

Ενεργή Φαρμακοεπαγρύπνηση σε Κλινικά Περιβάλλοντα



PV Clinical

Παντελής Νατσιάβας
Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών
Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης

Ταυτότητα Έργου

- Τίτλος Έργου: **PV Clinical – Ενεργή Φαρμακοεπαγρύπνηση σε Κλινικά Περιβάλλοντα**
- Φορέας Χρηματοδότησης: **Δράση Εθνικής Εμβέλειας «ΕΡΕΥΝΩ-ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ-ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ», ΕΠΑνΕΚ 2014-2020, Επιχειρησιακό Πρόγραμμα «ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ-ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ-ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ»**
- Κωδικός Έργου: **T1ΕΔΚ-0789**
- **Κοινοπραξία:** *Συντονιστής & Επιστημονικά Υπεύθυνος Φορέας* Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών ([INEB](#)), Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης ([ΕΚΕΤΑ](#)), *Εταίροι* [ΦΑΡΜΑΣΙΣΤ Μ.Ε.Π.Ε.](#), [Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης](#), [Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου](#)
- Παρέμβαση: **II. Συμπράξεις Επιχειρήσεων με Ερευνητικούς Οργανισμούς**
- Τομέας Προτεραιότητας: **5-ΥΦΑ / Υγεία και Φάρμακα**
- Περιοχή: **5.5 Ηλεκτρονική Υγεία: Υπηρεσίες και Συστήματα για Ασθενείς/Πολίτες και Επαγγελματίες Υγείας**
- Προτεραιότητα: **5.5.4 Συστήματα στήριξης απόφασης για τον εντοπισμό, την αποτροπή ή/και την παρακολούθηση ανεπιθύμητων δράσεων φαρμάκων στο κλινικό περιβάλλον**
- Διάρκεια: **36 μήνες**
- Συνολική χρηματοδότηση: **917.200,00€**

Φαρμακοεπαγρύπνηση

- “η επιστήμη και οι δραστηριότητες που σχετίζονται με τον εντοπισμό, την εκτίμηση, την κατανόηση και την πρόληψη των **Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκων** ή άλλων προβλημάτων σχετικών με τη χρήση φαρμάκων” [1]
- Υλοποιείται από:
 - Εποπτικούς οργανισμούς (π.χ. ΕΟΦ, FDA, EMA, κλπ)
 - Οργανισμούς ασφάλειας φαρμάκων (Uppsala Monitoring Centre – WHO Collaborating Centre for Drug Monitoring / WHO-UMC)
 - Φαρμακευτικές εταιρείες
 - Οργανισμούς που διεξάγουν κλινικές δοκιμές

[1] World Health Organization, W. C. C. for I. D. M. (2002). *The importance of pharmacovigilance*. World Health Organization Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/> [Accessed May 24, 2017]

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκων: Διαστάσεις του Προβλήματος



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Review Article

Adverse
and c

Clinical The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients

René A. Janet Sullivan
Journal of Pharmacy and Therapeutics

Adverse Drug Events in Hospitalized Patients: Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality

David W. Bates
» Author A

JAMA. 1997

David C. Classen, MD, MS; S

» Author Affiliations

JAMA. 1997;277(4):301-306



Expert Opinion on Drug Safety



ISSN: 1474-0338 (Print) 1744-764X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ieds20>

The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies

D Formica, J Sultana, PM Cutroneo, S Lucchesi, R Angelica, S Crisafulli, Y Ingrasciotta, F Salvo, E Spina & G Trifirò

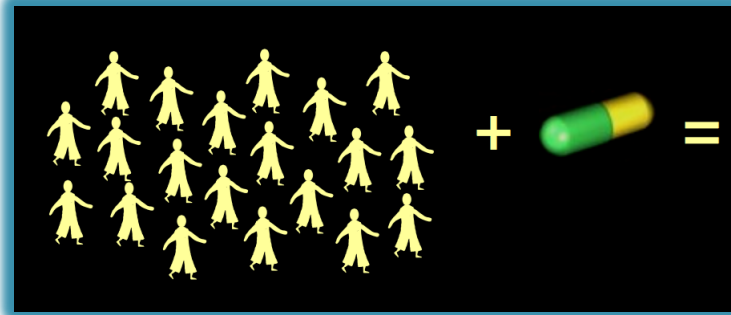
Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκων: Απολογισμός

- Στις ΗΠΑ:
 - 4η-6η πιο συχνή αιτία θανάτων, με καταγραφή 100.000 θανάτων ετησίως σε νοσοκομεία
 - αιτία για το 7% των εισαγωγών σε νοσοκομεία
 - επιβάρυνση 137-177 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως
- Στην Ευρώπη:
 - Κόστος αποτρέψιμων ΑΕΦ μεταξύ 2,851-9,015 € σε νοσηλευόμενους ασθενείς
 - Αύξηση παραμονής στο νοσοκομείο $6,1 \pm 2.3$ ημέρες

→ **Σοβαρό ζήτημα δημόσιας υγείας**

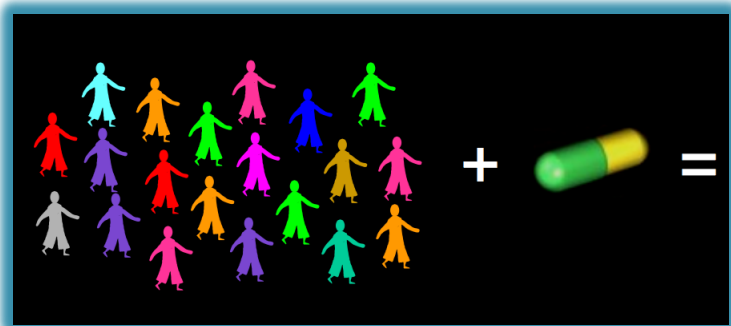
Αποτροπή Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκων: Έχουμε την Απαραίτητη Γνώση;

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ



Έλεγχος σε συγκεκριμένο
πληθυσμό και σε συνήθη
δοσολογία

ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΔΙΑΘΕΣΗΣ



Χρήση από μεγαλύτερο και
ανομοιογενή πληθυσμό σε
διαφορετικές συνθήκες

Αποτροπή Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκων:
Έχουμε την Απαραίτητη Γνώση;

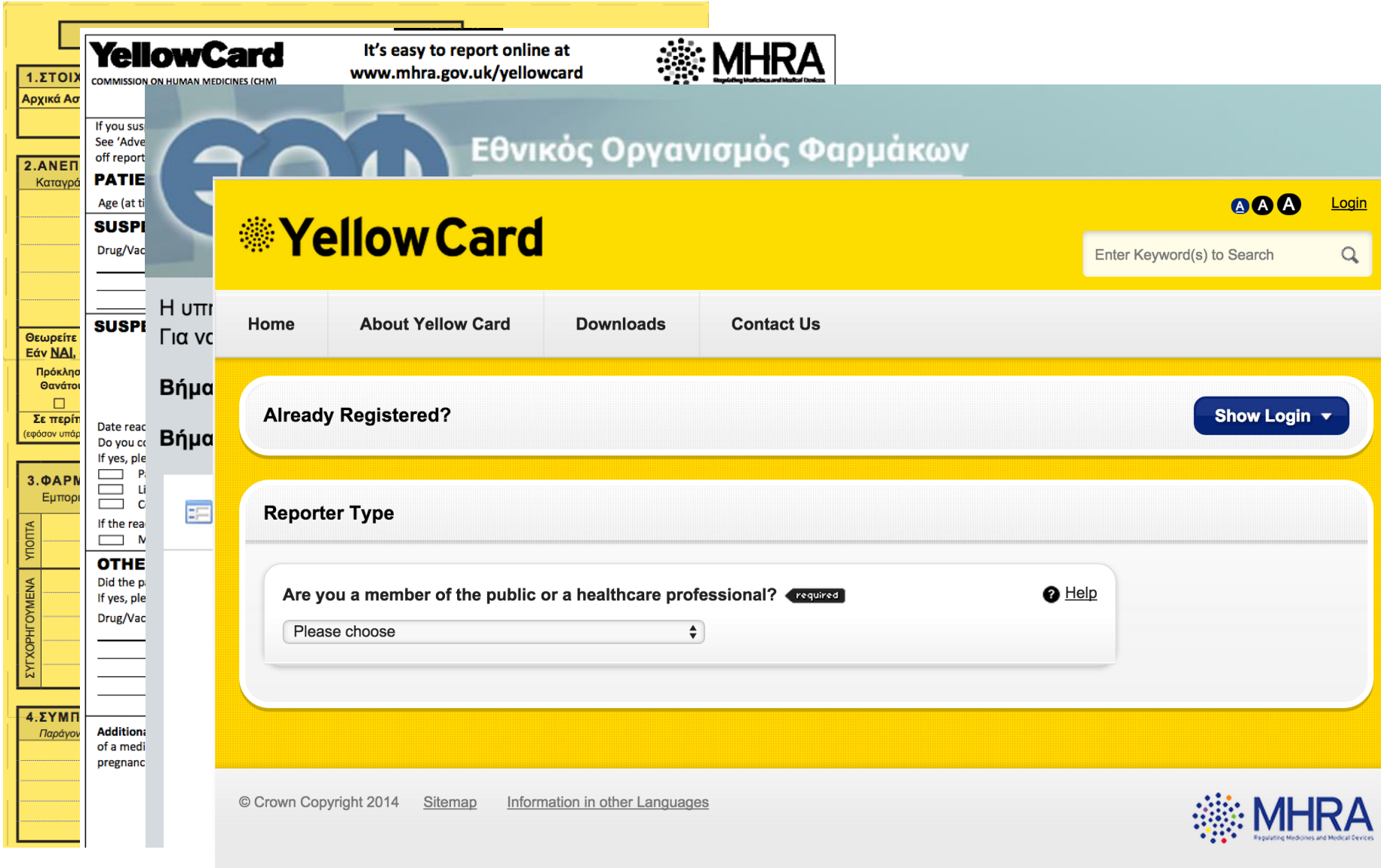


Ζητείται: Real-World Evidence!!!

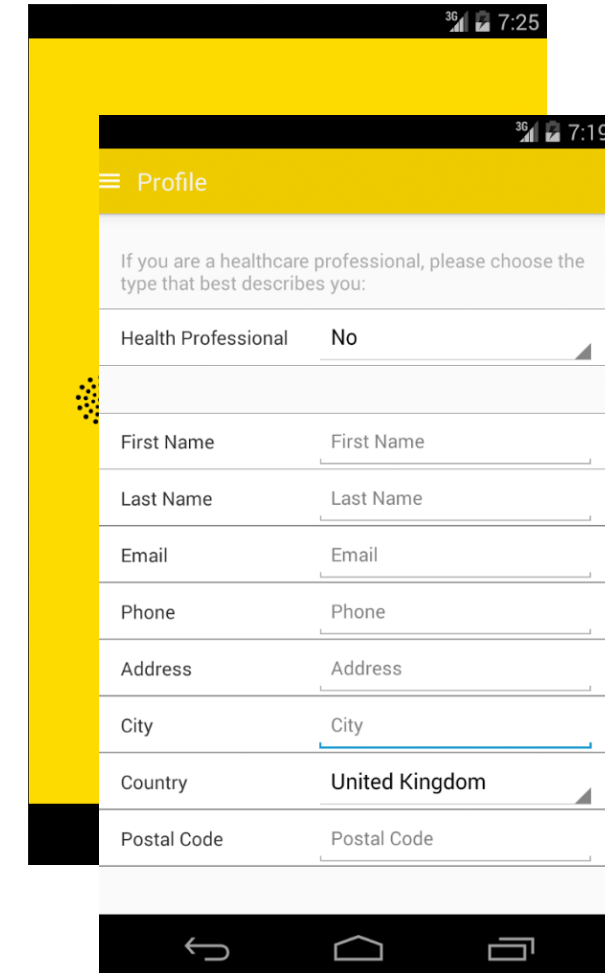
Συστήματα Αναφορών: Η Κύρια Πηγή Γνώσης Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκων

- Αναφορές για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων από επαγγελματίες υγείας / πολίτες
- Δημόσια:
 - Σε εθνικό επίπεδο (π.χ. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων στην Ελλάδα, Food and Drug Administration στις ΗΠΑ)
 - Σε διεθνές επίπεδο (π.χ. European Medicines Agency, Uppsala Monitoring Centre – WHO Collaborating Centre for Drug Monitoring)
- Ιδιωτικά:
 - Φαρμακευτικές εταιρίες

Συστήματα Αναφορών: Η Κύρια Πηγή Γνώσης Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκων



The screenshot shows the Yellow Card website interface. At the top, it features the MHRA logo and the text "It's easy to report online at www.mhra.gov.uk/yellowcard". Below this, the Greek text "Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων" is visible. The main content area has a yellow header with the "Yellow Card" logo and a search bar. A navigation menu includes "Home", "About Yellow Card", "Downloads", and "Contact Us". The primary form asks "Already Registered?" with a "Show Login" button. Below that, the "Reporter Type" section asks "Are you a member of the public or a healthcare professional?" with a dropdown menu set to "Please choose". The footer contains copyright information for 2014 and links for "Sitemap" and "Information in other Languages".



The screenshot shows the Yellow Card mobile app profile form. The form is titled "Profile" and includes a header with a menu icon. The main content area contains a message: "If you are a healthcare professional, please choose the type that best describes you:". Below this, there are several form fields: "Health Professional" (set to "No"), "First Name", "Last Name", "Email", "Phone", "Address", "City", "Country" (set to "United Kingdom"), and "Postal Code". The form is displayed on a mobile device with a yellow background and a black navigation bar at the bottom.

Περιορισμοί Συστημάτων Αναφορών

- Προσέλκυση μικρού αριθμού αναφορών σε σχέση με το μέγεθος του προβλήματος (μόλις το 5%)
- Μεγάλος αριθμός αναφορών με ελλιπή δεδομένα
- Αιτιάσεις για μεροληπτικές αναφορές
- ...

→ **Ανεπάρκεια συστημάτων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων για αποτελεσματική φαρμακοεπαγρύπνηση**

Ανάγκη Μετάβασης από Παθητική σε Ενεργό Φαρμακοεπαγρύπνηση

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ



Παθητική

*δεν λαμβάνονται άλλα μέτρα
για την αναζήτηση ανεπιθύμητων
ενεργειών φαρμάκων,
πέρα από την ενθάρρυνση
υποβολής αναφορών*

Ενεργή

αναζήτηση οποιουδήποτε στοιχείου
μπορεί να φανεί χρήσιμο
σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων

Continuous Learning Health System

Αξιοποίηση και Άλλων Πηγών Δεδομένων

- Δευτερογενής χρήση δεδομένων που καταγράφονται κατά την κλινική πράξη (π.χ. στον Ηλεκτρονικό Ιατρικό Φάκελο κλινικών / νοσοκομείων)
- Άλλες Πηγές:
 - Επιστημονική βιβλιογραφία
 - Πλατφόρμες Κοινωνικής Δικτύωσης
- Πλεονεκτήματα/Μειονεκτήματα:
 - ↑ Διάθεση μεγάλου όγκου δεδομένων
 - ↓ Επεξεργασία ανομοιογενών δεδομένων



Αντικείμενο PV Clinical

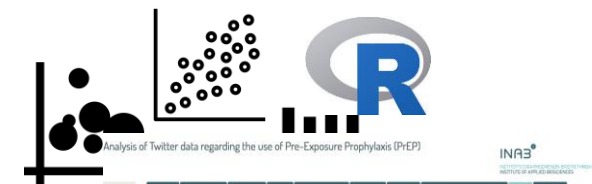
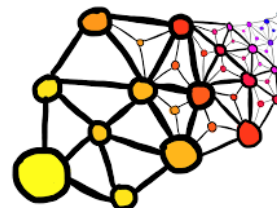
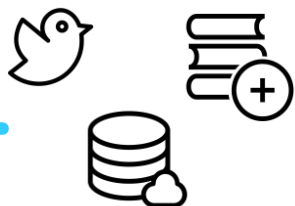
- Ενεργός Φ/Ε στο κλινικό περιβάλλον με κατάλληλα εργαλεία για:
 - **Συστηματική αξιοποίηση πολλαπλών πηγών δεδομένων**
(Σύστημα Αναφορών FAERS, Βιβλιογραφία, Πλατφόρμες Κοινωνικής Δικτύωσης, Ηλεκτρονικός Ιατρικός Φάκελος)
 - Δυνατότητα διερεύνησης πιθανών νέων ΑΕΦ στο κλινικό περιβάλλον
- Enabling Technologies:
 - Μηχανική Γνώσης (**Knowledge Engineering**)
 - Διασυνδεδεμένα δεδομένα (**Linked Data**)
 - Διεθνείς κωδικοποιήσεις ιατρικής πληροφορίας
 - Τεχνολογίες ολοκλήρωσης συστημάτων
- Προεκτάσεις:
 - Εφαρμογή και σε μη κλινικό περιβάλλον (ΕΟΦ, CROs, ...)
 - Πιθανή διασύνδεση της πλατφόρμας PV Clinical με το σύστημα υποβολής αναφορών ΑΕΦ του ΕΟΦ

Η Προσέγγιση του PV Clinical (1/2)

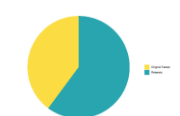
Αρχικά δεδομένα

Ενοποιημένο Σημασιολογικό Μοντέλο γνώσης

Analytics



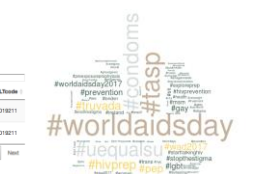
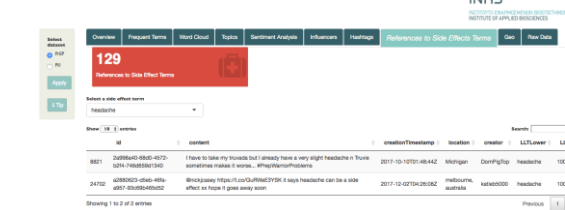
Analysis of Twitter data regarding the use of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)



Analysis of Twitter data regarding the use of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)



Analysis of Twitter data regarding the use of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)



Η Προσέγγιση του PV Clinical (2/2)

Ενοποίηση πηγών δεδομένων σε ενιαίο μοντέλο και αναλυτικές μέθοδοι

Ένταξη στις βασικές διαδικασίες του οργανισμού

Βήμα 1: Σχηματισμός «σεναρίου διερεύνησης»

- Άντληση λεκτικών συνωνύμων από πηγές αναφοράς (π.χ. UMLS, BioPortal, DrugBank)
- Αξιοποίηση βάσεων γνώσης αναφοράς (π.χ. MedDRA, ICD, ATC, DrugBank)
- **Σημαιολογικός εμπλουτισμός σεναρίου**



Βήμα 2: Επεξεργασία ανά πηγή

- Ορισμός πληροφορίας ανά χώρο εργασίας
- Υπολογιστικός εντοπισμός σήματος (π.χ. ανάλυση δυσαναλογικότητας - disproportionality)
- Υπολογισμός δεικτών αιτιότητας (π.χ. Naranjo, DIPS)
- Επισκόπηση επιμέρους δεδομένων
- Σχολιασμός από ειδικό



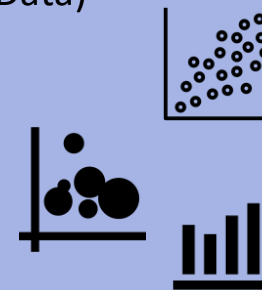
Βήμα 3: Συνένωση σε ενιαίο μοντέλο ανάλυσης

- Παραγωγή και ενσωμάτωση στατιστικών δεικτών
- Σύγκριση στοιχείων ανά πηγή
- Επισκόπηση και σχολιασμός από ειδικό



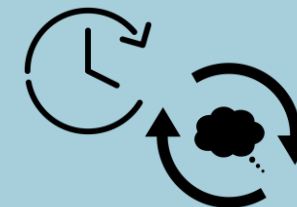
Βήμα 4: Παραγωγή αναφοράς

- Παραγωγή λεπτομερούς αναφοράς σε φυσική γλώσσα και εμπλουτισμός με γραφήματα
- Παραγωγή αναφοράς σε μορφή διασυνδεδεμένων δεδομένων (Linked Data)



Βήμα 5: Παρακολούθηση σε βάθος χρόνου

- Αυτοματοποιημένες ειδοποιήσεις για καινούρια δεδομένα προς αξιολόγηση
- Επικαιροποίηση στοιχείων (τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά)
- Επαναληπτική επισκόπηση όλων των βημάτων της διαδικασίας



Προσδοκώμενη Συνεισφορά σε Κλινικά Περιβάλλοντα

- Βασική στόχευση η ένταξη της προτεινόμενης πλατφόρμας στο κλινικό περιβάλλον, προσφέροντας τη **δυνατότητα επισταμένης και σε μεγάλο βαθμό αυτοματοποιημένης διερεύνησης πιθανών σημάτων ΑΕΦ.**
- Με τον τρόπο αυτό, τα νοσοκομεία μπορούν να διευκολυνθούν στην υλοποίηση απαραίτητων διαδικασιών φαρμακοεπαγρύπνησης με **πολύ σημαντικά οφέλη για την δημόσια υγεία, αλλά και μείωση του κόστους διαχείρισης των ΑΕΦ.**
- Η πλατφόρμα μπορεί να αξιοποιηθεί **από νοσοκομειακούς φαρμακοποιούς και κλινικούς ιατρούς.**

Διεύρυνση Εφαρμογής σε Μη Κλινικά Περιβάλλοντα

- Η πλατφόρμα βρίσκει επίσης εφαρμογή στα ακόλουθα μη κλινικά περιβάλλοντα για τις εξής δραστηριότητες:
 - **Υποστήριξη κανονιστικών φορέων:** Οργανισμοί που παρακολουθούν την ασφάλεια φαρμάκων ή επιτελούν κανονιστικό έργο, θα μπορούσαν να αξιοποιήσουν την πλατφόρμα PVClinical για τον εντοπισμό πιθανών σημάτων ΑΕΦ και να μειώσουν σημαντικά το κόστος και το χρόνο διερεύνησής τους.
 - **Φαρμακοβιομηχανία:** Εταιρείες που αναπτύσσουν φάρμακα ή διερευνούν την επαναστόχευση ήδη υπάρχοντων φαρμάκων, μπορούν να αξιολογήσουν πιθανές ΑΕΦ μετά τη διάθεση των προϊόντων τους στην αγορά ή σε πρότερα στάδια ανάπτυξης των προϊόντων τους, εξοικονομώντας σημαντικούς πόρους.
 - **Σχεδιασμός και διεξαγωγή κλινικών μελετών:** Ο εντοπισμός και η διερεύνηση πιθανών ΑΕΦ αποτελεί βασικό μέρος των κλινικών μελετών. Συνεπώς, η πλατφόρμα PVClinical θα μπορούσε να ενισχύσει σημαντικά τις δυνατότητες αναφοράς και ποσοτικής τεκμηρίωσης ενδεχόμενων σημάτων ΑΕΦ, αυξάνοντας σημαντικά την ποιότητα της διαδικασίας και μειώνοντας παράλληλα το κόστος των κλινικών μελετών.



PVClinical

Επικοινωνία & Περισσότερες Πληροφορίες

Βασίλης Κουτκιάς, Συντονιστής PVClinical
vkoutkias@certh.gr

<https://pvclinical-project.eu/> -



Υλοποιήθηκε στο πλαίσιο της Δράσης ΕΡΕΥΝΩ-ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ-ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ και συγχρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση και εθνικούς πόρους μέσω του Ε.Π. Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα & Καινοτομία (ΕΠΑνεΚ) (κωδικός έργου: Τ1ΕΔΚ-03789)