

Упутство за пријављивање случајева нежељених реакција на лекове

Верзија 2.0, 10/2017

УВОД

Безбедносни извештај о појединачном случају нежељених реакција (у даљем тексту: **ICSR**) носилац дозволе доставља Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (у даљем тексту: АЛИМС) у виду општег дописа са пропратним писмом које потписује искључиво одговорно лице за фармаковигиланцу тог носиоца дозволе за лек у Републици Србији. Извештаји се достављају искључиво у **писарницу** АЛИМС-а. Пропратно писмо треба да буде насловљено за Национални центар за фармаковигиланцу (НЦФ). ICSR-ови се достављају на CIOMS-I обрасцу, а уколико су забележени на територији Р. Србије и у **Е2В формату** (видети одељак **Е2В**). У изради ICSR-ова користи се медицински речник за регулаторне послове (*MedDRA*).

ПРЕДМЕТ НЦФ-1: ICSR СА ТЕРИТОРИЈЕ Р. СРБИЈЕ

Сваки ICSR са територије Р. Србије доставља се **засебно** (један ICSR – један допис).

Озбиљни ICSR са територије Р. Србије доставља се одмах, а најкасније 15 дана од дана пријема првих информација у Р. Србији. Овај период треба да обухвати пријем првих информација од стране носиоца дозволе за лек (дан нула), достављање података централи, обраду и процену случаја, припрему CIOMS-I, односно Е2В форме извештаја, достављање случаја носиоцу дозволе за лек и прослеђивање случаја АЛИМС-у (најкасније дан 15).

За ICSR са територије Р. Србије који нису озбиљног карактера, није дефинисан рок за пријављивање, али препоручује се рок до 90 дана од дана пријема првих информација у Р. Србији.

Случајеви из спонтаног пријављивања нежељених реакција на лекове, забележени од стране АЛИМС-а, а који су прослеђени носиоцу дозволе за лек, не достављају се накнадно АЛИМС-у након њихове процене и обраде од стране носиоца дозволе.

У складу са чланом **18**. Правилника о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове ("Службени гласник РС", бр. 64/2011 и 75/2017), сваки ICSR са територије Р. Србије садржи најмање следеће податке о:

- извештачу,
- пацијенту (иницијали, година рођења/старост и пол),
- називу лека за који се сумња да је узроковао нежељену реакцију,
- нежељеној реакцији на лек (са датумом испољавања).

Случајеви који немају минимум података не сматрају се валидним и не подлежу пријављивању АЛИМС-у као предмет НЦФ-1.

Пропратно писмо за достављање ICSR-а са територије Р. Србије садржи податке о:

- носиоцу дозволе за лек и његовом одговорном лицу за фармаковигиланцу (са контакт подацима),
- предмет пријављивања (Предмет НЦФ-1: ICSR са територије Р. Србије),
- опис ICSR-а са називом лека на који се односи,
- информацијама да ли је реч о иницијалном или наредном (*follow-up*) извештају,
- информацијама о пореклу (спонтано пријављивање/неинтервенцијско испитивање/литература/остало),
- медицинској потврђености случаја (здравствени радник или пацијент),
- процену ICSR-а одговорног лица за фармаковигиланцу са аспекта очекиваности (у односу на референтне безбедносне информације компаније о леку и у односу на локално одобрени Сажетак карактеристика лека), озбиљности и каузалног односа.

У циљу избегавања дупликата, један ICSR се доставља АЛИМС-у искључиво једном, не укључујући наредне извештаје (*follow-up*). ICSR се не доставља АЛИМС-у на компанијским обрасцима или било којим другим обрасцима осим CIOMS-I обрасца и E2B формата (нпр. иницијално достављен ICSR на компанијском обрасцу, а нешто касније на CIOMS-I обрасцу). ICSR на компанијском обрасцу може се приложити евентуално уз достављени ICSR на CIOMS-I обрасцу у папирној форми.

E2B

У циљу ефикаснијег рада на бази нежељених реакција на лекове коју води НЦФ АЛИМС-а, НЦФ је донео додатну препоруку за носиоце дозвола о начину пријављивања нежељених реакција на лекове **са територије Р. Србије (Предмет НЦФ-1: ICSR са територије Р. Србије)**. Поред досадашње праксе достављања попуњеног CIOMS 1 обрасца дефинисане Правилником о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове, сви носиоци дозвола, који располажу **електронским пријавама у E2B формату**, треба да исте достављају НЦФ-у.

Литературни случајеви пореклом са територије Р. Србије

Научна и медицинска литература представља значајан извор података за праћење безбедносног профила и односа користи и ризика лека, посебно у вези са детекцијом нових безбедносних сигнала и новонасталих безбедносних питања (енг. *emerging safety issues*).

АЛИМС не објављује листу научних/стручних часописа и других литературних извора које треба пратити у Р. Србији. Очекује се да носиоци дозволе прате потенцијалне публикације систематичним прегледом широко примењиваних база података (нпр. *Medline*, *Excerpta Medica* или *Embase*), не ређе од једном недељно.

Додатно, потребно је пратити и локалну литературу која није доступна у наведеним базама података.

У вези са локалном литературом која није доступна у наведеним базама података, препорука АЛИМС-а је да се, између осталог, прати листа научних часописа чији су издавачи из Р. Србије, а који нису реферисани у *Web of Science* и у *Journal Citation Report-у (JCR)*. Поменута листа је доступна на веб-сајту Министарства просвете, науке и технолошког развоја, као и Конзорцијума библиотека Србије за обједињену набавку (КоБСОН), али важно је имати у виду да ова листа није свеобухватна, тј. не укључује све часописе који могу бити значајан извор литературних случајева нежељених реакција.

Носиоци дозволе за лек су одговорни за идентификацију релевантних литературних извора и њихово континуирано праћење.

Носиоци дозволе треба да анализирају и процене извештаје о суспектним нежељеним реакцијама који су описани у научној и медицинској литератури, укључујући релевантне публиковане апстрактне са скупова и манускрипте, у циљу идентификовања и бележења ICSR-ова са територије Р. Србије.

АЛИМС-у је потребно пријавити као **НЦФ предмет 1** једино **валидне ICSR-ове** тј. пријаве које садрже **минимум података** прописаних чланом **18**. Правилника о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове ("Службени гласник РС", бр. 64/2011 и 75/2017).

Први аутор рада сматра се примарним извештачем.

У случају **невалидних ICSR-ова** носиоци дозволе за лек треба да контактирају примарног извештача како би прикупили довољно података потребних за генерисање валидног ICSR-а, као и за даљу процену случаја.

Када се публиковани случај односи на нежељене реакције на лек испољене код **више пацијената**, тада је потребно пријавити ICSR за сваког појединачног пацијента који се може идентификовати (нпр. иницијали, година рођења/старост у време испољавања реакције, пол). Додатно, при пријављивању ових случајева, АЛИМС-у потребно је да буде наведена и информација о њиховој међусобној повезаности.

Литературне случајеве пореклом са територије Р. Србије **не треба** пријављивати у виду ICSR-ова, тј. као **NCF предмет 1**, у следећим ситуацијама:

- Суспектни лек се може недвосмислено идентификовати као лек **другог** носиоца дозволе, нпр. заштићени назив лека се јасно наводи у публикованом раду,
- Носилац дозволе није ставио лек у промет у периоду на који се односи публиковани рад, тј. пацијентима није био доступан лек конкретног носиоца дозволе,

- Рад се односи на **више пацијената и више лекова**, а ниједан појединачни пацијент не може да се доведе у везу са применом одређеног лека и конкретном испољеном нежељеном реакцијом (енг. *aggregate data*). Ови публиковани радови не треба да се пријављују као ICSR, већ треба да буду приказани и анализирани у наредном Периодичном извештају о безбедности (PSUR),
- Према процени аутора рада примена лека није у каузалној вези са испољеним нежељеним догађајем,
- Пријава не садржи минимум података прописаних чланом 18. Правилника о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове ("Службени гласник РС", бр. 64/2011 и 75/2017).

Имајући у виду да прикази случајева у литератури не морају да имају за циљ анализу нежељених догађаја и процену њихове повезаности са примењеним леком, ови случајеви се не могу *a priori* сматрати спонтаним, тј. да је реч о суспектној нежељеној реакцији на лек. Зато се од носиоца дозволе за лек захтева да процени каузалну повезаност између примене лека и испољених нежељених догађаја у свим публикованим случајевима уколико процена аутора није доступна.

Када се на основу публикованих података не може проценити каузална повезаност, носиоцима дозволе се препоручује да пре него што иницијални валидни ICSR проследе АЛИМС-у, контактирају аутора ради прибављања потребних појашњења.

При пријављивању публикованог случаја АЛИМС-у литературни извор треба наводити у складу са *Vancouver* системом цитирања литературе који је успостављен од стране *International Committee of Medical Journal Editors* (видети наведени пример цитирања).

Пример основне структуре референце за стандардни чланак у часопису:

Презиме аутора, иницијали имена. Наслов чланка. Назив часописа [скраћен]. година публикације; број волумена (број свеске): бројеви страница.

Наводе се сви аутори уз одвајање зарезом, уколико их је преко шест, наводи се првих шест и додаје „et al”.

Називи часописа се скраћују као у *Index Medicus*-у.

Уз пријаву ICSR-а литературног порекла са територије Р.Србије **потребно је приложити и публиковани рад** (уколико је доступан носиоцу дозволе). Када се пријављује више ICSR-ова из истог литературног извора, тада је довољно да се публиковани рад приложи уз први ICSR, имајући у виду да ICSR-ови садрже информације о својој међусобној повезаности.

Случајеви у којима примена лека није довела до испољавања нежељених реакција

АЛИМС не захтева да се као НЦФ предмет 1, пријављују случајеви у којима примена лека није довела до испољавања НПЛ (нпр. случајеви предозирања, *off-label* примене, грешке у прописивању, издавању и примени лека итд., а без забележених испољених нежељених реакција). Ове случајеве не треба рутински пријављивати АЛИМС-у, већ је потребно да носилац дозволе за лек прикупља и

анализира ове случајеве у наредном PSUR-у. Такође, не треба да се пријављују случајеви код којих је познат само исход (нпр. операција, хоспитализација итд), али не и тачна НРЛ. Имајући у виду да је НРЛ један од 4 критеријума које валидан случај треба да садржи, ови случајеви се не сматрају валидним за иницијално пријављивање. Ако се при додатном прикупљању података (*follow-up*) добије информација о НРЛ, тада случај постаје валидан и потребно га је пријавити АЛИМС-у као иницијални, тј. у пропратном писму треба навести да се случај први пут пријављује АЛИМС-у.

Случајеве примене лека у току трудноће без неповољних последица по мајку или фетус, по правилу, не треба пријављивати у виду ICSR, већ их треба прикупљати и анализирати у наредном PSUR-у. Међутим, у одређеним ситуацијама потребно је пријављивати случајеве изложености леку током трудноће без сумње на НРЛ, као што су изложеност лековима за које је пријављивање ових случајева постављено као услов издавања дозволе за лек или је предвиђено Планом управљања ризиком; попут лекова чија је примена контраиндикована у току трудноће или захтевају посебно праћење због своје високе тератогености (нпр. талидомид, изотретиноин).

Случајеве изостанка терапијске ефикасности лека углавном није потребно пријављивати у виду ICSR, већ треба да буду прикупљани и анализирани у наредном PSUR-у. Међутим, постоје ситуације када се захтева њихова пријава у оквиру рока од 15 дана. Примери ових случајева односе се на изостанак ефикасности лекова који се примењују у критичним стањима или за лечење животно угрожавајућих болести, затим изостанак ефикасности вакцина и контрацептива. За процену да ли ови случајеви испуњавају критеријуме за пријављивање потребно је применити клиничко расуђивање.

Случајеви пореклом из неинтервенцијских постмаркетиншких студија и других извора организованог прикупљања података

За разлику од случајева пријављених спонтаним путем, код којих се подразумева суспектна каузална повезаност између примене суспектног лека и испољене нежељене реакције, код случајева пореклом из постмаркетиншких опсервационих студија и других извора организованог прикупљања података (енг. *solicited*) потребно је да каузална повезаност буде процењена од стране носиоца дозволе и/или од стране примарног извештача. Уколико ни носилац дозволе ни примарни извештач нису проценили да постоји каузална повезаност између примене лека и испољене НРЛ тада случај не треба пријављивати АЛИМС-у као НЦФ предмет 1.

ПРЕДМЕТ НЦФ-2: ICSR ВАН ТЕРИТОРИЈЕ Р. СРБИЈЕ

Носилац дозволе за лек, односно његово одговорно лице за фармаковигиланцу, АЛИМС-у доставља **озбиљне, неочекиване** ICSR-ове забележене ван територије Р. Србије одмах, а најкасније 15 дана од дана пријема првих информација, осим ICSR-ова који су пријављени у *EudraVigilance* и/или центру за сарадњу Светске

здравствене организације за међународно праћење лекова - *Uppsala Monitoring Centre*, а који се достављају на захтев АЛИМС-а у складу са изменом Правилника о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове ("Службени гласник РС" 75/2017).

У циљу рационализације извештавања овог типа, носилац дозволе за лек АЛИМС-у **једном** у 15 дана доставља **један** допис са **свим** озбиљним, неочекиваним ICSR-овима забележеним ван територије Р. Србије на CIOMS-I обрасцу за **све** лекове за које има дозволу за лек у Р. Србији које је прикупио у претходном периоду од 15 дана, а који нису пријављени у *EudraVigilance* и/или центру за сарадњу Светске здравствене организације за међународно праћење лекова - *Uppsala Monitoring Centre*. Сви ICSR-ови се достављају у pdf формату означени идентификационим бројем ICSR-а на CD-у, при чему опционо ICSR-ови могу бити распоређени у засебне фасцикле (фолдере) у односу на лек/произвођача. Уз наведено, доставља се и табеларни попис (*line listing*) пријављених ICSR-ова, који треба да буде одштампан, приложен уз допис и да се налази на CD-у. CD се обележава називом носиоца дозволе, предметом пријављивања (Предмет НЦФ-2) и периодом извештавања.

Пропратно писмо за достављање озбиљних, неочекиваних ICSR-ова ван територије Р. Србије садржи податке о:

- носиоцу дозволе за лек и његовом одговорном лицу за фармаковигиланцу (са контакт подацима),
- предмет пријављивања (Предмет НЦФ-2: озбиљни, неочекивани ICSR ван територије Р. Србије),
- период током ког су прикупљени ICSR-ови, а који није дужи од 15 дана (дд/мм/гггг-дд/мм/гггг).