

Аналіз інформації щодо побічних реакцій під час проведення клінічних випробувань

Андрєєва Д.П.

Відділ координації роботи локальних етичних комісій та моніторингу побічних реакцій, заступник відділу


ДЕПАРТАМЕНТ ЕКСПЕРТИЗИ МАТЕРІАЛІВ ДОКЛІНІЧНИХ
ТА КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ДП «ДЕРЖАВНИЙ
ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ»


Зміст

1. Нормативна база моніторингу побічних реакцій
2. Термінологія
3. Учасники реєстрації, моніторингу та аналізу інформації щодо побічних реакцій
4. Дії дослідника при виникненні ПЯ
5. Обов'язки спонсора щодо аналізу та моніторингу ПЯ/ПР
6. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку
7. Обов'язки ЛЕК щодо аналізу та моніторингу ПНСПР
8. Обов'язки ДЕЦ щодо аналізу та моніторингу ПНСПР


Українська нормативна база моніторингу ПР

 Закон України “Про лікарські засоби”, 1996р., зі змінами та доповненнями , ст.7,8


 Настанова з клінічних досліджень 42-7.0:2008. «Лікарські засоби. Належна клінічна практика», наказ МОЗ України № 95 від 16.02.2009 зі змінами наказ 1169 від 17.09.2017

 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типове положення про комісії з питань етики», наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 зі змінами (Накази МОЗ України № 523 від 12.07.2012 , № 304 від 06.05.2014 та № 966 від 18.12.2014 «О внесенні змін до наказу МОЗ України від 23 вересня 2009р. № 690»)

Міжнародна нормативна база моніторингу ПР


 Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського парламенту і Ради від 16.04.2014 щодо клінічних досліджень лікарських засобів для людини, що спрощує Директиву 2001/20/ЄС)

(Regulation (EU) No 536/2014 of the European parliament and of the council of 16 april 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC)


 Модуль ICH: E2A Оцінка клінічних даних з безпеки: визначення та стандарти для експрес-звітності (Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting), червень 1995р

(Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, CPMP/ICH/377/95)

Міжнародна нормативна база моніторингу ПР (продовження)

 Модуль ICH: E2F «Оновлюваний звіт з безпеки ліків, що знаходяться в стадії розробки», серпень 2011 р.

(DSUR-Development Safety Update Report, EMA/CHMP/ICH/309348/2008)

 Детальне керівництва зі збору, перевірки та надання повідомлень про побічні реакції в процесі клінічних випробувань медичних продуктів для вживання людиною, червень 2011г.

(Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, 2011/C 172/01)

Термінологія

Клінічне випробування (КВ)

науково-дослідницька робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини як суб'єкта дослідження, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакокінетичних, фармакодинамічних та/або інших ефектів, у тому числі для вивчення усмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного або кількох лікарських засобів та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів з метою оцінки його (їх) безпечності та/або ефективності

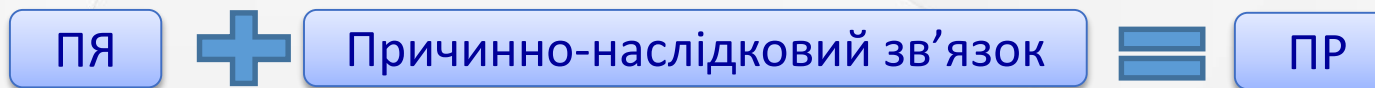
Наказ МОЗ України № 690 от 23.09.2009 (зі змінами)

Досліджуваний лікарський засіб (ДЛЗ)

лікарська форма активної субстанції або плацебо, що вивчається або використовується для порівняння у клінічних випробуваннях, включаючи препарати, на які вже видане реєстраційне посвідчення, але вони використовуються або виготовляються (складені або упаковані) в інший спосіб порівняно із зареєстрованою лікарською формою, або використовуються за незареєстрованими показами, або ж використовуються для отримання додаткової інформації про зареєстровану форму лікарського засобу

Побічне явище (ПЯ)

будь-який несприятливий медичний прояв у досліджуваного, який не обов'язково має причинний зв'язок із застосуванням лікарського засобу. Побічним явищем може бути будь-який небажаний та непередбачуваний прояв (у тому числі зміни лабораторних даних), симптом або захворювання, які збігаються за часом із застосуванням (досліджуваного) лікарського засобу, незалежно від того, пов'язано це з прийомом (досліджуваного) лікарського засобу чи ні

Побічна реакція (ПР)

у межах клінічного випробування лікарського засобу (оригінального/генеричного) або його вивчення за новим використанням, особливо в разі, якщо терапевтичні дози лікарського засобу не встановлені, до побічних реакцій на лікарський засіб треба відносити всі негативні та непередбачувані відповіді на введення лікарського засобу будь-якої дози. Термін «відповідь на введення лікарського засобу» означає, що існує принаймні припустима вірогідність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням лікарського засобу та побічною реакцією, тобто взаємозв'язок не можна виключити.

Щодо зареєстрованих лікарських засобів цей термін означає всі негативні або непередбачувані реакції, пов'язані із застосуванням лікарського засобу у звичайних дозах з метою профілактики, діагностики або лікування захворювань, відновлення, корекції або впливу на фізіологічні функції

Серйозна побічна реакція або серйозне побічне явище (СПЯ або СПР)

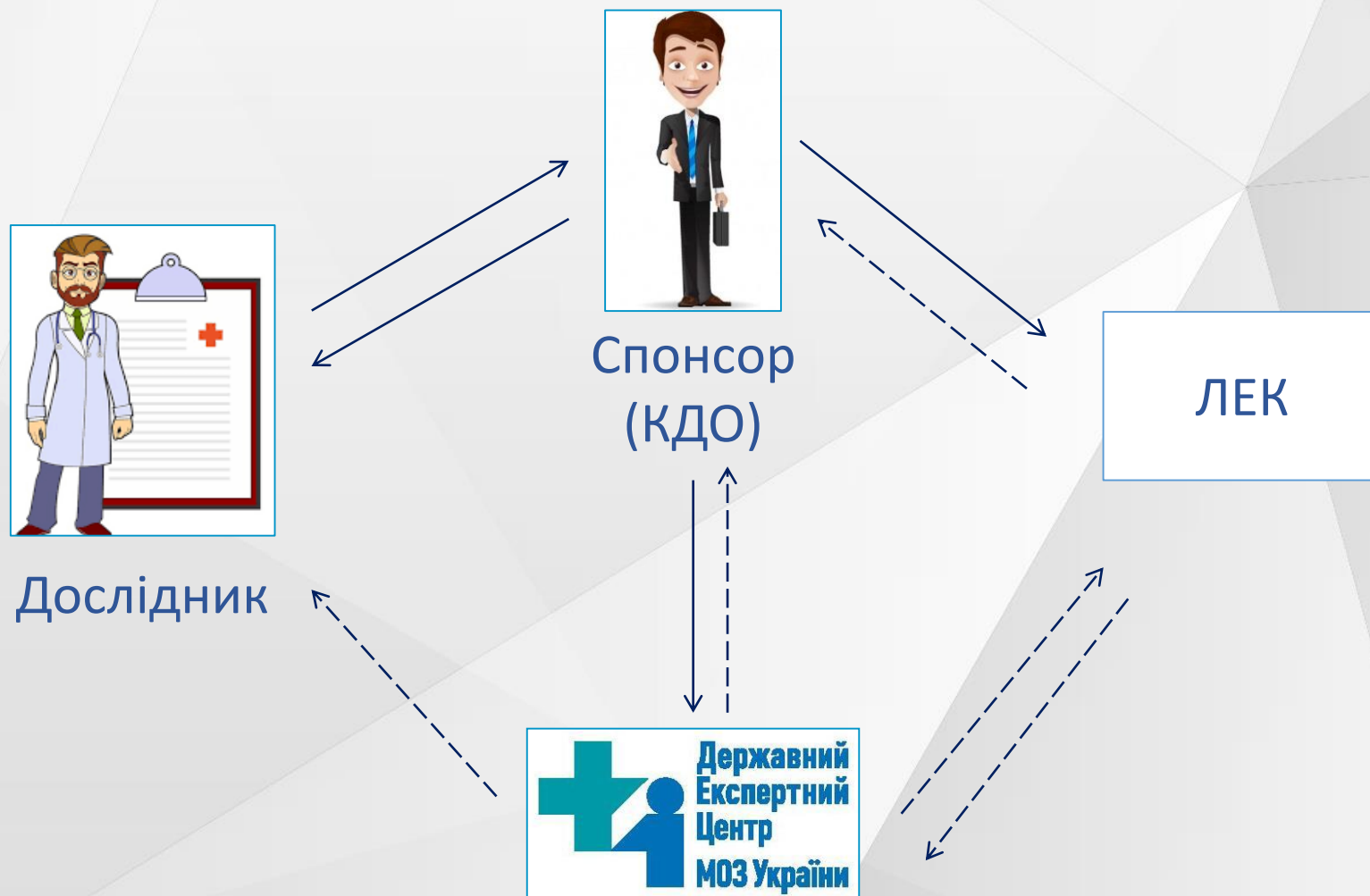
будь-який несприятливий медичний прояв при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), який:

- призводить до смерті
- являє загрозу життю
- вимагає госпіталізації або продовження терміну існуючої госпіталізації
- призводить до довготривалої або значної непрацездатності чи інвалідності
- до вроджених аномалій чи вад розвитку

Непередбачувана побічна реакція (НПР)

побічна реакція, характер або тяжкість якої не узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб (наприклад, з брошурою дослідника для незареєстрованого лікарського засобу або з інструкцією з медичного застосування/короткою характеристикою для зареєстрованого лікарського засобу)

Учасники реєстрації, моніторингу та аналізу інформації щодо ПР при КВ, як початок накопичення інформації про ПР



Дії дослідника при виникненні ПЯ (ICH GCP, Наказ № 690)

- ✓ Своєчасна реєстрація ПЯ та термінове повідомлення спонсора (**КДО**) про всі СПЯ згідно вимог, що встановлені спонсором в протоколі

Строки: зазвичай **24 години**, інколи скорочується до **12 годин**

- ✓ Аналіз ПЯ згідно критеріїв:
 - *серйозності*
 - *причинно-наслідкового зв'язку*
 - *непередбачуваності*
- ✓ Своєчасна реєстрація та повідомлення **ЛЕК** про ПНСПР

Строки: **7 днів** для ПНСПР, що призвели до смерті або являли загрозу для життя досліджуваних (первинне повідомлення)
+8 днів - додаткова інформація;
15 днів - про всі інші ПНСПР

Оцінка причинно-наслідкового зв'язку

Дозволяє виділити ПР із загальної маси ПЯ

ICH E2A виділяє 2 рівня вірогідності причинно-наслідкового зв'язку ПЯ з ДЛЗ:

- Немає зв'язку- зв'язок ПЯ з ДЛЗ може бути повністю виключений
- Наявність зв'язку між ПЯ та ДЛЗ не можна виключити



Оцінка причинно-наслідкового зв'язку (Керівництво ЄК СТ-3)

- ✓ Оцінку ПНЗ зазвичай робить дослідник
- ✓ Спонсор не повинен занижувати ПНЗ, який зробив дослідник
- ✓ Якщо спонсор не згоден з оцінкою ПНЗ дослідника, то в повідомленні про ПНСПР повинна бути надана думка обох

Класифікація ступенів достовірності причинно-наслідкових зв'язків

- Немає зв'язку (*Unrelated*) - побічне явище не пов'язане з прийомом досліджуваного препарату
- Зв'язок малоімовірний (*Unlikely*) - наявність зв'язку побічного явища з прийомом досліджуваного препарату викликає сумнів
- Зв'язок можливий (*Possible*) - побічне явище може бути пов'язане з прийомом досліджуваного препарату
- Зв'язок ймовірний (*Probable*) - побічне явище ймовірно пов'язано з прийомом досліджуваного препарату
- Зв'язок безумовно є (*Definite*) - зв'язок побічного явища з прийомом досліджуваного препарату не викликає сумнівів

Обов'язки спонсора щодо аналізу та моніторингу СПЯ/СПР (ICH GCP, Наказ № 690)

- ✓ Реєстрація та аналіз СПЯ/СПР
- ✓ Інформування всіх дослідників щодо ПНСПР та нової інформації з безпеки ДЛЗ (нові версії БД, коротка характеристика ЛЗ (SmPC), інформаційні повідомлення)
- ✓ Інформування ДЕЦ, ЛЕК* щодо ПНСПР та нової інформації з безпеки ДЛЗ (нові версії БД, інформаційні повідомлення, звіт з безпеки лікарських засобів, що перебувають у стадії розробки (DSUR))

*У п.15 Керівництва ЄК СТ-3 зазначено, що Спонсор надає DSUR до ЛЕК

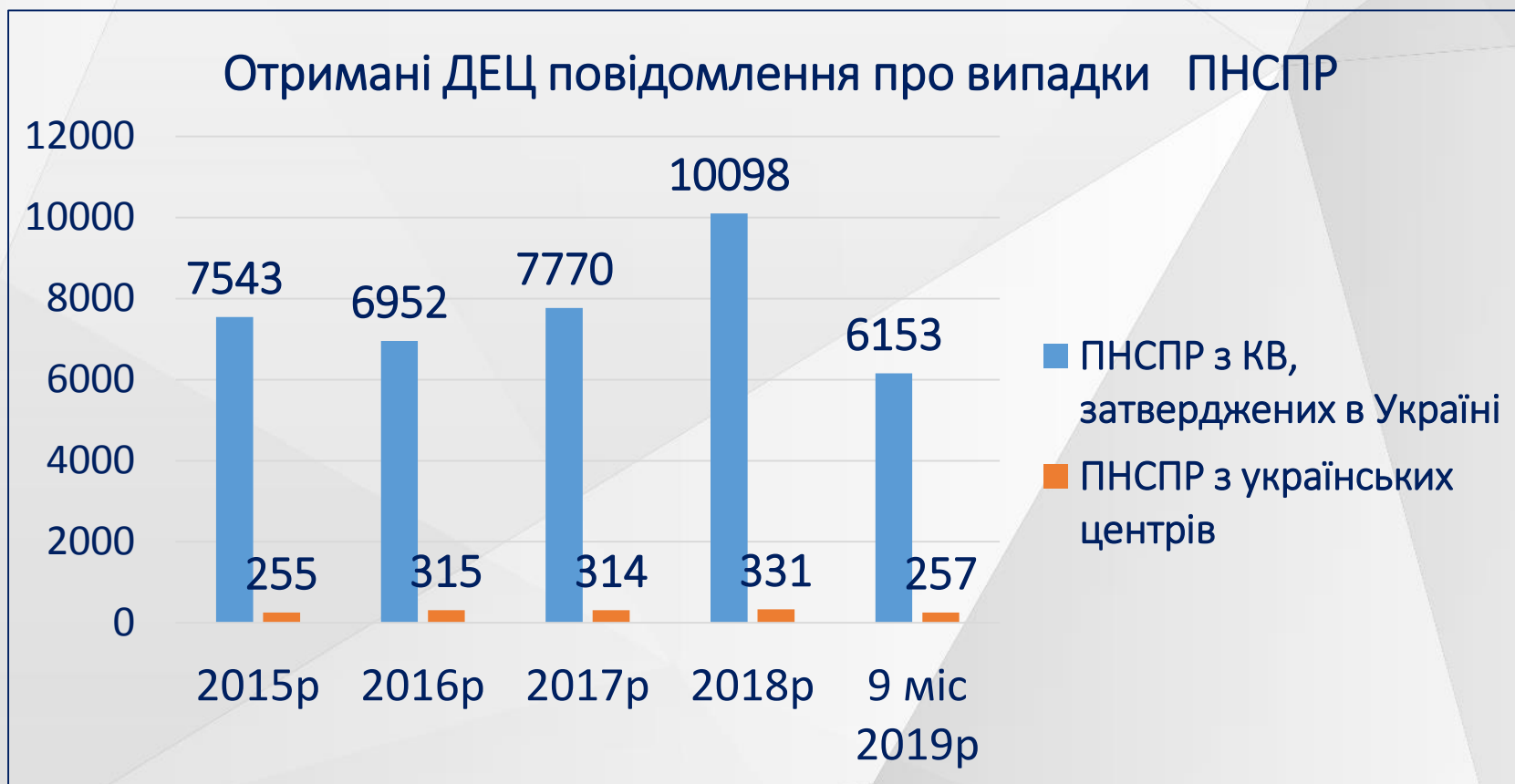
Обов'язки ЛЕК щодо аналізу та моніторингу ПНСПР

- ✓ Реєстрація та аналіз повідомлень про ПНСПР, інформаційних повідомлень про нові дані з безпеки, що надаються дослідником та спонсором (КДО)
- ✓ При необхідності (наприклад, смерті пацієнта) запитує додаткову інформацію у дослідника КВ
- ✓ Контролює вчасність надання періодичного звіту про стан проведення КВ
- ✓ Надавати свої висновки щодо можливого впливу нової інформації на баланс ризику та користі у дослідженні, на права, здоров'я, безпеку та благополуччя пацієнтів-суб'єктів дослідження

! Рекомендовано аналізувати періодичний звіт з безпеки лікарських засобів, що перебувають на стадії розробки (DSUR)

Обов'язки ДЕЦ щодо аналізу та моніторингу ПНСПР (ІСН GCP, Наказ № 690)

✓ Реєстрація та аналіз повідомлень про ПНСПР



Обов'язки ДЕЦ щодо аналізу та моніторингу ПНСПР (продовження)

- ✓ Реєстрація та аналіз періодичних звітів з безпеки лікарських засобів (DSUR), інформаційних повідомлень про нові дані з безпеки, що надаються спонсором (КДО)



Обов'язки ДЕЦ щодо аналізу та моніторингу ПНСПР (продовження)

- ✓ При обґрунтованій підозрі щодо підвищення ризику для досліджуваних може зобов'язати спонсора надавати DSUR частіше

У 2018 році було затверджено 3 КВ з вимогою -обов'язковим наданням спонсором щоквартальних звітів щодо безпеки ДЛЗ

- ✓ При необхідності (наприклад, смерті пацієнта) запитує додаткову інформацію у дослідника КВ та спонсора
- ✓ При підозрі щодо підвищення ризику для досліджуваних вимагає у спонсора додаткову інформацію щодо безпеки ДЛЗ, яка повинна бути надана протягом 7 календарних днів з дня отримання запиту

У 2018 році та за 9 місяців 2019 року було відправлено 14 запитів до спонсора (КДО) щодо смертельних (страхових) випадків в Україні

Аналіз моніторингу безпеки ДЛЗ Озанімод для лікування хвороби Крона у дорослих

Підстава- подання до ДЕЦ поправки стосовно оновленого протоколу КВ з включенням до КВ пацієнтів підліткового віку

Дії ДЕЦ:

✓ Моніторинг отриманих ПНСПР

№ протоколу	Кількість випадків ПНСПР	Прояв ПНСПР	Наслідок ПНСПР
RPC01-3201	3	1.Клострідіальний коліт 2. Загострення хвороби Крона (2)	Продовжується
RPC01-3202	-	-	-
RPC01-3203			
RPC01-3204	3	1. Алергічна реакція * 2. набряк сітківки 3. Брадикардія	Одужав Одужав Одужав

Аналіз моніторингу безпеки ДЛЗ Озанімод для лікування хвороби Крона у дорослих (продовження)

- ✓ Розгляд рішення ЄМА стосовно заяви спонсора на проведення педіатричного дослідження Озанімоду. Висновок педіатричного комітету: відмовити досліджувати ЛЗ у дітей молодших 2 років на тій підставі, що цей ЛЗ не є ЛЗ, який має значну перевагу користі по відношенню до існуючої терапії; погодити план педіатричних досліджень ЛЗ у відношенні до вікової категорії від 2 до 18 років з відстрочкою (вересень 2026р.) – проведення КВ на популяції дорослих
- ✓ **Надання висновку ДЕЦ:** дана суттєва поправка не може бути затверджена, оскільки законодавством України забороняється проведення КВ ЛЗ за участю малолітньої або неповнолітньої особи до тих пір, поки не будуть завершені КВ відповідних ЛЗ за участю повнолітніх дієздатних осіб (стаття 8 Закону України "Про лікарські засоби")



Дякую за увагу!