Novinky v oblasti bezpečnostních hlášení

MUDr. Tomáš Boráň

Seminář „Novinky v oblasti klinických hodnocení“

23. a 28. 11. 2017

Obsah

- Bezpečnostní hlášení a CTR (Clinical Trials Regulation)
- saMS (safety assessing member state)
- informace o pilotním projektu posuzování DSUR
- RSI (Reference Safety information) Q&A document
- USM (Urgent Safety Measures) a jiná bezpečnostní hlášení a SUSAR

Bezpečnostní hlášení a CTR

- Článek 43 - Annual reporting by the sponsor to the Agency
- Článek 44 – Assessment by Member States
- Článek 53 – Other reporting obligations
- Článek 54 - USM

Článek 43

Roční zprávy podávané zadavatelem agentuře

1. Pokud jde o hodnocené léčivé přípravky jiné než placebo, předloží zadavatel jednou ročně prostřednictvím databáze uvedené v čl. 40 odst., 1 agentuře zprávu o bezpečnosti každého hodnoceného léčivého přípravku použitého v klinickém hodnocení, jehož je zadavatelem.

2. V případě klinického hodnocení, v jehož rámci se používá více než jeden hodnocený léčivý přípravek, může zadavatel, je-li tak stanoveno v protokolu, podat jedinou zprávu o bezpečnosti všech hodnocených léčivých přípravků používaných v rámci tohoto klinického hodnocení.

3. Roční zpráva uvedená v odstavci 1 obsahuje pouze souhrnné a anonymizované údaje.

4. Povinnost uvedená v odstavci 1 začíná prvním povolením klinického hodnocení v souladu s tímto nařízením. Končí s ukončením posledního klinického hodnocení prováděného zadavatelem s hodnoceným léčivým přípravkem.

Článek 44

Posouzení členskými státy

1. Agentura předá elektronicky dotčeným členským státům informace ohlášené v souladu s články 42 a 43.

2. Členské státy spolupracují při posuzování informací ohlášených v souladu s články 42 a 43. Komise může prostřednictvím prováděcích aktů stanovit a změnit pravidla pro tuto spolupráci. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 88 odst. 2.

3. Do posuzování informací uvedených v odstavcích 1 a 2 se zapojuje příslušná etická komise, pokud je tak stanoveno vnitrostátními právními předpisy dotčeného členského státu.

Článek 53

Další oznamovací povinnosti významné pro bezpečnost subjektu hodnocení

1. Zadavatel oznámí dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU všechny neočekávané příhody, které ovlivňují poměr přínosů a rizik klinického hodnocení, ale nejsou podezřením na závažné neočekávané nežádoucí účinky podle článku 42. Toto oznámení se provede bez zbytečného odkladu, avšak nejpozději do 15 dnů ode dne, kdy se zadavatel o této příhodě dozvěděl.

2. Zadavatel předloží dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU všechny inspekční zprávy orgánů třetí země týkající se klinického hodnocení. Na žádost dotčeného členského státu předloží zadavatel překlad zprávy nebo jejího shrnutí do úředního jazyka Unie uvedeného v žádosti.

Článek 54

Neodkladná bezpečnostní opatření

1. Pokud je pravděpodobné, že neočekávaná příhoda závažně ovlivní poměr přínosů a rizik, přijmou zadavatel a zkoušející vhodná neodkladná bezpečnostní opatření na ochranu subjektů hodnocení.

2. Zadavatel tuto příhodu a přijatá opatření oznámí dotčeným členským státům prostřednictvím portálu EU.

Toto oznámení se provede bez zbytečného odkladu, avšak nejpozději do sedmi dnů ode dne, kdy byla přijata opatření.

3. Tímto článkem nejsou dotčeny kapitoly III a VII.

saMS

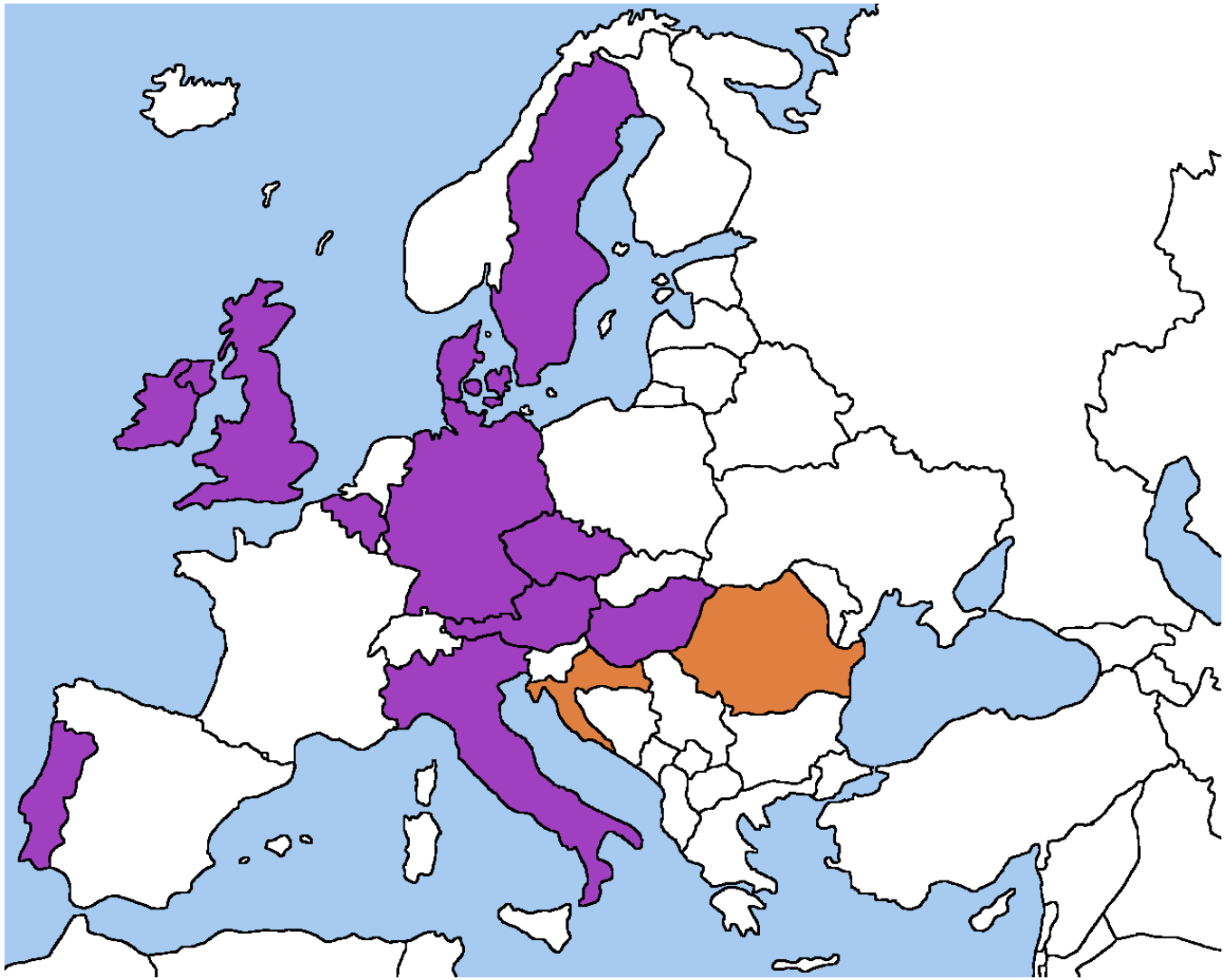
- Safety assessing MS
- Zvolen při prvním schválení KH v EU
- Zvolen pro daný IMP (nikoliv pro dané KH)
- Možnost změny saMS
- Neplatí, že rMS = saMS

Pilotní projekt posuzování DSUR

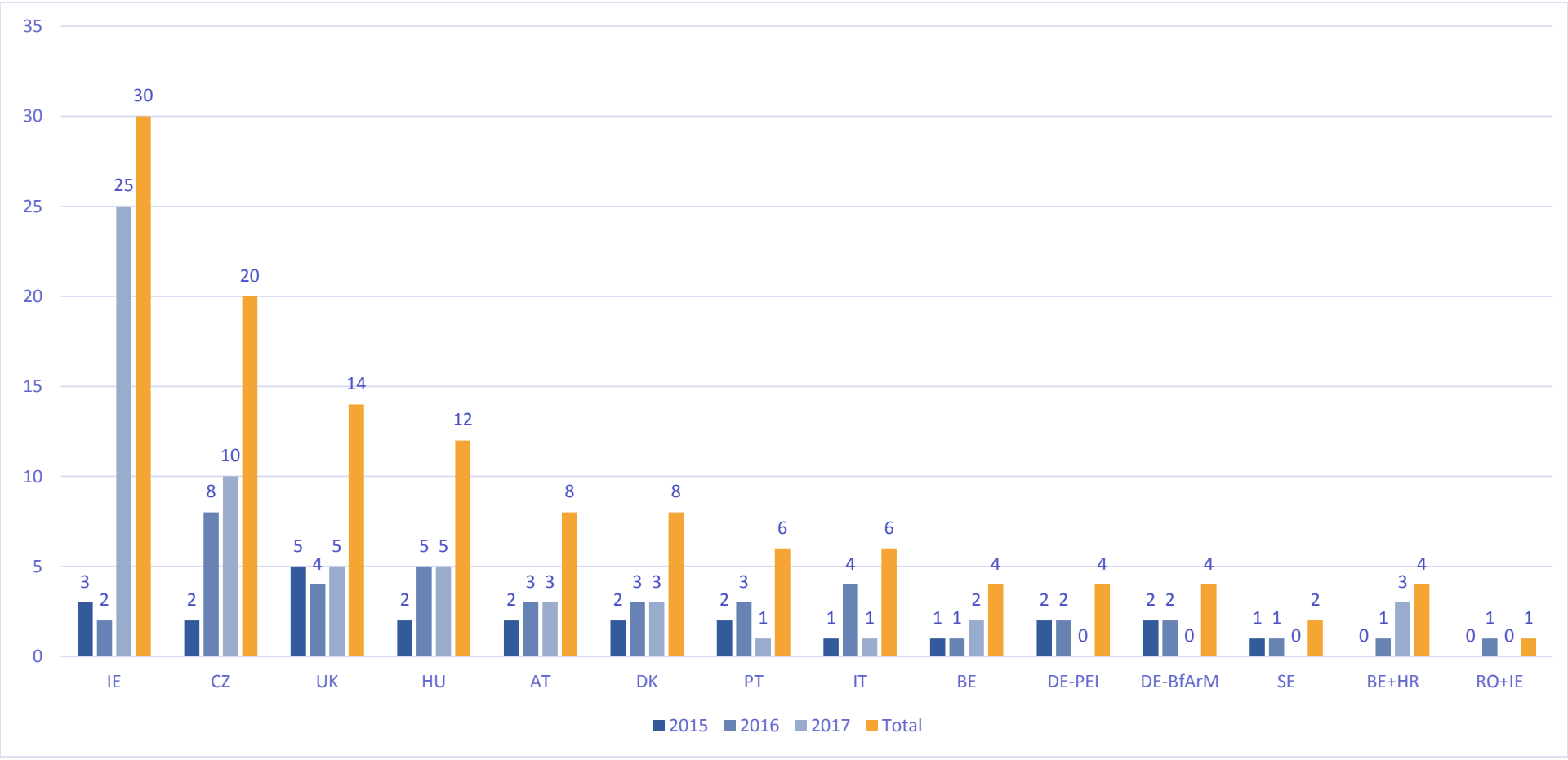
- Od června2015 – 4 pilotní fáze (**Pilot 1**: 5. 6. 2015; **Pilot 2**: 16. 11. 2015; **Pilot 3**: 15. 3. 2016; **Pilot 4**: 3. 6. 2016)
- „ASR AR template“ Verze 30. 8. 2016
- Od podzimu 2016 – kontinuální proces: ASR WorkSharing (ASR WS)
- **124** hodnotících zpráv
- **102** hodnocených LP (IMP)
- **14** zapojených regulačních autorit

ASR-WS

- ASR-WS koordinátor: Czech Republic
- Role koordinátora:
  - Týdenní aktualizace seznamu IMP vhodných pro posouzení
  - Distribuce seznamu na kontaktní místa zúčastněných států
  - Hlídání časů na posuzování
  - Ukládání hodnotících zpráv ve VHP úložišti
- saMS – příprava návrhu hodnotící zprávy; komunikace se zadavatelem; konsolidace připomínek



Počty ASR AR 2015 – 2017 (20. 10. 2017)



ASR - ASSESSMENT REPORT

Procedure number:

Draft report ☐

Final report ☐

Investigational Medicinal Product name(s):

INN(s)

Trade name(s)

IMP code (s)

1. ADMINISTRATIVE INFORMATION

EU CT number(s):

1.1. Sponsor(s):

Contact or Legal representative, if different from sponsor:

1.2. Investigational Medicinal Product(s)

DIBD/IBD:

Therapeutic Indication(s): (MedDRA):

EEA Marketing Authorisation granted: Yes ☐ No ☐

If yes, used within licensed indication in all trials covered by the ASR: Yes ☐ No ☐

Therapeutic class / Mode of action (if known):

Further details (if necessary):

1.3. ASR

ASR number	
Reporting period:	
Received date:	
Compliant with ASR (ICH E2F) format	Yes ☐ No ☐

1.4. Reference safety information (used for DSUR)

	IB ☐	SmPC ☐
Version:		
Date:		
Section:		

1.5. Reason for prioritisation of ASR for assessment:

IMP flagged during previous ASR assessment	Yes ☐ No ☐ Reason for flagging DSUR: Choose an item.
IMP flagged during ASR reporting period	Yes ☐ No ☐
If yes, during	
Trial application assessment	Yes ☐ No ☐
Substantial modification	Yes ☐ No ☐
Other	Yes ☐ No ☐
	Reason for flagging DSUR: Choose an item.

2. SUMMARY OF RELEVANT INFORMATION/ASSESSMENT

2.1. Safety issues identified by the sponsor

Have new safety issues (clinical, non-clinical, quality) been identified?

- ☐ **No**
- ☐ Yes
- If yes, which (brief description)?
- ☐ Significant SUSARs (national ☐ /global ☐)
- ☐ Higher incidence and/or severity of SARs or known issues
- ☐ New signals or concerns or important potential or identified risks
- ☐ Triggers such as known GCP issues
- ☐ Other

Safety Issue:	
Details:	
Sponsor's conclusion:	
Assessor's Comment:	

Does the new information in the ASR change the benefit/risk profile for the IMP (sponsor's opinion)?

- ☐ No
- ☐ Yes

Comment (by assessor)

Update on safety issues identified in previous ASRs:

Safety Issue:	
Details:	
Sponsor's conclusion:	
Assessor's Comment:	

2.2. Actions taken during the reporting period of the ASR

Have there been any significant actions taken?

- ☐ No
- ☐ Yes

If yes:

Which?	By whom?	Brief description:
☐ clinical trial suspension		
☐ halt (trial procedures or recruitment) or early termination in any country		
☐ Urgent safety measures		
☐ protocol modifications		
☐ RSI changes		
☐ others		

2.3. Has the Reference Safety Information been modified by the sponsor (during this reporting period or for the next period)?

☐ No

☐ Yes

If yes,

during reporting period ☐

based on ASR (after the data lock point) ☐

Substantial amendments (with this RSI) already submitted for all relevant CTs:

No ☐ (If no, a substantial amendment should be requested)

Yes ☐

If yes,

Approved ☐ Date of approval:

Under assessment: ☐

Rejected: ☐

Comments (if necessary): (e.g. which substantial amendments are outstanding)

2.4. Are there any issues related to the RSI? ☐ No ☐ Yes

If yes, describe issues:

2.6. New RSI to be used for the next reporting period

	IB ☐	SmPC ☐
Version:		
Date		
If IB, section:		

2.8. Change in Benefit/risk profile of IMP (assessor's opinion)

☐ No

☐ Yes

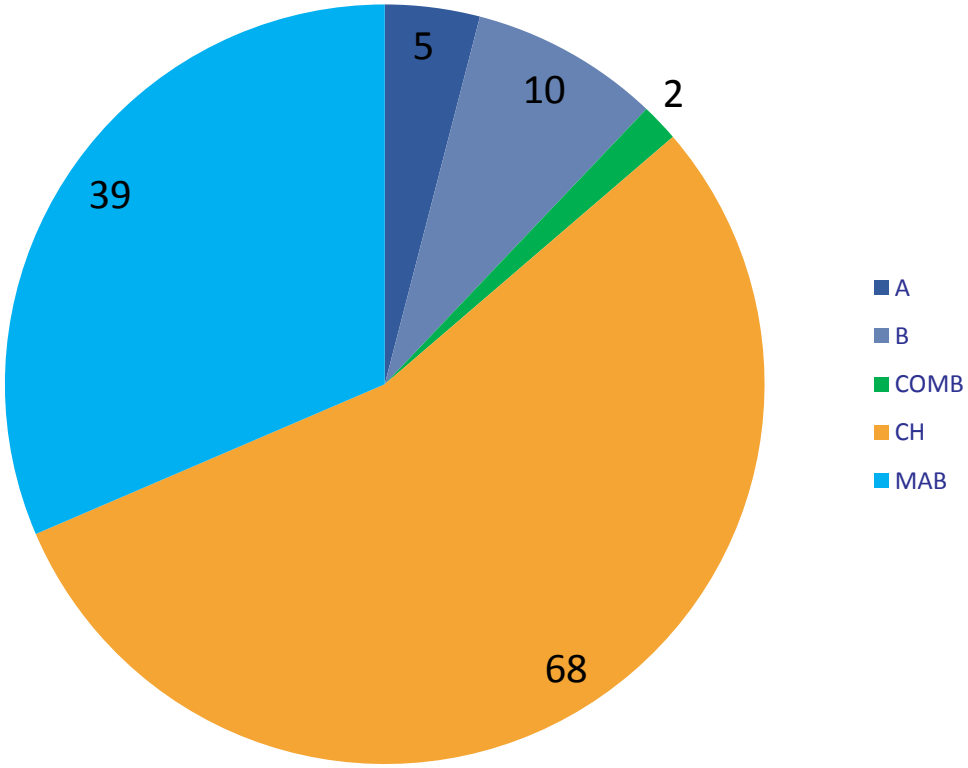
If yes, comment:

2.7. Further actions to be taken (proposed by the assessor)?	☐ No ☐ Yes
If yes, which?	
2.8. Triggers (issues to make other MSs aware of):	☐ No ☐ Yes
If yes, specify: Specific safety issue ☐ Extra monitoring required ☐ GCP inspection required ☐ Other ☐ Description:	
2.9. Other comments (including any new issues identified by assessor or class effects)	
Safety Issue:	
Details:	
Sponsor's conclusion:	
Assessor's Comment:	
2.10. Request for further information	☐ No ☐ Yes Date:
If yes, specify: **2.10.1 RFI by caMS:**	
2.10.2 Comments to RFI by oMS: Competent authority comments: Ethics committee comments:	
2.10.3 Final List of RFI sent to the Sponsor on DD.MM.YYYY:	
3.0 Sponsors' Response:	
Response date:	
Responses acceptable:	☐ No ☐ Yes
3.1 Assessment of response by caMS:	
3.2 Comment of oMS to assessment of response: Competent authority comments: Ethics committee comments:	

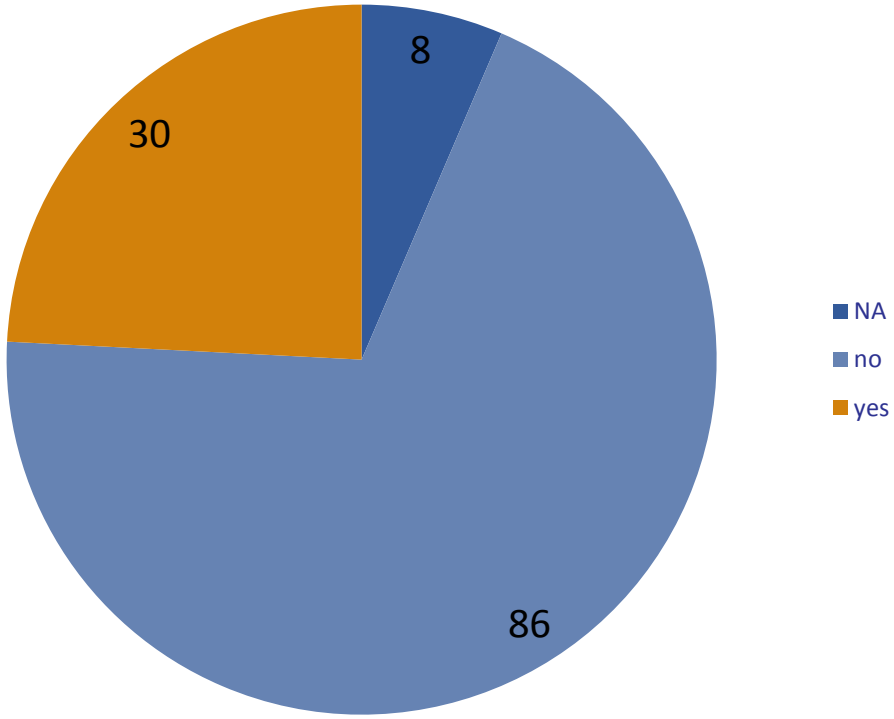
4. Summary\Conclusions				
4.1 New issues	Yes	☐	No	☐
If yes, acceptable action was taken by sponsor	Yes	☐	No	☐
OR If yes, acceptable action will be taken by sponsor	Yes	☐	No	☐
If not, specify recommended actions that should be taken:				
If any yes, please specify which sections of this report which includes details:				
4.2 Flag next ASR for priority assessment	Yes	☐	No	☐
5.0 ASSESSOR'S NAME, SIGNATURE AND DATE **caMS:**				

Annex (e.g. SAE line listing):

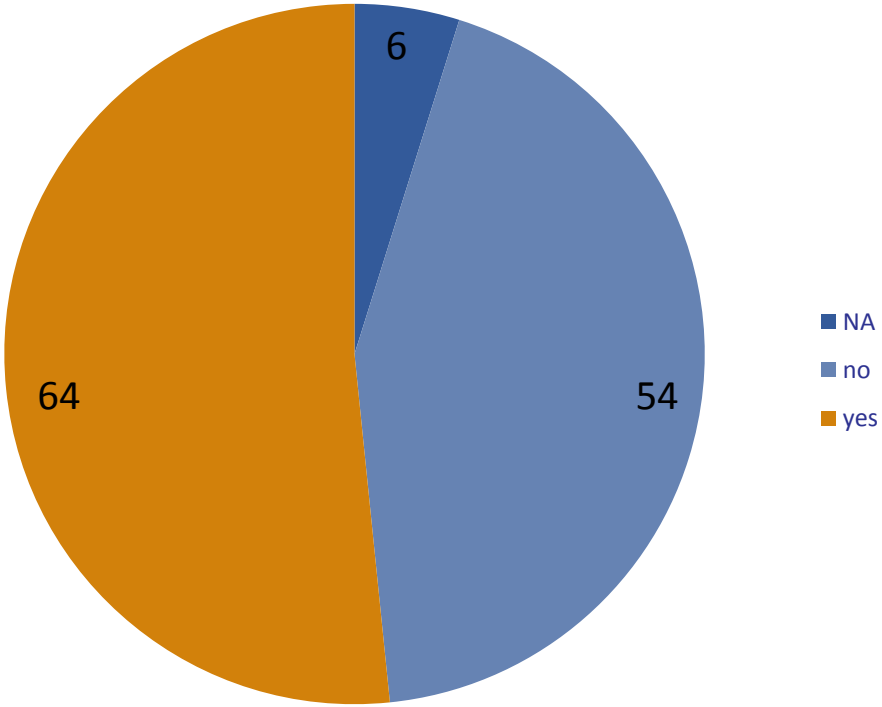
Biologické / biotechnologické (44%) vs chemické (55%) IMP



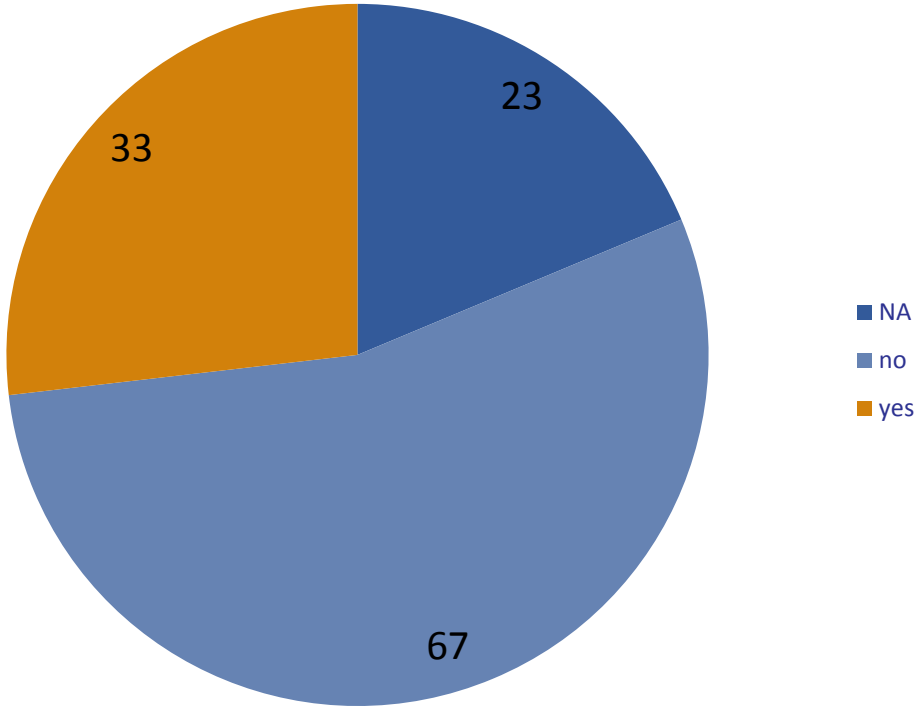
Hodnotící zprávy s připomínkami k RSI (24%)



Hodnotící zprávy s RFI (Request for Information) (52%)



Hodnotící zprávy „flagged“ pro další posouzení (27%)



ASR WS – časy (8+2+2)

- **Standardní ASR posouzení:** 18 týdnů
- Iniciální posouzení saMS: **8 týdnů**
- MSC (MS concerned): **2 týdnů**
- Konsolidace / finalizace saMS: **2 týdny**
- **V případě RFI**:
- Čas na odpověď zadavatele: **2 týdny**
- Posouzení odpovědi saMS: **2 týdny**
- MSC : **1 týden**
- Konsolidace, finalizace saMS: 1 týden

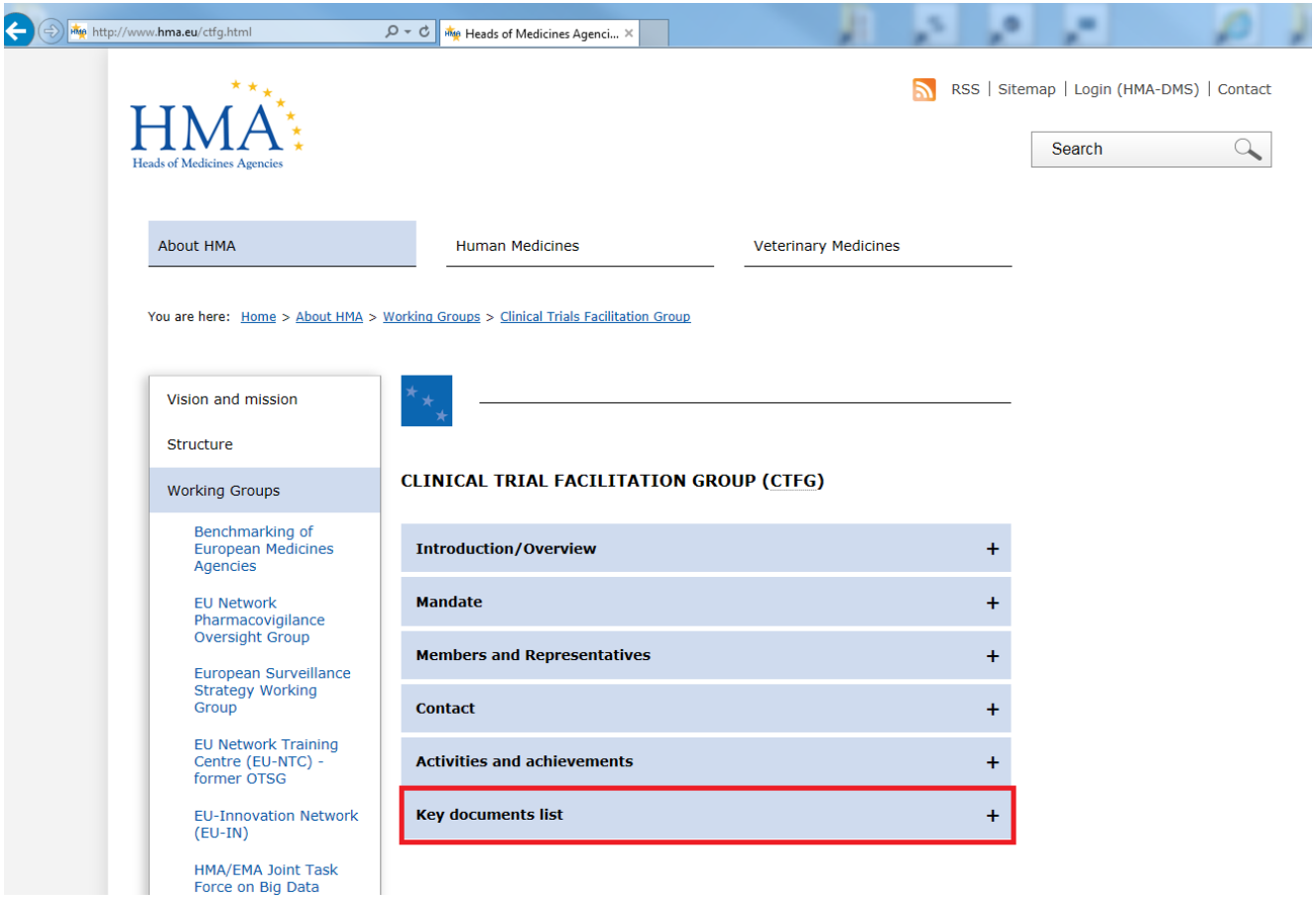
ASR WS – časy (4+1+1)

- **Prioritizované ASR posouzení:** 12 týdnů
- Iniciální posouzení saMS: **4 týdnů**
- MSC (MS concerned): **1 týdnů**
- Konsolidace / finalizace saMS: **1 týdny**
- **V případě RFI**:
- Čas na odpověď zadavatele: **2 týdny**
- Posouzení odpovědi saMS: **2 týdny**
- MSC : **1 týden**
- Konsolidace, finalizace saMS: 1 týden

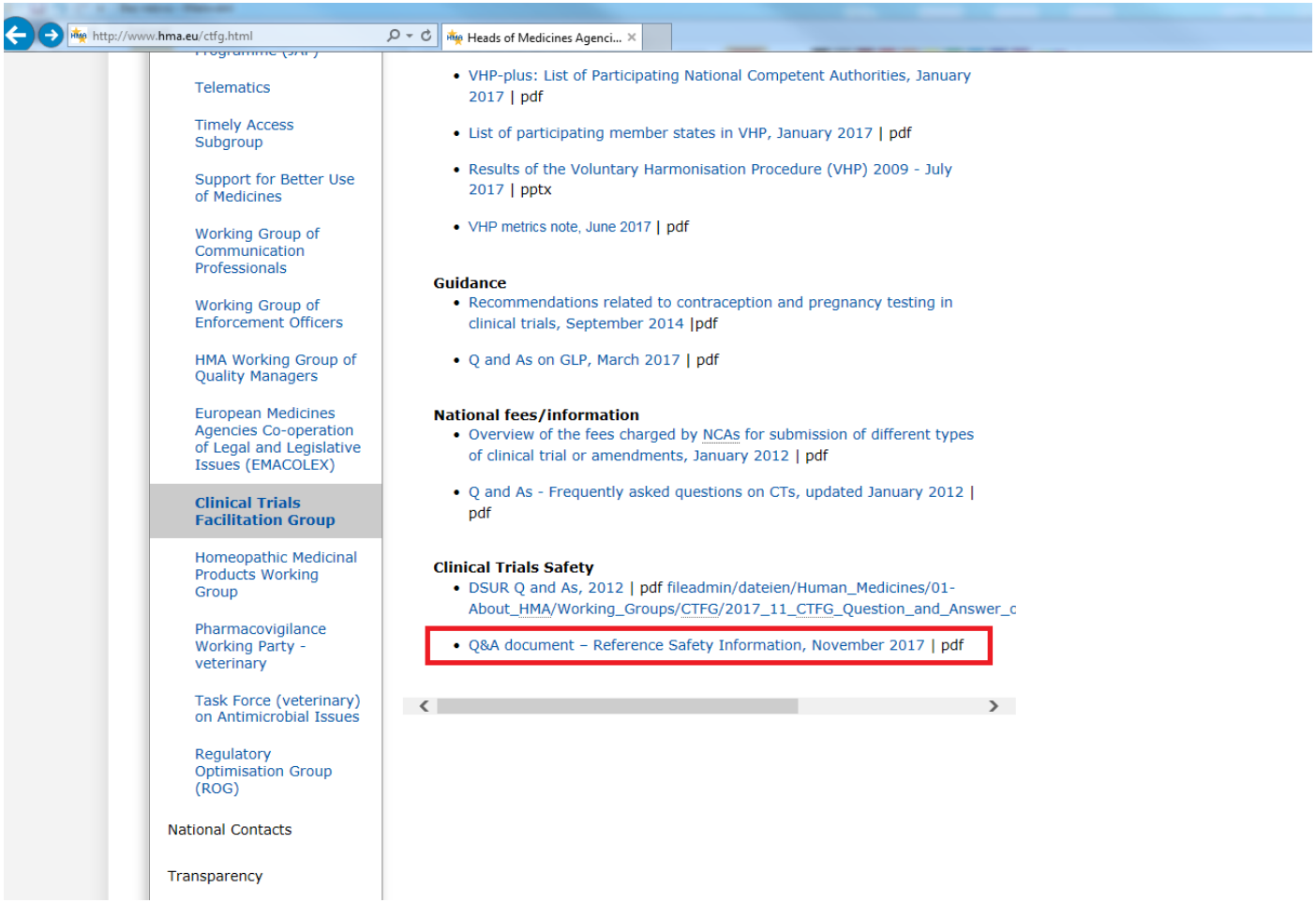
Prioritizace

- Aktualizace RSI
- Neschválený podstastný dodatek
- USM
- Pozastavení studie, předčasné ukončení studie
- Jakékoliv jiné bezpečnostní signály
- Novel-novel, First-in-class, ATMP
- Předchozí „flag“

RSI Q&A



RSI Q&A



RSI Q&A

- RSI by měla být jasně identifikovatelná
- RSI by měla obsahovat seznam očekávaných závažných nežádoucích účinků
- *„The RSI should be presented in the form of a **table**, where the nature of the 'expected SARs' must be **listed by SOC** (body system organ class) and **using preferred terms** (PTs) as per the latest MedDRA version, followed by the **frequency**, which must be calculated on an aggregated level and based on previously observed 'suspected' SARs to the IMP"*

RSI Q&A

Example of an RSI table:

Table 1.0 Serious Adverse Reactions for the IMP considered expected for safety reporting purposes.

SOC	SARs	Number of subjects exposed (N) = 328		
		All SARs	Occurrence of fatal SARs	Occurrence of life-threatening SARs
		n* (%)	n (%)	n (%)
Gastro-intestinal disorders	Diarrhoea	25 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	ALT increase	12 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	AST increase	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardio vascular disorders	Myocarditis	33 (10.0)	0 (0.0)	2 (0.6)

n = number of subjects who have experienced the SAR

USM a SUSAR

- 1. 12. 2016 – KLH-21 verze 6 – SUSAR se již nehlásí SÚKL (na ID CZSUKL), ale pouze přímo do EudraVigilance
- S příchodem Portálu pro KH – hlášení SUSAR prostřednictvím portálu
- Rovněž hlášení USM do budoucna prostřednictvím portálu

Děkuji za pozornost!

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
tel.: +420 272 185 111
fax: +420 271 732 377
e-mail: posta@sukl.cz