ŠÚKL
ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

Ako nájsť a spracovať SIGNÁL

Mgr. Miroslava Matíková

SARAP, 5.6.2015

ÚVOD

Legislatíva

- Novela zákona č. **244/2012 Z.z** , ktorá mení a dopĺňa zákon č. 362/2011 Z.z
- Vykonávacie nariadenie **520/2012**
- GVP **Module IX** – Signal management

Hodnotenie signálov

- Súčasť **rutinnej PhV**
- Základ pre zabezpečenie najnovších informácii o prínosoch a rizikách lieku

Definície

SIGNÁL:

- Informácia pochádzajúca z jedného alebo viacerých zdrojov vrátane pozorovaní a experimentov, ktorá predpokladá **nový potenciálne kauzálny vzťah** medzi intervenciou a udalosťou *alebo z nový aspekt známeho vzťahu* alebo niekoľkými súvisiacimi udalosťami, bez ohľadu na to či sú nežiaduce alebo prínosné, ktorá je považovaná za dostatočne pravdepodobnú, aby sa preverila.
- Pre účely monitorovania údajov v databáze EudraVigilance sa používajú iba signály súvisiace s **nežiaducim účinkom**

Nová kauzálna súvislosť

ALEBO

Nové informácie o známom NUL

Zmena známeho rizika

Prehľad za rok 2014

- 90 potvrdených signálov

- 34 validovaných EMOU
- 56 validovaných členskými štátmi

- 2/3 CAPs (alebo CAPs a NAPs)
- 1/3 NAPs
- 40% viedlo k zmene PI vrátane 7 DHPC

ŠÚKL
ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

Proces riadenia signálov (čl.21 Dir.520/2012)

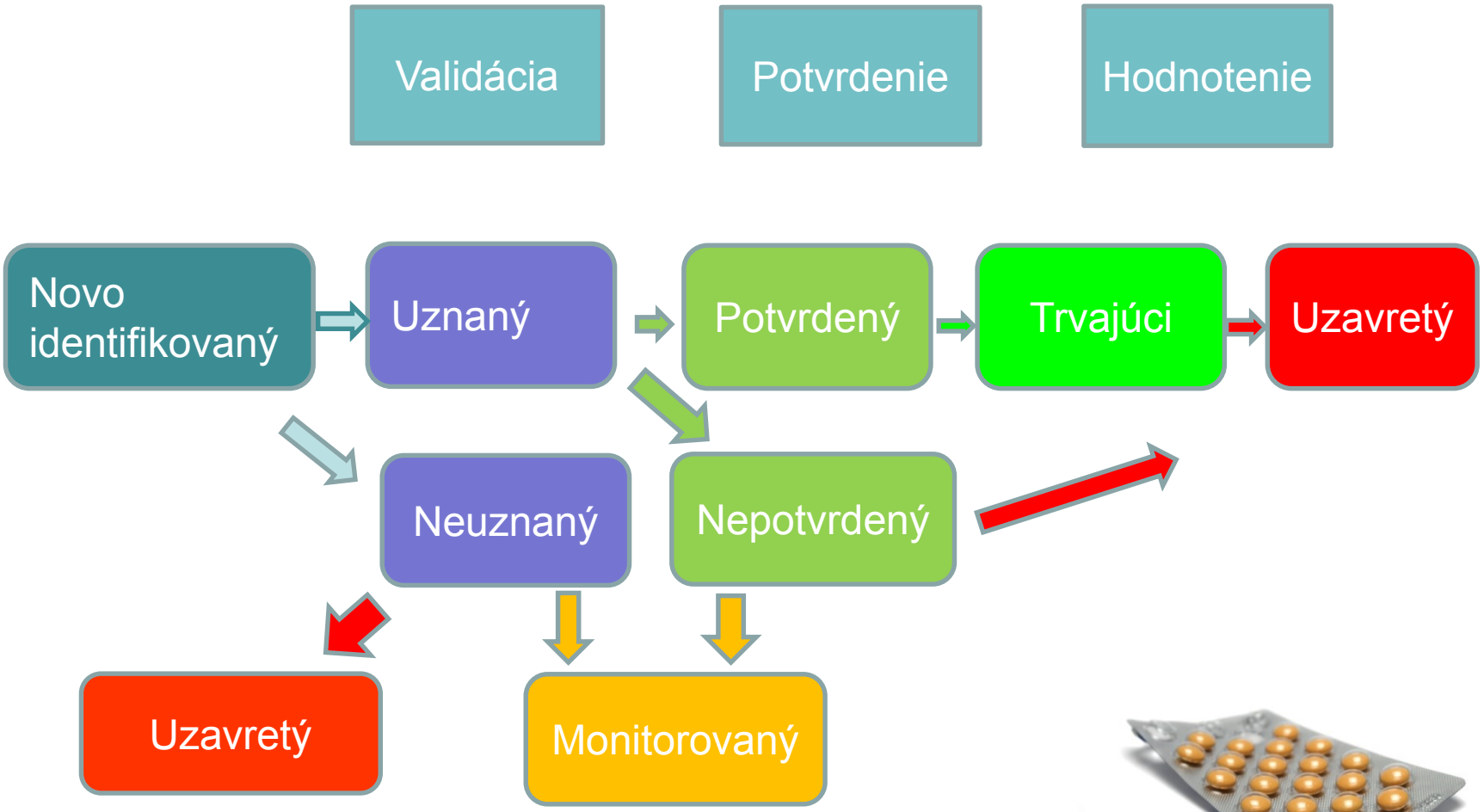
EMA, MSs, MAHs

PRAC Rapp, Vedúci MS

PRAC

Detekcia	Validácia	Potvrdenie	Analýza a prioritizácia	Posúdenie	Odporúčanie príslušných opatrení
Kombinácia štatistických metód a revízia ICSRs	Proces hodnotenia údajov – nový potenciálny kauzálny vzťah... Nahranie do EPITTu (iba validný)	Komunikácia prostredníctvom EPITTu v priebehu 30 dní	Potenciálny vplyv signálu na risk/benefit profil. Stanovenie časového rámca pre podanie a posúdenie dát	Vedecké zhodnotenie všetkých dostupných údajov, vrátane doplňujúcich údajov od MAHs	

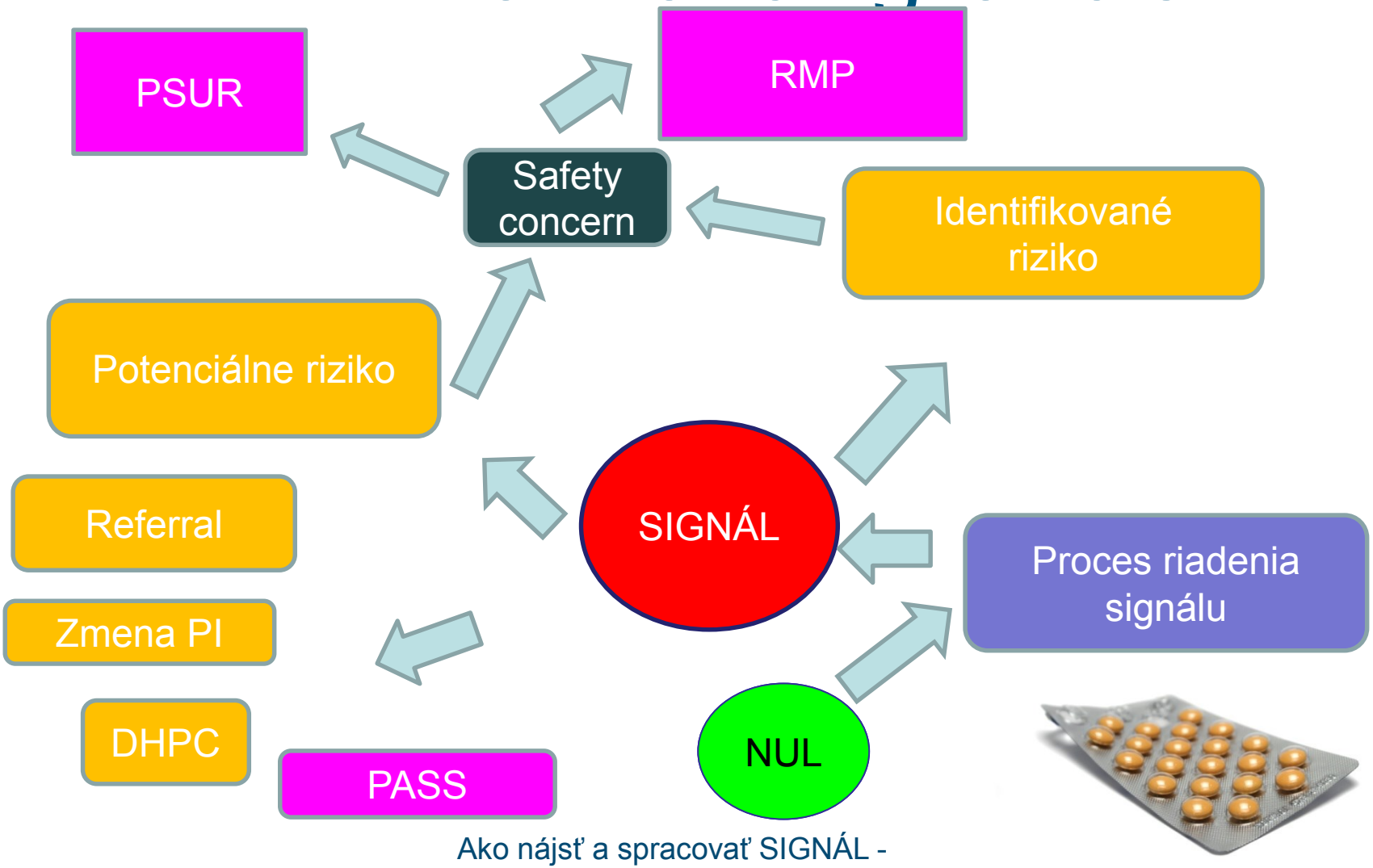
Typy signálov



Typy signálov v roku 2014

Stav	Počet	%
Uzavretý (neuznaný)	1 657	81,60%
Trvajúci	280	13,80%
Monitorovaný	59	2,90%
Prioritizovaný a analyzovaný PRACom	34	1,70%
Celkovo	2 030	

V kontexte farmakovigilancie



Zdroje signálu

- Spontánne hlásenia (**ICSRs**) - EV
- Klinické štúdie (**SUSARs**)
- Neintervenčné štúdie
- Vedecká literatúra (pravidelné sledovanie **literatúry** – povinnosť)
- **Farmakoepidemiologické údaje**
- Klinické údaje
- Predklinické údaje

Zdroje signálov v roku 2014

EudraVigilance	86,70%
Vedecká literatúra	8,60%
Regulačné autority	3,20%
Iné	1,50%

Význam hlásenia NUL

Detekcia – multidisciplinárny prístup

1. Kvantitatívna (štatistická)

- Nástroj na **identifikáciu** – selekcia hlásení
- Štatistická disproporcionalita
- Potrebné **veľké množstvo** údajov (veľká databáza)
- Nehovorí nič o kauzalite
- **Vhodné pre lieky, ktoré sú dlhšie registrované**

2. Kvalitatívna

- Hodnotenie **ICSRs** (spontánné hlásenia, PASS, literárne)
- Zohľadnenie **klinických aspektov**
- **Vhodné pre novo registrované lieky**

Kombinácia oboch prístupov

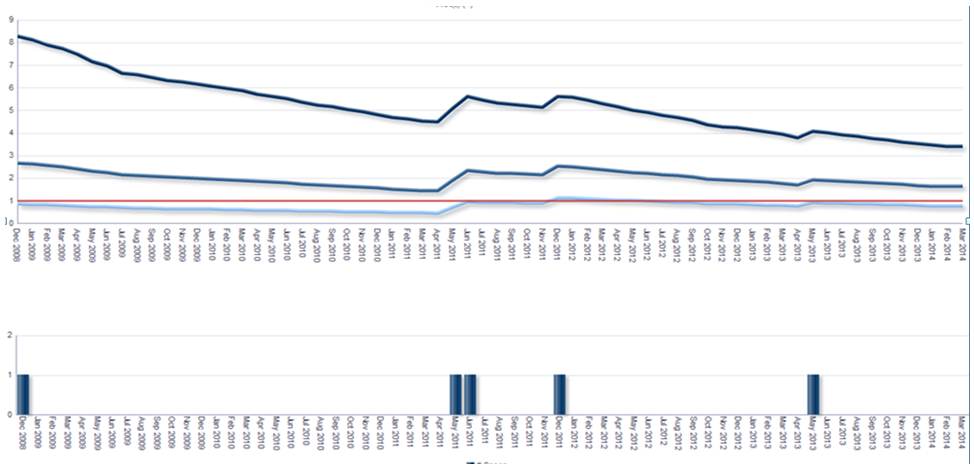
Štatistická disproporcionalita

- PRR (Proportional Reporting Ratio)
- **Ako častejšie sa daná reakcia s liekom vyskytuje v porovnaní so zvyškom databázy**
- **Neurčuje** akýkoľvek **kauzálny vzťah** medzi podaním lieku a výskytom NUL

PRR

	Event (R)	All other events	Total
Medicinal Product (P)	A	B	A + B
All other medicinal products	C	D	C + D
Total	A + C	B + D	N = A+B+C+D

$$PRR = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$$



PRR PRR(-) = 1: no reporting difference

PRR(-) > 1: there is a difference

PRR threshold in EV for a potential signal =

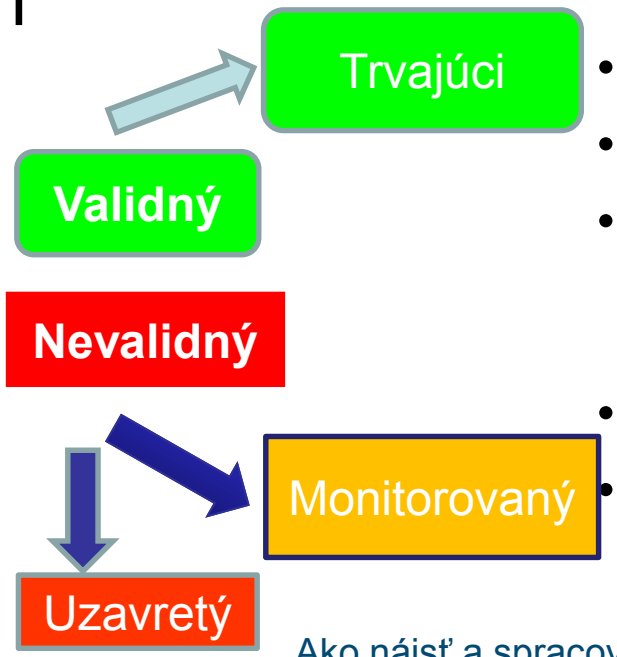
Lower bound of the **95% Confidence Interval** of PRR ≥ 1

Validácia: Klinické aspekty

Overenie dostatku dôkazov

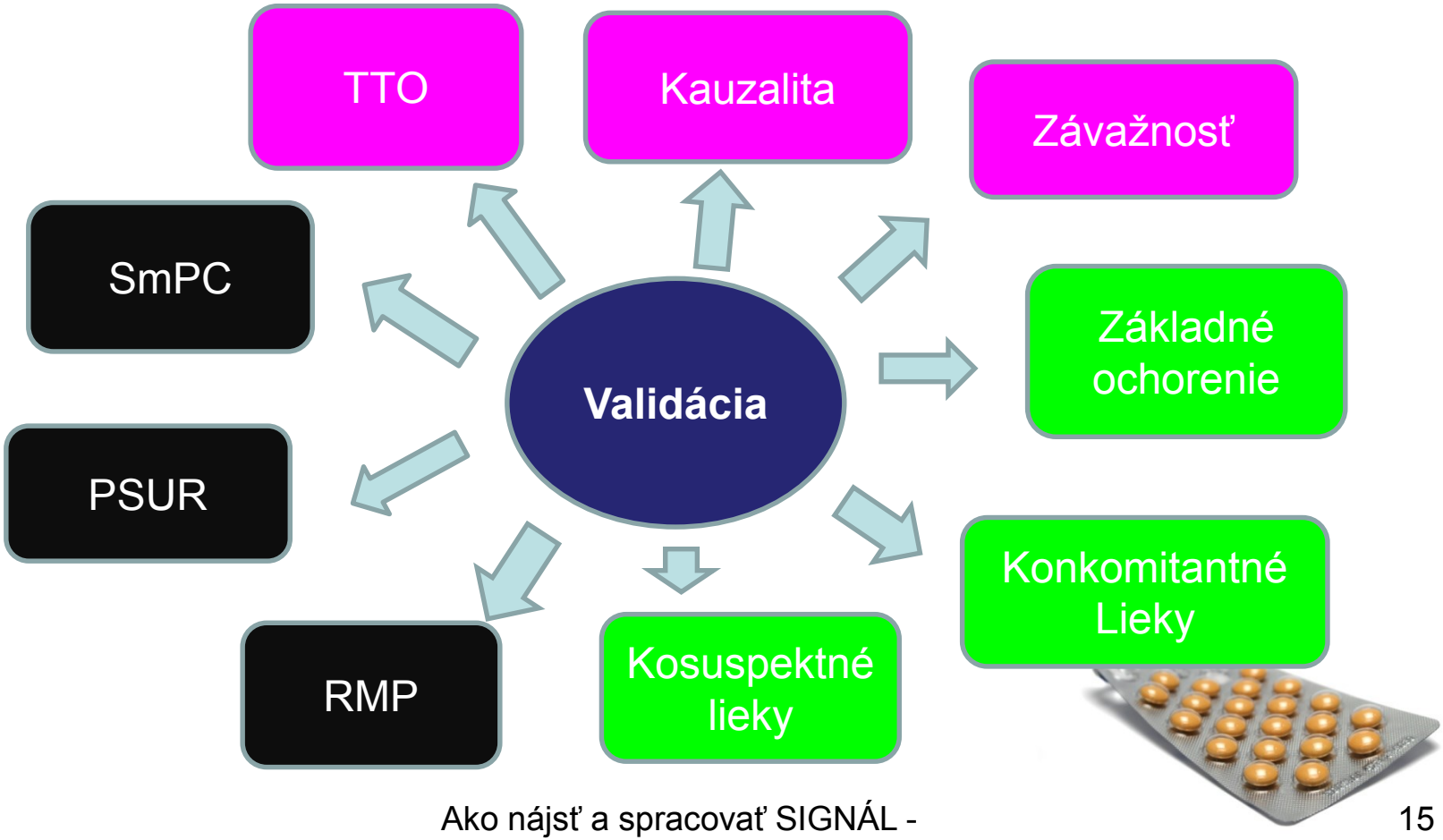
- Potenciálny kauzálny vzťah

Kontrola
- SmPC
- PSUR
- RMP



- Biologická **pravdepodobnosť**
- **Dechallenge / Rechallenge**
- Nástup reakcie (**TTO**) – časová súvislosť
- **Závažnosť** reakcie
- Liekové **interakcie**
- **Zavádzajúce faktory:** kosuspektné / konkominantné lieky
- Základné **ochorenie**
- Výskyt u **špecifickej populácie**

Validácia


TTO
Kauzalita
Závažnosť
SmPC
Základné ochorenie
Validácia
PSUR
Konkomitantné Lieky
RMP
Kosuspektné lieky

Rozdelenie úloh: Kto je zahrnutý do procesu Detekcie a Validácie? (čl.22 Reg.520/2012)

DETEKCIA

CAPs: EMA
NAPs: Lead MS (rozdelenie sa prehodnocuje aspoň každé 4 roky)

MAHs – ich registrované lieky

ŠÚKL: Vedúci členský štát pre 18 účinných látok

VALIDÁCIA

kto **prvý zdeteguje** signál - posúdenie kauzálneho vzťahu a štatistický prístup

POTVRDENIE

CAPs: PRAC Rapp
NAPs: vedúci MS, MS kde sa liek uvádza na trh

Analýza a prioritizácia

- **Vplyv** na verejné zdravie a pacienta
- Dôsledky **prerušenia liečby** a iné terapeutické možnosti
- Významné ovplyvnenie **R/B profilu**
- Význam a konzistencia **zdrojov**
- Klinický kontext (klinické príznaky)
- Zvyčajne 60TT

Odporúčanie časového rámca pre posúdenie

Posúdenie

- Kontrola kódovania reakcií (správny **MedDRA** kód)
- **SMQ**
- Vyhľadávanie **duplikátov** – ak sa nenašli už pri detekcii
- Podrobné **klinické vyhodnotenie** prípadov
- Prepojenie s **komplexným ochorením**
- Klinické komplikácie
- Hodnotenie ďalších dostupných dát – využitie ďalších zdrojov

SMQ (Standardised MedDRA Queries)

- Multiaxialita MedDRY (primárne a sekundárne **SOCs**)

- **Broad**: senzitivita
- **Narrow:** špecificita

- Už preddefinované
- Alebo si vytvorím vlastné

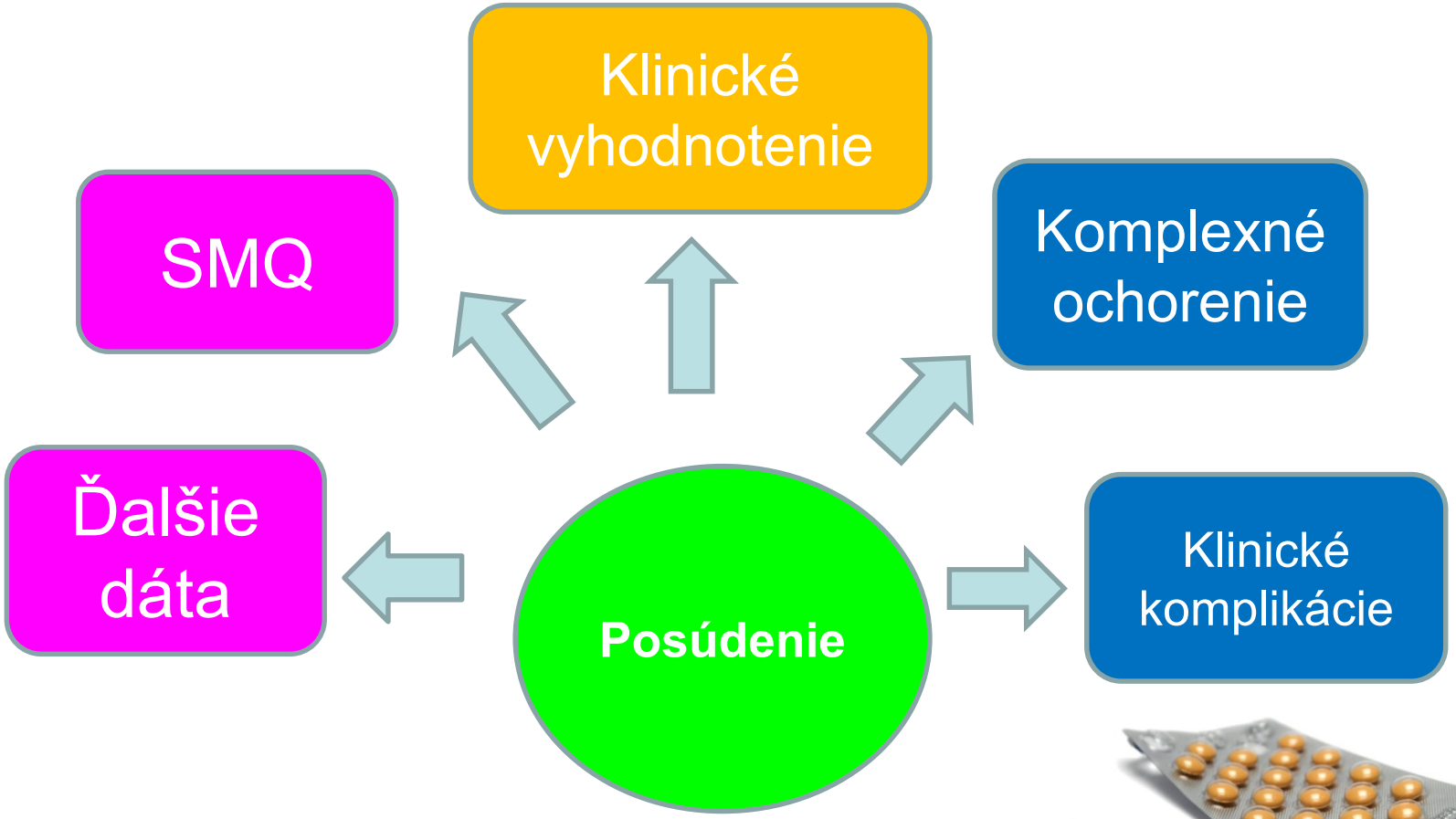
- zohľadnenie **klinických** a **patofyziologických** aspektov NUL

- Súbor **PT** hladín

- doplňujúce údaje pre hodnotenie

- podpora záverov hodnotenia

Posúdenie


Klinické vyhodnotenie
SMQ
Komplexné ochorenie
Ďalšie dáta
Posúdenie
Klinické komplikácie

Odporúčania PRAC

Žiadne opatrenia

- Momentálne nie je potrebné ďalšie hodnotenie alebo opatrenie

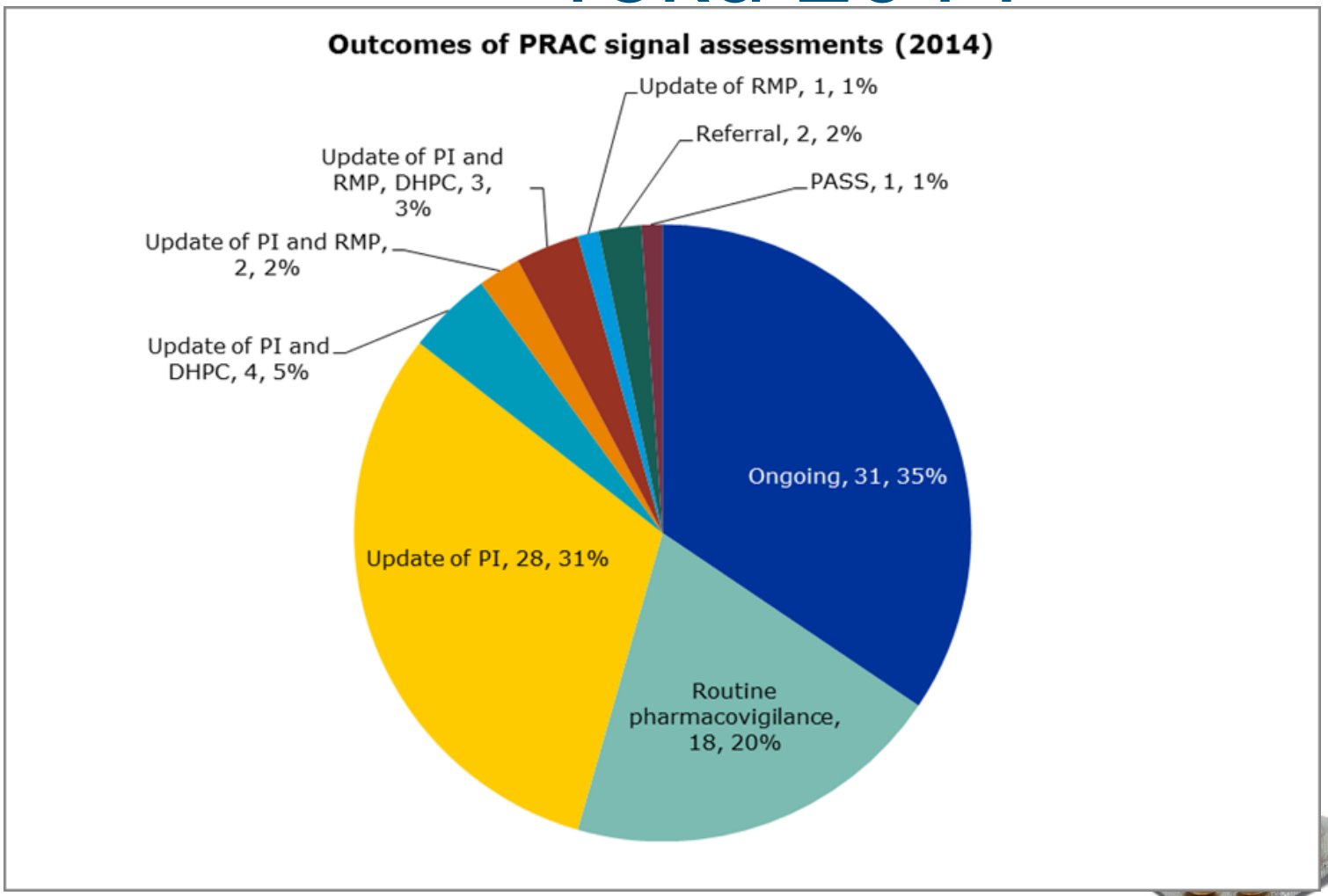
Potreba ďalších informácii

- Potrebné doplňujúce informácie od MAH **(cumulative review)**
- MAH má urobiť **PASS**
- MAH má zahrnúť signál do nasledujúceho **PSUR**u alebo podať ad-hoc PSUR
- EMA alebo MS (podľa typu) má zozbierať **ďalšie informácie** alebo vykonať doplňujúcu **analýzu v EV** alebo iných zdrojoch

Potreba regulačného opatrenia

- **MS alebo EC (podľa typu) majú iniciovať referral**
- PI a/alebo RMP sa majú zmenou updatovať
- Majú byť uložené naliehavé bezpečnostné opatrenia
- **PhV Inšpekcia**

Výsledky hodnotenia v roku 2014



Zverejňovanie na EMA stránke

PRAC recommendations on safety signals

Email Print Help Share

Each month, the European Medicines Agency publishes an overview listing all safety signals discussed during the latest Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) meeting and the recommendations given for each of them. The overview includes PRAC recommendations for centrally and nationally authorised medicines.

PRAC recommendations for regulatory action (i.e. amendment of the product information) are submitted to:

- the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), for endorsement, if the signal concerns a centrally authorised medcine. At the time of publication, the PRAC recommendations have been endorsed by the CHMP;
- the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh), for information, if the signal concerns a nationally authorised medicine. It is the responsibility of the medicines regulatory authorities in the Member States to oversee that these PRAC recommendations are adhered to.

Marketing-authorisation holders are expected to **take action according to the recommendations**. They should monitor the information on this page regularly to keep informed about the PRAC recommendations concerning their products.

The presence of a safety signal does not mean that a medicine has caused the reported adverse event. The adverse event could be a symptom of another illness or caused by another medicine taken by the patient.

The overview of PRAC recommendations is published after each month's CHMP and CMDh meeting. The first list was published in October 2013 and lists the recommendations from the September 2013 PRAC meeting. A cumulative list of all signals discussed at the PRAC since September 2012 is also available below.

Starting from the January 2015 PRAC meeting, the Agency now publishes **recommendations for updates of product information** translated into all **official European Union (EU) languages**.

The Agency publishes these translations in all official EU languages, as well as Norwegian and Icelandic, in the table below after review of their quality by the national regulatory authorities in EU Member States. It publishes the translations within three weeks of the English text.

Marketing-authorisation holders can use these translations to update their product information.

The Agency expects this initiative to accelerate the implementation of changes to product information and to ensure consistency across EU countries, thus leading to better information for patients on their medicines.

For more information on how safety signals are assessed in the EU, see:

- Signal management
- Guideline on good pharmacovigilance practices: Module IX - Signal management
- Questions and answers on signal management

Table of contents

- PRAC recommendations on safety signals: monthly overviews
- List of safety signals discussed since September 2012

PRAC recommendations on safety signals: monthly overviews

Back to top

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c

Znenie PI v SK

Zverejnené **po rokovaní** CHMP a CMDh

Úloha ŠÚKL

- **ŠÚKL:** Vedúci členský štát pre 18 účinných látok

- Posudzovanie všetkých ICSRs, ktoré sa vyskytli **na SR** a boli <u>doručené na ŠÚKL</u> (HCPs, MAHs, Pacienti)

Úloha a povinnosti MAHs

- Priebežné **monitorovanie** bezpečnosti pre ich lieky a informovať ŠÚKL pri akejkoľvek zmene, ktorá môže mať vplyv na registráciu
- Monitorovanie EV, v miere **akej majú prístup** (aspoň raz mesačne) a **sledovanie literatúry**
- **Validácia** akéhokoľvek signálu detegovaného z EV a následne informovať Vedúci MS (zoznam na stránke EMA)
- Spolupráca s PRACom pri hodnotení – na vyžiadanie poskytnutie doplňujúcich informácii

MAH zdeteguje signál

- ESI – Modul VI GVP – okamžite informovať NCA a EMU (P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu)
- Postup podľa GVP IX
- Ak potrebné aktualizovanie PI – **podanie príslušnej zmeny**
- Zahrnutie do **PSURu** (prehľad – časť 15, popis – časť 16.2)

Informácie pre MAH

- **Diskusia na PRAC**: zverejnená agenda týždeň pred zasadnutím
- **Žiadosť o informácie**: priama komunikácia z EMY prostredníctvom eudralinku (pár dní po PRACu)
- **Odporúčania:** Zápisnica z PRACu
- Kontaktná osoba MAH: QPPV
- Zasielanie **odpovedí**: eCTD (napr. M5.3.6) spolu s podpísaným sprievodným listom
- **TT**: zvyčajne 60 dní (môže byť kratší alebo dlhší v závislosti od závažnosti a objemu dát)

ŠÚKL
ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

Súhrn

Detekcia → Validácia → Potvrdenie → Analýza Prioritizácia → Posúdenie → Odporúčania

- Multidisciplinárny prístup
- Overenie dostatku dôkazov
- Kauzalita
- R/B profil
- Závažnosť
- Klinické vyhodnotenie
- SMQ
- Uzavretie

Záver

- Najaktuálnejšie informácie o lieku
- Bezpečnosť lieku a R/B profil
- Význam hlásenia NUL

ŠÚKL
ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

miroslava.matikova@sukl.sk

ĎAKUJEM ZA POZORNOSŤ