



Farmakovigilance v klinickém hodnocení léčiv

MUDr. Petra Dominiková

SÚKL, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41

Legislativa a pokyny

- Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb.
- Sdělení Komise – "CT-3" (Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use)
- CTFG document Q&A– Reference Safety Information (11/2017)
- ICH guideline E2F on development safety update report
- 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)

- Není nezbytně v příčinné souvislosti s podaným LP

Nežádoucí účinek (AR, Adverse Reaction)

- Prokázaná příčinná souvislost (causality)

Závažnost (seriousness, SAR x SAE)

- Smrt, ohrožení života, hospitalizace nebo prodloužení hospitalizace, trvalé či významné poškození zdraví, omezení schopností, vrozená anomálie nebo vada u potomka
- Odlišovat od *Intenzity (severity)* = intenzita dané nežádoucí příhody/účinku (*mild, moderate, severe*)

Základní pojmy a definice

Očekávatelnost

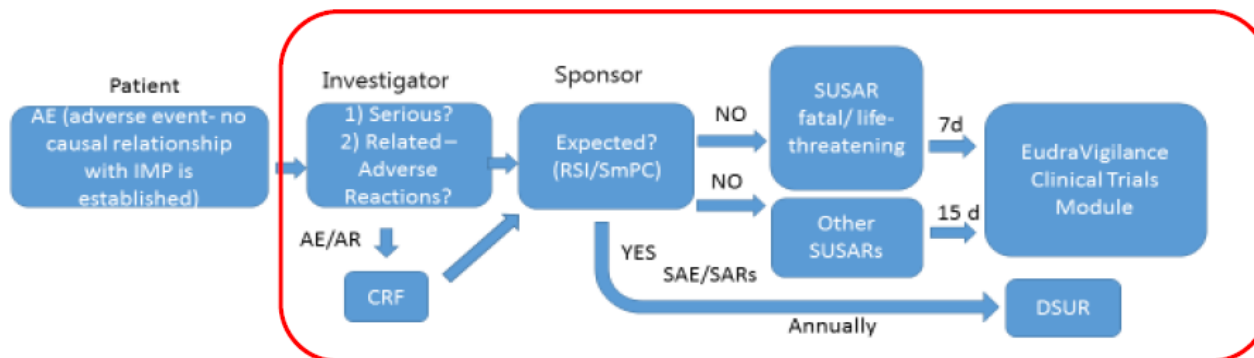
- **Neočekávaný NÚ = Unexpected Adverse Reaction:** nežádoucí účinek, jehož povaha nebo intenzita není konzistentní s dostupnými informacemi o léčivém přípravku, které jsou uvedeny v SmPC (Summary of Product Characteristics) či v IB (Investigator's Brochure)
- **Očekávaný NÚ = Expected Adverse Reaction:** pokud **expected SARs** - jsou uvedeny v **RSI (Reference Safety Information, referenční bezpečnostní informaci)**, RSI v SmPC nebo samostatná kapitola v IB

Základní pojmy a definice

SUSAR – Suspected Unexpected SAR

- podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek
- výskyt závažného neočekávaného nežádoucího účinku je v příčinné souvislosti s hodnoceným léčivým přípravkem

Clinical trial safety reporting routes



Expedovaná hlášení SAE x SUSAR

Viz **KLH-21** <http://www.sukl.cz/leciva/klh-21-verze-7>

SAE:

- SAE hlásí zkoušející zadavateli do 24 hodin (~~immediately~~)
- U nonIMP doporučeno hlásit jako pro LP z běžné lékařské praxe (všechny závažné i nezávažné) neočekávané a závažné očekávané NÚ na SÚKL (elektronický formulář)

SUSAR – Suspected Unexpected SAR:

- Zadavatel hlásí SUSARy SÚKLu, MEK a spádové LEK, zkoušejícím
- Zadavatel hlásí SUSARY Ústavu přes EVCTM (EudraVigilance Clinical Trials Module)
 - s následkem smrti či ohrožení života **do 7 dnů**
 - ostatní SUSARy do **15 dnů**
 - akademické studie – možnost požádat SÚKL o zadávání SUSARů do EVCTM

Hlášení SUSAR

- Hlásí se **odslepená hlášení**, jasná identifikace (EudraCT number, číslo Protokolu atd.)
- SUSAR k placebo: Ano! např. reakce způsobená pomocnou látkou či nečistotou – zadavatel by měl podat hlášení (při splnění závažnosti, neočekávatelnosti a příčinné souvislosti)



SUSAR: hlášení pro MEK, LEK a zkoušející

MEK

- ČR SUSARy, 7 x 15 dní (+ informace LEK v místě, kde k SUSARu došlo)
- „Line listing“ + průvodní dopis – každých 6 měsíců hlášení SUSARů k HLP z daného KH, ke kterým došlo v ČR nebo v zahraničí (EU i 3. zemi)

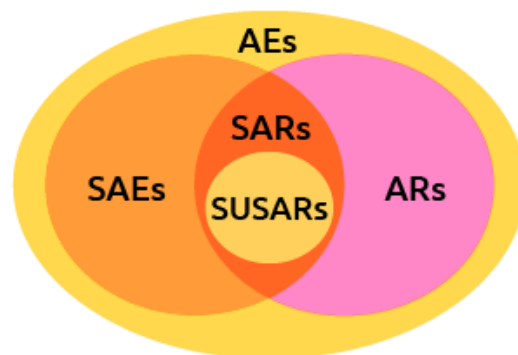
LEK

- Jako výše uvedené, ale bez uvedení identifikačního čísla subjektu – bez celé identifikace subjektu a bez identifikace LP. Zadavatel informuje MEK a LEK v místě, kde k SUSARu došlo.

SUSAR: hlášení pro MEK, LEK a zkoušející

Zkoušejícím

- ČR SUSARy, do 15 dní
- SUSARy v EU a 3. země do 15 dní nebo formou „line listing“
- SUSARy, tj. podezření odvozená od odslepených údajů, ale neuvádí se identifikace subjektů (tzn. bez identifikačního kódu SH) a neuvádí se informace o LP anebo zaslepená hlášení



Informace o jakémkoliv úmrtí subjektu v KH

Když není SUSAR se hlásí Ústavu **do 7 dnů** ve formě průvodního dopisu (pokud SUSAR, tak se hlásí jako SUSAR)

- Věk pacienta
- Datum hospitalizace
- Jak dlouho byl pacient ve studii a kolik dávek hodnoceného přípravku pacient dostal, než zemřel. Pokud již pacient nebyl v aktivní fázi studie, pak kolik času uplynulo od poslední dávky
- Zda pacient dostával placebo nebo HLP a v jaké dávce
- Kdy se zkoušející lékař o úmrtí pacienta dozvěděl
- Jak zkoušející lékař vyhodnotil, že úmrtí nemá souvislost s hodnoceným přípravkem, když přesná příčina úmrtí dosud není známa

- V případě studií s předpokladem vysoké mortality, lze předkládat jako součást roční průběžné zprávy o KH. Zadavatel musí o toto požádat při iniciálním podání žádosti.

Příručka pro zkoušejícího (IB)



Nejčastější chyby:

- Dle Zákona o léčivech § 56 odst. 4 a „CT-3“ je povinná aktualizace IB nejméně **1x za rok**. Pokud jsou tedy po roce dostupné jakékoliv nové informace ze studií či o přípravku jako takovém, aktualizace musí proběhnout. Nelze ji posouvat s odůvodněním, že se nemění benefit-risk. Posunutí termínu akceptujeme pouze v případě, že opravdu nejsou dostupná žádná nová data – včetně např. prekliniky.
- Chybí souhrn změn nebo trackovaná verze IB
- Chybí platba (1 platba za více KH se stejným LP)
- Změny v IB nejsou zohledněny v ICF, Protokolu
- 1 HLP = 1 IB, nelze předložit různé IB pro různé indikace- např. onkologické x neonkologické, neboť Ústav i zkoušející by měli mít ucelený obraz o HLP

Příručka pro zkoušejícího (IB) / RSI

Reference Safety Information

- Samostatná kapitola v **IB** “Reference Safety Information for assessment of expectedness of serious adverse reactions” nebo u registrovaného LP sekce **„4.8 Undesirable Effects“ SmPC, nutné identifikovat v průvodním dopise.**
- IB musí kapitolu RSI obsahovat, i když se zatím neobjevily žádné závažné nežádoucí účinky.
- IB/RSI pouze **očekávané závažné nežádoucí účinky** (expected SARs)

Příručka pro zkoušejícího (IB) / RSI

Reference Safety Information

- V IB/RSI ideálně **formou tabulky** - očekávané SARs by se měly objevit více než jednou, neuvádět fatální/život ohrožující. Nicméně lze uvést, pokud zadavatel adekvátně vysvětlí, odůvodnění musí být součástí RSI
- SARy by měly být klasifikovány dle **Preferred Terms (PTs) podle MedDRA** a měla by být uvedeny frekvence výskytu
- Nelze uvádět zaslepené informace.


Jak by měla RSI v IB měla vypadat

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

+ zdůvodnění uvedené pod tabulkou

Jak by RSI v IB neměla vypadat



Preferred Term ^a	SOC	(n=1873)	Blinded Study Treatment ^c (n=491)	Combined (n=2364)	Frequency ^d
Cardiac Failure Congestive	Cardiac Disorders	13 (0.7%)	1 (0.2%)	14 (0.6%)	Uncommon
Hypoglycaemia	Metabolism And Nutrition Disorders	8 (0.4%)	0 (0%)	8 (0.3%)	Uncommon
Non-Cardiac Chest Pain	General Disorders And Administration Site Conditions	4 (0.2%)	1 (0.2%)	5 (0.2%)	Uncommon
Cardiac Failure	Cardiac Disorders	3 (0.2%)	0 (0%)	3 (0.1%)	Uncommon
Renal Failure Acute	Renal And Urinary Disorders	3 (0.2%)	0 (0%)	3 (0.1%)	Uncommon
Dyspnoea	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	3 (0.2%)	0 (0%)	3 (0.1%)	Uncommon
Oedema Peripheral	General Disorders And Administration Site Conditions	2 (0.1%)	1 (0.2%)	3 (0.1%)	Uncommon
Pneumonia	Infections And Infestations	2 (0.1%)	1 (0.2%)	3 (0.1%)	Uncommon
Fluid Overload	Metabolism And Nutrition Disorders	2 (0.1%)	1 (0.2%)	3 (0.1%)	Uncommon

Jak by RSI v IB neměla vypadat

System Organ Class	Serious ADRs (Preferred Term)	Patients Treated With ██████████ (N = 475)		
		All Serious ADRs	Occurrence of Fatal ADRs	Occurrence of Life-threatening ADRs
		n (%)	n (%)	n (%)
Infections and infestations	Meningococcal infection	2 (0.4)	0	1 (50)
	Meningococcal sepsis	1 (0.2)	0	1 (100)
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	5 (1.0)	0	0

Jak by RSI v IB neměla vypadat

Seriousness	Open-label (N=40)	Placebo (N=42)	Blinded (N=82)
System Organ Class	n (%)	n (%)	n (%)
Preferred Term ^a			
Serious Adverse Events			
Infections and infestations	0	0	2 (2.4%)
Bronchitis ^b	0	0	1 (1.2%)
Pneumonia	0	0	1 (1.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (1.2%)
Hyperventilation	0	0	1 (1.2%)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)
Immune thrombocytopenic purpura ^c	0	1 (2.4%)	0
Thrombocytopenia ^d	0	0	1 (1.2%)
Non-Serious Adverse Events			
General disorders and administration site conditions	12 (30%)	7 (16.7%)	20 (24.4%)
Fatigue	3 (7.5%)	2 (4.8%)	3 (3.7%)
Chills	1 (2.5%)	1 (2.4%)	4 (4.9%)
Feeling cold	1 (2.5%)	2 (4.8%)	3 (3.7%)
Administration site bruise ^e	4 (10%)	0	0

Jak by RSI v IB neměla vypadat

System Organ Class Preferred Term	Adverse Drug Reactions ^a Number of events	Severity			Seriousness	
		Mild	Moderate	Severe	Serious	Non-serious
General Disorders and Administration Site Conditions						
Product taste abnormal	8	8	–	–	–	8
Chills	1	1	–	–	–	1
Gastrointestinal Disorders						
Nausea	4	4	–	–	–	4
Vomiting	2	1	1	–	–	2
Diarrhoea	1	1	–	–	–	1
Abdominal Discomfort	1	1	–	–	–	1
Nervous System Disorders						
Headache	3	3	–	–	–	3
Dizziness	3	3	–	–	–	3
Tremor	1	1	–	–	–	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders						
Dry throat	1	1	–	–	–	1
Hiccups	1	1	–	–	–	1
Throat irritation	1	1	–	–	–	1
Metabolism and Nutrition Disorders						
Dehydration	1	1	–	–	–	1

Vývojová zpráva o bezpečnosti (DSUR)

- Vývojová zpráva o bezpečnosti / **Development Safety Update Report**
- 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**



Vývojová zpráva o bezpečnosti (DSUR)

- Periodicita DSUR – počítáno od DIBD (Development International Birth Date) – datum prvního schválení KH kdekoliv na světě
- Zadavatel předkládá **1x ročně spolu s průvodním dopisem**, kde je **uveden kontakt**
- DSUR se na SÚKL předkládá pro klinická hodnocení (KH) běžící v ČR pro období od data schválení KH SÚKLeM do jeho ukončení (ukončení dle definice v Protokolu)

Nejčastější chyby v DSURech

- DSURy nejsou zasílány Ústavu spolu s **průvodním dopisem**
- V DSURu není uvedeno, **které RSI (IB x SmPC) bude použito pro další dobu hlášení** (tzv. Next reporting period), tato informace by měla být obsažena v kapitole č. 4 nebo 7.1 DSURu
- **Součástí DSURu není IB**, které je použito jako RSI pro danou periodu (např. v rámci appendixu)
- Pokud jsou v DSURu uvedena potenciální nebo identifikovaná **rizika**, **zadavatel by měl uvést, jak bude provádět ošetření těchto rizik** - např. zvýšeným monitoringem atp.

Nejčastější chyby v DSURech

- V případě, že v průběhu doby hlášení (reporting period) bylo IB aktualizováno a byly vydány nové verze IB, zadavatel by měl stanovit, která konkrétní verze IB byla stanovena jako RSI pro danou dobu hlášení.

Pozn.

- **Zprávy o průběhu – s NÚ se neodkazovat na DSURy,** které nejsou specifické pro ČR. Pokud se v ČR vyskytnou SAE, SARy, SUSARy či úmrtí v období, které reflektuje „Zpráva o průběhu KH“, musí to být ve zprávě explicitně uvedeno.



Děkujeme 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