



FARMAKOVIGILANČNÍ SIGNÁLY

MUDr. Petra Kaftanová

Seminář Aktuality ve farmakovigilanci, SÚKL

Obsah prezentace

- 👁️ Obecné principy signal managementu
- 👁️ Monitoring EudraVigilance držiteli 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

👁 Eudravigilance User Manual – eRMR, Line listings, Active substances grouping reports

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

Důležité odkazy

👁 EVDAS training for Marketing Authorisation Holders:

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

👁 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

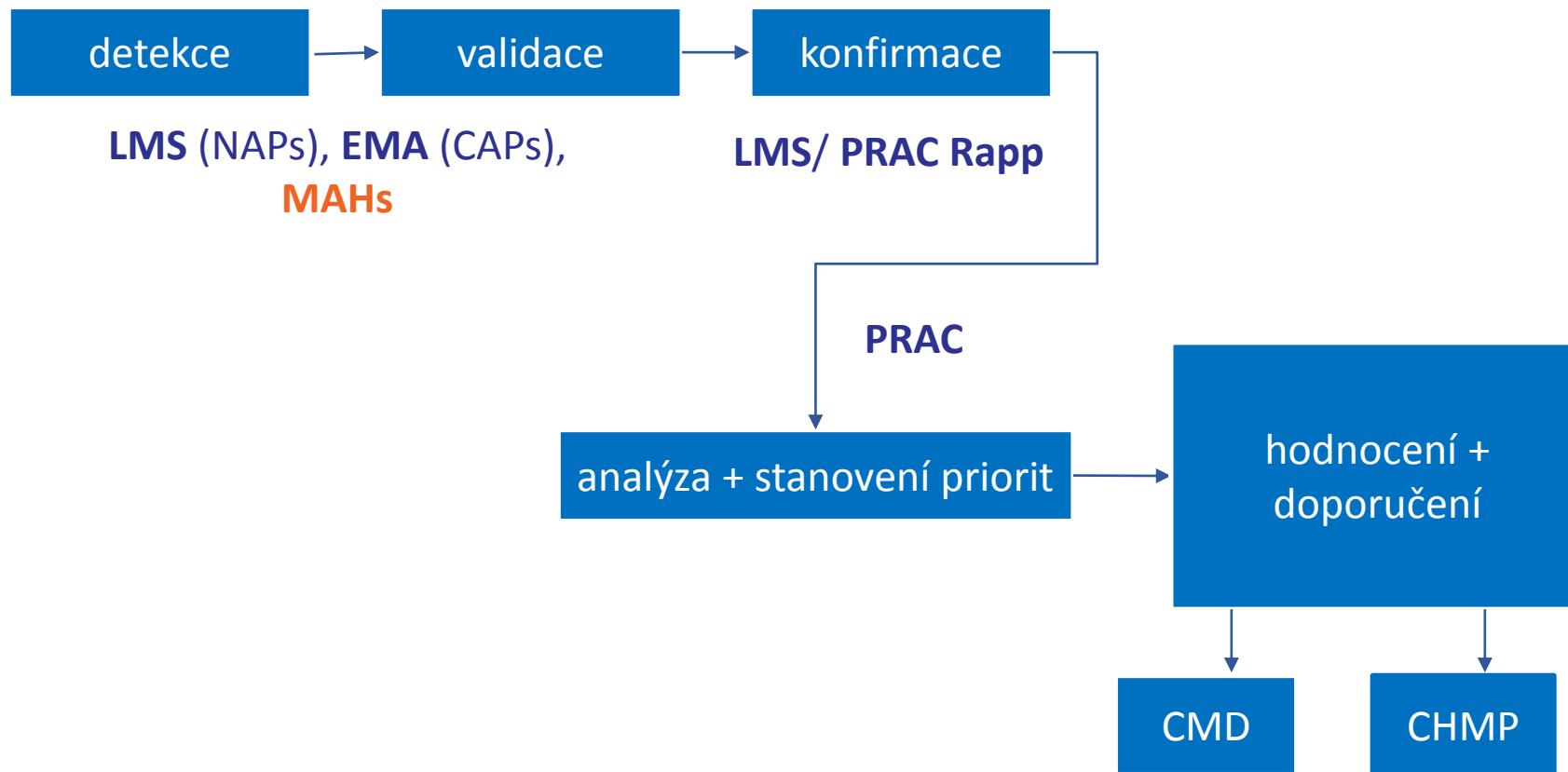
www.scopejointaction.eu

👁 EMA Questions and Answers on Signal Management

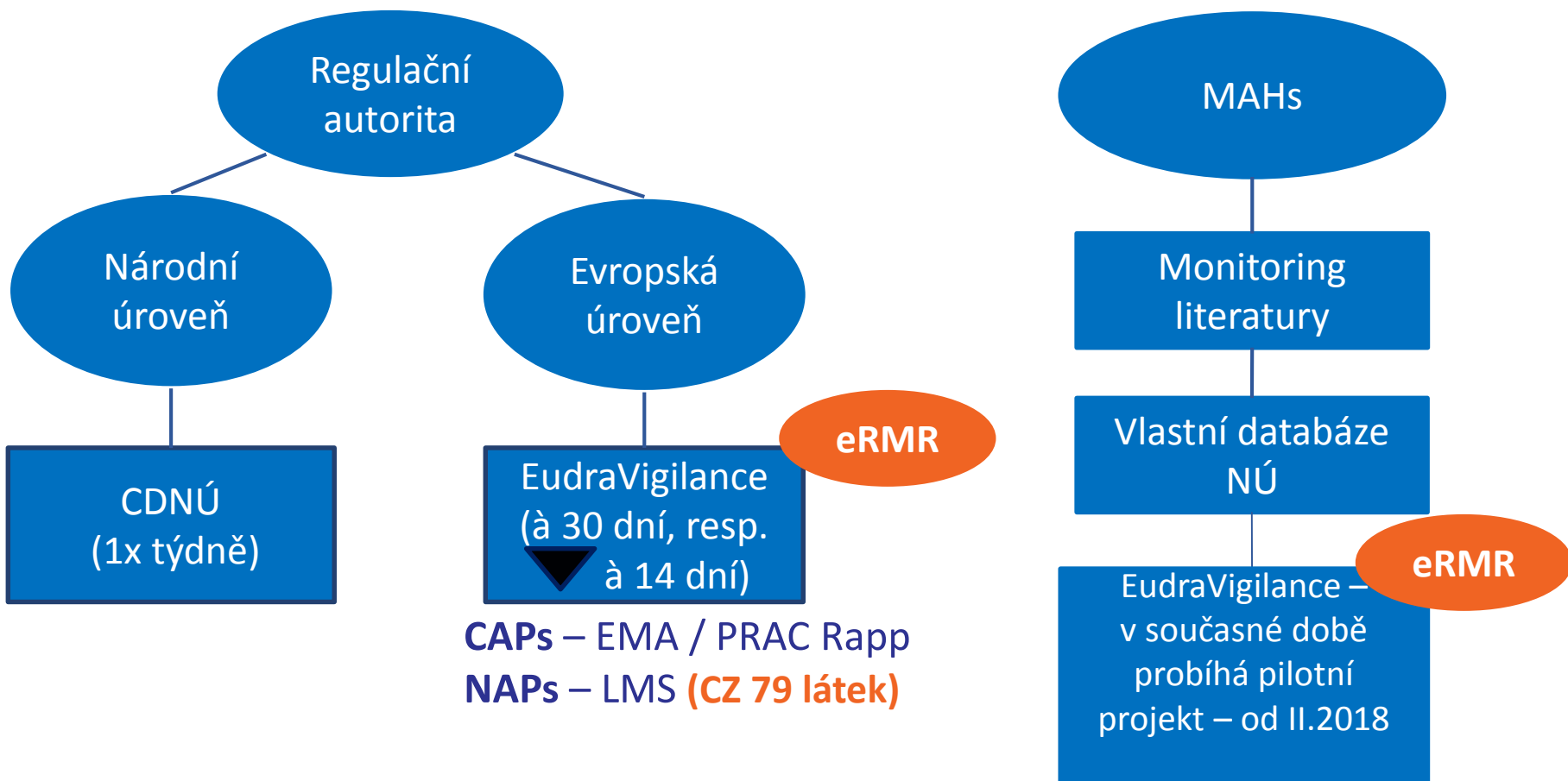
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

Obecné principy signal managementu

Signal management process



1. Detekce signálů



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)

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

Předložení změny registrace jako výsledek hodnocení signálu

- Paralelní předkládání národních změn
 - nejednotné zhodnocení, dysharmonie textů přípravku
 - zátěž pro authority/MAHs (duplicitní posuzování)
 - opakované výzvy (přehodnocování již schválených změn)
- proto je doporučena **worksharingová procedura** (pro MRP/DCP i NAR LP), která zajistí jednotný wording ve všech státech

Standalone signal procedura

- Formulář „notifikace signálu“ je dostupný na webových stránkách EMA- Signal management:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
- Formulář se zasílá emailovou adresou: MAH-EV-signals@ema.europa.eu a současně NCAs, kde je přípravek registrovaný

3. Konfirmace signálu

Do 30 dnů od validace

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

Konfirmace neznamená potvrzení kauzality

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

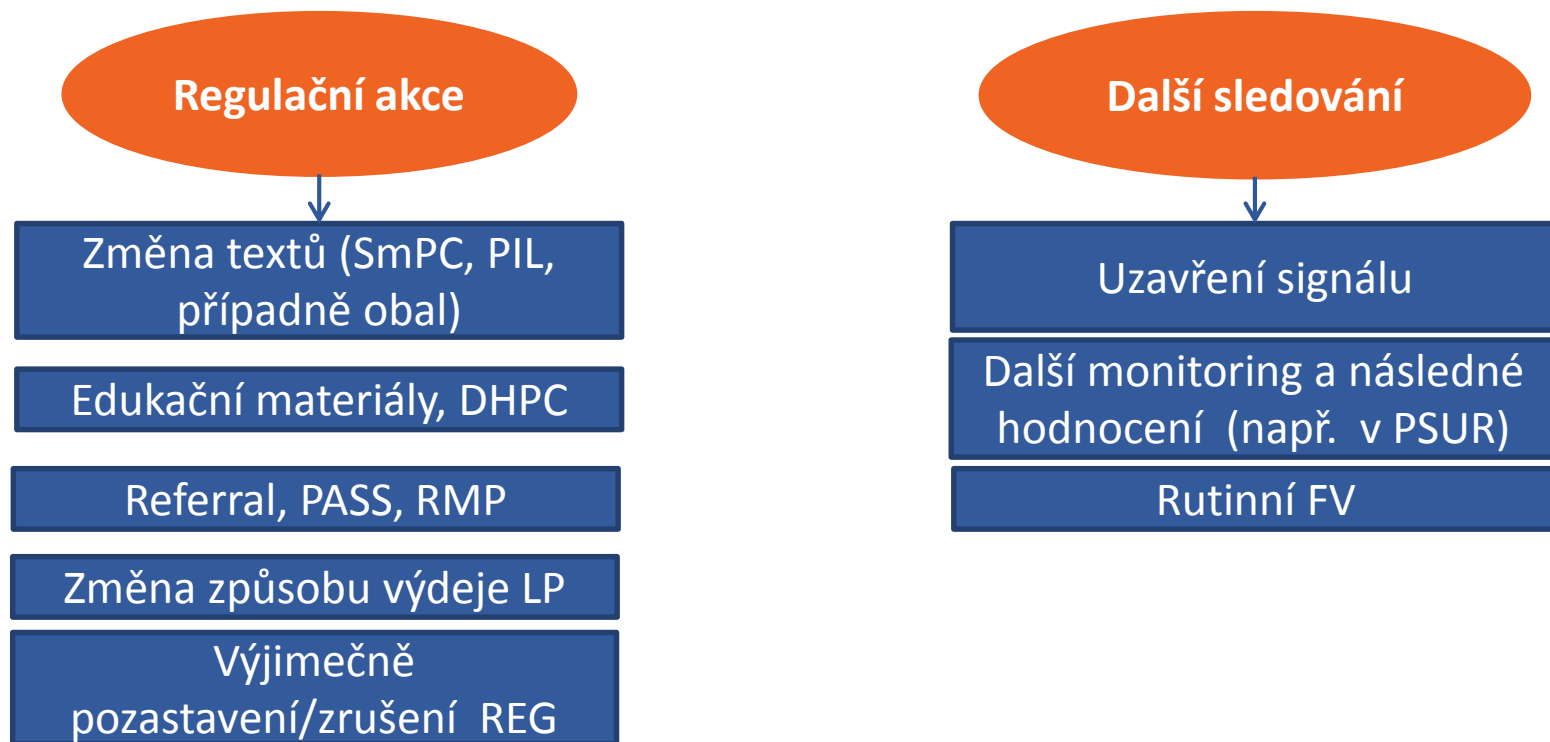
Konfirmovaný signál je předán PRAC

4. Analýza a prioritizace

5. Hodnocení – zaslání LoQ držiteli, obvykle cumulative review, standardní timetable 60+60 dní

Doporučení PRAC

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



Monitoring EudraVigilance držitelů 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 – úvodní stránka s možnostmi výstupů
 - eRMR: electronic Reaction Monitoring Report
 - Line listing report
 - Active substance grouping

EVDAS



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 liště “Active substance grouping” report je možné dohledat, které konkrétní látky jsou obsaženy v „Active substance high level“

Active substance grouping

Active substance grouping

Data up to and including 18-10-2016


Time run: 19/10/2016 14:26:56

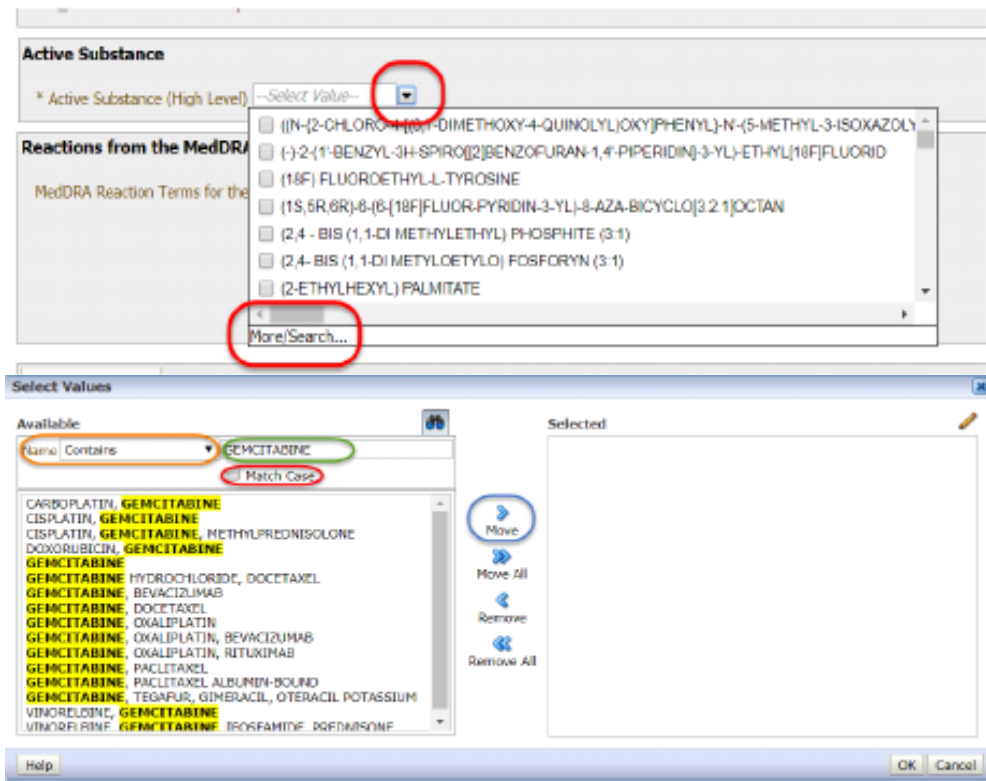
Active Substance (High Level)	Active Substance
LITHIUM	LITHIUM
	LITHIUM ACETATE
	LITHIUM ACETYLSALICYLATE
	LITHIUM ASPARTATE
	LITHIUM BENZOATE
	LITHIUM BROMIDE
	LITHIUM CARBONATE
	LITHIUM CHLORIDE
	LITHIUM CITRATE
	LITHIUM GLUCONATE
	LITHIUM PHOSPHATE
	LITHIUM SALICYLATE
	LITHIUM SUCCINATE
	LITHIUM SULFATE

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

Výstup: active substance, které spadají do active substance high level

Active substance grouping

 Vyhledávání více než jedné léčivé látky – pomocí „selection card“ přes možnost more/search v dolní části karty zobrazení seznamu léčivých látek



Active substance grouping

- ☉ NEDOPORUČUJE SE léčivé látky vpisovat, ale vybírat z nabídky nebo zkopírovat. Pokud nebude látka napsána přesně tak jak je zapsána v EVDAS, nebude nic nalezeno
- ☉ Před stažením eRMR je vhodné zkontrolovat, zda nedošlo ke změně a konkrétní léčivá látka stále spadá pod určitou „active substance high level“

Line listing report

- 👁️ Přístup přes volbu line listing na liště
- 👁️ Stažení line listings – dle účinné látky, worldwide case number, EU local number
- 👁️ Stažení dle čísla hlášení – další údaje se již nevyplňují
- 👁️ Stažení dle léčivé látky – možnost jedné nebo více léčivých látek. Pokud více léčivých látek, systém požadavek zpracovává jako „NEBO“

Line listing report

- 👁 Perioda – lze stáhnout line listings za určité období nebo všechny, které splňují kritéria. Na rozdíl od eRMR neplatí omezení dostupnosti „dnes- 3 dny“ . Dostupné jsou všechny line listings zaslané do předchozího dne.
- 👁 Lze stáhnout line listings pouze pro určité MedDRA terms
- 👁 **Line listings jsou dostupné i přímo ze staženého eRMR**

Line listing report

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

Data up to and including 30-09-2017

Report Description
 This report generates an individual case line listing for one or more active substances, worldwide case numbers or EU local numbers. The data can also be filtered by MedDRA terms and restricted to a time period.

Report prompts



Search Criteria

* Active Substance (High Level)
 Worldwide Case Number
 EU Local Number

Active Substance

* Active Substance (High Level)

Period
 Cases received between 'start date' and 'end date', using the EV Message Gateway Date

Start Date >= 
 End Date <= 

Reactions from the MedDRA hierarchy to filter the report results

MedDRA Reaction Terms for the Active Substance none
 MedDRA reaction PT
 MedDRA reaction HLT
 MedDRA reaction HLG
 MedDRA reaction SOC
 MedDRA SMQ Level 1 Broad
 MedDRA SMQ Level 1 Narrow

Reaction PT

* The prompt is mandatory

Click on link to run report
[Line listing](#)

eRMR – electronic Reaction Monitoring Report

- 👁️ Nástroj pro signal detection
- 👁️ Obsahuje souhrná data pro možnost detekce statistických signálů včetně Reporting ODDS Ratio (ROR) = metoda pro detekci disproportionality
- 👁️ Detekce signálů v EV založena na **disproporcionalitě**
- 👁️ Disproporcionalita – zjištění pomocí poměru počtu případů konkrétní reakce po aplikaci konkrétního přípravku vůči počtu případů dané reakce, která s přípravkem nesouvisela
- 👁️ Předpoklad – při kauzální souvislosti počet případů poroste

Reporting ODDS ratio

 ROR je počítán pouze ze spontánně nahlášených případů

- případy typu ostatní a není známo jsou pro potřeby výpočtu ROR považovány za spontánní
- práh pro spodní hranici 95% CI ROR je hodnota větší než 1

eRMR – electronic Reaction Monitoring Report

- 👁 2 typy eRMR dle délky referenční periody
 - eRMR s fixní referenční periodou – pro držitele 6měsíců
 - eRMR s ad-hoc referenční periodou – max 3 měsíce + 2 týdny (105 dní)
- 👁 Referenční perioda – definována začátkem a koncem sledovacího období
- 👁 V případě ad-hoc eRMR – pozor – zpoždění dostupnosti hlášení. Dostupná jsou data pouze do doby „dnes – 3 dny“
- 👁 Doporučení stažená eRMR uchovávat lokálně – po uveřejnění nových eRMR není možné starší eRMR stáhnout

eRMR – electronic Reaction Monitoring Report

Informace uvedené v eRMR:

- nově nahlášené případy: pozor na termín „nové“ – jako nové jsou uvedeny i follow-ups, master nově vytvořený z duplikátů
- počet případů kumulativně
- informace o počtu případů pro pediatrickou a geriatrickou populaci
- závažnost reakcí (IME/DME)
- outcome
- informace o disproportionality
- rechallenge
- MedDRA hierarchie vč. SMQ

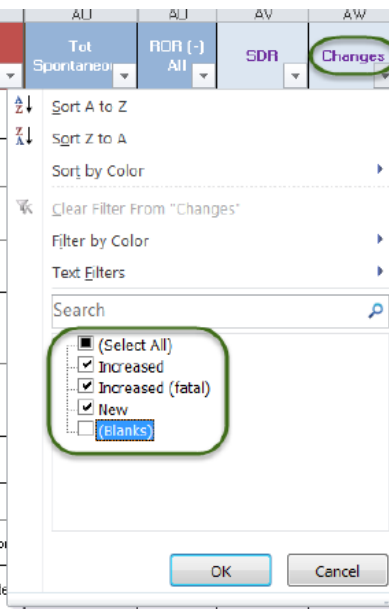
eRMR – electronic Reaction Monitoring Report

- 👁️ Hodnocení eRMR: je nutné znát safety profile dané léčivé látky, eRMR uvádí disproportionálnost, neuvádí však, které reakce by měly být podrobně hodnoceny
- 👁️ V průběhu hodnocení je nutné vzít v úvahu očekávané NÚ, important identified and potential risks, missing information, NÚ, které byly přehodnocovány jako signál nebo v PSUR
- 👁️ Pokud dojde ke vzniku statistického signálu, neznamena to, že je signál validován. Všechny případy je nutné odborně zhodnotit.
- 👁️ V eRMR je uveden hypertextový odkaz na line listings nově nahlášených NÚ i na NÚ kumulativně.

eRMR – nově nahlášené reakce

- 👁 v každém eRMR jsou uvedeny reakce nahlášené kumulativně. Z nich lze vyfiltrovat nově nahlášené reakce
- 👁 filter „Changes“: nabídky – increased, increased fatal, new, prázdné políčko – prázdné políčko odškrtnout
 - increased – zvýšení počtu nahlášených reakcí
 - increased fatal – zvýšení počtu fatálních reakcí
 - new – prvně nahlášená reakce pro danou léčivou látku


Active Substances	SOCs	PTs	Tot Spontaneous	NDR (-) All	SDR	Changes
Active substance	Blood	Anaemia				
Active substance	Blood	Coagulopathy				
Active substance	Blood	Leukocytosis				
Active substance	Blood	Neutropenia				
Active substance	Blood	Thrombocytopenia				
Active substance	Card	Cardiovascular Insufficiency				
Active substance	Card	Cardiac Failure				
Active substance	Card	Acute Myocardial Infarction				
Active substance	Card	Myocardial Infarction				
Active substance	Card	Cardiac Tamponade				



eRMR – použití MedDRA hierarchie

Active Substances	SOCs	HLGTs	HLTs	SMQ Narrow	PTs
Active substance	Renal	Renal Disorders (Excl Nephropathies)	Renal Disorders Nec		Renal Disorder
Active substance	Renal	Renal Disorders (Excl Nephropathies)	Renal Failure And Impairment	Acute Renal Failure	Acute Kidney Injury
Active substance	Renal	Renal Disorders (Excl Nephropathies)	Renal Failure And Impairment	Acute Renal Failure	Anuria
Active substance	Renal	Renal Disorders (Excl Nephropathies)	Renal Failure And Impairment	Chronic Kidney Disease	Chronic Kidney Disease

 lze filtrovat dle SOC, HLGT, HLT, SMQ

 update MedDRA: změna retrospektivně všech dat – může tak dojít ke změně počtu reakcí, např. když z PT LLT

eRMR – závažnost reakcí

👁 pro detekci signálů by měly být používány reakce, které spadají mezi IME/DME

👁 IME = „important medical events“

- IME list vytvořen EudraVigilance Expert Working Group
- aktuální IME list na webové stránce EudraVigilance:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>
- př. hluboká žilní trombóza, epidermální nekrolýza, hypoxie...

eRMR – závažnost reakcí

DME= „designated medical events“

- vytvořen EMA
- reakce, které vyžadují speciální pozornost, závažné, často vznikají po podání léčivých přípravků
- aktuální DME list - na webové stránce EMA, kapitola Signal management:
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
 - př. anafylaktický šok, Stevens-Johnson sy, jaterní selhání...

Detekce statistického signálu pro obecnou populaci

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

Detekce statistického signálu pro pediatrickou populaci

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

Detekce statistického signálu pro geriatrickou populaci

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