

# Proces riadenia signálu

**PharmDr. Miroslava Gočová**

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie  
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

[miroslava.gocova@sukl.sk](mailto:miroslava.gocova@sukl.sk) / +421 2 507 01 337

**SARAP**, 11. október 2022



# Obsah

- Legislatíva
- Signál
- Proces riadenia signálu
- Úlohy a povinnosti ŠÚKL-u a MAH-a

# Legislatíva

- **Zákon č. 362/2011 Z. z.** o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov

## § 68d Detekcia signálov

### (1) Štátny ústav v spolupráci s agentúrou

- a) monitoruje výsledky opatrení na minimalizáciu rizík, ktoré sú súčasťou plánov riadenia rizík a podmienok uvedených v § 53 ods. 5 písm. d) až h), ods. 7 a 10,
- b) posudzuje aktualizáciu systému riadenia rizík,
- c) **monitoruje údaje v databáze EudraVigilance na účely zistenia, či existujú nové riziká alebo či sa riziká zmenili a či majú tieto riziká vplyv na vyváženosť rizík a prínosu humánneho lieku.**

(2) **Štátny ústav informuje** agentúru, príslušné orgány členských štátov a **držiteľa registrácie humánneho lieku** o nových rizikách, o zmenách rizík alebo o zmene vo vyváženosti rizík a prínosu humánneho lieku.

## • Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) č. 520/2012

(10) **Držiteľia povolenia na uvádzanie na trh**, príslušné vnútroštátne orgány a agentúra by mali **priebežne monitorovať údaje v databáze EudraVigilance** s cieľom určiť, či existujú nové riziká alebo či sa riziká zmenili, a či uvedené riziká majú dosah na vyváženosť rizík a prínosov lieku. Mali by podľa potreby **validovať a potvrdzovať signály** na základe preskúmania bezpečnostných správ o jednotlivých prípadoch, súhrnných údajov z aktívnych systémov dohľadu alebo štúdií, informácií z literatúry alebo iných zdrojov údajov. (...)

### **Článok 18 – Minimálne požiadavky na monitorovanie údajov v databáze EudraVigilance**

1. Agentúra a príslušné vnútroštátne orgány spolupracujú pri monitorovaní údajov, ktoré sú k dispozícii v databáze EudraVigilance.
2. **Držiteľia povolenia na uvedenie na trh monitorujú údaje, ktoré sú k dispozícii v databáze EudraVigilance v miere, v akej majú do uvedenej databázy prístup.**
3. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh, príslušné vnútroštátne orgány a agentúra zabezpečia **priebežné monitorovanie databázy EudraVigilance** s frekvenciou zodpovedajúcou zistenému riziku, potenciálnym rizikám a potrebe dodatočných informácií.

+ Článok 19 – 24

- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) **Module IX – Signal management** (Rev 1)
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) **Module IX Addendum I – Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions**

---

## **Zákon č. 362/2011 Z. z.**

### **§ 68 Všeobecné ustanovenia o dohľade nad bezpečnosťou humánných liekov**

(15) Držiteľ registrácie humánneho lieku je povinný

e) vykonávať činnosti súvisiace s dohľadom nad bezpečnosťou humánných liekov **v súlade s modulmi správnej farmakovigilančnej praxe.**

# Signál

- informácia pochádzajúca z jedného alebo viacerých zdrojov, vrátane pozorovaní a experimentov, ktorá predpokladá **nový potenciálne kauzálny vzťah** alebo **nový aspekt známej súvislosti** medzi intervenciou a udalosťou
- súbor súvisiacich udalostí (nežiaducich/prospešných), ktoré boli posúdené ako **pravdepodobné** na to, aby sa preverili




nová kauzálna súvislosť  
nová informácia o známom NÚ  
zmena už známeho rizika

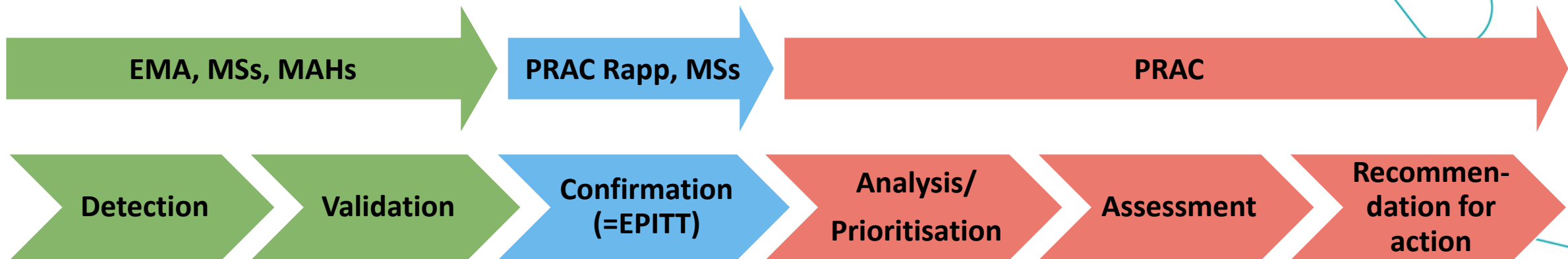
# Proces riadenia signálu

- súčasť rutínnej farmakovigilancie
  - základ pre zabezpečenie najnovších informácií o prínosoch a rizikách lieku
1. **detekcia** signálu (*signal detection*)
  2. **validácia** signálu (*signal validation*)
  3. **potvrdenie** signálu (*signal confirmation*)
  4. **analýza a prioritizácia** signálu (*signal analysis and prioritisation*)
  5. **posúdenie** signálu (*signal assessment*)
  6. **odporúčanie opatrenia** (*recommendation for action*)

# Prechodné opatrenia pre držiteľov

- **pilotné obdobie** (22.2.2018 – 31.12.2023)
- držitelia registrovaných liekov s obsahom **liečiv uvedených v zozname** monitorujú EudraVigilance a informujú EMA a príslušné národné authority o validovaných signáloch
-  List of active substances and combinations involved in the pilot on signal detection in EudraVigilance by marketing authorisation holders  
~ 280 liečiv / kombinácie liečiv
- všetci ostatní držitelia majú prístup k údajom z EudraVigilance a môžu údaje **integrovať do svojich vlastných procesov** riadenia signálov

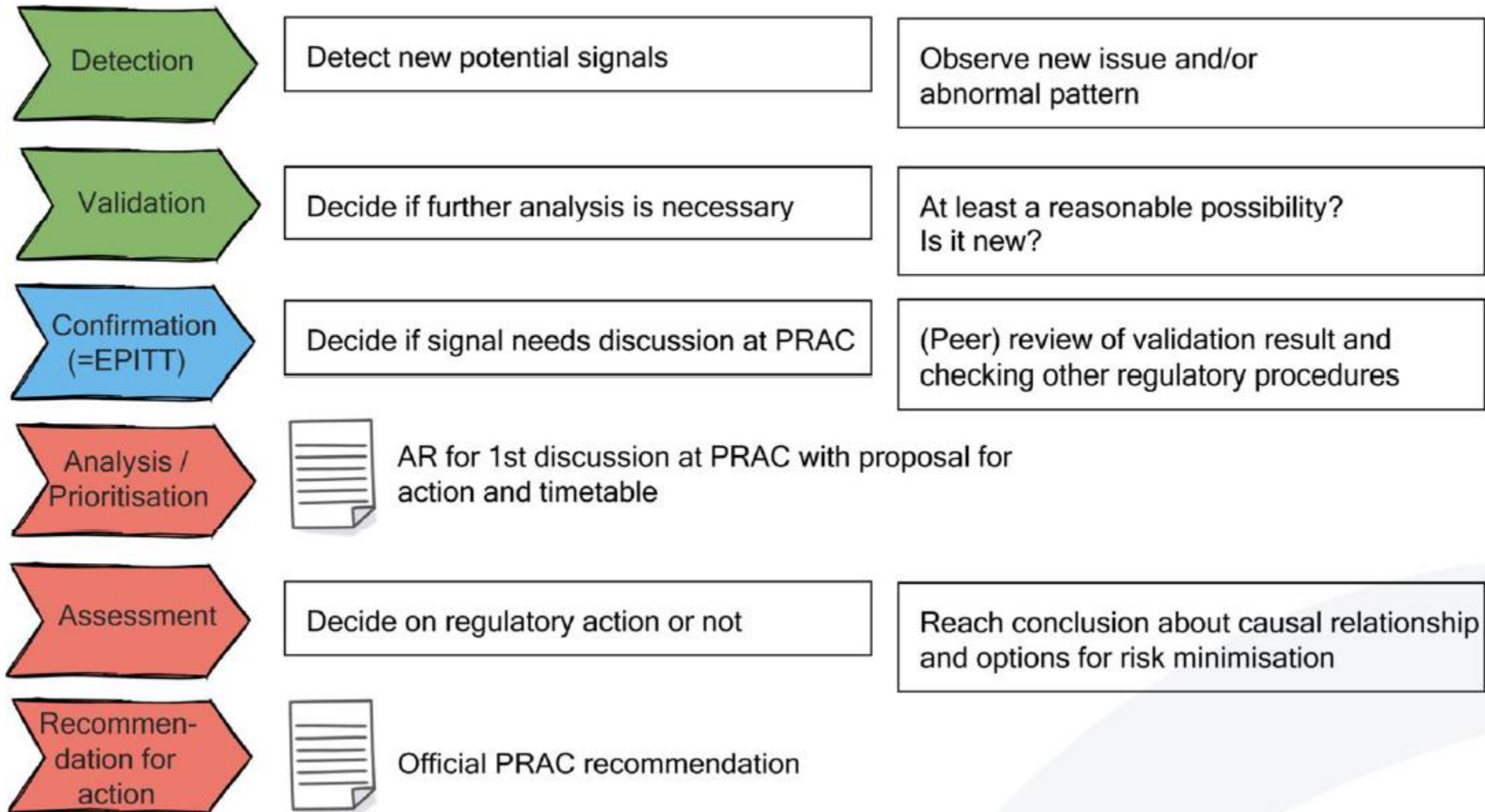




<b>CAPs</b>	<p>detekcia a validácia – <b>EMA</b></p> <p>potvrdenie a posúdenie – <b>PRAC raportér</b></p>
<b>NAPs, vrátane MRP/DCP</b>	<p><b>členské štáty (MSs/LMS)</b></p> <p>ak je liek registrovaný vo viac ako v jednom MS – rozdelenie podľa <i>Signal management worksharing</i></p> <p>ak nie je pridelený MS:</p> <p>detekcia a validácia – štát, v ktorom je liek registrovaný</p> <p>potvrdenie – štát, ktorý signál validoval</p>

## AIM

## FOCUS



# Detekcia

- zdroje:
  - spontánne hlásenia, odborná literatúra, štúdie: klinické, poregistračné, neintervenčné, farmakoepidemiologické, ...
  - databázy EudraVigilance, VigiBase
- kombinácia metód:
  - **kvalitatívne** metódy: revízia jednotlivých ICSRs, vyhodnotenie kauzality prípadov
    - 🔍 vhodné pre novo registrované lieky
  - **kvantitatívne** (štatistické) metódy: vypočítanie disproportionality
    - 🔍 vhodné pre dlhšie registrované lieky

# Validácia

- kontrola kvality dát, vrátane detekcie duplikátov
- klinické aspekty:
  - biologická pravdepodobnosť,
  - dechallenge/rechallenge,
  - doba nástupu reakcie (time to onset),
  - závažnosť reakcie,
  - liekové interakcie,
  - pridružené faktory (co-suspect drugs, concomitants),
  - základné ochorenie,
  - výskyt u špecifickej populácie,
- záver: **potenciálny kauzálny vzťah**

# Potvrdenie

# Analýza a prioritizácia

# Posúdenie

- do 30 dní od validácie signálu v EPITT-e
- v AR navrhované **odporúčania pre MAH-a** – napr. *cumulative review* prípadov, wording zmien v PI, možný mechanizmus vzniku NÚL, ...
- tzv. *Regulatory Pharmacovigilance Prioritisation System* - potenciálny dopad na verejné zdravie, ovplyvnenie R/B pomeru, dôsledky prerušenia liečby, ...
- **podrobné klinické posúdenie a vyhodnotenie**, vrátane dát od MAH-a


# Odporúčanie opatrenia

- jeden alebo kombinácia záverov:
  1. **nie je potrebné ďalšie hodnotenie ani ďalšie kroky**, okrem rutinnej farmakovigilancie,
  2. potrebné sú **ďalšie informácie**, vrátane:
    - MAH má spracovať a zhodnotiť údaje v ďalšom PSUR alebo vypracovať a predložiť ad-hoc PSUR,
    - EMA alebo LMS má zhromaždiť ďalšie informácie a vykonať ďalšie analýzy v EudraVigilance alebo z iných zdrojov,
    - konzultácia s vedeckými výbormi alebo skupinami odborníkov EMA,
    - MAH má uskutočniť štúdiu bezpečnosti lieku po registrácii a predložiť výsledky,

# Odporúčanie opatrenia

3. potrebné sú **regulačné opatrenia**, ako napríklad:
  - aktualizácia informácií o lieku v SPC/PIL,
  - aktualizácia RMP v prípade zavedenia dodatočných opatrení na minimalizáciu rizika, ako napr. edukačné materiály, DHPC alebo PASS,
  - spustenie referálu,
  - neodkladné bezpečnostné obmedzenia,
4. vykonanie **inšpekcie Správnej farmakovigilančnej praxe**,
5. akékoľvek iné ďalšie kroky, ktoré nie sú uvedené vyššie.


# Úlohy a povinnosti ŠÚKL


- **detekcia a validácia signálov**
  - národná databáza
  - eRMR (*electronic Reaction Monitoring Report*) – LMS pre 58 liečiv / kombinácie liečiv
- **potvrdenie a posúdenie signálov**
  - PRAC Rapp pre 5 liečiv
- **POSÚDENÉ:** 
  - ✓ piperacilín/tazobaktám – signál hemofagocytovej lymfocytózy
  - ✓ roxadustat – signál centrálnej hypotyreózy



# Úlohy a povinnosti MAH-a

 **priebežné monitorovanie údajov v databáze EudraVigilance a bezpečnosti liekov –**  
informovať NCA/EMA pri akejkolvek zmene, ktorá môže mať vplyv na registráciu

 detekcia a validácia signálov

 spolupráca s PRAC-om pri posudzovaní – vypracovanie prehľadov/odpovedí

 zapracovanie odporúčaných opatrení – doplnenie ďalších informácií (PASS, (ad-hoc) PSUR) alebo regulačné činnosti (zmena SPC/PIL, EM, DHPC, ...)

 opis procesu riadenia signálu v PSMF

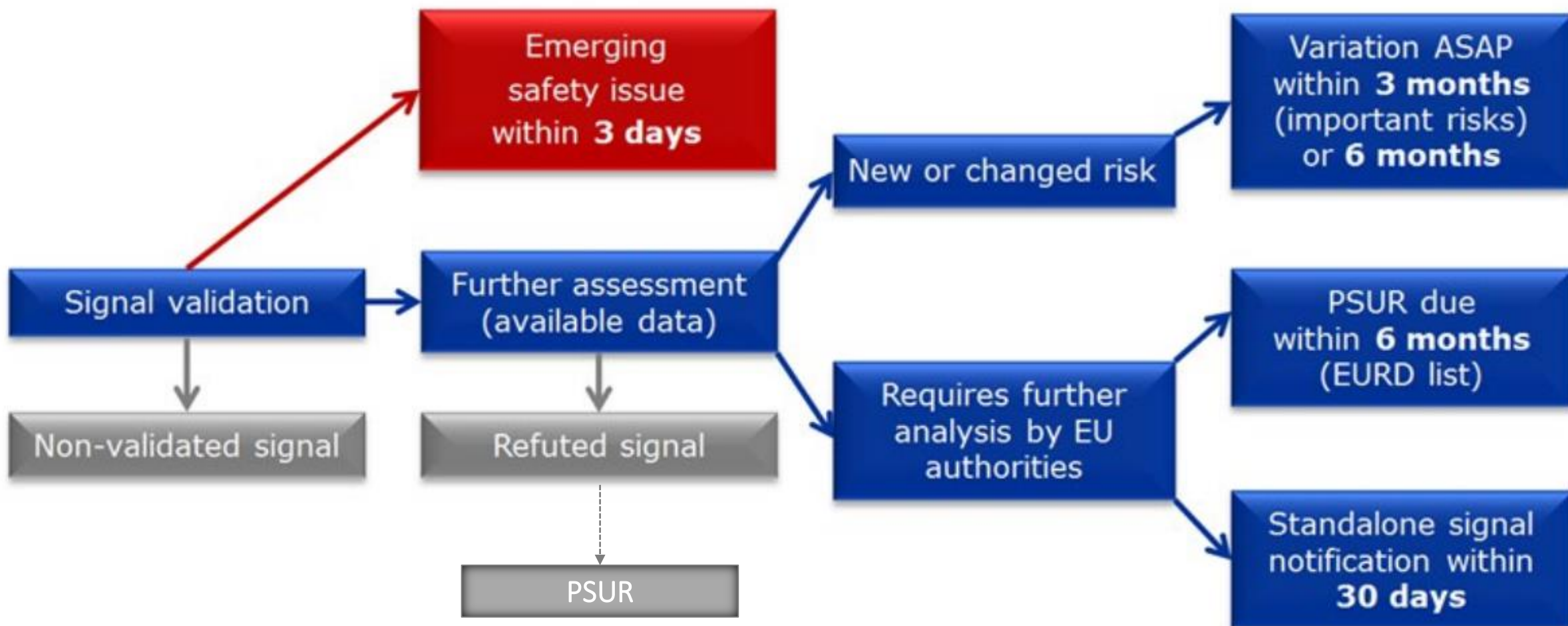
# Frekvencia monitoringu

- každé 2 týždne
- 1-mesačne
- 3-mesačne
- 6-mesačne

## **faktory:**

- čas od registrácie,
- expozícia lieku,
- dôležité potenciálne riziká a chýbajúce informácie podľa RMP,
- zaradenie do zoznamu liekov, ktoré sú predmetom ďalšieho monitorovania,
- frekvencia predkladania PSUR-u,
- počet prijatých ICSRs za dané obdobie,
- bezpečnostné problémy v špecifických situáciách (napr. očkovacie kampane).

# Spracovanie signálu zisteného MAH-om v EudraVigilance



# Úlohy a povinnosti MAH-a



[MAH-EV-signals@ema.europa.eu](mailto:MAH-EV-signals@ema.europa.eu)

- samostatné oznámenie o signáloch zistených v EudraVigilance
- email: EMA a NCAs štátov, v ktorých je liek registrovaný ASAP alebo najneskôr do 30 dní
- formulár na oznamovanie signálov a kontakty na NCA sú k dispozícii na webovej stránke EMA – Signal management



Standalone signal notification form



National contact points for standalone signal notifications  
Slovakia - [pharmacovigilance@sukl.sk](mailto:pharmacovigilance@sukl.sk)

# Úlohy a povinnosti MAH-a



[P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu](mailto:P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu)

- validovaný signál, ktorý môže byť tzv. **Emerging Safety Issue**
- email: EMA a NCAs štátov , v ktorých je liek registrovaný **ASAP** alebo najneskôr **do 3 pracovných dní**
- MAH musí opísať bezpečnostný problém, zdroj/e informácií, všetky plánované alebo prijaté opatrenia s časovým harmonogramom
- MAH má poskytnúť akúkoľvek relevantnú dokumentáciu dostupnú v čase prvého oznámenia, ďalšie informácie ihneď, ako budú k dispozícii
- samostatné oznámenie (*Standalone signal notification form*) sa nevyžaduje, pokiaľ NCA a/alebo EMA nerozhodnú inak

# Emerging Safety Issue

- vyžaduje naliehavú pozornosť NCA z dôvodu potenciálneho závažného vplyvu na pomer prínosu a rizika lieku a/alebo na zdravie pacientov alebo verejné zdravie
- potrebné je rýchle regulačné opatrenie a komunikácia s pacientmi a zdravotníckymi pracovníkmi
- príklady:
  - bezpečnostné problémy identifikované v kontexte prebiehajúcich alebo novo ukončených štúdií, napr. neočakávané zvýšený počet fatálnych alebo život ohrozujúcich NÚL,
  - bezpečnostné problémy identifikované spontánnym hlásením alebo publikované vo vedeckej literatúre, ktoré môžu viesť k zváženiu kontraindikácie, obmedzenia používania lieku alebo jeho stiahnutia z trhu,
  - regulačné opatrenia súvisiace s bezpečnosťou mimo EÚ, napr. obmedzenie používania lieku alebo jeho pozastavenie.

# Informácie pre MAH-a

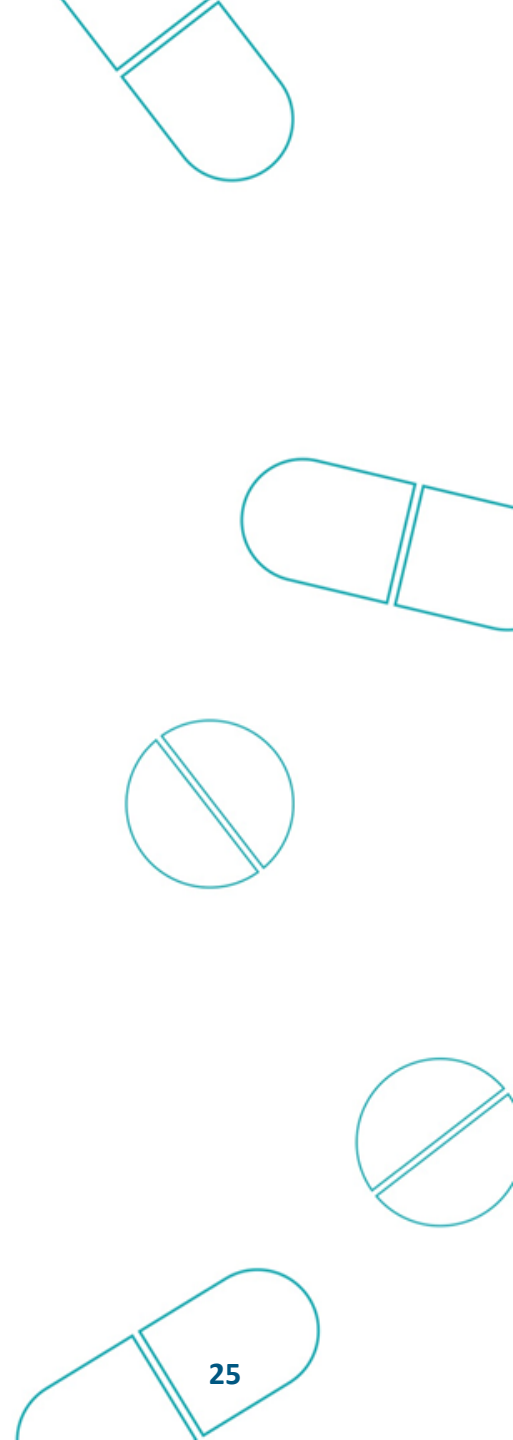
- **pred zasadnutím PRAC:** notifikácia o signáloch, ktoré budú diskutované – **potvrdené signály** (tiež uvedené v agende) a súhrnný zoznam nepotvrdených signálov
- **po zasadnutí PRAC:**
  - žiadosť o doplnenie po potvrdení signálu – priama komunikácia z EMA → MAH cez Eudralink
  - TT: zvyčajne 60 dní (môže byť aj kratší/dlhší v závislosti od závažnosti a objemu dát)
  - **PRAC recommendations on safety signals** na stránke EMA
  - odporúčané: PRAC minutes, pravidelne aktualizovaný List of safety signals discussed since September 2012
- kontaktná osoba = **QPPV**

Hodnotenie signálov je súčasťou rutínnej farmakovigilancie a je nevyhnutné na zabezpečenie toho, aby regulačné authority mali najaktuálnejšie informácie o prínosoch a rizikách lieku.



- hlásiť podozrenia na nežiaduce účinky liekov
- spracovávať a odosielať hlásenia do EudraVigilance
- priebežne a pravidelne monitorovať údaje v EV
- detegovať a validovať signály
- zabezpečiť najaktuálnejšie informácie v SPC/PIL a pozitívny B/R pomer





# Použité skratky

<b>AR</b>	Assessment Report
<b>CAP</b>	Centrally Authorised Product
<b>DCP</b>	Decentralised Procedure
<b>DHPC</b>	Direct healthcare professional communication
<b>EM</b>	Educational Material
<b>EPITT</b>	European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool
<b>ICSR</b>	Individual Case Safety Report
<b>LMS</b>	Lead Member State
<b>MAH</b>	Marketing Authorisation Holder
<b>MRP</b>	Mutual Recognition Procedure
<b>MSs</b>	Member States
<b>NAP</b>	Nationally Authorised Product
<b>NCA</b>	National Competent Authority

<b>PASS</b>	Post-authorisation Safety Study
<b>PI</b>	Product Information
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PSMF</b>	Pharmacovigilance System Master File
<b>PSUR</b>	Periodic Safety Update Report
<b>RMP</b>	Risk Management Plan
<b>QPPV</b>	Qualified Person responsible for Pharmacovigilance
<b>R/B</b>	Risk/Benefit
<b>Rapp</b>	Rapporteur
<b>RMP</b>	Risk Management Plan

# Referencie

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) **Module IX – Signal management** (Rev 1)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf)

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) **Module IX Addendum I – Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-addendum-i-methodological-aspects-signal\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-addendum-i-methodological-aspects-signal_en.pdf)

**Questions & answers on signal management** (Rev 4)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-signal-management\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-signal-management_en.pdf)

**Screening for adverse reactions in EudraVigilance**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf)

# Referencie

## Webová stránka EMA:

### Signal management

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

### PRAC recommendations on safety signals

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>