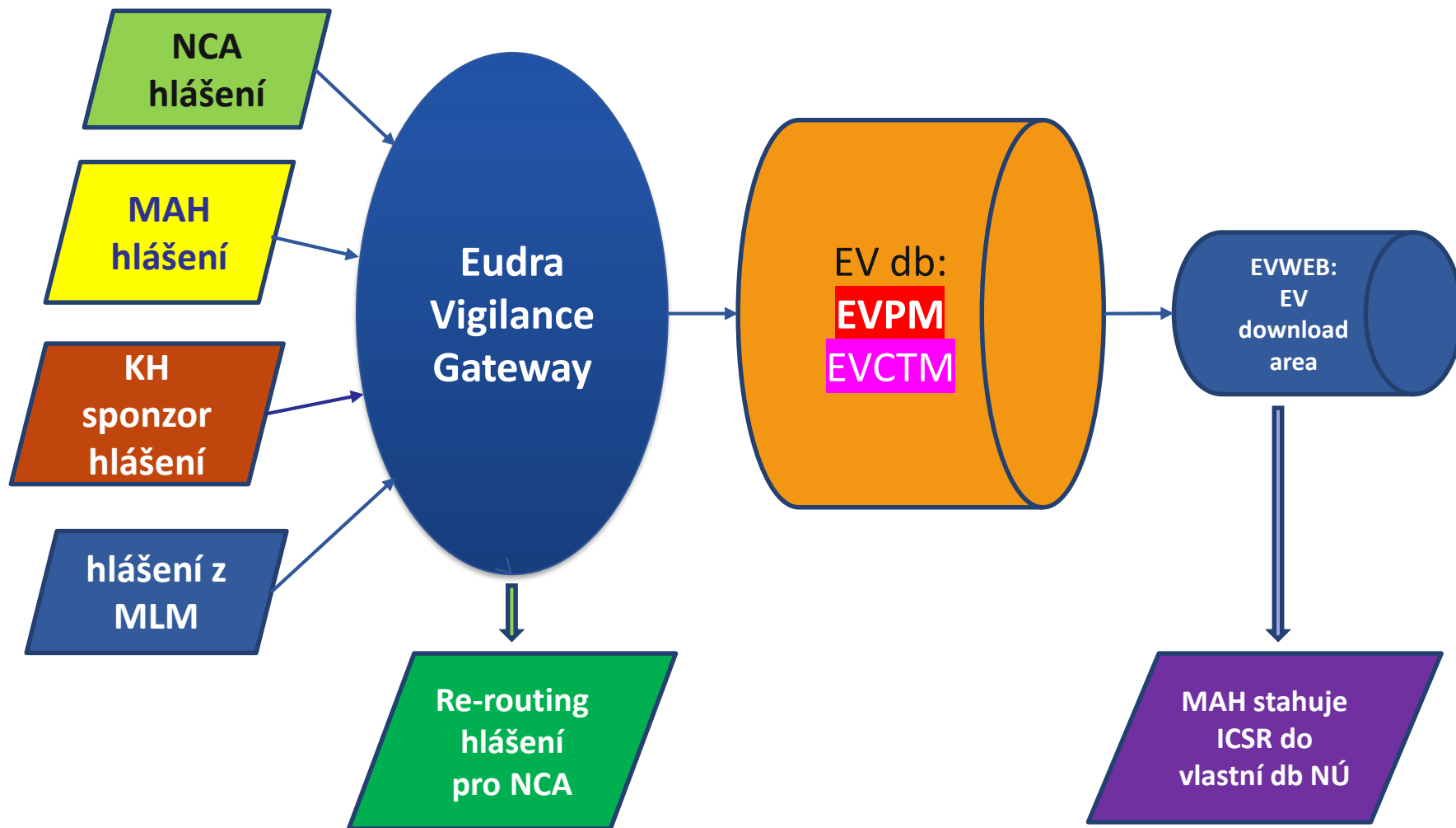
- **všechna (EU i Non-EU) závažná hlášení:**

hlásit přímo do EV db do 15 dnů

- **EU nezávažná hlášení:**

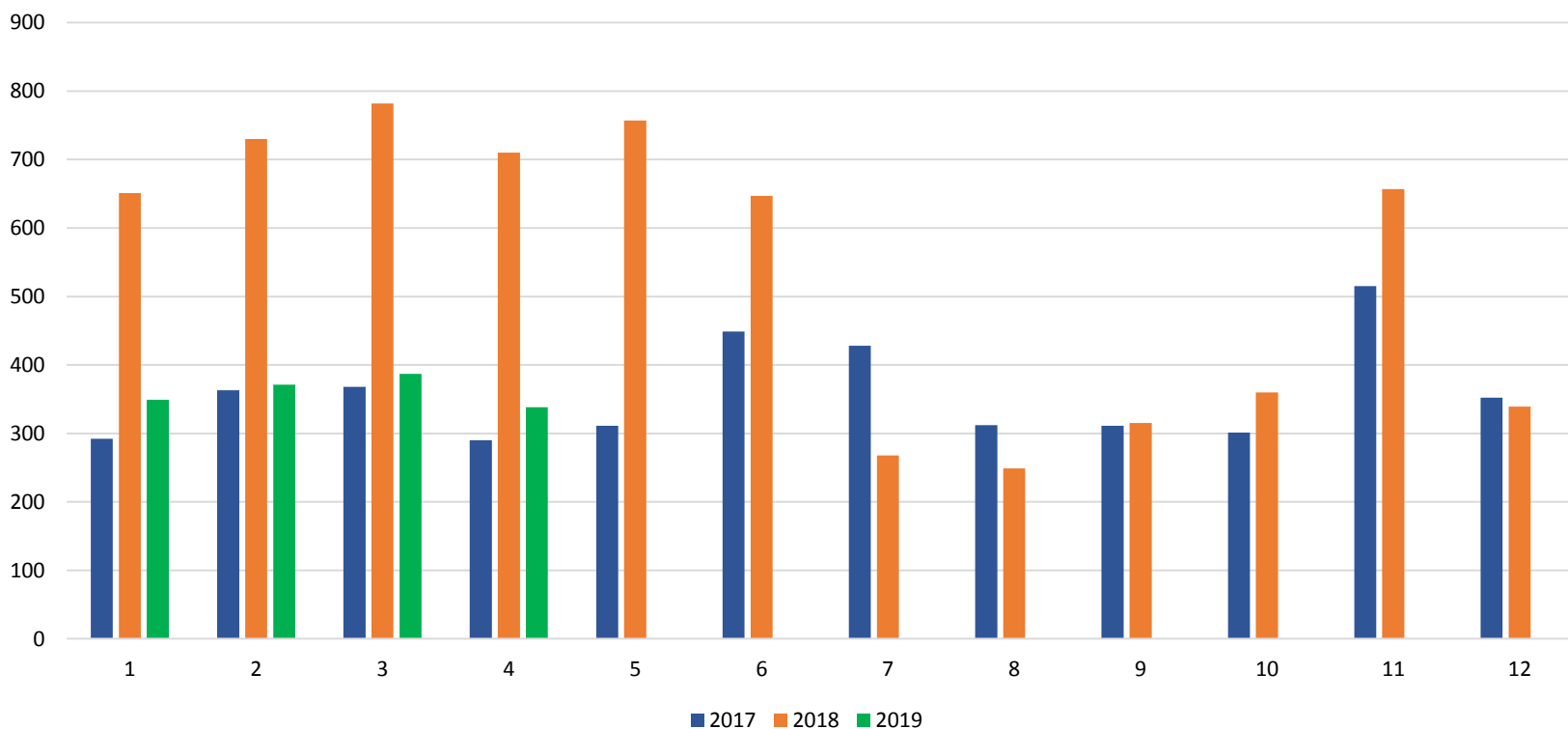
hlásit přímo do EV db do 90 dnů

Centralizovaný reporting NÚ v EU



Hlášení NÚ LP v ČR od roku 2017

Počty hlášení NÚ z ČR



Hlášení NÚ v EU – formát hlášení

Přechodné období od 11/2017 do ?

- 👁️ povolené formáty hlášení zasílaných do EV: ISO ICH **E2B (R2)** i **E2B (R3)** formát
- 👁️ všichni musí být schopni si stáhnout hlášení ve formátu E2B (R3) (i když mají systém na bázi formátu E2B (R2))
- 👁️ EMA sama pracuje ve formátu E2B (R3): (EV db, EVWEB, EVDAS)
- 👁️ příprava pro přechod na povinné užívání formátu E2B (R3) – rozeslán dotazník na připravenost na přechod k R3 NCAs a MAHs (08 a 10/2018)

Hlášení NÚ v EU – formát hlášení

Readiness survey – otázky

- 👁 jaký formát pro ICSRs je používán (R2 nebo R3)
- 👁 kdy je pro organizaci nejvýhodnější termín pro povinný přechod na R3 formát:
 - 10/2019
 - 10/2020
 - 06/2021
 - 06/2022
- 👁 dotaz na připravenost implementace nových ISO IDMP (Dose Forms and Routes of Administration) standardů do formátu R3

Cíl: odhadnout ideální termín pro povinný přechod k E2B (R3) formátu v EU

Hlášení NÚ v EU – formát hlášení

Table 1: PHARMACOVIGILANCE				
24 NCAs responded ¹ ; 2 NCAs have alternative reporting arrangements				
53 member companies responded from AESGP, BPI, EuropaBio, EFPIA, EBE, Pharmig, Medicines for Europe				
Is your <u>organisation</u> already submitting ICH E2B(R3) messages to <u>EudraVigilance</u> ?	YES using own <u>phy</u> . system	YES using EVWEB	NO	N/A
	7 NCAs	9 NCAs	8 NCAs	2 NCAs
	14 MAHs	3 MAHs	30 MAHs	--
What is the preferred timeframe for your <u>organisation</u> for the mandatory use of the ICH E2B(R3) ICSR format in the EU?	Oct 2019	Oct 2020	Jun 2021	Jun 2022
	7 NCAs	2 NCAs	1 NCAs	3 NCAs
	7 MAHs	12 MAHs	6 MAHs	16 MAHs
Timing of the use of the ISO IDMP Dose Forms and Routes of Administration terminology in the EEA.	At the time of the mandatory use of the ICH E2B(R3) ICSR format		Not specified/applicable	
	21 NCAs		5 NCAs	
	36 MAHs		16 MAHs	

Hlášení NÚ v EU – formát hlášení

Readiness survey – výsledky:

👁 jaký formát pro ICSRs je používán (R2 nebo R3)

- 16 NCAs z 26 používá E2B (R3) formát
- 17 MAHs z 53 používá E2B (R3) formát

👁 kdy je pro organizaci nejvýhodnější termín pro povinný přechod na R3 formát:

- 10/2019 – nejvíc hlasů od NCAs (7)
- 10/2020
- 06/2021
- 06/2022 – nejvíc hlasů od MAHs (16)

👁 dotaz na připravenost implementace nových ISO IDMP(Dose Forms and Routes of Administration) standardů do formátu R3

- volba pro současný přechod na R3 formát i používání nové terminologie dle standardů – 21 NCAs a 36 MAHs

Hlášení NÚ v EU – formát hlášení

Readiness survey – diskuse na EV EWG 04/2019:

- 👁 jaký formát pro ICSRs je používán (R2 nebo R3)
 - asi 1/3 NCAs v EU v R2 formátu (i velké agentury DE, FR a UK)
 - 2/3 oslovených držitelů pořád používá R2 formát
- 👁 nejvýhodnější termín pro povinný přechod na R3 formát:
 - 10/2019
 - 10/2020
 - **06/2021** (vybraný termín za EV EWG)
 - 06/2022
- 👁 volba pro současný přechod na R3 formát a nové ISO IDMP

Definitivní termín bude vyhlášen EMA MB v 09-10/2019

Nová verze pokynu SÚKL PHV - 4

Pokyn PHV – 4 verze 7

Důvod revize pokynu:

- 👁 doplnění informace o tom, komu je pokyn určen, v části *1.1 Určení pokynu*
- 👁 upřesnění formulace v části *3. Způsob a náležitosti hlášení NÚ* o povinnosti nahlásit kontaktní údaje o osobě zodpovědné za hlášení NÚ
- 👁 úprava povinnosti zasílat na SÚKL literární článek v části *4.2 Zasílání literárních článků na SÚKL*

Pokyn PHV – 4 verze 7

Část 3: *Způsob a náležitosti hlášení NÚ* - osoba zodpovědná za hlášení NÚ

- 👁 SÚKL požaduje kontakt (e-mail, telefon) na osobu držitele, se kterou je možno řešit problémy týkající se hlášení NÚ (kvalita dat v hlášení, technické problémy, žádosti o FU, opravu dat – amendment, nulifikaci)
- 👁 není nutné pro toto ustanovovat novou speciální osobu, může jí být např.:
 - lokální osoba pro FV
 - kontaktní osoba pro FV na pobočce
 - data entry osoba
 - QPPV
- 👁 kontakt zaslat na farmakovigilance@sukl.cz

Pokyn PHV – 4 verze 7

Část 4.2: *Zasílání literárních článků na SÚKL*

👁 verze 6 – formulace požadavku ne zcela ve shodě s GVP M VI

👁 verze 7 – sladění s GVP – **článek** k hlášení z literatury má být **zaslán jen na žádost SÚKL/EMA**

👁 způsob zaslání pro E2B (R3) – 2 způsoby

- přiložit k samotnému hlášení v povoleném formátu a poslat do EV jako amendment submission
- odeslat ve formátu pdf jako přílohu e-mailu na adresu farmakovigilance@sukl.cz, název souboru shodný s unikátním číslem hlášení

👁 způsob zaslání pro E2B (R2) - odeslat ve formátu pdf jako přílohu e-mailu na adresu farmakovigilance@sukl.cz, název souboru shodný s unikátním číslem hlášení

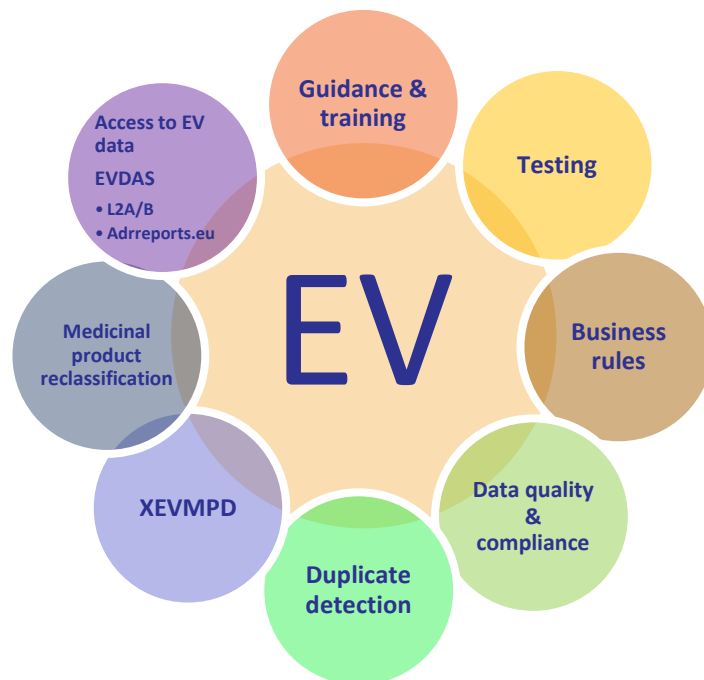
Kvalita dat v hlášeních a její dopad na interpretaci hlášených informací

Kvalita dat v hlášeních

- 👁️ připravovaný dokument: EMA EV data management activities overview
 - retransmission/reworking hlášení
 - zasílání nevalidních hlášení
- 👁️ literární hlášení
- 👁️ hlášení z prezentací na konferencích
- 👁️ nulifikace vs. amendment vs. FU v R3

EMA EV data management activities overview

👁️ přehled systematicky prováděných aktivit pro management a zajištění kvality dat (EV, xEVMPD)



EMA EV data management activities overview

Kap. 6 EudraVigilance database – level checks

- 👁 validace všech příchozích ICSRs pro přítomnost 4 minimálních kritérií v hlášení
- 👁 připraveny dotazy spouštěné nad ICSRs v EV db, výsledkem jsou seznamy hlášení, která byla zaslána v rozporu s GVP M VI
- 👁 kontaktována příslušná QPPV nebo EV RP v NCAs, aby
 - zastavila nevhodná nahlášení
 - opravila chyby
 - doplnila skryté/chybějící data
 - nulifikovala nevalidní hlášení
- 👁 MAH se může odvolat v případě, že tato hlášení byla ve skutečnosti zaslána správně (např. na základě rozhodnutí PRAC i s chybějícími údaji)

EMA EV data management activities overview

Identifikace hlášení s chybou - **Neidentifikovatelný LP/
non-drug termíny**

- 👁 „*růžová/modrá pilulka*“, *antibiotika, vakcína, hormonální léčba*
- 👁 nutné doplnění názvu LP/účinné látky
- 👁 pokud toto není možné a neidentifikovatelný LP je jediným podezřelým LP v ICSR – hlášení musí být nulifikováno
- 👁 pokud jsou i jiné podezřelé LP – oprava (název jen do popisu případu, ne v seznamu podaných LP)

EMA EV data management activities overview

Identifikace hlášení s chybou – **Pacient**

- 👁️ jediný údaj uvedený v části Pacient je UNKNOWN – hlášení NENÍ validní
- 👁️ nadužívání null flavours
 - jediný údaj je PRIVACY/MSK
 - užívání PRIVACY/MSK, kde to není povolené (pohlaví, věk)
- 👁️ informace o pacientovi uvedeny v popisu, ale ne ve strukturovaných polích

EMA EV data management activities overview

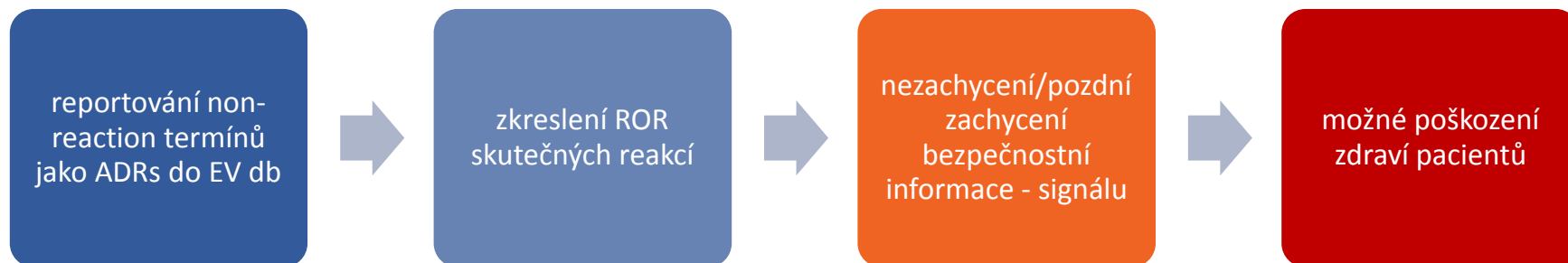
Identifikace hlášení s chybou – **Reakce**

- 👁 EMA i NCAs proti superkonzervativnímu přístupu hlášení
- 👁 Annex 3 – Detailed description of the database-level queries for identifying invalid cases
- 👁 automatická kontrola pole pro reakci – jen podle platnosti verze MedDRA terminologie a platnosti termínu – tedy jakýkoliv platný MedDRA termín může být reportován jako reakce
- 👁 detekce FV signálu v EMA s využitím ROR (reporting odds ratio), s využitím principu disproportionality

poměr počtu hlášení konkrétní reakce po konkrétním přípravku vůči počtu dané reakce bez souvislosti s přípravkem

EMA EV data management activities overview

Identifikace hlášení s chybou – **Reakce**



EMA EV data management activities overview

Identifikace hlášení s chybou – **Reakce**

- Annex 3 – Detailed description of the database-level queries for identifying invalid cases
- Table 3 – seznam LLT MedDRA termínů (59), které pokud jsou jedinou hlášenou reakcí, hlášení je nevalidní a musí být nulifikováno

Adverse reaction	Death (excl. sudden death)
Drug exposure in pregnancy (excl known teratogenes)	Drug ineffective (unless used in critical conditions)
Drug ineffective (unless used in critical conditions)	Drug interaction
Drug withdrawal	Hospitalisation
Medication error	No adverse reaction

EMA EV data management activities overview

Kap. 6.2 Retransmission of ICSRs to EV

- 👁 MAH nesmí přeposílat zpátky do EV hlášení, který si stáhnul z EV, pokud nezískal nové dodatečné informace k hlášení **přímo od hlásitele (primary source)** jako FU případu
- 👁 přeposílání stažených hlášení zpátky do EV vytváří neúměrné množství duplikátů (1 chybné přeposlání zpátky - z 1 ICSR v EV db vzniknou 3: originál od MAH A, přeposlané hlášení od MAH B a master vytvořený EMA ...)
- 👁 EMA oslovuje držitele s takovou praxí s žádostí o zastavení přeposílání
- 👁 sledovaná přeposílání (retransmission):
 - přeposílání NCA hlášení do EV
 - přeposílání Master hlášení (po spojení duplicitních hlášení do Master EMA)
 - přeposílání jiných hlášení – MLM, **reworked hlášení** (!) jiných MAH

EMA EV data management activities overview

Kap. 7 Periodic review of ICSRs submitted by organisations to EV

Pravidelná kontrola kvality hlášení pro vybrané EV organizace (10 – 20/měsíc)

- 👁 výběr 25 ICSRs přeposlaných vybraným uživatelem za poslední 3 měsíce
- 👁 spontánní i ze studie
- 👁 literární, parent-child, hlášení se smrtí
- 👁 velmi pečlivá kontrola popisu případu/jiných textových polí vůči informacím zadaným strukturovaně
- 👁 pro hlášení z literatury kontrola proti originálnímu literárnímu článku
- 👁 zásady best practice v GVP M VI, MedDRA PTC dokument a R2/R3 business rules
- 👁 organizace (QPPV) obdrží souhrnnou zprávu se seznamem nálezů
- 👁 očekávaná nápravná opatření

Možnost NCA si tyto zprávy pro držitele vyžádat pro potřeby FV inspekci

EMA EV data management activities overview

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

Chyby/nálezy v kategoriích: Table 2.

- 👁 **High impact** (s výrazným vlivem na detekci signálů, ovlivňují statistické metody, výpočty ROR, PRR)
- 👁 **Medium impact** (s vlivem na běžnou analýzu FV signálů při hodnocení eRMR)
- 👁 **Low impact** (administrativní chyby a překlepy)

Nápravná opatření:

- 👁 High impact:
 - oprava chyb asap, nejdéle do 15 dnů od doručení zprávy
 - revize FV systému, zda nejde o opakovanou chybu – oprava všech hlášení se stejnou chybou
- 👁 Medium impact:
 - oprava chyb asap, nejdéle do 15 dnů od doručení zprávy
- 👁 Low impact:
 - oprava při dalším případném přeposlání do EMA

EMA EV data management activities overview

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

Příklady chyb v kategorii High impact: s vlivem na proces detekce signálů

- 👁 v části LP: léky nezadané ve strukturovaných polích; s nesprávně přidělenou rolí (podezřelý vs souběžný); léky zadané jako podezřelé, když nemají být zadané; zadávání skupiny léků místo názvu LP
- 👁 v části Reakce: nezadané reakce proti Case narrative; výrazně chybné kódování reakcí v MedDRA; příhody (AEs), které neměly být zadané (např. v hlášeních ze studie, kde všechna hodnocení kauzality jsou not related/ not provided); nevalidní hlášení (non-reaction terms jako jediná hlášená ADR)
- 👁 chyby procesní: retransmission hlášení; nesprávně zvolený modul (EVPM vs EVCTM) – zde i komparátor (IMP) označený jako suspect a odeslaný do EVPM; chybějící nebo nesprávně určená závažnost reakcí/hlášení; SUSAR od odesílatele, který není sponzorem CT (např. „literární SUSAR“)
- 👁 chybějící popis případu (Case narrative), popis s protichůdnými informacemi
- 👁 nadužívání PRIVACY/MSK nullflavour – skryté celé sekce

V případě těchto chyb v hlášení bude SÚKL kontaktovat MAH se žádostí o opravu

EMA EV data management activities overview

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

Příklady chyb v kategorii Medium impact: s vlivem na analýzu FV signálů

- ☞ v části LP: nepřesně zadaný název LP (bez změny účinné látky); chybně zadaná/nezadaná léková forma, síla, podaná dávka, doba podávání
- ☞ v části Reakce: suboptimální kódování v MedDRA (lepší LLT v rámci stejného PT); chybějící reaction outcome (mimo fatálního);
- ☞ chyby v části Pacient: strukturovaně nezadané testy, anamnéza pacienta, dřívější léky
- ☞ nezadaná čísla připojených a duplicitních hlášení

Příklady chyb v kategorii Low impact:

- ☞ chyby v informaci o hlásiteli (jméno, město)
- ☞ neuvedena kauzalita LP/reakce (s výjimkou situace, kdy určuje validitu celého hlášení)
- ☞ překlepy v literární citaci

Kvalita dat – hlášení z literatury



Literární hlášení: > 24 % hlášení MAH (!)

Specifické problémy literárních hlášení:

- 👁 MLM vs hlášení MAH
- 👁 velká pravděpodobnost existence duplikátů (resp. retransmission/reworking activity) – EMA vytváří Master case zkopírováním všech údajů od všech odesílatelů....
- 👁 hlášení na skupinu pacientů (multiple patient reports)
- 👁 hlášení bez identifikace pacienta podle GVP M VI
- 👁 hlášení ze studií v literatuře (!)

Dokumenty k častému užívání v rámci best practice

- 👁 Inclusion/exclusion criteria for processing ICSRs
- 👁 GVP Module VI kap. VI.C.2.2.3.2. *Exclusion criteria for the Submission of ICSRs published in the medical literature body a)-f)*

Kvalita dat – hlášení z literatury

Inclusion/**exclusion** criteria vs. GVP M VI kap VI.C.2.2.3.2.

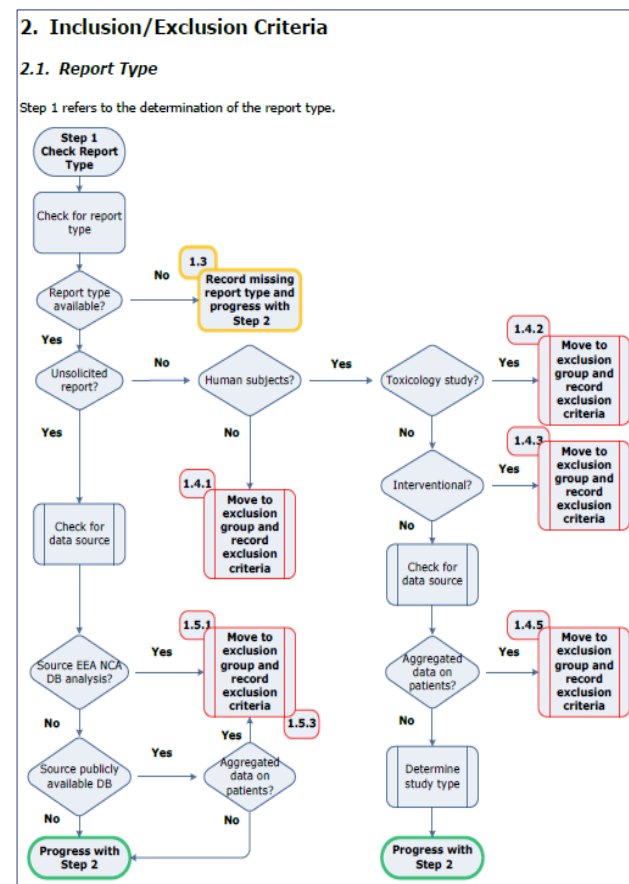
👁 algoritmy pro rozhodování
v jednom případě v rozporu
s GVP M VI kap. VI.C.2.2.3.2. bod e)

👁 příklad spolupráce: Baxter
v 11/2018: 241 ICSRs z článku:
Jor, Maca... Journal of Anesthesia 2018

– výsledky z PASS

👁 MAH hlášení nulifikoval

👁 EMA požádána o úpravu algoritmu



Kvalita dat – hlášení z literatury

- 👁️ zásadní otázka při zpracování literárních hlášení - v souladu s GVP M VI kap. VI.B.1.1.2.

Jde skutečně o hlášení NÚ?

- 👁️ **nehlásit** literární hlášení **s non-reaction MedDRA termíny** (např. jen s progresí onemocnění, neúčinností LP, užitím v těhotenství bez NÚ ...) – evidovat pro PSUR *GVP M VI.B.6.1, VI.B.6.3, VI.B.6.4, VI.C.2.2.3.2*
- 👁️ literární články popisující léčbu dlouhodobě nemocného pacienta v průběhu let nebo hledání správné onkologické léčby – události popsané v článku rozeříšit v souladu s GVP M VI kap. VI.B.1.1.2. (underlying disease, neúčinnost)
- 👁️ použití racionálního přístupu (při evidenci důvodů, proč hlášení z článku není vytvořeno)
 - zlepšení kvality dat v hlášeních
 - zlepšení detekce signálů

Hlášení z prezentací na konferencích

- 👁 hlásitelem je ten, kdo pacienta a NÚ viděl
- 👁 hlásitel = prezentující je kontaktovatelný
- 👁 zdrojová dokumentace – poslat na SÚKL sken posteru, není (většinou) veřejně dostupný
- 👁 nejasnosti v kauzalitě, v reakcích, v podezřelých lécích – upřesnit na místě, resp. později s hlásitelem
- 👁 neuvádět anamnézu v seznamu nežádoucích reakcí

Follow-up, nulifikace a amendment hlášení

Follow-up k hlášení *GVP M VI.B.3, VI.C.6.2.2.7*

- 👁 **nová medicínsky významná informace získaná přímo od hlásitele**
- 👁 **zachování WWID hlášení**, sender's IDs mohou být různá
- 👁 **změna data nejnovější informace, datum první informace se nemění**
- 👁 **FU informace jasně identifikovatelná v Case narrative**
- 👁 **výčet významných informací (significant information) pro FU v GVP M VI.C.6.2.2.7: nová ADR, nový podezřelý LP, změna v závažnosti nebo hodnocení kauzality, apod.**
- 👁 **odeslat podle stávajících pravidel do 15 dní**

Follow-up, nulifikace a amendment hlášení

Amendment k hlášení *GVP M VI.B.7.3, VI.C.6.2.2.8*

- 🕒 **změna v hlášení bez nové informace**, která by vyžadovala vytvoření FU k hlášení
- 🕒 po interní kontrole korekce některých dat
- 🕒 znovuodeslání v případě významné změny
 - doplnění/změna kódování v MedDRA,
 - opravy dat podání, reakcí
 - doplnění EN překladu (na žádost MAH), přiložení článku (na žádost EMA, NCA)
- 🕒 pole **C.1.11.1** vyplněno jako **Amendment**
- 🕒 v poli **C.1.11.2** uvést **důvod doplnění původního hlášení**
- 🕒 WWID i sender's ID beze změny – t.j. není možno opravovat hlášení jiného odesílatele
- 🕒 datum první i nejnovější informace k hlášení je beze změny – není ale pozdním odesláním (late report)

Follow-up, nulifikace a amendment hlášení

Nulifikace hlášení *GVP M VI.B.7.2, VI.C..6.2.2.9*

- 👁 v případě zjištění, že již odeslané hlášení má být považováno za anulované (**nevratně neaktivní**), např.
 - celý případ je chybný (např. je hlásitelem potvrzeno, že není pravdivý)
 - je to duplikát k již odeslanému hlášení stejným odesílatelem
- 👁 „Nullification scenarios“ v GVP VI.App.5
- 👁 pole **C.1.11.1** (A.1.13 pro R2) vyplněno jako **Nullification** (Yes pro R2)
- 👁 v poli **C.1.11.2** (A.1.13.1 pro R2) uvést **důvod nulifikace hlášení**
- 👁 datum první informace nezměněno, datum nejnovější informace podle data přijetí informace vedoucí k nulifikaci hlášení
- 👁 WWID i sender's ID beze změny – t.j. není možno nulifikovat hlášení jiného odesílatele

Follow-up, nulifikace a amendment hlášení

Rozlišovat mezi follow-upem, amendmentem a nulifikací

- 👁 nezaměňovat opravu dat bez nových informací od hlásitele (amendment) za follow-up
- 👁 neopravovat/ nenulifikovat hlášení jiného odesílatele – nepřidávat reakce, neměnit kauzalitu
- 👁 nulifikaci hlášení neposílat jako amendment s textem, že je hlášení tímto nulifikováno

Důležité odkazy

 PHV-4 verze 7

 Inclusion and exclusion criteria for processing ICSRs
na <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/monitoring-medical-literature-entry-adverse-reaction-reports-eudravigilance>

 dokument EMA EudraVigilance data management activities overview

MedDRA training v Praze! 22-23/10/2019

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



MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities

WBB PIC Contact FAQs Downloads

Home About MedDRA How to Use Training Subscription News & Events Search the site

Face-to-Face Training - Coding with MedDRA / Schedule / Training /

22 October 2019

09:00 - 17:00 Local Time

Prague, Czech Republic

Státní ústav pro kontrolu léčiv (State Institute for Drug Control) (host)
Šrobárova 48
100 41 Prague 10
Czech Republic

Session length: 1 day

Cost: Free to MedDRA users

Prerequisite: Training Curriculum

Information: Training Curriculum

Hotel and Directins

Meet your instructor:
Dr. Eva Rump

Special Instructions: You are required to bring your own laptop. Course materials will be emailed approximately one week prior to the session.

Facilita Entru Damiramento

Register online

Face-to-Face Training - Coding with MedDRA

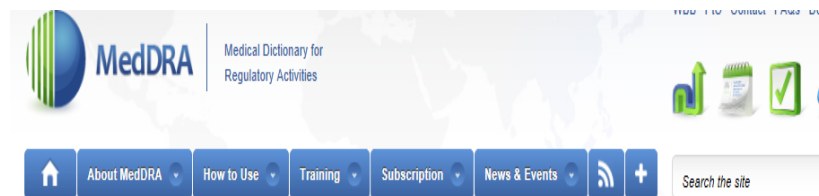
PRAGUE, CZECH REPUBLIC
22 OCTOBER 2019

Registration Deadline:
4 October 2019

Seat(s) left:
23

Maximum registration per organization:
2

First name: *



MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities

WBB PIC Contact FAQs Downloads

Home About MedDRA How to Use Training Subscription News & Events Search the site

Face-to-Face Training - MedDRA: Safety Data Analysis and SMQs / Schedule / Training /

23 October 2019

09:00 - 17:00 Local Time

Prague, Czech Republic

Státní ústav pro kontrolu léčiv (State Institute for Drug Control) (host)
Šrobárova 48
100 41 Prague 10
Czech Republic

Session length: 1 day

Cost: Free to MedDRA users

Prerequisite: Training Curriculum

Information: Training Curriculum

Hotel and Direction

Meet your instructor:
Dr. Eva Rump

Register online

Face-to-Face Training - MedDRA: Safety Data Analysis and SMQs

PRAGUE, CZECH REPUBLIC
23 OCTOBER 2019

Registration Deadline:
4 October 2019

Seat(s) left:
24

Maximum registration per organization:
2

First name: *

Special Instructions: You are required to bring your own laptop. Course materials will be emailed approximately one week prior to the session.



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