

REFERENCE SAFETY INFORMATION (RSI) - HLAVNÍ BODY

MUDr. Eva Hrušková Reinová,
Státní Ústav pro kontrolu léčiv

RSI = Reference Safety Information

- Požadavek na RSI dán **guideline CT-3**, kapitola 7.2.3.2
(CT- 3 = Communication from the Commission — Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use)
- Konkrétní požadavky na RSI upravuje dokument **Q&A concerning RSI** vydaný CTFG v listopadu 2017 (obsahuje 18 otázek a odpovědí)

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_Reference_Safety_Information_2017.pdf

- Přejížděné období dohodnuto **do konce roku 2018**

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2018_03_CTFG_RSI_Q_A_Covernote.pdf

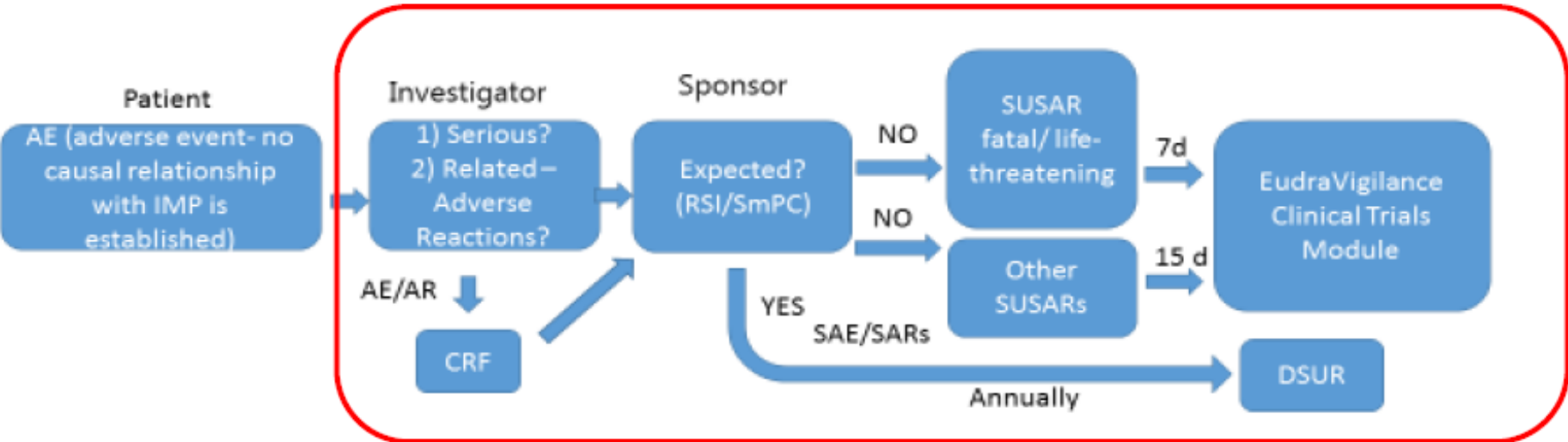
Co je RSI?

- RSI je seznam **očekávaných závažných nežádoucích účinků (SARs)**, které jsou klasifikovány dle Preferred Terms (PTs) podle MedDRA

K čemu RSI slouží?

- Poskytuje informace pro zkoušejícího o očekávaných závažných nežádoucích účincích → bezpečnostní profil přípravku
- Základ pro hlášení SUSARů - posouzení očekávatelnosti všech podezření na závažný nežádoucí účinek, jež se objeví v průběhu klinického hodnocení (KH)
 - ⇒ **Je to SUSAR nebo ne?**
 - ⇒ **Má být hlášen nebo ne?**
- Základ pro DSUR (ASR)

Clinical trial safety reporting routes



Co má RSI obsahovat?

- Přehledný seznam **očekávaných závažných nežádoucích účinků (SARs)**
 - SARs, jež byly pozorované u daného přípravku v předchozích KH více než 1x a jež má přímou souvislost s daným hodnoceným přípravkem („**causal relationship** between the event and the IMP exists“)
 - **Podezřelý SAR, jež byl pozorován pouze 1x, nemůže být obecně považován za očekávatelný, pokud není dostatečně zdůvodněno jinak**
 - V RSI musí být uvedena **povaha, frekvence a závažnost (Severity) očekávaných SARs**

- **Fatální a život ohrožující SARs nemohou být považovány za očekávané**, pokud toto není podpořeno pozitivním vyhodnocení poměru benefit/risk nebo pokud toto není uvedeno ve SmPC.
- **Fatální a život ohrožující SARs by měly být vždy považovány za neočekávané**, a to i když už se v předchozích KH tento SAR vyskytl.
- Fatální a život ohrožující SARs jež byly pozorovány v předchozích KH, ale jsou neočekávané se uvedou do jiné kapitoly IB.
- Pokud je fatální nebo život ohrožující SAR přidán do IB, pak musí být aktualizované zhodnocení poměru benefit/risk pro každé KH s tímto přípravkem a zadavatel musí rovněž do protokolu/lů KH doplnit nezbytná bezpečnostní opatření tak, aby riziko oné SAR bylo minimální.

Jaký dokument slouží jako RSI?

V průvodním dopise pro každé KH musí být jasně uvedeno, jaký dokument a kapitola slouží jako RSI

❑ Investigator's Brochure

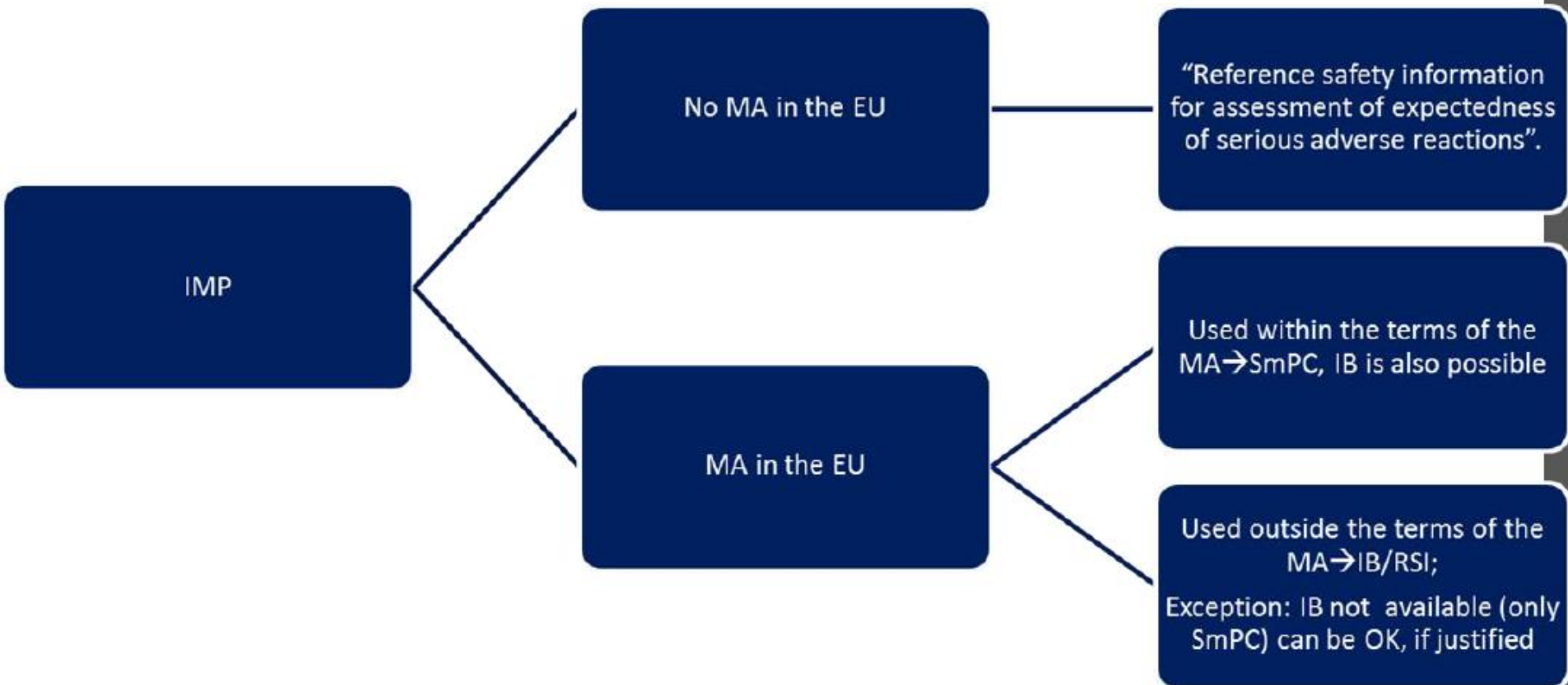
- RSI musí být v IB uvedeno jako **samostatná kapitola**, jež je jasně označena názvem **“Reference safety information (for assessment of expectedness of serious adverse reactions)”**
- Pro přípravky, které nejsou registrovány v EU, musí být RSI vždy v IB

❑ SmPC – sekce 4.8 „Nežádoucí účinky“

- U přípravků, které jsou registrované v EU a jejichž použití v KH je v souladu se EU SmPC. Eventuálně lze i pokud přípravek není v KH užit v souladu se EU SmPC, ale zadavatel nemá přístup k IB – toto musí být ale řádně zdůvodněno (převážně akademici)

POZOR!!!

Samostatný dokument typu Core Safety Data Sheet apod. nelze akceptovat jako RSI. Tento dokument lze akceptovat pouze jako součást příručky pro zkoušejícího (IB).



Formát RSI

➤ Tabulka

- Lze i několik samostatných tabulek pro indikace, u nichž je odlišný profil očekávaných závažných nežádoucích účinků, např. onkologické indikace vs. neonkologické

Frekvence SARs v RSI

- Nejlépe tak, jak je to u SmPC (tedy Velmi časté; Časté; Méně časté; Vzácné; více info v ICH E2C(R2)).
- Pokud není dostatek dat, uvede se počet pozorovaných SARs pro každý SAR spolu s celkovým počtem exponovaných pacientů danému přípravku + do závorky %
(Např. pyelonefritis 4/20 (20%))

Co má být uvedeno v RSI, pokud dosud nejsou žádné očekávané SAR?

Doporučený text:

„No SARs are considered expected by the sponsor for the purpose of expedited reporting of SUSARs and identification of SUSARs in the “Cumulative summary tabulation of serious adverse reactions” in the DSUR for the IMP.“

Co nemá být v RSI?

- **Nežádoucí příhody (AEs)**, jež nesouvisí s hodnoceným přípravkem
- **Závažné nežádoucí příhody (SAEs)**, jež nesouvisí s hodnoceným přípravkem
- **Nezávažné nežádoucí účinky (ARs)**
- **Fatální nebo život ohrožující SARs**. Výjimkou je, pokud jsou uvedeny ve v sekci 4.8 v příslušném EU SmPC k danému přípravku
- SAR, které se vyskytly pouze jednou, pokud není dostatečně zdůvodněno jinak
- Úmrtí nebo SAEs, které jsou považovány dle schváleného protokolu za endpointy účinnosti u KH s předpokládanou vysokou mortalitou (např. onkologické studie)
- SARs, které se vyskytly u jiného přípravku, byť se stejným nebo obdobným mechanismem účinku, ale které nebyly dosud pozorovány u daného hodnoceného přípravku.

Změna RSI v IB

- Ideálně 1x ročně, pokud je třeba (bezpečnostní a jiná data, jež nemají vliv na RSI, lze v IB aktualizovat častěji než 1x ročně)
- Doporučuje se předkládat IB se změnou RSI po data lock-point pro DSUR (do 60 dnů po data lock-point DSUR)
- **Změna RSI je vždy podstatný dodatek** (pokud nejde pouze o rewording) a **je vyžadována platba ve výši 15 800 Kč** – stačí 1 platba za IB k více studiím, ale nutné uvést v průvodním dopise
- V průvodním dopise je dále nutné uvést, že je v IB změna RSI, zda to ovlivní protokol studií (nápravná opatření apod.) a měly by být též aktualizovány Informace pro pacienty
- Požadujeme předkládat IB ve verzi s vyznačenými změnami oproti verzi předchozí (forma tracking changes)

Změna RSI v SmPC

- **Změna RSI je vždy schvalována jako podstatný dodatek** (pokud nejde pouze o rewording), **ale u SmPC není vyžadována platba**
- V průvodním dopise je dále nutné uvést, že je v SmPC změna RSI, zda to ovlivní protokol studií (nápravná opatření apod.) a měly by být též aktualizovány Informace pro pacienty
- Není nutná verze tracking changes pro SmPC, ale je nutný přehled změn v sekci 4.8 „Nežádoucí účinky“
- SmPC se změnou RSI schvalujeme (pokud je aktualizace SmPC, které ale neslouží jako RSI, pak jej pouze bereme na vědomí)

ČASTÉ DOTAZY

Hlášení SUSAR

- Upravuje pokyn **KLH-21**

*Hlášení SUSAR je podáváno **pouze elektronicky**, zadavatel hlásí SUSAR (včetně těch, ke kterým došlo na území ČR) **přímo do EudraVigilance databáze do modulu EVCTM.***

- **Smrt a život ohrožující do 7 dnů, ostatní do 15 dnů**

U zadavatelů, kteří nemají přístup k EudraVigilance databázi je možné SÚKL požádat, aby za ně SUSARy do databáze zadával.

- *Akademici, granty (ne farmaceutické společnosti)*
- *Písemná žádost*
- *Zasílat přes elektronický formulář - <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>*
 - *Nutné uvést poznámku „Z klinického hodnocení“ a uvést pro identifikaci EudraCT číslo a zkrácený název studie.*

Hlášení úmrtí subjektu v KH v ČR

- **do 7 dnů** ve formě průvodního dopisu (**pokud úmrtí subjektu naplňuje definici SUSAR, je samozřejmě hlášeno způsobem určeným pro hlášení SUSAR**) s uvedením identifikace klinického hodnocení, zkoušejícího lékaře a stručným popisem případu. V případě, že v klinickém hodnocení je předpoklad vysoké mortality, je možno tuto informaci předložit jako součást roční průběžné zprávy o klinickém hodnocení, v případě, že chce zadavatel využít této možnosti, měl by předložit žádost o výjimku z hlášení úmrtí současně s předložením žádosti o klinické hodnocení.

Důležité pojmy:

- ✓ **AE:** Adverse Event = nežádoucí příhoda
- ✓ **AR:** Adverse Reaction = nežádoucí účinek
- ✓ **SAE:** Serious Adverse Event = závažná nežádoucí příhoda
- ✓ **SAR:** Serious Adverse Reaction = závažný nežádoucí účinek
- ✓ **SUSAR:** Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction = Podezření na neočekávaný závažný nežádoucí účinek
- ✓ **IB:** Investigator's Brochure = příručka pro zkoušejícího
- ✓ **SmPC:** European Union Summary of Product Characteristics = Souhrn údajů o přípravku
- ✓ **DSUR:** Development Safety Update Report = Roční vývojová zpráva o bezpečnosti (s Nařízením se přejmenuje na ASR = Annual Safety Report, ale stále bude strukturou dle guideline ICH E2F)
- ✓ **MedDRA:** Medical Dictionary for Regulatory Activities

- ❑ **Nežádoucí příhoda (AE adverse event)** - každá nepříznivá změna zdravotního stavu pacienta nebo subjektu klinického hodnocení, jemuž byl podán léčivý přípravek, **i když není známo, zda je v příčinném vztahu** k léčbě tímto přípravkem

Vs.

- ❑ **Nežádoucí účinek (ADR adverse drug reaction)** - **kauzalita s LP**, každá nepříznivá a nezamýšlená odezva na hodnocený LP při jakékoliv podané dávce (zahrnuje chyby při medikaci, použití v nesouladu s protokolem, nesprávné použití, zneužití přípravku)
- ❑ **Podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek (SUSAR Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)** - **očekávanost nežádoucích účinků vymezena v protokolu a RSI (IB nebo SmPC)**
Posouzení, zda existuje přiměřená pravděpodobnost příčinné souvislosti, obvykle provádí zkoušející.

❑ ***Seriousness = závažnost***

Závažné nežádoucí příhody– takové, jež mají za následek smrt, ohrožení života, hospitalizaci, prodloužení probíhající hospitalizace, trvalé či významné poškození zdraví, omezení schopností, vrozenou vývojovou vadu

❑ ***Severity = intenzita dané nežádoucí příhody/reakce***

- Mild = mírná
- Moderate = středně intenzivní
- Severe = velmi intenzivní