

FARMAKOVIGILANČNÍ SIGNÁLY

MUDr. Petra Kaftanová
SÚKL, 03/2019

Obsah prezentace

- Obecné principy signal managementu
- Monitoring EudraVigilance držitelů rozhodnutí o registraci

Důležité odkazy

 EU guideline – GVP IX: Signal management

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

 Signal management na stránkách EMA:

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000587.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1b

 EVDAS training for Marketing Authorisation Holders:

www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500219435

Důležité odkazy

 Screening for adverse reactions in EudraVigilance:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf

- tato guideline nahrazuje starší guideline Guideline on the use of statistical signal detection methods in the EV

 SCOPE work package 5 – Signal management Best Practice guide

www.scopejointaction.eu

 *EMA Questions and Answers on Signal Management*

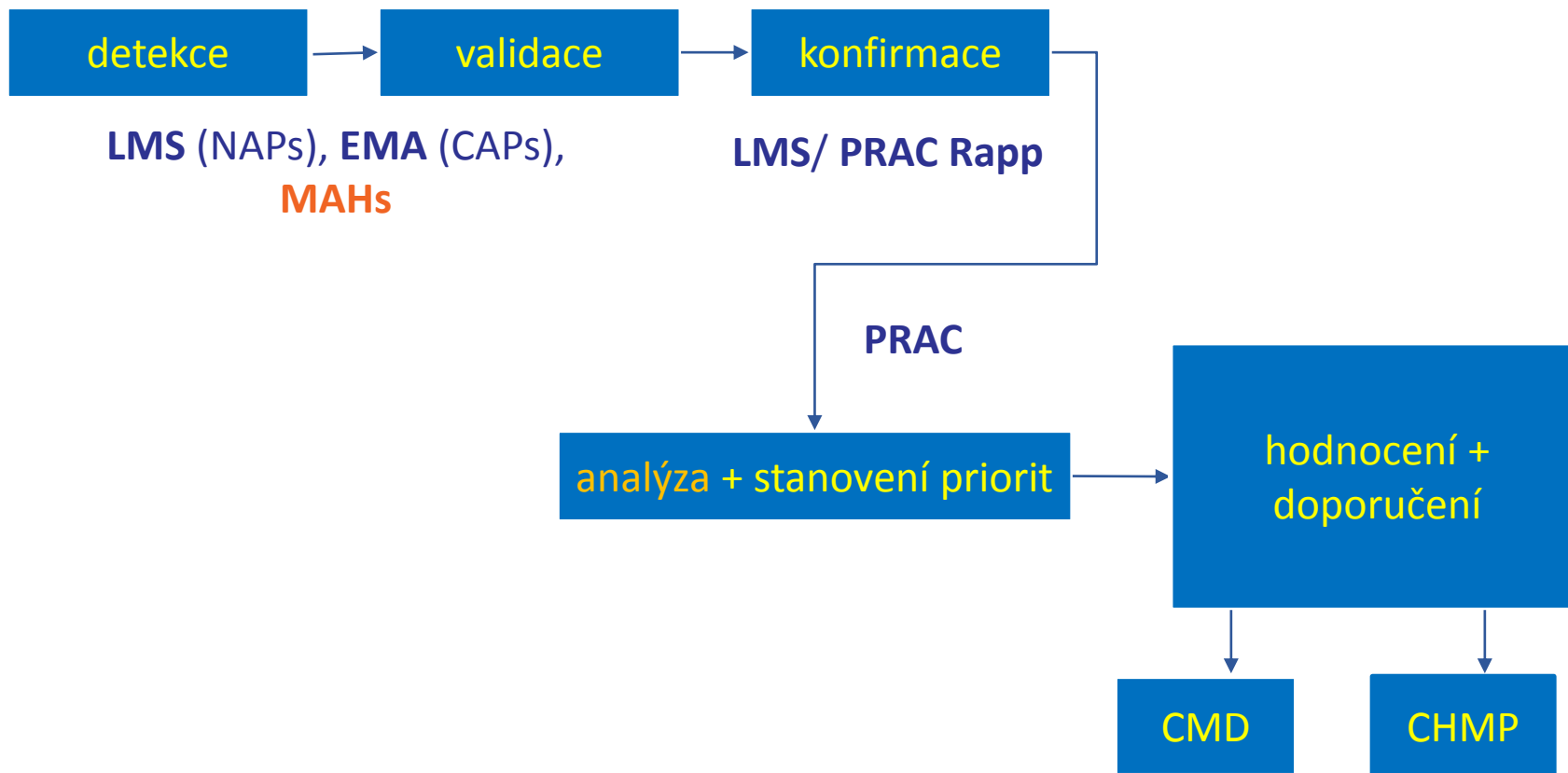
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

Obecné principy signal managementu

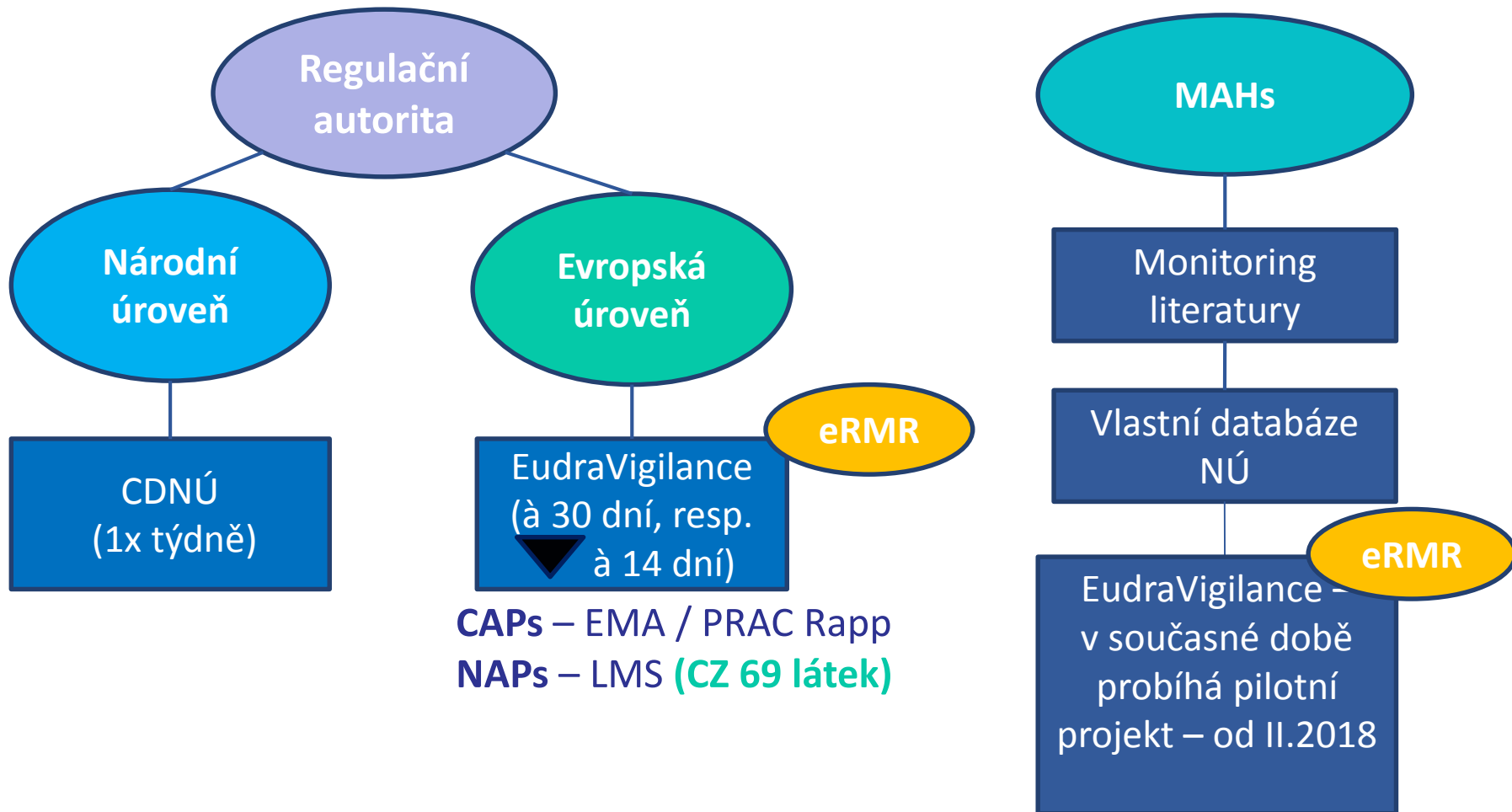
Co je to FV signál?

- 👁 FV signál je **hypotéza** o příčinném vztahu mezi léčivou látkou a reakcí
- 👁 Zcela **nová reakce** vs. **reakce známá** (četnější frekvence, vyšší závažnost)
- 👁 Vznik bezpečnostního signálu neznamená prokázanou kauzální souvislost ale pouze podezření ➡
nutnost dalšího hodnocení

Signal management process



1. Detekce signálů



1. Detekce FV signálu

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

👁 Metody detekce →

Kvalitativní – hodnocení jednotlivých hlášení

→

Kvantitativní – statistické metody

→

Kombinace kvalitativních a kvantitativních metod

Detekce FV signálu – metoda kvalitativní

Časová souvislost

Síla asociace – korelace mezi expozicí a počtem onemocnění

Konzistence případů

Biologická věrohodnost

Závažnost

Dechallenge/rechallenge (+/-)

Lékové interakce

Konkomitantní faktory

Alternativní příčiny – jiné onemocnění, další léky

Detekce FV signálu - metody kvantitativní (statistické)

- 👁 V případě velkých databází nelze uplatňovat pouze kvalitativní hodnocení
- 👁 V případě kvantitativního hodnocení se používají metody využívající **disproporcionality**

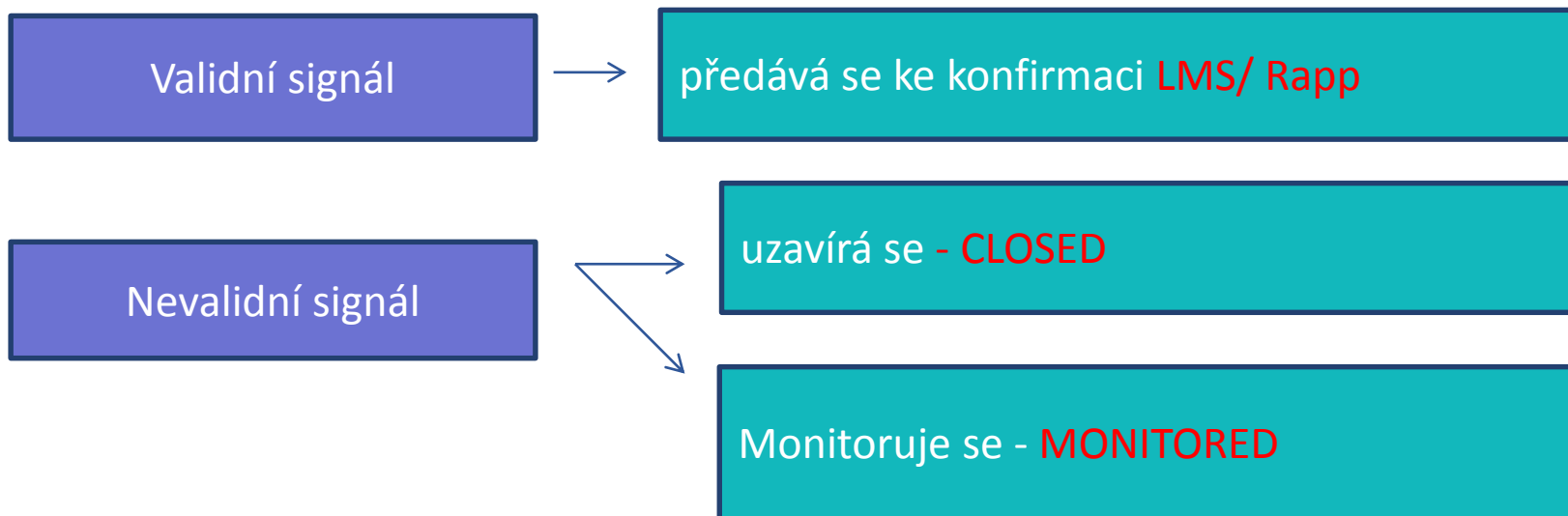
Poměr počtu hlášení konkrétní reakce po konkrétním přípravku vůči počtu dané reakce bez souvislosti s přípravkem

2. Validace signálu

- 👁️ Signál validuje ten, kdo ho detekoval (EMA, NCAs, **MAHs**)
- 👁️ Cílem je potvrzení, že jde skutečně o signál

Počet případů
Počet případů s related MedDRA terms
Kvalita
Konzistence
Biologický mechanismus
Disproporcionalita
Dechallenge, rechallenge
Jiné zdroje důkazů (studie, literatura)

Validace signálu



Detekce a validace signálu MAHs – následné kroky

- Nevalidní signál (closed, monitored) – diskutovány v PSUR
- Validní signál

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

3. Konfirmace signálu

Do 30 dnů od validace

- CAP – PRAC Rapp
- Non-CAP – LMS
- Non- CAP bez LMS – konfirmuje ten, kdo signál validoval

Konfirmace neznamená potvrzení kauzality !!!

Ověření již známých informací o konkrétním riziku (texty, PSURs, signály hodnocené v minulosti...)

Konfirmovaný signál je předán PRAC

4. Analýza a prioritizace

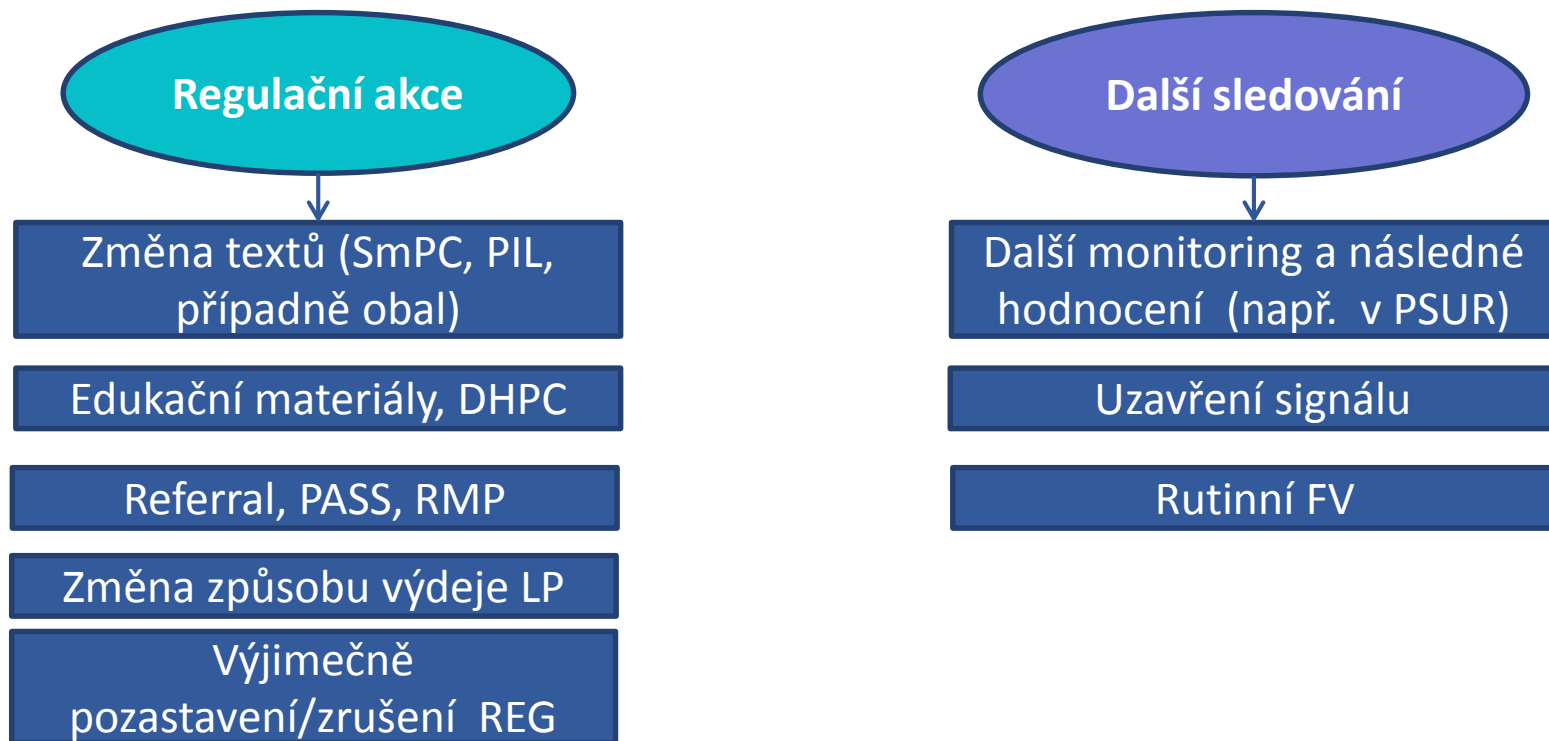
5. Hodnocení

Analýza a prioritizace – PRAC

- Pokud je třeba další hodnocení – stanovení rapportéra
- Časový rámec hodnocení:
 - 60 dní pro dodání dat MAH (cumulative review – data ze spontánního hlášení, data ze studií, z literatury + diskuze + závěr popř. návrh opatření)
 - 60 dní pro hodnocení PRAC

Doporučení PRAC

Závažnost, riziko pro pacienty, preventabilita, expozice, nahraditelnost LP, class effect



Závěry jednání PRAC

SÚKL

<http://www.sukl.cz/leciva/doporuceni-prac-k-farmakovigilancnim-signalum-2016>

EMA

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Emerging safety issue

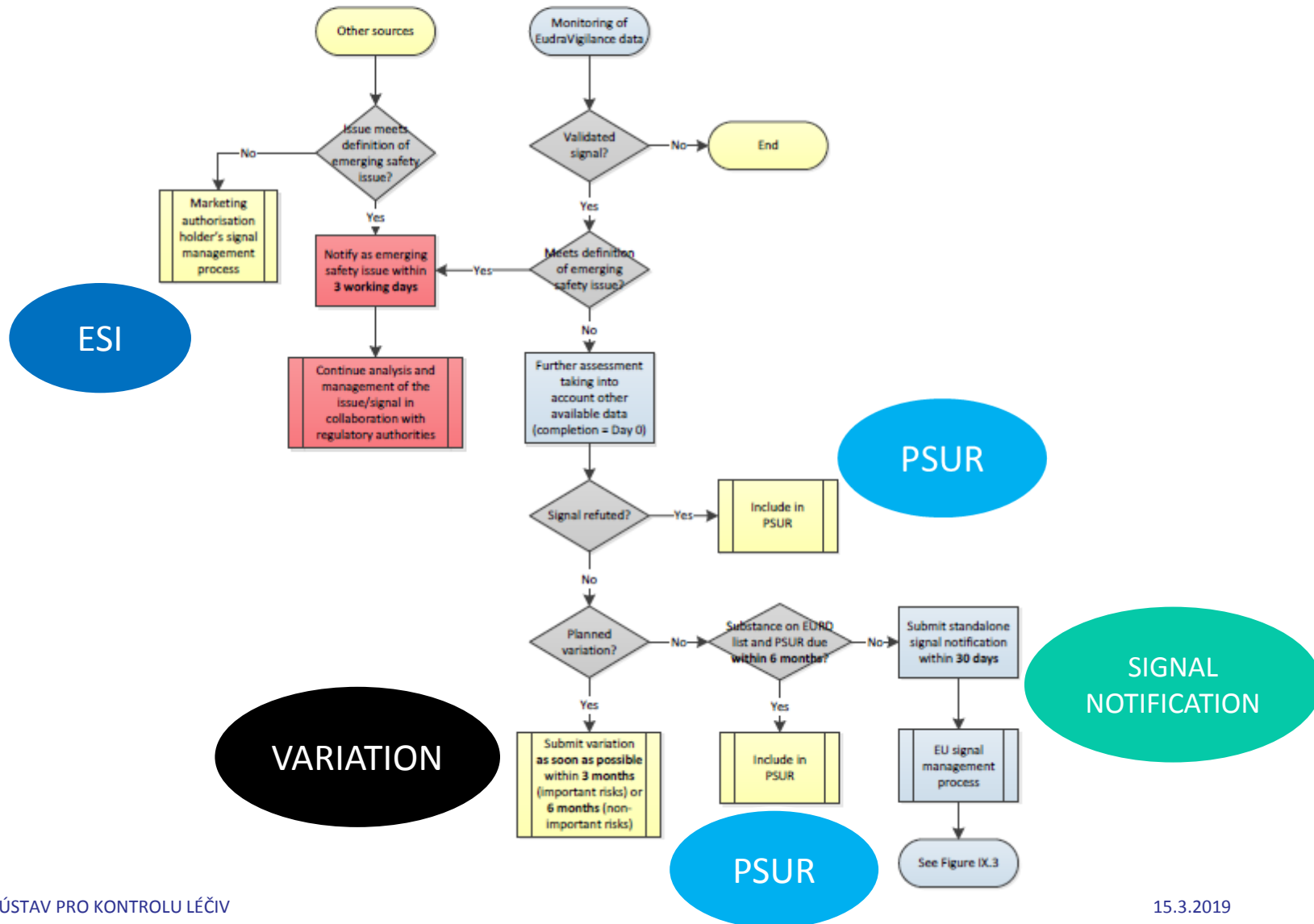
- 🕒 Definice: A safety issue considered by a marketing authorisation holder to require urgent attention by the competent authority because of the potential major impact on the risk-benefit balance of the medicinal product and/or on patients' or public health, and the potential need for prompt regulatory action and communication to patients and healthcare professionals
- 🕒 Zdroje:
 - Studie: probíhající či ukončené
 - Spontánní hlášení
 - Odborná literatura
 - Bezpečnostní opatření provedená mimo EU

Emerging safety issue

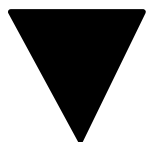
- 👁 V případě detekce – nutnost do 3 dnů uvědomit EMA + NCAs: P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu
- 👁 Popis bezpečnostního problému, dokumentace, zdroj, návrh řešení
- 👁 EMA+NCAs – zhodnocení naléhavosti a možného dopadu ➡ další řešení

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



Additional monitoring



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Vyšší frekvence monitoringu při vyhledávání FV signálů (14 dní)

Pro spuštění FV signálu je potřeba menšího počtu případů

Informace o Additional monitoringu na stránkách EMA:

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

MONITORING EUDRAVIGILANCE DRŽITELI ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Monitoring EudraVigilance MAHs

- 🕒 Od 22.2. 2018 – pilotní projekt
- 🕒 Monitoring EudraVigilance MAHs pro vybrané léčivé látky
- 🕒 V případě detekce vyrozumění EMA, NCAs
- 🕒 Původní plán – 1 rok, nyní prodloužení
- 🕒 Ostatní MAHs – možnost monitoringu EV, nikoliv však povinnost
- 🕒 Podpora od EMA - e-learning, face-to-face training, webinars and information days:

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

EVDAS - přístup

- ☉ QPPV/ deputy QPPV nominují zaměstnance, kteří budou zaregistrováni do EV a budou mít přístup do EVDAS
- ☉ Přístup do EVDAS je na úrovni léčivé látky obsažené v registrovaném přípravku, která je zakódována jako suspect/interacting
- ☉ MAHs mají přístup do všech typů hlášení – spontánní, hlášení ze studií, other, typ hlášení není známý

Přístup do EVDAS

👁️ Přístup z úvodní stránky EV:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance> -

kliknout na políčko EudraVigilance production

👁️ Přístup přímo z úvodní stránky EVDAS:

<https://bi.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Dashboard&PortalPath=%2Fshared%2FMAH>

EVDAS

- Po přihlášení do EVDAS – řádek s možnostmi výstupů
 - eRMR: electronic Reaction Monitoring Report
 - Line listing report
 - Active substance grouping

Active substance grouping

- Pro detekci signálů se používá tzv. **active substance high level** – název vytvořený z různých názvů active substance (např. z různých solí)
- V políčku “Active substance grouping” report je možné dohledat, které konkrétní látky jsou obsaženy v „Active substance high level“

https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-evdas-training-marketing-authoris - Internet Explorer

Státní ústav pro kontrolu léčiv | ema.europa.eu | Signal management | European ...

WHOCC - ATC-DDD Index | ScienceDirect Publication ... | Navrhované weby | Překladač Google | nověCDNÚ | Domovská stránka Oracle BIEE

Active substance grouping

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

- To run the active substance grouping report, select an active substance and click on the active hyperlink 'active substance grouping' at the bottom of the report.

Welcome | electronic Reaction Monitoring Report - eRMR | Line listing | **Active substance grouping**

Data up to and including 18-10-2016

Report Description
This reports shows the Active substances that are grouped under the selected Active substance (high level).

* Select the Active Substance (High Level)

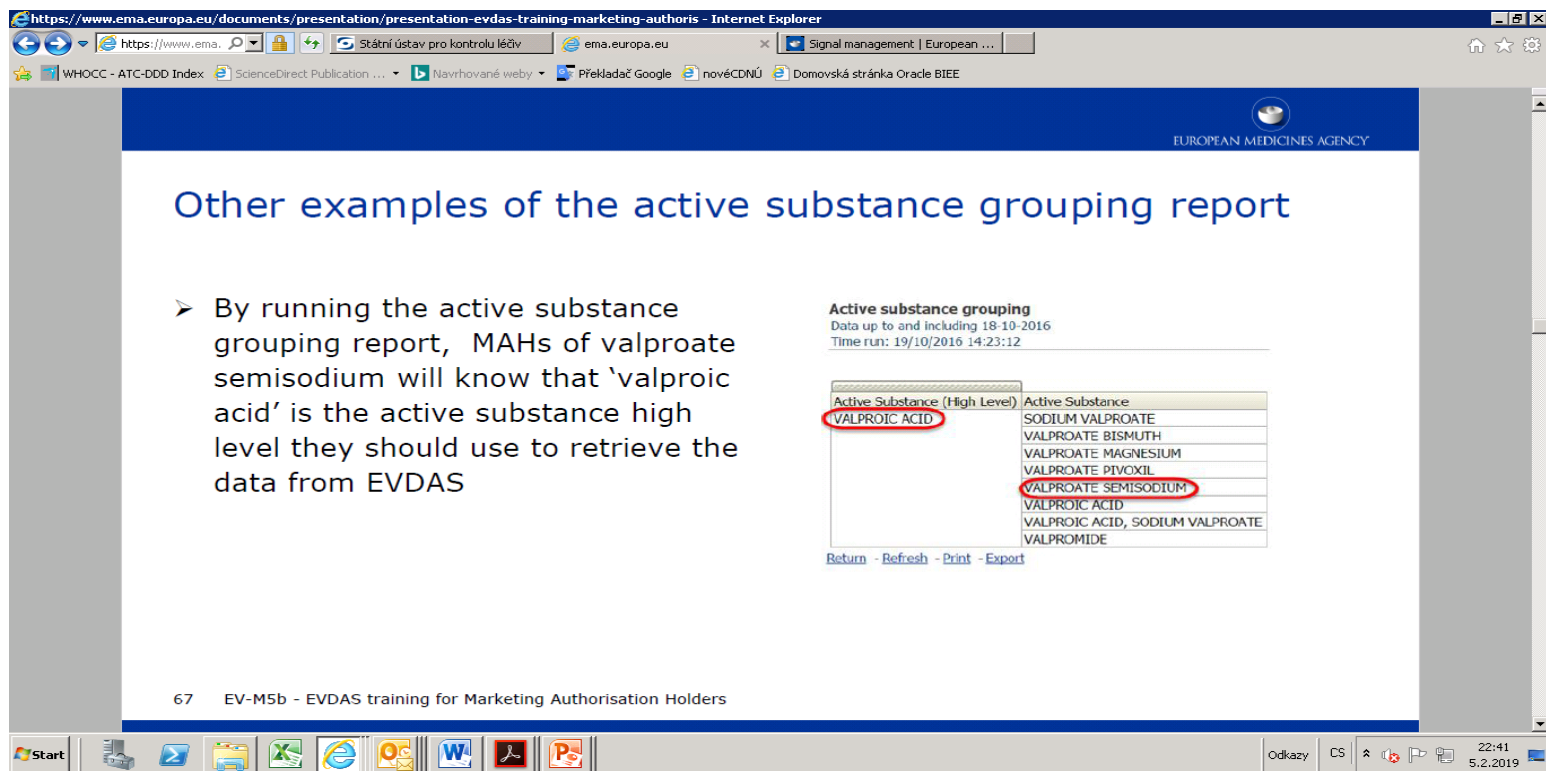
Click on link to run report
[Active substance grouping](#)

65 EV-M5b - EVDAS training for Marketing Authorisation Holders

66 / 191

Start | [Taskbar icons] | Odkazy CS | 22:34 5.2.2019

Active substance grouping



Other examples of the active substance grouping report

- By running the active substance grouping report, MAHs of valproate semisodium will know that 'valproic acid' is the active substance high level they should use to retrieve the data from EVDAS

Active substance grouping
 Data up to and including 18-10-2016
 Time run: 19/10/2016 14:23:12

| Active Substance (High Level) | Active Substance |
|-------------------------------|---------------------------------|
| VALPROIC ACID | SODIUM VALPROATE |
| | VALPROATE BISMUTH |
| | VALPROATE MAGNESIUM |
| | VALPROATE PIVOXIL |
| | VALPROATE SEMISODIUM |
| | VALPROIC ACID |
| | VALPROIC ACID, SODIUM VALPROATE |
| | VALPROMIDE |

[Return](#) - [Refresh](#) - [Print](#) - [Export](#)

67 EV-M5b - EVDAS training for Marketing Authorisation Holders

eRMR – electronic Reaction Monitoring Report

- 👁️ Přístup přes volbu eRMR na liště
- 👁️ Obsahují data pro detekci signálů v dané referenční periodě pro active substance high level
- 👁️ Referenční perioda – definována začátkem a koncem sledovacího období
 - Fixní referenční perioda – 6 měsíců
 - Ad-hoc referenční perioda – max 3 měsíce + 2 týdny (105 dní)

eRMR – electronic Reaction Monitoring Report

 Active substance high level

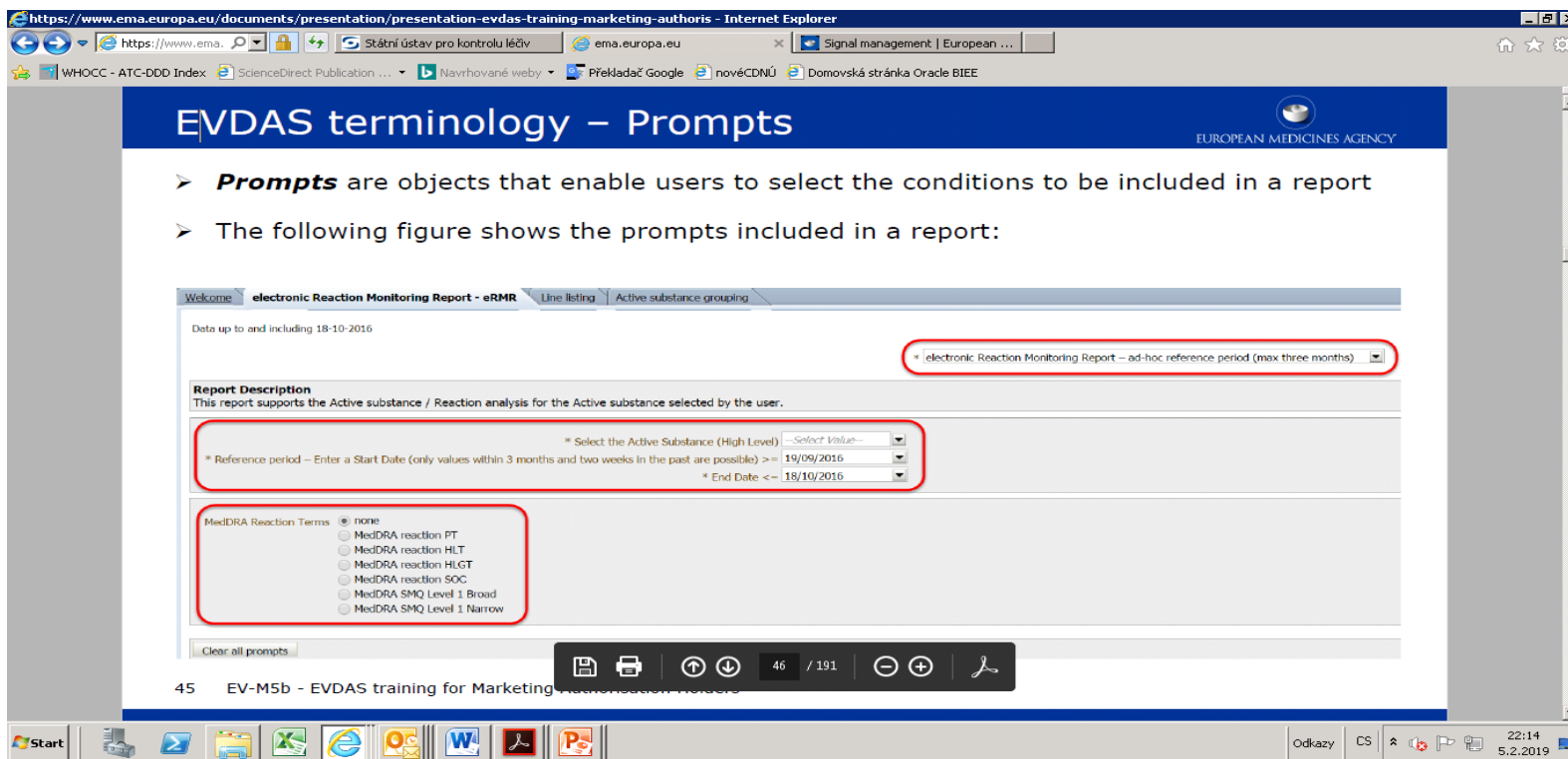
 MedDRA reaction term

- Pro stáhnutí všech ICSR zadáme NONE

- Je možná volba konkrétních PT, HLT, HLG, SOC či SMQ

 Click on run report

eRMR - electronic Reaction Monitoring Report



EVDAS terminology – Prompts

- **Prompts** are objects that enable users to select the conditions to be included in a report
- The following figure shows the prompts included in a report:

electronic Reaction Monitoring Report - eRMR

Data up to and including 18-10-2016

* electronic Reaction Monitoring Report – ad-hoc reference period (max three months)

Report Description
This report supports the Active substance / Reaction analysis for the Active substance selected by the user.

* Select the Active Substance (High Level)

* Reference period – Enter a Start Date (only values within 3 months and two weeks in the past are possible) >= 19/09/2016

* End Date <= 18/10/2016

MedDRA Reaction Terms

- none
- MedDRA reaction PT
- MedDRA reaction HLT
- MedDRA reaction HLTG
- MedDRA reaction SOC
- MedDRA SMQ Level 1 Broad
- MedDRA SMQ Level 1 Narrow

Clear all prompts

46 / 191

Line listing report

👁️ Přístup přes volbu line listing na liště

👁️ Zadávané údaje

- Active substance high level

- MedDRA term – none, SOC, HLGT, HLT, PT

👁️ Run report

👁️ **Line listings jsou dostupné i přímo ze staženého eRMR**

Jak vyhledávat signály - ROR

- 👁 eRMR – line listings – ICSR
- 👁 Detekce signálů v EVDAS založena na **disproporcionalitě**
- 👁 Disproporcionalita – poměr počtu případů konkrétní reakce po aplikaci konkrétního přípravku vůči počtu případů dané reakce, která s přípravkem nesouvisela
- 👁 Předpoklad – při kauzální souvislosti počet případů poroste
- 👁 Metoda používaná v EVDAS: **ROR** (Reporting Odds Ratio)

FV signál v EudraVigilance – obecná populace

Spodní hranice 95% CI ROR je větší než 1

3 případy u léčivých látek v additional monitoring, u ostatních léčivých látek 5 případů

Reakce patří do IME listu (Important Medical Event) – vytvořený EudraVigilance Expert Working Group

FV signál v EV – Pediatrická populace

Spodní hranice 95% CI ROR je větší než 1

Spodní hranice 95% CI relativního pediatrického ROR je větší než 1 (relat. Pediatrické ROR = ROR paed/ ROR rest)

additional monitoring - 2 případy, ostatní léčivé látky 3 případy

Reakce patří do IME listu (Important Medical Event) – vytvořený EudraVigilance Expert Working Group

FV signál v EV – geriatrická populace

Spodní hranice 95% CI ROR je větší než 1

Spodní hranice 95% CI relativního geriatrického ROR je větší než 1 (relat. geriatrické ROR = ROR geriatr/ ROR rest)

3 případy u léčivých látek v additional monitoring, u ostatních léčivých látek 5 případů

Reakce patří do IME listu (Important Medical Event) – vytvořený EudraVigilance Expert Working Group



Děkuji 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