

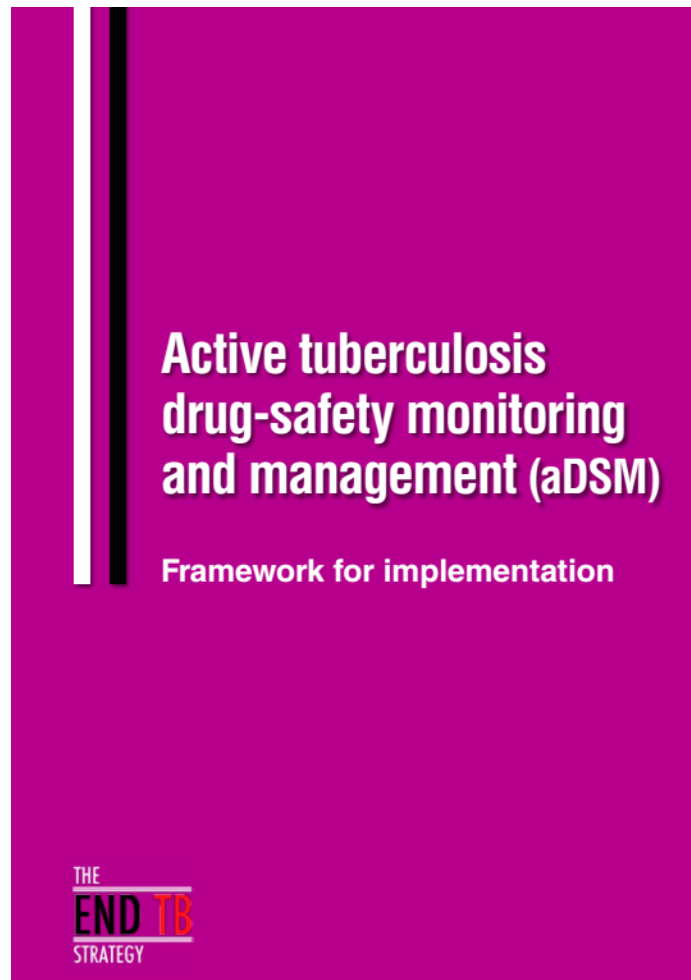
Active TB Drug Safety Monitoring and Management

aDSM

Thidaporn Jirawattanapisal, Ph.D

**Chief of Research and Innovations
Bureau of Tuberculosis
Department of Disease Control**

Active TB drug safety monitoring and management (aDSM)



“Active and systematic clinical and laboratory assessment of patients on treatment with new TB drugs, novel MDR-TB regimens or XDR-TB regimens to detect, manage and report suspected or confirmed drug toxicities”

apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf

WHO interim policy guidance: BEDAQUILINE (June 2013) and DELAMANID (October 2014)

Bedaquiline and delamanid may be added to a WHO-recommended regimen in adult patients with pulmonary MDR-TB

conditional recommendation, very low confidence in estimates of effect

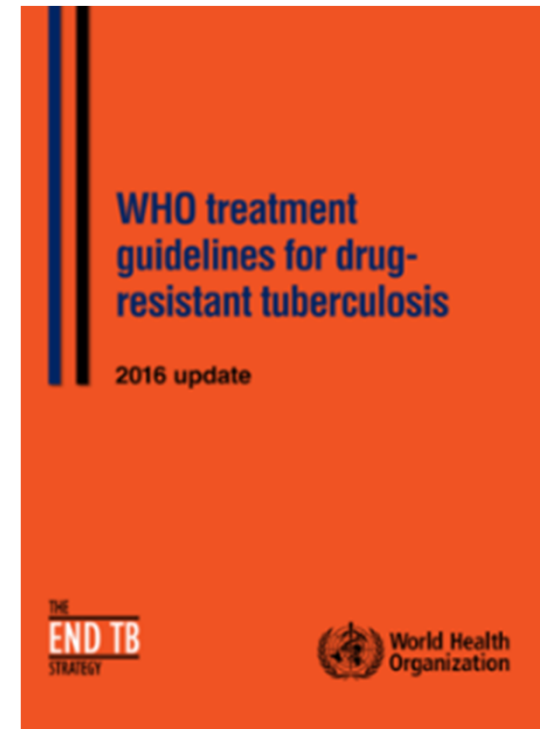
Subject to the following 5 conditions:

1. Treatment under close monitoring
2. Proper patient selection
3. Patient informed consent
4. Treatment as per WHO recommendations
5. Active pharmacovigilance in place

WHO guidelines for the treatment of drug-resistant tuberculosis. 2016 update

Key changes relevant to aDSM

- A shorter MDR-TB treatment regimen recommended for rifampicin-resistant (RR-TB) and multidrug-resistant TB (MDR-TB) patients, under eligibility criteria
- Longer MDR-TB regimens uses a different regrouping of component medicines from previously



Regrouping of medicines used in MDR-TB regimens, 2016

<p>GROUP A</p> <p>Fluoroquinolones</p>	<p>Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin</p>	
<p>GROUP B</p> <p>Second-line injectable agents</p>	<p>Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin)</p>	
<p>GROUP C</p> <p>Other Core Second-line Agents</p>	<p>Ethionamide / Prothionamide Cycloserine / Terizidone Linezolid Clofazimine</p>	
<p>GROUP D</p> <p>Add-on agents</p> <p><i>(not core MDR-TB regimen components)</i></p>	<p>D1</p>	<p>Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid</p>
	<p>D2</p>	<p>Bedaquiline Delamanid</p>
	<p>D3</p>	<p>p-aminosalicylic acid Imipenem-Cilastatin Meropenem Amoxicillin-Clavulanate (Thioacetazone)</p>

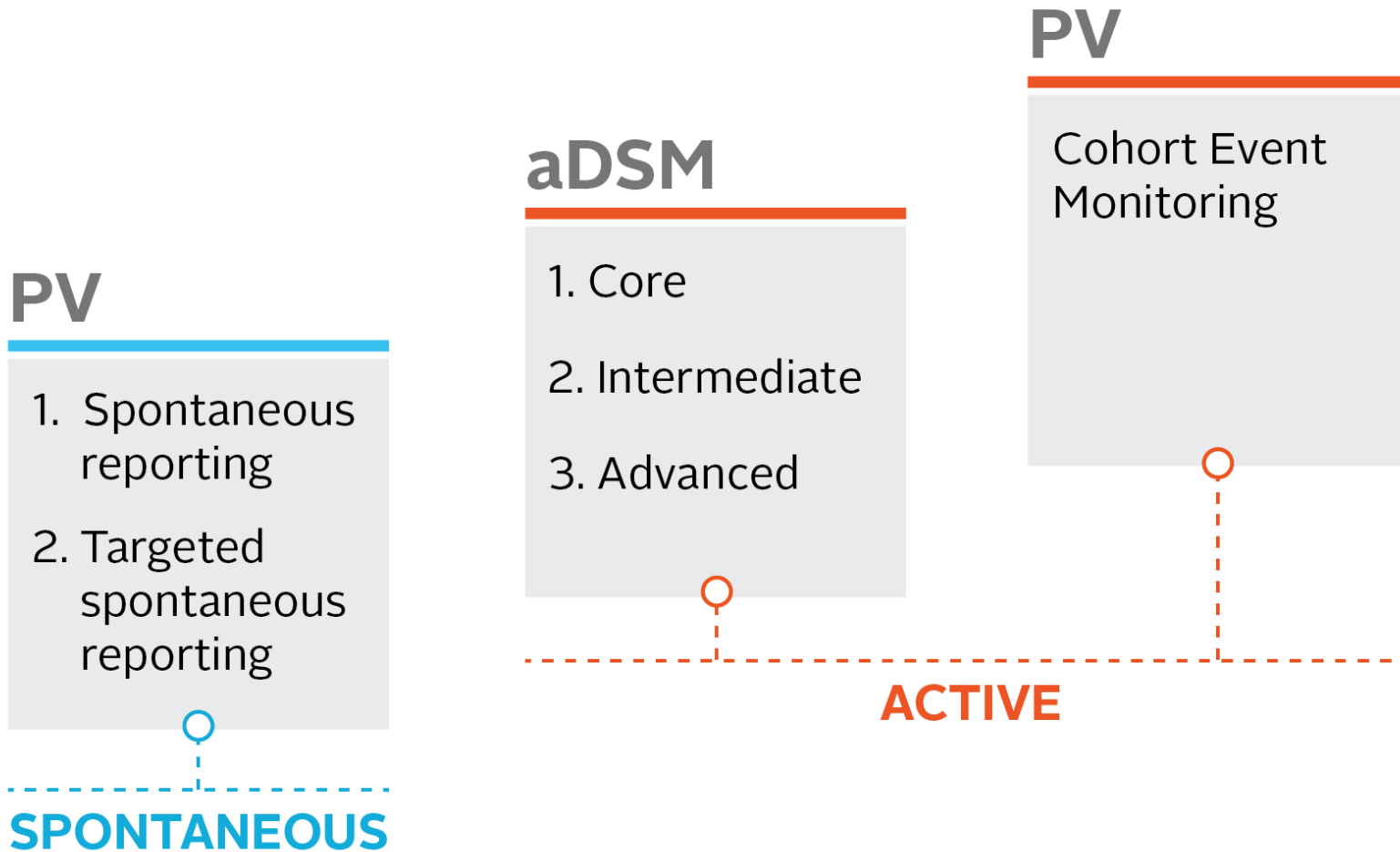
Why monitor safety for new TB drugs and regimens? (1)

- New TB drugs used only in limited numbers of selected patient groups (phase IIb trials)
 - Insufficient data to capture rare events
 - Limited experience in programmatic use
- Safety in specific patient populations is unclear
 - Elderly (65+)
 - Children
 - Pregnant & lactating women
 - PLHIV

Why monitor safety for new TB drugs and regimens? (2)

- “Off-label” inclusion of some repurposed medicines (linezolid, clofazimine)
- Risks for public confidence if safety signals are not detected in a timely fashion
- Drug safety has not been a standard monitoring requirement for TB programs

Spectrum of aDSM and pharmacovigilance



Spontaneous reporting

- Also called “passive” or “voluntary” reporting
- Most common form of pharmacovigilance
 - In some countries it is mandatory
- Reporting depends on the motivation of the reporter

But ...

- Reporting rates generally very low and subject to bias
- No database of users or information on overall drug utilization

Active drug-safety monitoring

- Events detected by **asking patients directly** and by **actively screening** patient records
- Follow-up for AEs may continue after treatment ends (e.g. when medicines with long half-life are used)

Active drug-safety monitoring

- **Observe** and **listen**
 - Detection of adverse event depends upon reporting from patient, nurses, doctors, counsellors, etc.
- Perform **routine clinical** assessments
 - e.g. for treatment adherence and tolerance, psychosocial, psychiatrist, ophthalmologist, HIV specialist, toxicologist
- Schedule **regular laboratory** screening,
 - Even if the patient has no specific complaints (e.g. ECG, liver function tests)
 - Enables early detection of AE

PV Cohort Event Monitoring

- Prospective observational study of adverse events (AE) associated with medicine of interest
- Active observation of cohort
 - All AE followed, regardless of severity or seriousness
 - All AE followed at all visits: treatment initiation, monthly follow-up, and additional visits
- CEM protocol: defines cohort, duration of monitoring, data collected, etc.
 - Similar to clinical study protocol (except ethics approval normally **not** required for CEM)
 - Duration of monitoring is tailored to the drug

What types of patients are eligible for PV/aDSM monitoring?

1. MDR-TB patients treated with **new medicines** (e.g., bedaquiline, delamanid)
2. MDR-TB patients treated with **novel regimens** (including the shorter MDR-TB regimen);
3. All **XDR-TB patients on second-line treatment** (multiple repurposed drugs)

Once coverage of these patients groups is adequate, aDSM can extend to **other MDR-TB patients on treatment**

ACTIVE PV/aDSM REPORTING FORMS

DESCRIPTION

Section 1: TREATMENT INITIATION

Record at **treatment initiation**

Record patient's information at treatment initiation, drug prescription for the initiated treatment, other medicines/supplements/herbs that the patient has been taking in the past month.

Section 2: MONTHLY VISIT FORM

Record at **all visits** and submit the forms to the BTB

Record clinical information of the patient, treatment regimen for the reporting visit and any changes to the regimen, including the rationale for those changes, patient's compliance assessment and other medicines, supplements, or herbs that the patient is currently taking

Section 3: LABORATORY RESULTS

Record at **all visits** and submit the forms to the BTB

Record laboratory tests (AFB, culture, etc.) performed and the results, baseline data and results of the subsequent months.

Section 4: ADVERSE EVENTS-TB FORM:

Record at **all visits** whether AE is present or not. If no AE, submit to the BTB once per month.

Record adverse events, if any. Pharmacist to assess the symptoms according to Section 4

Serious adverse event

An adverse event that leads to any of the following:

1. Death
2. Immediately life-threatening
3. Hospitalization or prolongation of hospitalization
4. Persistent or significant disability
5. Congenital anomaly
6. Also included: AEs that do not immediately result in any of the above but require intervention to prevent the above

Management of AEs

- **Grading severity** helps to **guide management**
- AEs are classified by clinical and laboratory data

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.					
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.					

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Level of relationship: drug and event

- Certain – Clearly caused by the exposure
- Probable – Likely to be related to the exposure
- Possible – May be related to the exposure
- Unlikely – Doubtfully related to the exposure
- Unrelated – Clearly not related to the exposure

aDSM for TB control in Thailand

1. New **drug**: Bedaquiline for XDR-TB control *16 Hospitals*
2. New **regimen**: Shorter course regimen for MDR-TB....*16 Hospitals*

Website online: **Thai HPVC**

<http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/index.jsf>



ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ

Health Product Vigilance Center

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

จำนวนผู้เข้าชม นับตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2558 **031090**

ชื่อผู้ใช้ระบบ : สรียา เวชวิฐาน กลุ่ม : ผู้ดูแลระบบ_กอง ช. อย. หน่วยงานที่สังกัด : สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

วันที่ 26/06/2016 14:03:35

หน้าหลัก สารสนเทศ AE บริการข้อมูล AE Signal Detection Analysis Signal Filter รายงานสถิติ งานดูแลระบบ เว็บบอร์ด แบบสรุปรายงาน Infographic จาก ระบบ

การประเมินคณะผู้เชี่ยวชาญ

เมนูหลัก

ลำดับที่	เลขที่รับ	วันที่รับ	ชื่อ-นามสกุลผู้ป่วย	ชื่อรพ.ที่ผู้ป่วยรักษา	ผลการประเมิน
1	TB1-59000001	25/06/2016	นายทดสอบ ระบบ	โรงพยาบาลกรุงเทพจันทบุรี	อยู่ระหว่างพิจารณา
2	TB1-59000002	25/06/2016	นางฟฟฟฟ ฟฟฟฟ	โรงพยาบาลกรุงเทพพระประแดง	อยู่ระหว่างพิจารณา
3	TB1-59000003	25/06/2016	นายพพพ พพพ	โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์	อนุมัติ
4	TB1-59000004	26/06/2016	นางสาววัลโรด ปอด	null	อยู่ระหว่างพิจารณา
5	TB1-59000005	26/06/2016	นางสาววัลโรด ปอด	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา	อนุมัติ

<http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Standard/Me>

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ
Health Product Vigilance Center
 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

จำนวนผู้เข้าชม นับตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม
 ชื่อผู้ใช้ระบบ : สรียา เวชวิธาน กลุ่ม : ผู้ดูแลระบบ_กอง ช. อย. หน่วยงานที่สังกัด : สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา วันที่

หน้าหลัก สารสนเทศ AE บริการข้อมูล AE Signal Detection Analysis Signal Filter รายงานสถิติ งานดูแลระบบ เว็บบอร์ด แบบสรุปรายงาน

โครงการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา (โครงการ TB)



ข้อมูลเริ่มต้น
 รักษาครั้งแรก
Day 0

ข้อมูลการติดตาม
 ผลการรักษา
**Follow up
 visit**



Thank you for your kind attention

thidaporn@health.moph.go.th

Thidaporn Jirawattanapisal, Ph.D (Health services, UK)

**Chief of Research and Innovations
Bureau of Tuberculosis
Department of Disease Control**



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE

CAP-TB
CONTROL AND PREVENTION OF TUBERCULOSIS

fhi360
THE SCIENCE OF IMPROVING LIVES