



Dodatak ekspertskom izveštaju o kliničkim podacima

Jelena Dmitrović, mr ph.
Nacionalni centar za farmakovigilancu, ALIMS


„Osnovi farmakovigilance za nosioce dozvole za lek“

Privredna komora Srbije

07.12.2022.



Dodatak ekspertskom izveštaju o kliničkim podacima (eng. *Addendum to Clinical Overview, ACO*)

- Dokument koji je u postupku obnove dozvole za lek, odnosno izdavanju dozvole za lek na neograničeno vreme zamenio PSUR (PBRER), SBR, AR, LL
- 



EU regulativa

EU vodiči koji definišu sadržaj ACO dokumenta i zahtev za njegovo dostavljanje u okviru dokumentacije za obnovu dozvole za lek:

- Vodič za postupak obnove dozvole u centralizovanoj proceduri*



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2016
EMA/CHMP/2990/00 Rev.5
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure



EU regulativa

EU vodiči koji definišu sadržaj ACO dokumenta i zahtev za njegovo dostavljanje u okviru dokumentacije za obnovu dozvole za lek:

- ☐ *Vodič za postupak obnove dozvole za lek u okviru procedura međusobnog priznavanja i decentralizovanih procedura*



November 2020
CMDh/004/2005, Rev.18

CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals
in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures



EU regulativa

U oba navedena vodiča preporuka za nosioce dozvola je da se za izradu ACO dokumenta koriste smernice Dobre prakse u farmakovigilanci za izradu Periodičnog izveštaja o bezbednosti leka (PSUR)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 December 2013
EMA/816292/2011 Rev 1*

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)

Module VII – Periodic safety update report (Rev 1)



Regulativa Republike Srbije

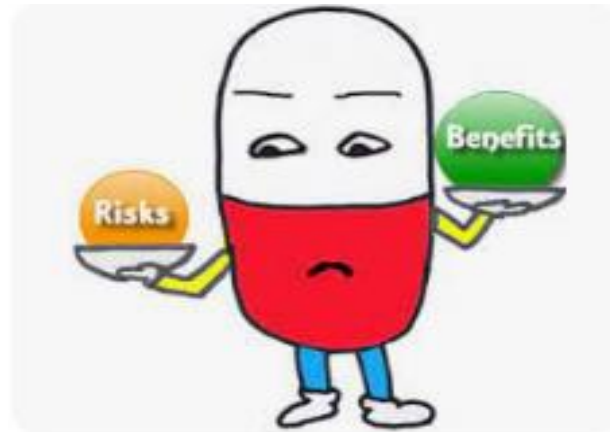
Usklađivanje sa EU zahtevima

- ❑ Pravilnik o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet („Službeni glasnik RS“, br. 30 od 10. aprila 2012, **72 od 28. septembra 2018**, 94 od 7.decembra 2018)



ACO dokument

- ❑ Upućuje na trenutni odnos koristi i rizika i leka na osnovu podataka iz Periodičnog izveštaja o bezbednosti i podataka o odnosu bezbednosti i efikasnosti leka ili bilo kojih novih dostupnih informacija prikupljenih posle izdavanja dozvole, odnosno od poslednje obnove dozvole, zaključno sa 90-tim danom (*Data Lock Point, DLP*) pre roka propisanog za podnošenje zahteva za obnovu dozvole.



ACO dokument

- ❑ Dostavlja se u Modulu 2, tačka 2.5
- ❑ Sadržaj dokumenta je definisan članom 85. Pravilnika o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet

📄 Правилник о садржају захтева и документације, као и начину добијања дозволе за стављање лека у промет

“Службени гласник РС”, бр. 30/2012 од 10.4.2012.

📄 Правилник о изменама и допунама Правилника о садржају захтева и документације, као и начину добијања дозволе за стављање лека у промет

“Службени гласник РС”, бр. 72/2018 од 28.09.2018.

📄 Правилник о изменама и допунама Правилника о садржају захтева и документације, као и начину добијања дозволе за стављање лека у промет

“Службени гласник РС”, бр. 94/2018



Sadržaj ACO dokumenta:

- podaci o sprovedenim nadzorima sistema farmakovigilance
- podaci o statusu dozvola u svetu
- podaci o preduzetim merama iz bezbednosnih razloga tokom perioda izveštavanja, odnosno od poslednje obnove dozvole, zaključno sa 90-tim danom pre roka propisanog za podnošenje zahteva za obnovu
- prikaz svih izmena referentnog dokumenta o leku (CCDS, CCSI, RSI), odnosno sažetka karakterisitka leka (SmPC) tokom perioda izveštavanja

Sadržaj ACO dokumenta:

- ❑ podaci o procenjenoj izloženosti ispitanika leku u kliničkim ispitivanjima i izloženost pacijenata leku u prometu
- ❑ podaci u sažetim zbirnim tabelarnim prikazima (*summary tabulation*): tabelarni prikaz ozbiljnih neželjenih događaja iz kliničkih ispitivanja i tabelarni prikaz neželjenih reakcija na lek zabeleženih iz postmarketinških izvora
- ❑ sažeci značajnih saznanja o bezbednosti i efikasnosti primene leka iz intervencijskih i neintervencijskih kliničkih ispitivanja

Sadržaj ACO dokumenta:

- ❑ detaljan pregled bezbednosnih signala za izveštajni period
- ❑ podaci iz literature
- ❑ procena signala i rizika koja sadrži sažeti zbirni prikaz informacija značajnih za bezbednu primenu leka, procena i karakterizacija rizika, kao i efikasnost mera minimizacije rizika za period izveštavanja

Sadržaj ACO dokumenta:

- ❑ procena koristi koja sadrži sažeti zbirni prikaz informacija o efikasnosti leka, uključujući informacije o nedostatku efikasnosti za period izveštavanja
- ❑ procena odnosa koristi i rizika primene leka za odobrenu indikaciju
- ❑ poslednje dostupne informacije koje sadrže potencijalno važna saznanja o bezbednosti i efikasnosti leka i koje su postale dostupne nakon datuma zaključenja podataka, odnosno tokom pripreme izveštaja

Format i sadržaj ACO dokumenta

Po formi i sadržaju ACO dokument mora da odgovara članu 85. Pravilnika o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet

Najkraći period izveštavanja ACO dokumenta

Period izveštavanja ne može biti kraći od 4 godine i 3 meseca od datuma izdavanja dozvole, odnosno poslednje obnove dozvole za lek

Osoba koja izrađuje ACO dokument

ACO dokument izrađuje i potpisuje ekspert za kliničke podatke ili odgovorna osoba za farmakovigilancu (QPPV) uz priložen CV u Modulu 1 tačka 1.4.3.

Registracioni status leka

Procedure kojima je lek registrovan i koje su navedene u obrascu Zahteva za obnovu dozvole za lek, mora da odgovaraju dokumentu World wide registration status (Modul 1, administrativni podaci) i podacima ACO dokumenta o registracionom statusu leka

Registracioni status leka

Ukoliko je u postupku registracije leka podnosilac zahteva dostavio dokumentaciju iz CP/MRP/DCP procedure kojom je lek registrovan u EU, u postupku obnove se takođe očekuje dostavljanje dokumentacije koja odgovara pomenutoj proceduri

Prikaz globalnih podataka o leku

ACO dokument mora da sadrži globalne podatke o leku, odnosno zbirne podatke iz svih zemalja u kojima je lek registrovan

Primer: ukoliko je lek u EU registrovan putem CP/MRP/DCP procedurama ACO mora da sadrži sveobuhvatne podatke o leku iz zemalja koje su članice procedura uključujući i zemlje u kojima je lek registrovan putem nacionalnih procedura

Referentni dokument kompanije o leku

Dostavljanje ovog dokumenta je obavezno. Dostavlja se kao prilog ACO dokumenta

Najčešći format je Company Core Data Sheet (CCDS), može biti i Company Core Safety Information (CCSI), Reference Safety Information (RSI)

Sve izmene ovog dokumenta tokom perioda izveštavanja moraju biti jasno prikazane uz navođenje datuma izmena i verzije dokumenata

Mere sprovedene iz bezbednosnih razloga tokom izveštajnog perioda

Sve mere preduzete iz bezbednosnih razloga tokom perioda izveštavanja treba da budu opisane

Potrebno je da bude naveden datum, zemlja i razlog sprovođenja

Restriktivne regulatorne mere: odbijanje zahteva za izdavanje dozvole, privremeno ili trajno oduzimanje dozvole, restrikcija distribucije, povlačenje leka iz prometa, privremena obustava ili raniji završetak postmarketinškog intervencijskog kliničkog ispitivanja, promene doziranja itd.



Mere sprovedene iz bezbednosnih razloga tokom izveštajnog perioda

Da li je pokrenut ili završen EU arbitražni postupak (referral procedura) za INN predmetnog leka ?

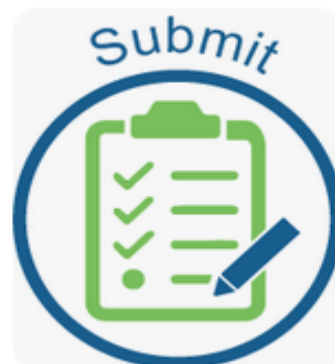


Da li postoje preporuke Komiteta za procenu rizika u oblasti farmakovigilance (PRAC) koje se odnose na aktivnu supstancu ili farmakoterapijsku grupu lekova kojoj predmetni lek pripada?



Mere sprovedene iz bezbednosnih razloga tokom izveštajnog perioda

Ukoliko su ove mere dovele do izmena bezbednosnih informacija o leku potrebno je podneti odogovarajuće zahteve za odobrenje varijacija dozvole za lek



Ostale izmene bezbednosnih informacija o leku



Ako je u pitanju generički lek, da li postoje izmene i dopune bezbednosnih informacija koje su odobrene kod referentnog leka

Ako je lek registrovan u EU nekom od procedura CP/MRP/DCP/NacP ispratiti sve izmene bezbednosnih informacija koje su odobrene u okviru procedure

U vezi sa ovim izmenama takođe je potrebno podneti odgovarajuće zahteve za odobrenje varijacije dozvole za lek

Prikaz bezbednosnih signala

U ACO dokumentu je potrebno opisati sve bezbednosne signale koji su evaluirani tokom perioda izveštavanja

Detektovani bezbednosni signali, tekući, zatvoreni

Sažeti tabelarni prikaz procene bezbednosnih signala treba da sadrži sledeće podatke

Signal term	Date detected	Status (ongoing or closed)	Date closed (for closed signals)	Source or trigger of signal	Reason for evaluation and summary of key data	Method of signal evaluation	Action(s) taken or planned
--------------------	----------------------	-----------------------------------	---	------------------------------------	--	------------------------------------	-----------------------------------

Zaključak

Podaci dostavljeni u ACO dokumentu treba da potvrde da nije bilo novih informacija o leku (pretkliničkih, kliničkih, postmarketinških) koje bi uticale na izmenu odnosa korist/rizik ili dovele do nove procene odnosa korist/rizik predmetnog leka i da nakon perioda od 5 godina, dozvola za lek može da se obnovi na period od 5 godina ili neograničeno vreme



Korisni linkovi:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-processing-renewals-centralised-procedure_en-0.pdf

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Renewal/CM Dh_004_2005_Rev18_2020_11_clean-BPG_on_renewals.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures>

<https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>

<https://www.alims.gov.rs/regulativa/humani-lekovi/pravilnici/>



*Drage kolege,
hvala na pažnji!*

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
farmakovigilanca@alims.gov.rs



“Osmeh po osmeh i učinićemo svet boljim mestom za život”

"Harvey Ball World Smile Foundation"

