

KAPITOLA VII PODÁVÁNÍ ZPRÁV O BEZPEČNOSTI V SOUVISLOSTI S KH

MUDr. Tomáš Boráň
Oddělení klinického hodnocení, SÚKL

Úvod

- 👁 Elektronická DB pro podávání zpráv o bezpečnosti
- 👁 Hlášení AE a SAE zkoušejícím zadavateli
- 👁 Hlášení SUSAR zadavatelem EMA
- 👁 Roční zprávy (ASR) podávané zadavatelem EMA
- 👁 Posouzení členskými státy (SUSAR a ASR)
- 👁 Technické aspekty
- 👁 Podávání zpráv o pomocných LP
- 👁 Příloha III Nařízení

Definice

- Definice **nežádoucího účinku a závažného nežádoucího účinku** se nemění (dle směrnice 2001/83/ES)
- DSUR nahrazuje „**Roční zpráva o bezpečnosti**“ ASR

Elektronická DB pro podávání zpráv o bezpečnosti

 **EudraVigilance** - zřízena EMA (nařízení 2004/726/ES)

 **Webový formulář pro hlášení SUSAR**

- určen i pro zadavatele, kteří nemají systémy pro hlášení do EudraVigilance

 **Working group** – EMA+EC+ČS

- Subgroup H – **Safety reporting**

Hlášení AE a SAE zkoušejícím zadavateli

Zkoušející zaznamenává a dokumentuje

- AE + laboratorní odchylky stanovené protokolem
- Všechny SAE
- Hlásí bez zbytečného odkladu, nejpozději do 24 h
- Po ukončení KH hlásí ty SAE, které mají příčinný vztah s IMP (neprodleně)

Zadavatel vede záznamy o všech hlášeních od zkoušejícího

Hlášení SUSAR zadavatelem EMA

- 👁 **SUSAR ze 3. zemí i EU**, pokud KH s daným IMP probíhá alespoň v 1 státě EU
- 👁 **SUSAR výhradně ze 3. zemí**, pokud KH se stejnou účinnou látkou je prováděno alespoň v 1 státě EU a jedná se o stejného zadavatele
- 👁 Včetně SUSAR po ukončení KH
- 👁 **Lhůty se nemění – 7 / 15 dnů**
- 👁 Na základě dohody může za zadavatele hlásit MS

Náležitosti hlášení (sekce 2.3 přílohy III)

- 👁 platné číslo hodnocení EU
- 👁 číslo studie zadavatele
- 👁 identifikovatelný subjekt hodnocení opatřený kódem
- 👁 identifikovatelnou osobu podávající hlášení
- 👁 podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky
- 👁 podezřelý hodnocený léčivý přípravek
- 👁 posouzení příčinné souvislosti
- 👁 jedinečný identifikační kód zprávy o bezpečnosti
- 👁 datum přijetí původní informace z primárního zdroje
- 👁 datum přijetí nejnovější informace
- 👁 celosvětové jedinečné identifikační číslo případu
- 👁 identifikační kód odesílatele

👁 Principy hlášení SUSAR zůstávají v souladu s dnešní praxí (obdobně jako v pokynu CT-3):

- Příčinná souvislost,
- Odslepení,
- Očekávatelnost X neočekávatelnost,
- RSI

Roční zprávy podávané zadavatelem EMA

- 👁 Prostřednictvím databáze (nyní v řešení)
- 👁 Pro **IMP** (kromě placebo) – nyní **pouze pro testovaný**
- 👁 Lze podat 1 zprávu pro více IMP (pro 1 KH)
- 👁 **Strukturu ASR** Nařízení **neřeší**, *de facto* platí ICH E2F pro předkládání DSUR
- 👁 Revidovaná **RSI** se předkládá na začátku období pro ASR (*de facto* totéž, co roční aktualizace IB)

Posouzení členskými státy

- 👁 srMS = “safety reports assessing MS” ?
- 👁 Spolupráce MS při posouzení
- 👁 Dle právní úpravy ČS je možné do posouzení zapojit i Etické komise

- 👁 Pilotní projekt v rámci „safety working group“ – vede ČR
 - SAR (Safety assessment report) = hodnotící zpráva
 - Připraven template; výběr LP (pouze z VHP)
 - Zapojeno 13 NCA

Technické aspekty podávání ASR

Příloha III Nařízení

-  **Možnost změn** na základě aktů v přenesené pravomoci pro **EC** pro jakýkoli z těchto účelů:
- zlepšení informovanosti o bezpečnosti LP
 - přizpůsobení technických požadavků technickému pokroku
 - zohlednění mezinárodního vývoje právních předpisů v oblasti bezpečnostních požadavků na KH, schválených orgány, na nichž se podílí Unie nebo MS

Podávání zpráv o pomocných LP

- 👁 V souladu s hlavou IX kapitolou 3 směrnice 2001/83/ES = dle farmakovigilančních pravidel jako pro LP z běžné praxe

KAPITOLA VIII

PROVÁDĚNÍ KH A DOHLED ZADAVATELE

MUDr. Tomáš Boráň
Oddělení klinického hodnocení, SÚKL

Úvod

- 👁 Soulad s protokolem a GCP
- 👁 Sledování (zadavatelem)
- 👁 Vhodnost osob účastnících se provádění KH, vhodnost míst KH
- 👁 Vysledovatelnost, skladování, vracení a likvidace IMP
- 👁 Hlášení závažných porušení, další hlášení a USR
- 👁 IB
- 👁 Zaznamenávání, zpracovávání, zacházení s informacemi a jejich uchovávání
- 👁 Základní dokument KH a jeho archivace
- 👁 Pomocné LP

Soulad s protokolem a GCP

 **Zadavatel a zkoušející musí zajistit, aby KH bylo prováděno v souladu s protokolem a se zásadami správné klinické praxe.**

 **ICH E6 Good Clinical Practice**

 **EC podrobné pokyny GCP zpřístupní veřejnosti**

Sledování (zadavatelem) = monitoring

- 👁 Ochrana práv, bezpečnosti a kvality života SH
- 👁 Spolehlivost a robustnost nahlášených údajů
- 👁 Soulad s nařízením č.536/2014
- 👁 Rozsah dle povahy KH
 - nízkointervenční KH?
 - cíl a metodika KH
 - míra odchylky intervence od běžné klinické praxe

Vhodnost osob účastnících se KH a vhodnost míst KH

- 👁 **Zkoušející** musí být lékař nebo osoba vykonávající povolání, které je s ohledem na nezbytné vědecké znalosti a zkušenosti s péčí o pacienty považováno v cMS za dostačující kvalifikaci pro zkoušejícího. **Ostatní osoby** zapojené do provádění klinického hodnocení musí být k provádění svých úkolů přiměřeně způsobilé z hlediska vzdělání, odborné přípravy a zkušeností.
- 👁 **Zařízení**, v nichž se má klinické hodnocení provádět, musí být vhodná pro provádění klinického hodnocení v souladu s požadavky nařízení č.536/2014.

Vysledovatelnost, skladování, vracení a likvidace IMP

- IMP a neregistrované pomocné LP musí být dohledatelné. Musí být skladované, vracené nebo likvidované způsobem vhodným a přiměřeným k zajištění bezpečnosti SH a spolehlivosti a robustnosti údajů získaných v KH, přičemž se zejména vezme v úvahu, zda je IMP registrovaným hodnoceným LP a zda je KH nízkointervenční
- Příslušné informace týkající se dohledatelnosti, skladování, vracení a likvidace LP jsou obsaženy v dokumentaci k žádosti.

Hlášení závažných porušení, další hlášení a USR

- 🌀 „**Závažné porušení**“ = porušení, které by mohlo do značné míry ohrozit bezpečnost a práva SH nebo spolehlivost a robustnost údajů získaných v KH
- 🌀 **Do 7 dnů** prostřednictvím Portálu
- 🌀 Všechny **neočekávané příhody (non-SUSAR)**, které mění risk/benefit **do 15 dnů**
- 🌀 Inspekční zprávy orgánů ze 3. zemí – zadavatel →cMS
- 🌀 Pokud jsou přijata opatření („**Urgent Safety Restriction**“) – ohlášení těchto opatření **do 7 dnů**

Investigator's Brochure

 K dispozici pro zkoušejícího

 Aktualizace minimálně 1x ročně nebo nových a relevantních bezpečnostních informacích

 RSI

Zaznamenávání, zpracovávání, zacházení s informacemi a jejich uchovávání

- ☞ Veškeré informace o KH jsou zadavatelem, případně zkoušejícím zaznamenávány, zpracovávány, je s nimi zacházeno a jsou uchovávány takovým způsobem, aby je bylo možné přesně předložit, interpretovat a ověřit, přičemž musí být chráněna důvěrnost záznamů o SH
- ☞ Za účelem ochrany zpracovávaných informací a osobních údajů proti neoprávněnému a nezákonnému přístupu, zveřejnění, šíření, změně nebo zničení či náhodné ztrátě se přijmou vhodná technická a organizační opatření, zejména pokud zpracování zahrnuje přenos prostřednictvím sítě.

Základní dokument KH a jeho archivace

- ☞ Nařízení jmenovitě neřeší, co obsahuje základní dokument (řešeno v GCP)
- ☞ Obsahuje důležité dokumenty související s KH, dostupný na vyžádání
- ☞ Archivace **25 let** po ukončení KH
- ☞ Jakákoliv změna základního dokumentu musí být sledovatelná

Pomocné LP

- ☞ Přednostně se použijí pomocné LP registrované v EU
- ☞ Pokud není v EU registrovaný, nebo pokud je odůvodněno v protokolu, lze použít neregistrovaný LP
- ☞ MS zajistí, aby mohly na jejich území za tímto účelem vstoupit neregistrované LP