



NOVÝ SYSTÉM EUDRAVIGILANCE V PRODUKCI – PRVNÍ ZKUŠENOSTI A PROBLÉMY

Ing. Kristína Vavrušková
SÚKL

Obsah prezentace

- Nová EudraVigilance – shrnutí nového nastavení pro odesílání hlášení
- System v produkci - identifikované problémy technické i procesní
- Follow-up vs Amendment k hlášení
- Hlášení ve speciálních situacích (neúčinnost léčby, předávkování, zneužití LP)
- Sdělení z EMA (EV WEB, EVDAS)

Projekt nové EudraVigilance (New EudraVigilance)

adaptace EV systému dle nových požadavků daných EU FV legislativou z 07/2012 (*Směrnice EP a Rady 2010/84/EU; Nařízení EP a Rady 1235/2010*):

- 👁️ **zjednodušení systému hlášení NÚ** (EMA, NCA, MAH)
- 👁️ **zlepšení kvality dat v EV**
- 👁️ **EMA umožní přístup k FV datům v EV** (různé výstupy z EV)
- 👁️ **nová povinnost pro MAHs: sledují všechna data v EV, ke kterým mají povolený přístup**
- 👁️ **používání mezinárodních standardů** pro formát hlášení NÚ LP (ISO ICH ICSR (R2) a (R3) formát)

Zjednodušení systému hlášení NÚ

nové nastavení systému odesílání (příjmu) hlášení NÚ (EMA, NCA, MAH)

- centralizovaný reporting – všichni hlásí ICSRs jen do EV db
- pro EVPM: hlášení všech – i nezávažných – NÚ do EV db: závažná hlášení do 15 dní, nezávažná do 90 dní
- EMA: **automatické přeposílání hlášení (re-routing) NÚ z EV do WHO db a příslušným NCA** (podle pravidel, která NCA nastaví)
- Pro CT sponzory – pravidla pro nahlášení se zatím nemění

Zlepšení kvality dat v EV, přístup k nim

- přístup MAH k datům v EV db přes EVDAS
- přístup MAH k ICSRs přes EV WEB
- nový algoritmus pro detekci duplikátů v EV db
- nové nástroje pro detekci signálů v EV (eRMR pro MAHs)
- MLM projekt
- přístup širší veřejnosti k datům EV systému (www.adrreports.eu), odborné veřejnosti k výpisům připraveným EMA týmem na základě žádosti

Detekce signálů držiteli, nový formát R3

- 👁 **nová povinnost MAHs: sledují všechna data v EV, ke kterým mají povolený přístup**
 - monitoring a vyhodnocení bezpečnosti LP (účinné látky) registrovaného MAH
 - detekovaný signál hlásit do EMA a příslušné NCA
 - přechodné pilotní období – od 22.2.2018 po dobu 1 roku, seznam 296 ÚL pro monitoring na webu EMA
- 👁 **používání mezinárodních standardů pro formát hlášení NÚ LP (ISO ICH ICSR (R2) a (R3) formát)**
 - povolen nový formát R3, možno i nadále používat formát R2
 - 1. fáze – být schopen přijetí hlášení v R3 formátu – pro držitele při stahování ICSR z EVWEB

Den D: **22.11.2017**

- 👁 předcházelo testování (vlastní i s EMA), pre-cutover a cutover období
- 👁 migrace dat do nové R3 db – EMA, SÚKL, kontrola správnosti migrace
- 👁 **velká očekávání zjednodušení práce**

The day after ... probuzení do reality

Z pohledu SÚKL:

- 👁 nové technické problémy řešené s EMA
- 👁 obrovský nárůst počtu hlášení (CZ jako country of reaction/event occurrence)

1.1.2017- 21.5.2017	počet hlášení 1536
1.1.2018 - 21.5.2018	počet hlášení 3364 ... nárůst 2,19x počet zaslaných ICSRs (všech verzí) 4467 ... nárůst 2,9x



obrovské přetížení na straně SÚKL

- 👁 nárůst **nejen kvůli nezávažným hlášením**: SÚKL hlášení 26%, MAH ICSRs 74%, z toho (N) je 43%

- 👁 **chybné ICSR procesy MAHs**

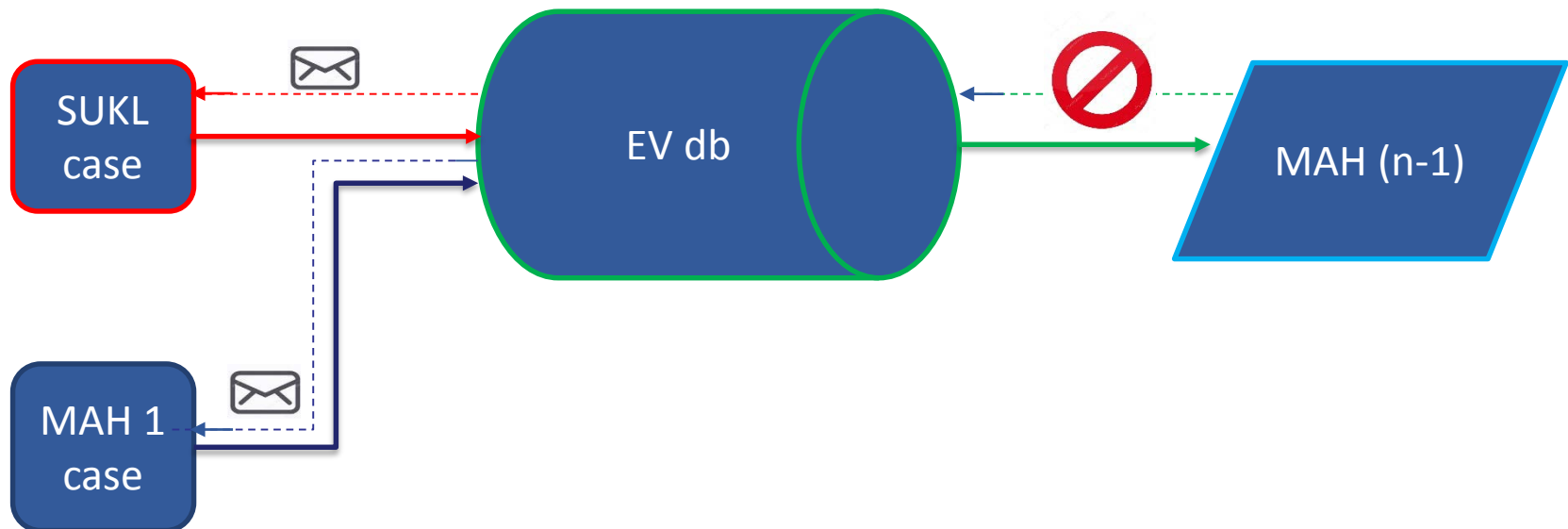
Nesprávné (chybně nastavené) procesy MAHs

- 👁 odesílání ACK po stažení hlášení z EV db,
- 👁 odeslání vlastní MAH verze staženého hlášení opět do EV db!
- 👁 tzv. vzájemný re-working hlášení, včetně nulifikace (!) hlášení jiných odesílatelů (MAH, NCA, MLM)
- 👁 chyby v procesech pro follow-up k hlášení
- 👁 chyby ve zpracování literárních hlášení:
 - hlášený NÚ nesouvisí s LP označeným jako podezřelý – vyplývá to z literárního článku
 - multipatient report – neuplatnění exclusion criteria dle GVP



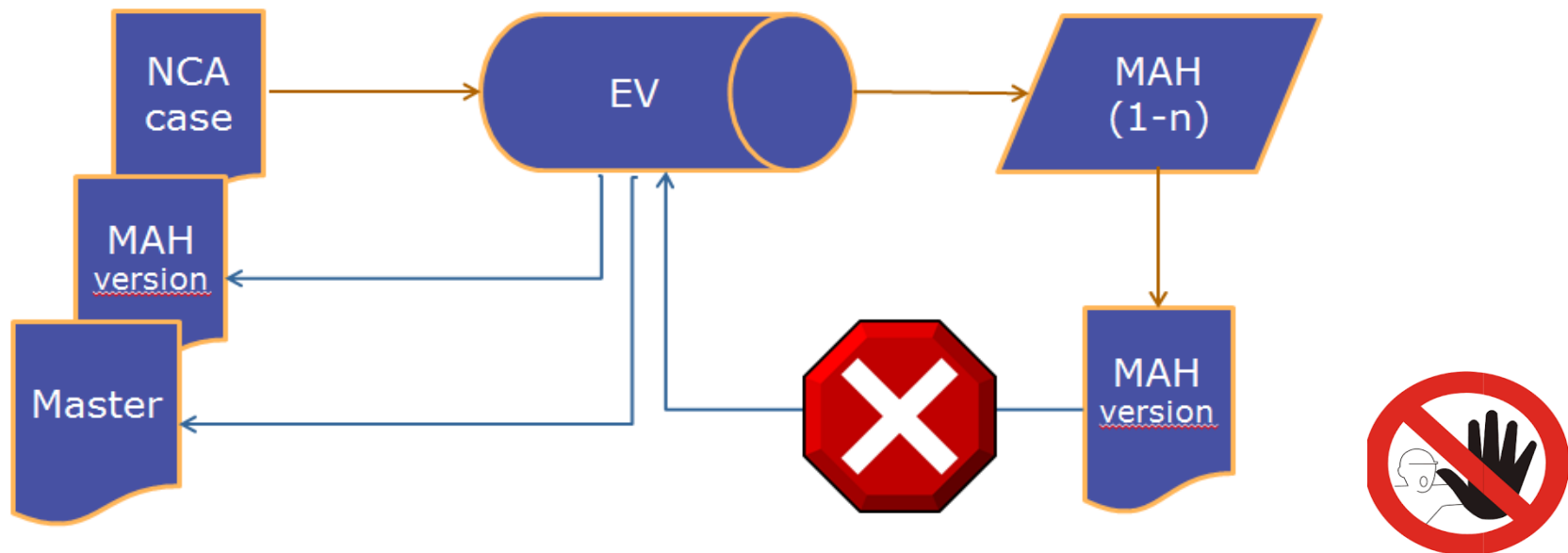
Stahování ICSR z EV db - ack

- MAH si stáhne hlášení (NCA nebo jiný MAH) přes EVWEB do vlastní db – nikdy neposílat ack do EV po stažení hlášení



Chyby v procesech MAHs po stažení hlášení z EV db

- MAH si stáhne SÚKL (NCA) hlášení – **nesmí jej poslat zpátky do EV db** (pod SÚKL ani vlastním číslem) – pokud nemá **nové informace od primárního hlásitele!!**



Přeposílání hlášení SÚKL zpět do EV db

Text v case narrative začíná takto:

Case number# ABCDYYYYCZXXXXXX, is an initial spontaneous report received from a pharmacist via European Medicines Agency (HA number: CZ-CZSUKL-1800XXXX) on 10 Feb 2018 and forwarded by license partner Medicine Experts (CZYYYYABCDXXXX)... nebo

Combined report of internal review done on 10 Apr 2018 for the information received on 05 Apr 2018, the significant correction was done: action taken with the suspect drugs was updated to not applicable from unknown, health authority was updated to European Medicines Agency and follow-up received from a pharmacist via European Medicines Agency (CZ-CZSUKL-1800XXXX) on 29 Jan 2018 and forwarded by license partner Medicine Partner (CZ2018023556) on 05 Apr 2018.

 není žádný důvod ani legislativní povinnost MAH hlášení přeposílat do EV db

 hodnoceno jako chyba v procesu zpracovávání hlášení ze strany MAH

Přeposílání hlášení SÚKL zpět do EV db

👁 SÚKL hlášení na ADR 1 po LP Apo-OME, Diclofenac a Prednison 20 mg a Sorvasta 30 mg

👁 6 verzí SÚKL hlášení odesláno MAH, kde:

- změněna reakce
- počet hlásitelů se zvedl z 1 na 4 (1x ES a 1X US)
- jako podezřelé LP např. omeprazol AZU a diclofenac sodium a prednisone
- doplňující informace v rámci FU v 5. verzi jsou z iniciálního hlášení SÚKL
- jiný MAH – odeslal pod vlastním číslem – změna WWUID!

Chyby v procesech MAHs po stažení hlášení z EV db – **re-working** hlášení jiných MAHs

- MAH A si stáhne hlášení jiného MAH (B) – **nesmí jej poslat zpátky do EV db** (pod původním ani vlastním číslem)
 - ani v případě, že nesouhlasí s tím, jak hlášení vyhodnotil MAH B (hodnocení kauzality, hodnocení závažnosti reakcí - upgrade nebo downgrade, výběr reakcí, chybějící testy, jiné) – **nevylepšuje cizí hlášení MAHa B** (který má kontakt na primárního hlásitele)
- MAH A nesmí nulifikovat stažené hlášení MAH B, protože je např. duplicitním k hlášením MAH A – **nesmí nulifikovat hlášení, které poslala jiná organizace do EV db!**



Příklady **re-workingu** hlášení jiných MAHs

- 👁 v hlášení se různé položky Worldwide Unique Case Identification Number (C.1.8.1) a Sender's (Case) Safety report Unique Identifier (C.1.1)
- 👁 MAH A posílá ICSR 1, MAH B posílá změnu hlášení, MAH A FU ICSR 1, MAH C vytvoří vlastní hlášení ICSR 2, MAH B vytvoří vlastní hlášení ICSR 3
- 👁 EMA vytvoří EMA-DD-ICSR-01 – ve kterém shrne ICSR 1 a ICSR 2 do Master case 1, po čase EMA-DD-ICSR-02, kde k EMA-DD-ICSR-01 a ICSR 3
- 👁 Duplicitní hlášení jednoho případu v db EMA i SÚKL:
 - MAH-A-ICSR 1
 - MAH-B-ICSR 2
 - MAH-C-ICSR 3
 - EMA-DD-ICSR-01
 - EMA-DD-ICSR-02 a hlášení od MAHs A, B a C v mnoha verzích (s doplněním EMA-DD-ICSR-01 a 02 do duplicitních čísel)



Re-working MLM hlášení

👁 neposílat zpátky do EV db hlášení **EV MLM ICSRs!**

- pokud jste nekontaktovali **PRIMÁRNÍHO** hlásitele a **nemáte** tzv. doplňující first-hand informaci od autora

👁 **neupravujte a nenulifikujte EV MLM hlášení**

Příklad re-workingu EV MLM hlášení: MLM hlášení „upraveno“ od MAH – posláno pod zachovaným MLM unikátním číslem, ALE:

Case narrative obsahuje po zkopírovaném textu EMA MLM ještě jednou převyprávěný stejný text ukončený zdůvodněním *Additional information was received on 13-FEB-2018 via an article (?)*

Re-working MLM hlášení

Pokračování:

🌀 změněné dřívější léky (méně)

🌀 úplně vynechány testy (6)

🌀 v MLM hlášení 2 ADRs, v upraveném MLM hlášení od MAH jen 1 ADR

🌀 změněn reaction outcome (z Ustupuje na Vymizela)

🌀 změněna – vymazána – kauzalita autora podle EV MLM, doplněna jen kauzalita MAH – a ne pro všechny podezřelé LP

Pole First Sender of This Case C.1.8.2

v E2B R3 pole C.1.8.2 s číselníkem (Regulator, Other) - MAHs nevyplňují vždy správně

- ☞ musí být vždy vyplněno (podobně jako pole C.1.8.1 – WWU Case ID) a nesmí být nikdy měněno při dalším přeposlání hlášení jakýmkoliv odesílatelem
- ☞ hodnota pole je daná prvním odesílatelem – podle toho, zda jde o regulátora nebo ne
- ☞ MAHs: stáhnou NCA ICSR z EV db – vytvoří hlášení pod vlastním číslem – ale zvolí Regulator – a navíc hlášení je přeposláno zpátky do EV – **CHYBA!!**
- ☞ **hodnota Regulator je jen pro ICSRs, iniciálně odeslaná NCA**



Problém s hlásitelem – primary source of information

- ☞ definice dle GVP M VI: je to osoba, která hlásí fakta, z nichž je vytvořeno hlášení NÚ, je povinně určena 2 charakteristikami – primary source country a jeho kvalifikace (HCP, non-HCP kategorie)
- ☞ problémy při nesprávném přeposílání hlášení stažených z EV db: jsou nesprávně přidáváni další noví hlásitelé – ze SÚKL, EMA, centrály MAH – nejedná se o primary source
- ☞ „second-hand“ nebo „hearsay reporter“ – GVP M VI: pokud jsou informace o NÚ jen z *doslechu* neboli z *druhé ruky* – hlášení není validní, pokud není potvrzeno samotným pacientem, nebo jeho lékařem nebo někým, kdo jej přímo zná (*direct contact with the patient*)



Problém s hlásitelem – primary source of information II

hlásitelé pro ICSRs z literárních článků:

- primary source reporter je první autor článku
- není nutno vypisovat všechny do samostatných řádků

nové pole pro E2B R3 formát: **Primary Source for Regulatory Purposes C.2.r.5**

- **právě jeden** z hlásitelů v hlášení je identifikován jako ten for Regulatory Purposes:
- je zvolen hlásitel ze země, kde se NÚ odehrál (*where the case occurred...*) - podle země tohoto hlásitele se pak vytváří prefix pro WWU case ID
- určuje tedy, do kterého MS bude hlášení MAH přeposláno – pro koho je to *domácí* ICSR
- důležité, když je víc hlásitelů (z různých zemí)
- neurčuje pořadí hlásitelů podle důležitosti, chronologie

Follow-up vs Amendment ICSR

👁 Guidance pro follow-up dle GVP M VI (VI.C.6.2.2.7) – management pro **follow-up informací**:

👁 v hlášení se **musí změnit**:

- **datum nejnovější informace** k hlášení
- Case narrative hlášení – FU informace zde musí být jasně zaznamenaná v textu a následně zadána v příslušných strukturovaných polích ICSR


Příklad:

Follow up information was received from a physician via medical representative in Czech Republic on 16-May-2018. It was reported that the patient was healthy. Outcome of unspecified allergological symptoms is not known, narrative amended accordingly.

Follow-up vs Amendment ICSR

 v hlášení se **nesmí změnit**:

- WWU case ID number hlášení iniciálního ICSR
- Datum první informace k hlášení
- First Sender of the Case (E2B R3)

 pole, která identifikují, kdo vlastně FU posílá: **musí být vyplněna**

- Sender identifier – nemusí být shodný s iniciálním odesílatelem
- Sender case safety report ID

Follow-up vs Amendment ICSR

Follow-up k hlášení – s každou **novou** informací

 informace **významné** pro hlášení – **odeslat v nové verzi do EV db** (časová pravidla jako pro ICSRs):

- nová nežádoucí reakce
- nová informace s dopadem na interpretaci hlášení nebo zaslanoú kauzalitu – testy, časové údaje
- změna kritérií závažnosti nebo hodnocení kauzality (z serious na non-serious a obráceně, z related na non-related)
- *new administrative information* pro zpracování hlášení – informace o zjištěných potenciálních duplikátech (pole Other case identifiers in previous submissions) – NEVKLÁDEJTE informace z EMA-DD-... hlášení
- je k dispozici nový dokument relevantní pro hodnocené hlášení – záznam v poli *Additional Available Documents Held by Sender*

Follow-up vs Amendment ICSR

Follow-up k hlášení – s každou **novou** informací

 informace nevýznamná pro hlášení – **nevyžaduje odeslání do EV db**, ale vždy trackovat v nové verzi:

- nové časové údaje bez vlivu na hodnocení hlášení
- méně významné informace k anamnéze
- změna MedDRA termín/verze (non-current termín, překódování do nové verze) nová informace s dopadem na interpretaci hlášení nebo zaslanoú kauzalitu – testy, časové údaje
- informace bez dopadu na medicínský obsah hlášení (has no impact on the medical content of a case)



Follow-up k hlášení


Nejdůležitější zpráva:

- 👁 **Posílejte FU**, pokud máte skutečně NOVOU informaci od primárního hlásitele k případu (z přímého kontaktu, přes zasláný dokument od hlásitele)
- 👁 **Neposílejte FU**, ve kterém si doplňujete do vlastního (nebo cizího) hlášení informace, které jste získali stažením hlášení přes EV WEB – v systému tyto informace již jsou, nejedná se o nové informace (!)
- 👁 Hlášení je možné si upravit ve vlastní databázi, ale **neposílat opět do EMA!**

Follow-up vs **Amendment** ICSR

Guidance pro Amendment dle GVP M VI (VI.C.6.2.2.8) -
kdy se zvolí tato možnost:

 pro již odeslaná ICSRs

 když není žádná nová informace od hlásitele (ve
smyslu FU), ale je nutné doplnění nebo oprava v
odeslaném hlášení:

- *after internal review...* – nutno něco změnit, co nebylo zadáno správně nebo bylo opomenuto
- *according on an expert opinion...* – něco pochopeno jinak, proto opraveno

Follow-up vs **Amendment** ICSR

 V hlášení se **nesmí změnit**:

- WWU case ID number hlášení iniciálního ICSR
- datum první informace k hlášení
- **datum poslední informace k hlášení**
- **Sender identifier/organisation** (A.3.1.2 nebo C.3.2) i pole **Sender case safety report ID** (A.1.0.1 nebo C.1.1) – musí být shodný s iniciálním odesílatelem – upravuje si každý svoje hlášení
- First Sender of the Case (E2B R3)

 Pole pro E2B R3 formát, která identifikují amendment: **musí být vyplněna**

- Report Nullification/Amendment (C.1.11.1)– s volbou pro Amendment
- Reason for Nullification/Amendment (C.1.11.2) – s textem, proč je posíláno

Hlášení neúčinnosti léčby – podle GVP

Hlášení *Lack of therapeutic efficacy* – podle GVP M VI kap. VI.B.6.4.:

- 👁 **hlásit**, pokud je neúčinnost **spojena s nežádoucí reakcí**
- 👁 **nehlásit**, pokud **není hlášen další NÚ** (není reakce!) – zde vytvořit hlášení ve vlastním systému, použít pro PSUR, ale neposílat do EV db

Výjimka dle GVP M VI: pro nahlášení neúčinnosti určitých typů LP (i bez doprovodného NÚ): do 15 dní

- LP pro léčbu život ohrožujících nemocí (stavů)
- Vakcíny
- Hormonální antikoncepce

→ nastavit tato pravidla pro hlášení z literatury – např. popisující jednotlivé linie léčby onkologických pacientů...

Hlášení předávkování LP, zneužívání LP, chyby v podávání LP nebo vystavení LP na pracovišti – podle GVP

podle GVP M VI kap. VI.B.6.3. *Reports of overdose, abuse, misuse, medication error or occupational exposure* – obdobně jako pro neúčinnost léčby:

- 👁 **hlásit**, pokud je neúčinnost **spojena s nežádoucí reakcí**
- 👁 **nehlásit**, pokud **není hlášen další NÚ** (není reakce!)– zde vytvořit hlášení ve vlastním systému, použít pro PSUR, ale neposílat do EV db
- 👁 pokud jde o hlášení bez NÚ, ale s bezpečnostní informací ovlivňující risk-benefit LP – nahlásit NCA a EMA podle GVP upřesnění

→ nastavit pro hlášení z literatury...

Hlášení použití LP v těhotenství – podle GVP

hlášení použití LP v těhotenství – podle GVP M VI *kap. VI.B.6.1.*: účinek LP na plod při užití LP matkou, otcem

- 👁️ při hlášení *exposure to MP* sledovat průběh/ukončení těhotenství
- 👁️ **Hlásit** (jako závažné NÚ), pokud je účinek LP na plod **spojen s abnormálním ukončením těhotenství** (v souvislosti s podaným LP):
 - vrozené anomálie nebo opoždění vývoje plodu/dítěte
 - smrt plodu nebo spontánní potrat
 - závažné NÚ u novorozence
- 👁️ **Nehlásit**, pokud není spojeno s NÚ, např. je hlášen:
 - indukovaný potrat bez dalších informací o vrozených anomáliích
 - normální ukončení těhotenství (narozeno zdravé dítě)
 - hlášení pregnancy exposure bez informací o ukončení těhotenství

Výjimka dle GVP M VI: pro nahlášení použití LP v těhotenství (i bez doprovodného NÚ): pokud je toto stanoveno v RMP LP – např. pro LP kontraindikované v těhotenství nebo s vysokým teratogenním potenciálem (thalidomid)

→ nastavit pro hlášení z literatury

Literární hlášení

- 👁 platí zásady zmíněné výše (hlášení stažená z EV EWB, hlásitel – první autor, hlášení s neúčinností...)
- 👁 správný zápis citace – zachovat pořadí autorů (*Brázdil (3x), Doležalová (15x), Rektor...*)
- 👁 přečtěte pozorně článek – **hlaste jen to, pro co existuje souvislost mezi podezřelým LP a ADR** (nestačí jen pouhá zmínka o účinné látce v textu): *...only those which are identified by the publication's author as having at least a possible causal relationship with suspected adverse reaction... (GVP M VI.B.1.1.2.)*
- 👁 **nebojte se uplatnit exclusion criteria** pro hlášení nalezené v literárních člancích – důvod pro vyjmutí hlášení evidujte

Literární hlášení – exclusion criteria podle GVP

dokument EMA pro MLM *Inclusion and exclusion criteria for processing of ICSRs* – důvod pro vyjmutí z hlášení - výběr:

- 👁 literární článek popisuje klinickou studii (GVP M VI kap. VI.C.1) nebo výsledky poregistrační studie
- 👁 souhrnná (aggregated) data o pacientech – např.
není možno přiřadit k pacientovi konkrétní ADRs: *skupina 20 žen, z nichž 15 mělo hypertenzi, u 18 mělo arytmiie a 4 byly hospitalizované*
- 👁 ze sekundárních zdrojů dat – články s analýzou dat z NCA db
- 👁 není (vůbec) nijak specifikován pacient
- 👁 není nijak identifikován hlásitel – kvalifikace, kontaktní údaje (nebo odkaz na někoho, komu jsou známy)
- 👁 není podezřelý nebo interagující LP
- 👁 není žádná nežádoucí reakce – zde i nespecifikované reakce typu Unevaluable event, Smrt NOS, Hospitalizace...

Další chyby z provozu...

- 👁 v polích pro připojená hlášení (linked) a duplicitní hlášení uvádět **celá WWUID čísla** – ne jen koncové části čísel
- 👁 u literárních hlášení (ale i jinde) – věk v hlášení odpovídá věku pacienta v době reakce – ne aktuálnímu věku
- 👁 GDPR problém: neposílat v sekci Reporter jména a kontakty na lékaře (s výjimkou hlášení z literatury, kde je autor v publikaci veřejně uveden a je s tím srozuměn) – doporučujeme napsat Anonymized – pro validní hlášení stačí ponechat jen zemi a kvalifikaci
- 👁 v hlášení může být více podezřelých LP, je nutné vytvořit jediné ICSR pro single patient in single point of time – tedy všechny podávané přípravky musí být zadány v jednom hlášení (nelze vytvářet více hlášení pro tu samou událost u jednoho pacienta pro různé přípravky)

Další chyby z provozu... pro R3 uživatele

- ☞ uvádět popis případu v češtině podle zdrojové dokumentace (Case Summary and Reporter's Comments in Native Language H.5.r) – viz Pokyn SÚKL PHV-4
- ☞ uvádět reakci dle hlásitele v češtině (Reaction/Event as Reported by the Primary Source in Native Language E.i.1.1) – viz Pokyn SÚKL PHV-4
- ☞ plně využívat E2B R3 formát (v EV WEB aplikaci)
- ☞ využít možnost multiplicitního zadání indikace i dávkování pro jeden přípravek – nezadávat LP víckrát (pro různé indikace, dávkování)
- ☞ používat null flavors (MSK, UNK) místo PRIVACY a UNKNOWN v polích pro iniciály pacienta, hlásitele

Download of ICSRs

- 👁️ Při stahování hlášení Z EV – pro L2A downloads nastavte datum konce periody **minimálně 3 dny** před datem na uvedeném na obrazovce



15/01/18: ICSR is reported with suspect drugs "paracetamol" & "ipuprofen"

Paracetamol is automatically matched against the XEVMPD overnight

Ipubrofen does not match any XEVMPD entry & requires manual classification

16/01/18: the misspelled term is manually linked to **ibuprofen** and classified against the XEVMPD overnight

16/01/18: MAH runs the L2A download for the date 15/01/18
As a MAH for paracetamol, the MAH receives the ICSR based on the date of the XEVMPD classification

17/01/18: MAH runs the L2A download for the date 16/01/18
As a MAH for ibuprofen, the MAH receives the ICSR again based on the date ibuprofen was classified against the XEVMPD.

EVDAS queries - 2 day processing window

Vždy počítejte s “**2 day processing window**” pro export ICSRs z EVDAS!

- je to proto, že zpracování zpráv je každý den v 19:00 v EV pozastaveno, aby se nastartovaly další procesy pro již přijatá hlášení, které běží přes noc (např. detekce duplikátů, *classification process*)
Proto se může stát, že pro hlášení přijatá přes gateway 1.3.2018 po 19:00 se začnou zpracovávat až v noci z 2. na 3.3.2018, v EVDAS se objeví 3.3.2018, v eRMR až 4.3.
- pokud z EVDAS chcete všechna ICSRs z určitého dne, vždy počkejte o den navíc, než vyhledávání spustíte

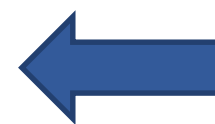
Nahlásit zjištěné duplikáty do EMA

👁️ pokud máte při hodnocení stažených ICSRs z EV db podezření, že ICSRs jsou vzájemně duplicitní (a není to zaznamenáno v hlášeních)



nahlaste toto do EMA na adresu

duplicates@ema.europa.eu




👁️ uveďte čísla hlášení (ve formě Worldwide unique case safety IDs) nebo jako EMA local report numbers (začínající EU-EC-...)

👁️ EMA zhodnotí a vytvoří nad duplicitními hlášeními Master case (EMA-DD-...)

Důležité odkazy

 GVP Module VI – aktuální verze

 Prezentace Do's and Don'ts and EudraVigilance
04/2018

 Monitoring of medical literature and the entry of
relevant information into the eudraVigilance
database by EMA (Inclusion and exclusion criteria for
processing of ICSRs)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/05/WC500186733.pdf



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