

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΜΣ «ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»



Λ. Κληρονόμος
Αν. Προϊστάμενος,
Τμήμα Κλινικών Δοκιμών
Διεύθυνση Φαρμακευτικών Μελετών & Έρευνας
ΕΟΦ

Αθήνα, 29.11.2021

ΔΗΛΩΣΗ

Οι απόψεις που θα ακουστούν σε αυτή την παρουσίαση είναι **αποκλειστικά του ομιλητή** και δεν εκπροσωπούν ούτε δεσμεύουν σε καμία περίπτωση τον Εθνικό ή τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων ή οποιοδήποτε άλλο Οργανισμό

Νέο Ρυθμιστικό πλαίσιο ΚΔ- Κανονισμός 536/2014

ΕΦΑΡΜΟΓΗ

- Ο CTR θα ξεκινά να εφαρμόζεται 6 μήνες μετά την δημοσίευση στην Επίσημη Εφημερίδα της ΕΕ της δήλωσης από την πλευρά της Ευρ. Επιτροπής σχετικά με την **πλήρη λειτουργικότητα του CTIS**.
- Η δημοσίευση πραγματοποιήθηκε στις 31 Ιουλίου 2021, συνεπώς η εφαρμογή του CTR θα πραγματοποιηθεί στις **31 Ιανουαρίου 2022**



ΜΕΤΑΒΑΣΗ

- Προβλέπεται μια **3-ετής μεταβατική περίοδος** από την ημερομηνία εφαρμογής του CTR, κατά την οποία θα εφαρμόζεται παράλληλα και η Οδηγία:
 - Κατά το **1^ο έτος** οι χορηγοί μπορούν να **επιλέγουν** το ρυθμιστικό πλαίσιο
 - Κατά το **2^ο έτος**, **οι αρχικές αιτήσεις θα υποβάλλονται υπό τον CTR** και οι προηγουμένως υποβληθείσες αιτήσεις θα παραμένουν υπό την Οδηγία
 - Στο τέλος του **3^{ου} έτους**, **ΌΛΕΣ οι αιτήσεις θα πρέπει να μεταβούν στο πλαίσιο του CTR**

Νέο ρυθμιστικό πλαίσιο ΚΔ - Κανονισμός 536/2014

Ο CTR στοχεύει στη δημιουργία **ευνοϊκού περιβάλλοντος** για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών (ΚΔ) στην ΕΕ με **τα υψηλότερα πρότυπα ασφάλειας για τους ασθενείς και με αυξημένη διαφάνεια** των πληροφοριών για τις ΚΔ.

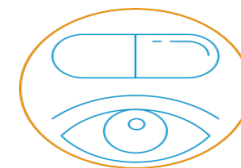
Κύρια πλεονεκτήματα του CTR



Υψηλά πρότυπα ασφάλειας



Αποτελεσματική κατάθεση & αξιολόγηση



Διαφάνεια στα δεδομένα ΚΔ



Ξεκάθαροι κανόνες συναίνεσης (συγκατάθεσης) ασθενών



Εναρμονισμένη έγκριση μέσω υποβολής 1 φακέλου



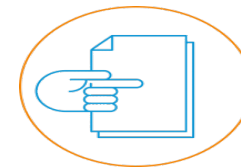
Ενισχυμένη επίβλεψη από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή



Ευελιξία για μελέτες χαμηλού κινδύνου βάσει R/B αξιολόγησης



Βελτιωμένη συνεργασία μεταξύ εμπλεκομένων



Κοινές διατάξεις που διέπουν τις ΚΔ

Διαχείριση Ασφάλειας στις Κλινικές Δοκιμές

1. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ / ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- i. Βασικές έννοιες – ορισμοί
- ii. Ατομικά περιστατικά - SUSAR
- iii. Ροή πληροφορίας ασφάλειας

2. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ - ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

- i. Πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς (RSI)
 - ii. Ετήσια Έκθεση Ασφάλειας (ASR / DSUR)
-

I

(Legislative acts)

REGULATIONS

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
 (Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Article 114 thereof,

Having regard to the proposal from the European Commission,

After transmission of the draft legislative act to the Member States,

Having regard to the opinion of the European Economic and Social Committee,

After consulting the Committee of the Regions,

Acting in accordance with the ordinary legislative procedure,

Have adopted this Regulation:

Article 1
 1. The objectives of clinical trials should be protected and the data generated should always take priority over all other interests.

2. Whether these principles are adhered to, a clinical trial should be

3. A clinical trial as contained in Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council⁽¹⁾ shall be considered as a clinical trial as defined in this Regulation. For that purpose, the concept of clinical trial should be more precisely defined in this Regulation. The concept of 'clinical trial' should be defined as a broader concept of 'clinical study' of which the clinical trial is a category. That category should be defined on the basis of specific criteria. This approach takes due account of international guidelines, such as the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals with the Union law governing medicinal products, which builds on the dichotomy of 'clinical trial' and 'non-interventional study'.

4. Directive 2001/20/EC aims to simplify and harmonise the administrative provisions governing clinical trials in the Union. However, experience shows that a harmonised approach to the regulation of clinical trials has only been partly achieved. This makes it in particular difficult to perform a given clinical trial in several Member States.

⁽¹⁾ OJ C 44, 15.2.2013, p. 99.

⁽²⁾ Position of the European Parliament of 3 April 2014 (not yet published in the Official Journal) and decision of the Council of 14 April 2014.

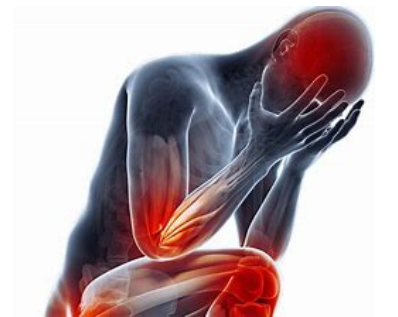
⁽³⁾ Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (OJ L 121, 1.5.2001, p. 34).

ΟΡΙΣΜΟΙ

CHAPTER VII
SAFETY REPORTING IN THE CONTEXT OF A CLINICAL TRIAL

Ορισμοί

- «**Ανεπιθύμητο συμβάν**»: κάθε επιβλαβής από ιατρική άποψη εκδήλωση σε συμμετέχοντα **στον οποίο χορηγείται φάρμακο** και η οποία **δεν έχει κατ' ανάγκην αιτιολογική συσχέτιση** με τη θεραπεία αυτή.



Ορισμοί

- **«Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν»:** κάθε επιβλαβής από ιατρική άποψη εκδήλωση που, **ανεξάρτητα από τη δόση,**
 - απαιτεί **εισαγωγή σε νοσοκομείο** ή παράταση υφιστάμενης νοσηλείας,
 - **προκαλεί εμμένουσα ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα,**
 - αποτελεί **συγγενή ανωμαλία** ή διαμαρτία,
 - είναι άμεσα **απειλητική για τη ζωή** του συμμετέχοντος
 - **επιφέρει τον θάνατο.**
-

Ορισμοί

Αριθ. Δ.ΥΓ3α/Γ.Π. 32221, (ΦΕΚ 1049Β΄)

«Άρθρο 2:

12. Ανεπιθύμητη **ενέργεια**:

μια απόκριση* σε ένα φάρμακο που είναι επιβλαβής και ακούσια.

13. Σοβαρή ανεπιθύμητη **ενέργεια**:

η ανεπιθύμητη ενέργεια που επιφέρει θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, απαιτεί νοσηλεία ή παράταση νοσηλείας, οδηγεί σε μόνιμη ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, ή εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία/διαμαρτία διαπλάσεως.»

*Απόκριση: ύπαρξη λογικής πιθανότητας αιτιολογικής συσχέτισης



Ορισμοί

- «**Απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια**» (SUSAR): σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν συμφωνεί με τις **πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς***

**Reference Safety Information (RSI)*

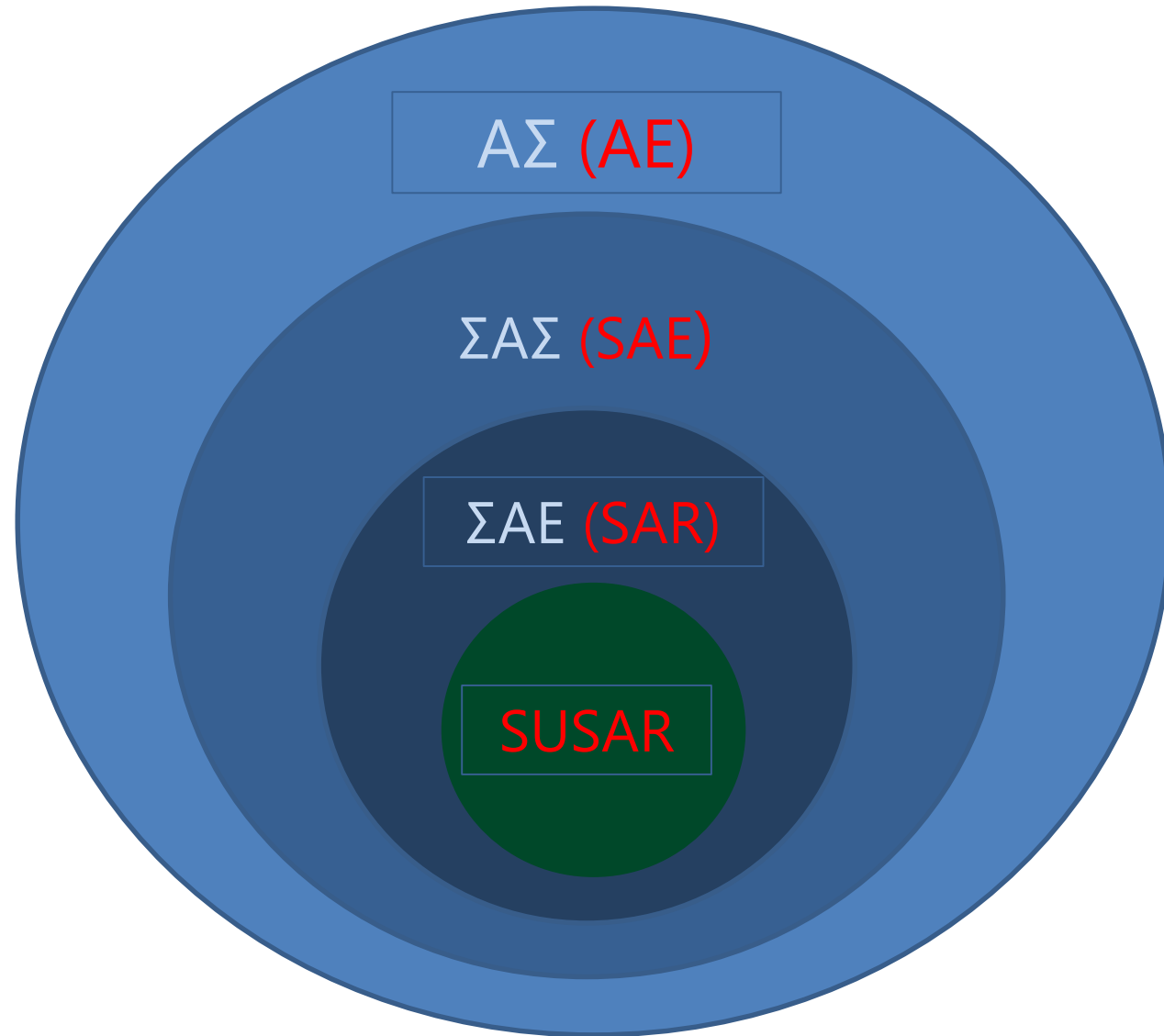


Βασικές έννοιες ασφάλειας στις ΚΔ

ΕΛΛΗΝΙΚΑ		ΑΓΓΛΙΚΑ	
Ανεπιθύμητο Συμβάν	ΑΣ	Adverse event	AE
Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν	ΣΑΣ	Serious Adverse Event	SAE
Εικαζόμενη Ανεπιθύμητη Ενέργεια	ΑΕ	Suspected adverse reaction	AR
Εικαζόμενη Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια	ΣΑΕ	Suspected Serious Adverse Reaction	SAR
Εικαζόμενη Απροσδόκητη Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια	ΕΑΣΑΕ	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	SUSAR

Σοβαρότητα (seriousness) vs **Βαρύτητα** (severity)

Ανεπιθύμητο Συμβάν – Ανεπιθύμητη Ενέργεια



Ηλ/κή βάση δεδομένων για αναφορές σχετικά με την ασφάλεια (Καν. 536/2014, Αρ. 40)

1. Ο **Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων** που συστάθηκε με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ο «οργανισμός») **καταρτίζει και διατηρεί ηλεκτρονική βάση δεδομένων** για την **υποβολή** των αναφορών που προβλέπονται στα άρθρα 42 και 43. Αυτή η βάση δεδομένων θα αποτελέσει τμήμα της βάσης δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 24 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 («βάση δεδομένων **Eudravigilance**»).
 2. Ο οργανισμός σε συνεργασία με τα κράτη μέλη αναπτύσσει **τυποποιημένο διαδικτυακό διαρθρωμένο έντυπο** για να κοινοποιούν οι χορηγοί στη βάση δεδομένων που αναφέρεται στην παράγραφο 1 **εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SUSAR)**
-

EudraVigilance

The screenshot shows the EudraVigilance web interface. At the top left is the European Medicines Agency logo. The main navigation bar includes the following items: **Create and send ICSRs** (highlighted with a red box), WEB Trader, ICSRs, Post, Rerouting Rules, MedDRA, and ICSR Download. Below this is a secondary toolbar with buttons for New, Import XML, Export XML, Validate, Validate & Send, and Errors. On the right of the toolbar are 'Show Help' and 'On/Off' toggle buttons.

The main content area is titled 'Safety report message: ICHICSR 1'. It contains the following fields:

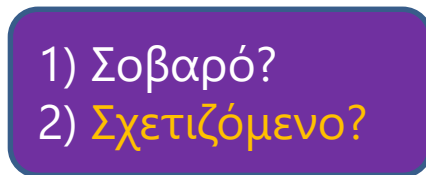
- Message type:** ICHICSR
- Batch number:** 1
- Batch sender identifier:** National Organization For Medicines (GEOF)
- Batch receiver identifier:** EUDRAVIGILANCE-(EVCTMPROD) (highlighted with a red box) Add a batch receiver identifier
- Batch transmission date:** (empty field)

On the left side of the interface, there is a notification area showing 'Safety report message: 1' with a warning icon and a red box containing '<safety report>' with another warning icon.

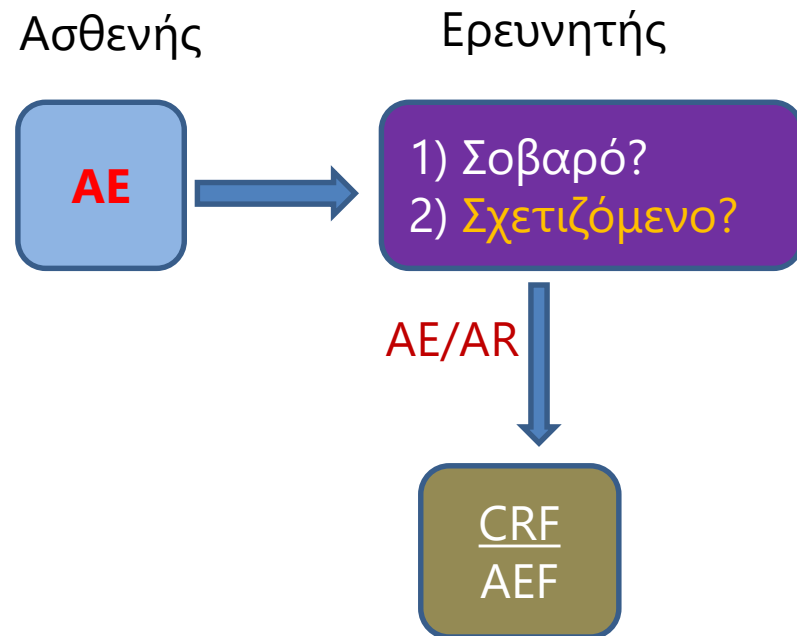
Ροή πληροφορίας ασφάλειας

Ασθενής

Ερευνητής



Ροή πληροφορίας ασφάλειας



Ροή πληροφορίας ασφάλειας



Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

Εικαζόμενη Απροσδόκητη Σοβαρή
Ανεπιθύμητη Ενέργεια

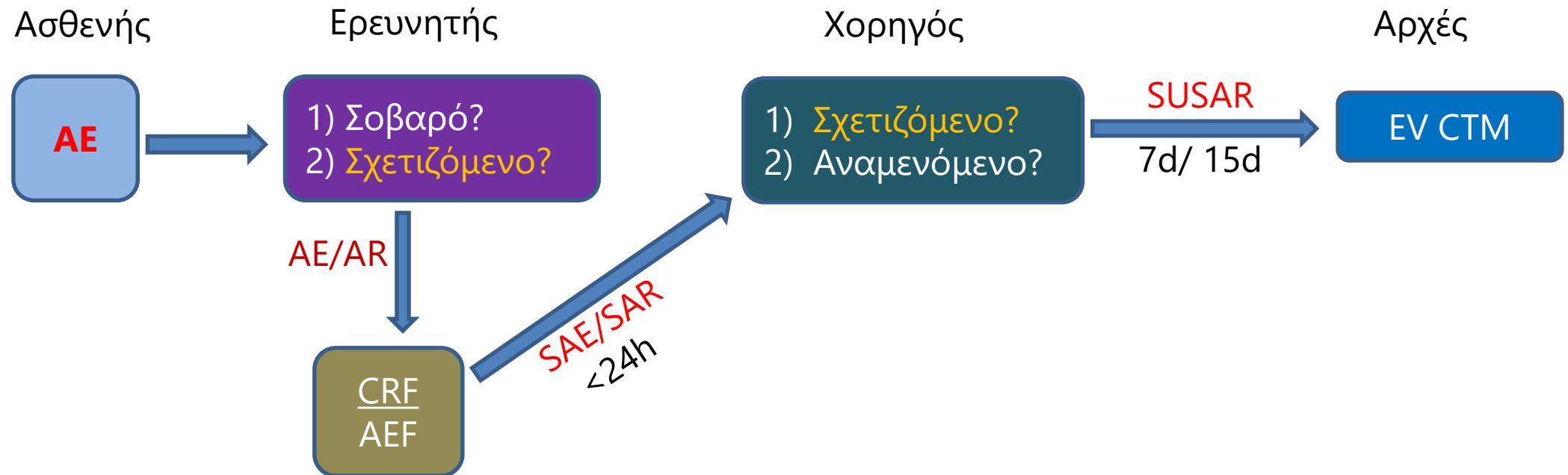
CHAPTER VII

SAFETY REPORTING IN THE CONTEXT OF A CLINICAL TRIAL

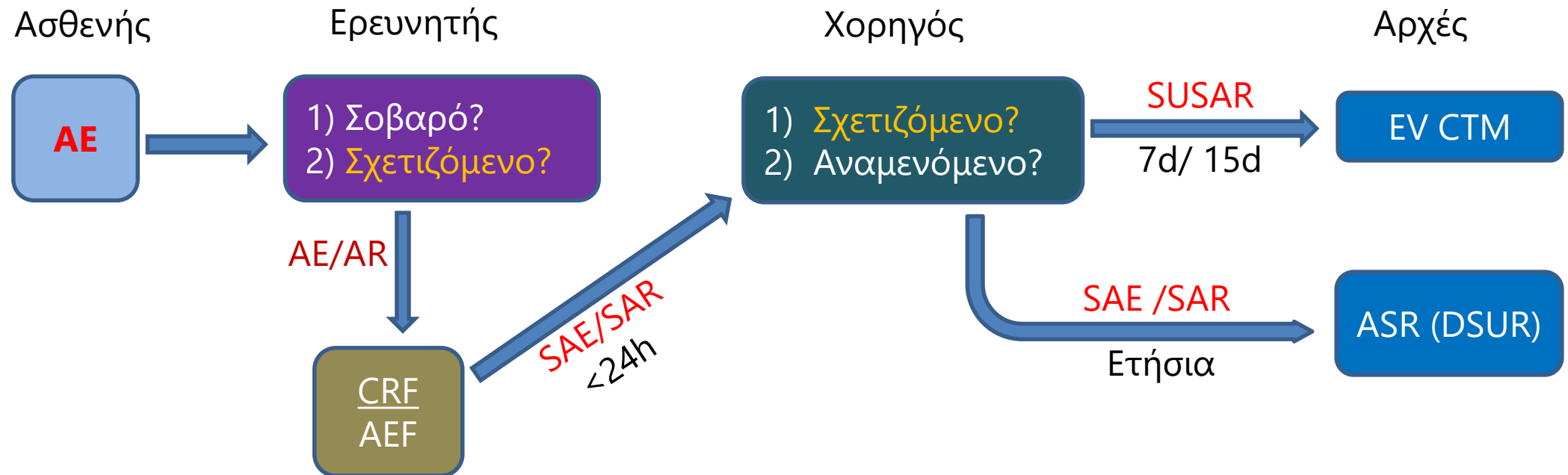
Αναφορά SUSAR από τον χορηγό στον EMA (Καν. 536/2014, Αρ. 42)

**Ο χορηγός κλινικής δοκιμής που διεξάγεται
τουλάχιστον σε ένα κράτος μέλος αναφέρει
ηλεκτρονικά και χωρίς καθυστέρηση στη
EudraVigilance (EVCTM) κάθε σχετική
πληροφορία αναφορικά με τις **εικαζόμενες
απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες
ενέργειες (SUSAR)****

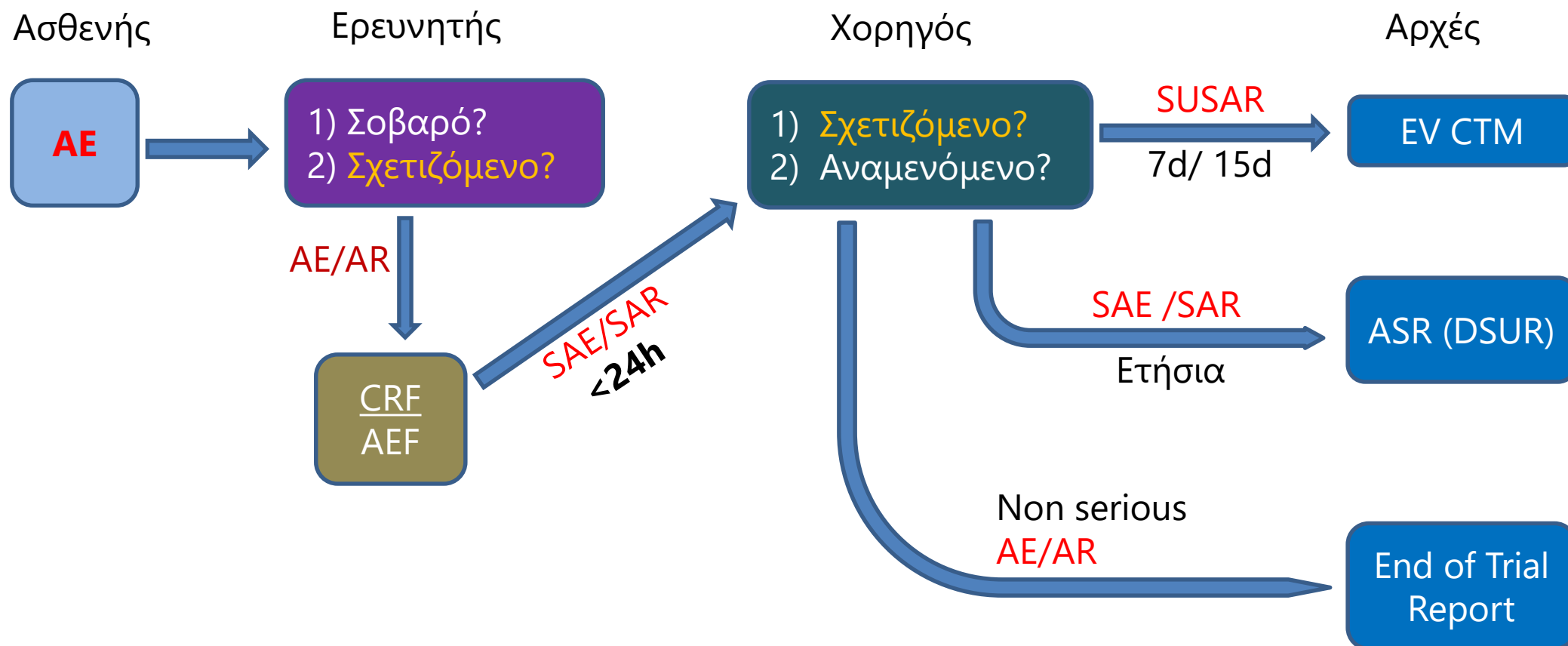
Ροή πληροφορίας ασφάλειας



Ροή πληροφορίας ασφάλειας



Ροή πληροφορίας ασφάλειας



Reference Safety Information (RSI)

Πληροφορίες Ασφάλειας Αναφοράς

L 158/66

EN

Official Journal of the European Union

27.5.2014

CHAPTER VII
SAFETY REPORTING IN THE CONTEXT OF A CLINICAL TRIAL

ANNEX III
SAFETY REPORTING

Τί είναι οι RSI

Οι Πληροφορίες Ασφάλειας Αναφοράς
(Reference Safety Information)

είναι ένας κατάλογος από
Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (SARs)
που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της
«προβλεψιμότητας»* μιας SAR

*Δηλ. του αν μια SAR είναι αναμενόμενη

<https://www.hma.eu/ctfg.html>

Clinical Trial Facilitation Group
CTFG

Q&A document – Reference Safety Information

Introduction

The CTFG has updated the Q&A document on Reference Safety Information (RSI) following detailed discussions between national competent authorities and sponsors, which arose from Clinical Trial application and substantial amendment procedures as well as GCP inspections. While the sponsor may use an approved Summary of Product Characteristics (SmPC) as RSI, it is more common that this information is provided in an Investigator's Brochure (IB) for Investigational Medicinal Products (IMPs). The RSI in the IB cannot be regarded the same way as the undesirable effects listed in the SmPC, as pharmacovigilance rules for post-marketing and safety monitoring and reporting rules for clinical trials are significantly different as are the purpose and means of approval of the IB and SmPC (see answer to question 2 below).

The CTFG advises sponsors that the primary purpose of the RSI is to serve as the basis for expectedness assessments of 'suspected' serious adverse reactions ('suspected' SARs) by the sponsor for expedited reporting of suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) and annual safety reporting. Thus, the RSI section of an IB should only contain expected Serious Adverse Reactions ('expected SARs') to the Investigational Medicinal Product(s), as detailed in the following answers. It should be emphasized that a broader description of the safety profile of the IMP in addition to the RSI, e.g. tabular presentations of all observed adverse reactions (i.e. including non-serious adverse reactions, suspected SARs that have occurred only once, and fatal and life-threatening SARs that are considered unexpected and not included in the RSI), should be included elsewhere in the IB. It is recommended to include this information either in a subsection on Safety under 'Effects in Humans' or in the section 'Summary of Data and Guidance for the Investigator', in accordance with ICH E6 (R2) guidance, to provide the investigator with a clear understanding of the possible risks and adverse reactions, and of the specific tests, observations, and precautions that may be needed for a clinical trial.

Προβλεψιμότητα (expectedness) και RSI

Προκειμένου να οριστεί αν ένα ανεπιθύμητο συμβάν είναι **απροσδόκητο**, λαμβάνεται υπόψη εάν το συμβάν προσθέτει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με:

- την **ιδιαιτερότητα** (φύση),
- την αύξηση της **συχνότητας** εμφάνισης ή τη **βαρύτητα** μιας γνωστής, ήδη τεκμηριωμένης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας.

Η προβλεψιμότητα μιας σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας (SAR) καθορίζεται από τον χορηγό στις **RSI (Reference Safety Information)**.

Προβλεψιμότητα και RSI

- Η προβλεψιμότητα καθορίζεται
 - βάσει **συμβάντων που έχουν ήδη παρατηρηθεί/καταχωρηθεί** με τη δραστική ουσία
 - και **ΟΧΙ** βάσει των
 - **αναμενόμενων φαρμακολογικών ιδιοτήτων** του φαρμάκου ή
 - **συμβάντων που σχετίζονται με την ασθένεια του συμμετέχοντος.**
-

Που βρίσκονται οι RSI

- στο **Investigator's Brochure** *(διακριτή ενότητα)*.

ή

- στην **Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος**

(Ενότητα 4.8)



Το RSI **δεν αποτελεί ποτέ αυτοτελές (stand-alone) έγγραφο.**

Παράδειγμα πίνακα RSI

SOC	SARs	Frequency	Frequency of fatal SARs	Frequency of life-threatening SARs
		N (%)	N (%)	N (%)
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	25 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	ALT increase	12 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	AST increase	9 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiovascular disorders	Myocarditis	33 (3.3)	0 (0.0)	2 (0.2)

Τι ΔΕΝ πρέπει να περιληφθεί στις RSI;

- Μη σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (non-SAEs)
 - Μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (non-SARs)
 - Απειλητικές για τη ζωή (σύμφωνα με τον ερευνητή) ή θανατηφόρες «εικαζόμενες» SARs
 - Γενικά θεωρούνται απροσδόκητες και πρέπει να αναφέρονται ως SUSAR
 - **Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAEs) που θεωρούνται μη σχετιζόμενα με το ΥΕΦΠ**
-

Τι πρέπει να περιληφθεί στις RSI όταν δεν έχει αναφερθεί καμία εικαζόμενη SAR;

Η διακριτή ενότητα RSI πρέπει να υφίσταται και στην έναρξη κλινικού προγράμματος

Ακολουθείται από σύντομο κείμενο

στο οποίο αναφέρεται ότι δεν έχουν καταχωρηθεί σοβαρά AEs με πιθανολογούμενη συσχέτιση με το ΥΕΦΠ.

- **Παράδειγμα:**

Reference Safety Information

No SARs are considered expected by the sponsor for the purpose of expedited reporting and identification of SUSARs in the DSUR for the IMP.

Διαδικασία επικαιροποίησης του RSI κατά τη διάρκεια ΚΔ

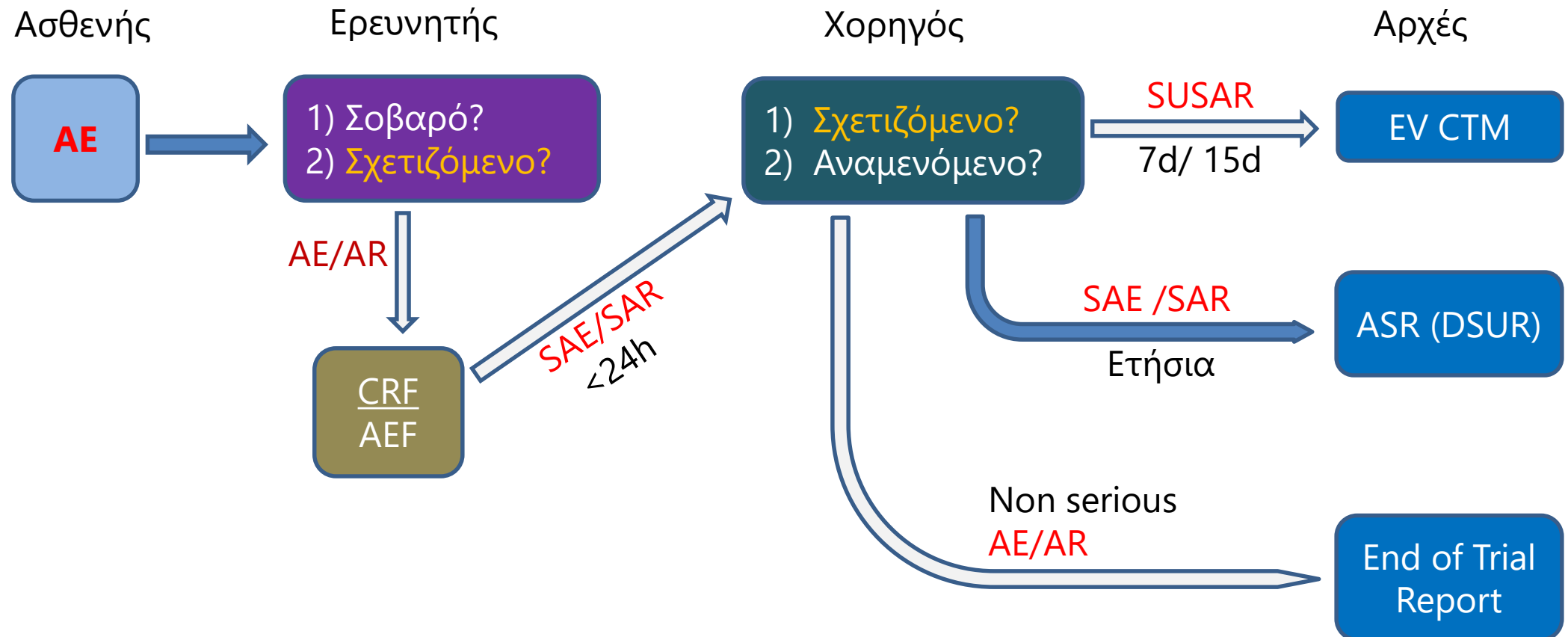
- Υποβολή αιτήματος ουσιώδους τροποποίησης:
 - Συνοδευτική επιστολή αναφέρει ότι επικαιροποιείται το RSI
 - Αναφορά στο αν υπάρχουν μέτρα περιορισμού νέων κινδύνων που δεν περιγράφονται στο πρωτόκολλο– αν το IB δεν ακολουθείται από τροποποίηση πρωτοκόλλου
 - Αναφορά στο αν γίνεται παράλληλα υποβολή DSUR
 - IB με επισήμανση αλλαγών
 - Άλλη τεκμηρίωση για τις αλλαγές στα RSI
 - Ισχυρή σύσταση για ταυτόχρονη υποβολή τροποποίησης σε όλες τις ΧΜ
-

Annual Safety Report (ASR)

Ετήσια Αναφορά Ασφάλειας

Development Safety Update Report (DSUR)

Ροή πληροφορίας ασφάλειας



CTFG Q&A

Clinical Trial Facilitation Group
CTFG

22 December 2011

Questions and Answers to the Annual Safety Report Frequently asked questions regarding the Development Safety Update Report (DSUR)

	Question	Answer
1	DSUR Start-Stop	
1.1	When to start preparing and where to submit a DSUR?	<p>A DSUR should be prepared after the first authorisation of a clinical trial worldwide (see question 2.1, DIBD (Development International Birth Date)).</p> <p>A copy of the DSUR should be submitted to each concerned European Member State (MS) if a clinical trial is authorised in, this MS for this investigational drug (still using the DIBD).</p> <p>Therefore, the first DSUR can be submitted to a concerned MS earlier than 1 year, but the covered reporting period should not be longer than 1 year.</p>

Ετήσια υποβολή έκθεσης (ASR / DSUR) από τον χορηγό στον EMA (Καν. 536/2014, Αρ. 43)

1. Όσον αφορά τα **υπό έρευνα φάρμακα εκτός από τα εικονικά σκευάσματα**, ο χορηγός υποβάλλει **ετησίως** στον Οργανισμό, μέσω της βάσης δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 40 παράγραφος 1* **έκθεση σχετικά με την ασφάλεια** κάθε υπό έρευνα φαρμάκου που χρησιμοποιείται στην κλινική δοκιμή της οποίας είναι χορηγός.

* Με τον Εφαρμοστικό Κανονισμό: υποβολή μέσω CTIS

Ετήσια υποβολή έκθεσης (DSUR) από τον χορηγό στον EMA (Καν. 536/2014, Αρ. 43)

2. Στην περίπτωση κλινικής δοκιμής που συνεπάγεται τη χρήση **περισσότερων από ένα ΥΕΦΠ**, ο χορηγός μπορεί, εάν προβλέπεται στο πρωτόκολλο, να υποβάλλει **μία έκθεση ασφάλειας για όλα τα υπό έρευνα φάρμακα** που χρησιμοποιούνται στην εν λόγω κλινική δοκιμή.
 3. Η ετήσια έκθεση περιέχει μόνο **συγκεντρωτικά και ανώνυμα στοιχεία**.
-

Ετήσια υποβολή έκθεσης (DSUR) από τον χορηγό στον EMA (Καν. 536/2014, Αρ. 43)

4. Η υποχρέωση ετήσιας έκθεσης αρχίζει με την **πρώτη έγκριση της κλινικής δοκιμής** σύμφωνα με τον Κανονισμό 536/2014 και λήγει με το τέλος της τελευταίας κλινικής δοκιμής που διεξάγει ο χορηγός με το υπό έρευνα φάρμακο.

Το περιεχόμενο της ετήσιας έκθεσης είναι σύμφωνο με τη οδηγία ICH E2F (DSUR)

Πώς ορίζεται το «τέλος της τελευταίας ΚΔ» κατά το οποίο σταματά η υποχρέωση υποβολής του DSUR;

Για λόγους απλούστευσης και αποφυγής παρερμηνειών, στην **Ελλάδα** το DSUR συνεχίζει να υποβάλλεται **έως την τοπική περάτωση της κλινικής δοκιμής**

- Σε περίπτωση που έχουν εγκριθεί πολλαπλές ΚΔ στην Ελλάδα εντός της περιόδου αναφοράς, το DSUR πρέπει να υποβάλλεται έως **ότου η τελευταία συνεχιζόμενη ΚΔ περατωθεί**
-

Ετήσια υποβολή έκθεσης (DSUR) από τον χορηγό στον EMA – Στοιχεία ICH E2F

- Το DSUR εστιάζει σε **δεδομένα** και ευρήματα **από παρεμβατικές κλινικές δοκιμές** υπό έρευνα φαρμάκων ή βιολογικών προϊόντων, **ανεξάρτητα** από το αν έχουν **άδεια κυκλοφορίας**
 - Η ανάπτυξη των φαρμάκων συνεχίζεται μετά την άδεια κυκλοφορίας, οπότε **δεδομένα από μετεγκριτικές μελέτες θα πρέπει να περιλαμβάνονται στο DSUR**
 - Το DSUR αφορά το ΥΕΦΠ, όμως **μπορεί να παρέχει πληροφορίες και για το/α συγκριτικό/α**, μόνο αν είναι σχετικές με την ασφάλεια των ασθενών
-

Ετήσια υποβολή έκθεσης (DSUR) από τον χορηγό στον EMA – Στοιχεία ICH E2F

Περιοδικότητα και Καταληκτική Ημερομηνία (DLP)

- **Development International Birth Date (DIBD):**
 - Η ημερομηνία της πρώτης έγκρισης για διεξαγωγή ΚΔ σε **οποιαδήποτε χώρα παγκοσμίως**
 - Χρήση: έναρξη ετήσιας περιόδου αναφοράς.
 - Ισχύει για όλες τις χώρες όπου απαιτείται παραγωγή DSUR
-

Ετήσια υποβολή έκθεσης (DSUR) από τον χορηγό στον EMA – Στοιχεία ICH E2F

Υποχρεώσεις Χορηγού

- Ο χορηγός είναι υπεύθυνος για την **προετοιμασία**, το **περιεχόμενο** και την έγκαιρη **υποβολή** του DSUR
 - Ο χορηγός μπορεί να **αναθέσει** την προετοιμασία του DSUR σε τρίτο (π.χ. CRO)
 - Αν ο χορηγός **δεν έχει πρόσβαση σε δεδομένα** που απαιτούνται σε ενότητα/ες του DSUR, αυτό θα πρέπει να αναφέρεται στο DSUR
 - π.χ. ο ερευνητής-χορηγός μπορεί να μην έχει γνώση στοιχείων παρασκευής, μη κλινικών δεδομένων και κατάστασης κυκλοφορίας
-

Τεχνικά Ζητήματα κατά την αναφορά: DSUR / RSI

- Η ετήσια έκθεση ασφάλειας (DSUR) περιλαμβάνει, σε προσάρτημα, την **RSI** που ίσχυαν κατά την **έναρξη της περιόδου αναφοράς**
-

Συχνά ερωτήματα

- **Απαιτείται DSUR για ΚΔ μικρής διάρκειας (<1 έτος);**

ΟΧΙ, ακόμη και αν διεξάγονται πολλαπλές ΚΔ μικρής διάρκειας,

- ωστόσο στα πλαίσια του ICH GCP για την παρακολούθηση ασφάλειας, ο χορηγός πρέπει να αναλογιστεί την πιθανή αναγκαιότητα ενός DSUR
-

Συχνά ερωτήματα

- **Απαιτείται DSUR για ΚΔ που βρίσκονται στην φάση μακροπρόθεσμης παρακολούθησης (long term follow-up);**

ΝΑΙ, εφόσον η μελέτη συνεχίζεται ακόμη στη ΧΜ*

**έως την υποβολή δήλωσης τοπικής περάτωσης*

Συχνά ερωτήματα

- **Απαιτείται DSUR για ΚΔ φάσης IV;**
 - **ΝΑΙ**, δεν υπάρχει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής
 - Για **μη εμπορικές ΚΔ**, οι ΧΜ μπορεί να δεχθούν **απλοποιημένο DSUR**, με τις σχετικές πληροφορίες μόνο.
-

Συχνά ερωτήματα

- **Απαιτείται ξεχωριστό DSUR για το συγκριτικό ΥΕΦΠ, το εικονικό φάρμακο (placebo) ή το NIMP/ΑχΜΡ ;**
 - **ΟΧΙ**, δεν απαιτείται ξεχωριστό DSUR
 - Οι σχετικές με τα φάρμακα αυτά πληροφορίες συζητούνται στο DSUR του ΥΕΦΠ.
-

Αξιολόγηση SUSAR & ASR από τα Κράτη Μέλη (Καν. 536/2014, Αρ. 44)

Ο EMA διαβιβάζει, σε ηλεκτρονική μορφή, στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη τις πληροφορίες που αναφέρονται σύμφωνα με τα άρθρα 42 και 43.

- *Αλλαγή της λειτουργικότητας της EudraVigilance από 11.2017 (ICH E2B R3)*
-

Αξιολόγηση SUSAR & DSUR από τα Κράτη Μέλη (Καν. 536/2014, Αρ. 44)

Τα κράτη μέλη συνεργάζονται κατά την αξιολόγηση των πληροφοριών που αναφέρονται σύμφωνα με τα άρθρα 42 και 43. **Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή μπορεί μέσω εκτελεστικών πράξεων να καταρτίσει ή να τροποποιήσει τους κανόνες για μια τέτοια συνεργασία.**

Νέος Εφαρμοστικός Κανονισμός – *safety assessing Member State*

- Περιοδική παρακολούθηση SUSAR (15days)
 - Αξιολόγηση ASR/DSUR
-

Παρακολούθηση SUSAR: EudraVigilance Data Analysis System

Business Intelligence Search All Advanced Help Sign Out

Enhanced Individual Case Line Listing Home Catalog Favorites Dashboards New Open Signed In As Leonidas Klironomos

3. Select the EV Document Type
The EV Document Type represents type of ESTRI transmissions that you can query in the EudraVigilance DWH

EV Document Type EVPM EVCT

4. Select one or more Report Type
Choose objects from the list

Report Type Spontaneous Report from studies Other Not available to sender (unknown)

5. Select the Medicinal Product Characterisation
Choose object from the list

Medicinal Product Characterisation Suspect Interacting Concomitant Drug Not Administered

6. Select any other additional criteria to filter the report results
Choose objects from the list

EV Message Gateway Date Between [] []

Receive Date Between [] []

Reaction Outcome --Select Value--

Fatal Yes

Parent Child Report Yes

Pregnancy Report Yes

Age Range Between --Select Value-- --Select Value--

Age Group --Select Value--

Patient Sex --Select Value--

Case Serious --Select Value--

Reaction Seriousness Death --Select Value--

Reaction Seriousness Congenital Anomaly --Select Value--

Reaction Seriousness Hospitalisation --Select Value--

Reaction Seriousness Disabling --Select Value--

Reaction Seriousness Lifethreatening --Select Value--

Reaction Seriousness Other --Select Value--

Primary Source Qualification --Select Value--

Primary Source Country for Regulatory Purposes --Select Value--

Primary Source Country for Regulatory Purposes EEA/Non EEA --Select Value--

Primary Source Country EEA/Non EEA --Select Value--

Reaction Occurrence Country --Select Value--

Reaction Occurrence Country EEA/Non EEA --Select Value--

Organisations sending the ICSRs --Select Value--

Sender Type --Select Value--

Term Highlighted --Select Value--

Study Registration Number --Select Value--

Study Registration Country --Select Value--

Sponsor Study Number --Select Value--

Administration Route --Select Value--

Pharmaceutical form --Select Value--

Medicinal Product Batch Number --Select Value--

Positive rechallenge --Select Value--

7. Select the Patient Medical History (disease/surgical procedure/etc.) from the MedDRA hierarchy to filter the report results

MedDRA Medical History Terms none

Παρακολούθηση ASR: Clinical Trials Information System

Clinical trials

Clinical trials

Notices & alerts **17**

Tasks

Ad hoc assessments

Annual safety reporting

BI reports

Inspections

Union control

Services Status

Annual safety reports



Enter EU CT or ASR ID or use advanced search. To search for multiple IDs

SEARCH

Advanced Search ▾

Search results

Download

Showing 1 - 2 of 2 items

1 of 1 pages

< 1 >

Sort by: ↑↓



*Ευχαριστώ πολύ για
την προσοχή σας!*

*Thank
you*

