



Federiaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

DG PRE
Afdeling onderzoek en ontwikkeling

UW BRIEF VAN

UW REF.

ONZE REF. FAGG/O&O/KFB/14.1223

DATUM

BIJLAGE(N) /

CONTACT KRISTOF BONNARENS

TEL. 02/524.80.69

FAX 02/524.80.01

E-MAIL CT.RD@FAGG-AFMPS.BE

Omzendbrief nr. : 586
Aan de opdrachtgevers en aanvragers van
klinische proeven

BETREFT: NATIONALE TOEPASSING VAN DE NIEUWE VERSIE VAN DE "DETAILED GUIDANCE ON THE COLLECTION, VERIFICATION AND PRESENTATION OF ADVERSE EVENT/REACTION REPORTS ARISING FROM CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE ("CT-3")".

Geachte Mevrouw, Geachte Heer,

Deze omzendbrief vervangt omzendbrief 460 en geeft geactualiseerde informatie betreffende de rapportering van verdachte en onverwachte ernstige bijwerkingen met betrekking tot een geneesmiddel voor onderzoek en de indiening van jaarlijkse veiligheidsrapporten als gevolg van de publicatie van de nieuwe versie van de "Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ("CT-3")" in het Publicatieblad van de Europese Unie op 11 juni 2011.

Het huidige document verduidelijkt de aanpassingen die op het Belgische niveau door het FAGG werden doorgevoerd om de nieuwe versie van de CT-3 in de praktijk te brengen. Het vervangt echter niet de richtsnoeren CT-3 als geheel. Zo zijn bepaalde aspecten duidelijk omschreven in de richtsnoeren CT-3 en behoeven daardoor geen verdere toelichting. Beide documenten (richtsnoeren CT-3 en deze omzendbrief) moeten dus in acht genomen worden.

1. Toepassingsgebied

Deze omzendbrief is van toepassing voor opdrachtgevers van interventionele klinische proeven met geneesmiddelen voor onderzoek. Een bijwerking die optreedt tijdens een interventionele klinische proef dient enkel gerapporteerd of opgevolgd te worden conform de Wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon en zijn uitvoeringsbesluiten. De regelgeving inzake farmacovigilantie voor vergunde geneesmiddelen is hier dus niet van toepassing, zelfs niet wanneer vergunde geneesmiddelen worden gebruikt. Rapportering van bijwerkingen met geneesmiddelen gebruikt in niet-interventionele proeven, "compassionate use" of "medical need" programma's gebeurt daarentegen wel volgens de wetgeving voor vergunde geneesmiddelen. Wij verwijzen hiervoor onder meer naar de huidige en toekomstige wetgeving op het gebied van farmacovigilantie.

Federiaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Eurostation II
Victor Hortaplein 40/40
1060 Brussel
www.fagg.be

.be

2. Definities

Investigational Medicinal Product (IMP): een geneesmiddel voor onderzoek volgens de Wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Non-Investigational Medicinal Product (non-IMP, NIMP): een geneesmiddel gebruikt in een klinische proef maar dat niet valt onder de definitie van een geneesmiddel voor onderzoek volgens de Wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR): Elke verdachte en onverwachte ernstige bijwerking met betrekking tot een geneesmiddel voor onderzoek.

Reference Safety Information (RSI). De “expectedness” van een adverse reaction wordt bepaald aan de hand van de “Reference safety information”. Deze dient opgesteld op basis van de events die voordien werden geobserveerd, niet op basis van wat vanuit de farmacologische eigenschappen kan worden verwacht. De RSI kan aldus wijzigen in de loop van de klinische proef, voor de SUSAR rapportering geldt de versie van de RSI die van toepassing was op het moment van optreden van de SUSAR. Een wijziging van de RSI beïnvloedt daarom het aantal adverse reactions dat als SUSAR wordt gerapporteerd.

3. SUSAR rapportering

3.1. Rapportering van SUSARs aan de bevoegde overheid (FAGG)

De opdrachtgever van een klinische proef uitgevoerd in België dient volgende SUSARs gerelateerd aan een IMP te rapporteren:

- Alle SUSARs die optreden in deze proef, ongeacht het feit of deze SUSAR is opgetreden in een andere lidstaat of in een land buiten de Europese Economische Ruimte (EER).
- Alle SUSARs gerelateerd aan dezelfde actieve substantie (ongeacht farmaceutische vorm, dosis en indicatie) in een klinische proef die uitsluitend in een andere lidstaat of een land buiten de EER plaatsvindt en waarvan
 - de opdrachtgever dezelfde is
 - de opdrachtgever verschillend is maar die ofwel behoort tot dezelfde moedermaatschappij ofwel een partner is in de ontwikkeling van het onderzoeksgeneesmiddel op basis van een formele overeenkomst tussen beide

SUSARs dienen door middel van *indirecte rapportering* via de EudraVigilance databank van het European Medicines Agency (EMA) naar het FAGG te worden verstuurd in ICH E2B formaat (receiverID: EVCTMPROD). Bijkomende vragen in verband met de rapportage via het EudraVigilance systeem kunnen gesteld worden via het adres icsr@fagg-afmps.be.

Niet-commerciële opdrachtgevers die (nog) niet in staat zijn om elektronisch te rapporteren via de EudraVigilance databank kunnen een tijdelijke “waiver” aanvragen die de modaliteiten vastlegt voor de rapportage aan het FAGG.

3.2. Rapportering van SUSARs aan het Ethisch Comité bevoegd voor het enkel advies

De opdrachtgever van een klinische proef uitgevoerd in België dient alle Belgische SUSARs, opgetreden in deze proef, te rapporteren aan het Ethisch Comité bevoegd voor het enkel advies. Een bijkomende 6-maandelijkse oplijsting van alle SUSARs is dus niet vereist.

Het formaat van de indiening naar het Ethisch Comité bevoegd voor het geven voor het enkel advies is niet vastgelegd. Een elektronische indiening van SUSARs is mogelijk, maar moet op voorhand aanvaard worden door het betrokken ethisch comité.

3.3. Informereren van de onderzoeker

De opdrachtgever dient ook de andere onderzoekers te informeren. Die informatie dient beknopt en praktisch bruikbaar te zijn en zal daarom bestaan uit overzichtslijsten van SUSARs, vergezeld van een beknopte samenvatting van de evolutie van het veiligheidsprofiel. De opdrachtgever bepaalt de periodiciteit van deze overzichtslijsten in functie van de klinische ontwikkeling en het volume SUSARs.

3.4. Unblinding

Als algemene regel geldt dat enkel unblinded SUSARs worden gerapporteerd aan het FAGG en het Ethisch Comité bevoegd voor het enkel advies.

Bij aandoeningen met hoge morbiditeit of mortaliteit, waarvoor efficacy eindpunten voor de proef eveneens SUSARs kunnen zijn, of wanneer mortaliteit of een andere ernstige outcome (die als SUSAR kan worden gerapporteerd) het efficacy eindpunt is voor een proef, kan bij de goedkeuring van het dossier echter gedefinieerd worden welke ernstige effecten als ziekte-gerelateerd zullen worden beschouwd en als dusdanig niet versneld gerapporteerd dienen te worden.

Aan de opdrachtgevers van dergelijke proeven wordt ten stelligste aanbevolen om een onafhankelijke Data Safety Monitoring Board (DSMB) aan te stellen, die de veiligheid van de proef op regelmatige tijdstippen evalueert en wanneer nodig de opdrachtgever adviseert om de proef verder te zetten, te wijzigen of te beëindigen. De samenstelling en de werkwijze van de DSMB dienen in het protocol beschreven te worden.

Wanneer na unblinding het event een SUSAR bleek te zijn, bijvoorbeeld omwille van de unexpectedness, dan worden de verplichtingen rond de rapportage van SUSARs zoals hierboven beschreven alsnog van toepassing.

4. Jaarlijkse veiligheidsrapporten (Annual Safety Report – DSUR)

Het jaarlijks veiligheidsrapport (Annual Safety Report - ASR) wordt opgesteld in DSUR (Development Safety Update Report) formaat, conform de ICH E2F “Note for Guidance on Development Safety Update Report (DSUR)” (EMA/CHMP/ICH/309348/2008).

De “Reference Safety Information (RSI)” van toepassing bij het begin van de rapportageperiode geldt als RSI voor de gehele rapportageperiode. Er wordt daarom ten stelligste aanbevolen om de update van de RSI van een klinische proef te aligneren met het data-lock punt van de DSUR. Dit vermijdt incoherentie tussen de expectedness voor SUSAR rapportering en het jaarlijkse veiligheidsrapport. Elke wijziging van de “Reference Safety Information” dient als een substantieel amendement ingediend te worden bij het FAGG en het Ethisch Comité bevoegd voor het enkel advies.



F
AFMPS
G
G
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

Voor klinische proeven waarvan de duur korter is dan 1 jaar dient geen ASR te worden opgesteld, het “clinical trial report” als onderdeel van de “End of Trial notification” doet in dit geval dienst als veiligheidsrapport. Het is echter aanbevolen om toch een ASR in te dienen wanneer meerdere korte proeven met hetzelfde IMP worden uitgevoerd.

Het jaarlijkse veiligheidsrapport wordt ingediend bij het FAGG en het Ethisch Comité bevoegd voor het enkel advies vanaf de eerste goedkeuring door het FAGG van een klinische proef met het IMP en tot zolang een proef met het IMP loopt in België, d.w.z. tot de laatste visite van de laatste patiënt (“Last Patient Last Visit”) in België, of tot de “End of Trial” criteria zoals vermeld in het protocol vervuld zijn.

Het jaarlijkse veiligheidsrapport wordt in digitale vorm (onbeveiligd pdf-formaat op Cd-rom) en met begeleidende brief verstuurd naar volgend adres: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Onderzoek & Ontwikkeling, Victor Hortaplein 40/40, 1060 Brussel. Wanneer de indiening van het jaarlijkse veiligheidsrapport niet langer vereist is in België, wordt het FAGG hiervan per brief op de hoogte gesteld.

Aanvullende informatie in verband met het Development Safety Update Report is terug te vinden in het “Questions and Answers” document opgesteld door de Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) en gepubliceerd op de website van de Europese Heads of Medicines Agencies (HMA):
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2011_12_22_Q__A_DSUR.pdf

Wij danken u voor de aandacht die u aan deze omzendbrief zal besteden en verblijven inmiddels met de meeste hoogachting,

Xavier De Cuyper
Administrateur-generaal