



Pharmacovigilance and the Introduction of new drug/regimens in Vietnam

Bangkok, April 2017

Vietnam team



1. Dr. Hoang Thi Thanh Thuy - Vietnam NTP
2. Dr. Vu Dinh Hoa - National Center of Drug Information and Adverse Drug Monitoring
3. Dr. Nguyen Thi Mai Phuong - Vietnam NTP
4. Phar. Dinh Thi Thu Huong - Vietnam National Lung hospital.

Vietnam

- ❑ Surface 330.000 km²
- ❑ Border: China, Laos, Cambodia
- ❑ Provinces: 63
- ❑ Districts: 683
- ❑ Communes: 11,042
- ❑ Pop.: 93 milion



+ Situation of Drug-resistant TB in Viet Nam



	DRS 3 (06-07)	DRS 4 (11-12)
MDR rate among new TB patients	2.7 % (2.0-3.6%)	4.0 % (2.5 - 5.4%)
MDR rate among retreated patients	19% (14-25%)	23.3% (16.7-29.9)
The number of MDR-TB patients among the number of new TB patients every year	2000 (1500-2700)	3000
The number of MDR-TB patients among the number of retreated patients every year	1700 (1200-2200)	2100
Total number of MDR-TB patients among total number of TB patients every year	3700	5100
XDR-TB/MDR-TB		5.6%
FQ res/MDR-TB		16.7%

MDR-TB RESPONSE (PMDT program)

■ Progress:

- 2007: GLC's approval
- 2009: pilot in Ho Chi Minh city
- Until Dec/2016: Total **about 8.500** patients were enrolled,
- Treatment success rate: **more than 70%**
- **101 pts enrolled in shorter regimen (cohort study)**
- **99 pts enrolled in Bedaquiline individualized regimen (cohort study)**

■ Current status:

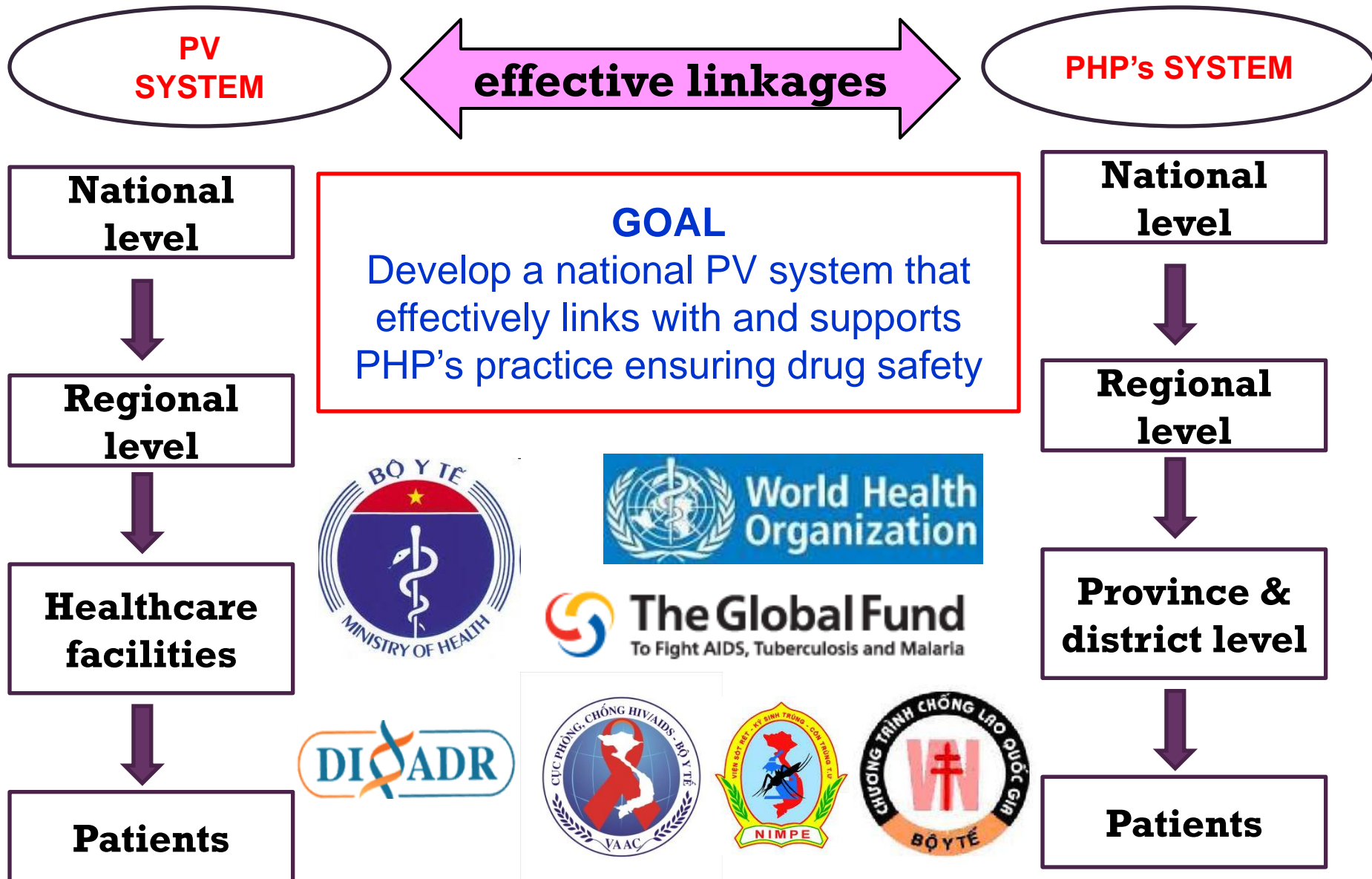
- PMDT coverage: 63/63 provinces
- PMDT guidelines: updated with recent recommendations
- Training materials available for different target groups.
- Xpert MTB/RIF coverage: 100% provinces
- SLDs LPA: 2 labs → will cover all R+ cases detected in 2017

+ Brief introduction about STR and BDQ cohort study

- ❑ **Aim:** To assess the new drug containing regimen and new regimen for
 - ❑ **Efficacy** (conversion rate, cured rate)
 - ❑ **Safety** (AEs, lost to follow up, regimen changes)
- ❑ **Sites:** 3 cities Hà Nội, TP.HCM, Cần Thơ
- ❑ **Number of patients recruited:** 100/each study
- ❑ **Inclusion criteria:**

BDQ regimen	Shorter regimen
<ul style="list-style-type: none">- Resistance to second line drugs: injectable or/and FQs- Intolerance to existing regimen	Resistance to R, not to second line drugs

Strengthening the national PV system to support PHPs



+ PHARMACOVIGILANCE PRACTICE IN VIETNAM

PV system data collection

Spontaneous reporting

- 9,912 ADR reports (2003 – 2016) ~108.1 reports per million population
- About 10% related to TB drugs

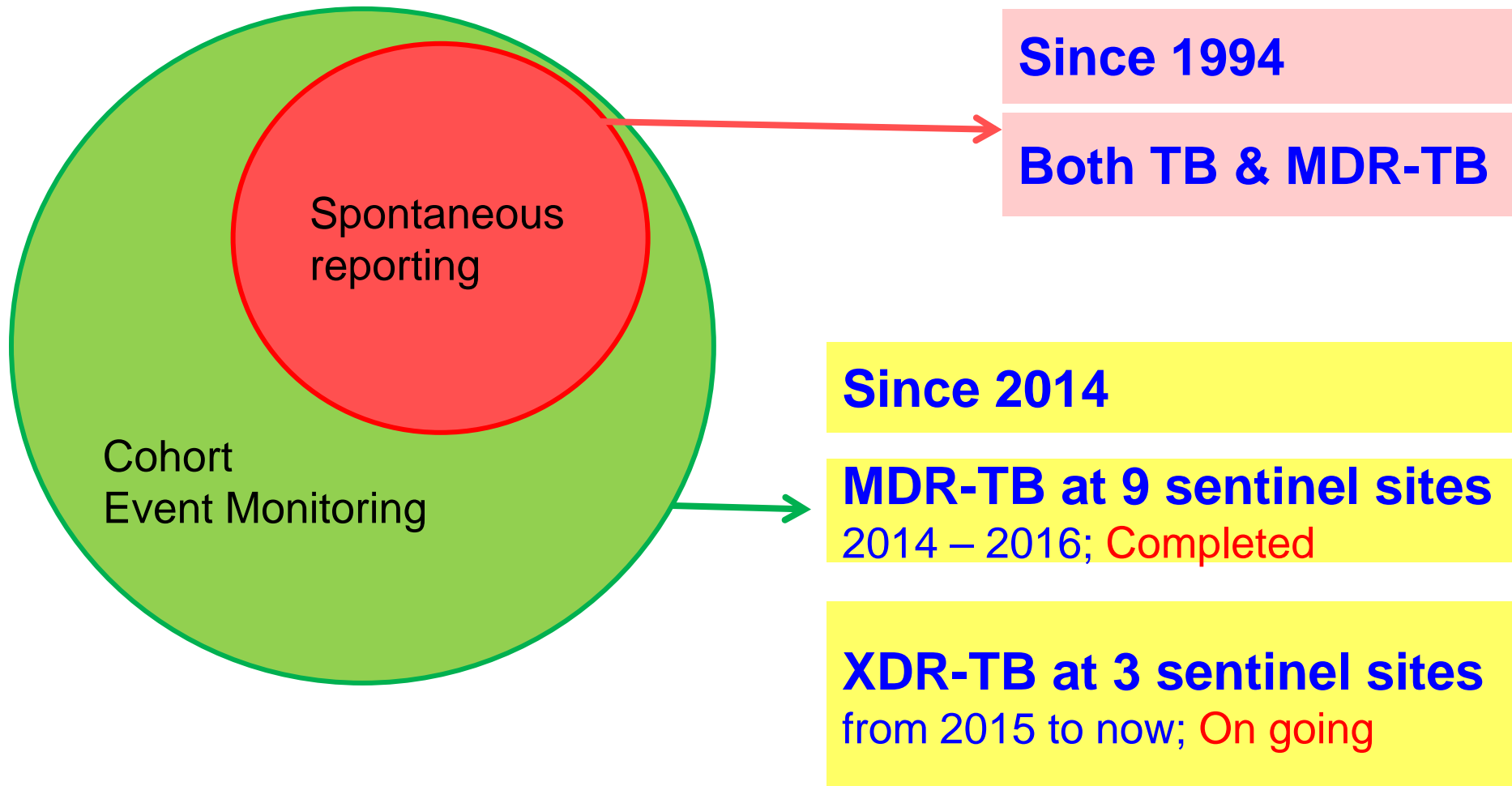
Cohort event monitoring

- Related to ARV, anti-TB (only MDR and XDR-TB) drugs and anti-malarial drugs
- At some sentinel sites in PHPs
- Mainly under GF Project

Targeted spontaneous reporting

- Up to now, just in HIV/AIDS programme (TDF-associated nephrotoxicity, EFV-associated neurotoxicity...)

COLLECTING SAFETY DATA RELATED TO TB DRUGS

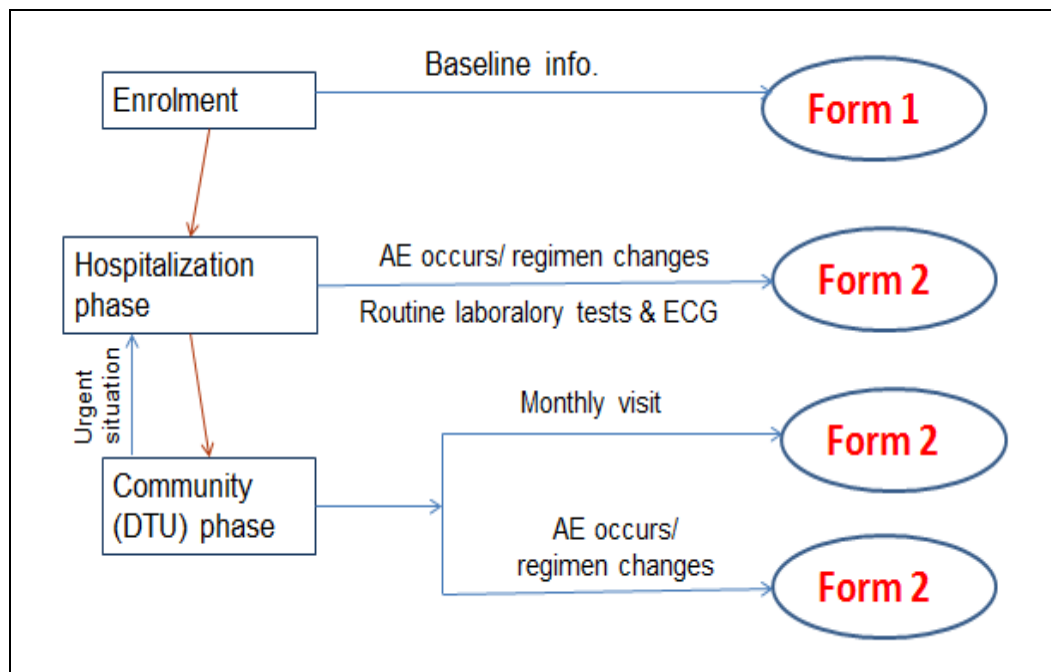


CEM in pre-XDR/XDR-TB



Objectives:

- Describe the characteristics of adverse events of BDQ-containing regimens: severity, type, especially cardiotoxicity.
- Analysis of factors affecting the appearance of the AEs of BDQ-containing regimens.
- To provide information about drug safety of new TB drug to support to WHO, NTP and healthcare professionals for decision making.



Data collection

Form1 Treatment initiation form

Form 2 Follow up form (AEs, treatment changed)

Data input, analysis

Access longitudinal database

SPSS syntax

The screenshot shows a Microsoft Access database window titled 'access-bda.25.11.16 - Database (Access 2007) - Microsoft Access (Product Activation Failed)'. The 'Table Tools' ribbon is active, showing the 'Table' tab. The 'Table2' table is displayed in Datasheet view. The table contains columns for patient ID, date of examination, height, weight, and various treatment and outcome indicators. The data is organized into rows, with some rows highlighted in yellow.

ID	Ngày khám	Chiều Cao	Cân nặng (kg)	Thay đổi ph.	Lý do đổi	thu thuốc	ghirolydotd	pyrazinamic	lieutlao0	ngaytuantla	linezolid-Lz
18	28/03/2016	165	49						1250	7	
18	30/03/2016	165	49						1250	7	
18	01/04/2016	165	49						1250	7	
18	06/04/2016	165	49						1250	7	
18	08/04/2016	165	49		3=Cách dùng cũ				1250	6	
18	13/04/2016	165	49						1250	6	
12	05/02/2016	165	48						1500	7	
12	08/02/2016	165	48						1500	7	
12	10/02/2016	165	48						1500	7	
31	07/03/2016	162							1250	7	
29	15/04/2016	163	58						1500	7	
29	19/04/2016	163	58						1500	7	
29	22/04/2016	163	58						1500	7	
29	21/04/2016	163	58						1500	7	
28	13/04/2016	153	37						1000	7	
28	15/04/2016	153	37		7=(ghi rõ)		ói, mệt		1000	7	
28	20/04/2016	153	37						1000	7	
26	04/04/2016	160	59						1500	7	
33	15/05/2016	170	45						1000	7	
33	17/05/2016	170	45						1000	7	
33	17/05/2016	170	45						1000	7	
16	21/03/2016	150	41						1000	7	
16	23/03/2016	150	41		1=Gặp biến cố				1000	7	
16	23/03/2016	150	41		1=Gặp biến cố				1000	7	
16	25/03/2016	150	41						1000	7	

Reporting form (form 1 and form 2)

Nghiên cứu PV-BDQ

MẪU 1 - KHỞI ĐẦU ĐIỀU TRỊ ☐ HN ☒ TPHCM ☐ CT

THÔNG TIN CHUNG
 Mã số bệnh nhân: BDQ-202 Số eTB: 12671
 Họ và tên bệnh nhân: _____ Ngày sinh: 1/1/1971
 Giới tính: ☐ Nam ☒ Nữ Vị trí tổn thương: ☒ phổi ☐ ngoài phổi ☐ cả hai ☐ không rõ
 Chiều cao: 1.53 cm Cân nặng: 105.14 kg

Phân loại bệnh nhân:
☐ Tiền siêu kháng thuốc/ kháng thuốc tiềm ☒ Siêu kháng thuốc
☐ Tiền siêu kháng thuốc/ kháng FQ ☐ Đa kháng thuốc không dung nạp hoặc kháng với nhiều thuốc thuộc nhóm 4

TÌNH TRẠNG LÂM SÀNG

Đặc điểm	Có	Không
Suy kiệt	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nghiện rượu	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nghiện thuốc lá	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nghiện ma túy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bệnh mắc kèm	Có	Không	Mô tả (nếu có)
HIV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thiếu máu	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Đái tháo đường	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Viêm tụy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Viêm dạ dày	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bệnh gan	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bệnh thận	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bệnh tim mạch	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bệnh cơ xương khớp	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
COPD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Khác			

CÁC XÉT NGHIỆM BAN ĐẦU (các xét nghiệm gần đây nhất) 24/12/2015

Tên xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị
Hemoglobin (g/dL)	<u>12.1</u>	
Bạch cầu ($\times 10^9/L$)	<u>10.3</u>	<u>K/L</u>
Tiểu cầu ($\times 10^9/L$)	<u>2.1</u>	<u>K/L</u>
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	<u>103</u>	
Kali (mmol/l)	<u>3.55</u>	
Magiê (mmol/l)	<u>/</u>	
Canxi (mmol/l)	<u>2.26</u>	
Acid uric ($\mu\text{mol/l}$)	<u>/</u>	

Có thể sử dụng nhiều MẪU 1 nếu bệnh nhân có nhiều thuốc đang dùng hoặc nhiều biến cố

Nghiên cứu PV-BDQ

MẪU 2 - BÁO CÁO BIẾN CỐ BẤT LỢI HOẶC THAY ĐỔI THUỐC ĐIỀU TRỊ ☐ HN ☒ TPHCM ☐ CT

Các xét nghiệm cận lâm sàng

Tên xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị	Tên xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị
Hemoglobin (g/dL)	<u>12.1</u>	<u>g/dL</u>	SGOT/AST (U/L)	<u>30</u>	<u>U/L</u>
Bạch cầu ($\times 10^9/L$)	<u>10.3</u>	<u>K/L</u>	SGPT/ALT (U/L)	<u>20</u>	<u>U/L</u>
Tiểu cầu ($\times 10^9/L$)	<u>2.1</u>	<u>K/L</u>	Bilirubin TP ($\mu\text{mol/l}$)	<u>22.9</u>	<u>$\mu\text{mol/l}$</u>
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	<u>153</u>	<u>$\mu\text{mol/l}$</u>	Bilirubin TT ($\mu\text{mol/l}$)	<u>2.9</u>	<u>$\mu\text{mol/l}$</u>
Kali (mmol/l)	<u>4</u>	<u>mmol/l</u>	Lipase (U/L)	<u>/</u>	
Magiê (mmol/l)	<u>2</u>	<u>mmol/l</u>	Amylase (U/L)	<u>70</u>	<u>U/L</u>
Canxi (mmol/l)	<u>2</u>	<u>mmol/l</u>	TSH ($\mu\text{U/L}$)	<u>/</u>	
Acid uric ($\mu\text{mol/l}$)	<u>/</u>		Đường huyết (mmol/L)	<u>/</u>	
Đo thính lực	<u>/</u>		Khoảng QT (ms)	<u>420 ms</u>	<u>ms</u>
Soi đáy mắt	<u>/</u>		Khác <u>Nhịp tim</u>	<u>92</u>	<u>đp</u>

BÁO CÁO BIẾN CỐ BẤT LỢI Mối xuất hiện hoặc báo cáo biến cố cũ vẫn đang phải theo dõi

Mô tả đặc điểm và diễn biến của biến cố: Creatinin tăng cao 153 $\mu\text{mol/l}$

Thông tin để đánh giá biến cố
 Có ghi nhận được biến cố trong tháng không?: ☒ Có ☐ Không
 Biến cố phát hiện được là biến cố cũ hay mới?: ☒ Cũ ☐ Mới
 Biến cố được ghi nhận trong giai đoạn:
☐ Nội trú ban đầu ☐ Linh thuốc tại TCL quận (huyện)
☒ Tại khám định kỳ ☐ Giám sát tại nhà
☐ Tại khám đột xuất ☐ Khác (ghi rõ): _____
 Ngày xuất hiện: 25/12/2016
 Biến cố còn tồn tại không?: ☒ Có ☐ Không
 Nếu không còn tồn tại, ngày hồi phục: / /
 Mức độ nặng của biến cố (đánh giá theo bảng phân loại)
☐ Mức độ 1 ☐ Mức độ 2 ☒ Mức độ 3 ☐ Mức độ 4
 Mức độ nghiêm trọng của biến cố (đánh giá theo nhận định của bác sĩ):
☒ Không nghiêm trọng ☐ Đe dọa tính mạng
☐ Gây thương tật vĩnh viễn ☐ Tử vong

Xử trí biến cố:
☐ Không xử trí ☐ Tạm ngừng thuốc:
☐ Đã xử trí ở tổ chống lao quận/ huyện (ghi rõ) ☒ Giảm liều thuốc: Capreomycin 0.65g giảm nửa
☐ Khác (ghi rõ): _____ ☐ Ngừng thuốc: _____

Hậu quả của biến cố:
☐ Hồi phục/cải thiện ☐ Không hồi phục/không cải thiện
☐ Hồi phục kèm di chứng: _____ ☐ Không có thông tin

Thuốc nghi ngờ gây ra biến cố bất lợi (bác sĩ theo dõi và đánh giá)

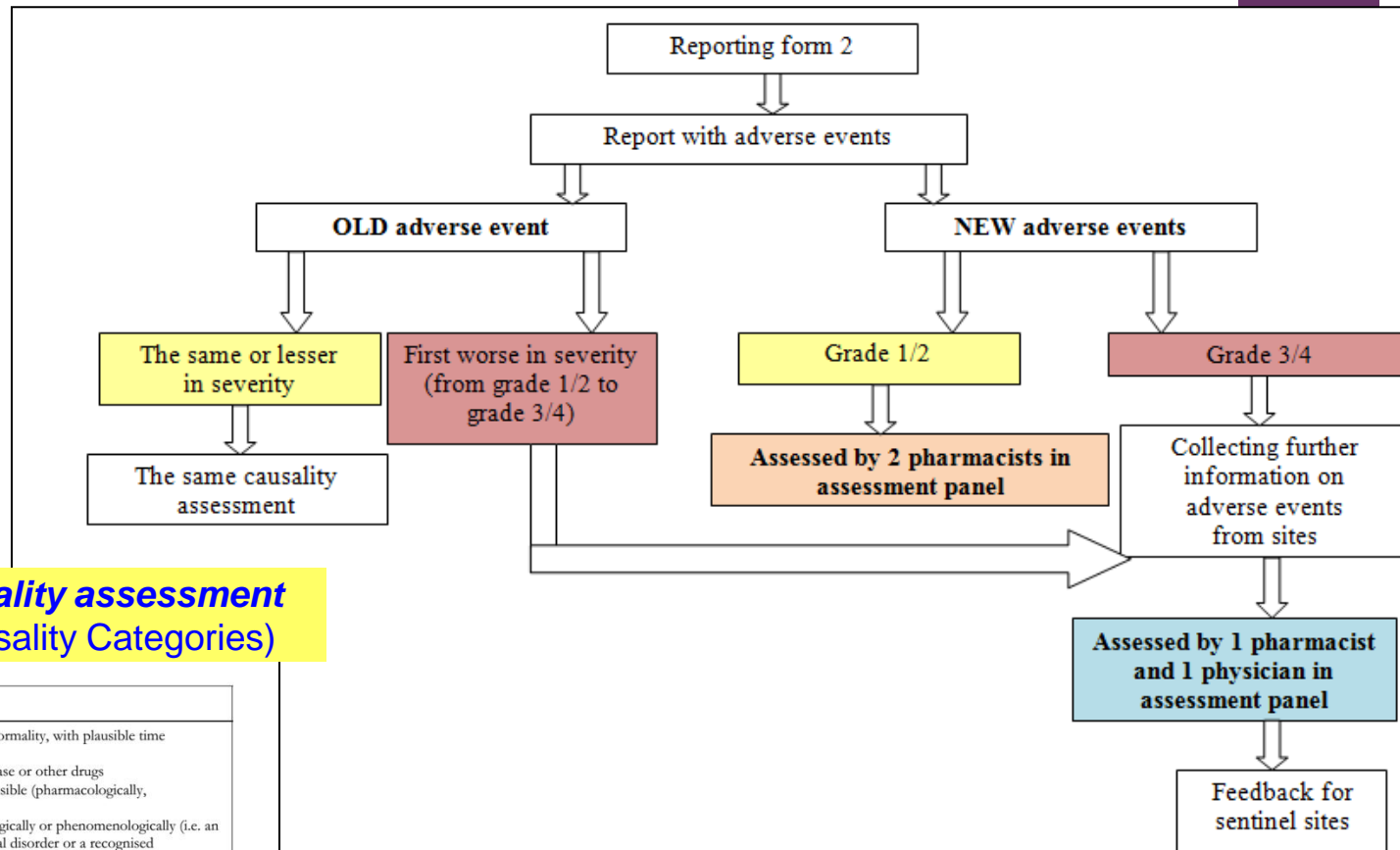
STT	Tên thuốc	Có ngừng hoặc giảm liều thuốc nghi ngờ không?	Nếu có, phản ứng có cải thiện không?	Có tái sử dụng thuốc nghi ngờ không?	Nếu có, phản ứng có lặp lại không?
1	<u>Capreomycin 0.65g/ngày</u>	<input checked="" type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
2		<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
3		<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
4		<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không

Ngày báo cáo: 24/12/2016 Người báo cáo: PHẠM NGUYỄN PHƯƠNG
 (ký và ghi rõ họ tên)

Nếu là biến cố vẫn tồn tại, xin tiếp tục theo dõi vào báo cáo định kỳ.

Full proposal and study tools can be downloaded from <http://canhgiacduoc.org.vn>

Causality assessment



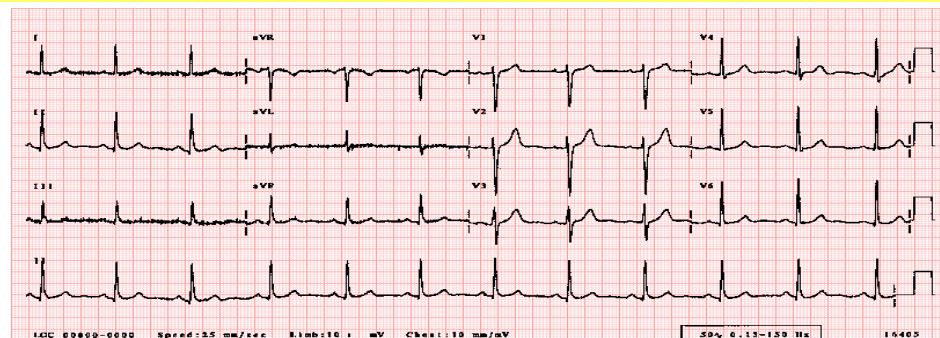
Adverse event causality assessment (based on WHO Causality Categories)

Table 2. WHO-UMC Causality Categories

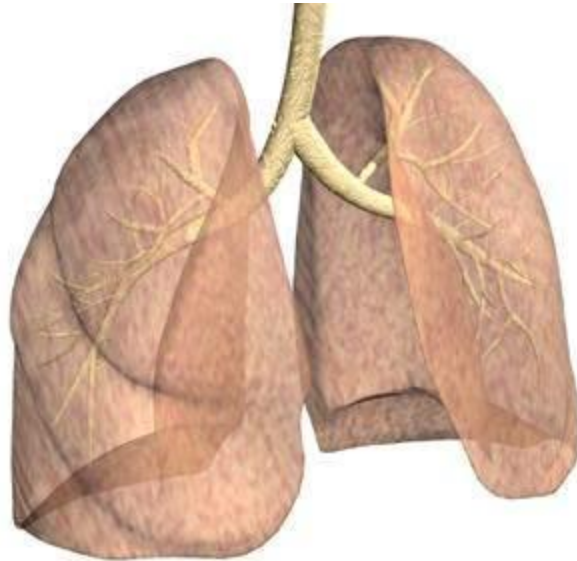
Causality term	Assessment criteria*
Certain	<ul style="list-style-type: none"> Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake Cannot be explained by disease or other drugs Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable/ Likely	<ul style="list-style-type: none"> Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake Unlikely to be attributed to disease or other drugs Response to withdrawal clinically reasonable Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none"> Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake Could also be explained by disease or other drugs Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> Event or laboratory test abnormality More data for proper assessment needed, or Additional data under examination
Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> Report suggesting an adverse reaction Cannot be judged because information is insufficient or contradictory Data cannot be supplemented or verified

*All points should be reasonably complied with

Cardiovascular events detected via ECG by cardiologists



THANK YOU VERY MUCH



For your attention !