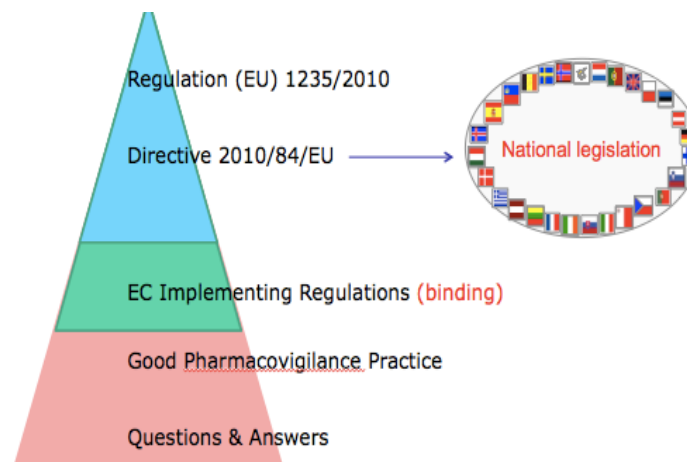


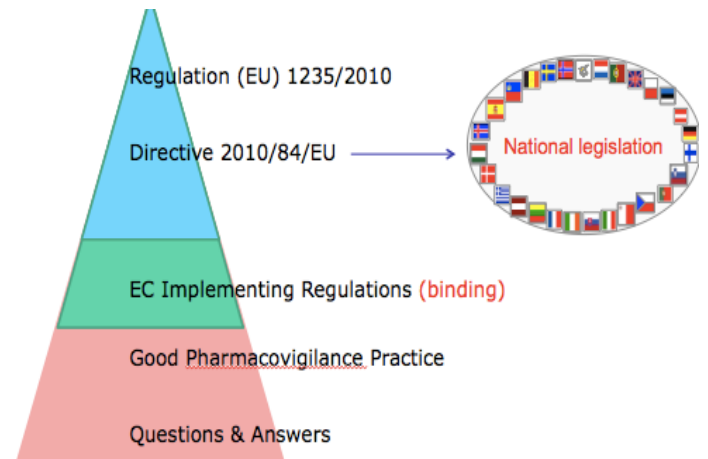
The new pharmacovigilance legislation

A national agency's views

Sabine Straus MD PhD
Medicines Evaluation Board
September 27, 2013



- Introduction
- Challenges for a NCA
- Some lessons learned
- Closing remarks



**Firstly,
public health activities**

**Secondly,
transparency and communication activities**

**Thirdly,
simplification and efficiency activities**

*agreed by EMA Management Board

What? - Scope of Changes

- **Strengthened coordination**
- **Authorisation requirements**
- **Risk Management Plans**
- **Post-Authorisation Studies**
- **Measure effectiveness of risk minimisation**
- **Adverse Drug Reactions reporting**
- **Signal detection**
- **Periodic Safety Update Reports**
- **Pharmacovigilance Risk Assessment Committee**
- **Decision-making legally binding –**
- **Transparency /communication**
- **Coordination of inspections**
- **Audits**
- **Better funding - Fees**

Actions taken at national level

- **Internal**
 - Steering group
 - Working groups
 - Review/update SOPs
 - Training
- **External**
 - Stakeholder meetings
 - Patient/HCP organisations meetings
- **Support**
 - dedicated website

werkzaamheid, risico's en kwaliteit van geneesmiddelen voor mens en dier. Ook beoordeelt het CBG de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen voor de mens.



OVER CBG

16 september
Discussiebijeenkomst over transparantiebeleid CBG op 11 oktober

13 september
Nascholingscursus Patiënten, pillen en praktijk: recente inzichten en richtlijnen

11 september
Werving leden voor het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2013-2014

PORTAL REGISTRATIEHOUDERS

[Wachtwoord vergeten](#)

[Nog geen account?](#)

GENEESMIDDELEN VOOR MENSEN

11 september
Voorzorgsmaatregelen om het risico op bloedingen te verminderen bij gebruik van Eliquis, Pradaxa en Xarelto

10 september
Aanbevelingen en nieuws geneesmiddelenbewakingscomité PRAC - september 2013

30 augustus
Optreden verworven hemofilie na gebruik van Plavix/DuoPlavin

GENEESMIDDELEN VOOR DIEREN

30 augustus
Wijziging kanalisatiestatus antibiotica

25 juli
Nationaal beoordelingskader claims op diervoeding vastgesteld

24 juli
Halfjaarcijfers CBG geneesmiddelen voor dieren

NIEUWE VOEDINGSMIDDELEN

1 mei
Adviesrapport voor tweede beoordeling van methylcellulose

28 januari
Adviesrapport voor tweede beoordeling van raapzaad- en koolzaadewit

29 november
Adviesrapport voor tweede beoordeling van UV-behandeld bakkersgist gepubliceerd



ISO 9001:2008 - Erkend door De Raad voor Accreditatie



CBG: lid van het European Medicines Regulatory Network



PHARMACOVIGILANCE
LEGISLATION 2012



NEW PHARMACOVIGILANCE LEGISLATION 2012 - THE NETHERLANDS

[HOME](#) [ABOUT](#) [QUESTIONS AND ANSWERS](#) [CONTACT](#)

New interface between EU-RMP and EudraVigilance (EU-RMP Annex 1)

on AUGUST 9, 2013 · in [LEGISLATION](#)

As of August 2013, the content of the template of the EU-RMP Annex 1 has been simplified and improved to capture the core elements of the Risk Management Plan (i.e. risks, pharmacovigilance and risk minimisation activities, interactions), in addition to some basic administrative information. The EU-RMP Annex 1 is the structured electronic representation of the [...]

[Read more →](#)

Amendments to the pharmacovigilance legislation: new notification requirements for MAHs

on JUNE 10, 2013 · in [LEGISLATION](#)



CATEGORIES

[Legislation](#)

[Meetings](#)

POPULAR POSTS

[EURD list published on EMA website](#)

[Public consultation of EURD list open until 4 June 2012](#)

[Direct expedited reporting to EudraVigilance](#)

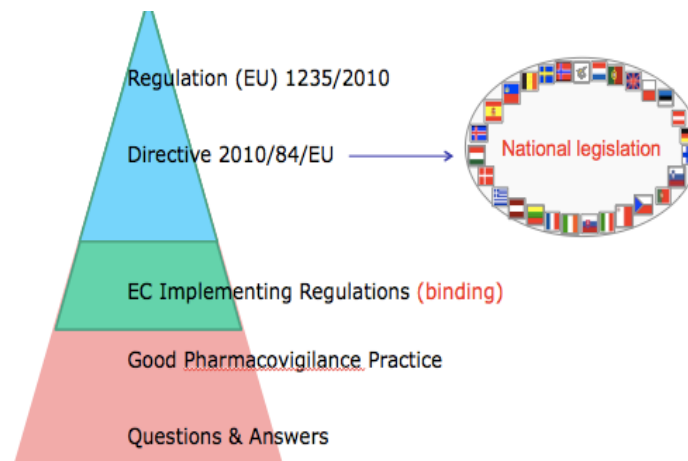
LINKS

- Introduction
- Challenges for a NCA
- Some lessons learned
- Closing remarks

Signal detection

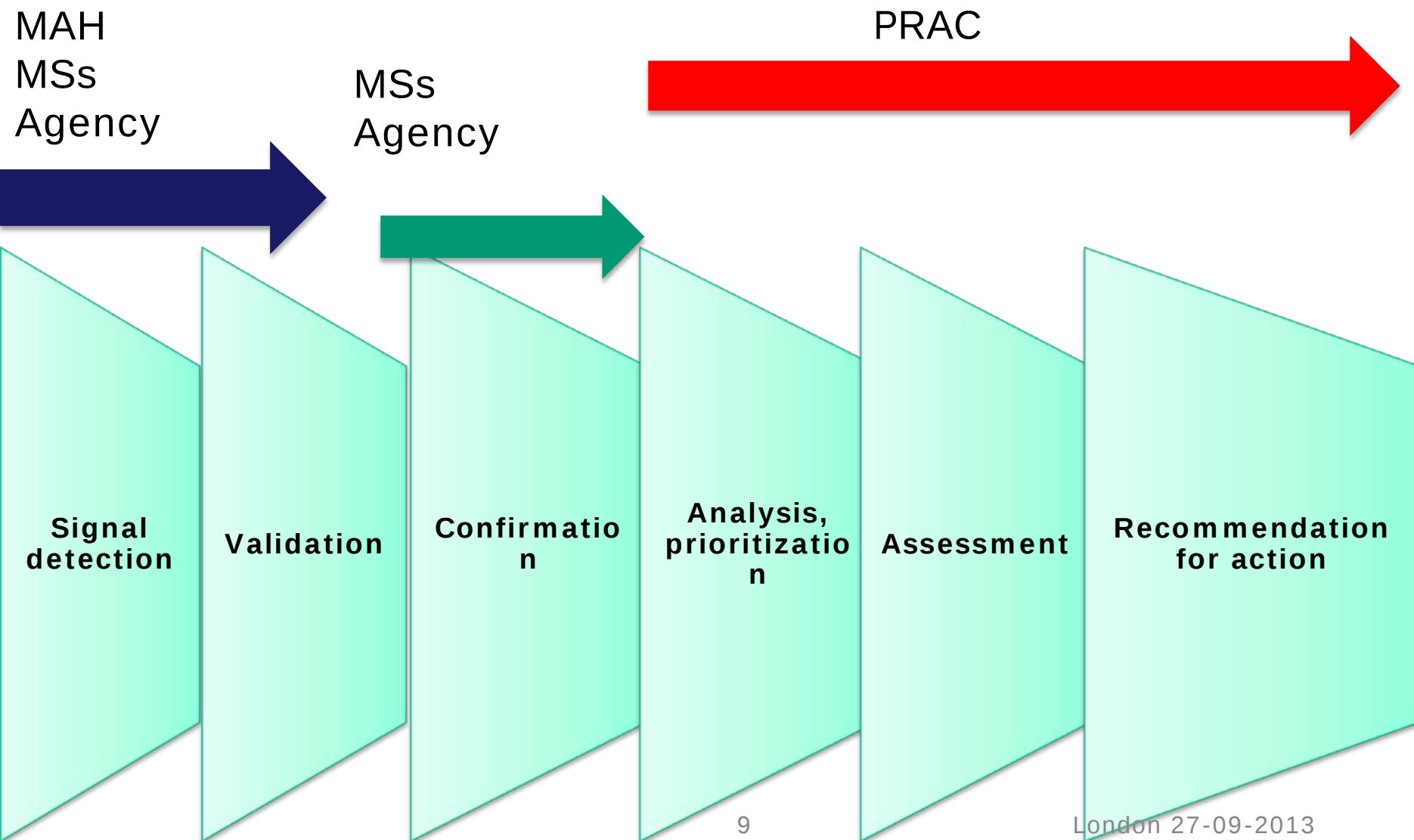
Referrals

Risk Management Plans



CHAPTER III provides details on operational aspects for minimum requirements for the monitoring of data in the EV:

Art 18	General Requirements	⇒ EV monitoring
Art 19	Identification of changed risks and new risks	⇒ Signals
Art 20	Methodology for determining the evidentiary value of a signal	⇒ Validation
Art 21	Signal Management	⇒ Stakeholders
Art 22	Work-sharing for signal management	⇒ Public list of substances
Art 23	Signal detection support	⇒ eRMR
Art 24	Signal detection audit trail	⇒ EPITT & locally



Signal detection

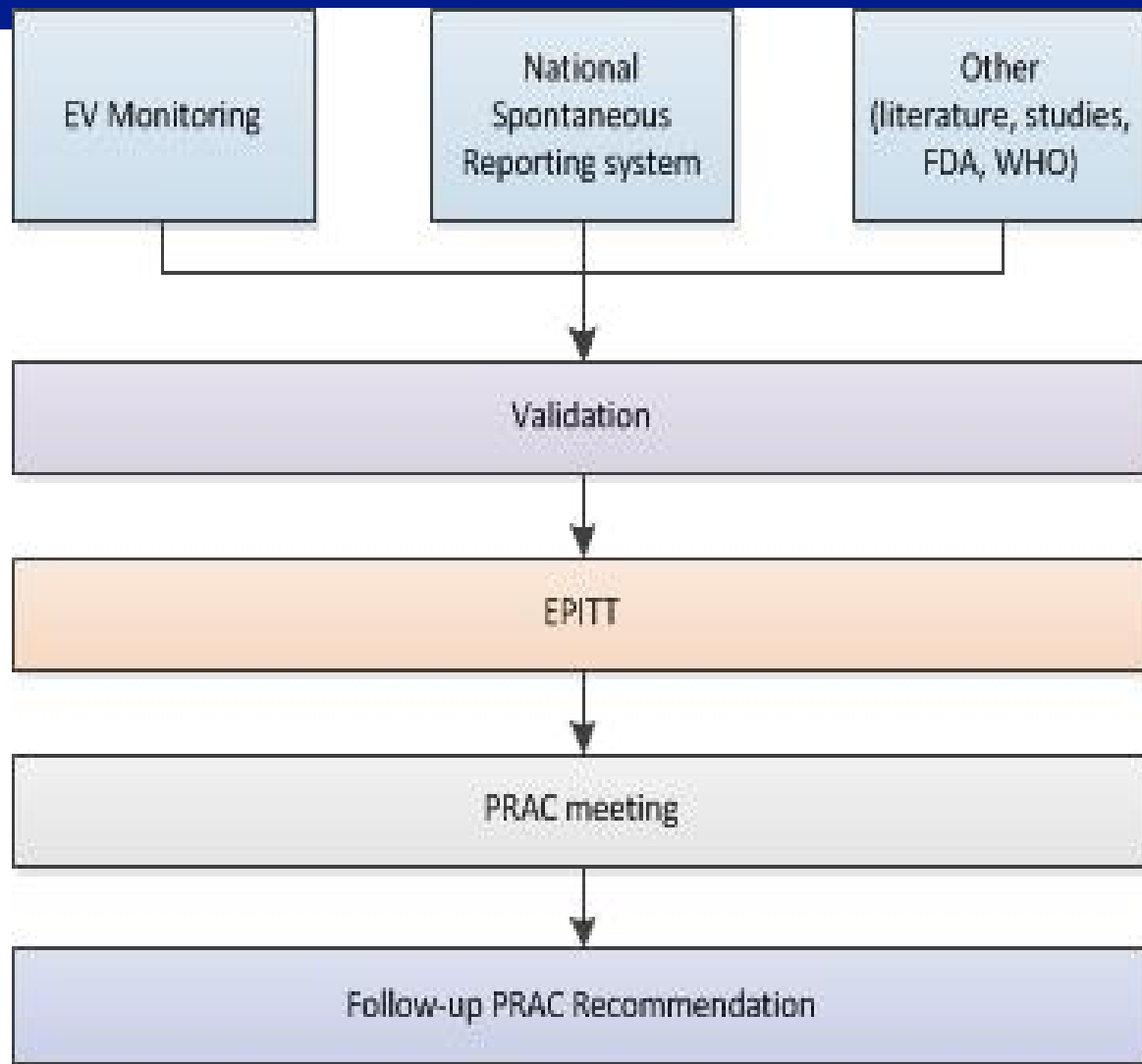
Referrals

Risk Management Plans

Transparency



In practice



Tracking & audittrail
non-validated signals
IR Art 24(1)]

Excel based summary data

- Contain all Drug Event Combinations for a substance
- Counts against different criteria, eg
 - literature
 - parent-child
 - fatal
 - source (Patient, Health Care Professional, Study..)
 - route of administration
 - pediatric, geriatric
 - abuse, medication error
- PRR based disproportionality
- Highlighted Signals of Disproportionate Reporting

Electronic Reaction Monitoring Report (eRMR)

Microsoft Excel - Copy of Draft-e-RMR for MS [Read-Only]

File Edit View Insert Format Tools Data Window Help Adobe PDF

Type a question for help

70%

Verdana

11

B *I* U

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Frequency proportionate to:

- identified risk
- potential risks
- need for additional information

Baseline periodicity: once monthly

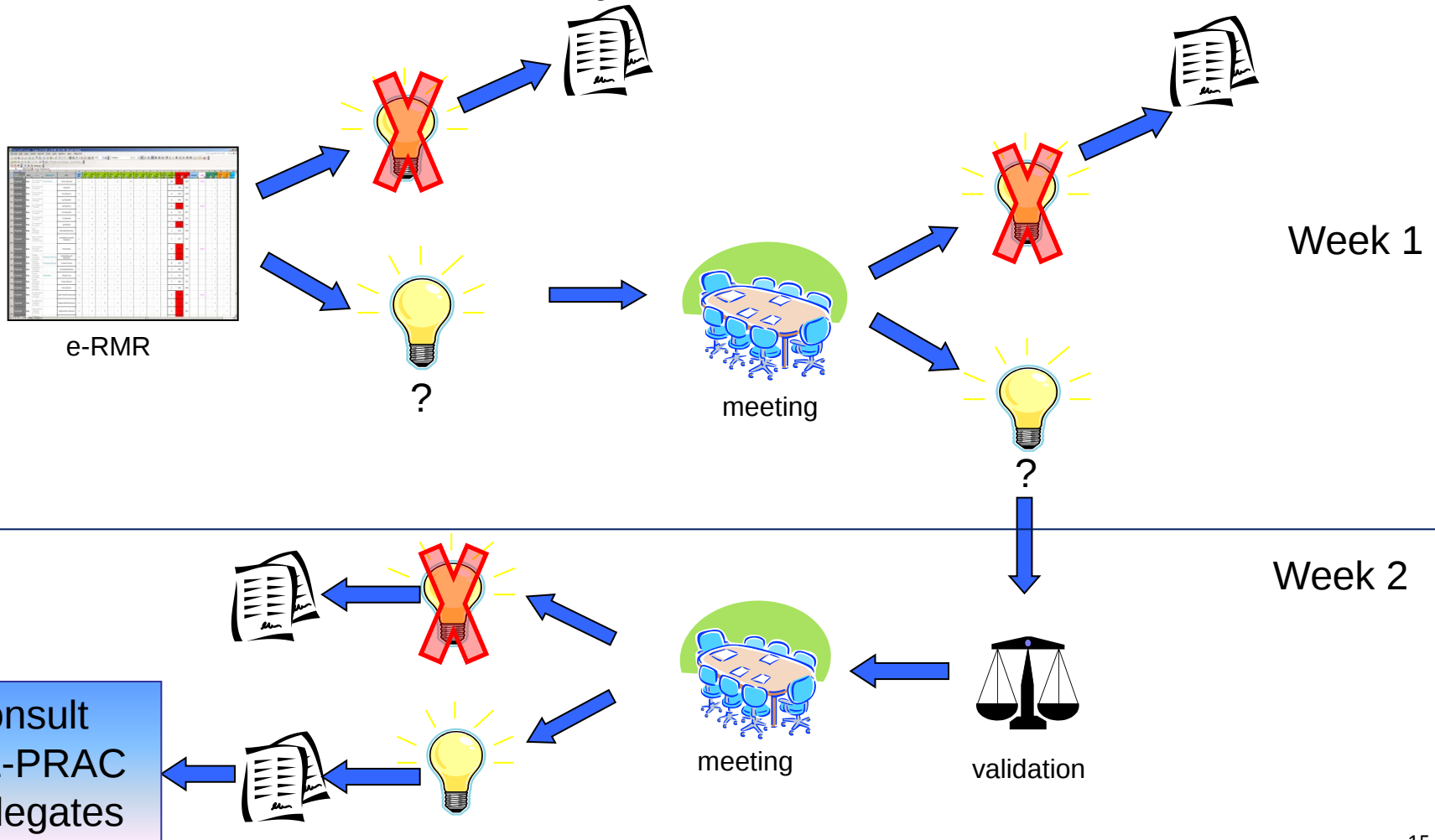
2 week frequency:

- products under additional monitoring
- products with need for additional information

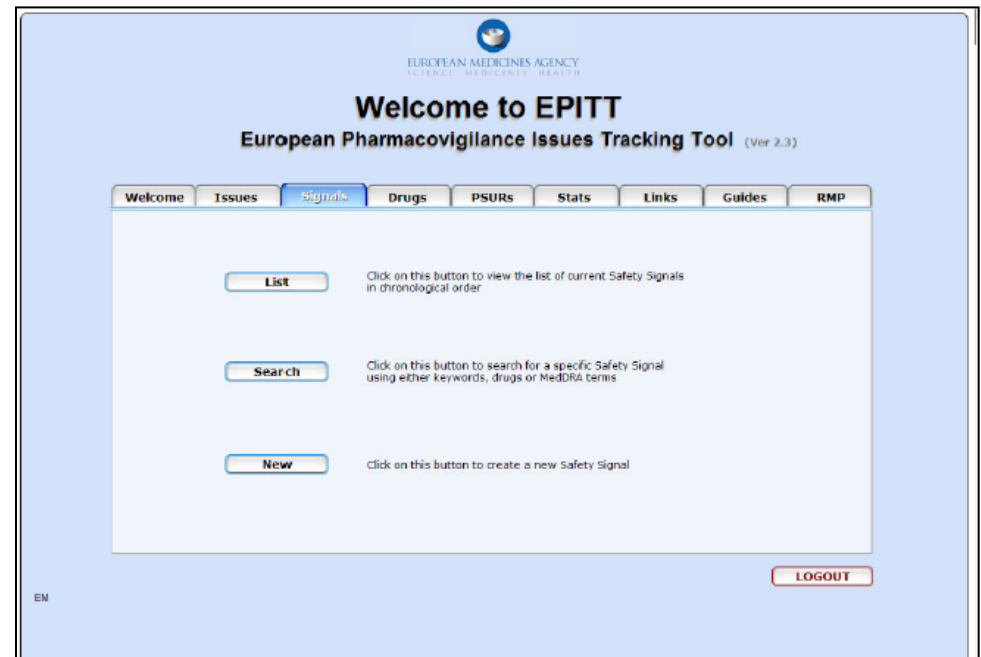
More frequent in specific situations e.g.

Pandemic situation, targeted safety issues

consistent, timely, traceable



Signal confirmation IX.C.1. Roles and responsibilities



Verzonden: vrijdag 22 maart 2013 10:57

Aan: Straus, mw. dr. S.M.J.M.

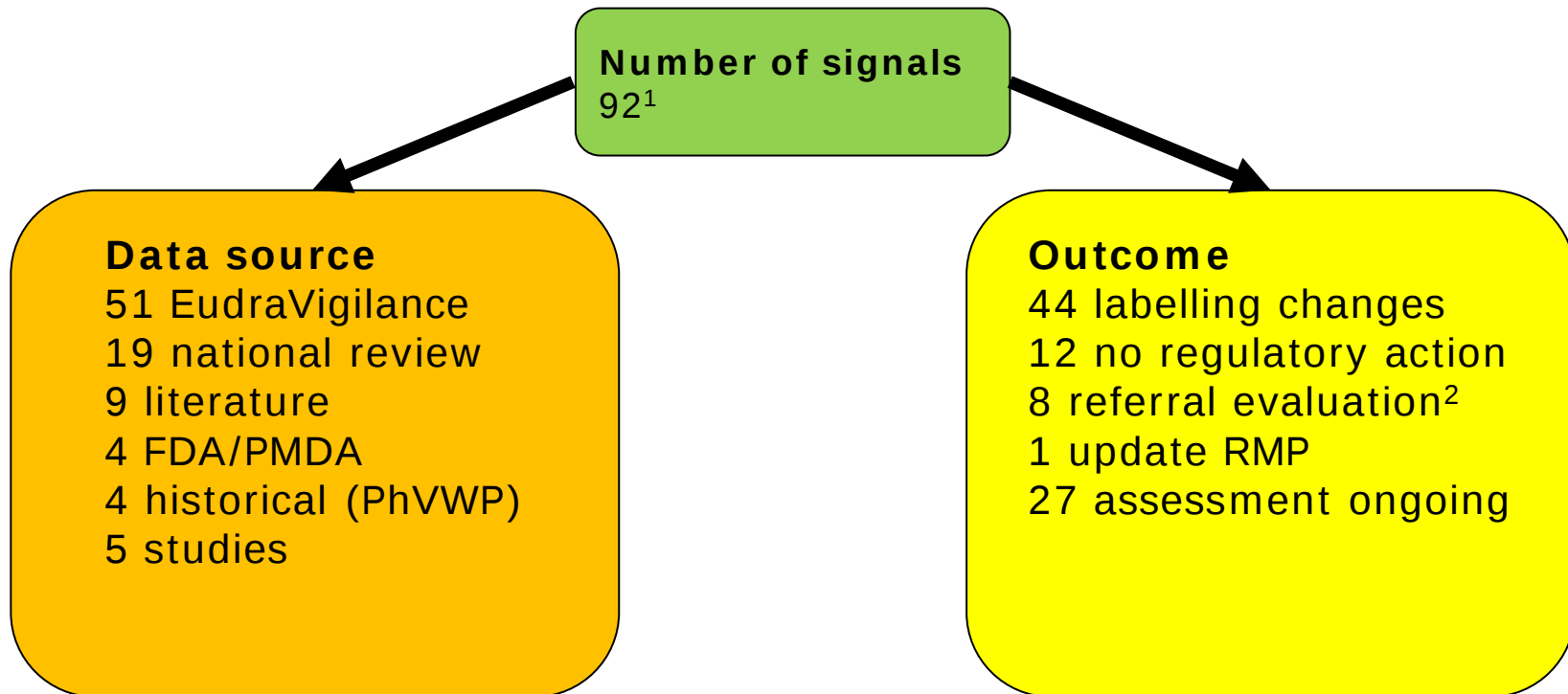
CC: 'AllHumanPharmacovigilance@ema.europa.eu'; DORIS IRENE STENVER - 9247; LINE MICHAN - 9535

Onderwerp: New Signal from DK addressed to NL Ref.17568: Sertraline- ZOLOFT = Growth retardation in children/adolescents.

E-mail: “Signal from ... to ...”

Signals: Data and PRAC Outcomes

- Period: September 2012 - August 2013



- ¹ 54 for CAPs (59%), 29 for NAPs (31%), 9 for both (10%)
- ² 6 referrals ongoing, 2 concluded: restriction of use (codeine) and suspension of MA (HES)

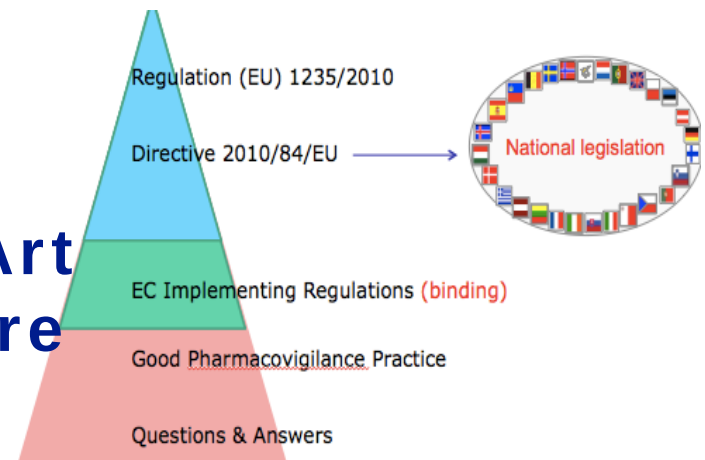
- Introduction
- Challenges for a NCA
- Some lessons learned
- Closing remarks

Signal detection

Referrals

Risk Management Plans

Referral Procedures: Art 20, Art 31 and Urgent Union Procedure (107i),



Article 107 Urgent Union Procedure – Timetable for the assessment		Day²
Assessment starts on the next PRAC meeting ³ following the submission of all data; (last day of the plenary meeting)		Day 1
PRAC Rapporteur(s) circulate the assessment report(s) on the data collected;		Day 20
Draft recommendations as per ARs are considered at the following PRAC meeting. PRAC discusses the need for additional data (LoQIs)/clarifications to be requested, need for temporary measures to be taken and/or for public hearing, oral explanation to be held;		Day 25
Comments in written by PRAC members, CHMP concerned Rapporteur(s) (if CAP(s) involved), CMD(h) member with leading role (if applicable);		Day 35
PRAC Rapporteur(s) circulate an updated assessment report(s) based on the comments received and reflecting any additional information received (if applicable);		Day 45
Comments in written by PRAC members, CHMP concerned Rapporteur(s) (if CAP(s) involved), CMD(h) member with leading role (if applicable);		Day 50
PRAC Recommendation Final discussion is held and the final recommendation is reached		Day 60
Process for adoption of CHMP Opinion/CMDh position CHMP/CMD(h) receive the PRAC recommendation		Wednesday following the PRAC meeting
Discussion at the next CHMP/CMD(h) meeting: PRAC recommendation to be considered for immediate adoption or for adoption within 30 days;		Monday of the plenary meetings

Time (hours)

Activity	EU referral	National actions
Management	22	60
Case management	124,75	72,5
Assessment	564	58,5
PRAC	113	9
CMD-h	18,5	0
Policy advise	0	25,75
Public relations	48,5	416,5
Total	890,75	642,25

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

De Voorzitter van de Tweede Kamer
der Staten-Generaal
Postbus 20018
2500 EA DEN HAAG

Datum 12 maart 2013
Betreft VSO Diane-35

Bezoekadres:
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Kenmerk
GMT-3159751

Bijlage(n)

Correspondentie uitsluitend
richtten aan het retouradres
met vermelding van de
aan het kenmerk van de

21 mei 2013

Arts mag Diane-35 blijven voorschrijven

vrijdag 17 mei 2013, 14:12

18 meldingen van doden na Diane-35

De dood van 18 vrouwen staat mogelijk in verband met het gebruik van de Diane-35-pil. Dat meldde het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) op vrijdag.

Lareb kreeg tot begin april 621 meldingen binnen van bijwerkingen van gebruiksters van de Diane-35-pil. 388 daarvan waren van ernstige bijwerkingen. Dit is meer dan de media-aandacht van eerder dit jaar.

Opvallend is dat 122 van de meldsters aangeven dat de pil hen voorgeschreven werd als anticonceptiemiddel, terwijl Diane-35 mag alleen worden voorgeschreven als middel tegen acne en overbeharing.

De meldingen beslaan een periode van 25 jaar. Vaak gaat het over bijwerkingen die in het verleden zijn opgetreden, maar die nu zijn naar aanleiding van de media-aandacht. Lareb vindt dit zorgelijk, omdat zorgverleners verplicht zijn om ernstige bijwerkingen te melden.

VERWANT NIEUW



Gebruik
sterf



'Mog
Diane



'Ook
35'

Mogelijk tien doden door Diane-35

élène van Beek – 02/03/13, 07:00



Waarom wordt Diane-35 niet in Nederland verboden?

Door: Redactie – 04/03/13, 11:39



Geen anticonceptiemiddel

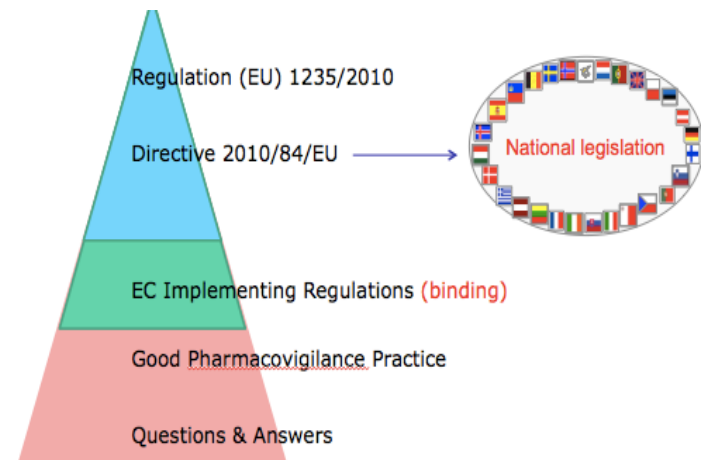
De Diane-35 moet volgens het PRAC alleen gebruikt worden tegen acné en hirsutisme, niet als anticonceptiemiddel. In de NHG-standaard Anticonceptie staat al langer dat het middel niet de voorkeur heeft in verband met mogelijke bijwerkingen. Ook adviseert de PRAC om geen ander hormonaal anticonceptiemiddel naast de Diane-35 te gebruiken omdat het de kans op trombose en longembolie vergroot.

- Introduction
- Challenges for a NCA
- Some lessons learned
- Closing remarks

Signal detection

Referrals

Risk Management Plans

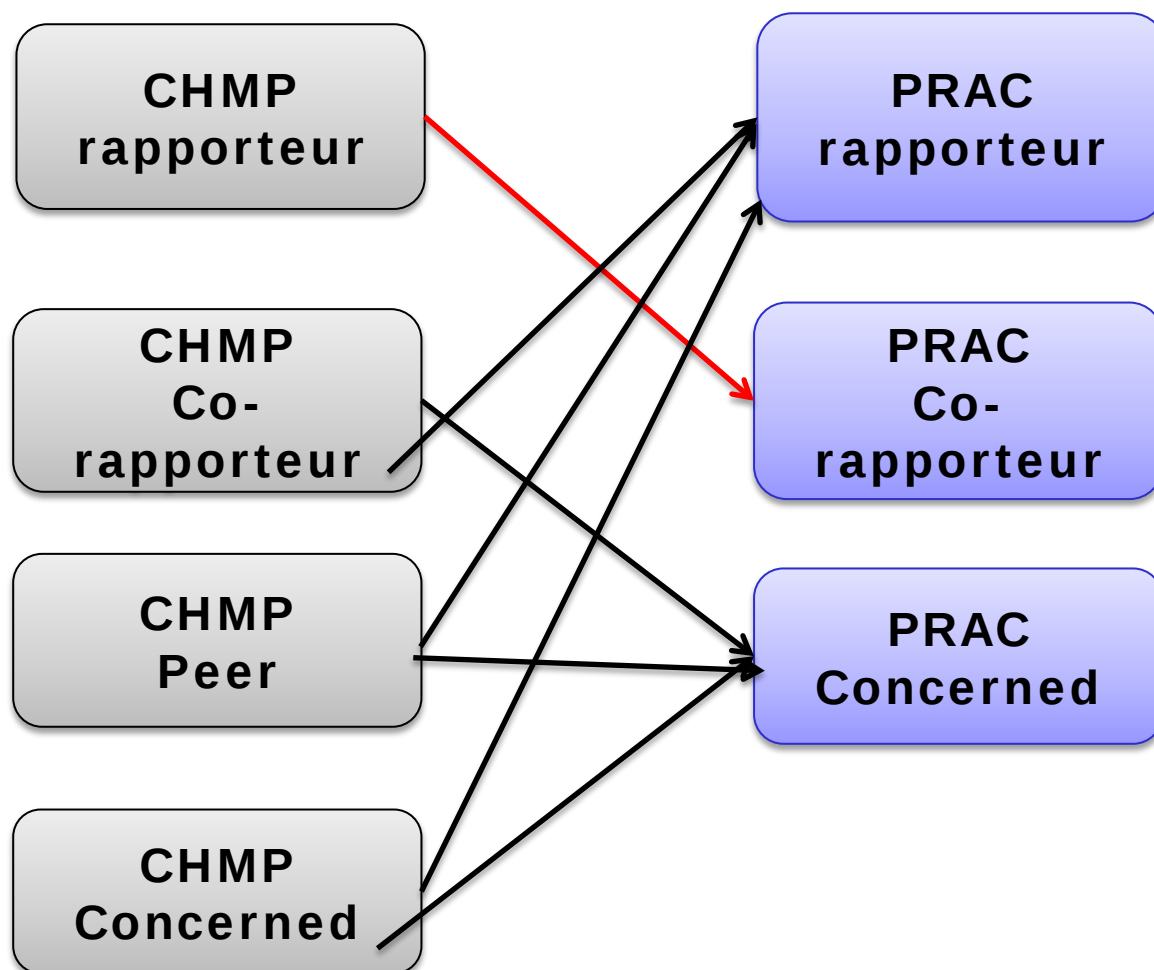


- New RMP requirements cause a steep increase in the number of documents
 - For products without risk management beyond routine: an administrative burden with no added value?
 - How to harmonize RMPs for the same substance across all MAHs?
- Summary for the Public in lay language
 - Still no example published.
 - Template with tables, several pages: Value for the public?

15th ANNUAL EUROMEETING AMSTERDAM 2013 | 4-6 MARCH 2013 | RAI, AMSTERDAM, NETHERLANDS

2

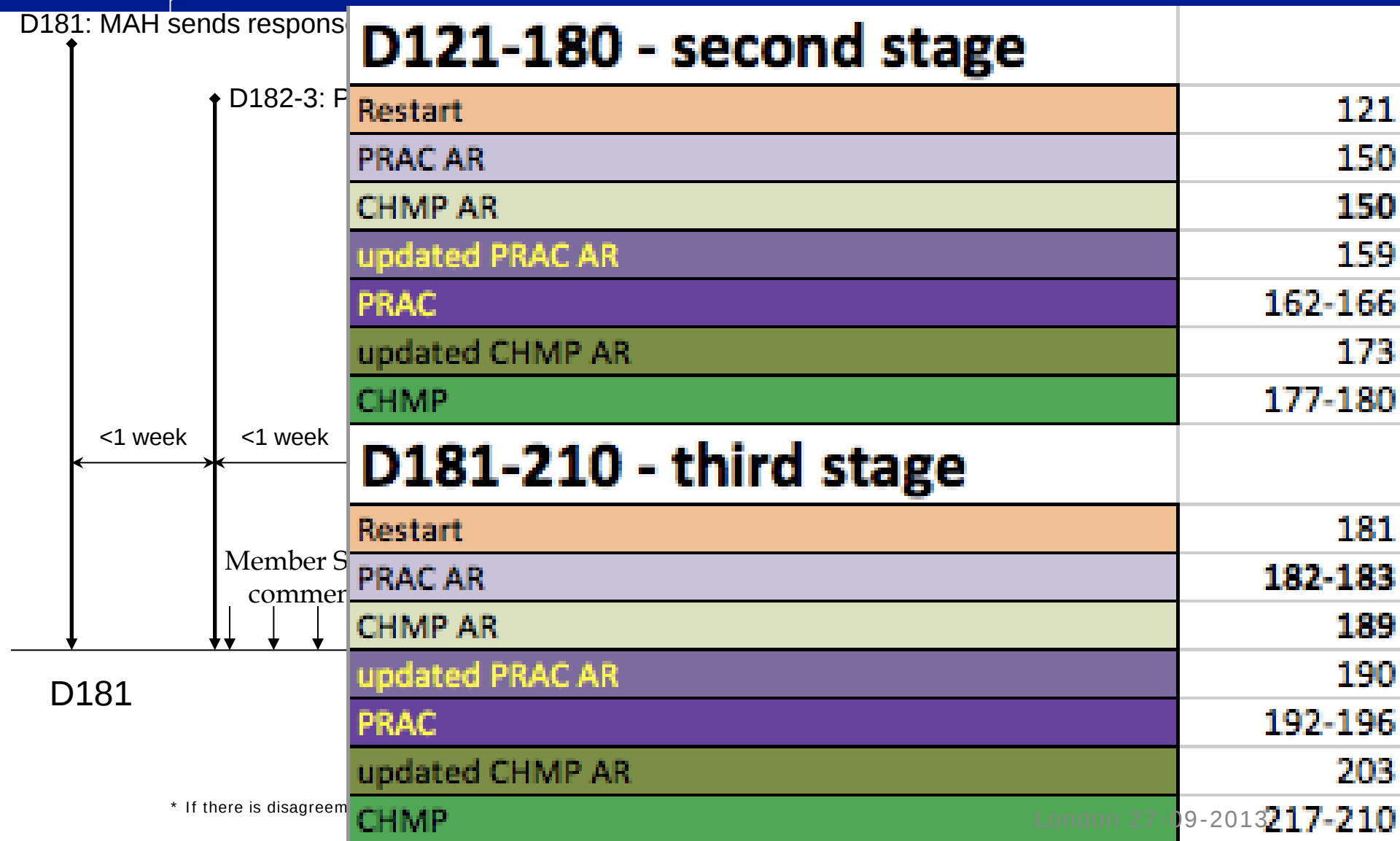
- RMP requirements for new applications involving generics without risk management beyond routine
 - May become an administrative burden for no added value



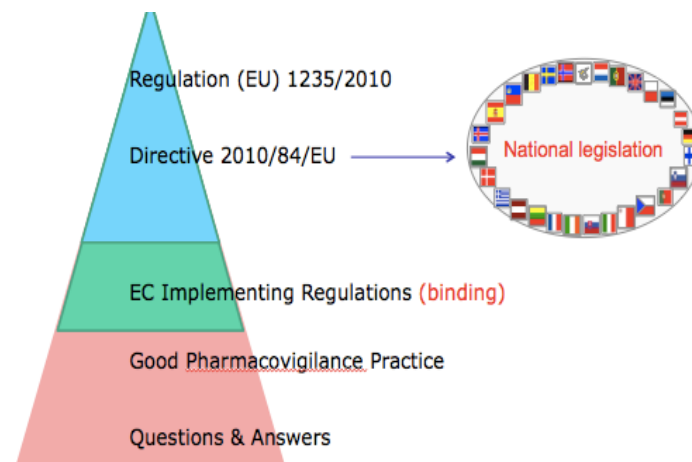
RMP assessment principles (1/2)

- Both CHMP and PRAC Rapporteurs start assessing the dossier at Day 0
- CHMP Rapporteur's draft AR circulated first
- PRAC Rapporteur considers CHMP draft AR and circulates the draft RMP AR
- Peer review and MS comments (PRAC + CHMP)
- PRAC RMP AR updated (AR template designed for the process; one single document concept)

PRAC – CHMP interaction timeline Opinion



- Introduction
- Challenges for a NCA
- Some lessons learned
- Closing remarks

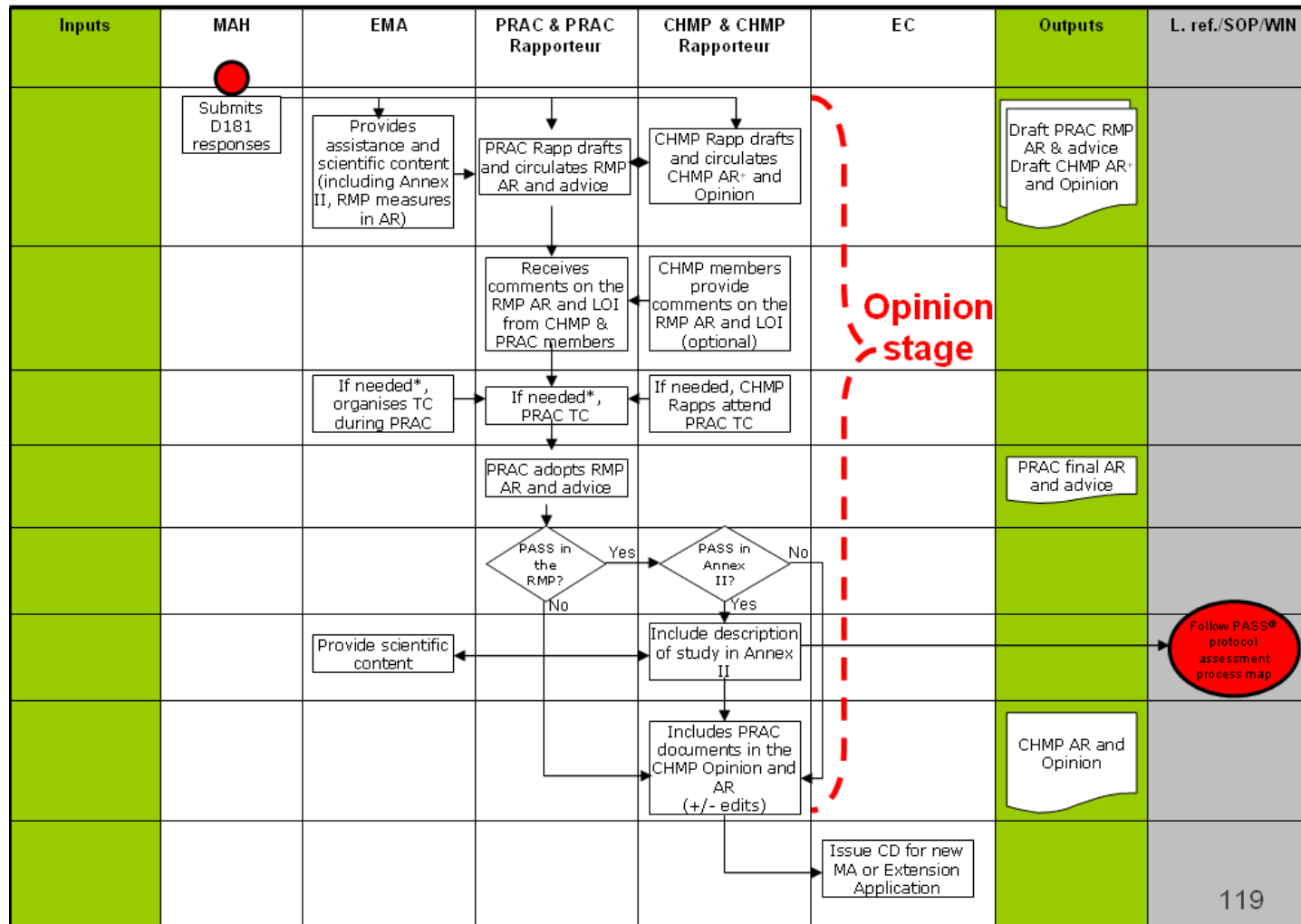


Science/Quality – Procedures

Transparency -communication

Workload

The new EU PV Legislation: Finding the right balance between procedures and contents



PERSPECTIVE

Drug Warnings That Can Cause Fits — Communicating Risks in a Data-Poor Environment

EDITORIAL

Drug Saf 2012; 35 (11): 971-976
0114-0916/12/0011-0971/\$49.95/0

Ads © 2012 Springer International Publishing AG. All rights reserved.

Focusing on Risk Communication About Medicines

Why Now?

Priya Bahri¹ and Mira Harrison-Woolrych²

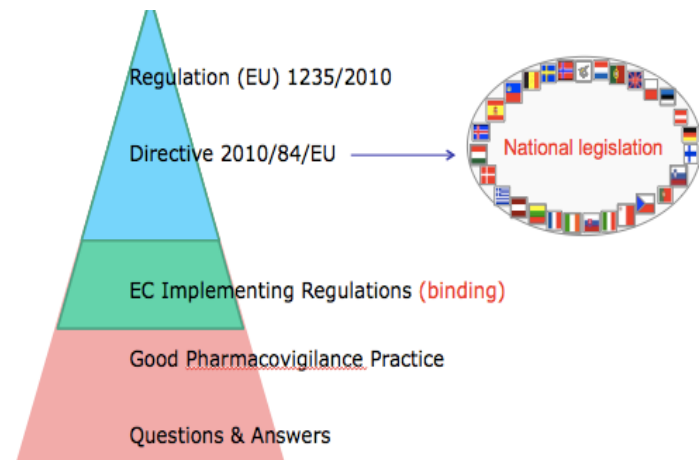
1 European Medicines Agency, London, UK

2 Intensive Medicines Monitoring Programme, New Zealand Pharmacovigilance Centre, University of Otago, Dunedin, New Zealand

- Workload



- Introduction
- Challenges for a NCA
- Some lessons learned
- Closing remarks



The ultimate test for pharmacovigilance systems is the demonstration of public health benefit

with the emerging pharmacovigilance tools and new legislative provisions, we should be able not only to refine benefit–risk assessments, but also to maximize the public health benefit of new medical treatments.

Closing remarks

