

Farmakovigilance v KH – změny a novinky

MUDr. Tomáš Boráň
Oddělení klinického hodnocení

Obsah

- 👁 „CT-3“
- 👁 Aktualizace pokynu KLH-21
- 👁 DSUR
- 👁 Chyby v hlášení
- 👁 Výměna hlášení se SÚKL

„CT-3“

-  „CT-3“ = Sdělení Komise – Podrobné pokyny ke shromažďování, ověřování a předkládání hlášení o nežádoucích příhodách/účincích zjištěných při klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků („KLH-3“)
-  k dispozici na stránkách Evropské komise:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011_c172_01/2011_c172_01_en.pdf
-  jedná se o **pokyn**, právním základem je směrnice 2001/20/ES

„CT-3“ – odkaz na související pokyny

-  „CT-1“
-  ICH E2A (Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting)
-  pokyn SÚKL KLH-21 (bude aktualizován)

„CT-3“ – odkaz na související pokyny

-  „CT-1“
-  ICH E2A (Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting)
-  pokyn SÚKL KLH-21 (bude aktualizován)
-  hlášení FV dle 2001/20/ES (pro KH) X nařízení ES č. 726/2004 + směrnice 2001/83/ES, povinnosti zadavatelů a zkoušejících jsou stanoveny pouze v 2001/20/ES (tato prezentace)

Definice (pro KH)

-  **nežádoucí příhoda** (AE, adverse event) – každá nepříznivá změna zdravotního stavu pacienta nebo subjektu klinického hodnocení, jemuž byl podán léčivý přípravek, i když není nezbytně v příčinné souvislosti s touto léčbou
-  **závažná nežádoucí příhoda** (SAE, serious adverse event) – smrt, ohrožení života, (prodloužení) hospitalizace, trvalé či významné poškození zdraví, omezení schopností, vrozená vývojová vada

Definice (pro KH)

- 👁 k těmto charakteristikám/následkům je nutné přihlédnout ve chvíli, kdy k příhodě dojde
- 👁 při **jakékoliv** dávce
- 👁 **významná zdravotní příhoda** (IME, important medical event) – příhody, které mohou subjekt ohrozit, nebo vedou k zásahu, který zabrání vzniku některé z charakteristik „závažnosti“

Definice (pro KH)

- 👁 **nežádoucí účinek** – (AR, adverse reaction) je **prokázaná** příčinná souvislost, každá nepříznivá a nezamýšlená reakce na hodnocený léčivý přípravek při jakékoliv podané dávce
 - 👁 chyby při medikaci
 - 👁 použití v nesouladu s protokolem (nesprávné použití, zneužití přípravku)
 - 👁 pouze v souvislosti s hodnoceným LP
- 👁 **závažný nežádoucí účinek** – (SAR, serious adverse reaction) viz kritéria závažnosti u SAE

Definice (pro KH)

-  **neočekávaný nežádoucí účinek** – (UAR, unexpected adverse reaction) – jeho povaha či závažnost není v souladu s **referenční bezpečnostní informací** (IB, SPC)
 -  v IB označený oddíl
 -  v případě registrace ve více státech zvolen nejvhodnější SPC
 -  platná verze = aktuální v době vzniku UAR

Definice (pro KH)

-  **podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek** – (SUSAR, suspected unexpected serious adverse reaction) – neočekávatelnost + závažnost + příčinná souvislost

Povinnosti zkoušejícího

- 👁 hlásit závažné nežádoucí příhody zadavateli
 - 👁 neprodlené hlášení (**max 24 h**)
 - 👁 následné hlášení
 - 👁 není –li uvedeno jinak, nemusí aktivně sledovat AR po ukončení hodnocení, ale pokud se o nich dozví, měl by je nahlásit
- 👁 hlásit určité nezávažné nežádoucí příhody a/nebo laboratorní odchylky zadavateli
 - 👁 tzn. ty, které jsou stanoveny protokolem jako rozhodující pro hodnocení bezpečnosti, lhůty stanoveny protokolem (např. sledování hepatotoxicity)

Povinnosti zadavatele 1

-  zaznamenávat nežádoucí příhody
-  předkládat hlášení o SUSARech SÚKLu a EK
 -  s následkem smrti či ohrožení života do 7 dnů
 -  ostatní do 15 dnů
 -  hlášení na SÚKL přes EVCTM (ne přímo)

Povinnosti zadavatele 2

- 👁 informovat zkoušející
 - 👁 formou line listings
- 👁 předkládat DSUR/ASR SÚKLu a MEK
- 👁 přehodnocenování risk/benefit
- 👁 zavedení standardních postupů FV
 - 👁 ! důležité pro USR (Urgent Safety Restriction)

Odslepování

-  pouze odslepená hlášení
-  odslepení zkoušejícím v případě bezpečnosti subjektu
-  role nezávislých monitorovacích výborů
-  cílem účinnosti může být výskyt SUSAR – dohoda s RA na tom, co bude hlášeno jako SUSAR a co ne

SUSAR k placebu

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

Nežádoucí účinky nehodnocených LP

-  není zákonná povinnost k hlášení, ale je vhodné hlásit v režimu registrovaných LP = hlásí se jako kterékoliv jiné registrované LP používané v běžné lékařské praxi

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**

KLH-21, verze 5 – plánované změny

- 👁 CT-3 a nová farmakovigilanční legislativa
- 👁 změny v definicích
 - 👁 Např. zneužívání LP v KH = ADR
 - 👁 pojem referenční bezpečnostní informace
- 👁 povinnost zkoušejícího hlásit neprodleně SAE (tj. do 24 h)
- 👁 hlášení kritických laboratorních odchylek

KLH-21, verze 5 – plánované změny

-  SUSARy k placebu
-  v případě, kdy je SUSAR cílem KH možnost úpravy systému hlášení
-  DSUR
-  hlášení na SÚKL nepřímo (přes EVCTM)
-  pokyn k dalším bezpečnostním hlášením

DSUR

- 👁 Develomental Safety Update Report
- 👁 ICH Guideline E2F
- 👁 nahrazuje ASR
- 👁 překryv s PSUR
- 👁 elektronické podání
- 👁 jednotná forma

Chyby v hlášení 1

-  není zhodnocena kauzalita
-  není neočekávatelnost
-  není závažnost
-  chybí údaje o hlásiteli, nástupu reakce, souběžné terapii (nově zhodnocení kauzality pro všechny LP)
-  chybí identifikace KH (EudraCT No)

Chyby v hlášení 2

-  chybí follow-up
-  chybí objektivní data (laboratoř, pitva)
-  není odslepení
-  opožděná hlášení
-  nesoulad informací v ASR(DSUR) a EVCTM

Výměna hlášení se SÚKL

-  registrace do EudraVigilance
-  registrace pro výměnu hlášení se SÚKL – dle pokynů PHV
-  testovací fáze
-  přísnější kritéria pro přijetí hlášení (odslepení, zhodnocení kauzality)
-  akademické studie – možnost požádat SÚKL o zadávání do EVCTM

Děkujeme za pozornost