



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30. janúar 2017
Rannsóknir, lyfjagát fyrir mannalyf og nefndir
EMA/749446/2016 Endurskoðun 1*

Leiðbeiningar um túlkun á tilkynningum um mögulega aukaverkun lyfja

Samþykki viðskiptahópsins	Nóvember 2016
Aðlögun nefndar um áhættumat á sviði lyfjagátar	12. janúar 2017
Sent til upplýsingar til Evrópuhóps eftirlitsaðila við lyfjagát	30. janúar 2017

**Ath: uppfærsla á fyrirliggjandi leiðbeiningum um túlkun gagna um aukaverkanir lyfja sem koma fram á gáttinni adrreports.eu portal (þ.e. almennum aðgangi að EudraVigilance) í kjölfar þess að endurbætt vefsvæði var gert opinbert síðla árs 2017.*



1. Inngangur

Í þessu riti koma fram leiðbeiningar um hvernig túlka skuli upplýsingar um tilkynningar á meintum aukaverkunum lyfja. Einnig koma fram þau lyfjagáttarræði sem eru til staðar til að fylgjast með öryggi lyfja.

2. Skilgreining á aukaverkunum

Aukaverkun eru viðbrögð við lyfi sem er skaðleg og ekki fyrirhuguð [1]. Oft er það kallað „óæskileg viðbrögð“. Meintilvik eru hins vegar tilvik sem eru ekki endileg af völdum lyfs.

3. Helstu atriði til að hafa í huga

- Tilkynning um mögulegar aukaverkanir hjá einstaka sjúklingum eru grundvallarferli og undirstaða lyfjagáttar.
- Sjálfspottnar tilkynningar eru mikilvæg leið fyrir heilbrigðisstarfsfólk og neytendur til að koma á framfæri hugsanlegum aukaverkunum til eftirlitsaðila eða lyfjafyrirtækja. Í þessum tilkynningum geta komið fram merki um möguleg öryggisvandamál en eru í sjálfu sér ekki nægileg staðfesting á að tiltekin óæskileg áhrif kunni að fylgja tilteknu lyfi.
- Sú staðreynd að grunur um aukaverkun sé tilkynntur merkir ekki endilega að lyfið hafi valdið umræddum áhrifum. Þau gætu verið vegna sjúkdómsins sem verið er að meðhöndla, annars sjúkdóms sem sjúklingurinn hefur þróað með sér eða annars lyfs sem sjúklingurinn tekur.
- Líta ætti á hvert tilvik sem einn bita í púsluspili þar sem frekari gagna er þörf til að fá heildarmyndina. Þar með talin eru t.d. sjálfspottnar tilkynningar annarsstaðar frá, klínískar rannsóknir og faraldsfræðilegar rannsóknir. Orsakamat og túlkun á tilfellarannsóknum fer þess vegna fram með tilliti til viðeigandi tiltækra gagna.
- Fjöldi tilkynninga um mögulegar aukaverkanir er í sjálfu sér ekki nóg til að meta líkur á að viðbragð sé af völdum tiltekins lyfs. Taka þarf tillit til annarra þátta, s.s. bakgrunnstíðni aukaverkunarinnar, umfangs og aðstæðna við notkun lyfsins, eðlis aukaverkunarinnar sem og almennrar vitundar. Taka ætti tillit til þessara upplýsinga þegar gögn og tilvikarannsóknir eru túlkaðar til að koma í veg fyrir misvísandi niðurstöður hvað varðar öryggislýsingu á lyfjum.

4. Eftirlit með lyfjaöryggi

Engin lyf eða bóluefni eru alveg áhættulaus. Öll lyf fá leyfi á þeim grundvelli að ávinningur þeirra sé meiri en möguleg áhætta. Til að leyfisveitendur geti komist að þeirri niðurstöðu þarf að meta gögn úr klínískum rannsóknum sem gerðar voru þegar lyfið var í þróun. Hins vegar geta aukaverkanir sem koma sjaldan fyrir eða eftir langan tíma ekki orðið ljósar fyrir en lyfið er komið í almenna notkun. Auk þess er yfirleitt ekki hægt að rannsaka ávinning og áhættu af lyfjum, sem notuð eru við reglubundinni heilsugæslu þar sem sjúklingar kunna að vera með fleiri en einn sjúkdóm eða meðferð, áður en leyfi er veitt.

Þess vegna krefst almenn notkun lyfs stöðugs eftirlits eftir að það er sett á markað. Mat á jafnvægi ávinnings og áhættu lyfs kann að breytast yfir tíma eftir því sem þekking í kjölfar almennrar notkunnar og framboð á nýjum meðferðarúrræðum eykst.

Eftirlit með öryggi lyfja er kallað lyfjagát og Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin skilgreinir sem vísindi og aðgerðir sem tengjast greiningu, mati og skilningi á og fyrirbyggjandi aðgerðum á aukaverkunum eða öðrum vandamálum sem tengjast lyfjum [2].

5. Tilkynningar á meintum aukaverkunum

Tilkynning um mögulegar aukaverkanir hjá einstaka sjúklingum eru grundvallarferli og undirstaða lyfjagátar. Þessar tilkynningar verða ef heilbrigðisstarfsfólk eða sjúklingur hafa orðið vör við merki og einkenni sem kunna að vera af völdum lyfs. Lögbær yfirvöld í aðildarríkjunum hvetja heilbrigðisstarfsfólk til að tilkynna um grun sinn um aukaverkanir lyfja í gegnum tilkynningakerfi í hverju landi.

Sjúklingar eru einnig beðnir í upplýsingum á fylgiseðlum að ræða við heilbrigðisstarfsmann um aukaverkanir sem tengjast meðferð þeirra. Ennfremur leggur löggjöfin um lyfjagát grunn til koma á kerfum til að sjúklingar, meðferðaraðilar og neytendur geti tilkynnt um aukaverkanir innan Evrópusambandsins. Tilkynningar frá sjúklingum um grun um aukaverkanir eru einnig mikils virði fyrir lyfjagát og veitir gagnlegar upplýsingar um áhrif á líf sjúklinga. Þessar tilkynningar eru einnig mikilvæg heimild fyrir greiningu á mögulegum öryggishættum.

Þau tilkynningakerfi sem eru til staðar í hverju landi tryggja að tilkynningar um tilvik komist til skila til lögbærs yfirvalds og markaðsleyfishafa (t.d. þess fyrirtækis sem setur lyfið á markað) og síðan áfram til EudraVigilance.

Mikilvægastar eru sjálfspottnar tilkynningar um grun um **alvarlegar** eða **áður óþekktar** aukaverkanir. Aukaverkun er talin alvarleg ef hún

- er lífshættuleg eða leiðir til dauða;
- krefst innlagnar sjúklings á sjúkrahús eða að lengja þarf yfirstandandi sjúkrahúsdvöl;
- leiðir til þrálátrar eða umtalsverðrar hömlunar eða getuleysis; eða
- um er að ræða fæðingargalla.

Auk þess eru önnur mikilvæg tilvik sem ekki þurfa að vera lífshættuleg eða leiða til dauða eða innlagnar á sjúkrahús en kunna að leggja sjúklinginn í hættu eða krefjast inngríps (meðferðar) til að koma í veg fyrir ein af ofangreindum málalokum. Dæmi um slík tilvik eru berkjukrampi (alvarlegir öndunarörðugleikar) sem krefst meðferðar á neyðarmóttöku eða á heimili sem og flog/krampar og alvarlegir blóðsjúkdómar. Mikilvæg tilvik eru einnig talin sem mögulegar aukaverkanir.

Sjálfspottnar tilkynningar um nýlega markaðssett lyf eru einnig mikilvægar, vegna þess hversu takmörkuð reynsla er af slíkum lyfjum.

6. Heimildir og mat á öryggismerkjum

Nýjar upplýsingar um mögulega áhættu eru kallaðar merki [3]. Merki um áður óþekktar aukaverkanir eða breytingar á alvarleika, einkennum eða tíðni þekktra aukaverkana kunna að koma fram frá ýmsum gagnaheimildum, þ.m.t. sjálfsprottnum tilkynningum, klínískum rannsóknum og faraldsfræðilegum rannsóknum (þ.m.t. skráningarrannsóknum). Þegar merki hefur verið auðkennt þarf rannsóknir til að hnekkja eða staðfesta áhættuna og meta hana. Þessar rannsóknir horfa til þeirra líka á því að lyfið hafi valdið eða leitt til áhrifanna, reyna að greina áhættuþætti og meta tíðni þeirra. Mat á merkjum tekur tillit til mögulegrar rangrar notkunar lyfsins eða framleiðslugalla.

7. Mögulegar eftirlitsaðgerðir að loknu mati

Í kjölfar mats á öryggismerkjum er tekin ákvörðun um viðeigandi eftirlitsaðgerð af hendi lögbærra yfirvalda. Ákvörðunin kann að innifela:

- beiðni um frekari rannsókn(ir) frá markaðsleyfishafa til að fá frekari upplýsingar um málið;
- breytingu á upplýsingum um lyfið¹ til að hvetja til öruggrar notkunar á lyfinu, t.d. með því að bæta við varnaðarorðum um merki og einkenni fyrir heilbrigðisstarfsfólk og sjúklinga, breyta ráðleggingum um skammtastærð eða setja fram nýjar takmarkanir um notkun lyfsins hjá tilteknum sjúklingahópi;
- hlé á markaðssetningu lyfsins á meðan rannsókn er í gangi;
- afturköllun markaðsleyfis fyrir lyfið;
- enga þörf á mati eða aðgerðum að svo stöddu (fylgst er með öryggisvandamáli með reglubundinni lyfjagát).

Upplýsingum um eftirlitsaðgerð er komið á framfæri við heilbrigðisstarfsfólk, sjúklinga og almenning eftir fyrirfram ákveðnum leiðum og tímasetningum í samræmi við alvarleika. Fyrirfram ákveðnar leiðir geta verið birting á vefsvæðum, upplýsingar til samtaka sjúklinga og heilbrigðisstarfsfólks og fjölmiðla sem og beinir póstar til heilbrigðisstarfsfólks.

8. Aðgangur almennings að tilvikaskýrslum

Tilkynningakerfi í einstaka löndum og á ESB-stigi standast gagnaverndarlöggjöf og þess vegna eru gögn í gagnagrunnum lögbærra yfirvalda í hverju landi og EudraVigilance gerð nafnlaus með viðeigandi hætti og ekki að fullu tiltæk almenningi. EudraVigilance [4] er gagnagrunnur í umsjá Lyfjastofnunar Evrópu í samstarfi við lögbær yfirvöld í ríkjum ESB þar sem safnað er saman tilkynningum um meintar aukaverkanir innan ESB og utan ESB frá markaðsleyfishöfum í samræmi við Evrópulöggjöf. Aðgengisstefna er virk fyrir EudraVigilance um aðgengi almennings að þessum gögnum án þess það bitni á gagnaleynd [5]. Almennur aðgangur er í gegnum <http://www.adrreports.eu/>.

Nafnlausar tilfellarannsóknir eða rannsóknir á röð nafnlausra tilvika eru einnig stundum birtar í vísindaritum af heilbrigðisstarfsfólki.

¹ Í upplýsingum um lyf koma fram heiti lyfsins, samantekt á eiginleikum þess, fylgiseðill sjúklings og miði á pakkningu.

9. Frekari upplýsingar

Upplýsingar um mælingar og ferli við lyfjagát í ESB má finna í GVP-leiðbeiningunum um vönduð vinnubrögð við lyfjagát [6] sér í lagi GVP Module VI „Management and reporting of adverse reactions to medicinal products“ og GVP Module IX „Signal Management“.

10. Heimildir

[1] 1. grein í tilskipun 2001/83/EB frá Evrópuþinginu og ráðinu frá 6. nóvember 2001 um reglur bandalagsins um lyf sem ætluð eru mönnum. Stjórnartíðindi Evrópusambandsins OJ L 311, 28.11.2001, bls. 67. Aðgengileg á: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

[2] Uppsala Monitoring Centre (UMC), samstarfsmiðstöð WHO fyrir alþjóðlegt lyfjaeftirlit. Orðasafn fyrir lyfjagát. Aðgengilegt á <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] CIOMS Working Group VIII. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Genf: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2010.

[4] Lyfjastofnun Evrópu. EudraVigilance. Aðgengilegt á http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] Lyfjastofnun Evrópu, Access to EudraVigilance data. Aðgengilegt á http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] Vönduð vinnubrögð við lyfjagát. Aðgengilegt á http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp