



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 30 januari 2017

Inspektioner, säkerhetsövervakning av humanläkemedel och kommittéer för säkerhetsövervakning
EMA/749446/2016 Revision 1*

Vägledning om tolkning av spontana fallrapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar

Överenskommelse av gruppen för säkerhetsövervakningsfrågor (Pharmacovigilance Business Team)	November 2016
Antagande av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel	Den 12 januari 2017
Inlämnad för information till EU:s tillsynsgrupp för säkerhetsövervakning av läkemedel (EU Pharmacovigilance Oversight Group)	Den 30 januari 2017

**Obs! Uppdatering av den befintliga vägledningen om tolkning av biverkningsdata som ingår i portalen adrreports.eu (dvs. allmänhetens tillgång till EudraVigilance-data) sker efter att den förbättrade webbplatsen görs tillgänglig i slutet av 2017.*



1. Inledning

I detta dokument ges vägledning om hur man tolkar information om spontant rapporterade fall av misstänkta läkemedelsbiverkningar. Dessutom ges en översikt över aktuella system för säkerhetsövervakning som har installerats för att övervaka läkemedlens säkerhet.

2. Definition av biverkning

En läkemedelsbiverkning är en skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel [1]. Vanligtvis kallar man detta en "biverkning" eller "oönskad effekt", medan en oönskad händelse kan men inte behöver ha orsakats av läkemedlet.

3. Centrala överväganden

- Rapporteringen av fall av misstänkta biverkningar som ses hos enskilda patienter är ett förfarande som ligger till grund för all säkerhetsövervakning.
- Spontan rapportering är en viktig mekanism som används av hälso- och sjukvårdspersonal och konsumenter för att meddela misstänkta biverkningar till läkemedelsmyndigheter eller läkemedelsföretag. Dessa rapporter kan signalera potentiella säkerhetsaspekter, men är på egen hand sällan tillräckliga för att bekräfta att en viss oönskad effekt hos en patient har orsakats av ett visst läkemedel.
- Att en misstänkt biverkning har rapporterats måste inte innebära att läkemedlet har orsakat den observerade effekten, eftersom den också kan ha orsakats av den behandlade sjukdomen, en ny sjukdom som patienten har utvecklat, eller ett annat läkemedel som patienten tar.
- En enstaka fallrapport ska ses som en enda bit i ett pussel, där det oftast krävs ytterligare data för att få en helhetsbild. I dessa bitar ingår t.ex. data från globala spontana fallrapporter, kliniska prövningar och epidemiologiska studier. Orsaksbedömning och tolkning av fallrapporter genomförs därför inom ramen för alla tillgängliga relevanta data.
- Antalet rapporter om en misstänkt biverkning är inte i sig tillräckligt för att kunna bedöma sannolikheten för att reaktionen har orsakats av ett visst läkemedel. Andra faktorer behöver även beaktas, såsom bakgrundsincidensen av den misstänkta biverkningen, omfattningen av och användningsvillkoren för läkemedlets användning, typen av reaktion liksom allmänhetens medvetenhet. Denna information ska övervägas vid tolkningen av antalet fallrapporter för att undvika vilseledande slutsatser om läkemedlens säkerhetsprofiler.

4. Övervakning av läkemedelssäkerheten

Inga läkemedel eller vacciner är helt fria från risker. Alla läkemedel godkänns på grundval av att den troliga nyttan överväger den potentiella skadan. För att dra denna slutsats i ett godkännande för försäljning, bedömer man data från kliniska prövningar som utförts under utvecklingen av ett läkemedel. Sällsynta biverkningar eller biverkningar som inträffar efter en lång tid kan dock bli uppenbara när väl produkten används i en bredare population. Dessutom kan nyttan och riskerna med ett läkemedel som används inom den rutinmässiga hälso- och sjukvården, där patienterna kan ha fler än en sjukdom eller behandling, vanligtvis inte studeras före godkännandet.

Därför är det nödvändigt att kontinuerligt övervaka ett läkemedels användning i den bredare populationen efter att det introducerats på marknaden. Utvärderingen av ett läkemedels nyttariskförhållande kan ändras över tiden i takt med den ökade kunskap som vinnns genom dess allmänna användning och tillgången till nya behandlingsalternativ.

Övervakningen av läkemedels säkerhet kallas säkerhetsövervakning, eller farmakovigilans, vilket Världshälsoorganisationen (WHO) har definierat som den vetenskap och verksamhet som omfattar upptäckt, bedömning, förståelse och förebyggande av biverkningar eller andra läkemedelsrelaterade problem [2].

5. Rapportering av misstänkta biverkningar

Rapporteringen av fall av misstänkta biverkningar som ses hos enskilda patienter är ett förfarande som ligger till grund för all säkerhetsövervakning. Denna spontana rapportering utlöses när hälso- och sjukvårdspersonal eller en patient misstänker att de tecken och symtom som de har sett kan ha orsakats av ett läkemedel. Behöriga myndigheter i medlemsstaterna uppmanar hälso- och sjukvårdspersonalen att rapportera sina misstankar och iakttagelser om läkemedel med hjälp av nationella rapporteringssystem.

Genom informationen i bipacksedlarna uppmanas också patienterna att tala med sin hälso- och sjukvårdspersonal om alla biverkningar de upplever i samband med sin behandling. Vidare utgör lagstiftningen om säkerhetsövervakning från 2010 grunden till rapporteringssystemen för patienter, vårdare och konsumenter inom hela EU. Patientrapporteringen av misstänkta biverkningar förbättrar säkerhetsövervakningen av läkemedel och ger användbar information om hur patienternas liv påverkas. Dessa rapporter är också en värdefull källa till påvisandet av potentiella säkerhetssignaler.

De införda nationella rapporteringssystemen säkerställer att de rapporterade fallen framförs till den behörig myndigheten och innehavaren av godkännande för försäljning (dvs. företaget som marknadsför läkemedlet) från där fallen överförs till EudraVigilance.

Viktigast är den spontana rapporteringen av **allvarliga** eller **tidigare okända** misstänkta biverkningar. En biverkning anses vara allvarlig om den

- är livshotande eller har dödlig utgång,
- kräver sluten vård inom sjukvården eller förlängd befintlig sjukhusvård,
- leder till ihållande eller avsevärd funktionsnedsättning/invaliditet, eller
- är en medfödd anomali/missbildning.

Dessutom finns det andra viktiga medicinska händelser som kanske inte är direkt livshotande eller leder till dödsfall eller sjukhusvård, men som skulle kunna utgöra en fara för patienten eller kräva sjukvårdsinsatser (behandling) för att förhindra en av de andra effekterna här ovan. Exempel på sådana händelser är allergisk bronkospasm (ett allvarligt problem med andningen) som måste

behandlas på en akutmottagning eller i hemmet, samt anfall/kramper och svåra bloddykrasier (blodsjukdomar) som inte leder till sjukhusvård. Viktiga medicinska händelser betraktas också som allvarliga misstänkta biverkningar.

Spontan rapportering för nyligen marknadsförda läkemedel prioriteras även, särskilt med tanke på den begränsade erfarenhet man har av sådana läkemedel.

6. Källor och bedömning av säkerhetssignaler

Ny information om en möjlig risk kallas för en signal [3]. Signaler för tidigare okända biverkningar eller förändringar av svårighetsgraden, kännetecknen eller frekvensen av kända reaktioner kan uppstå från olika datakällor, inbegripet spontana rapporter, kliniska prövningar och epidemiologiska studier (bland annat registerstudier). Efter att en signal har identifierats måste undersökningar genomföras för att tillbakavisa eller bekräfta och storleksbestämna risken. Vid dessa undersökningar överväger man sannolikheten för att läkemedlet har orsakat eller bidragit till effekten, försöker fastställa riskfaktorer och uppskatta händelsens frekvens. Vid bedömningen av signaler beaktas möjliga fel i läkemedlets användning eller tillverkningsfel.

7. Möjliga regleringsåtgärder efter bedömningen

Efter bedömningen av en säkerhetssignal fattar de behöriga myndigheterna ett beslut om den lämpligaste regleringsåtgärden. I beslutet kan det ingå

- en begäran om en eller fler ytterligare studie(r) från innehavaren av godkännande för försäljning för att erhålla fler belägg,
- en ändring i produktinformationen¹ för att främja en säker användning av produkten, t.ex. genom tillägg av varningar om tecken och symtom för hälso- och sjukvårdspersonal och patienter, ändring av dosrekommendationerna eller tillägg av nya restriktioner för läkemedlets användning till en viss patientpopulation,
- tillfälligt upphävande av ett läkemedels marknadsföring under tiden som undersökningarna pågår,
- återkallande av godkännandet för försäljning av läkemedlet,
- inget nuvarande behov av ytterligare utvärdering eller åtgärd (säkerhetsbristen följs upp av rutinmässig säkerhetsövervakning).

Information om regleringsåtgärden förmedlas till hälso- och sjukvårdspersonalen, patienter och allmänheten med etablerade kontaktvägar och tidsramar, efter hur brådskande ärendet är. De etablerade kontaktvägarna omfattar publikationer på webbplatser, information till patientorganisationer och hälso- och sjukvårdspersonalens organisationer och till medierna, samt direktadresserad information till hälso- och sjukvårdspersonal.

8. Allmänhetens tillgång till fallrapporter

Rapporteringsystemen på nationell nivå och på EU-nivå uppfyller dataskyddslagstiftningen, varför de nationella behöriga myndigheterna och EudraVigilance anonymiserar uppgifterna i databaserna på lämpligt sätt och inte gör dem fullt åtkomliga för allmänheten. EudraVigilance [4] är en databas som sköts av Europeiska läkemedelsmyndigheten i samarbete med de nationella behöriga myndigheterna i

¹ Produktinformationen består av läkemedlets namn, produktresumén, bipacksedeln för patienterna och etiketten på förpackningen.

EU, i vilken misstänkta biverkningar som rapporteras inom EU liksom rapporter som lämnas in av innehavarna av godkännande för försäljning utanför EU sammanförs i enlighet med EU:s lagstiftning. En åtkomstpolic för EudraVigilance tillämpas för allmänhetens tillgång till dessa data utan att skyddet av personuppgifter äventyras [5]. Allmänhetens tillgång sker genom <http://www.adrreports.eu/>.

Hälso- och sjukvårdspersonal publicerar även ibland anonymiserade fallrapporter eller en rapport om en rad anonymiserade observerade fall i den vetenskapliga litteraturen.

9. Mer information

Närmare information om åtgärderna och förfarandena till säkerhetsövervakning av läkemedel i EU finns i vägledningarna till god praxis för säkerhetsövervakning av läkemedel (GVP, Good Pharmacovigilance Practices) (GVP)[6], i synnerhet GVP modul VI "Management and reporting of adverse reactions to medicinal products" och GVP-modul IX "Signal Management".

10. Referensdokument

[1] Artikel 1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel: Europeiska gemenskapernas officiella tidning; EGT L 311, 28.11.2001, s. 67. Finns under:

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), the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Glossary of terms used in pharmacovigilance. Finns under <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

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

[4] Europeiska läkemedelsmyndigheten. EudraVigilance. Finns under:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] Europeiska läkemedelsmyndigheten, Tillträde till EudraVigilance-data. Finns under:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] God praxis för säkerhetsövervakning av läkemedel. Finns under:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp