

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România prezintă, în cele ce urmează, traducerea în limba română a ghidului detaliat al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la Rapoartele Individuale ale Cazurilor privind Siguranța - RICS (Individual Case Safety Reports – ICSRs) în contextul pandemiei COVID-19

Ghidul Agenției Europene a Medicamentului poate fi accesat pe [website-ul EMA](#)

**EMA, 04 Mai 2020,
Doc. Ref. EMA/174312/2020**

**Ghid detaliat referitor la
Rapoartele Individuale ale Cazurilor privind Siguranța - RICS
(Individual Case Safety Reports – ICSRs) în contextul pandemiei
COVID-19**

Validitatea și codificarea rapoartelor de reacții adverse

Revizuirea 1: Ghid actualizat în data de 04 mai 2020 privind codificarea termenilor MedDRA ținând cont de punerea în aplicare a versiunii 23.0 actualizată a sistemului MedDRA cu termeni suplimentari în legătură cu COVID-19.

Introducere

Prezentul ghid detaliat cuprinde recomandări relevante referitoare la prelucrarea și transmiterea rapoartelor individuale ale cazurilor privind siguranța (denumite în continuare ICSRs) asociate cu utilizarea medicamentelor pentru tratarea sau prevenirea COVID-19, în conformitate cu recomandările cuprinse în Notificarea către Părțile Interesate publicată de către Comisia Europeană¹, precum și cele referitoare la termenii asociați² cu COVID-19 publicați de către MedDRA MSSO și punerea în aplicare din 04 mai 2020 a MedDRA 23.0 actualizat care conține termenii suplimentari corelați COVID-19.

Principii de raportare

Organizațiilor implicate în raportare li se reamintește necesitatea respectării obligațiilor de raportare a reacțiilor adverse suspectate în acord cu prevederile aplicabile ale art. 835 și 836 ale Legii 95/2006 privind reforma în domeniul

¹ Notificare către Părțile Interesate – Document cu întrebări și răspunsuri privind măsuri de reglementare referitoare la medicamentele de uz uman pe perioada pandemiei cu infecția COVID-19 (*Notice to stakeholders - Questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the covid-19 pandemic* -https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/guidance_regulatory_covid19_en.pdf)

² [MedDRA MSSO COVID-19 Information Page](#)

sănătății, republicată, precum și recomandările cuprinse în Modulul VI³ al Ghidului de bună practică de farmacovigilență (guideline on good pharmacovigilance practices -GVP), în Ghidurile de bună practică ICH E2B⁴ și în capitolul Aspecte de avut în vedere (Points to Consider)⁵ al MedDRA, cu accent special pe următoarele:

- Capitolul VI.C.6.2.2. din Ghidul de bună practică de farmacovigilență (GVP) Modulul VI: *Elaborarea rapoartelor de reacții adverse*

- Informațiile complete (date medicale și administrative) pentru un raport individual al cazului privind siguranța (ICSR) valid aflate la dispoziția raportorului trebuie transmise în elementele de date ICH-E2B relevante într-o manieră structurată (repetate conform necesităților în caz de informații multiple), precum și în secțiunea de prezentare narativă pentru cazurile grave;

- Capitolul VI.A.1.3 din GVP Modulul VI, *Substanțe active, excipienți, medicament*

- Nu trebuie transmise rapoarte apărute în urma utilizării eronate a produselor care nu sunt medicamente de uz uman și care pot conține substanțe aflate și în componența medicamentelor (ca, de exemplu, agenți de curățare a piscinelor, care conțin fosfat de clorochină);

- Capitolul VI.C.2.2.12. din GVP Modulul VI, *Raportarea cazurilor de utilizare în afara indicațiilor terapeutice autorizate (off label)*

- Nu trebuie transmise către baza de date EudraVigilance rapoartele de utilizare în afara indicațiilor terapeutice autorizate (*off label*) care nu sunt asociate cu apariția de reacții adverse (inclusiv rapoarte de cazuri de beneficiu terapeutic neașteptat); însă acestea trebuie discutate în cadrul Raportului periodic actualizat privind siguranța (RPAS) și/sau în Planul de management al riscului (PMR), conform cerințelor menționate în capitolul VI.C.2.2.12 din GVP Modulul VI ;

- Capitolul VI.B.6.4. din GVP Modulul VI, *Lipsa eficacității terapeutice*

- În cazul în care se utilizează un medicament în conformitate cu termenii autorizației de punere pe piață pentru prevenirea sau tratarea COVID-19 și se

³ Ghid de bună practică de farmacovigilență - GVP, Modulul VI – Colectarea, gestionarea și transmiterea rapoartelor de reacții adverse suspectate la medicamente (Rev 2): https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-Modulul-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf

⁴ Ghidurile [ICH E2B\(R2\)](#) și [ICH E2B\(R3\)](#)

⁵ <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation>

raportează lipsa eficacității terapeutice fără o asociere de reacții adverse suspectate, dat fiind faptul că COVID-19 este o afecțiune care poate pune viața în pericol, raportul trebuie transmis către baza de date EudraVigilance în termen de 15 zile, sub formă de raport individual al cazului privind siguranța (ICSR),

- În situația în care se utilizează un medicament în afara indicațiilor terapeutice autorizate (*off label*) pentru prevenirea sau tratarea COVID-19 și se raportează lipsa eficacității terapeutice fără o asociere de reacții adverse suspectate, conform principiilor enunțate în Capitolul VI.B.6.4⁶, acesta nu se transmite sub formă de ICSR, ci trebuie discutat în cadrul RPAS și/sau în PMR respectiv,

- În cazul rapoartelor care conțin reacții adverse suspectate valide⁷, care, de asemenea, conțin și lipsa eficacității terapeutice, acestea trebuie transmise sub formă de ICSR, indiferent dacă medicamentul a fost utilizat conform indicațiilor terapeutice autorizate sau în afara acestora (utilizare *off label*).

• Capitolul VI.C.1.2.2. din GVP Modulul VI, *Utilizare în tratamente de ultimă instanță și utilizare pentru nevoi speciale*

- În cazul autorizațiilor acordate în conformitate cu prevederile art. 83(2) al Regulamentului (CE) Nr. 726/2004 (tratamente de ultimă instanță) sau ale art. 703 (1) al Legii 95/2006 republicată (pentru rezolvarea unor nevoi speciale), iar organizația/profesionistul din domeniul sănătății care furnizează medicamentul este anunțat sau ia cunoștință despre apariția unui eveniment advers, se procedează conform cerințelor stabilite de statul membru respectiv,

- În situația în care colectarea activă a reacțiilor adverse apărute în cadrul acestor programe este obligatorie, atunci orice ICSR trebuie să fie considerat raport solicitat.

- În situația în care colectarea activă a reacțiilor adverse apărute în cadrul acestor programe nu este obligatorie, atunci orice ICSR trebuie să fie considerat raport spontan;

• GVP Modulul VI, Capitolul VI.B.1.1.2., *Raportări din literatura de specialitate*, Capitolul VI.C.2.2.3.1, *Monitorizarea literaturii de specialitate de*

⁶ „De exemplu, nu trebuie transmis un raport cu lipsa eficacității terapeutice în cazul unui medicament antibacterian utilizat într-o situație în care viața este în pericol și în care utilizarea respectivului medicament nu era de fapt adecvată pentru agentul infecțios în cauză”.

⁷ Vezi Modulul VI al Ghidului de bună practică de Farmacovigilență, Capitolul VI.B.2. Validarea rapoartelor, secțiunea d. una sau mai multe reacții adverse suspectate pentru detalii privind reacții adverse valide

către Agenția Europeană pentru Medicamente și Capitolul VI.B.1.1.3., Raportări din surse care nu sunt de specialitate medicală:

- Se anticipează o creștere semnificativă a numărului de publicații cu referire la substanțele utilizate pentru tratarea sau prevenirea COVID-19. Deținătorii de autorizație de punere pe piață (DAPP) nu trebuie să creeze duplicate în EudraVigilance prin transmiterea de ICSR care trebuie transmise de către serviciul de monitorizare a literaturii de specialitate (MLM = Medical Literature Monitoring)⁸. Persoana responsabilă cu activitatea de farmacovigilență (QPPV) va fi informată la momentul actualizării domeniului de aplicare a substanțelor.

În plus, trebuie avute în vedere următoarele aspecte:

- Se aplică criteriile de excludere enunțate în Capitolul VI.C.2.2.3.2, cu atenție specială pentru criteriile menționate la punctele d-f, referitoare la literatura de specialitate, care:

d. privesc date provenite din baze publice de date (de exemplu, centrele de control toxicologic) și în care cazurile sunt prezentate sub formă de tabele sau liste. Obligația de transmitere rămâne valabilă pentru cazurile valide prezentate individual,

e. prezintă rezultate din studii post-autorizare, meta-analize sau recenzii din literatura de specialitate,

f. prezintă reacții adverse suspectate apărute în cadrul unui grup de pacienți în asocierie cu un medicament desemnat, pacienții neputând fi identificați individual astfel încât să se poată elabora rapoarte ICSRs valide (vezi Capitolul VI.B.2. referitor la validarea rapoartelor individuale ale cazurilor privind siguranța),

- Pentru fiecare pacient identificabil trebuie creat un caz individual, respectându-se în același timp criteriile de excludere specificate în Capitolul VI.C.2.2.3.2. ICSRs elaborate pe baza informațiilor provenite din literatura medicală, presa generală sau alte medii de informare trebuie să conțină informații cât se poate de complete cu privire la pacient și raportor, astfel încât să vină în sprijinul detectării de rapoarte duplicate și gestionării acestora;

• Capitolul VI.B.1.1.4. din GVP Modulul VI, *Informații privind reacțiile adverse suspectate publicate pe internet sau în diverse medii digitale*

⁸ În conformitate cu prevederile art. 836 (3) al Legii 95/2006 republicată și pentru evitarea transmiterii de duplicate ICSRs, DAPP nu transmite decât acele rapoarte individuale ale cazurilor privind siguranța prezentate în literatura medicală care nu este monitorizată de EMA, pentru toate medicamentele care conțin substanțe active care nu sunt incluse în lista monitorizată de Agenția Europeană a Medicamentului, conform art. 27 al Regulamentului (CE) Nr 726/2004.

- DAPP trebuie să verifice, în mod regulat, pe internet și mediile digitale aflate în propria responsabilitate/gestionare, pentru identificarea de posibile raportări de reacții adverse suspectate.

DAPP al cărui medicament este utilizat pentru tratarea COVID-19 nu are obligația de a verifica mediile electronice de informare sponsorizate de alte entități decât compania, pentru identificarea unor posibile raportări de reacții adverse suspectate. Cu toate acestea, în cazul în care ia cunoștință despre un raport de reacții adverse suspectate prezentat în oricare astfel de surse, DAPP trebuie să evalueze raportul pentru a stabili dacă se califică în vederea transmiterii ca ICSR.

Ghid de codificare pentru termenii asociați cu COVID-19 conform MedDRA

Organizația pentru servicii de menținere și suport (Maintenance and Support Services = MMSO) a adăugat noi termeni COVID-19 la versiunea 23.0 a MedDRA, implementată în EudraVigilance în data de 04 mai 2020. Părțile interesate trebuie să se asigure că au implementat versiunea actualizată a MedDRA 23.0 în sistemele lor și că există posibilitatea de a se selecta termenul relevant corelat precis COVID-19 la codificarea ICSR-urilor conform selecției termenului MedDRA, Points to Consider (PtC)⁵ pentru versiunea 23.0.

MedDRA MSSO a publicat „Actualizarea listei termenilor înrudiți COVID-19 în MedDRA 23.0”, care este disponibilă la <https://www.meddra.org/covid-19-related-terms-meddra-230-update-spreadsheet>

În conformitate cu documentul [MedDRA MSSO „Best Practices”](#), decizia de recodificare a datelor istorice este lăsată la dispoziția fiecărei organizații individuale. Pentru ICSR deja transmise în EudraVigilance, în situația în care recodificarea are un impact semnificativ asupra evaluării medicale, ar trebui transmise versiuni modificate ale ICSR (Amendment reports). Atunci când se transmite în format E2B (R3), ar trebui să urmeze principiile pentru „Amendment reports” în conformitate cu GVP Modul VI³ secțiunea VI.C.6.2.2.8. Modificarea cazurilor.

Elementul de date „Reacție/Reacții sau Eveniment/Evenimente” conform ICH-E2B

În acord cu prevederile Capitolului VI.C.6.2.3.4. din GVP Modulul VI, indicația pentru care medicamentul suspectat a fost administrat nu trebuie inclusă în secțiunea „Reacții/Evenimente” al ICH-E2B decât în situația agravării stării medicale.

În caz de agravare sau exacerbare a stării pacientului, dată fiind absența unui termen unic care să desemneze agravarea COVID-19, trebuie introduse două

reacții ICH E2B(R2) B.2.i.1b/(R3) E.i.2.1b) conform selecției termenului MedDRA, *Points to Consider (PtC)*, versiunea 4.19:

- Cel mai precis LLT înrudit COVID-19

și

- „Condition aggravated” (cod LLT 10010264)

În situația în care reacția adversă suspectată apare în contextul utilizării în afara indicațiilor terapeutice autorizate (*off label*), trebuie aplicate prevederile Capitolului VI.C.6.2.3.3. din GVP Modulul VI referitoare la furnizarea de informații în cadrul ICSR.

Elementul de date „Indicație de utilizare în caz” conform ICH-E2B

Fiecare medicament utilizat pentru tratarea COVID-19 confirmat sau suspectat trebuie să conțină o indicație (ICH E2B(R2)B.4.k.10/(R3) G.k.7.r.2b) asociat cu cel mai precis MedDRA LLT înrudit COVID-19.

Dacă medicamentul este utilizat ca profilaxie împotriva COVID-19, indicația trebuie completată cu „COVID-19 prophylaxis” MedDRA LLT (cod LLT 10084458).

Dacă medicamentul este utilizat ca imunizare împotriva COVID-19, indicația trebuie completată cu cel mai precis MedDRA LLT utilizând PT „COVID-19 immunisation”.

Elementul de date ‘Antecedente medicale relevante și comorbidități’ conform ICH-E2B

Pentru includerea informațiilor despre comorbidități, trebuie utilizate și elementele de date referitoare la antecedentele medicale, aspect important, în special, în cazul ICSR apărute la pacienții cu COVID-19 la care medicamentul suspectat nu a fost utilizat pentru tratarea și/sau prevenirea COVID-19.

În caz de COVID-19 confirmat, în câmpul dedicat elementului de date ICH-E2B (ICH E2B(R2) B.1.7.1a.2/(R3)D.7.1.r.1b) referitor la antecedentele medicale ale pacientului trebuie introdus termenul MedDRA LLT COVID-19 cel mai precis.

Pentru ICSRs unde medicamentul suspectat nu a fost utilizat pentru tratarea COVID-19 și în care se afirmă, în mod explicit, faptul că pacientul prezintă expunere cunoscută la SARS-CoV-2, dar fără dezvoltarea infecției (de exemplu, în cazul personalului medical), trebuie introdus termenul LLT MedDRA „Exposure to SARS-CoV-2” (Cod LLT 10084456) sau “Occupational exposure to SARS-CoV-2” (LLT Code 10084394).

Paragrafele de mai sus se aplică și pentru istoricul medical al părinților.

Elementul de date ‘Rezultate de analize și proceduri relevante pentru investigarea pacientului’ conform ICH-E2B

MedDRA LLTs, precum „Coronavirus test positive” (LLT Code 10070255) sau „SARS-CoV-2 test negative” (LLT Code 10084273) reflectă rezultatele testelor și nu trebuie utilizate în elementele de date ICH-E2B pentru numele testului (ICH E2B (R2) B.3.1c / (R3) F.r.2.2b). Elementul de date pentru numele testului trebuie completat cu cel mai precis termen MedDRA LLT în cadrul PT „Coronavirus Test” sau „SARS-CoV-2 Test”, după caz.