

Bivirkningsservicen

BivWS

Implementeringsguide

Version 1.0.6.1

30-01-2018

Versionering

Dato	Forfatter	Ændring
2017-05-16	KRS	Dokument påbegyndt
2017-05-23	MVA	Første final version 1.0.6
2018-01-30	MVA	Opdateret til version 1.0.6.1. Dele af guiden er overført til certificerings testark. Beskrivelse af test og godkendelsesforløb er tilføjet.

Indhold

1	Indledning	4
2	Formål	4
3	Baggrund	4
3.1	Elektronisk bivirkningsindberetning	5
3.2	Undgå ekstra opfølgning	5
4	Forretningsområdet bivirkningsindberetning	6
4.1	Minimumskriterier for indberetning	6
4.2	Den fyldestgørende indberetning	7
5	Services i BivWS	8
5.1	Valider indberetning (ValidateE2Bxml)	8
5.2	Indberet bivirkning (UploadE2Bxml)	8
6	Test og certificering	8
6.1	Certificeringsforløb	9
6.2	Fra test til produktion	9
7	Design af brugergrænsefladen	10
8	Referencer	11

1 Indledning

Bivirkningsservicen giver anvendelse muligheden for at indberette formodede bivirkninger ved lægemidler og vacciner til Lægemiddelstyrelsen.

Dette dokument beskriver forretningsområdet for bivirkningsindberetninger og anvendelsen af de services, som Bivirkningsservicen stiller til rådighed for lægepraksissystemer, tandlægesystemer og elektroniske patientjournaler samt forløb for test og certificering af systemerne inden idriftsættelse. Endelig gennemgås forskellige vigtige forhold for design af brugergrænsefladen. Sidst i dokumentet er indsat en referenceliste med links til dokumenter med uddybende information, der kan være relevant i forhold til at forstå baggrunden for indberetning af bivirkninger.

Tekniske forhold for Bivirkningsservicen, såsom fejlhåndtering og sikkerhedsmodel, er ikke del af dette dokument. De er beskrevet i et designdokument, der er tilgængelig på www.nspop.dk.

Lægemiddelstyrelsens eksisterende elektroniske blanket til bivirkningsindberetning bygger på samme internationale standard som Bivirkningsservicen, og den kan bruges som inspiration til hvordan, funktionalitet i anvendelse systemet kan implementeres. Blanketterne findes på www.meldenbivirkning.dk. Der er to blanketter for sundhedsprofessionelle; en til indberetning af formodede bivirkninger ved lægemidler og en til vacciner. Forskellen på de to blanketter er indholdet i dropdown listen for vaccine (handelshavne), som er begrænset til kun vacciner.

2 Formål

Formålet med Bivirkningsservicen er at forbedre patientsikkerheden ved at give klinikere bedre mulighed for at indberette formodede bivirkninger. Bivirkningsservicen muliggør en smidig og tidsbesparende indberetning af bivirkninger direkte fra klinikerens eget it-system ved at integrere løsningen i it-systemet og dermed udnytte den information om eksempelvis patient, lægemiddelbehandling og indberetter, som allerede findes i klinikerens system. Forventningen til løsningen er derfor at øge både antallet og kvaliteten af bivirkningsindberetninger fra læger og andet sundhedspersonale.

3 Baggrund

Når lægemidler er kommet på markedet i Danmark, er indberetning af bivirkninger fra læger og andet sundhedspersonale en af hjørnestenene i overvågning af lægemidlernes sikkerhed. Opsamling af præcise og kortfattede indberetninger om bivirkninger er et vigtigt grundlag for, at Lægemiddelstyrelsen kan analysere, vurdere og informere om lægemidlers sikkerhed, og

informationerne bruges aktivt med henblik på at forebygge bivirkninger og dermed minimere risici ved lægemidler.

Lægemiddelstyrelsen vurderer bivirkningsindberetningerne sammen med yderligere informationskilder for at identificere nye sikkerhedsproblemstillinger eller hidtil ukendte bivirkninger. Hvis en ny bivirkning bliver identificeret, kan Lægemiddelstyrelsen tage en række lovgivningsmæssige tiltag for at beskytte patientsikkerheden. Eksempelvis opdatere produktinformationen, udsende sikkerhedsmeddelelser eller i sjældne tilfælde tage et lægemiddel af markedet.

3.1 Elektronisk bivirkningsindberetning

Lægemiddelstyrelsen har siden 1968 indsamlet bivirkningsindberetninger, først på papirblanketter og de seneste mange år via en elektronisk blanket på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside www.meldenbivirkning.dk. Bag den elektroniske indberetning er en international standard for udveksling af bivirkningsindberetninger (ICH E2B standarden), som definerer indhold og dataformat i en elektronisk indberetning. Standarden bruges til at udveksle indberetninger mellem lægemiddelmyndigheder, medicinalvirksomheder og internationale bivirkningsdatabaser (EU og WHO databaser).

Den elektroniske indberetning gør det også muligt at indberette bivirkninger direkte fra et anvendelsesystem, så det bliver lettere og hurtigere for klinikerne at indberette bivirkninger ved at systemet hjælper med at forudfylde indberetningen med eksisterende data fra patientjournalen.

3.2 Undgå ekstra opfølgning

Når Lægemiddelstyrelsen modtager en bivirkningsindberetning, indgår den i både den nationale og europæiske lægemiddelovervågning. Lægemiddelstyrelsen kan i forbindelse med sagsbehandling have brug for at kontakte indberetteren for at få yderligere informationer om patienten, lægemiddelbehandlingen eller bivirkningsforløbet. Ligeledes kan indehaveren af markedsføringstilladelsen stille opfølgende spørgsmål vedrørende indberetningen til Lægemiddelstyrelsen, som efterfølgende kontakter indberetteren. Når Lægemiddelstyrelsen har modtaget de efterspurgte informationer bliver bivirkningsindberetningen opdateret med de nye informationer.

Mange læger har prøvet at blive kontaktet af Lægemiddelstyrelsen for at give yderligere information, som i nogle tilfælde kunne være indberettet i første omgang. For at undgå unødvendig ekstra opfølgning på en indberetning, skal så mange informationer som muligt med i bivirkningsindberetningen, når den indberettes første gang.

De oplysninger, Lægemiddelstyrelsen oftest kontakter indberetteren for at indhente efter modtagelsen af indberetningen, er markeret som "Recommended" i dokumentet "BivWS Fields and validations", der er tilgængelig på www.nspop.dk.

4 Forretningsområdet bivirkningsindberetning

I dette afsnit beskrives de centrale begreber for bivirkningsindberetning.

Nogle gange er det svært at vide, om en formodet bivirkning skyldes et lægemiddel eller en anden underliggende årsag. Lægemiddelstyrelsen opfordrer til at indberette, selvom indberetteren kun har en mistanke om, at et lægemiddel eller en kombination af lægemidler har forårsaget en bivirkning. Indberetteren behøver ikke være sikker på, at der er en sikker (kausal) sammenhæng mellem lægemiddel og formodet bivirkning for at rapportere bivirkningen. Bivirkninger ved off-label brug (brug uden for godkendt indikationsområde) af lægemidler bør også indberettes. De enkelte felter i bivirkningsindberetningen gennemgås i dokumentet "BivWS Fields and validations" på www.nspop.dk.

Her findes dels:

- information om feltets elementnavn i XML'en
- hvordan information kodes (fx værdierne 1 = kvinde, 2 = mand)
- eksempel på ønsket indhold (hvor det er relevant)
- hvordan feltet kan navngives i brugergrænsefladen
- forslag til hjælpetekst, der hører til feltet

Den elektroniske standard til indberetning af bivirkninger indeholder en række dataelementer, som kan være indbyrdes afhængige af hinanden. Det kræver et vist forretningskendskab at få implementeret en løsning, der både tilgodeser en god brugergrænseflade, genbrug af eksisterende data, og som opfylder kriterier for korrekt indberetning af bivirkninger. I testarket til certificering, der er tilgængelig på www.nspop.dk, er der yderligere vejledning til implementering af de enkelte felter i Bivirkningsservicen.

4.1 Minimumskriterier for indberetning

Når der indberettes en formodet bivirkning til Lægemiddelstyrelsen, skal indberetningen som minimum indeholde oplysninger om følgende 4 elementer:

- Lægemiddel, der mistænkes for at være årsag til bivirkningen
- Formodet bivirkning, angivet som diagnose eller symptom(er) og udfald (status)
- Patientinformation, angivet med patientens CPR-nr, fødselsdato, initialer, køn
- Indberetters kontaktoplysninger

For at støtte indberetter og for at opnå bedst mulig datakvalitet bør strukturerede data, herunder data om patienten og indberetter trækkes automatisk fra anvendelsesystemet for at begrænse manuel indtastning.

Mistænkt lægemiddel – der skal indberettes et eller flere lægemidler, der mistænkes at være årsag til bivirkningen. Med lægemiddel menes lægemidler (recept og håndkøb), der findes i

Medicinpriser, vacciner, magistrelle lægemidler, lægemidler ordineret på udleveringstilladelse samt godkendte naturlægemidler.

Formodede bivirkninger ved kosttilskud, kosmetik og medicinsk udstyr skal derimod ikke indberettes via bivirkningsservicen.

Formodet bivirkning – der skal indberettes en eller flere bivirkninger som følge af et eller flere lægemidler samt status på bivirkningen på indberetnings tidspunktet.

Patient-information – der skal indberettes information om patienten, herunder CPR-nummer. CPR-nummer indhentes kun til Lægemiddelstyrelsens interne brug (eksempelvis dubletkontrol) og vil ikke blive videregivet. Hvis patientens CPR-nummer findes i lægens it-system, skal det indberettes til Lægemiddelstyrelsen. Lægemiddelstyrelsen skal informere patienten om, at der er indberettet en bivirkning på patientens CPR-nr.

Indberetter-information - baggrund og kontaktinformation om personen, der indberetter bivirkningen skal inkluderes, da indberetter ifølge reglerne skal være kontaktpar

4.2 Den fyldestgørende indberetning

I særlige tilfælde vil Lægemiddelstyrelsen rutinemæssigt bede om yderligere informationer til en indberetning, hvis den første indberetning ikke er fyldestgørende. Anvendelsesystemer bør understøtte en smidig indberetning af flest mulige informationer, som Lægemiddelstyrelsen og andre parter har brug for i forbindelse med vurderingen af bivirkningen.

De særlige tilfælde kan eksempelvis være ved særligt alvorlige eller uventede bivirkninger, dødsfald, bivirkninger hos særligt sårbare patienter (eks. gravide, foster/barn), bivirkninger hos patienter med komplicerede bivirknings- eller behandlingsforløb samt bivirkninger ved lægemidler, der er særligt fokus på (vacciner, biologiske/biosimilære lægemidler, nye lægemidler, lægemidler med skærpet indberetningspligt eller risikosituationslægemidler).

Vigtige informationer i den fyldestgørende indberetning er:

- Anden samtidig lægemiddelbehandling end mistænkt lægemiddelbehandling
- Tidligere lægemiddelbehandling
- Patientens sygehistorie
- Oplysninger om moder/forælder i tilfælde af bivirkninger hos foster/barn i forbindelse med graviditet
- Oplysninger om dødsårsag, både hvor bivirkningen er årsag til dødsfaldet, men også hvis bivirkningen ikke er årsag
- Beskrivelse af bivirkninger ved substitution af lægemidler
- Beskrivelse af bivirkninger ved interaktioner

5 Services i BivWS

Bivirkningsservicen indeholder 4 operationer, men det er kun operationerne *ValidateE2Bxml* og *UploadE2Bxml*, som kan anvendes til at indberette bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen. Som input tager begge operationer en XML-fil, der overholder den internationale E2B-standard. I det følgende gennemgås de to services. For hver service beskrives forespørgselsbeskeden, svarbeskeden og fejlmeddelelser.

5.1 Valider indberetning (ValidateE2Bxml)

Operationen *ValidateE2Bxml* giver mulighed for at anvende servicens valideringsregler på det indsendte XML, men data lagres ikke og sendes ikke videre til Lægemiddelstyrelsens bivirkningssystem i denne operation.

5.2 Indberet bivirkning (UploadE2Bxml)

Operationen *UploadE2Bxml* giver mulighed for at indberette en bivirkning til Lægemiddelstyrelsen. Det indsendte XML valideres og sendes derpå videre til Lægemiddelstyrelsens bivirkningssystem. Umiddelbart efter en indberetning er oplysningerne til rådighed i Lægemiddelstyrelsens bivirkningssystem.

6 Test og certificering

Før en idriftsættelse af Bivirkningsservicen skal en certificering med Lægemiddelstyrelsen gennemføres, hvor såvel brugergrænsefladen i anvendelsesystemet samt kvaliteten af det indberettede vurderes.

Bivirkningsservicen understøtter en række scenarier, hvoraf nogle forekommer hyppigt mens andre forekommer sjældnere. Det er derfor aftalt at implementeringen kan deles i 2 trin:

- Implementering af Basis pakke, som opfylder kriterierne for en minimumsindberetning
- Implementering af Komplet pakke, som opfylder kriterierne for en fyldestgørende indberetning

Forud for certificeringen aftaler leverandøren med Lægemiddelstyrelsen og Lægemiddelstyrelsens supportleverandør hvilken pakke, leverandøren ønsker at implementere.

At komme i produktion kræver en gennemført certificering af som minimum Basis pakken.

Udvidelsen fra Basis til Komplet pakke kan foregå ved en senere lejlighed, men

Lægemiddelstyrelsen anbefaler, at leverandøren hurtigst muligt giver sine kunder mulighed for at lave en fyldestgørende bivirkningsindberetning. Det vil sige implementerer den komplette pakke.

Nedenstående certificeringsforløb er aftalt mellem Lægemiddelstyrelsen, MedCom og

Lægemiddelstyrelsens supportleverandør. Selve certificeringstesten forventes at vare 3-4 timer. Det kan være nødvendigt med en opfølgning, hvor udeståender fra testen gennemgås, inden certificeringsforløbet kan afsluttes.

Certificeringen tager udgangspunkt i følgende dokumenter, som løbende holdes opdaterede på Bivirkningsservicens side på nspop.dk:

- BivWS-Fields-and-Validations
- Certificeringstest BivWS

6.1 Certificeringsforløb

1. 3 uger inden den aftalte certificeringsdato, skal der sendes testfiler igennem til bivirkningsservicen på NSP Test2.
 - a. Testfiler svarende til Basis pakke
 - b. Testfiler svarende til Komplette pakke
2. Når testfilerne er overført og klarmeldt, kontrolleres de af Lægemiddelstyrelsen og Lægemiddelstyrelsens supportleverandør. Feedback sendes til leverandør indenfor 3 arbejdsdage.
3. Leverandøren tilretter løsningen for eventuelle fejl i testfiler og gensender nødvendige testfiler
4. Punkt 2-3 gentages, til der er ikke er problemer med testfilerne. Dette skal være afsluttet en uge før certificeringsdatoen.
5. Screen dumps af brugergrænsefladen fremsendes til Lægemiddelstyrelsen, som blandt andet ser på navngivning af felter og hjælpetekster.
6. Certificeringen afholdes på aftalt tid og sted.
7. Løsningens brugergrænseflade og indhold gennemgås ved hjælp af testarket.
8. Når Lægemiddelstyrelsen vurderer løsningen som tilfredsstillende afsluttes certificeringsforløbet.
9. Lægemiddelstyrelsen sender en mail til leverandøren med besked om, at certificeringsforløbet er afsluttet. MedCom sættes Cc på mailen og orienteres dermed samtidig.

6.2 Fra test til produktion

Lægemiddelstyrelsen giver leverandøren skriftlig besked, når leverandørens løsning opfylder kriterierne for implementering af Bivirkningsservicen. Derefter skal leverandøren oprette et kald hos NSP Servicedesk og bede om adgang til produktion (NSP Prod) samt oplyse Lægemiddelstyrelsen om dato for idriftsættelse. MedCom får besked om certificeringen med henblik på at markere det på deres hjemmeside.

Lægemiddelstyrelsen vil efter implementeringen auditere de første indberetninger, som leverandørens kunder indberetter for at sikre, at kvaliteten er som forventet og således give mulighed for hurtig fejlrettelse.

7 Design af brugergrænsefladen

I dette afsnit beskrives vigtige forhold for design af anvendelsesystemets brugergrænseflade.

Det er vigtigt, at brugergrænsefladen støtter indberetteren i at lave præcise og kortfattede bivirkningsindberetninger. Dette kan opnås ved, at bivirkningsindberetningen indarbejdes i klinikerens system, hvor eksisterende information anvendes til at udfylde dele af bivirkningsindberetningen, eksempelvis om:

- patient
- indberetter
- aktuel og tidligere lægemiddelbehandling (lægemiddelordinationer)
- substitution (apoteksudleveringer/eksekveringer)
- relevante diagnoser og symptomer (sygehistorie)

Det er vigtigt, at indberetteren i it-systemet støttes til at skelne mellem hvilke lægemidler, der er mistænkt for at være årsag til en bivirkning, og hvilke lægemidler, som indberetteren i øvrigt finder relevant at informere om at patienten bruger eller har brugt.

Desuden skal det fremgå af brugergrænsefladen, at der ikke er mulighed for at rette fejl eller slette en forkert indberetning direkte via servicen.

Lægemiddelstyrelsens eksisterende elektroniske blanket til bivirkningsindberetning kan bruges som inspiration til, hvordan brugergrænsefladen i anvendelsesystemet kan implementeres. Blanketterne kan findes på www.meldenbivirkning.dk. Der er to blanketter for sundhedsprofessionelle; en til indberetning af formodede bivirkninger ved lægemidler og en til indberetning ved vacciner.

8 Referencer

Reference	Dokument
BivWS dokumenter	Opdaterede dokumenter findes på Bivirkningsservicens side på nspop.dk på https://www.nspop.dk/pages/viewpage.action?pageId=29993435
Den Gode Webservice	MedComs forslag til en fælles web-servicekuvert til brug for kommunikation mellem parterne i den danske sundhedssektor. http://www.medcom.dk/wm110731
Bivirkning indberetningsblanket	Lægemedelstyrelsens e-blanket til indberetning af bivirkninger. www.meldenbivirkning.dk
Den fulde ICH E2B guideline	Den internationale standard for elektronisk udveksling af bivirkningsindberetninger. "ICH harmonised tripartite guideline. Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: Data elements for transmission of individual case safety reports E2B(R2)." http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/Step4/E2B_R2_Guideline.pdf
MedDRA terminologi	Beskrivelse af den terminologi, som bruges i bivirkningsindberetninger world wide. "Understanding MedDRA. The Medical Dictionary for Regulatory Activities." http://www.meddra.org/sites/default/files/page/documents/meddra2013.pdf
EMA guideline	Den europæiske guideline for indberetning af bivirkninger. "Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products." http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf