

FARMAKOVIGILANCE V KH

MUDr. Tomáš Boráň

Obsah

- 👁️ Legislativa a pokyny
- 👁️ Základní pojmy a definice
- 👁️ Expedovaná hlášení - SUSAR
- 👁️ Povinnosti zkoušejícího a zadavatele
- 👁️ Chyby a nedostatky v hlášení
- 👁️ Periodická hlášení – DSUR, ASR
- 👁️ USR, jiná bezpečnostní hlášení
- 👁️ Výměna hlášení se SÚKL

Legislativa a pokyny

Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb.

Sdělení Komise – "CT-3" (viz EudraLex, Volume 10)

ICH guideline E2F – Note for guidance on DSURs

Pokyn SÚKL – KLH-21

Pokyn SÚKL – PHV-4

EU Individual Case Safety Report (ICSR)

Implementation Guide

Základní pojmy a definice

nežádoucí příhoda (AE, Adverse Event)

- každá nepříznivá a nezamýšlená změna zdravotního stavu pacienta nebo subjektu klinického hodnocení, jemuž byl podán léčivý přípravek, i když není nezbytně v příčinné souvislosti s touto léčbou

nežádoucí účinek (NÚ, Adverse Reaction)

- příčinná souvislost (causality)
- každá nepříznivá a nezamýšlená reakce na hodnocený léčivý přípravek při jakékoliv podané dávce (zahrnuje rovněž chyby v medikaci, nesprávné použití, zneužití)

Základní pojmy a definice

závažnost (závažný AE=SAE, závažný NÚ=SAR)

- Smrt
- Ohrožení života
- Hospitalizace nebo prodloužení hospitalizace
- Trvalé či významné poškození zdraví
- Omezení schopností
- Vrozená anomálie nebo vada u potomka

Základní pojmy a definice

očekávatelnost (neočekávaný NÚ=UAR)

- očekávatelné NÚ jsou uvedeny v **RSI (Reference Safety Information, referenční bezpečnostní informaci)**
- RSI – SmPC nebo samostatná kapitola v IB
- RSI v IB – ve formě tabulky včetně uvedení četnosti NÚ

SUSAR – Suspected Unexpected SAR – podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek

Základní pojmy a definice

👁️ Kauzalita YES / NO

👁️ "reasonable possibility" X "no reasonable possibility"

👁️ není doporučováno používat „zavádějící“ zhodnocení kauzality WHO

- Certain
- Probably/likely
- Possible
- Unlikely
- Conditional/unclassified
- Unassessable/unclassifiable

Expedovaná hlášení - SUSAR

SAE hlásí zkoušející zadavateli do 24 hodin
(~~immediately~~)

Zhodnocení kauzality

Zhodnocení očekávatelnosti

Zadavatel hlásí do EVCTM SUSARy

- s následkem smrti či ohrožení života do 7 dnů
- ostatní SUSARy do 15 dnů
- samostatně na SÚKL se nehlásí (ID CZSUKL jako koadresát při hlášení do EVCTM)

Expedovaná hlášení - SUSAR

hlásí se pouze odslepená hlášení
nutnost možnosti odslepení zkoušejícím
bez prostředníka v případě naléhavé situace
role IDMB (“nezávislých monitorovacích výborů”)
cílem KH může být výskyt NÚ – dohoda se SÚKL
na tom, co bude hlášeno jako SUSAR a co ne
(zejména u “mortalitních” studií)

Expedovaná hlášení - SUSAR

SUSAR k placebu?

např. reakce způsobená pomocnou látkou či nečistotou – zadavatel by měl podat hlášení (při splnění závažnosti, neočekávatelnosti a příčinné souvislosti)

Povinnosti zkoušejícího

hlášení všech SAE do 24 h zadavateli

následné hlášení

není-li uvedeno jinak, nemusí aktivně sledovat AE/NÚ po ukončení KH, ale pokud se o nich dozví, měl by je nahlásit

hlásit určité nezávažné AE a/nebo laboratorní odchylky stanovené protokolem zadavateli

u NIMP doporučeno hlásit jako pro LP z běžné lékařské praxe (všechny závažné i nezávažné) neočekávané a závažné očekávané NÚ na SÚKL (elektronický formulář)

Povinnosti zadavatele

vede evidenci AE nahlášených zkoušejícími

expedovaně hlásí do EVCTM

expedovaně hlásí Etickým komisím

informuje zkoušející o SUSARech formou “line listings” (zaslepené údaje)

předkládá periodická hlášení (DSUR/ASR) SÚKL a MEK

přehodnocuje R/B (roční aktualizace IB)

má zavedeny SOP (včetně postupu v případě USR)

Chyby a nedostatky v hlášení

není zhodnocena kauzalita (pro všechny LP!)

není neočekávatelnost

není závažnost

chybí údaje o hlásiteli, nástupu reakce, souběžné terapii

chybí identifikace KH (EudraCT číslem)

Chyby a nedostatky v hlášení

chybí follow-up

chybí objektivní data (laboratoř, pitva)

není odslepení

opožděná hlášení

nesoulad informací v ASR(DSUR) a EVCTM

Periodická hlášení – DSUR, ASR

- DSUR - standardizovaný dokument pro pravidelné podávání informací o přípravcích v klinickém vývoji (včetně přípravků registrovaných, jež jsou dále vyvíjeny v rámci dalších studií) mezi regiony ICH
- Požadavky na DSUR jsou dány ICH guideline **E2F**
- Nahrazuje Annual Safety Report (ASR) – roční zprávu o bezpečnosti

Periodická hlášení – DSUR

Periodicita DSUR – počítáno od DIBD (Development International Birth Date) – datum prvního schválení KH kdekoliv na světě

Na SÚKL se předkládají do 60 dnů od “Data Lock Point“, MEK se předkládá „Executive Summary“, LEK se nepředkládá (může obsahovat odslepené údaje“)

DSUR není nutné předkládat pro KH kratší než 1 rok

ISSUES (EMECOLEX)

Clinical Trials Facilitation Group

Homeopathic Medicinal
Products Working
Group

Pharmacovigilance
Working Party -
veterinary

Task Force (veterinary)
on Antimicrobial Issues

National Contacts

Transparency

Meetings

Medicines Approval system

Publications and reports

What's new

- List of participating member states in VHP, December 2014 | pdf
- Results of the Voluntary Harmonisation Procedure (VHP), 2014 | pdf
- Metrics on participation of NCA (01/01/2015 - 01/07/2015) | pdf

Guidance

- Recommendations related to contraception and pregnancy clinical trials, September 2014 | pdf
- GLP in clinical trials | pdf

National fees/information

- Overview of the fees charged by NCAs for submission of d of clinical trial or amendments, January 2012 | pdf
- Q and As - Frequently asked questions on CTs, updated Ja 2014 | pdf

Clinical Trials Safety

- DSUR Q and As, 2012 | pdf
- Reference Safety Information, 2013 | pdf
- Reference Safety Information Q and A

<http://www.hma.eu/ctfg.html> - Key Documents List

Další bezpečnostní informace

selhání léčby hodnoceným LP (zejména u léčby život ohrožujících stavů)

významný objev v oblasti bezpečnosti získaný ve studii na zvířatech

přerušení KH z bezpečnostních důvodů v jiné zemi

doporučení monitorovacího výboru

nehlásí se do EVCTM, ale na SÚKL ano (neprodleně)

Výměna hlášení se SÚKL

registrace do EudraVigilance

registrace pro výměnu hlášení se SÚKL – dle pokynu PHV-4 (pro hlášení do EVCTM pouze testovací fáze)

akademické studie – možnost požádat SÚKL o zadávání do EVCTM