

Farmakovigilance vakcín proti covid-19

MUDr. Petra Kaftanová
SÚKL

Seznam zkratek

AESI - Adverse events of special interest

BCC – Brighton Collaboration Criteria

BSSR – Dvouměsíční souhrnná zpráva o bezpečnosti

CLS – Syndrom kapilárního úniku

CVST - Trombóza mozkových žil a mozkových žilních splavů

EC – Evropská komise

EMA – Evropská agentura pro léčivé přípravky

EPAR – Evropská veřejná zpráva o hodnocení

ETF - Emergency Task Force (pracovní skupina pro covid-19)

FV – Farmakovigilanční

GIT - Gastrointestinální

CHMP – Výbor pro humánní léčivé přípravky

Farmakovigilance vakcín proti covid-19

ITP – Imunitní trombocytopenie

MSSR – Měsíční souhrnná zpráva o bezpečnosti

NÚ – Nežádoucí účinek

PIL – Příbalová informace

PRAC - Farmakovigilanční výbor pro hodnocení rizik léčiv

PSUR – Periodická zpráva o bezpečnosti

RMP – Plán na řízení rizik

SPC – Souhrn údajů o přípravku

TEN – Tromboembolická nemoc

TTO – Čas do nástupu (příhody/reakce)

TTS – Syndrom trombózy s trombocytopenií

VAERS – Vaccine Adverse Event Reporting System

Typy vakcín proti covid-19

👁 V současné době podmíněčně registrováno 5 vakcín:

👁 2 mRNA:

- Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH)
- Spikevax (Moderna Biotech Spain, S.L.)

👁 2 vektorové:

- Vaxzevria (AstraZeneca AB)
- Jcovden (Janssen-Cilag International NV)

👁 1 proteinová:

- Nuvaxovid (Novavax CZ, a.s.)

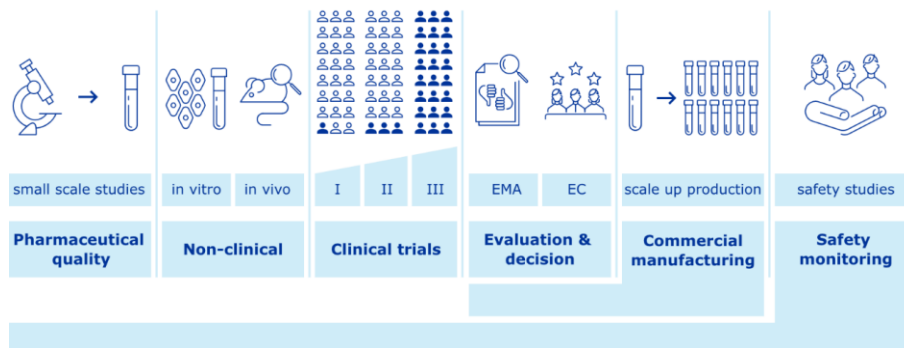
👁 Původně byl předpoklad, že vakcíny stejného typu budou mít velmi podobný bezpečnostní profil – s rostoucí expozicí jsou mezi jednotlivými vakcínami stejného typu identifikovány jisté rozdíly.

Např.:

riziko TEN u vektorových vakcín (TEN očekávaná pouze u Jcovden, u Vaxzevria očekávaná pouze CVST),
riziko vzplanutí CLS po vakcíně Spikevax.

Bezpečnost vakcín proti covid-19 v době udělení registrace

- Obecný přehled vývoje a schvalování vakcín proti covid-19:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>
- Vakcíny proti COVID-19 jsou vyvíjeny, hodnoceny a schvalovány podle aktuálních regulačních směrnic a právních požadavků.
- U vakcín vč. vakcín proti covid-19 – nejprve studie zaměřené na kvalitu a studie preklinické, následně klinické studie I.,II. a III. fáze, které vedou k registraci přípravku.



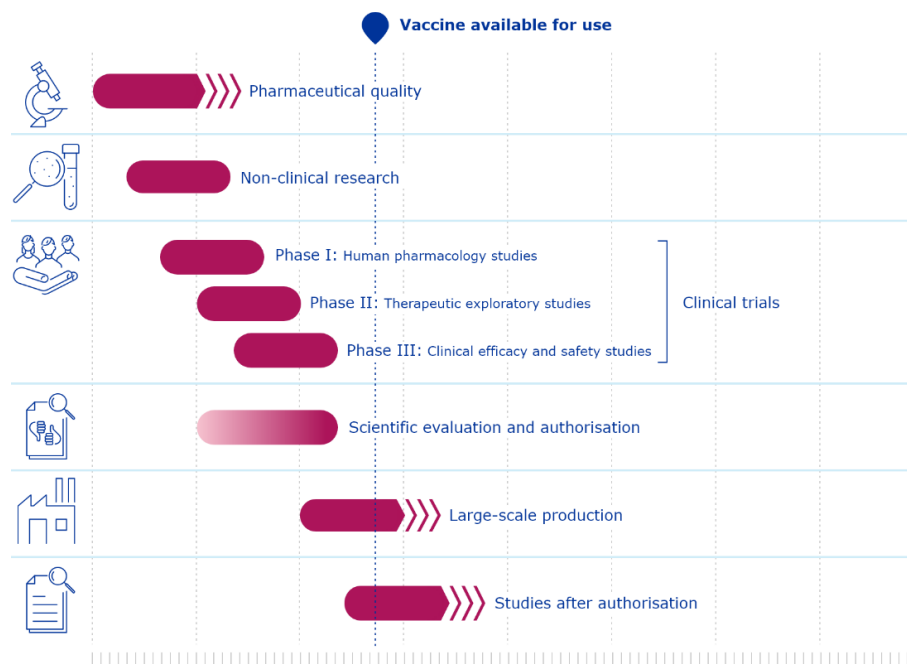
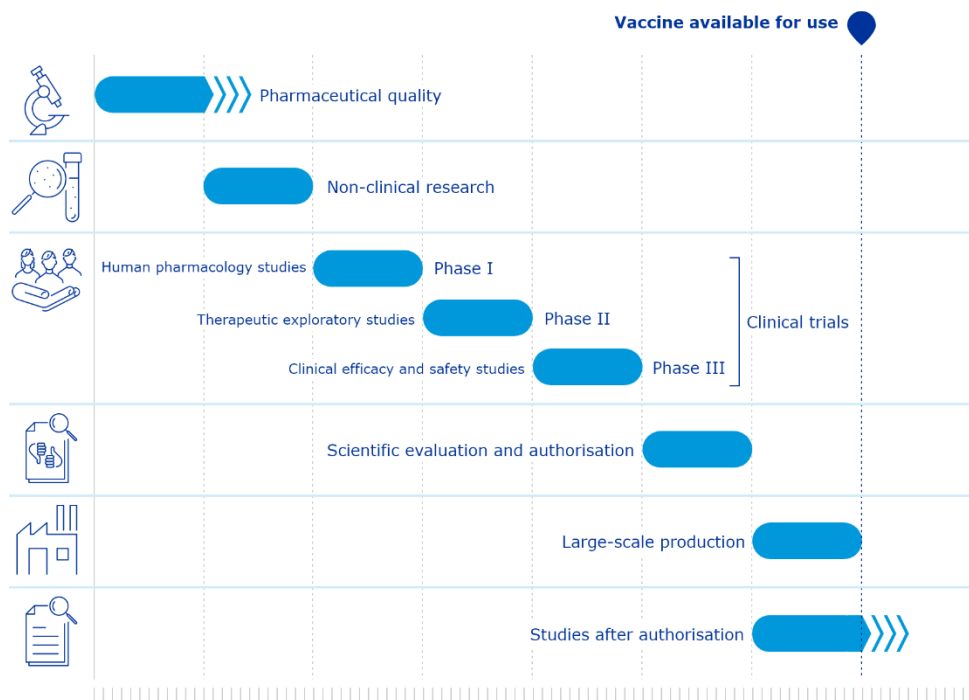
Bezpečnost vakcín proti covid-19 v době udělení registrace

U vakcín proti covid-19 – medicínská potřeba urychlit vývoj

- Navýšení lidských zdrojů k urychlení analýzy výsledků studií
- Kombinování fází klinických studií nebo paralelní provádění studií
- Kontinuální dialog
 - Odborné výbory EMA – př. CHMP, PRAC
 - Emergency Task Force (ETF) – podpůrné těleso zahrnující odborníky z jednotlivých výborů EMA, poskytující např. scientific advice, konzultace vhodného designu studií

Studie fáze III pokračují po udělení podmíněčné registrace, předložení finální zprávy o klinické studii do daného data bývá jednou z podmínek registrace uvedené v Annexu II.

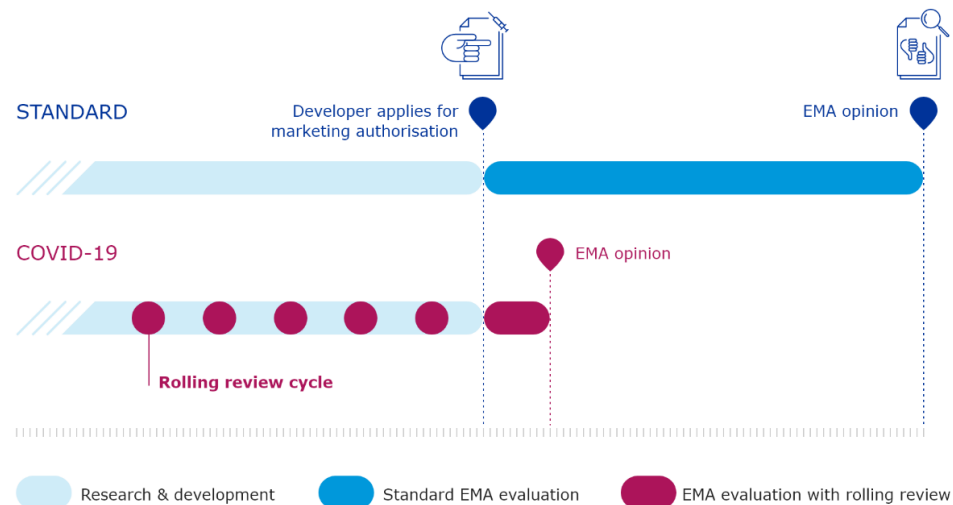
Bezpečnost vakcín proti covid-19 v době udělení registrace



Bezpečnost vakcín proti covid-19 v době udělení registrace

Kromě urychlení vývoje současně také urychlení hodnocení

- Za normálních okolností – veškerá dokumentace předložena při žádosti o registraci
- V případě vakcín proti covid-19 – předkládání dokumentace a její hodnocení v tzv. rolling review již před žádostí o registraci (ve chvíli, kdy je daná dokumentace dostupná)
- Obvykle několik kol rolling review předchází vlastní žádosti o registraci



Bezpečnost vakcín proti covid-19 po registraci – additional PhV activities

Pokračování již běžících klinických studií

- Pravidelné předkládání interim reports
- Do stanoveného data nutnost předložení final clinical study reports
- Společné hodnocení všech dat ze studií (např. doplnění nového nežádoucího účinku do SPC a PIL)

Udělení povinnosti provést klinické či poregistrační neintervenční studie bezpečnosti

- RMP všech vakcín proti covid-19 jsou veřejně přístupné v tzv. EPAR (European public assessment reports,) konkrétní vakcíny na webových stránkách EMA.

Bezpečnost vakcín proti covid-19 po registraci – rutinní farmakovigilance

 **Periodické zprávy bezpečnosti (PSUR)** – kumulativní shrnutí všech bezpečnostních informací za určené časové období

- U podmíněčných registrací PSUR v šestiměsíčních intervalech
- Komplexní přehodnocení bezpečnosti na základě:
 - Provedených či probíhajících studií (klinické, neintervenční poregistrační, preklinické)
 - Dat z odborné literatury
 - Dat ze spontánního hlášení – hodnocení farmakovigilančních signálů, které byly na základě spontánních hlášení identifikovány.
 - Informace o použití u zvláštních populací – děti, senioři, těhotné a kojící ženy
 - Informace o chybách v medikaci
 - Hodnocení vybraných AESI – př. anafylaktické reakce, COVID-19 related AESI, kožní AESI, paréza n.facialis, jaterní AESI, respirační AESI, pregnancy related AESI, GIT AESI, náhlá smrt
 - Lack of efficacy
 - Interakce
 - Long-term safety data

Bezpečnost vakcín proti covid-19 po registraci – rutinní farmakovigilance

Měsíční/dvouměsíční zprávy bezpečnosti

- Všechny vakcíny proti covid-19 měly v průběhu prvního roku po registraci povinnost předkládat pravidelné měsíční zprávy bezpečnosti. Nyní z důvodu již vcelku dobré identifikace bezpečnostního profilu přistoupeno na dvouměsíční zprávy (BSSR), u vektorových vakcín v současné době vypuštění
- V rámci těchto zpráv jsou předkládána data:
 - a) Expozice včetně stratifikace dle regionů, věkových skupin, pohlaví a dávky
 - b) Počet nahlášených případů – v intervalu i kumulativně celkově, dle věkových skupin a u zvláštních populací – např. těhotné ženy
 - c) Hodnocení tzv. AESI (adverse event of special interest) – reakce z různých orgánových skupin, na které je kladen větší důraz. Jde o reakce, u kterých existuje určité podezření, že by mezi nimi a vakcínou mohla existovat příčinná souvislost.
 - i. Prokázaná asociace s vakcinací
 - ii. Prokázaná asociace s určitým typem vakcín či adjuvanciem
 - iii. Teoretické riziko vzniklé na základě imunopatogeneze
 - iv. Teoretické riziko vzniklé na základě replikace viru v průběhu onemocnění divokým kmenem
 - v. Teoretické riziko u lidí na základě skutečnosti, že toto riziko bylo pozorováno u zvířecích modelů s jedním nebo více typy vakcín

Bezpečnost vakcín proti covid-19 po registraci – rutinní farmakovigilance

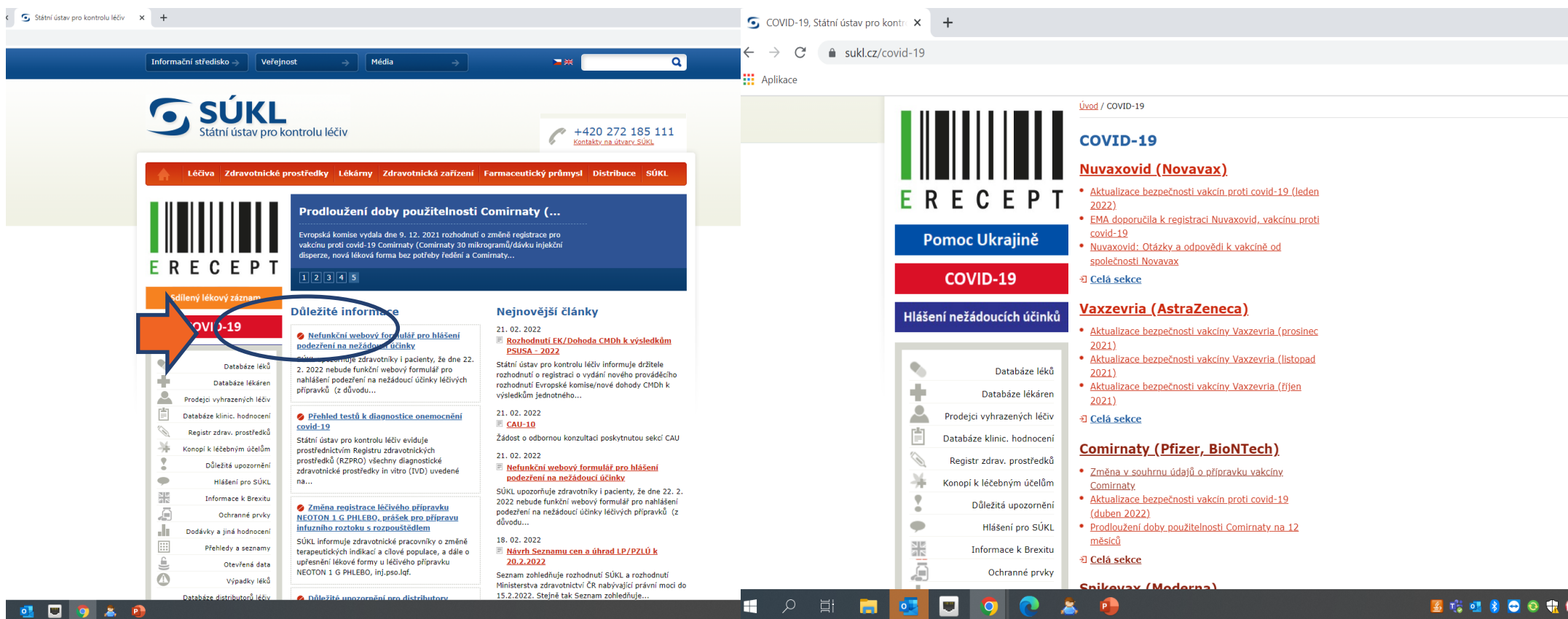
Měsíční/dvouměsíční zprávy bezpečnosti – pokračování

- d) AESI – stanoveny na základě SPEAC list (Brighton collaboration), ACCESS Project – v prvním roce hodnoceny v rámci MSSR všechny AESI, nyní přesun některých do PSUR
- e) V rámci hodnocení jednotlivých reakcí O/E analýza (observed vs. expected) – porovnávána incidence z nahlášených případů vůči background incidenci.
- f) Hodnocení fatálních případů vč. O/E analýzy
- g) Hodnocení nahlášených NÚ u zvláštních populací – senioři, děti (v průběhu prvního roku také těhotné a kojící ženy, pacienti s autoimunitami, frail patients aj., nyní přesun hodnocení do PSUR)
- Požadavky na obsah MSSR/BSSR – core RMP pro vakcíny proti covid-19, v současnosti aktuální verze 3.0 (8. 2. 2022)

Výstupy z měsíčních zpráv bezpečnosti – zveřejňovány v tzv. safety updates

- Pravidelně zveřejňovány na webových stránkách EMA – v EPAR dané vakcíny
- Český překlad zveřejňován na webových stránkách SÚKL

Bezpečnost vakcín proti covid-19 po registraci – MSSR (monthly summary safety reports), BSSR (bi-monthly summary safety reports)



SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv

Prodlení doby použitelnosti Comirnaty (...)

Evropská komise vydala dne 9. 12. 2021 rozhodnutí o změně registrace pro vakcínu proti covid-19 Comirnaty (Comirnaty 30 mikrogramů/dávku injekční disperze, nová léková forma bez potřeby ředění a Comirnaty...

Důležité informace

- Nefunkční webový formulář pro hlášení podezření na nežádoucí účinky**
- 2. 2022 nebude funkční webový formulář pro nahlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (z důvodu...)
- Přehled testů k diagnostice onemocnění covid-19**
- Státní ústav pro kontrolu léčiv eviduje prostřednictvím Registru zdravotnických prostředků (RZPRO) všechny diagnostické zdravotnické prostředky in vitro (IVD) uvedené na...
- Změna registrace léčivého přípravku NEOTON 1 G PHLEBO, prášek pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem**
- SÚKL informuje zdravotnické pracovníky o změně terapeutických indikací a cílové populace, a dále o upřesnění lékové formy u léčivého přípravku NEOTON 1 G PHLEBO, inj.pso.lqf.

Nejnovější články

- 21. 02. 2022 **Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh k výsledkům PSUSA - 2022**
- Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje držitele rozhodnutí o registraci o vydání nového prováděcího rozhodnutí Evropské komise/nové dohody CMDh k výsledkům Jednotného...
- 21. 02. 2022 **CAU-10**
- Žádost o odbornou konzultaci poskytnutou sekci CAU
- 21. 02. 2022
- Nefunkční webový formulář pro hlášení podezření na nežádoucí účinky**
- SÚKL upozorňuje zdravotníky i pacienty, že dne 22. 2. 2022 nebude funkční webový formulář pro nahlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (z důvodu...
- 18. 02. 2022
- Návrh Seznamu cen a úhrad LP/PZLÚ k 20.2.2022**
- Seznam zohledňuje rozhodnutí SÚKL a rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR nabývající právní moci do 15.2.2022. Stejně tak Seznam zohledňuje...

COVID-19

Nuvaxovid (Novavax)

- Aktualizace bezpečnosti vakcín proti covid-19 (leden 2022)
- EMA doporučila k registraci Nuvaxovid, vakcínu proti covid-19
- Nuvaxovid: Otázky a odpovědi k vakcině od společnosti Novavax
- [Celá sekce](#)

Vaxzevria (AstraZeneca)

- Aktualizace bezpečnosti vakcíny Vaxzevria (prosinec 2021)
- Aktualizace bezpečnosti vakcíny Vaxzevria (listopad 2021)
- Aktualizace bezpečnosti vakcíny Vaxzevria (říjen 2021)
- [Celá sekce](#)

Comirnaty (Pfizer, BioNTech)

- Změna v souhrnu údajů o přípravku vakcíny Comirnaty
- Aktualizace bezpečnosti vakcín proti covid-19 (duben 2022)
- Prodlení doby použitelnosti Comirnaty na 12 měsíců
- [Celá sekce](#)

Spikevax (Moderna)

Bezpečnost vakcín proti covid-19 po registraci – rutinní farmakovigilance

- 👁 Přestože v rámci MSSR/BSSR hodnoceny různé zdroje – základem hodnocení jsou spontánní hlášení
- 👁 Vakcíny proti covid-19 – pod additional monitoring
- 👁 Systém Additional monitoring
 - Pro pandemii se ukázal jako nevhodný
 - Za rok 2021 v ČR došlo téměř k pětinasobnému navýšení počtu hlášení oproti předchozím rokům
 - V případě hlášení všech nezávažných očekávaných NÚ by došlo k úplnému zahlcení FV systémů a problémům s detekcí nových signálů.
 - Nezávažné, očekávané NÚ jsou již známy a neovlivní poměr přínosů a rizik, ve vysokém počtu hlášeny i bez dalšího vyžadování. Hlásit pouze, když má NÚ významně jiný charakter (např. reakce je velmi závažná, přetrvává dlouho...).
 - Např. u vakcíny Comirnaty – bolest v místě injekce u více než 80 % očkovaných osob. V případě nahlášení všech případů:
 - K 10. 5. 2022 bylo podáno 14 584 337 dávek vakcíny Comirnaty – tzn. minimálně by farmakovigilance měla obdržet 11 667 470 hlášení bolesti v místě injekce po aplikaci této vakcíny



Nežádoucí účinky identifikované při hodnocení FV signálů

FV signály vakcín proti covid-19

- Identifikace
 - MSSR/BSSR
 - EudraVigilance
 - VAERS
 - Vigylaze
 - Bezpečnostní informace z třetích zemí: např. myokarditida, perikarditida – Izrael, USA
 - Odborná literatura
- Hodnocení
 - MSSR/BSSR
 - Samostatně spuštěný signál

Nežádoucí účinky identifikované při hodnocení FV signálů

Přehled NÚ identifikovaných v při hodnocení FV signálů

➤ mRNA vakcíny:

- ✓ myokarditida, perikarditida
- ✓ Vzplanutí syndromu kapilárního úniku (CLS) u osob s CLS v anamnéze (Spikevax)
- ✓ Erythema multiforme

➤ Vektorové vakcíny:

- ✓ Syndrom trombózy s trombocytopenií
- ✓ Imunitní trombocytopenie
- ✓ Syndrom kapilárního úniku
- ✓ Žilní tromboembolismus
- ✓ Trombóza mozkových žil a mozkových žilních splavů
- ✓ Guillain-Barré syndrom
- ✓ Transverzální myelitida
- ✓ Anafylaxe

Nežádoucí účinky identifikované při hodnocení FV signálů – vektorové vakcíny

Syndrom trombózy s trombocytopenií

- Velmi vzácný NÚ obou vektorových vakcín
- Vznik obvykle do 3 týdnů po očkování
- Častější výskyt u osob do 60 let věku
- Na začátku bylo podezření, že je výskyt častější u žen. S rostoucím počtem hlášení se však tento trend nepotvrdil.
- Kombinace trombózy společně s trombocytopenií, často v nezvyklých místech – mozkové žilní splavy, splachnická oblast, arterie
- Klinické projevy: dyspnoe, bolest na hrudi, otoky/bolesti nohou, přetrvávající bolest břicha, silné nebo přetrvávající bolest hlavy, rozmazané vidění, zmatenost, záchvaty křečí, petechie jinde než v místě aplikace, spontánní krvácení
- Nutná hospitalizace, specializovaná léčba, život ohrožující stav
- Žádost EC dle článku 5(3) nařízení 726/2004 – zhodnocení rizik TTS vakcíny Vaxzevria v kontextu s benefity očkování (Jcovden v tuto dobu ještě nebyl obchodován)

Nežádoucí účinky identifikované při hodnocení FV signálů – vektorové vakcíny

Syndrom trombózy s trombocytopenií – závěry analýzy EMA

- Celkový přínos vakcíny Vaxzevria převažuje rizika NÚ vč. TTS
- Ochrana před covid-19, snížení rizika hospitalizace
- Frekvence TTS stanovena jako velmi vzácná
- Rizikové faktory pro vznik TTS nebyly odhaleny
- Analýza provedena s ohledem na incidenci covid-19 (nízká, střední, vysoká)
- Data byla zohledňována s ohledem na prevenci:
 - Hospitalizace covid-19
 - Hospitalizace na JIP související s covid-19
 - Zamezení úmrtí související s covid-19
- Analýza nezohledňovala individuální rizika konkrétního pacienta
- Doporučení ohledně dalšího očkování uvedené v analýze dnes již neplatí – obě vakcíny již mají u osob, které prodělaly TTS po první dávce kontraindikaci dalšího podání

Nežádoucí účinky identifikované při hodnocení FV signálů – vektorové vakcíny

Syndrom trombózy s trombocytopenií – závěry analýzy EMA

- Na základě analýzy společné stanovisko SÚKL a ČVS ČLS JEP – doporučení nepodávat vektorové vakcíny osobám do 60 let:
https://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/stanoviskocvs_suklkbezpecnostivektorovychvakcin_20_kvete_n2021.pdf
- Vyjádření rizika covid-19 vs. TTS při různé incidenci covid-19 v grafech:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf

🔗 Kontextualizace rizika hospitalizace na JIP a smrti při covid-19 vs. riziko TTS (při nízké incidenci covid-19)

Age	Cases of COVID-19 deaths prevented	Cases of blood clots with low platelets
20-29	0	1.9
30-39	0	1.8
40-49	1	2.1
50-59	1	1.1
60-69	3	1
70-79	14	0.5
80+	90	0.4

* "Low" exposure: using virus circulation for September 2020 (incidence: 55/100,000 population)

Nežádoucí účinky identifikované při hodnocení FV signálů – vektorové vakcíny

Imunitní trombocytopenie

- Velmi vzácný NÚ obou vektorových vakcín, stanovená frekvence – není známo
- Vznik obvykle v průběhu 4 týdnů po vakcinaci
- Některé případy fatální
- Vznik také u osob s ITP v anamnéze
- Klinické projevy: petechie jinde než v místě aplikace, spontánní krvácení, podlitiny

Syndrom kapilárního úniku

- Velmi vzácný NÚ obou vektorových vakcín, stanovená frekvence – není známo
- pozorován i u osob, které mají syndrom kapilárního úniku v anamnéze
- Klinické projevy: otoky končetin, náhlý přírůstek hmotnosti, pocit na omdlení nebo mdloby (hypotenze)

Nežádoucí účinky identifikované při hodnocení FV signálů – vektorové vakcíny

Žilní tromboembolismus

- Vzácny nežádoucí účinek vakcíny Jcovden
- Klinické projevy: dušnost, bolest na hrudi, bolest nohou, otok nohou, přetrvávající bolest břicha

Trombóza mozkových žil a mozkových žilních splavů (CVST)

- Velmi vzácny nežádoucí účinek vakcíny Vaxzevria
- Rozvoj obvykle do 4 týdnů po očkování
- Na rozdíl od TTS není v tomto případě CVST spojena s trombocytopenií
- Klinické projevy: silné nebo přetrvávající bolesti hlavy, rozmazané vidění, zmatenost, záchvaty křečí

Guillain-Barré syndrom

- Velmi vzácny NÚ obou vektorových vakcín
- Klinické projevy: slabost a paralýza končetin, které mohou postupovat do hrudníku a obličeje

Nežádoucí účinky identifikované při hodnocení FV signálů – mRNA vakcíny

Myokarditida a perikarditida

- Velmi vzácné nežádoucí účinky identifikované na základě hodnocení fv signálu
- Rozvoj obvykle do 2 týdnů po vakcinaci
- Častěji po druhé dávce a u mladších mužů či chlapců (současně nelze vyloučit delší latenci, ani výskyt u žen či jiné věkové skupiny)
- Průběh obvykle podobný průběhu myokarditidy a perikarditidy jiné etiologie
- Je nutné vzít v úvahu, že u některých onemocnění mohou být podobné příznaky jako u myokarditidy a perikarditidy, např. panická porucha.
- Klinické příznaky: bolest na hrudi, tachykardie, palpitace
- 2 farmakoepidemiologické studie – Epi-phare, severské registry – potvrzení nejvyššího rizika myokarditidy u mladších mužů a chlapců

Nežádoucí účinky identifikované při hodnocení FV signálů – mRNA vakcíny

Vzplanutí CLS u osob s CLS v anamnéze

- Velmi vzácný „nežádoucí účinek“ vakcíny Spikevax
- Data k prokázání příčinné souvislosti pro vznik CLS de novo nedostatečná
- V rámci signálu hodnocena data z EureClark registry
 - Registr pacientů se systémovým CLS
 - U těchto pacientů je onemocnění covid-19 velkým rizikem a to zejména ke vztahu k možnému vzplanutí onemocnění
 - Vzplanutí CLS u neočkovaných pacientů měla závažný průběh, v několika případech jako následek úmrtí pacienta
- Do informací o přípravku bylo doplněno upozornění na riziko vzplanutí do bodu 4.4
- U vakcíny Comirnaty příčinnou souvislost nebylo možné stanovit

Farmakovigilanční signály, které nevedly k identifikaci nového NÚ

mRNA vakcíny

- Appendicitis
- Autoimunitní hepatitis
- Glomerulonefritida, nefrotický syndrom
- Hyperglykémie
- Chronická kopřivka
- Mastitis
- Multisystem inflammatory syndrome
- Polymyalgia rheumatica
- Subakutní thyreoiditida
- Imunitní trombocytopenie
- Capillary leak syndrome (Comirnaty, Spikevax – vznik de novo)
- Porucha menstruačního cyklu

Farmakovigilanční signály, které nevedly k identifikaci nového NÚ

Vektorové vakcíny

- Glomerulonefritida, nefrotický syndrom
- Akutní makulární neuroretinopatie
- Multisystem inflammatory syndrom
- Rhabdomyolýza
- Porucha menstruačního cyklu

V současné době probíhá hodnocení 2 FV signálů

- Poruchy menstruačního cyklu – obě mRNA vakcíny – konkrétně reakce amenorea, silné menstruační krvácení – závěry na červnovém jednání PRAC
- Rejekce štěpu rohovky – Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria

Identifikace nových NÚ při hodnocení FV signálů

Hodnocení jednotlivých případů + Analýza observed vs. Expected (O/E)

- Kvalita případů – case definition
- Kauzální souvislost

Hodnocení případů z pohledu kvality

- Hodnocení, zda reakce splňuje case definition, tedy zda jde opravdu o reakci, která byla nahlášena
- Brighton Collaboration (Brighton Collaboration Criteria)
 - Živý seznam který je průběžně doplňován a aktualizován
 - 5 stupňů jistoty, že jde o danou reakci
 - První tři stupně – jde o danou reakci s různou jistotou, kdy level 1 je nejvyšší
 - Level 4 – nedostatek informací pro stanovení, zda jde o danou reakci
 - Level 5 – jde o jiné onemocnění
- Access Project– definitions pro 37 AESI
- Reakce, pro které case definitions neuvedeny – odborné guidelines
- Důraz na detaily případů: osobní, rodinná, farmakologická, epidemiologická anamnéza, životní styl, TTO, detailní závěry provedených vyšetření, průběh, léčba
- SÚKL často žádá o zprávy z vyšetření, hospitalizace, pitevní zprávy

Identifikace nových NÚ při hodnocení FV signálů

Hodnocení případů z pohledu kvality (pokračování)

- BCC case definition
 - <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/>
 - Ideálně obsahuje guide vč. background incidence + obrázkový algoritmus (popř. jeden z uvedených)
 - background incidence v USA
- ACCESS Project
 - Retrospektivní kohortová studie pro stanovení background incidence rates 37 AESI
 - ✓ https://www.encepp.eu/phact_links.shtml
 - ✓ Final report (25. 8. 2021) : <https://zenodo.org/record/5255870>
 - ✓ Obsahuje data z 10 zdrojů ze 7 zemí Evropy (Dánsko, Německo, Francie, Itálie, Nizozemí, Španělsko, Velká Británie)
 - ✓ Data ze zdravotního pojištění (GePaRD, SNDS), data ze záznamů z hospitalizace (PHARMO, Dánské registry), data od praktických lékařů (CPRD, PEDIANET, BIFAP, FISABIO). Data ze SNDS v současné době nejsou obsažena, budou dostupná později
 - ✓ Data mezi lety 2017-2020
 - ✓ V celé studii bylo zahrnuto přes 141 milionů osob, ve finální zprávě jsou obsažena data od 45 milionů osob

Identifikace nových NÚ při hodnocení FV signálů

Hodnocení kauzální souvislosti

- Hodnocení dle WHO
- Dle WHO 6 kategorií: kauzální souvislost (TTO, alternativní vysvětlení, pozitivní dechallenge, rechallenge, biologický mechanismus)
 - Jistá
 - Pravděpodobná
 - Možná
 - Nepravděpodobná
 - Podmíněná (neklasifikovaná)
 - Nehodnotitelná
- https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf

Identifikace nových NÚ při hodnocení FV signálů

Table 2. WHO-UMC Causality Categories

Causality term	Assessment criteria*
Certain	- Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake - Cannot be explained by disease or other drugs - Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) - Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) - Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable / Likely	- Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake - Unlikely to be attributed to disease or other drugs - Response to withdrawal clinically reasonable - Rechallenge not required
Possible	- Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake - Could also be explained by disease or other drugs - Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	- Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) - Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional / Unclassified	- Event or laboratory test abnormality - More data for proper assessment needed, or - Additional data under examination
Unassessable / Unclassifiable	- Report suggesting an adverse reaction - Cannot be judged because information is insufficient or contradictory - Data cannot be supplemented or verified

* All points should be reasonably complied with

Identifikace nových NÚ při hodnocení FV signálů

👁 Kombinací hodnocení dle WHO a dle BCC u souboru podobných reakcí – hodnocení příčinné souvislosti u dané reakce

👁 Očkování vysokého počtu osob

- Výskyt běžných chorob v populaci v časové souvislosti s očkováním
- Nutná analýza zohledňující background incidenci daného onemocnění

👁 **Analýza observed/expected (O/E)**

- Standardní součást detekce a hodnocení farmakovigilančních signálů vakcín proti covid-19
- Observed – incidence rate dané reakce v časové souvislosti s očkováním
- Expected – background incidence rate
- Background incidence rate
 - stanoven z epidemiologických studií či z národních databází.
 - Background incidence rate – odlišnosti napříč studiemi a databázemi – uvažována nejvyšší a nejnižší hodnota

Identifikace nových NÚ při hodnocení FV signálů

Analýza observed/expected (O/E)

- Širší analýzu lze provádět i bez rizikové periody – zvýšení citlivosti
- V rámci analýzy je prováděna stratifikace dle:
 - Demografických ukazatelů (př. USA vs. EU)
 - Pohlaví
 - Věkových skupin
 - Dávek
- Analýza je prováděna bez i s úvahou různého stupně podhlášenosti
 - Výsledek nad 1 – mluví pro existenci signálu
 - Výsledek pod 1 – výskyt reakci je v rámci výskytu daného onemocnění v populaci
 - Výsledek poměru bez hodnocení case definitions a kauzality nevypovídající

Hlášení nežádoucích účinků na vakcíny proti covid-19 v ČR za rok 2021

Rok 2021 – celkem 10633 případů na vakcíny proti covid-19

- RNA vakcíny – 8763 hlášení
 - Závažné – 3782 případů (2925 lékařsky významné)
 - Nezávažné – 4981 případů

- Zdravotničtí pracovníci – 3566 hlášení
- Pacienti – 5212 hlášení

Vektorové vakcíny – 1865 hlášení

- Závažné – 813 hlášení (584 lékařsky významné)
 - Nezávažné – 1052
-
- Zdravotničtí pracovníci – 639 hlášení
 - Pacienti – 1233 hlášení

Hlášená podezření na NÚ v ČR za rok 2021 – mRNA vakcíny

SOC	Počty hlášení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	6003
Poruchy nervového systému	2864
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	2645
Gastrointestinální poruchy	1700
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	1210
Poruchy kůže a podkožní tkáně	1079
Poruchy krve a lymfatického systému	772
Cévní poruchy	701
Infekce a infestace	611
Poruchy ucha a labyrintu	609
Psychiatrické poruchy	604
Poruchy oka	531
Poruchy reprodukčního systému a prsu	524
Srdeční poruchy	500
Vyšetření	374
Poruchy metabolismu a výživy	316
Poranění, otravy a procedurální komplikace	190
Poruchy ledvin a močových cest	156
Poruchy imunitního systému	150
Poruchy jater a žlučových cest	20
Endokrinní poruchy	14
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	12

Hlášená podezření na NÚ v ČR za rok 2021 – Vektorové vakcíny

SOC	Počty hlášení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	1511
Poruchy nervového systému	519
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	477
Gastrointestinální poruchy	417
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	223
Cévní poruchy	190
Poruchy kůže a podkožní tkáně	168
Poruchy oka	123
Psychiatrické poruchy	116
Poruchy ucha a labyrintu	97
Srdeční poruchy	85
Poruchy metabolismu a výživy	78
Infekce a infestace	62
Vyšetření	62
Poruchy krve a lymfatického systému	56
Poruchy reprodukčního systému a prsu	55
Poruchy ledvin a močových cest	42
Poranění, otravy a procedurální komplikace	30
Poruchy imunitního systému	15
Poruchy jater a žlučových cest	4

Hodnocení prvního roku s vakcínami proti covid-19

- 👁 Prudký vzestup počtu hlášení NÚ (v ČR téměř 5násobný), počtu hodnocení (signály, rolling-review)
- 👁 Napjaté časové harmonogramy pro hodnocení – rychlá dostupnost vakcín, rychlá identifikace nových NÚ
- 👁 Prodloužená a mimořádná zasedání PRAC
- 👁 Významný vzrůst počtu dotazů z terénu
- 👁 Vzhledem k expozici vakcínám a intenzitě hlášení po prvním roce již vcelku dobře známý bezpečnostní profil vč. velmi vzácných reakcí
- 👁 Pandemie covid-19 potvrdila benefit vakcinace, benefit zejména v prevenci závažného průběhu covid-19



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