



Обов'язки спонсора щодо надання повідомлень про побічні реакції

19 листопада 2015

Перелік питань.

- Звітність з безпеки, як частина системи фармаконагляду.
- Вивчення лікарських засобів та забезпечення повного циклу якості.
- Надання повідомлень про підозрювані непередбачувані серйозні побічні реакції та непередбачувані явища (ПНСПР/НЯ).
- DSUR (звіт з безпеки лікарських засобів, що перебувають у стадії розробки).
- Ризик менеджмент план. План моніторингу з безпеки.
- Комітети з моніторингу даних (DMC & DSMB)

Звітність з безпеки при проведенні клінічних випробувань , як частина системи фармаконагляду

- ФАРМАКОНАГЛЯД (pharmacovigilance) ВООЗ визначає як науку та комплекс заходів щодо виявлення, оцінки, розуміння та попередження розвитку побічних ефектів або будь-яких інших несприятливих явищ, пов'язаних із застосуванням ліків.
- Згідно з наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 Ф. — це державна система збору, наукової оцінки та контролю інформації про побічні реакції (ПР) ЛЗ в умовах їх звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень.
- В основному відповідальність за здійснення процесу моніторингу безпечності ЛЗ покладена на виробника (спонсора), а контроль за проведенням моніторингу та прийняттям рішень, щодо подальшої доцільності використання ДЛЗ або ЛЗ покладено на регуляторний орган, що здійснює фармаконагляд.
- Система фармаконагляду та збору даних про побічні реакції повинна існувати на кожному виробництві ЛЗ та в представництві, адже саме виробник несе відповідальність за наслідки застосування ліків.

Вивчення лікарських засобів та забезпечення повного циклу якості

- Клінічні випробування
 - Надання повідомлень про підозрювані непередбачувані серйозні побічні реакції та непередбачувані явища .
 - Звіт з безпеки лікарських засобів, що перебувають у стадії розробки(DSUR).
 - Періодичний звіт про стан проведення клінічного випробування в Україні. (перелік непередбачуваних реакцій та суттєвих відхилень від протоколу)
 - Серйозні порушення(SQIs)
 - Заключний звіт про проведене клінічне випробування

•Реєстрація та післяреєстраційний контроль

Надання повідомлень про підозрювані непередбачені серйозні побічні реакції

Періодичний звіт з безпеки (PSUR)

Клінічні випробування-повідомлення про ПЯ та ПР

- **Повідомлення, що надає дослідник спонсору**

- відповідальний дослідник повідомляє спонсора про всі серйозні побічні явища, крім тих, які у протоколі або брошурі дослідника визначені як такі, що не потребують негайного повідомлення

- **Повідомлення, які надає спонсор до регуляторних органів**

- Спонсор негайно реєструє і протягом 7 календарних днів з дати, коли це стало йому відомо, повідомляє Центру про всі підозрювані непередбачувані серйозні побічні реакції, що стосуються досліджуваного лікарського засобу, які призвели до смерті або являли загрозу для життя досліджуваного. Додаткова інформація щодо цього випадку надається Центру протягом наступних 8 календарних днів.

- (DSUR) письмовий звіт з безпеки лікарських засобів, що перебувають у стадії розробки, на паперовому та електронних носіях не рідше одного разу на рік не пізніше 60 календарних днів з дня оформлення звіту

Джерела одержання інформації з безпеки

- Інформація надана дослідниками;
- Інформація отримана в ході проведення інших клінічних випробуваннях із цим же ДЛЗ та випробуваннях, що завершилися;
- Інформація, що отримана в результаті післяреєстраційного контролю, у разі реєстрації ЛЗ;
- Спонтанні повідомлення (лікар, провізор, виробник, пацієнт або хворий);
- Дані літератури;
- Системи повідомлення про ПР іншими регуляторними органами;
- Інші джерела;

DSUR керівництво ICH розділ E2F

- Загальноприйнятий документ, для періодичного звіту стосовно лікарського засобу, що перебуває у стадії розробки;
- В процесі гармонізації законодавства прийшов на зміну таким документам, як:
 - *Річний звіт, що використовувався в США (AR)*
 - *Річний звіт з безпеки в EC (ASR)*
- Імплементований для подальшого сприяння в узгодженні термінології, формату документу, змісту надання періодичної інформації з безпеки у поточних випробуваннях для оцінки ризиків та забезпечення подальшого вдосконалення профілю безпеки.
- повинен містити об'єднану інформацію з безпеки отриману в усіх поточних та завершених клінічних випробуваннях та інших дослідженнях протягом звітного періоду;
- повинен також включати інші істотні результати, що мають відношення до безпеки досліджуваного ЛЗ

Основні розділи звіту

- Номер звіту, ДЛЗ, період, спонсор;
- Огляд, назва ДЛЗ дозування та лікарська форма, приблизна кількість досліджуваних, к-сть зареєстрованих ПР, статус реєстрації, огляд з безпечності, огляд ризиків, прийняті міри з безпечності для включення інформації в брошуру;
- Огляд результатів досліджень що закінчились та проводяться;
- Огляд інформації, що не включена в звіт;
- Огляд дій та заходів, що прийняті відповідно до одержаної інформації пов'язаною з безпекою ДЛЗ;
- Перелік побічних реакцій зареєстрованих у звітний період;
- Аналіз зареєстрованих ПР, та аналіз нової інформації з безпеки;
- Загальна оцінка з безпеки та огляд важливих ризиків.

Основні завдання DSUR

- Висвітити огляд інформації з безпеки за звітний період
 - Висвітлити загальне розуміння в управлінні виявленими ризиками.
 - Описати нововиявлені ризики пов'язані з безпечною що можуть мати вплив на захист пацієнтів.
 - Дослідити чи отримана інформація за звітний період відповідає попереднім відомостям про безпеку ДЛЗ.
 - Забезпечити подальше вдосконалення та розвиток програми з безпечності

Якість проведення клінічного випробування забезпечується «планом управління ризиками та планом моніторингу безпеки»

- База даних *(включає усі повідомлення пов'язані з безпекою та всі відомі передбачувані та непередбачувані ПР та явища)*.
- Підтримка бази даних та архівування даних.
- Система після маркетингового нагляду.
- План моніторингу з безпеки.
- Система збору інформації включаючи колл центри.
- Обробки та верифікації одержаних даних.
- Обробки та кодування персональних даних пацієнтів.
- Генерація форм звітування CIOMS/MedWatch.
- Система звітування та відслідковування звітів з безпечності.

Система управління якістю

- Система якості спонсора повинна відслідковувати повний цикл управління якістю, повинна передбачати забезпечення заходів та механізмів покращення та вдосконалення якості запобігання виникнення ризиків.
- Планування та управління якістю включає в себе створення структури комплексних та послідовних процесів, що мають змогу забезпечити роботу систем управління якістю, дотримання регуляторних вимог.
- система якості повинна передбачати створення відповідних баз даних.
- Забезпечення досягнення поставлених цілей та ключових показників ефективності.
- Передбачати програму підготовки персоналу на основі поставлених цілей та посадових інструкцій та проектних вимог.
- Передбачати та забезпечувати проведення тренінгів та навчальних програм для персоналу.

Серйозні порушення(SQIs)

- Невідповідність GCP та умовам протоколу, безпека та порушення морального або психологічного стану пацієнта. Вплив на наукову цінність одержаних даних та їх достовірність.
- Всі випадки повинні бути опрацьовані через застосування та реалізацію плану коригувальних та превентивних дій (CAPA).
- Систематизовані випадки, що відносяться до якості проведення КВ вносяться в систему Corrective and Preventive Actions (коригувальних та превентивних дій) Inspection and training System (інспекції та тренінгів).
- факти виявлення серйозних порушень в проведені КВ повинні звітуватись у відповідні регуляторні органи після їх аналізу та опрацювання. (Root Cause Analysis RCA)

Комітети з моніторингу даних (DMC & DSMB)

- Комітети з моніторингу даних створюються спонсором. Їхня діяльність направлена на надання допомоги спонсору у вирішенні різносторонніх аспектів моніторингу клінічних випробувань. Зокрема і в питання управління КВ та прийняття рішень.
- Складається з групи спеціалістів, що здійснюють перевірку різноманітних даних отриманих в ході КВ на постійній основі *(як правило це відноситься до забезпечення безпеки пацієнтів, доцільності проведення та наукової цінності дослідження)*.
- Перші згадки про залучення (DMC) відносяться до 1960 років та відносяться до КВ, де спонсором виступали федеральні органи США. *(в одному з, засліплених досліджень препарату для лікування гострого інфаркту міокарда було залучено зовнішніх експертів для оцінки проміжних даних, оскільки, спонсор та дослідники могли бути упередженими)*

Приклад залучення (DMC)

- Рандомізоване, контрольоване дослідження для оцінки здатності пацієнтів з раком легень жити довше при прийомі препаратів хіміотерапії.
- Дослідження проводилося для того ,щоб оцінити чи нова біологічна терапія, R1, має надаватися додатково до стандартного лікування хіміотерапією , С, у пацієнтів з мілкоклітинним раком легень. Наявний стандартний план лікування пов'язаний із токсичністю. Дані досліджень 1 та 2 Фази з R1 та дані зібрані під час початкової стадії Фази 3 колоректального раку вказують на те, що таке лікування має ті ж небажані побічні явища, як і стандартне лікування С. Дослідники назвали загальне виживання головною ціллю дослідження, так як вони сподіваються що комбінація лікування R1+С дозволить пацієнтам жити довше. Однак, вони висловлювали занепокоєння тим, що побічні явища можуть додаватися, або примножуватися. Дослідженням передбачається залучення 1200 пацієнтів з терміном проведення більше 4 років з двома групами (рукавами) лікування. Основним критерієм оцінювання буде виживання пацієнтів. Головний збір даних очікується через 6 років після початку набору. Незалежний Комітет з моніторингу даних буде збиратися кожні 6 місяців протягом перших двох років дослідження для перегляду незасліплених даних з безпечності та ефективності; НКМД визначить частоту проведення наступних зборів

Внесення змін до ICH GCP

- Управління якістю секція E6, оновлений розділ, відповідальність спонсора (5.0), що зобов'язує:
- Запровадження системи управління якістю.
- Визначення критичних процесів та даних.
- Визначення та оцінка ризиків.
- Контроль ризиків.
- Огляд ризиків.
- Інформування про ризики.

Внесення змін до ICH GCP

Серйозні порушення протоколу (SQIs) або GCP, пункт (5.20).

- «При виявленні серйозних порушень спонсор повинен провести аналіз першопричин (RCA) та застосувати відповідні коригувальні та запобіжні заходи (CAPA))»
- Всі серйозні порушення (SQI) повинні будуть інформуватись в регуляторні органи Європейського союзу протягом 7 днів.



Дякую за Увагу