



FARMAKOVIGILANČNÍ SIGNÁLY

MUDr. Petra Kaftanová

17.03.2024

Důležité odkazy

GVP IX: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices>

Signal management: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management>

EMA Questions and Answers on signal management (na webové stránce Signal managementu)

Scientific guidance Screening for adverse reactions in EudraVigilance: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500218606_en.pdf
(k nalezení také na webové stránce Signal managementu)

Důležité odkazy

PRAC recommendations on safety signals: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

EudraVigilance training and support: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/pharmacovigilance-research-and-development/eudravigilance/eudravigilance-training-and-support>

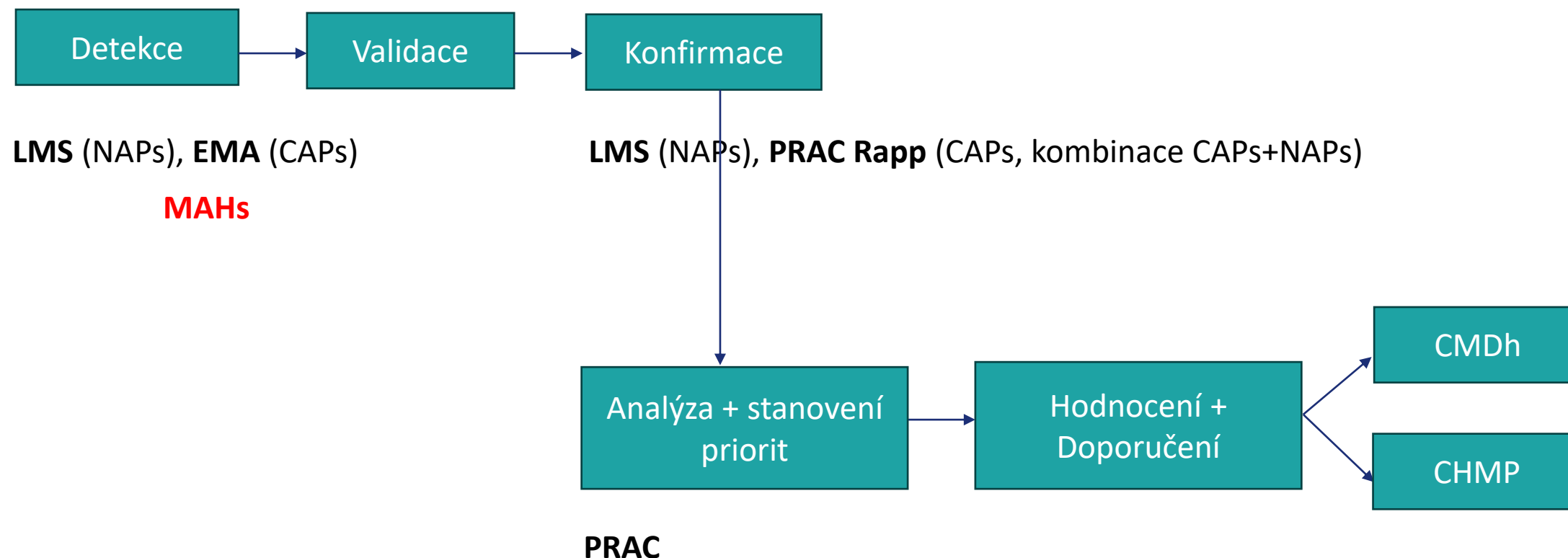
EudraVigilance User Manual:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders_en.pdf

Additional monitoring: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring>

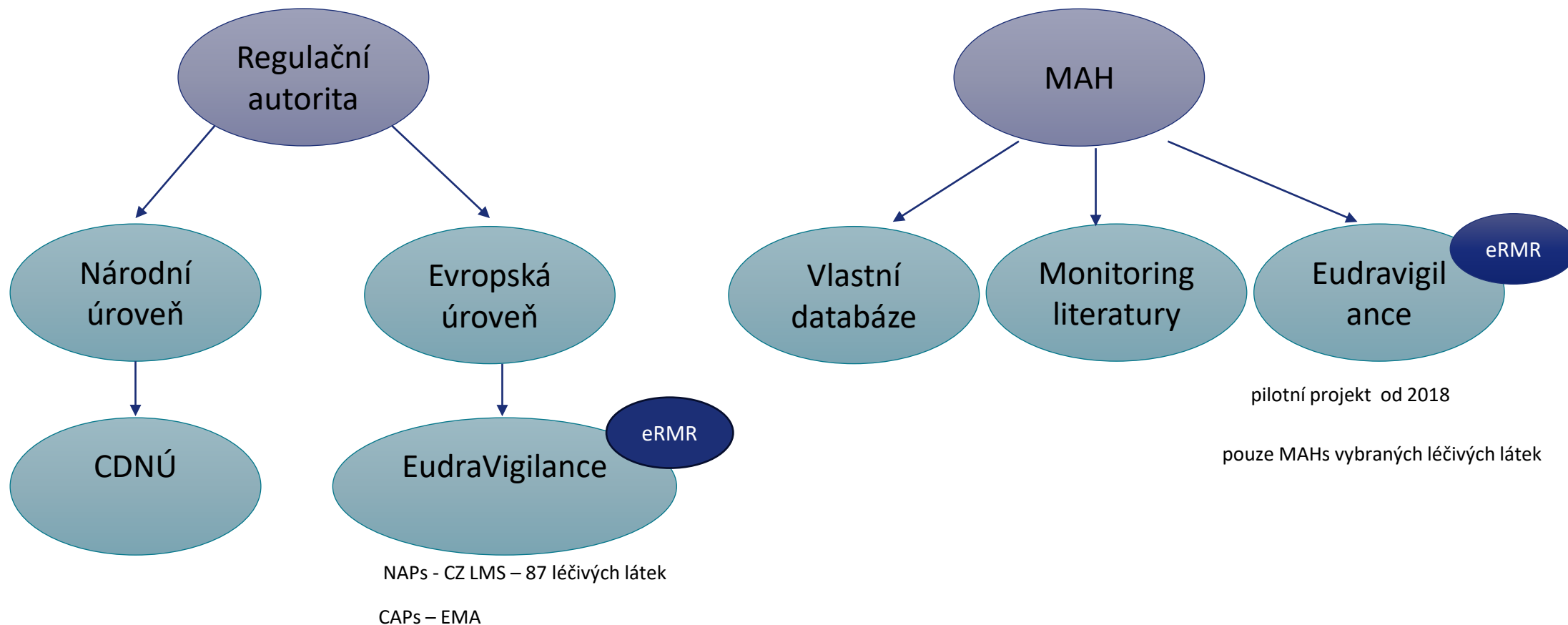
Co je to farmakovigilanční signál?

- 👁 FV signál je **hypotéza** o příčinném vztahu mezi léčivou látkou a reakcí
- 👁 Zcela **nová reakce** vs. **reakce známá** (podezření na vyšší závažnost, týká se jen určité skupiny pacientů, jen vysokých dávek LP, event. četnější frekvence)
- 👁 Zdroje signálů rozmanité – spontánní hlášení, studie, literatura
- 👁 Vznik bezpečnostního signálu neznamená prokázanou kauzální souvislost ale pouze podezření → **nutnost dalšího hodnocení**

Signal management process



Detekce signálu



Detekce signálu

EMA, NCAs, **MAHs**

Zdroje signálu: spontánní hlášení, active surveillance, studie, odborná literatura

Metody detekce:

Kvalitativní – hodnocení jednotlivých hlášení

Kvantitativní – statistické metody – metody využívající disproportionality

Kombinace kvalitativních a kvantitativních metod – velké databáze

Detekce signálu – metoda kvalitativní

- 👁️ Při hodnocení jednotlivých případů vzít v úvahu
- Časová souvislost
 - Síla asociace – korelace mezi expozicí a počtem případů
 - Konzistence případů – TTO, zvýšený výskyt v určité věkové skupině, u určitého pohlaví apod.
 - Biologická věrohodnost – známý biologický mechanismus či hypotéza
 - Závažnost
 - Dechallenge/Rechallenge
 - Lékové interakce
 - Confounding faktory
 - Alternativní příčiny vzniku

Validace signálu

- 👁️ Signál validuje ten, kdo ho detekoval (EMA, NCAs, **MAHs**)
- 👁️ Cílem je potvrzení, že jde skutečně o signál
 - Potvrzení, že nejde o očekávaný nežádoucí účinek
 - Celkový počet případů a počet dobře dokumentovaných případů
 - Hodnocení případů s related MedDRA terms
 - Síla asociace
 - Konzistence případů
 - Biologický mechanismus
 - Dechallenge/Rechallenge
 - Léková interakce
 - Vulnerabilní populace
 - Reakce objevující se v souvislosti s misuse, abuse, off-label use, medication errors
 - Disproporcionalita

Validace signálu

👁 Dohledávání informací v dalších zdrojích

- Klinické studie
- Preklinická data
- Lékařské databáze (informace o charakteristikách pacientů)
- Odborná literatura vč. informací o jiných látkách stejné třídy
- Informace o epidemiologii dané reakce (onemocnění)

👁 Pokud hodnocením signál nebyl zvalidován → uzavírá se
→ dále se monitoruje

Validace signálu MAHs – následné kroky

- 👁 Předložení změny registrace – do 3 měsíců important risk, do 6 měsíců – not important, změna musí být podložena vědeckými důkazy
- 👁 Hodnocení v průběhu PSUSA procedury v případě, že PSUR bude předložen do 6 měsíců od detekce signálu – mělo by být uvedeno hodnocení držitelem
- 👁 Standalone signal procedura – v případě, že není do 6m PSUR v rámci PSUSA a je nutné další hodnocení NCAs

Zaslání notifikace
EMA + NCAs

V případě generik považujeme za
vhodnější spuštění standalone
procedury pro možnost
zhodnocení dat referenčních
přípravků

Konfirmace signálu

- 🕒 Zodpovědnost PRAC Rapp, LMS
- 🕒 Konfirmace – do 30 dní od validace signálu
- 🕒 V rámci konfirmace návrh na timetable
- 🕒 Možnost nekonfirmovat
 - Issue už je řešeno prostřednictvím jiné procedury (např. PSUR, změna registrace)
 - Reakce, která je již obsažena v PI jiných přípravků v EU se stejnou léčivou látkou
 - Signál již byl hodnocen a od hodnocení se neobjevila žádná nová významná data
 - Dostupná data nejsou dostatečná pro další hodnocení
- 🕒 Konfirmovaný signál je předán PRAC
- 🕒 EMA rozesílá QPPVs seznam konfirmovaných a nekonfirmovaných signálů (týden před jednáním PRAC)
- 🕒 Konfirmace neznamená potvrzení kauzality, nýbrž potvrzení hodnocení signálu

Analýza, Prioritizace, Hodnocení signálu

👁 Analýza, Prioritizace – PRAC

- Schválení navrženého timetablu – standard 60 + 60
- Schválení požadavků na MAHs – obvykle požadavek na cumulative review (data ze studií, spontánních hlášení, literatury, návrh možného biologického mechanismu, diskuze ohledně kauzality a závěr)
- Možnost rozšíření signálu na další léčivé látky popř. na další související reakce

👁 Hodnocení signálu

- Zhodnocení odpovědí na LoQ, popř. data z dalších zdrojů, event. další kolo otázek
- PRAC recommendation → CHMP (v případě CAPs)
→ CMDh (v případě NAPs)
- PRAC recommendations – zveřejnění na webových stránkách EMA „PRAC recommendations on safety signals“
- Informace o projednávaných signálech – PRAC agenda
- Seznam všech signálů diskutovaných na PRAC – PRAC minutes

PRAC recommendation

👁 Zohlednění – závažnost, riziko pro pacienty, preventabilita, nahraditelnost, class effect

Regulační akce

Změna PI (SmPC, PIL, obal)

Edukační materiály, DHPC

Zavedení RMP/update RMP,
PASS, Referral 31, 107i

Změna způsobu výdeje

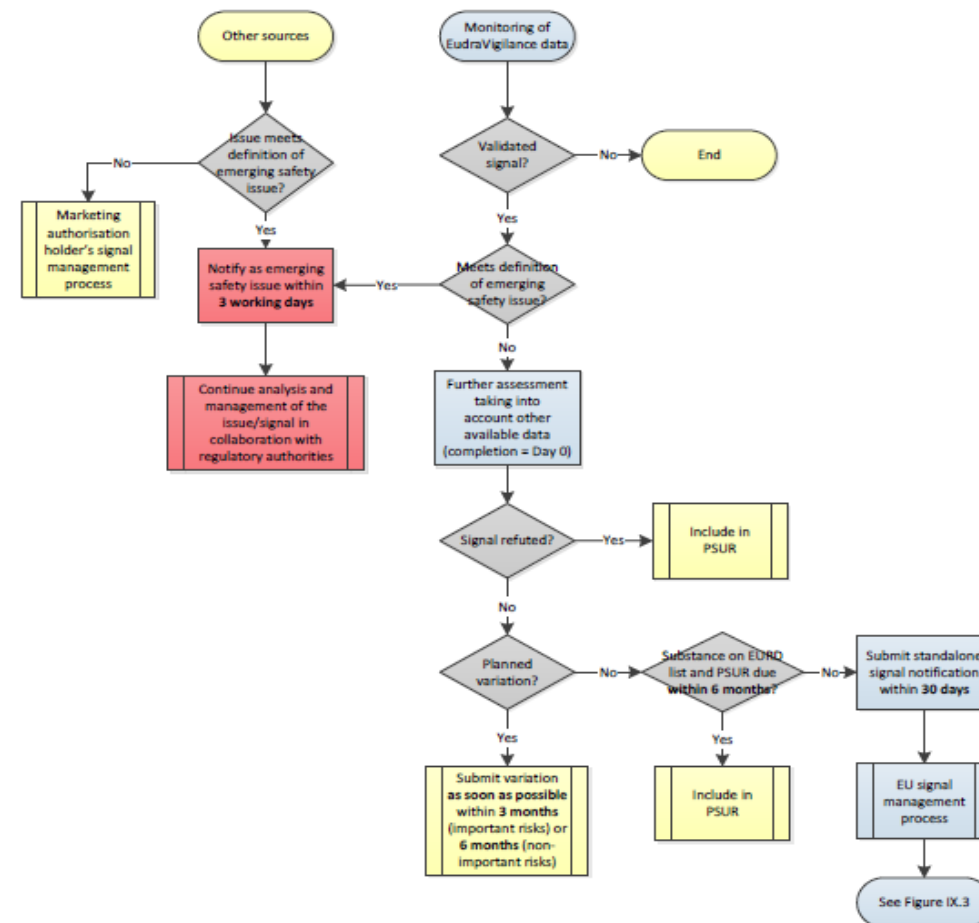
Další sledování

Sledování prostřednictvím
rutinní FV

Další monitoring a následné
hodnocení (např. v PSUR)

IX. Appendix 1. Figures on the EU signal management process

Figure IX.2. Notifications and procedural options for emerging safety issues and for signals detected by marketing authorisation holders based on the continuous monitoring of EudraVigilance data



PRAC recommendation - publikace

SÚKL

<https://www.sukl.cz/leciva/doporuceni-prac-k-farmakovigilancnim-signalum-2016>
(včetně českého překladu)

EMA

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#ema-inpage-item-7892>

Emerging safety issues

- 👁 Bezpečnostní problém, o kterém se MAH domnívá, že vyžaduje urgentní pozornost příslušných autorit z důvodu potenciálního významného dopadu na poměr přínosů a rizik léčivého přípravku a/nebo na zdraví pacientů nebo veřejného zdraví a z důvodu potenciální potřeby rychlého regulačního opatření a komunikace určené pacientům a zdravotnickým pracovníkům
- 👁 Příklady emerging safety issues:
 - Významné bezpečnostní problémy identifikované v probíhajících či nedávno ukončených studiích, př. významně zvýšené riziko fatálních nebo život ohrožujících Aes
 - Významné bezpečnostní problémy identifikované v rámci systému spontánního hlášení nebo v odborné literatuře, které mohou vést ke zvážení kontraindikace, restrikce nebo stažení přípravku z trhu
 - Významné bezpečnostní opatření mimo EU

Emerging safety issues

- 👁 V případě identifikace – informování příslušných NCAs + EMA
 - NCAs – national contact points: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/contacts-european-medicines-agency>
 - EMA – emailem na adresu: p-pv-emerging-safety-issue@ema.europa.eu
- 👁 Kontaktování NCAs a EMA co nejdříve, ne později než za 3 pracovní dny po identifikaci
- 👁 V rámci notifikace – popis issue, popis plánovaných akcí včetně časového harmonogramu, zdroj informací, relevantní dokumentace
- 👁 NCAs a EMA – rychlé zhodnocení urgency a potenciálního dopadu → zvážení vhodného postupu

Monitoring EudraVigilance MAHs

- 👁️ Pilotní projekt probíhá od 22.2.2018
- 👁️ MAHs pro vybrané léčivé látky – povinnost monitoringu EV a informování EMA a NCAs o validovaných signálech
- 👁️ Pro ostatní MAHs je detekce v EV dobrovolná
- 👁️ V současnosti pilotní projekt prodloužen do konce 2024
- 👁️ Podpora od EMA – EudraVigilance training and support (face to face training, e-learning, webináře a další): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/pharmacovigilance-research-and-development/eudravigilance/eudravigilance-training-and-support>

Additional monitoring ▼

- 🕒 Cílem dalšího sledování – zvýšit hlášení podezření na nežádoucí účinky u léčivých přípravků, pro které je dostupné menší množství informací a získat tyto informace co nejdříve
- 🕒 Přípravky pod additional monitoringem - symbol černého trojúhelníku v SmPC a PIL s krátkým vysvětlením, co znak černého trojúhelníku znamená
- 🕒 Přípravky, které jsou vždy pod additional monitoringem
 - Nové léčivé látky registrované v EU po 1.1.2011
 - Biologické léčivé přípravky registrované v EU po 1.1.2011
 - Podmínečná registrace nebo registrace za výjimečných okolností
 - Povinnost provedení dalších studií
 - Doporučení PRAC k zahrnutí přípravku pod additional monitoring v průběhu registrace přípravku
- 🕒 Seznam přípravků – uveden na webových stránkách EMA, aktualizován každý měsíc
- 🕒 Pro spuštění FV signálu je potřeba menšího počtu případů
- 🕒 Vyšší frekvence monitoringu při vyhledávání FV signálů (á 14 dní)



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz