

FARMAKOVIGILANČNÍ SIGNÁLY

MUDr. Jana Kopecká, MUDr. Eva Jirsová,
Státní ústav pro kontrolu léčiv

Obsah prezentace – Signal management

- 👁️ legislativa, definice
- 👁️ metody získávání signálů ve farmakovigilanci
- 👁️ ČR – národní signály
- 👁️ eRMR – signály na evropské úrovni
- 👁️ Implementace závěrů hodnocení

Legislativní rámec

- ☉ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX
- ☉ Novela zákona o léčivech č.378/2013 Sb.

Definice

Farmakovigilanční signál

- podezření na dříve neznámou kauzální souvislost mezi podaným lékem a nežádoucím účinkem
- nové informace o již známém NÚ
- vyžaduje další hodnocení

Metody získávání signálů ve farmakovigilanci – detekce signálů

1) Statistické metody (kvantitativní)

- Procházení velkého množství údajů (např. databáze Eudravigilance)
- Zaměřeny na počet hlášení párů drug/event a na hledání disproportionality
- Výsledkem je tzv. **statistický signál** – podezření na statistickou asociaci mezi LP a nežádoucí příhodou, neříká nic o kauzalitě
- Nevhodné pro nově registrované LP, nové interakce

Metody získávání signálů ve farmakovigilanci– detekce signálů

2) Klasické, tradiční FV metody (kvalitativní)

- Procházení jednotlivých hlášení
- Zaměřeny na detaily v jednotlivých hlášeních
- Výsledkem je farmakovigilanční signál
- Vhodné pro nově registrované LP
- Vhodné pro získávání informací o nových interakcích

Kvantitativní a kvalitativní metody společně

Další hodnocení FV signálů

 validace, analýza a prioritizace, zhodnocení a výsledné doporučení

- kontrola duplikátů
- kontrola kvality hlášení (např. kódování)
- medicínské vyhodnocení hlášení (např. biologická pravděpodobnost, časová souvislost, de/rechallenge)
- hodnocení dalších dostupných dat (např. preklinické údaje, odborná literatura, PASS, PSUR)
- údaje od MAH - LoQ
- klinický dopad, jiné terapeutické možnosti

ČR – národní signály

- 🕒 Pravidelné hodnocení hlášení podezření na NÚ z databáze CDNÚ (týdenní výpisy)
- 🕒 Příklad: topický ketoprofen a fotosensitivní reakce, INFANRIX a velké lokální reakce

eRMR – signály na evropské úrovni

- 👁 e RMR = electronic reaction monitoring report
- 👁 Databáze Eudravigilance
- 👁 EMA připravuje měsíční výpisy
- 👁 Jednotlivé státy EU mají rozděleny účinné látky
„lead member state“ – ČR (SÚKL) zodpovědná za
sledování bezpečnosti 33 látek



Signal detection for CAPs



**Statistical
approach:**

SDRs/PRR

Signal identification



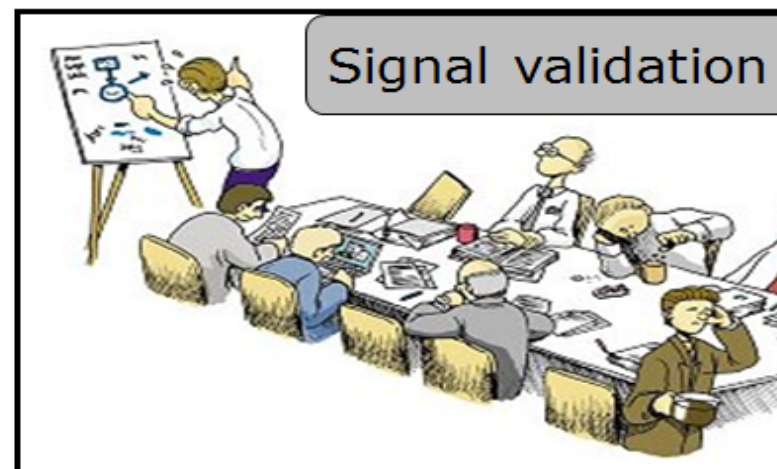
Clinical approach:

- Temporal association
- Biological plausibility
- Dechallenge-Rechallenge

Signal evaluation



Validation meeting



Signal
confirmation

PRAC

Závěry hodnocení FV signálu

- ☞ Signál nebyl potvrzen – žádný výstup
- ☞ Signál je slabý, nejasný – další sledování (event. PASS)
- ☞ Signál byl potvrzen – změna SPC/PIL (event. DHPC, edukační materiály) – **doporučení PRAC**
- ☞ Signál naznačuje velmi závažné riziko – zahájení referralu

Doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům

- ☉ Doporučení PRAC ke změnám v SmPC a PIL následně schvalována CHMP (pokud se týkají i CAP LP), zasílána na vědomí CMDh
- ☉ Týkají se všech LP se stejnou léčivou látkou
- ☉ zveřejňována na stránkách EMA (měsíčně po CHMP)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c

Změny SPC/PIL dle doporučení PRAC

 SÚKL zveřejňuje na

<http://www.sukl.cz/leciva/zmeny-textu-informaci-o-pripravku-dle-doporuceni-prac-ktere>

- ✓ Datum zveřejnění na webu EMA
- ✓ Termín implementace (předložení změny registrace)
- ✓ Doporučení PRAC (SPC/PIL)
- ✓ Doporučený český překlad
- ✓ Seznam všech dotčených LP

Zveřejnění doporučení k FV signálům

- 🕒 Web SÚKL - od 01/2014
- 🕒 Každý měsíc po CHMP
- 🕒 termín implementace většinou 2 měsíce
- 🕒 implementace změnou I B



Léčiva

Zdravotnické prostředky

Lékárny

Zdravotnická zařízení

Farmaceutický průmysl

Distribuce

SÚKL

Klinické hodnocení léčiv

Hraniční přípravky

Registrace léčiv

► Podklady pro registraci
léčivých přípravků

► Doplnující informace

► Změny registrací

► Sunset clause

► Referral

► Pediatrická agenda

► Doporučení PRAC ke
zhodnoceným signálům

► Cizojazyčné šarže

► Roční udržovací platby

► Přehledy a hodnocení

[Úvod](#) / [Léčiva](#) / [Registrace léčiv](#) / [Doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům](#) / Změny textů informací o přípravku dle...

Změny textů informací o přípravku dle doporučení PRAC, které vyplývají z hodnocení farmakovigilančních signálů

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje držitele rozhodnutí o registraci o zveřejnění nového doporučení PRAC ke zhodnoceným farmakovigilančním signálům, z jehož závěrů vyplývají požadavky na aktualizaci souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace.

Datum publikace	Termín implementace	Léčivá látka	Seznam přípravků	PRAC recommendation	Český překlad
25.4.2014	2 měsíce	Adalimumab	ADALIMUMAB LP.xlsx, soubor typu xlsx, (9,26 kB)	PRAC recommendation 7.-10.4.2014.pdf, soubor typu pdf, (142,67 kB)	PRAC doporučení ADALIMUMAB.pdf, soubor typu pdf, (186,77 kB)
25.4.2014	2 měsíce	Klindamycin	KLINDAMYCIN LP.xlsx, soubor typu xlsx, (11,23 kB)	PRAC recommendation 7.-10.4.2014.pdf, soubor typu pdf, (142,67 kB)	PRAC doporučení KLINDAMYCIN.pdf, soubor typu pdf, (192,01 kB)

Doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům

 <http://www.sukl.cz/leciva/doporuzeni-prac-ke-zhodnocenym-signalum>

 **Změny textů informací o přípravku dle doporučení PRAC, které vyplývají z hodnocení farmakovigilančních signálů (tabulka)**

 **Informace pro držitele rozhodnutí o registraci**

Detekce FV signálů - MAH

- ☞ Povinnost MAH provádět pravidelné hodnocení bezpečnosti svých přípravků (ZoL §91 1) b,c, §91 2) e)
- ☞ informovat regulační authority při zjištění bezpečnostních změn (§ 93h 2)