



PHARMAROUND
INTERAKTIVNÍ PLATFORMA

FARMAKOVIGILANCE

SLEDOVÁNÍ BEZPEČNOSTI LÉČIV

Veronika Fendrychová

ŠKOLA KLINICKÝCH HODNOCENÍ V PRAXI
2. – 4. duben 2014, Hotel Medlov

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



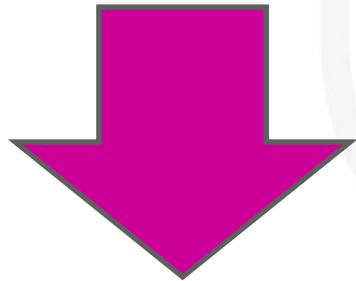
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

WHO DEFINICE FARMAKOVIGILANCE

- Identifikace
- Hodnocení
- Pochopení
- Prevence



NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ NEBO JINÝCH PROBLÉMŮ
SOUVISEJÍCÍCH S LÉČIVEM

PROČ VZNIKLA FARMAKOVIGILANCE?



Talidomidová (Conterganová) aféra 1958- 1961

- Přelom 50. a 60. let - více než 10 000 dětí narozeno s malformacemi končetin v 46 státech
- První schválení léku květen 1950 (WHO)(předtím výzkum na vzorku cca 300 pacientů, bez průkazu NÚ)
- Do roku 1961 volný prodej, poté zjištěn NÚ „senzitivní polyneuritida“ a následné omezení léku „na předpis“
- Lék nebyl schválen FDA z důvodu nedostatku klin. studií (ALE v rámci klin. hodnocení byly miliony tablet distribuovány lékařům)
- V roce **1962** stažení z trhu, v roce **1998** schválení FDA za přísných podmínek (Risk management Plan S.T.E.P.S)



<http://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide>

VIOXX 1999-2004

- Rofecoxib (Merck)
- Schválení 1999 FDA
- Studie – srovnání účinnosti a NÚ s naproxenem
- Účelná dezinterpretace dat
- Stažení z trhu 2004
- 10 000 případů, 190 hromadných žalob, náklady na vyrovnání \$4,85mld (nejvyšší odškodnění \$ 254mil.)

<http://en.wikipedia.org/wiki/Vioxx>

Benfluorex 1976 - 2009

- Servier; primárně k terapii DM II.typu, off-label use anorektikum
- V daném období 500 – 2000 úmrtí
- 2009 stažení z Evropského trhu z důvodu NÚ srdeční fibrózy, fibrotizace trikuspidální chlopně, plicní hypertenze.. (1997 stažení ve Švýcarsku, poté Španělsko, Francie..)
- Ve Francii změna legislativy

<http://en.wikipedia.org/wiki/Benfluorex>

Paxil a Wellbutrin

- Paroxetin - antidepressivum
- GSK musela zaplatit \$4mld. za nepravdivý popis účinků těchto dvou léčiv
- V roce 1998 první verdikt uznání viny farmaceutické společnosti, co se týká nežádoucích behaviorálních účinků u psychotropních léčiv

<http://en.wikipedia.org/wiki/Paroxetine>

ADVERSE EVENT

- Jedna z nejčastějších příčin morbidity a mortality (Tsintis et al.)
- USA * 100.000-200.000 úmrtí ročně – 4. nejčastější příčina
- Nová Evropská nařízení v roce 2012 (Risk minimisation measures GVP Module XVI Feb2014)

* *Lazarou and coll Jama 1998;279(15) :1200-1205*

HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ – NEZBYTNÉ ÚDAJE

- Good Pharmacovigilance Practice GVP
(Modules I – XVI)
- Rozlišujeme Post-marketing vs. Clinical Trials

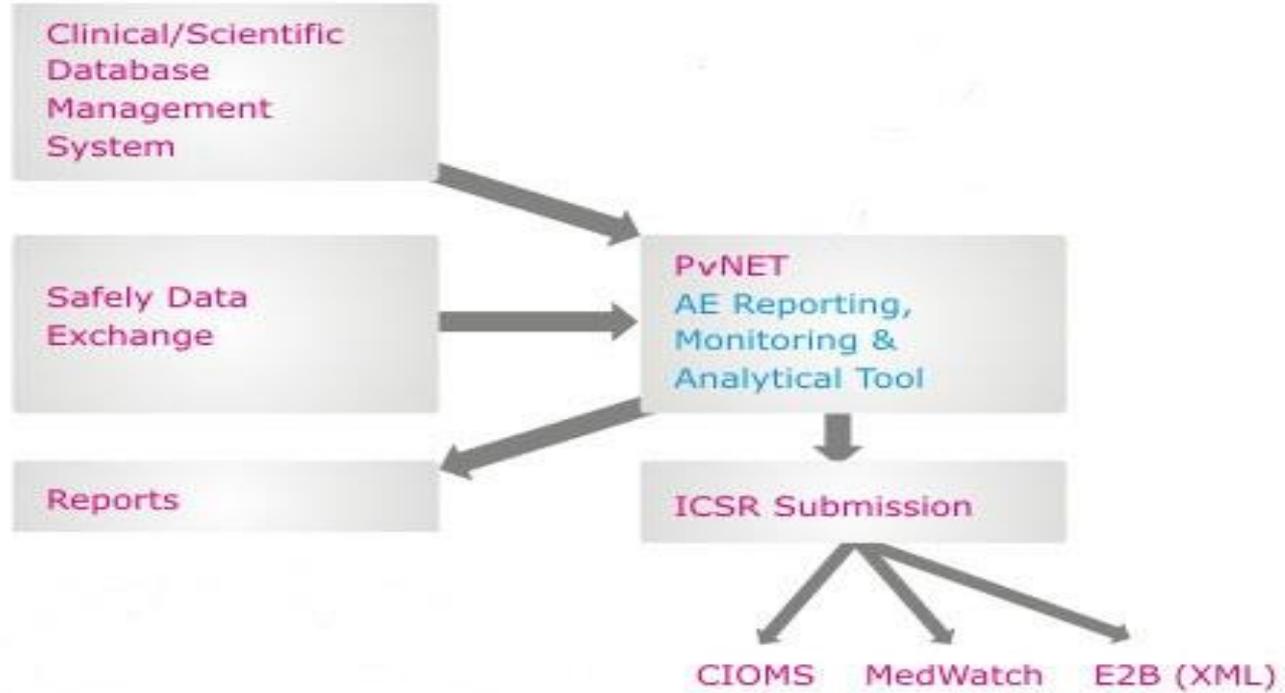
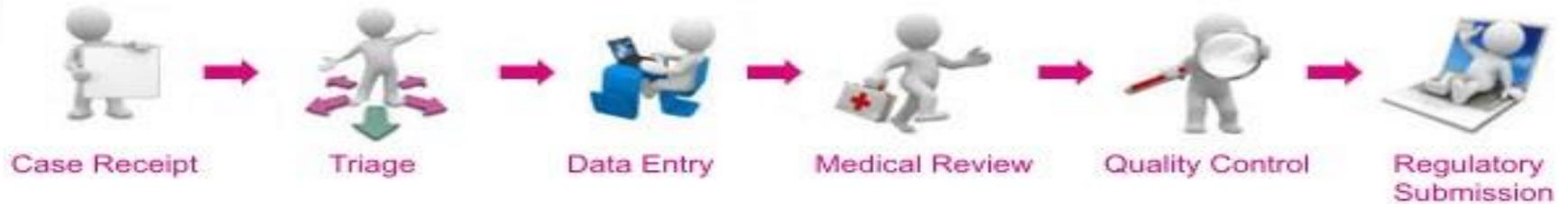
POST-MARKETING

- 1) Reporter
- 2) Patient
- 3) Adverse reaction
- 4) Suspect drug

CLINICAL TRIALS

- 1) EUDRA CT No. if applicable
- 2) Sponsor study number
- 3) One identifiable coded subject
- 4) One identifiable reporter
- 5) One SUSAR/SAE
- 6) One suspect drug
- 7) A causality assessment

CASE PROCESSING



- Oddělení farmakovigilance má za úkol sbírat/dokumentovat/hodnotit nežádoucí účinky/SUSARs a následně je podávat na regulační authority/EV databáze dle platných zákonů jednotlivých zemí

SAFETY DATABASE

- Slouží ke sběru dat z jednotlivých SAE reports
- Pomáhá při zpracování periodických reportů (DSUR a PSSR v KH, PSUR v PM atd..)
- Možné vytvořit CIOMS form/Medwatch/E2B
- Umožnění elektronických reportů – zasílání přímo do evropské EUDRAVIGILANCE databáze
- Analýza

Safety Database

Case Tools Common Regulatory Reports Regulatory Reports Administration Help Login : vfendrychova (User - Medical Reviewer)

Last 6 Months: All Cases (10) | New Case | Case 201400006 / ADD5D-5322E5A7CFBDC

Case Info | A.1 Identification of the case safety report | A.2 Primary source(s) | B.1 Patient characteristics | B.1.7-8 Relevant history | B.1.10 Parent information | B.2 Reaction(s) / Event(s) | B.3 Results of tests | B.4 Drug(s) information | B.4.k.18 Relatedness of drug to reaction(s) / event(s) | B.5 Narrative case summary

Exertional angina of functional | Exercise induced angina | Angina pectoris | 16.1 | Cardiac disorders | recovered/resolved

Seriousness criteria

Unlisted Core data sheet country Unexpected SmPC country IB Version
Death Yes No No No Yes Edton, March 11, 2014
Life Threatening Yes No
Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation Yes No

Reaction history

Date of start of reaction/event	Date of end of reaction/event	Duration of reaction/event	Unit	Onset since FIRST administration	Unit	Onset since LAST administration	Unit
04-Feb-2014	21-Feb-2014	18	Day	562	Day		

Add Copy Delete Insert Switch Up Copy Up

Seriousness Back to Top

Seriousness criteria Criteria date

Death
 Life Threatening
 Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation
 Persistent or significant Disability / Incapacity
 Congenital Anomaly / Birth defect
 Other medically important condition

In case of Hospitalisation Back to Top

Admission Date: 04-Feb-2014 Still hospitalised? Yes No Discharge Date: 21-Feb-2014

In case of Death Back to Top

Date of Death: Was autopsy done? Autopsy Date (if necessary):

Reported cause of death #1 Back to Top

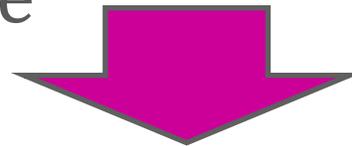
Term: SOC

Add Copy

Autopsy-determined cause(s) of death #1 Back to Top

Problémy, kterým čelíme:

- Chybějící údaje
 - Causality assessment (CT)
 - Seriousness criteria (CT)
 - Concomitant medication
 - Medical history
 - Relevant results/examinations
- Nesprávné údaje/discrepancies
- Chybně vyplněná pole



PV QUERIES

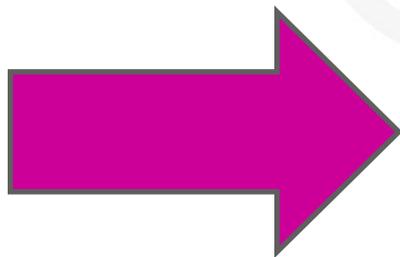
Chyby ve formulářích SAE

- v poli pro AE term (případně indikaci) je uvedena více než jedna diagnóza případně procedura (např. zvracení/průjem)
- uvedení symptomů a zároveň diagnózy mezi AEs (př. myalgie, horečka, chřipka)
- Příliš obecný termín (př. CYSTA)
- Nedodržení definice AE dle protokolu

VZPOMEŇTE SI:

- Analýza dat – nutné okódování
 - Lékařské termíny MedDRA Dictionary
 - Léčiva WHO Drug Dictionary

CHYBY



DM/CODER QUERIES

Příklad: eCRF

Home Subject List Reports Rand Lab Normals **Medical Coding**

Medical Coding >> View Items >> Update Item

Term: RGO prophylaxy
 Subject: 042001 (Jump to Page)
 Dictionary: MedDRA v17.0 - 5 level
 Status: Not Coded
 Last Modified By: Smekalova, Pavlína
 Last Modified Date: 31-MAR-14 06:02:28 CEST
 Revision: 1
 Visit / Page #: Visit Name: Previous/Concomitant medication
 Visit Sequence: 0
 Page Name: Previous/Concomitant medication
 Page Sequence: 7 (View Data)

LLT CODE
 LLT NAME
 PT CODE
 PT TERM
 HLT CODE
 HLT TERM
 HLG CODE
 HLG TERM
 SOC CODE
 SOC TERM

Comments

SEARCH DICTIONARY:
 Use % for wildcard in front, middle, or back.

LLT CODE:
 LLT NAME: %prophylaxis%
 PT CODE:
 PT TERM:
 HLT CODE:
 HLT TERM:
 HLG CODE:
 HLG TERM:
 SOC CODE:
 SOC TERM:
 Sort Results By: LLT NAME
 Search Type: AND
 MedDRA Primary: Either
 Run Search:

154 record(s)

LLT CODE	LLT NAME	PT CODE	PT TERM	HLT CODE	HLT TERM	HLG CODE	HLG TERM	SOC CODE	SOC TERM	Primary Path	Apply
10086538	Allergy prophylaxis	10086538	Allergy prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10050250	Anaemia prophylaxis	10050250	Anaemia prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10049090	Anaphylaxis prophylaxis	10049090	Anaphylaxis prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10054313	Anemia prophylaxis	10050250	Anaemia prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10040038	Antibacterial prophylaxis	10084738	Antibiotic prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10084738	Antibiotic prophylaxis	10084738	Antibiotic prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10049095	Antifungal prophylaxis	10049095	Antifungal prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10049037	Antiviral prophylaxis	10049037	Antiviral prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10051305	Arrhythmia prophylaxis	10051305	Arrhythmia prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10087848	Arterial thromboembolism prophylaxis	10043834	Thrombosis prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10049888	Asthma exacerbation prophylaxis	10088654	Asthma prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10088654	Asthma prophylaxis	10088654	Asthma prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>
10086537	Atherosclerosis prophylaxis	10086537	Atherosclerosis prophylaxis	10038898	Prophylactic procedures NEC	10043413	Therapeutic procedures and supportive care NEC	10042813	Surgical and medical procedures	Y	<input checked="" type="checkbox"/>

Concomitant medication

Medication used to treat the event

- SPRÁVNÁ indikace
- Dávkování
- Pokud možno co nejpřesnější časové údaje



Další zdroje informací pro PV:

Např.

- Literatura
- Internetová diskusní fóra
- Spontánní hlášení HCP/nHCPs/lawyers



Co se hlásí?

Drug exposure during pregnancy

Misuse

Abuse

Overdose

Medication error

Off-label use

Product complaint (quality issues)



POVINNOST „HLÁSIT“

§93b zákona o léčivech uvádí, **lékař, zubní lékař** nebo jiný **zdravotnický pracovník**, který zaznamenal podezření na závažný **nebo** neočekávaný nežádoucí účinek nebo jiné skutečnosti související s použitím léčivého přípravku, které jsou závažné pro zdraví pacientů **je povinen**

- toto **neprodleně oznámit** Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, a to i tehdy, jestliže léčivý přípravek nebyl použit v souladu se souhrnem údajů o přípravku nebo byl zneužit,
- **poskytnout součinnost** při ověřování skutečností souvisejících s podezřením na nežádoucí účinek a na vyžádání zpřístupnit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv dokumentaci, včetně dokumentace obsahující osobní údaje.

OTÁZKY?



DĚKUJI ZA POZORNOST