



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30. januar 2017

Inspektioner, lægemiddelovervågning og udvalg inden for humanmedicinske lægemidler
EMA/749446/2016 Revision 1*

Vejledning om fortolkning af spontane indberetninger om formodede bivirkninger ved lægemidler

Aftale indgået af forretningsteamet for lægemiddelovervågning	November 2016
Vedtagelse i Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning	12. januar 2017
Fremsendt med henblik på information til EU's tilsynsgruppe inden for lægemiddelovervågning	30. januar 2017

**Bemærk: Opdatering af den eksisterende vejledning om fortolkning af bivirkningsdata, der foreligger på portalen adrreports.eu (dvs. den offentlige adgang til EudraVigilance-data) som følge af, at det forbedrede websted skal gøres tilgængeligt i slutningen af 2017.*



1. Indledning

Dette dokument indeholder vejledning om fortolkning af oplysninger vedrørende spontane indberetninger om formodede bivirkninger. Det giver også et overblik over nuværende systemer til lægemiddelovervågning, der er oprettet med henblik på at overvåge lægemidlers sikkerhed.

2. Definition af bivirkning

En bivirkning er en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel [1]. En bivirkning kaldes også en "uønsket virkning", hvilket ikke må forveksles med en "uønsket hændelse", som ikke nødvendigvis er forårsaget af et lægemiddel.

3. Hovedbetragtninger

- Indberetningen af tilfælde af formodede bivirkninger, der ses hos individuelle patienter, er en fundamental proces, der udgør grundlaget for lægemiddelovervågningen.
- Spontan indberetning er en vigtig mekanisme, for at sundhedsprofessionelle og forbrugere kan underrette kontrolmyndigheder eller medicinalvirksomheder om formodede bivirkninger ved lægemidler. Disse indberetninger kan generere signaler om potentielle sikkerhedsproblemer, men de er sjældent alene tilstrækkelige til at bekræfte, at en bestemt bivirkning hos en patient er forårsaget af et specifikt lægemiddel.
- Det faktum, at en formodet bivirkning er indberettet, betyder ikke nødvendigvis, at lægemidlet har forårsaget den observerede virkning, eftersom denne også kan være forårsaget af sygdommen, der behandles, en ny sygdom, som udvikles hos patienten, eller et andet lægemiddel end det, patienten indtager.
- En enkeltstående indberetning om tilfælde skal betragtes som en brik i et puslespil, hvor der normalt kræves yderligere data for at fuldende billedet. Dette omfatter f.eks. data fra spontane indberetninger om tilfælde på globalt plan, kliniske forsøg og epidemiologiske undersøgelser. Kausalitetsvurdering og fortolkning af indberetninger om tilfælde foretages derfor inden for rammerne af alle relevante tilgængelige data.
- Antallet af indberetninger af en formodet bivirkning er i sig selv ikke tilstrækkelig til at vurdere sandsynligheden for, at reaktionen er forårsaget af et bestemt lægemiddel. Der skal tages højde for andre faktorer som f.eks. baggrundsincidensen for den formodede bivirkning, omfanget og betingelserne for anvendelse af lægemidlet, reaktionens art samt offentlighedens kendskab. Der skal tages hensyn til disse oplysninger ved fortolkningen af antal indberetninger om tilfælde, for at undgå vildledende konklusioner vedrørende sikkerhedsprofilerne for lægemidler.

4. Overvågning af lægemidlers sikkerhed

Intet lægemiddel og ingen vaccine er helt fri for risici. Alle lægemidler godkendes på det grundlag, at den sandsynlige fordel opvejer den potentielle skade. For at kunne komme frem til denne konklusion i forbindelse med en markedsføringstilladelse vurderes der data fra kliniske forsøg, der er udført under udviklingen af et lægemiddel. Imidlertid kan det ske, at bivirkninger, der forekommer sjældent eller efter lang tid, først bliver tydelige, efter produktet anvendes i en bredere population. Desuden kan fordele og risici normalt ikke undersøges ved et lægemiddel, der anvendes inden for rutinemæssig sundhedspleje, hvor patienter kan have mere end en sygdom eller behandling, før godkendelsen er givet.

Derfor kræver anvendelse af et lægemiddel i den bredere population kontinuerlig overvågning, efter det bringes på markedet. Evalueringen af benefit/risk-forholdet for et lægemiddel kan ændre sig over tid i takt med den øgede viden, der opnås ud fra dets anvendelse hos mange personer, og tilgængeligheden af nye behandlingsalternativer.

Overvågningen af lægemidlers sikkerheden kaldes lægemiddelovervågning, hvilket Verdenssundhedsorganisationen (WHO) definerer som videnskaben og aktiviteterne forbundet med opdagelsen, vurderingen, forståelsen og forebyggelsen af bivirkninger eller andre præparatrelaterede problemer [2].

5. Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetningen af tilfælde af formodede bivirkninger, der konstateres hos individuelle patienter, er en fundamental proces, der danner grundlaget for lægemiddelovervågningen. Denne spontane indberetning udløses af en mistanke hos en sundhedsprofessionel eller en patient om, at observerede tegn og symptomer kan være forårsaget af et lægemiddel. Kompetente myndigheder i medlemsstaterne opfordrer sundhedsprofessionelle til at indberette deres mistanke og observationer vedrørende bivirkninger ved lægemidler gennem nationale indberetningssystemer.

Informationen i indlægssedlerne anmoder også patienter om at tale med deres sundhedsprofessionelle om eventuelle bivirkninger, de oplever i forbindelse med deres behandling. Endvidere tilvejebringer lovgivningen for lægemiddelovervågning fra 2010 fundamentet for oprettelse af systemer til indberetning fra patienter, omsorgspersoner og forbrugere i hele Den Europæiske Union (EU). Patienters indberetning af formodede bivirkninger giver lægemiddelovervågningen yderligere værdi og tilvejebringer nyttige oplysninger om påvirkningen af patienters liv. Disse indberetninger er også en værdifuld kilde til opdagelsen af potentielle sikkerhedssignaler.

De eksisterende nationale indberetningssystemer sikrer, at indberettede tilfælde videregives til den kompetente myndighed og indehaveren af markedsføringstilladelsen (dvs. virksomheden, der markedsfører lægemidlet), hvorfra tilfældene overføres til EudraVigilance.

Vigtigst af alt er den spontane indberetning af **alvorlige** eller **hidtil ukendte** formodede bivirkninger. En bivirkning betragtes som alvorlig, hvis den

- er livstruende eller har en fatal udgang
- kræver hospitalsindlæggelse af patienten eller forlængelse af aktuel hospitalsindlæggelse
- medfører permanent eller væsentligt handicap eller invaliditet
- er en medfødt lidelse/fosterskade.

Derudover findes der andre vigtige medicinske hændelser, der ikke er akut livstruende eller ikke medfører dødsfald eller hospitalsindlæggelse, men som kan bringe patienten i fare eller kræve indgrib

(behandling) for at forebygge en af de førnævnte resultater. Eksempler på sådanne hændelser er allergisk bronkospasme (et alvorligt vejrtrækningsproblem), der kræver behandling på en akutmodtagelse eller i hjemmet, samt epileptiske anfald/krampeanfald og alvorlige blodsykriser (blodsygdomme), som ikke medfører hospitalsindlæggelse. Vigtige medicinske hændelser anses også som alvorlige formodede bivirkninger.

Spontan indberetning vedrørende nyligt markedsførte lægemidler er også en prioritet på grund af den begrænsede erfaring med sådanne lægemidler.

6. Kilder og vurdering vedrørende sikkerhedssignaler

Nye oplysninger om en mulig risiko kaldes for et signal [3]. Signaler om hidtil ukendte bivirkninger eller ændringer i kendetegnene for, sværhedsgraden eller hyppigheden af kendte reaktioner kan udspringe fra forskellige datakilder, herunder spontane indberetninger, kliniske forsøg og epidemiologiske undersøgelser (herunder registerundersøgelser). Så snart et signal er identificeret, er det nødvendigt med undersøgelser for at afkræfte eller bekræfte og kvantificere risikoen. Disse undersøgelser tager højde for den sandsynlighed, at lægemidlet forårsagede eller bidrog til virkningen, forsøger at identificere risikofaktorer og anslå hyppigheden. Vurdering af tegn tager højde for mulige fejl i anvendelsen af lægemidlet eller fremstillingsfejl.

7. Mulige reguleringsindgreb efter vurdering

Efter vurderingen af et sikkerhedsrelateret signal træffer de kompetente myndigheder en beslutning vedrørende det bedst egnede reguleringsindgreb. Beslutningen kan omfatte:

- en anmodning om en eller flere yderligere undersøgelser fra indehaveren af markedsføringstilladelsen for at opnå yderligere dokumentation om sagen
- en ændring af produktinformationen¹ for at fremme den sikre anvendelse af produktet, f.eks. ved at tilføje advarsler om tegn og symptomer for sundhedsprofessionelle og patienter, ændring af dosis anbefalingerne eller indførelse af nye begrænsninger for anvendelsen af lægemidlet hos en bestemt patientpopulation
- overvågning af et lægemiddels markedsføring, mens undersøgelser er i gang
- tilbagetrækning af markedsføringstilladelsen til lægemidlet
- intet behov for yderligere evaluering eller indgreb på dette tidspunkt (sikkerhedsspørgsmålet følges gennem rutinemæssig lægemiddelovervågning).

Information om reguleringsindgrebet formidles til sundhedsprofessionelle, patienter og den brede offentlighed via fastlagte kanaler og tidsplaner, der afspejler, hvor meget det haster. De fastlagte kanaler omfatter offentliggørelser på websteder, information, der gives til organisationer for patienter og sundhedsprofessionelle og medierne, samt direkte meddelelser til sundhedsprofessionelle.

8. Offentlig adgang til indberetninger om tilfælde

Indberetningssystemer på nationalt plan og EU-plan overholder databeskyttelseslovgivningen, og derfor er dataene i databaserne hos nationale kompetente myndigheder og EudraVigilance tilstrækkeligt anonymiseret og er ikke fuldt tilgængelige for offentligheden. EudraVigilance [4] er en

¹ Produktinformationen består af lægemidlets navn, produktresuméet, indlægssedlen til patienten og etiketten på emballagen.

database, der drives af Det Europæiske Lægemiddelagentur i samarbejde med nationale kompetente myndigheder i EU, og som samler formodede bivirkninger, der indberettes i EU, samt indberetninger uden for EU, som indgives af indehavere af markedsføringstilladelser i overensstemmelse med EU-lovgivning. For EudraVigilance findes der en adgangspolitik vedrørende offentlig adgang til disse data, uden at databeskyttelsen bringes i fare [5]. Den offentlige adgang kan opnås på <http://www.adrreports.eu/>.

Anonymiserede indberetninger om tilfælde eller en indberetning om en række af anonymiserede observerede tilfælde offentliggøres også af og til af sundhedsprofessionelle i den videnskabelige litteratur.

9. Yderligere oplysninger

Oplysninger om foranstaltninger og processer for gennemførelsen af lægemiddelovervågning i EU kan findes i god lægemiddelovervågningspraksis (GVP)[6], især GVP-modul VI "Forvaltning og indberetning af bivirkninger ved lægemidler", GVP-modul IX "Signalforvaltning".

10. Litteraturhenvisninger

[1] Artikel 1 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler: De europæiske Fællesskabers Tidende, EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67. Tilgængelig på: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

[2] Overvågningscenteret i Uppsala (UMC), WHO's samarbejdscenter for international lægemiddelovervågning. Glossar med begreber, der anvendes inden for lægemiddelovervågning. Tilgængelig på <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] Arbejdsgruppe VIII under Internationale Lægevidenskabelige Organisationers Råd. Praktiske aspekter i forbindelse med opdagelse af signaler inden for lægemiddelovervågning. Genève: Internationale Lægevidenskabelige Organisationers Råd, 2010.

[4] Det Europæiske Lægemiddelagentur. EudraVigilance. Tilgængelig på http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] Det Europæiske lægemiddelagentur, adgang til EudraVigilance-data. Tilgængelig på http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] God lægemiddelovervågningspraksis. Tilgængelig på http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp