

# **Monitoring literatúry.**

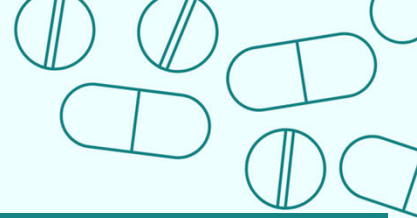
## **Povinnosti držiteľa v monitoringu literatúry, deň 0 a nálezy z inšpekcií SFP**

**PharmDr. Jana Pecherová, PhD.**

**Mgr. Veronika Kunšteková, PhD.**

**Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie**

**SARAP, 04.06.2024**



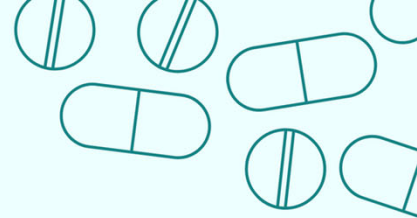
# Obsah

**Legislatíva**

**Hlásenia NÚL z monitoringu literatúry**

**Hlásenia NÚL z Medical Literature Monitoring**

**Nálezy z inšpekcií SFP**



# Legislatíva



## Legislatíva

- **Zákon č. 362/2011 Z. z.** o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov

### § 68b Zaznamenávanie a oznamovanie podozrení na nežiaduce účinky

(2) Držiteľ registrácie humánneho lieku je povinný oznamovať do databázy Eudravigilance tie podozrenia na nežiaduce účinky humánneho lieku obsahujúceho liečivá uvedené v zozname monitorovaných liečiv a zdravotníckej literatúry podľa osobitného predpisu,<sup>58c)</sup> ktoré **nie sú uvedené v zdravotníckej literatúre uvedenej v zozname monitorovaných liečiv a zdravotníckej literatúry. Držiteľ registrácie humánneho lieku je povinný sledovať aj inú zdravotnícku literatúru.**

<sup>58c)</sup> Článok 27 Nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. **726/2004** v platnom znení



## Legislatíva

### • Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. **726/2004**

Zmenené a doplnené ► M5 Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010

### Článok 27

1. Agentúra\* monitoruje vybranú zdravotnícku literatúru, pokiaľ ide o hlásenia podozrení na nežiaduce účinky liekov obsahujúcich určité účinné látky. Uverejní zoznam monitorovaných účinných látok a zdravotníckej literatúry, ktoré sú predmetom tohto monitorovania.
2. Agentúra zadáva do databázy Eudravigilance relevantné informácie z vybranej zdravotníckej literatúry
3. Agentúra po porade s Komisiou, členskými štátmi a zainteresovanými stranami vypracuje podrobnú príručku týkajúcu sa monitorovania medicínskej literatúry a spracovania relevantných informácií do databázy Eudravigilance.

\*Agentúra – Európska lieková agentúra (EMA)

- Smernica Európskeho parlamentu a Rady **2010/84/EÚ**

ktorou sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES

## Článok 107

3. Pokiaľ ide o lieky obsahujúce účinné látky uvedené na Zozname publikácií monitorovaných agentúrou podľa článku 27 Nariadenia Európskeho parlamentu a Rady č. 726/2004, nemusia držitelia povolení na uvedenie na trh nahlasovať do databázy Eudravigilance podozrenia na nežiaduce účinky zaznamenané v medicínskej literatúre uvedenej na Zozname, ale **monitorujú všetku ostatnú medicínsku literatúru a hlásia akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky.**



## Legislatíva

- Vykonávacie nariadenie Európskej komisie (EÚ) č. 520/2012

### Článok 28

b) v prípade hlásení podozrení na nežiaduce účinky, ktoré boli identifikované v literárnych článkoch, je potrebné uvádzať bibliografický záznam v súlade s tzv. štýlom „Vancouver“ (Vancouver style), ktorý vypracoval medzinárodný výbor redaktorov lekárskeho časopisov (International Committee of Medical Journal Editors<sup>(1)</sup>), vrátane prehľadného zhrnutia článku v angličtine;

(1) Medzinárodný výbor redaktorov lekárskeho časopisov (International Committee of Medical Journal Editors). Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336:309-15



# Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices

- Zákon č. 362/2011 Z. z.

## § 68 Všeobecné ustanovenia o dohľade nad bezpečnosťou humánnych liekov

(15) Držiteľ registrácie humánneho lieku je povinný

e) vykonávať činnosti súvisiace s dohľadom nad bezpečnosťou humánnych liekov **v súlade s modulmi správnej farmakovigilančnej praxe.**

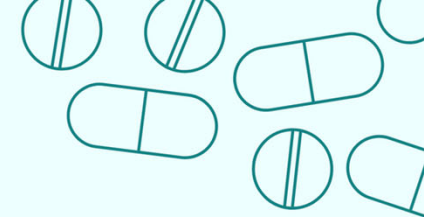
- **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)**

### Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 2)

- VI.B.1.1.2. *Literature reports*
- VI.C.2.2.3. *Case reports published in the medical literature*
- VI.C.6.2.3.2. *Suspected adverse reaction reports published in the medical literature*
- VI.C.2.2.3.2 *Exclusion criteria for the submission of ICSRs published in the medical literature*
- VI. Appendix 2 Detailed guidance on the monitoring of scientific literature



# Hlásenia NÚL z monitoringu literatúry





## Hlásenia NÚL z literatúry a povinnosti MAH

- **Odborné publikácie** - významný zdroj nových potenciálnych informácií o lieku - v rámci monitorovania bezpečnostného profilu lieku - **vrátane identifikácie hlásení podozrení na NÚL**
- **MAH je povinný vykonávať pravidelný systematický prehľad literatúry vo frekvencii minimálne 1x týždenne a viesť o tejto činnosti záznam** v súlade s platnou legislatívou
- **V prípade identifikácie validného hlásenia z monitoringu literatúry je MAH povinný hlásenie spracovať a odoslať do databázy EudraVigilance (EV) v súlade s platnou legislatívou a podľa platných štandardov ICH-E2B(R3) a viesť o tejto činnosti záznam**
- **MAH vykonáva monitoring literatúry samostatne alebo prostredníctvom osoby alebo organizácie, s ktorou má MAH uzatvorenú zmluvu.** MAH je aj v tomto prípade zodpovedný za vykonanie monitoringu literatúry v súlade s odporúčanými postupmi
- **Monitoring literatúry je potrebné vykonávať pre všetky lieky s právoplatným rozhodnutím o registrácii** - vrátane obdobia od podania žiadosti o registrácii lieku až po jej udelenie



## Výnimky pre MAH z povinnosti spracovania a zasielania hlásení z monitoringu literatúry do databázy EV

- ak je možné vylúčiť, že MAH je držiteľom rozhodnutia o registrácii lieku na základe *názvu lieku, názvu liečiva, liekovej formy, čísla šarže alebo spôsobu podania*;  
ak nie je možné s istotou vylúčiť, že MAH je držiteľom rozhodnutia o registrácii lieku, hlásenie musí držiteľ spracovať;
- hlásenie **pochádza z monitoringu literatúry, ktorý vykonala lieková agentúra v rámci EÚ**;  
(požiadavky na spracovanie hlásenia však zostávajú pre tie hlásenia, ktoré sú založené na analýze databáz príslušných orgánov mimo EEA);
- údaje z verejne dostupných databáz (napr. toxikologických centier); údaje uvedené v súhrnných tabuľkách alebo riadkových zoznamoch;
- výsledky štúdií po registrácii lieku alebo metaanalýzy;
- podozrenie na nežiaduce účinky v skupine pacientov, pričom nie je možné identifikovať jednotlivých pacientov pre vytvorenie validných hlásení NÚL;



## Literárne zdroje

- literárne zdroje odbornej literatúry môžu byť uverejnené vo forme:
  - **digitálnych/ elektronických verzií**
  - **printových/ tlačných verzií**
- odborné publikácie týkajúce sa bezpečnosti liekov, môžu byť publikované v
  - **medzinárodných vedeckých časopisoch**
  - **lokálnych vedeckých časopisoch** (*lokálne zdroje literatúry* = publikované v krajine, v ktorej je MAH držiteľom)
- odborné publikácie zahŕňajú aj **abstrakty z konferencií/ sympózií** a **drafty publikácií**
- pre účely identifikácie hlásenia v GVP VI. uvedené **databázy Medline, Embase a Excerpta Medica**  
(pre vyhľadávanie odporúčané využívať aj ďalšie databázy a iné systémy)
- **Dôležité:** lokálne vedecké časopisy, abstrakty z konferencií obvykle nie sú súčasťou medzinárodných databáz
- v prípade literárnych zdrojov, ktoré sú publikované alebo sponzorované MAH - identifikované validné hlásenie môže byť odoslané do EudraVigilance ešte pred publikovaním literárneho článku



# Posúdenie výsledkov vyhľadávania

Posúdenie výsledkov vyhľadávania

Je to hlásenie NÚL?

ÁNO

NIE

Evidencia výsledku  
vyhľadávania v internej  
databáze MAH

Spĺňa hlásenie  
4 minimálne kritériá ?

ÁNO

NIE

- Spracovanie a odoslanie hlásenia do EV
- Evidencia hlásenia v internej databáze MAH

Vykonať dožiadanie  
(opakovane) (kontaktovať  
autora/ 1. autora článku)

Spĺňa po dožiadaní hlásenie  
4 minimálne kritériá ?

NIE

Evidencia nevalidného  
hlásenia v internej  
databáze MAH



## Deň nula (Day Zero)

- zverejnená aktualizácia v časti **Coordination of pharmacovigilance inspections** v sekcii *Otázok a odpovedí* na [webovej stránke EMA](#) (odporúčania sú v súlade s požiadavkami v GVP Modul VI.)

### Human Pharmacovigilance inspections: questions and answers

EMA and the [Pharmacovigilance Inspectors Working Group](#) provide **guidance on human pharmacovigilance obligations** in the form of questions and answers (Q&As).

These Q&As are based on the [Pharmacovigilance Inspectors Working Group's](#) interpretation of [pharmacovigilance](#) legislation.

What is the level of validation/qualification needed to be performed by a MAH when using an electronic system previously qualified by a provider and what documentation is required to be available for inspections? ▾

What is the day zero for ICSRs described in the medical literature? ▾

- **DEŇ NULA (DAY ZERO):** dátum, od ktorého sa začína odpočítavanie času pre vykonanie PhV činností v prípade **validného hlásenia (hlásenie spĺňa 4 minimálne kritériá)**



# Deň nula (Day Zero)

## Deň nula pre jednotlivé typy literárnych zdrojov odbornej literatúry:



- hlásenie NÚL z *medzinárodných odborných publikácií*, ktoré **sú súčasťou** medzinárodných referenčných databáz
  - hlásenie NÚL z *odborných publikácií v lokálnej literatúre (digitálne verzie)*, ktoré **sú súčasťou** medzinárodných referenčných databáz
- za deň nula je považovaný dátum vykonania vyhľadávania v databáze = deň, keď bolo identifikované hlásenie, ktoré spĺňa 4 minimálne kritériá
  - **deň identifikácie validného hlásenia = deň 0**



- hlásenie NÚL z *abstraktov z konferencií, draftov publikácií, lokálne publikovaných odborných článkov*, ktoré **nie sú súčasťou** medzinárodných referenčných databáz
  - hlásenie NÚL z *lokálne publikovaných odborných článkov (printové verzie)*, ktoré **nie sú súčasťou** medzinárodných referenčných databáz
- deň nula začína, keď MAH získa dostatok informácií k tomu, aby hlásenie spĺňalo 4 minimálne kritériá validity
  - po identifikácii hlásenia je MAH povinný vykonať posúdenie do 7 kalendárnych dní
  - **deň 0 = do 7 kalendárnych dní od dňa identifikácie hlásenia**

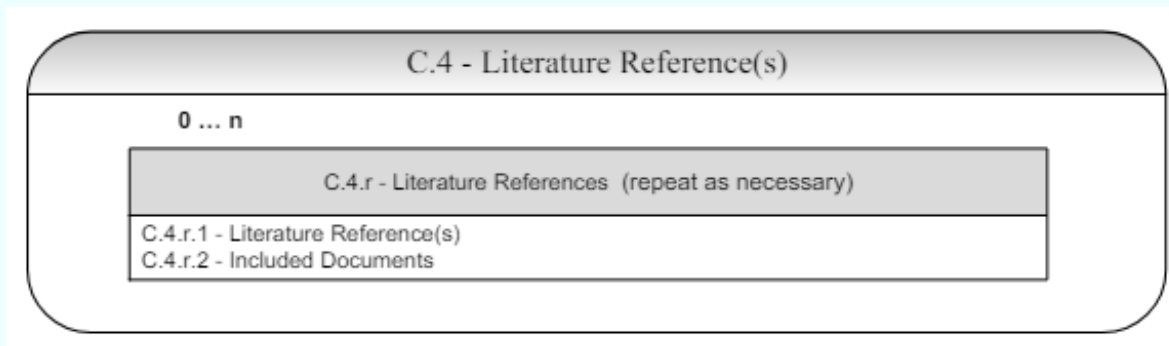


# Spracovanie hlásení NÚL z monitoringu literatúry v databáze EV

- spracovanie a zasielanie NÚL do databázy EV – **podľa štandardov**

## Dátové polia špecifické pre spracovanie NÚL z literárneho článku:

- Dátové pole **C.4.r.1 ‘Literature Reference(s)’** : citácia literárneho článku v štýle „**VANCOUVER STYLE**“
- Dátové pole **C.4.r.2 ‘Included Documents’**: priložená kópia literárneho článku a v prípade potreby preklad do angličtiny v odporúčanom formáte (najčastejšie .pdf)



- Dátové pole **H.1 ‘Case narrative including clinical course, therapeutic measures, outcome and additional relevant information’**: sumár literárneho článku v anglickom jazyku





# Spracovanie hlásení NÚL z monitoringu literatúry v databáze EV – pripojenie kópie literárneho článku

- V súlade s článkom 28 (3) Vykonávacieho nariadenie Európskej komisie (EÚ) č. **520/2012**

MAH, ktorý spracoval iniciálne hlásenie NÚL v databáze EudraVigilance – priloží k iniciálnemu hláseniu **kópiu príslušného literárneho článku** (preklad do angličtiny na základe vyžiadania EMA)

**Scenár 1:** MAH má k dispozícii kópiu literárneho článku v čase spracovania a zaslania iniciálneho hlásenia do databázy EV

**Scenár 2:** MAH nemá k dispozícii kópiu literárneho článku v čase spracovania a zaslania iniciálneho hlásenia do databázy EV



# Spracovanie hlásení NÚL z monitoringu literatúry v databáze EV – pripojenie kópie literárneho článku

**Scenár 1: MAH má k dispozícii kópiu literárneho článku v čase spracovania a zaslania iniciálneho hlásenia do databázy EV**

## Vzorový príklad:

> [BMJ](#). 1991 Feb 9;302(6772):338-41. doi: 10.1136/bmj.302.6772.338.

### Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors

*No authors listed*

PMID: 2001512 PMCID: [PMC1669007](#) DOI: [10.1136/bmj.302.6772.338](#)

*No abstract available*

- **dátové pole: C.4.r.1 ‘Literature Reference(s)’:**

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336:309-15. doi:10.1056/NEJM199701233360422.

- **dátové pole C.4.r.2 ‘Included Documents :**

kópia literárneho článku vo vhodnom formáte (najčastejšie vo formáte .pdf)



# Spracovanie hlásení NÚL z monitoringu literatúry v databáze EV – pripojenie kópie literárneho článku

**Scenár 2: MAH nemá k dispozícii kópiu literárneho článku v čase spracovania a zaslania iniciálneho hlásenia do databázy EV**

- kópiu literárneho článku je možné zaslať **neskôr samostatne**:
  - Ak v literárnom článku nie sú k dispozícii nové informácie, ktoré by mali byť doplnené k hláseniu –  
→ spracovať ako **‘amendment’**
  - Ak v literárnom článku sú k dispozícii nové informácie, ktoré by mali byť doplnené k hláseniu –  
→ spracovať ako **‘follow up’**

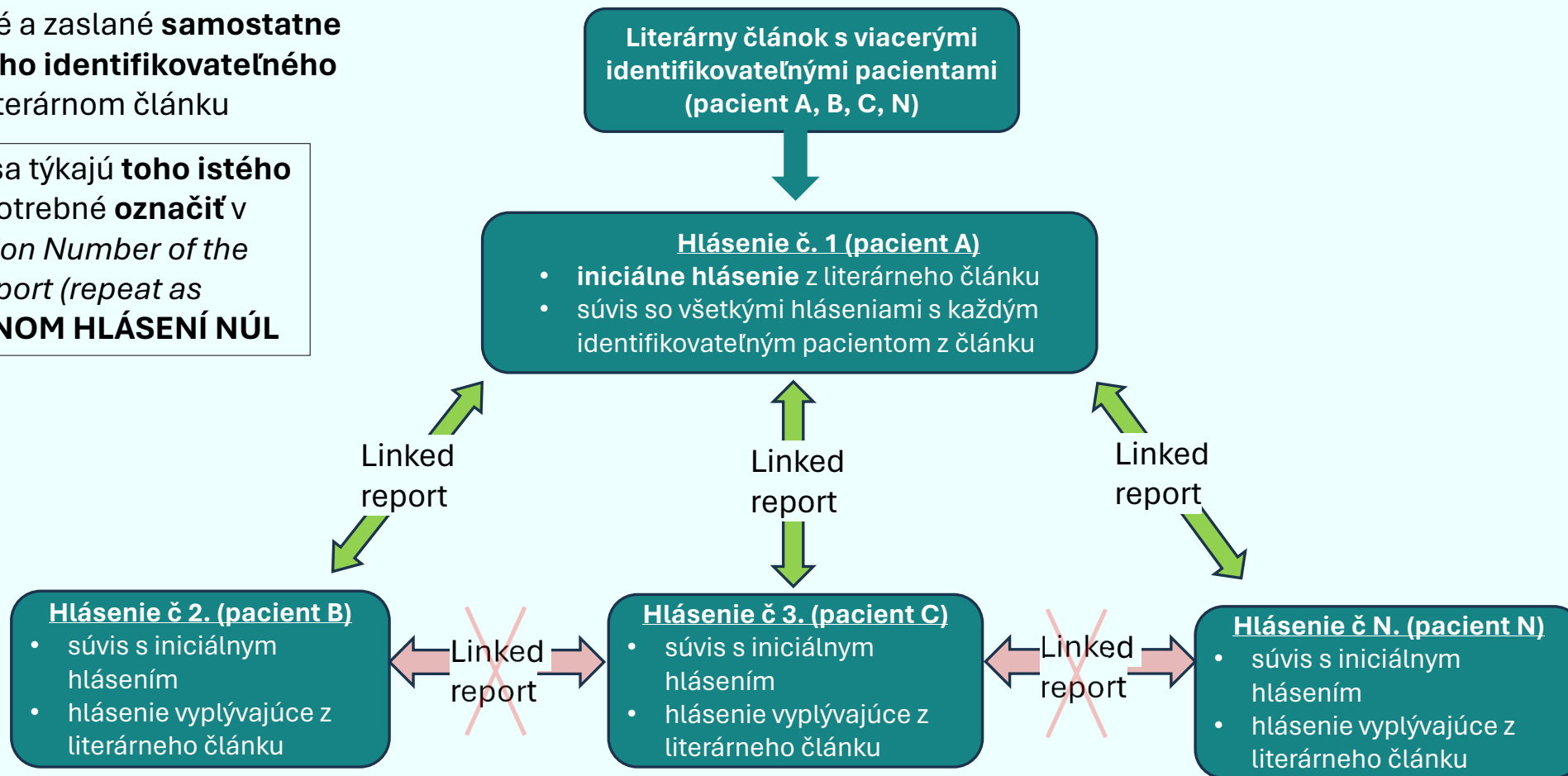
# Spracovanie hlásení NÚL z monitoringu literatúry v databáze EV – viacero identifikovateľných pacientov v literárnom článku

- hlásenie NÚL - vytvorené a zaslané **samostatne pre každého jednotlivého identifikovateľného pacienta** opísaného v literárnom článku

- všetky hlásenia**, ktoré sa týkajú **toho istého článku z literatúry**, je potrebné **označiť** v poli *C.1.10.r 'Identification Number of the Report Linked to this Report (repeat as necessary)'* – **V INICIÁLNOH HLÁSENÍ NÚL**

- kompletný zoznam všetkých súvisiacich hlásení je potrebné uvádzať len v iniciálnom hlásení

- v ostatných hláseniach** je potrebné uviesť **LEN SÚVIS S INICIÁLNYM HLÁSENÍM NÚL**





# Spracovanie hlásení NÚL z monitoringu literatúry v databáze EV – viacero identifikovateľných pacientov v literárnom článku

## Príklad:

### Hlásenie č. 1 – Iniciálne hlásenie z literárneho článku

- dátové pole ICH-E2B(R3) C.1.8.1 ***‘Worldwide Unique Case Identification Number’***: UK-ORGABC-0001
- dátové pole ICH-E2B(R3) C.1.10.r *‘Identification number of the report which is linked to this report’*: UK-ORGABC-0002
- dátové pole ICH-E2B(R3) C.1.10.r *‘Identification number of the report which is linked to this report’*: UK-ORGABC-0003
- dátové pole ICH-E2B(R3) C.1.10.r *‘Identification number of the report which is linked to this report’*: UK-ORGABC-000N
- dátové pole ICH-E2B(R3) C.4.r. ***‘Literature reference(s)’***: “N Engl J Med 1997; 336:309-15. doi:10.1056/NEJM199701233360422“
- dátové pole ICH-E2B(R3) C.4.r.2: ***Included documents*** : kópia literárneho článku/ preklad literárneho článku



# Spracovanie hlásení NÚL z monitoringu literatúry v databáze EV – viacero identifikovateľných pacientov v literárnom článku

## Príklad:

### Hlásenie č. 2 – hlásenia súvisiace s iniciálnym hlásením vyplývajúce z literárneho článku

- **dátové pole ICH-E2B(R3) C.1.8.1 ‘Worldwide Unique Case Identification Number’:** UK-ORGABC-0002  
dátové pole ICH-E2B(R3) C.1.10.r ‘Identification number of the report which is linked to this report’: UK-ORGABC-0001
- **dátové pole ICH-E2B(R3) C.4.r. ‘Literature reference(s)’:** “N Engl J Med 1997;  
336:309-15. doi:10.1056/NEJM199701233360422“
- **nevyžaduje sa kópia literárneho článku, pretože už bola priložená v iniciálnom hlásení (hlásenie č. 1)**



# Spracovanie hlásení NÚL z monitoringu literatúry v databáze EV – viacero identifikovateľných pacientov v literárnom článku

## Príklad:

### Hlásenie č. N – hlásenia súvisiace s iniciálnym hlásením vyplývajúce z literárneho článku

- dátové pole ICH-E2B(R3) C.1.8.1 ***‘Worldwide Unique Case Identification Number’***: UK-ORGABC-000N  
dátové pole ICH-E2B(R3) C.1.10.r ***‘Identification number of the report which is linked to this report’***: UK-ORGABC-0001
- dátové pole ICH-E2B(R3) C.4.r. ***‘Literature reference(s)’***: “N Engl J Med 1997;  
336:309-15. doi:10.1056/NEJM199701233360422“
- nevyžaduje sa kópia literárneho článku, pretože už bola priložená v iniciálnom hlásení (hlásenie č. 1)



# Referencie

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI –

Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2_en.pdf)

E2B(R3) Individual Case Safety Report (ICSR) Specification and Related Files

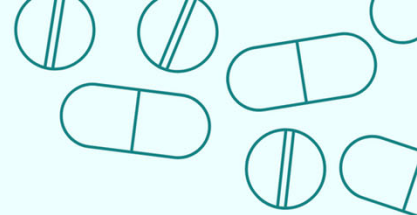
<https://www.ich.org/page/e2br3-individual-case-safety-report-icsr-specification-and-related-files>

Coordination of pharmacovigilance inspections

<https://www.ema.europa.eu/en/coordination-pharmacovigilance-inspections-0>



# Hlásenia NÚL z Medical Literature Monitoring





# Medical Literature Monitoring - MLM

## Nariadenie (ES) č. 726/2004 – článok 27

1. Agentúra monitoruje vybranú zdravotnícku literatúru, pokiaľ ide o hlásenia podozrení na nežiaduce účinky liekov obsahujúcich určité účinné látky. Uverejní zoznam monitorovaných účinných látok a zdravotníckej literatúry, ktoré sú predmetom tohto monitorovania.
2. Agentúra zadáva do databázy Eudravigilance relevantné informácie z vybranej zdravotníckej literatúry.
3. Agentúra po porade s Komisiou, členskými štátmi a zainteresovanými stranami vypracuje podrobné usmernenie týkajúce sa monitorovania zdravotníckej literatúry a zadávania relevantných informácií do databázy Eudravigilance.



# Medical Literature Monitoring - MLM

## ➤ Kde hľadať zoznam monitorovaných účinných látok a usmernenia?

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medical-literature-monitoring>

### • Zoznam:

#### Substances and medical literature covered by EMA's service

**Active-substance and herbal-substance groups covered**

- [🔗](#) [📄](#) Medical literature monitoring: substance groups 1-309 and herbal substance groups 1-100 valid from 1 June 2020

### • Pokyny:

#### Guidance

##### DOCUMENT

[📄](#) Detailed guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency

##### DESCRIPTION

Guide on the steps of the medical literature monitoring business processes



# Medical Literature Monitoring - MLM

## ➤ Čo je súčasťou zoznamu?

1. Liečivá vrátane napr. solí, esterov a pod. – „skupiny látok“ (1 – 309)
2. Rastlinné liečivá podľa rodu vrátane kombinácií – „rastlinné skupiny“ (1 – 100)

A		B	C
ID	Substance Group	Substances	
1	1	PARACETAMOL	ACETYLCYSTEINE, PARACETAMOL
2	1	PARACETAMOL	ACETYLSALICYLIC ACID, ANHYDROUS CAFFEINE, PARACETAMOL DC
3	1	PARACETAMOL	ASCORBIC ACID, CHLORPHENAMINE, PARACETAMOL
4	1	PARACETAMOL	ASCORBIC ACID, PARACETAMOL
5	1	PARACETAMOL	ASCORBIC ACID, PARACETAMOL, ACETYLSALICYLIC ACID
6	1	PARACETAMOL	ASCORBIC ACID, PARACETAMOL, ANHYDROUS CAFFEINE
7	1	PARACETAMOL	ASCORBIC ACID, PARACETAMOL, CAFFEINE
8	1	PARACETAMOL	ASCORBIC ACID, PARACETAMOL, CODEINE PHOSPHATE HEMIHYDRATE
9	1	PARACETAMOL	ASCORBIC ACID, PARACETAMOL, PHENYLEPHRINE
10	1	PARACETAMOL	ASCORBIC ACID, PARACETAMOL, POTASSIUM HYDROGEN CARBONATE, SODIUM HYDROGEN CARBONATE, SODIUM CARBONATE ANHYDROUS, CITRIC ACID ANHYDROUS
11	1	PARACETAMOL	ASCORBIC ACID, PARACETAMOL, PROPYPHENAZONE
12	1	PARACETAMOL	ASCORBIC ACID, PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE SULPHATE
13	1	PARACETAMOL	BROMPHENIRAMINE MALEATE, ASCORBIC ACID, PARACETAMOL, CAFFEINE
14	1	PARACETAMOL	BROMPHENIRAMINE MALEATE, PARACETAMOL, CAFFEINE
15	1	PARACETAMOL	BUCLIZINE HYDROCHLORIDE, CODEINE PHOSPHATE, PARACETAMOL DC
16	1	PARACETAMOL	BUCLIZINE HYDROCHLORIDE, DUCUSATE SODIUM, PARACETAMOL, CODEINE PHOSPHATE
17	1	PARACETAMOL	CAFFEINE, CODEINE PHOSPHATE HEMIHYDRATE PHEUR, PARACETAMOL PH. EUR.
18	1	PARACETAMOL	CAFFEINE, CODEINE PHOSPHATE HEMIHYDRATE, PARACETAMOL PH. EUR.
19	1	PARACETAMOL	CAFFEINE, PARACETAMOL PH. EUR.
20	1	PARACETAMOL	CARBASALATE CALCIUM, PARACETAMOL, CAFFEINE
21	1	PARACETAMOL	CHLORPHENAMINE MALEATE, ASCORBIC ACID, DIMETOFRINE, ISOPROPAMIDE IODIDE, PARACETAMOL, ANHYDROUS CAFFEINE
22	1	PARACETAMOL	CHLORPHENAMINE MALEATE, ASCORBIC ACID, ISOPROPAMIDE IODIDE, PARACETAMOL, CAFFEINE
23	1	PARACETAMOL	CHLORPHENAMINE MALEATE, ASCORBIC ACID, ISOPROPAMIDE IODIDE, PARACETAMOL, DIMETOFRINE HYDROCHLORIDE, ANHYDROUS CAFFEINE
24	1	PARACETAMOL	CHLORPHENAMINE MALEATE, ASCORBIC ACID, PARACETAMOL



## Medical Literature Monitoring – MLM

❖ Smernica Európskeho parlamentu a rady **2010/84/EÚ**: článok **107 (3)**

### • **POVINNOSTI MAH**

U liekov, ktoré obsahujú účinné látky uvedené v zozname publikácií, sledovaných agentúrou podľa článku 27 nariadenie (ES) č. 726/2004 nemajú držitelia rozhodnutia o registrácii hlásiť do databázy Eudravigilance podozrenie na nežiaduce účinky zaznamenané v medicínskej literatúre, ktorá je na zozname, ale sledujú (musia) všetku ďalšiu medicínsku literatúru a hlásia akékoľvek podozrenie na nežiaduce účinky

EMA sprístupňuje jednotlivé prípady podozrení na nežiaduce reakcie, ktoré nájde v literatúre, držiteľom rozhodnutia o registrácii, aby ich mohli zahrnúť do svojich bezpečnostných databáz



# Medical Literature Monitoring - MLM

## **GVP Modul VI.**

### **VI.C.2.2.3.1 Monitoring of the medical literature by the European Medicines Agency**

- k ICSR , ktoré sú výsledkom MLM služby vykonávanej agentúrou má MAH prístup v databáze EudraVigilance (možnosť exportu v XML formáte)
- **MAH pravidelne monitoruje EudraVigilance**
- Závažné ICSR – v rámci aj mimo EÚ
- Nezávažné – v rámci EÚ
- Pre zabránenie vzniku duplikátov → MAH predkladá do databázy EudraVigilance len tie ICSR, ktoré:
  - Sú opísané v literatúre, ktorá nie je monitorovaná agentúrou
  - Sa týkajú liečiv nezahrnutých v zozname látok monitorovaných agentúrou



# Medical Literature Monitoring - MLM

Liečivá zahrnuté v MLM

áno

nie

MAH monitoruje:

- Databázu EudraVigilance
- Lokálnu literatúru

**+ evidencia!**

MAH zasiela hlásenia NÚL:

- Z lokálnej literatúry

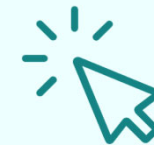
MAH monitoruje:

- Databázy Medline, Embase, Excerpta Medica a iné
- Databázu EudraVigilance
- Lokálnu literatúru

**+ evidencia!**

MAH zasiela hlásenia NÚL:

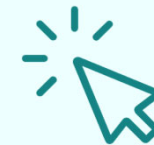
- Z globálnej literatúry
- Z lokálnej literatúry



- Má MAH povinnosť monitorovania literatúry na obchodný názov lieku pre skupiny liečiv zahrnuté v MLM?
  - Vyhľadávacia stratégia pre každú skupinu liečiv zahrnutých v MLM obsahuje aj obchodné názvy
  - [INN name] OR [synonym]
  - Synonymá = alternatívne názvy vrátane obchodných názvov
  - Informácia o obchodných názvoch z databázy podľa čl. 57  
Nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004

**Aktualizácia!**



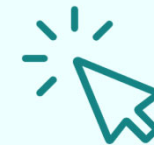


- MAH identifikoval relevantný článok pri prehľadávaní literatúry pre liečivo, ktoré nie je súčasťou služby MLM. Článok pochádza z časopisu, ktorý však v MLM zahrnutý je. Má MAH spracovať článok?
  - Ak obsahom článku nie je ďalšie podozrivé liečivo, ktoré je zahrnuté v službe MLM, MAH má článok spracovať a zaslať hlásenie do EudraVigilance
  - Ak obsahom článku je ďalšie podozrivé liečivo, ktoré je zahrnutá v službe MLM, MAH nemá zasielať hlásenie do EudraVigilance. MAH by mal kontaktovať MLM servis ([mlm@ema.europa.eu](mailto:mlm@ema.europa.eu)), ktorý článok opätovne preskúma a odpovie s ďalšími inštrukciami do 2 prac. dní.



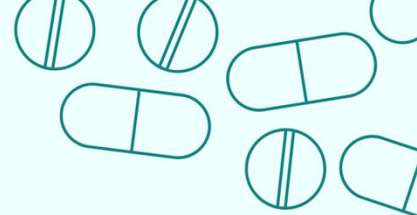
# Medical Literature Monitoring - MLM

## Q & A



- Majú prístup k výsledkom MLM monitoringu aj tretie strany, ktorým MAH delegoval monitoring literatúry?
  - Výsledky sú prístupné len pre regulačné orgány a MAH
  - Registráciu zmluvného partnera ako používateľa musí vykonať MAH

# Nálezy z inšpekcií SFP



# Najčastejšie nálezy z inšpekcií SFP – literárny monitoring



❖ Subjekty inšpekcií: PSMF na SR

❖ Legislatívny rámec:

- Zákon 362/2011 Z. z. § 68 ods. 15) písm. e
- Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012
- GVP I, II, IV, VI...

# Najčastejšie nálezy z inšpekcií SFP – literárny monitoring



## NÁLEZ

**Držiteľ nezabezpečil dostatočné monitorovanie podozrení na nežiaduce účinky liekov v databáze EudraVigilance a monitorovanie literatúry.**

Držiteľ nezaznamenal literárnu kazuistiku týkajúcu sa jeho lieku, ktorá bola spracovaná dvoma inými držiteľmi a zaslaná ako závažné literárne hlásenie do databázy EudraVigilance.

## LEGISLATÍVNY RÁMEC

- ❖ Zákon 362/2011 Z. z. § 68 ods. 15) písm. e
- ❖ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 18 (2)
- ❖ GVP VI.B.1., VI.B.1.1.2.

# Najčastejšie nálezy z inšpekcií SFP – literárny monitoring



## Vhodný výber kľúčových slov



GVP VI. App. 2.3.3.

- Je účinná látka indexovaným termínom?
- Aké alternatívne názvy by mali byť zahrnuté? (číslo/kód pre novovyvinuté lieky, chemické názvy, obchodné názvy, aktívne metabolity)
- Je medicínsky relevantné hľadať iba určitú soľ alebo špecifickú zlúčeninu pre účinnú látku?

# Najčastejšie nálezy z inšpekcií SFP – literárny monitoring



## NÁLEZ

**Obsahová a formálna stránka PSMF nie je v súlade s aktuálne platnou legislatívou.**

Chýba informácia o frekvencii realizácie lokálneho a globálneho monitoringu odbornej literatúry.

## LEGISLATÍVNY RÁMEC

- ❖ Zákon 362/2011 Z. z. § 68 ods. 15) písm. e
- ❖ GVP VI.B.1.1.2.

# Najčastejšie nálezy z inšpekcií SFP – literárny monitoring



## NÁLEZ

Hlavný súbor systému farmakovigilancie držiteľa neobsahuje informáciu o novej podanej žiadosti o registráciu humánneho lieku a výkon monitoringu odbornej literatúry pre danú účinnú látku.

## LEGISLATÍVNY RÁMEC

- ❖ Zákon 362/2011 Z. z. § 68 ods. 15) písm. e
- ❖ GVP VI.App.2.1.



# Najčastejšie nálezy z inšpekcií SFP – literárny monitoring



## NÁLEZ

**QPPV nemá adekvátny dohľad nad systémom farmakovigilancie držiteľa.**

**Rekonciliácia** bezpečnostných údajov sa nevykonáva pravidelne na úrovni všetkých FV partnerov a lokálnych zastúpeniach držiteľa. **Tretia strana poskytujúca služby v súvislosti s monitoringom literatúry nie je považovaná za súčasť systému farmakovigilancie držiteľa.**

## LEGISLATÍVNY RÁMEC

- ❖ Zákon 362/2011 Z. z. § 68 ods. 15) písm. E
- ❖ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 11 (2)
- ❖ GVP I.C.1.5.

# Najčastejšie nálezy z inšpekcií SFP – literárny monitoring



## NÁLEZ – výber súvisiacej časti

**Príjem, spracovanie a evidencia hlásení podozrení na NÚL nie sú zabezpečené dostatočne.**

- Nie je zabezpečený literárny monitoring lokálnej odbornej literatúry vo všetkých krajinách s platnou registráciou. Chýbajú zoznamy kľúčových slov, frekvencia monitoringu a zoznam periodík (napr. pre SR). Evidencia vykonávania monitoringu literatúry na lokálnej úrovni nebola zdokumentovaná počas inšpekcie. ŠOP týkajúce sa vyhľadávania v literatúre nie je dostatočne špecifické.
- Frekvencia globálneho literárneho monitoringu 1x mesačne (podľa PSMF) nie je dostatočná.

## LEGISLATÍVNY RÁMEC

- ❖ Zákon 362/2011 Z. z. § 68 ods. 15) písm. E
- ❖ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 12 (1)
- ❖ GVP VI.B.1.1.2.

# Najčastejšie nálezy z inšpekcií SFP – literárny monitoring



## NÁLEZ

### **Riadenie a uchovávanie farmakovigilančnej dokumentácie nie je adekvátne.**

Farmakovigilančnú dokumentáciu je potrebné evidovať tak, aby bola čitateľná počas celej doby registrácie a 10 rokov po skončení registrácie. Aktuálny spôsob uchovávania dokumentácie nie je adekvátny

## LEGISLATÍVNY RÁMEC

- ❖ Zákon 362/2011 Z. z. § 68 ods. 15) písm. E
- ❖ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 12 (1)
- ❖ GVP I.B.10

# Najčastejšie nálezy z inšpekcií SFP – literárny monitoring



## NÁLEZ

QPPV je informovaná o výsledkoch globálneho monitoringu literatúry neadekvátne – jedenkrát ročne.

## LEGISLATÍVNY RÁMEC

- ❖ Zákon 362/2011 Z. z. § 68 ods. 15) písm. E
- ❖ GVP VI.B.1.

# Najčastejšie nálezy z inšpekcií SFP – literárny monitoring

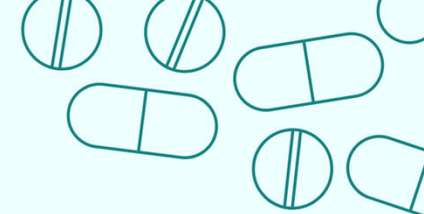


## NÁLEZ

**Držiteľ delegoval farmakovigilančné činnosti zmluvných partnerom (monitoring globálnej a lokálnej odbornej literatúry), ktorí sú súčasťou systému farmakovigilancie držiteľa. Pravidelný audit farmakovigilančných činností delegovaných zmluvným partnerom sa nevykonáva.**

## LEGISLATÍVNY RÁMEC

- ❖ Zákon 362/2011 Z. z. § 68 ods. 15) písm. E
- ❖ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 520/2012 čl. 13 (1)
- ❖ GVP IV.B.2.1.



## Najčastejšie odporúčania z inšpekcií SFP – literárny monitoring

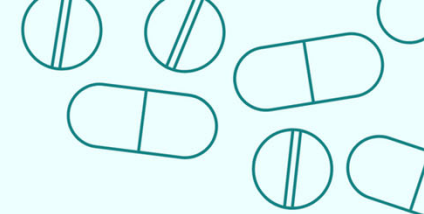
### Odporúčame...

- držiteľovi vykonávať jednotnú evidenciu monitoringu lokálnej odbornej literatúry.
- držiteľovi zrevidovať a zefektívniť postup kontroly zadávania údajov do EudraVigilance.
- hlásenia lokálneho monitoringu zaznamenávať v štruktúrovanej forme



# Take home message

- Monitoring lokálnej literatúry (všetky krajiny, v ktorých je MAH držiteľom)
- Správny výber kľúčových slov
- Monitoring literatúry vykonávať vo frekvencii minimálne 1x týždenne
- Adekvátne vedená dokumentácia a evidencia
- Hlásenia z monitoringu literatúry spracovávať podľa štandardov ICH-E2B(R3)
- Zodpovednosť za delegované činnosti, rekonciliácia
- Audity tretích strán
- Dostatočne špecifické ŠPP





# Referencie

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I –  
Pharmacovigilance systems and their quality systems

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-i-pharmacovigilance-systems-and-their-quality-systems\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-i-pharmacovigilance-systems-and-their-quality-systems_en.pdf)

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II –  
Pharmacovigilance system master file

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-ii-pharmacovigilance-system-master-file-rev-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-ii-pharmacovigilance-system-master-file-rev-2_en.pdf)

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV –  
Pharmacovigilance audits

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-iv-pharmacovigilance-audits-rev-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-iv-pharmacovigilance-audits-rev-1_en.pdf)

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI –

Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2_en.pdf)

Monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the  
European Medicines Agency

Questions and Answers

[https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500187919\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500187919_en.pdf)



# Ďakujeme za pozornosť

PharmDr. Jana Pecherová, PhD.

Mgr. Veronika Kunšteková, PhD.



[jana.pecherova@sukl.sk](mailto:jana.pecherova@sukl.sk), [veronika.kunstekova@sukl.sk](mailto:veronika.kunstekova@sukl.sk)



02 5070 12 07, 02 5070 11 81

