

Hva skjer med en bivirkningsmelding hos European Medicines Agency?

Kristian Svendsen
Sykehusapoteket i Tromsø
E-post: kristian.svendsen@uit.no

SAMMENDRAG

Denne artikkelen ser på flyten for en bivirkningsmelding etter innsending fra melder i Norge og videre til Europa. Videre ser artikkelen på hvordan bivirkningsmeldinger kan bidra til sikrere legemiddelbruk.

Bivirkningsmeldinger blir overført fra Statens legemiddelverk til European Medicines Agency (EMA). Der inngår meldingene i en monitoreringsprosess der signaler på nye bivirkninger identifiseres, bekreftes og evalueres. Utfallet kan være endring i produktinformasjonen (SPC) eller en videre evaluering av nytte-risikoprofilen til legemiddelet.

I 2013 ble omtrent 2500 signaler identifisert hos EMA og av disse var det rundt 20 som førte til en endring i SPC. To eksempler der bivirkningsmeldinger har bidratt til en endring er bromhexin (Bisolvon®) og risikoen for alvorlige hudbivirkninger og aripiprazol (Abilify®) og risikoen for aggresjon og hyperprolaktinemi.

HOVEDBUDSKAP

Norske bivirkningsmeldinger er inkludert i den europeiske bivirkningsdatabasen EudraVigilance (EV).

EV brukes aktivt og bivirkningsmeldinger bidrar hele tiden til at nye bivirkninger oppdages og bidrar til endringer i bruken av legemidlene.

Farmasøyter bør melde mistenkte bivirkninger, spesielt på nye legemidler, men også generelt.

BAKGRUNN

Verdens helseorganisasjon (WHO) definerte i 1972 en legemiddelbivirkning som «a reaction that is noxious, unintended and occurs at doses normally used in man» (1). I 2012 ble definisjonen på en bivirkning utvidet av EU-kommisjonen til å også inkludere hendelser som skyldes ulike typer feilbruk slik som overdoser, bruk utenfor godkjent indikasjon og misbruk, samt hendelser som skjer i sammenheng med feil i administrering av et legemiddel (2). Bivirkninger er et betydelig helseproblem, og i Storbritannia er det rapportert at omtrent 5 prosent av alle sykehusinnleggelse direkte skyldes bivirkninger (3). Statens legemiddelverk oppfordrer helsepersonell til å melde inn mistenkte, ukjente bivirkninger samt alvorlige bivirkninger som har ført til død, sykehusinnleggelse eller varige men (4). I tillegg kan også pasienter selv melde inn bivirkninger de har fått, dette ble innført i 2010 (5). En utfordring med spontanrapporteringssystemet er at kun en liten andel av alle bivirkninger som pasienter får blir meldt. I Norge ble det i 2013 meldt inn 2930 bivirkningsrapporter (6), mens 3,5 millioner nordmenn fikk utlevert minst ett legemiddel på resept fra apotek i samme periode (7).

Nytt fra 2012 er også en felleseuropeisk legemiddelliste over legemidler under ekstra overvåkning der man ønsker inn rapporter på (8). Denne listen kan man finne hos Legemiddelverket samt at man på pakninger og i pakningsvedlegg/felleskatalogtekst kan se etter en svart trekant (figur 1) som indikerer at legemiddelet er på denne listen.

For å melde en bivirkning må det minimum finnes en pasient, et mistenkt legemiddel og en bivirkning (4). Da kan man fylle ut et skjema (9) og sende det inn til et regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS). I tillegg til minimumsinformasjonen er det nyttig å gi så mye informasjon som mulig. Eksempler på informasjon som er viktig og nyttig er om pasientens øvrige legemiddelbruk, sykdommer og utfallet av bivirkningen; ble pasienten bedre, er det noen varige men og førte bivirkningen til en sykehusinnleggelse. Generelt er det slik at jo mer informasjon, jo enklere er det å vurdere om sammenhengen mellom legemiddelet og reaksjonen/bivirk-

ningen er reell. Husk også at det er *mistenkte* bivirkninger som kan meldes. Det betyr at man ikke trenger å være sikker på at det faktisk er en bivirkning før det meldes (4).

Etter at du har sendt inn en melding vil du etter en uke eller to få en tilbakemelding fra RELIS. I denne tilbakemeldingen er årsaksammenheng utredet og du får ofte vite noe om hvor godt kjent dette er fra før. Før du putter brevet fra RELIS i en skuff og går videre, er det kanskje verdt å tenke på om dette er slutten for bivirkningsmeldingen din? Hva skjer videre i systemet? Er et system der bare en liten andel av bivirkninger blir rapportert, brukbart til noe som helst? I denne artikkelen beskrives den videre flyten av en bivirkningsmelding etter innsending fra helsepersonell og pasienter i Norge og hva disse meldingene kan bidra med i arbeidet for tryggere legemiddelbruk i Europa.

FLYTEN AV BIVIRKNINGSMELDINGER I NORGE OG VIDERE UT I VERDEN

I figur 2 er det tre primære meldere: Forskriver (lege), farmasøyt / annet helsepersonell og pasient. Helsepersonell kan melde bivirkninger direkte til myndighetene gjennom RELIS og for pasienter gjennom nettportalen Altinn. Forskriver og pasient kan også melde til legemiddelselskapet som produserer det aktuelle legemiddelet. Selskapet er da pliktig å melde dette videre til myndighetene innen 15 dager hvis bivirkningen er alvorlig (10).

Hvis meldingen kommer til RELIS, blir rapporten årsaksvurdert og melder får et svar. Uansett om årsaken til bivirkningen blir vurdert til å være knyttet til legemiddelet eller ikke, blir rapporten sendt videre til Statens legemiddelverk. Rapportene går deretter direkte videre til EMA og den felleseuropeiske databasen EudraVigilance (EV) samt til WHO's database Vigibase (11). I denne artikkelen er fokuset på hva som skjer hos EMA, men liknende arbeid gjøres av både nasjonale myndigheter, av selskapene selv og hos WHO.

HVA SKJER MED RAPPORTEN NÅR DEN KOMMER TIL EMA?

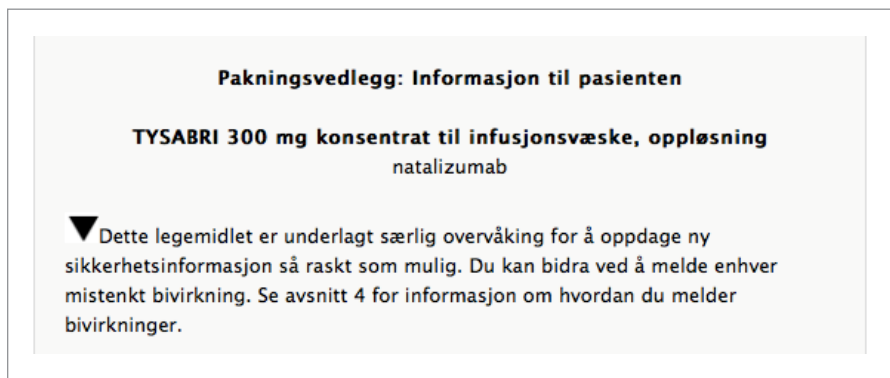
EudraVigilance ble opprettet i 2001 og inneholder meldinger for alvorlige bivirkninger

som har skjedd i Europa. I tillegg blir alle alvorlige bivirkninger på legemidler som er på markedet i Europa sendt til EV selv om bivirkningene er rapportert utenfor Europa. Det betyr at det er et høyt antall rapporter også fra andre land (12). I tillegg til meldinger klassifisert som alvorlige, inneholder også EV en del ikke-alvorlige bivirkningsmeldinger. Disse har det ikke tidligere vært obligatorisk å sende til EV, men etter hvert vil også alle disse bli sendt videre.

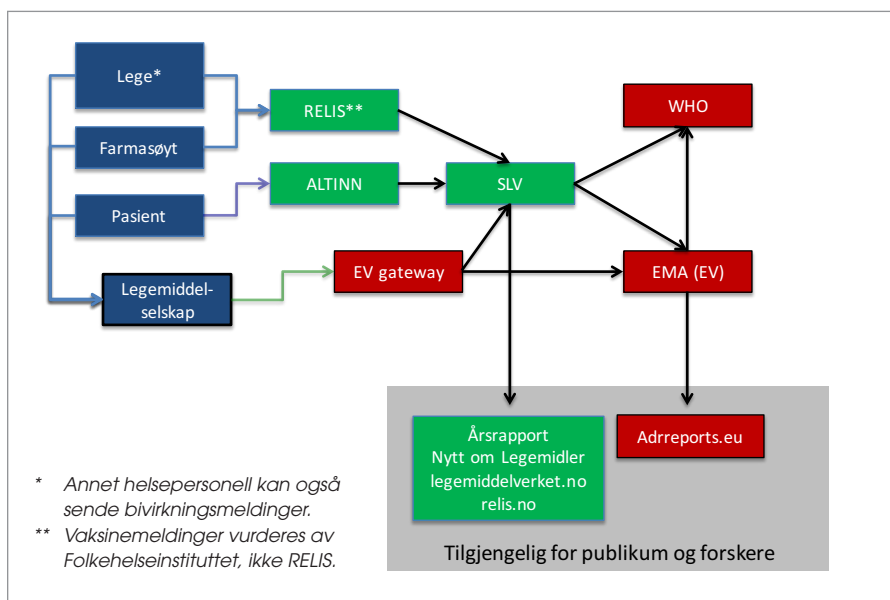
Når en melding mottas kan den ikke brukes helt uten videre, og i de mottatte meldingene blir blant annet de rapporterte legemidlene kodet om til substanser, slik at både feilstavinger og synonymer kodes til korrekt substans. Dessuten må selve bivirkningen som er rapportert bli kodet i henhold til en ordbok kalt Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA. I dette systemet er det et hierarki slik at ulike svært spesifikke begrep og synonymer blir kodet til selve diagnosen og også ulike nivåer av klassediagnoser. Et eksempel er hendelsen «Atrial fibrillation with rapid ventricular response» som er svært spesifikk og som i MedDRA ligger under diagnosen «Atrial Fibrillation». Denne diagnosen er under klassediagnosene «Supraventricular arrhythmias» og deretter «Cardiac arrhythmias» og endelig systemorganklasse Cardiac disorders (13). Man har derfor muligheten til å se på om et legemiddel forårsaker en bivirkning på ulike nivåer.

Etter at meldingen er mottatt hos EMA, kodet om og vasket, kan den videre gangen deles i to, en for sentralt godkjente legemidler (CAP) og en for nasjonalt godkjente legemidler (NAP). Sentralt godkjente legemidler er legemidler som er sentralt godkjent av EU, og dette inkluderer de aller fleste nye substanser og alle biologiske legemidler og kreftlegemidler. Norge må følge EU-kommisjonens beslutning innen 30 dager når CAP-legemidler har fått markedsføringstillatelse i Europa (14). For CAP-legemidler har EMA en mer aktiv rolle enn for NAP-legemidler som er godkjent av nasjonale myndigheter. NAP-legemidler er ofte eldre produkter siden slik som warfarin og kodein-paracetamol-preparater, dette er også ofte legemidler som ikke er på markedet i alle land i Europa. Norge har gjennom EØS-avtalen fått tilgang til å være med i alle EMAs komiteer og har de samme fordeler og forpliktelser som resten av EU-landene på legemiddelovervåkingsfronten (15). Norge har en representant fra Statens legemiddelverk i komiteen for legemiddelsikkerhet (PRAC) og vi hadde også inntil nylig Kirsten Myhr som vararepresentant for helsepersonell i Europa (16).

For et CAP-legemiddel vil prosessen bli beskrevet i detalj og man kan se flyten i figur 3. For hvert legemiddel blir det annenhver uke produsert en rapport, en «electronic reaction monitoring report» eller eRMR. Denne rapporten inneholder



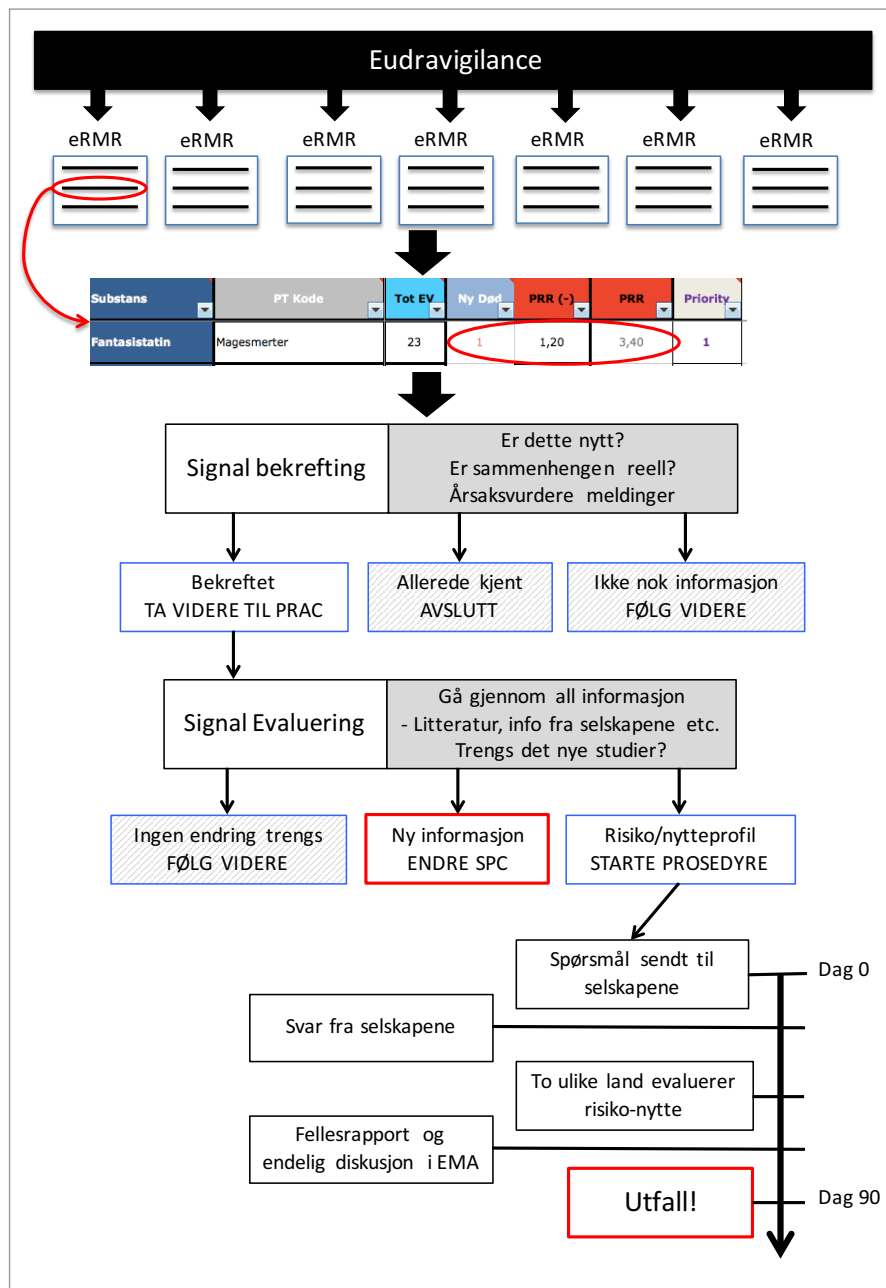
Figur 1. Pakningsvedlegg for natalizumab (Tysabri®). Svart trekant og forklaring på hva det betyr.



Figur 2. Forenklet flyt av bivirkningsmeldinger fra melder av en bivirkning (blå) til Statens legemiddelverk (SLV) (Grønn) og internasjonalt (Rød). Vaksinemeldinger er ikke inkludert.

informasjon om hver eneste bivirkning. Det er ulike typer informasjon, antall meldinger er viktige, både nye og totalt, samt antall alvorlige og antall dødelige bivirkninger, og antall bivirkninger hos barn. Det er også informasjon om bivirkningen allerede er kjent og listet i SPC. Deretter er det et disproporsjonalitetsmål (PRR) som sier noe om hvor mye oftere hver bivirkning opptrer for dette spesifikke legemiddelet sammenliknet med for alle legemidler. Dette målet er dermed avhengig av antallet meldinger i databasen, både på nye og gamle legemidler. All informasjon blir deretter automatisk prioritert, slik at for eksempel en bivirkning med dødelig utgang blir prioritert før en ny rapport for en ikke-alvorlig bivirkning (17). Hvis en ser noe, altså et signal om noe nytt, og har validert at det er virkelig, går man videre fra signaldeteksjon til signalevaluering (18).

Når man evaluerer et signal, må all tilgjengelig informasjon om legemiddelet gjennomgås. EMA ved PRAC vil be innehaverne av markedsføringstillatelser for legemiddelet om informasjon, og PRAC-rapportørene (to ulike land som utreder signalet) vil sjekke litteraturen for studier, både kliniske studier og observasjonsstudier som blir brukt i evalueringen. Her er det grovt sett tre mulige utfall. For det første kan EMA velge å ikke gjøre noe, men fortsette å monitorere, de kan da også eventuelt be selskapet om å gjøre nye studier eller samle data som trengs. For det andre kan EMA bestemme seg for at produktinformasjonen (SPCen) må oppdateres med det bekreftede signalet, dette gjøres når bivirkningen ikke er kritisk nok til at det vil påvirke nytte-risikoprofilen til legemiddelet. Den tredje muligheten er at man går videre og formelt vurderer nytte og risiko på nytt.



Figur 3. Hvordan et signal oppstår og behandles for et sentralt godkjent legemiddel (CAP) hos EMA. Flyten går fra EudraVigilance til den elektroniske «reaction monitoring report» (eRMR) og videre gjennom bekrefting, evaluering og en eventuell risiko-nytteprosedyre.

Dette gjøres gjennom en prosedyre som tar 90 dager fra start til slutt og der to PRAC-rapportører vurderer all dokumentasjon knyttet til både nytte og risiko. Utfallet av prosedyren kan være at nytte-risikoprofilen er negativ og at legemiddelet blir trukket tilbake, eller så kan nytte-risikoprofilen fortsatt være positiv, men kun for bestemte subpopulasjoner eller indikasjoner. Til slutt kan det være at nytte-risikoprofilen ikke er endret, men dette er uvanlig når man først har kommet så langt. For et NAP-legemiddel starter prosessen lokalt hos en nasjonal legemiddelmyndighet, men enten før signalevaluering eller ved behov for

en total nytte-risikovurdering kan signalet tas opp hos EMA og det kan da føres videre som for et CAP-legemiddel.

TO PRAKTISKE EKSEMPLER PÅ BRUKEN AV BIVIRKNINGSMELDINGER HOS EMA

Hva er så resultatet av det beskrevne systemet? Kan bivirkningsmeldinger føre til endringer i SPC og i indikasjon? Nedenfor vises et par praktiske eksempler fra sikkerhetsgjennomgang hos EMA.

Det første eksempelet er en nytte-risikovurdering knyttet til bromheksin (Bisolvon®). I 2014 dukket det opp et sikkerhetsspørsmål

for bromheksin sammen med ambroxol, som er bromheksins aktive metabolitt, der det ble sett at disse stoffene muligens kan føre til alvorlige hudbivirkninger (SCAR). SCAR omfatter blant annet Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Både TEN og SJS er svært sjeldne reaksjoner, men de kan være livstruende og skyldes ofte legemiddelbruk. I gjennomgangen fra EMA (18) ser man at det i kliniske studier var totalt 1100 pasienter som hadde fått bromheksin og blant disse pasientene var det var ingen tilfeller av SCAR. Legemiddelet er blitt brukt av millioner av pasienter opp gjennom årene, og når man gikk inn i bivirkningsmeldingene fant man hundrevis av meldinger på SCAR der bromheksin eller ambroxol var mistenkt legemiddel. EMA gjennomgikk deretter disse rapportene og for mange rapporter kunne man ikke se at det var en mulig sammenheng mellom legemiddelet og bivirkningen. Likevel var det over 40 rapporter der det var en mulig sammenheng, og disse meldingene ble lagt til grunn sammen med tre kasuser fra litteraturen for å tilføre SCAR som en sjelden bivirkning i produktinformasjonen, og legemiddelelene vil nå rutinemessig gjennomgås med hensyn til sikkerhet hvert tredje år (19).

Fra signalet ble oppdaget tok det noen måneder før EMA startet en formell prosedyre, dette fordi et medlemsland må be om denne gjennomgangen/prosedyren før man starter. Dette ble gjort i april 2014. Prosessen tok så åtte måneder totalt, selskapene som produserer bromheksin- og ambroxol-produkter fikk to ganger spørsmål fra EMA som ble besvart (20) før man i januar 2015 fullførte gjennomgangen. I mars ble endelig godkjenning av endringene gjort og SPC i Norge vil oppdateres ganske snart.

Ofta vil bivirkningsmeldinger gi et signal som ikke fører til en full nytte-risikovurdering, men som fører til en endring i SPC likevel. Disse endringene publiseres månedlig, og man kan også følge signaler der man ikke har tatt en avgjørelse ennå. Det andre eksempelet er for nettopp denne type utfall. Legemiddelet er aripiprazol (Abilify®), og her er det to ulike signaler som har ført til endringer i SPC, et signal som ble behandlet i februar 2015 og et som ble behandlet i mars 2015. I februar (21) var det et signal om hyperprolaktinemi og i mars (22) var det et signal om aggresjon som ble behandlet. For begge signalene ble det bestemt at selskap med markedsføringstillatelse innen to måneder må søke om å forandre SPCen til å inkludere disse bivirkningene.

EudraVigilance mottok i 2013 over 700 000 bivirkningsmeldinger, eller omtrent 1,5 bivirkningsmelding hvert minutt. EV inneholder nå omtrent 4,5 million meldinger totalt. I 2013 ble det produsert nesten 20 000 signalrapporter (eRMR) fra EV som ble brukt til å finne signaler. Det ble identifisert 2449 signaler i 2013 og av disse ble 100 signaler

bekreftet og behandlet. Av disse 100 signalene førte det for 21 signaler til en endring i SPC for legemiddelet (12). Et betydelig antall av disse signalene oppstår fra spontanrapporterte bivirkningsmeldinger, mens resten kommer fra studier, både kliniske og epidemiologiske og fra rapporterte kasuser i litteraturen.

Hvis man ønsker å lære mer om hvordan systemet fungerer, er det mye tilgjengelig på nett. EMA har sine interne arbeidsinstruksjoner for bivirkningsarbeid tilgjengelig på nett og retningslinjene for Good Pharmacovigilance Practice (GVP) er nyttig å se på (23). I tillegg er møtereferater og evalueringsrapporter for nytte-risikovurderinger tilgjengelige sammen med pressemeldinger som gir kortfattet informasjon om endringer av SPC og andre utfall.

KONKLUSJON

Selv om det de siste årene er startet flere ulike prosjekter for aktiv bivirkningsovervåking fra journaldata, slik som Sentinel i USA og EU-ADR i Europa (24), ser vi i årsrapporten til EMA (12) at spontanrapporterte bivirkningsmeldinger fortsatt er hjørnesteinen i legemiddelovervåkingen. Antallet meldinger gir en enorm mengde informasjon og statistisk styrke til å kunne generere signaler for ukjente bivirkninger. For at systemet skal kunne fungere er man avhengig av at helsepersonell inkludert armasyter melder om mistenkte bivirkninger. Dette er ikke veldig tidskrevende, og krever bare at man mistenker at det er en bivirkning. For nyere legemidler og andre legemidler med en svart trekant bør man melde alle bivirkninger, for eldre legemidler bør i hvert fall alvorlige og ukjente bivirkninger meldes. En bivirkning anses som kjent dersom den er angitt i SPC-teksten. Det er uansett mye bedre å melde bivirkninger én gang for mye enn én gang for lite.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har tidligere vært ansatt hos European Medicines Agency (EMA). Han påpeker at all tekst er hans personlige mening og kan ikke knyttes til EMA på noen måte.

REFERANSER

1. World Health Organization. Technical Report Series No. 498. 1972. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40968/1/WHO_TRS_498.pdf (søkedato 16.09.2015).
2. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I. 2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf (søkedato 16.09.2015)
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004; 329: 15–9.
4. Statens legemiddelverk. Bivirkningsmelding for helsepersonell. 2015 http://legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/helsepersonellmelding/Sider/default.aspx (søkedato 05.05.2015).
5. Seksjon for legemiddelovervåking ved Statens

legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2010. 2011. www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/aarsrapport_bivirkninger/Documents/rsrapport_bivirkninger_2010.pdf (søkedato 16.09.2015).

6. Seksjon for legemiddelovervåking ved Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2013. 2013. www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-for-2013---hva-kan-vi-laere/NO/Bivirkningsrapport_2013.pdf (søkedato 16.09.2015).
7. Berg C, Karlstad Ø, Milada M et al. Legemiddelstatistikk 2014:2 Reseptregisteret 2009–2013. 2014. www.fhi.no/dokumenter/7e3ca9fffe.pdf (søkedato 16.09.2015).
8. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X – Additional Monitoring. 2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142282.pdf (søkedato 16.09.2015).
9. Statens legemiddelverk. Meldeskjema for helsepersonell. www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/helsepersonellmelding/Sider/Meldeskjema-for-helsepersonell.aspx (søkedato 16.09.2015).
10. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal. 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf (søkedato 16.09.2015).
11. WHO Uppsala Monitoring Centre. www.who-umc.org (søkedato 16.09.2015).
12. European Medicines Agency. 2013 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. 2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/04/WC500165780.pdf (søkedato 16.09.2015).
13. MSSO. MedDRA Hierarchy. www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy
14. Statens legemiddelverk. Prosedyre for godkjenning av legemidler. www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/Slik_godkjennes_legemidler/Sider/Prosedyre-for-godkjenning-av-legemidler.aspx (søkedato 13.09.2015).
15. EEA Agreement. Annex II. 1994. [www.efta.int/media/documents/legal-texts/eea/the-eea-agreement/Annexes to the Agreement/annex2b.pdf](http://www.efta.int/media/documents/legal-texts/eea/the-eea-agreement/Annexes%20to%20the%20Agreement/annex2b.pdf) (søkedato 16.09.2015).
16. European Medicines Agency. PRAC members. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/PRAC/people_listing_000112.jsp&mid=WC0b01ac058058f328#RHP (søkedato 06.05.2015).
17. European Medicines Agency. WIN: Screening electronic reaction monitoring reports (eRMR) for new signals. 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_Instruction_/WIN/2012/09/WC500132805.pdf (søkedato 16.09.2015).
18. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management. 2012 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf (søkedato 16.09.2015).
19. European Medicines Agency. Assessment report INN : ambroxol and bromhexine. 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ambroxol_and_bromhexine_31/Position_provided_by_CMDh/WC500184106.pdf (søkedato 16.09.2015).
20. European Medicines Agency. Timetable for the

procedure: Ambroxol and bromhexine-containing medicinal products. 2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ambroxol_and_bromhexine_31/Procedure_started/WC500165231.pdf (søkedato 16.09.2015).

21. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 9–12 February 2015. 2015 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/03/WC500183738.pdf (søkedato 16.09.2015).
22. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 9–12 March 2015. 2015 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/03/WC500185158.pdf (søkedato 16.09.2015).
23. European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp (søkedato 06.05.2015).
24. Huang Y-L, Moon J, Segal JB. A Comparison of Active Adverse Event Surveillance Systems Worldwide. *Drug Saf* 2014; 37: 581–96.

Manuskriptet ble mottatt 7. mai 2015 og godkjent 17. november 2015.

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

What happens with an adverse drug reaction report when it reaches the European Medicines Agency?

This article looks at what happens in Europe to an adverse drug reaction (ADR) report has been submitted in Norway. It also looks at how ADR reports contribute to safer medicines.

ADR reports are being forwarded from the Norwegian Medicines Agency (NoMA) to the European Medicines Agency (EMA). At EMA the reports contribute in a monitoring process in which new signals of ADRs are detected, confirmed, evaluated and where possible outcomes of this process include a change of the label (SmPC) or a further evaluation of the benefit-risk balance of the drug.

In 2013 around 2500 signals were detected by EMA, out of these about 20 led to a change in the labelling. Two examples where ADR reports have contributed are bromhexine and the risk of serious cutaneous adverse reactions and aripiprazole and the risk of aggression and hyperprolactinaemia.