



PAHO Red de Farmacovigilancia

Proyecto de Evaluación de
Informes Periódicos de Seguridad

Revisión por pares

Gloria P. Giraldo. Health Canada



Disclosure

The opinions expressed in this presentation are those of the presenter and do not necessarily reflect those of the Government of Canada



Un poco de historia

- Actividades de la red de farmacovigilancia:
 - Documentos base
 - Informes periódicos de seguridad (IPS)
 - Plan de manejo de riesgos (PMR)
 - Identificación y evaluación de señales
 - Inspecciones
- Formatos de evaluación de IPS y PMR
- Entrenamiento:
 - PMR en Chile (Brasil también asistió)
 - IPS evaluación (Chile, Brasil, Canada: manos a la obra!)



Estudio piloto

- Cual documento? IPS o PMR? **IPS**
- Que países?
 - **Brasil y Chile**: Participación voluntaria
 - **Canada**: Coordinación y revisión (peer reviewer)
- Cual producto? **Herceptin® (trastuzumab)**: El mas reciente disponible (25 de Septiembre de 2014 a 24 de Marzo de 2015)



Las bases....

- Brasil y Chile separadamente solicitaron a Roche la autorización para compartir:
 - El IPS de **Herceptin® (trastuzumab)** con Canadá y entre los dos países evaluadores
 - Los **resultados de la evaluación** con los miembros de la red
- Canada preparó el formato de evaluación de IPS



Objetivos

- Evaluar la claridad y utilidad del formato de IPS
- Realizar la evaluación del IPS **Herceptin®**
(trastuzumab)
- Evaluar la posibilidad de continuar con las evaluaciones conjuntas de IPS, involucrando otros países



Proceso

- Diseño y evaluación del formato para evaluar el IPS
- Comunicación: vía e-mail / encuentro de Medellín / teleconferencia a través de Web-PAHO
- Canadá realizó una presentación para clarificar los puntos claves a evaluar en el IPS

Diapositivas siguientes:



Indicaciones

- Cáncer metastásico de mamas (vía intravenosa y subcutánea)
- Cáncer de mamas precoz (vía intravenosa y subcutánea)
- Cáncer gástrico avanzado (vía intravenosa)



Acciones tomadas por razones de seguridad

Acciones relacionadas al uso investigacional

- Consentimiento Informado, Protocolos:
 - El tiempo recomendado para uso de anticoncepción efectiva, a continuación de la última dosis de Herceptin fue cambiado de 6 a 7 meses
- Comité independiente de monitoreo de los datos: Recomendaciones relacionadas con otras drogas de investigación (Perjeta and BP)



Acciones tomadas por razones de seguridad

En la comercialización

- No fallas al aplicar u obtener una renovación de la autorización
- No retiro o suspensión de la autorización
- No suspensión del suministro
- No acciones tomadas en relación a la calidad
- No actividades del manejo de riesgo que incluyan restricciones en la distribución o necesiten estrategias de minimización del riesgo



Cambios en la Información de Seguridad de Referencia

Version 16.0 (September 2014)

- Dosis y administración: Cambio en las formulaciones IV and SC
- Advertencias y Precauciones: Período de receso farmacológico (Washout time period): cambiado de 27 semanas a 7 meses
- Uso en poblaciones especiales: al menos 7 meses fue cambiado por 7 meses
- Efectos no deseados (nueva información estudio MO22982): Herceptin IV/SC intercambio (se agregó información de seguridad)
- Propiedades farmacocinéticas



Cambios en la Información de Seguridad de Referencia

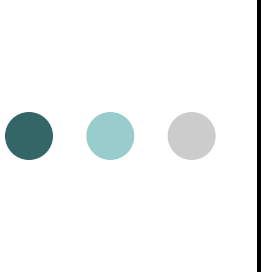
Version 17.0 (Febrero 2015)

- Sección 2.4 Advertencias y Precauciones: Para mejorar la trazabilidad y respaldar el monitoreo, se agregó el número de lote junto a la marca; producto claramente registrado o establecido en el archivo del paciente
- Efectos No Deseados: Inmunogenicidad, información actualizada
- Propiedades Farmacológicas y Efectos: Actualización del estudio BO22227



Poblaciones Especiales

- Edad mayor de 50 años es considerado a factor de riesgo para disfunción cardiaca con el uso de Herceptin
- Embarazo: Riesgo de oligohydramnios. Uso efectivo de contracepción durante tratamiento con Herceptin and por 7 meses después de haber terminado el tratamiento. Registro MoTHER



Uso no autorizado (off-label use)

- Herceptin IV en cáncer gástrico en combinación con oxaliplatin (no aprobado en muchos países), en lugar de la combinación con cisplatin

TAC: In previo PBRER, no riesgos de seguridad identificados



Riesgos

- Plan de Gestión (o manejo de riesgos) fue actualizado: Información clínica de estudios en desarrollo y recientemente finalizados

Tabla 26 del PBRER



Riesgos Identificados

- Disfunción cardiaca
- Reacciones relacionadas con la administración ARR
- Toxicidad hematológica
- Oligohidramnions
- Desórdenes pulmonares



Riesgos potenciales

- Infecciones
- Errores de la medicación (SC vs. IV)
- Inmunogenicidad/hipersensibilidad y anafilaxia de la formulación subcutánea de Herceptin
- Relativa tiempo corto de seguridad de Herceptin SC



Información perdida “Información no conocida”

- Tratamiento en pacientes masculinos
- Seguridad a largo plazo de la intensidad de la dosis absoluta mayor de la formulación sc
- Seguridad de la dosis de docetaxel de 75 mg/m² versus 100 mg/m²



Tabulaciones

Tabla #xx. Most common serious ADRs reported during current PBRER interval: Spontaneous, including health authority (worldwide) and literature

Primary System Organ Class	Serious			Serious + Non-serious	Interval: Most common serious ADRs (number) PT ≥ 5
	Interval	%	Cum.	Total	
Infections and infestations	145	12.0%	2207	2707	Abscess, folliculitis, pneumonia, sepsis
Neoplasms benign, malignant and unspecified	143	11.8%	2127	5957	
Blood and lymphatic system disorders	135	11.1%	1133	1497	
Immune system disorders	115	9.5%	1111	2832	
Endocrine disorders	96	7.9%	1564	2958	
Metabolism and nutrition disorders	95	7.8%	1487	2498	
Psychiatric disorders	82	6.8%	575	1068	
Nervous system disorders	78	6.4%	880	2257	
Other Adverse Reactions	323	27%	4341	10934	
Total Adverse Reactions	1212	100.0%	15425	32708	



Tabulaciones

Tabla xx. Most common serious ADRs reported during current PBRER interval: Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources, no incluyendo clinical trials

Primary System Organ Class	Serious			Serious + Non-serious	Interval: Most common serious ADRs (number) PT ≥ 10
	Interval	%	Cum.	Total	
General disorders and administration site conditions	290	21.6%	1706	16692	
Cardiac disorders	246	18.3%	1320	4508	
Blood and lymphatic system disorders	121	9.0%	542	2675	
Neoplasms benign, malignan and unspecified	107	8.0%	668	3445	
Investigations	101	7.5%	1104	6489	
Infections and infestations	100	7.4%	438	2607	
Other Adverse Reactions	378	28%	2259	37479	
Total Adverse Reactions	1343	100.0%	8037	73895	



Evaluación de Señales

Señales en marcha

- Disfunción cardiaca
- Incremento en el número de eventos adversos

Señales: pagina 148 y siguientes: 16.2
Apéndice 3



Evaluación de Señales

Señales re-abiertas de acuerdo a PRAC (EMA)

- Reacciones relacionadas a la administración
- Casos fatales, especialmente en pacientes hombres
- Falla del dispositivo (SID) (solo para USA)



Evaluación de Señales

Señales cerradas

- Purpura trombocitopenia inmune

Revisión de casos:

- Toxicidad hematológica
- Oligohidramnions
- Infecciones
- Errores de la medicación (SC vs. IV)
- Inmunogenicidad/hipersensibilidad y anafilaxia de la formulación subcutánea de Herceptin
- Relativa tiempo corto de seguridad de Herceptin SC



Estudios

- Estudios terminados
- Estudios en marcha

- Información de seguridad en la literatura publicada



Conclusión por el TAC

- La relación beneficio-riesgo sigue favoreciendo el tratamiento con Herceptin en las indicaciones aprobadas. En conclusión, sobre la base de la evaluación de toda la información nueva de beneficios y riesgos que se ha dispuesto durante el período de este informe, el perfil de riesgo-beneficio acumulado de Herceptin se considera positivo y sin cambios en todas las indicaciones aprobadas



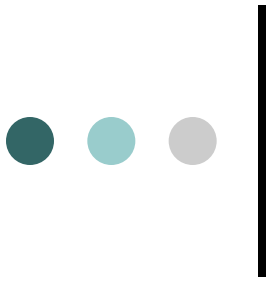
Conclusión por el Regulador

- De acuerdo con el TAC?
- Solicitar información adicional?



Resultados

- Chile y Brasil han finalizado la evaluación independiente de IPS Herceptin
- Canada ha revisado ambos reportes
- En general: minimal diferencias entre los reportes de ambos países. Algunas clarificaciones fueron necesarias
- Utilidad del instrumento? Como fue la experiencia de los evaluadores?



Continuación del trabajo



Evaluación de sofosbuvir

- Chile y Brasil han finalizado la evaluación independiente de IPS sofosbuvir para el período de reporte: 06/12/2015 a 05/06/2016
- Canada ha revisado ambos reportes
- Conclusiones y recomendaciones similares 😊



Evaluación de sofosbuvir

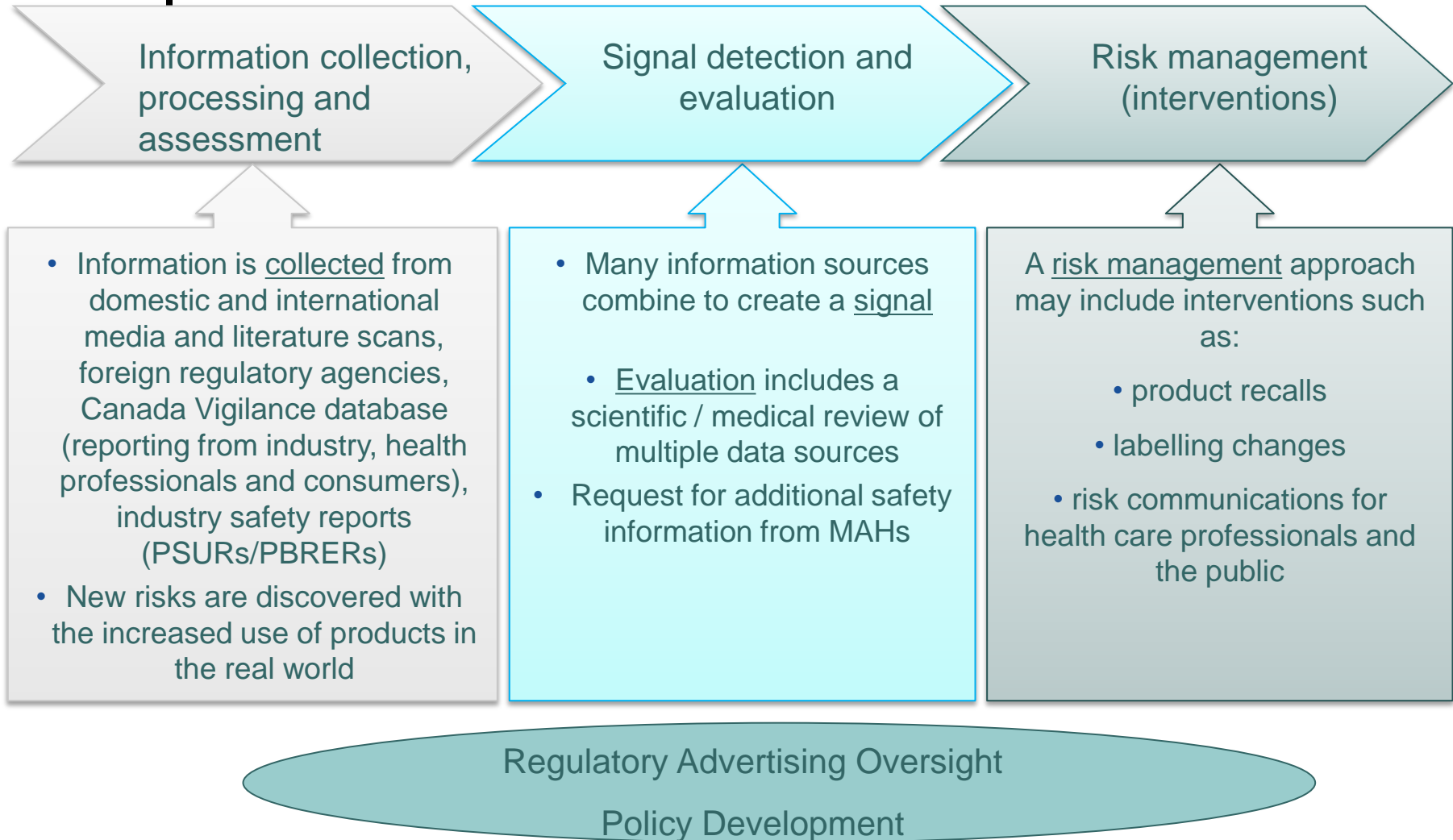
- Chile y Brasil han finalizado la evaluación independiente de IPS sofosbuvir para el período de reporte: 06/12/2015 a 05/06/2016
- Canada ha revisado ambos reportes
- En general: minimal diferencias entre los reportes de ambos países.



Evaluación de bevacizumab

- Cuba y Peru han finalizado la evaluación independiente de IPS bevacizumab para el período de reporte: 2014/02/26 a 2015/02/25
- Canada ha revisado ambos reportes
- En general: minimal diferencias entre los reportes de ambos países.

Que sigue?





El futuro....

- Realizar evaluaciones conjuntas de IPS, PMRs, identificación de señales, e inspecciones (en cuanto sea posible)
- Motivar la participación de otros países
- Canadá “Gloria” tiene la voluntad de continuar acompañando estos procesos



Meta Final

- Armonizar la evaluación de IPS, PMR, señales e inspecciones
- Compartir las responsabilidades
- Un modelo similar la EMA (European Medications Agency)?

● ● ● | Gracias

