



# Nemkívánatos események jelentése a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban

Nemzeti Egészségügyi Kutatási Ügynökség Nonprofit Kft.  
Alapfokú klinikai vizsgálati online tanfolyam  
2022. május 12–13.



Dr. Koncsik J. Gábor - Servier ICTR Hungary & South East Europe, Head of PV



## DISCLAIMER

- I am an employee of Servier Hungaria Kft. / ICTR Hungary and SEE and I have received support from my employer to attend this meeting
- The views expressed in this presentation are my own and do not represent the official position of my employer
- Current and future legislation must be taken into account when referring to the views expressed in this presentation

## Hatósági követelmények

## Definíciók

## Nem kívánatos események kezelése

- Vizsgálóorvos
- Szponzor

## Biztonságossági értékelés

- Folyamatos biztonságossági értékelés
- Jelentések

# Hatósági követelmények

Definitions

Management of AE

- By the investigator
- By the sponsor

Safety evaluation

- Ongoing safety evaluation
- Reporting

# Hatósági követelmények

## ICH E6 (R2)

### A vizsgálóorvos felelőssége

- Minden **súlyos nemkívánatos esemény (Serious Adverse Event – SAE)** azonnali jelentése a Szponzor felé
- Megfelelés a **nemkívánatos váratlan mellékhatások (Serious Adverse Drug Reaction – SADR)** EB / Hatóságok felé történő jelentésével kapcsolatos hatályos szabályozásnak  
(HUN: helyi SAE-k a helyi IKEB-nek)

### A szponzor felelőssége

- **Biztonságossági információ összegyűjtése**
- A vizsgálati készítmények **folyamatos biztonságossági értékelése**
- **Azonnali jelentés** (vizsgálóorvosok/ Etikai Bizottság / Illetékes Hatóság):
  - SUSAR (helyi szabályozás szerint)
- **Időszakos jelentések:** biztonságossági frissítés (helyi szabályozástól függően)

### Összegyűjtendő biztonságossági információk

(IH: Illetékes Hatóság EB: Etikai Bizottság)

Regulatory requirements

## Definíciók

Management of AE

- By the investigator
- By the sponsor

Safety evaluation

- Ongoing safety evaluation
- Reporting

# Definíciók

## Nemkívánatos Események / Nemkívánatos gyógyszerreakciók

Bármilyen kellemetlen, nem kívánt egészségügyi esemény  
a klinikai vizsgálat résztvevőinél

Függetlenül az ok-okozati  
összefüggéstől a vizsgálati szerrel /  
kísérleti eljárásokkal kapcsolatban

Nemkívánatos Esemény  
Adverse Event (AE)\*

Ésszerűnek ítélt ok-okozati összefüggés  
a vizsgálati gyógyszerrel kapcsolatban  
**a vizsgáló vagy a szponzor által\*\***

Nemkívánatos Gyógyszerreakció  
Adverse Drug Reaction (ADR)

\*\* bizonyítékok/érvek szólnak az ok-okozati összefüggés mellett

\*lehet:

- Bármilyen **kedvezőtlen, nem kívánt jel/lelet**, ideértve a kiegészítő vizsgálatok abnormális leletei (labor, RTG, EKG), melyeket klinikailag szignifikánsként értékel a vizsgáló
- Bármilyen **tünet** vagy **társuló betegség**
- Bármilyen **korábbi tünet** vagy **már meglévő betegség romlása** a klinikai vizsgálat során (gyakoriság vagy intenzitás növekedése)

## Nem kívánatos esemény vagy orvosi előzmény?

### Esemény megjelenése vagy rosszabbodása:

Beleegyező nyilatkozat (ICF) aláírása **előtt**

### AZ ICF aláírásától az első vizsgálati szer bevételeig:

#### Kivéve, ha összefügg:

- a protokollban előírt procedúrával,
- a protokollban előírtak miatti therápia változtatással / therápia befejezésével,
- a protokoll részeként a vizsgálati szeren túl szedett egyéb szerrel (NIMP).

### Az első vizsgálati szer bevétele **után**

*Speciális eset: egészséges önkéntesekkel folytatott vizsgálatban minden esemény az ICF aláírásától*

### Jelentendő:

Orvosi előzményként

Orvosi előzményként

Nemkívánatos eseményként

Nemkívánatos eseményként

Nemkívánatos eseményként



## A szponzornak azonnal jelentendő események

- Súlyos nemkívánatos esemény
- Nem súlyos gyógyszer mellékhatások egészséges önkéntesekkel folytatott “First In Human (FIH)” vizsgálatokban és kockázatelemzés alapján más egészséges önkéntesekkel folytatott vizsgálatokban
- Túladagolás (a résztvevőnél és körülötte)
- A biztonságosság értékelését befolyásoló különleges események (AEOSI)
- A résztvevő vagy partnerének terhessége

# Definíciók

## Súlyos nemkívánatos esemény

Esemény, mely az alkalmazott vizsgálati szer dózisától függetlenül :

- a vizsgálati alany halált eredményezi
- életet veszélyeztető
- orvosilag jelentős
- kórházi kezelést vagy annak meghosszabítását eredményezi
- tartós vagy szignifikáns fogyatékoságot / rokkantságot eredményez
- veleszületett / születési rendellenesség

## Orvosilag jelentős események

- Nem merítik ki a SAE kritériumait, de **veszélyeztetheti a beteget vagy azonnali beavatkozást követel meg azok megelőzésére**

Például

- Allergiás bronchospasmus intenzív kezelése sürgős ellátás során
- Konvulzió, kórházi elhelyezés nélkül
- Gyógyszerfüggőség kialakulása vagy gyógyszerrel való visszaélés (abúzus)

# Definíciók

## Túladagolás

A klinikai vizsgálati szer (IMP) vagy a protokoll részeként szedett más szer (NIMP) a protokollban ajánlott maximális dózist meghaladó (egyszeri vagy kumulatív) mennyiségű bevétele, nem kívánatos esemény (adverse event – AE) megjelenésétől függetlenül



**AZONNAL JELENTENDŐ**

## A biztonságosság értékelését befolyásoló különleges események (AEOSI)

- Transzamináz emelkedés a májműködésre is hat(hat)ó gyógyszerek esetén
- EKG eltérések
- RMP-ben szereplő események



Nem kívánatos események, melyek azonnali jelentése nem kötelező egy adott vizsgálatban

- a kezelendő betegség súlyos komplikációja, mely az értékelési kritériumok részét képezi
- tervezett kórházi kezelés



A hatásossági végpontok azonnal jelentendők a szponzor felé, de a Gyógyszerbiztonsági osztály számára nem továbbítandóak (a súlyos és összefüggő események az adatzárás (data lock) után kerülnek bevitelre a PV adatbázisba (pl. Argus)

→ ***A klinikai vizsgálati protokollban definiálendóak***



# Definíciók

## Vártság

Váratlan: amikor a **súlyos összefüggő esemény természet**e vagy **súlyossága/intenzitása nem került még jelentésre** a rendelkezésre álló termékinformációban (referencia biztonságossági információ – RSI, CT: IB)



Regulatory requirements

Definitions

## Nemkívánatos események kezelése

- Vizsgálóorvos

- By the sponsor

Safety evaluation

- Ongoing safety evaluation

- Reporting

# Az első jelentés az eseményről (initial report)



## A nemkívánatos esemény első rögzítése

- az orvosi feljegyzésben (forrásdokumentum)
- a Case Report Form-ban (CRF): AE form, amint a vizsgáló tudomást szerez az eseményről
- e-CRF: initial alert e-mail azonnal és automatikusan küldésre kerül a szponzor felé
- papír CRF, ha az eCRF nem működik
- azonnal jelentendő esemény esetén: minden további információt tartalmazó dokumentumot ANONIMIZÁLVA (GDPR!) kell elküldeni a szponzornak



# Utánkövető jelentés kezelése (Follow Up)



- Minden új információ rögzítendő az eCRF-ben
- Az esemény természetének megfelelően -> a résztvevő teljes gyógyulásáig vagy a klinikai állapotának stabilizálódásáig
- e-CRF: FU alert e-mail azonnal és automatikusan küldésre kerül a szponzor felé
- Papír CRF, ha az eCRF nem működik
- Kezelés / vizsgálat idő előtti abbahagyása esetén: legalább 1 utánkövető vizit az esemény lezajlásával kapcsolatos információk összegyűjtésére

## ■ AE és kivonás a vizsgálatból / Kódfeltörés

Egy AE megjelenése nem feltétlenül vezet a vizsgálatból kivonáshoz vagy a kód feltöréséhez

- A beteg kivonásra kerül a vizsgálatból ha:
  - A vizsgáló veszélyesnek tartja a vizsgálati kezelés folytatását
  - Az esemény kezeléséhez szükséges szer együttadása a vizsgálati szerrel kontraindikált
- **Kódfeltörésre** kerülhet sor, ha a vizsgáló szükségesnek tartja a beteg biztonságának szempontjából / befolyásolja a tervezett kezelést

---

**Ugyanaz a helyzet akár SÚLYOS vagy NEM SÚLYOS az esemény**





---

# Speciális eset: terhesség



Azonnal jelentendő a szponzornak



If participant:	If partner of the male participant:
Az <u>esemény jelentése</u> a <b>CRF-be</b>	complete a <b>spontaneous form</b>
	
<ul style="list-style-type: none"><li>- <u>És ki kell tölteni</u> a 'Pregnancy Follow-up Form' <u>első jelentést</u></li><li>- <u>Szülés után ki kell tölteni az utánkövető</u> 'Pregnancy Follow-up Form' <u>jelentést</u></li></ul>  	

PREGNANCY FOLLOW-UP FORM

Initial report  
Follow-up report

A -> REPORTER

Name: Country: Centre No.:

B -> INFORMATION ABOUT THE PREGNANT WOMAN AND EXPOSURE

To be completed in agreement with local regulation

Participant No. Partner of participant No.  
Year of birth:

To be completed at initial report and in case of changes since previous report; otherwise go to section C

Current pregnancy

Pregnancy test positive Date: Date last menstruation:

Obstetrical history

Previous Pregnancy(ies) Yes No If yes, number:

Complications Specify:

Outcome:

Live birth Nb: Ectopic pregnancy Nb:  
Spontaneous abortion Nb:  
Termination of pregnancy (induced / elective, therapeutic)

Neonatal information:

Previous foetal/neonatal anomalies Specify:

Medical history

Exposure to study product: Maternal exposure

Protocol No. Daily dosage Indication Route:  
Date of first intake Date of last intake

C -> PREGNANCY FOLLOW-UP AND OUTCOME

Concomitant medications during pregnancy

Table with 3 columns: Name, Daily dosage, Date first intake, Date last intake

\* If the dose is modified during the study, specify dates of first and last intake of

Use of recreational substance during pregnancy

Tobacco: cigarettes/day Alcohol:  
Illicit drugs:

Maternal complications during pregnancy

Arterial hypertension Diabetes:  
Infection: Other -> Specify:

Relevant examinations/biological results during pregnancy follow-up

Outcome

Live birth -> Proceed with section D - NEONATAL INFORMATION  
Spontaneous abortion / Stillbirth -> Date (dd-mm-yyyy):  
Congenital anomalies detected? No Yes -> Specify:  
Termination of pregnancy -> Date (dd-mm-yyyy):  
Type: Therapeutic abortion Induced / elective abortion  
if therapeutic, reason for termination:  
Congenital anomalies detected? No Yes -> Specify:

Outcome

- Live birth -> Proceed with section D - NEONATAL INFORMATION
- Spontaneous abortion / Stillbirth -> Date (DD-MM-YYYY):  
Congenital anomalies detected? No Yes -> Specify:
- Termination of pregnancy -> Date (DD-MM-YYYY):  
Type: Therapeutic abortion Induced / elective abortion  
if therapeutic, reason for termination :  
Congenital anomalies detected? No Yes -> Specify:
- Ectopic pregnancy, molar pregnancy -> Date (DD-MM-YYYY):  
Specify:

# Speciális eset: túladagolás



Azonnal jelentendő a szponzornak



Ha a résztevő :

Ha a résztevő környezetében:

Az esemény jelentése a CRF-be

Kapcsolatba kell lépni a szponzorral: a helyi PV felelős kitölti a suspected adverse drug reaction report PV form-ot

AE form

PHARMA-  
FORM-1

- Ha lehetséges, mintavételt kell végezni a vizsgálti gyógyszer szintjének meghatározásához
- Biztosítani kell az utánkövetést és minden információt meg kell adni a szponzornak

# Biztonságossági jelentések időhatárai

## Nemkívánatos események (AE) összefüggésben:

- a protokollban előírt procedúrával,
- a protokollban előírtak miatti therápia változtatással / therápia befejezésével,
- a protokoll részeként a vizsgálati szeren túl szedett egyéb szerrel (NIMP).

Minden nemkívánatos esemény

Összes azonnal jelentendő esemény\*\*

Minden a kutatással összefüggő súlyos nemkívánatos esemény

Bejegyző nyilatkozat aláírása

A vizsgálati szer első bevétele

A résztvevő utolsó vizsgálati vizite/vizsgálati szer utolsó bevétele\*

XX (min 30) naptári nappal \* a résztvevő utolsó vizsgálati vizite/vizsgálati szer utolsó bevétele után

\* Ahogy a protokoll előírja

\*\* minden protokoll szerinti AE

Regulatory requirements

Definitions

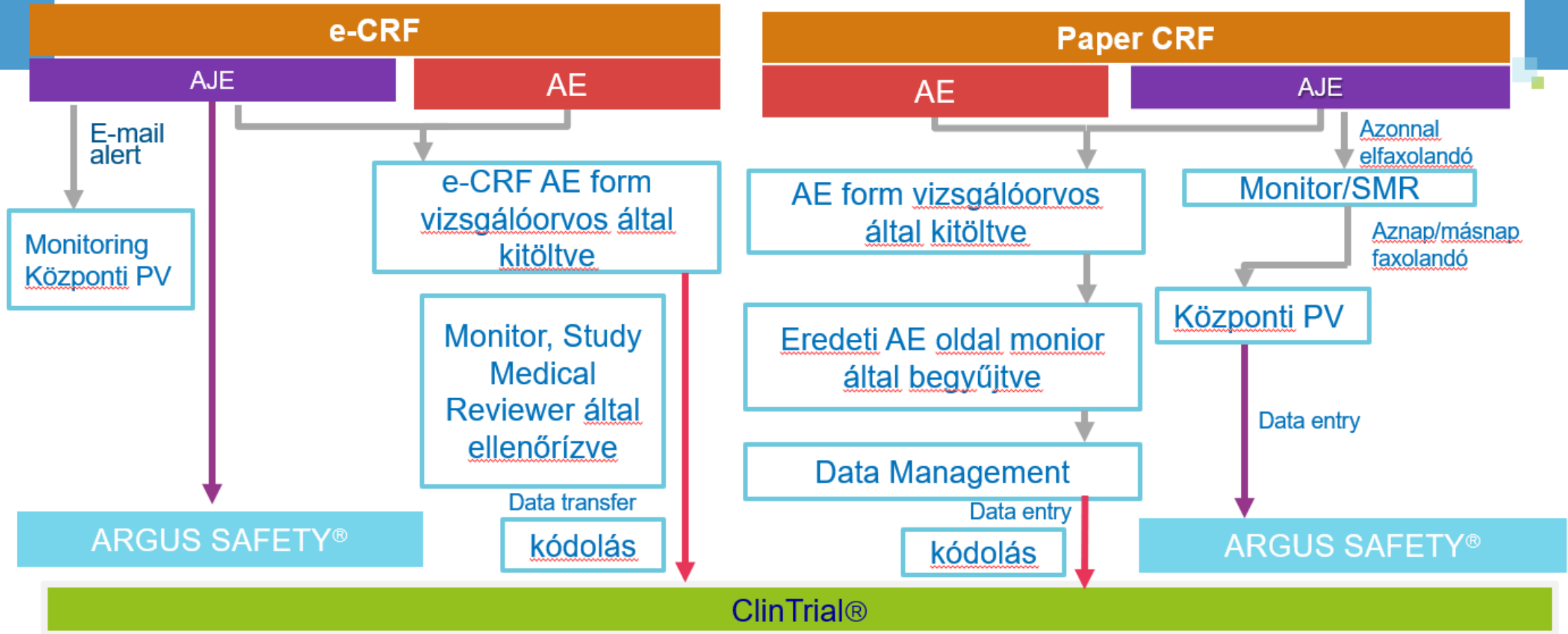
## Nemkívánatos események kezelése

- By the investigator
- Szponzor (nem részletezve)

Safety evaluation

- Ongoing safety evaluation
- Reporting

# Nemkívánatos események jelentőlapjának útja @

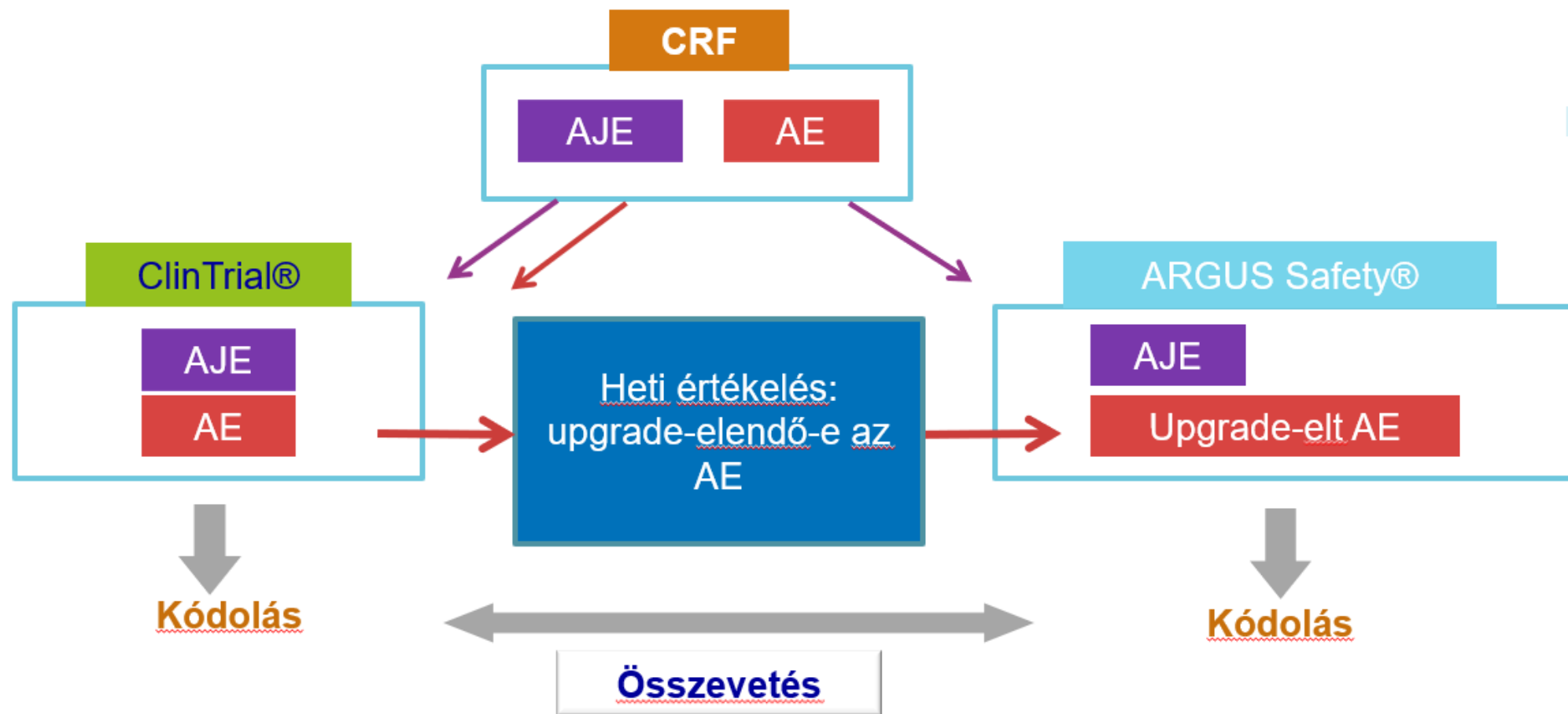


Nem kívánatos események (AE): ClinTrial database  
Azonnal jelentendő események: ClinTrial + Argus databases

ClinTrial®: Klinikai vizsgálatok adatbázisa  
Argus Safety®: Farmakovigilancia adatbázis  
AJE: azonnal jelentendő esemény



# Adatbázisok összevetése (reconciliation)



ClinTrial®: Klinikai vizsgálatok adatbázisa  
Argus Safety®: Farmakovigilancia adatbázis  
AJE: azonnal jelentendő esemény

Regulatory requirements

Definitions

Management of AE

- By the investigator
- By the sponsor

**Biztonságossági értékelés**

- **Folyamatos biztonságossági értékelés**

# Biztonságossági értékelés

A szponzor felelős a gyógyszerek / vizsgálati szerek folyamatos biztonságossági értékeléséért

- Kockázatkezelés: új szignálok felismerése, a ismert és potenciális kockázatok rendszeres monitorozása
- Safety Team felállítása
- A biztonságossággal kapcsolatos új ismeretek és a résztvevőket érintő közvetlen kockázat megelőzéséhez szükséges biztonságossági és sürgős intézkedések kezelése

## Ismert kockázat

- Bármely nemkívánatos esemény, ahol megfelelő bizonyíték van az IMP-vel való összefüggésről

## Potenciális kockázat

- Bármely nemkívánatos esemény, ahol felmerül az összefüggés gyanúja, de még nincs megerősítve

Upgrade process

A súlyosság értékelése a Vizsgáló által nem súlyosként jelentett AE-k esetében -> ha a súlyosság „alulértékelt” : upgrade

# Data Monitoring Committee (DMC) / Safety Monitoring Board

## ■ Célja ?

- Független szakértők csoportja értékeli a vizsgálat haladását, a biztonságossági adatokat (ha szükséges hatékonysági végpontokat)
- Ajánlást tesz a vizsgálat folytatásával, módosításával vagy leállításával kapcsolatban

## ■ Mikor ?

- A “Guideline on Data Monitoring Committees” (EMA)-ban meghatározott kiválasztási kritériumoknak megfelelően

## ■ Hogyan ?

- DMC charter: leírja a DMC szerepét és felelősségeit
- A DMC ajánlásai + a szponzor döntései bekerülnek a DSUR-ba + and clinical study report-ba

DSUR: Development Safety Update Report

# Új ismeretek (finding) kezelése

## Példák:

- Egy váratlan súlyos nemkívánatos vizsgálati szerrel összefüggő reakció, mint fontos kockázat
- Vizsgálati procedúrával összefüggő súlyos nemkívánatos esemény módosíthatja a vizsgálat folytatását
- Ismert események karakterisztikájának változásai
- Biztonságossági okok miatti időszakos vagy végleges leállítás ugyanazon IMP-vel folytatott másik vizsgálatból származó adatok alapján
- Újonnan azonosított kockázat/súlyos reakció a vizsgálati szer farmakoterapiás csoportjában
- DMC ajánlás
- Fontos új biztonsági ismeret frissen befejezett állatkísérletből (pl. carcinogenotoxicitás)

Nincs teendő

Nincs teendő, de informálni kell a vizsgálatot, IH-t, EB-t

Substantial amendment to protocol

Idő előtti felfüggesztés vagy végleges leállítás

**Urgent Safety Measure (USM) /  
Sürgős Biztonságossági Intézkedés**



Regulatory requirements

Definitions

Management of AE

- By the investigator
- By the sponsor

**Safety evaluation**

- Ongoing safety evaluation
- **Reporting**

# Jelentések : Azonnali (Expedited reporting)

- A törvényi szabályozásnak megfelelően



\*naptári nap

# Jelentések: Időszakos (Periodic reporting)

Type of document	Format/Content	Frequency	Recipients
ASR ( <u>Annual Safety Report</u> = Éves Biztonságossági Jelentés)	- ICH E2F format= DSUR ( <u>Development Safety Update Report</u> )	Évente	Hatóságok: teljes DSUR (HUN-OGYÉI) EB: executive summary (HUN – ETT KFEB)
	- <u>Elképzelhető helyi sajátosság</u> , amennyiben a nemzeti szabályozás eltérő tartalmat vagy bemutatást <u>követele meg</u>		Helyi szabályozás szerint
Vizsgálat állapot jelentés Study progress reports	A vizsgálat előrehaladásával kapcsolatos adatok	Évente vagy 6 havonta	Hatóságok és/vagy EB
6 havi <u>report</u>	SUSAR felsorolás (Line-listing) és a vizsgálati szer biztonságossági profiljának összefoglalása	6 havonta vagy a helyi szabályozásnak megfelelően	Hatóság és/vagy EB és /vagy Vizsgálóorvosok (HUN: csak Vizsgálók)



# Változások a klinikai vizsgálatok során tapasztalt nemkívánatos események jelentésével kapcsolatban

## SUSAR jelentések

2022. január 31-től - az 536/2014 EU Rendelet értelmében - a Magyarországon jelentett SUSAR eseteket csak az EudraVigilance rendszer klinikai vizsgálati moduljába (EVCTM) kell jelenteni, a párhuzamos jelentés az „OGYI” organisation ID-re megszűnik. A SUSAR-ok esetében mind a 2001/20/EK Direktíva alatt futó vizsgálatokból származó eseteket, mind az 536/2014 EU Reguláció szerint engedélyezett vizsgálatokból származókat csak az EVCTM-be kell jelenteni, akkor is, ha az adott hatóanyaggal még egyetlen vizsgálat sem fut a Reguláció szerint.

## Éves Gyógyszerbiztonsági jelentések

Az ASR/DSUR (Development Safety Update Report) jelentéseket akkor és csak akkor kell (és lehet) a portálon benyújtani, ha az adott hatóanyaggal már legalább egy vizsgálat a Reguláció szerint lett engedélyezve. Amennyiben fut már Reguláció alatt (is) vizsgálat az adott hatóanyaggal, akkor az éves gyógyszerbiztonsági jelentéseket a CTIS-be (Clinical Trials Information System) kell benyújtani.

Ameddig nincs az adott hatóanyaggal legalább egy klinikai vizsgálat a CTIS-ben regisztrálva, a régi, elektronikus beadási útvonalakat kell használni (ügyfélkapu, CESP, transzfer, Eudralink). Sem papír, sem CD formátumú jelentést nem kérünk; az email-en történő benyújtást nem tekintjük hivatalosnak.

## Változások a klinikai vizsgálatok során tapasztalt nemkívánatos események jelentésével kapcsolatban

### Urgent Safety Measures

Sürgős biztonságossági intézkedést igénylő új információt (pl. USM, egyéb Safety Notification Letter) akkor és csak akkor kell (és lehet) a portálon benyújtani, ha az a klinikai vizsgálat, amire vonatkozik a biztonságossági értesítés már a Reguláció szerint lett engedélyezve.

Tekintettel arra, hogy a benyújtók csak konkrét klinikai vizsgálathoz tudnak dokumentumot feltölteni a CTIS-be, hatóanyaghoz/IMP-hez nem, ha a safety bejelentés csak Direktíva szerint futó vizsgálato(ka)t érint, a régi eljárás követendő, a régi beadási útvonalakat kell használni (ld. fenn), akkor is, ha az adott hatóanyaggal már van Reguláció szerint futó vizsgálat is, de azt az adott bejelentés nem érinti.

Ha az információ több vizsgálatot érint, és ezek között van Reguláció szerint vezetett és Direktíva szerint vezetett is, akkor egyidejűleg mindkét beadási útvonalat használni kell értelem szerint.

**A ETT-KFEB elvárásairól kérjük tájékozódjanak közvetlenül a Bizottság honlapján, vagy a [kfebtitkarsag@emmi.gov.hu](mailto:kfebtitkarsag@emmi.gov.hu) címen.**

#### OGYÉI kontakt:

Dr. Madarász Éva

Tel.: +36 1 886 93 00/351

[clinadr@ogyei.gov.hu](mailto:clinadr@ogyei.gov.hu)

Name of CEC: Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottsága

Approval Number: \_\_\_\_\_ Approval date (dd mmm yyyy): 26/Sep/2021

Name of Contact: Eszter Bizilya

Address: Széchenyi I. tér 7-8, Budapest, 1051, Hungary

Phone Number: +3617951195

E-mail: safetyreport@emmi.gov.hu

3. Please tick the preference of this CEC for the following types of report:

Type of Report	Format of Report	Unblinded/Blinded	Method of Submission
If needed, please use section 4 to provide additional information			
All domestic reports from protocols	<input type="checkbox"/> SUSAR <input type="checkbox"/> 6-monthly SUSAR Listing	<input type="checkbox"/> Unblinded <input type="checkbox"/> Blinded	<input type="checkbox"/> Email <input type="checkbox"/> Courier (paper) <input type="checkbox"/> Courier (CD-ROM) <input type="checkbox"/> Other, please specify
	<input type="checkbox"/> DSUR Full <input checked="" type="checkbox"/> DSUR Executive Summary	<input checked="" type="checkbox"/> Unblinded <input type="checkbox"/> Blinded	<input checked="" type="checkbox"/> Email <input type="checkbox"/> Courier (paper) <input type="checkbox"/> Courier (CD-ROM) <input type="checkbox"/> Other, please specify
All foreign reports from protocols	<input type="checkbox"/> SUSAR <input type="checkbox"/> 6-monthly SUSAR Listing	<input type="checkbox"/> Unblinded <input type="checkbox"/> Blinded	<input type="checkbox"/> Email <input type="checkbox"/> Courier (paper) <input type="checkbox"/> Courier (CD-ROM) <input type="checkbox"/> Other, please specify
	<input type="checkbox"/> DSUR Full <input type="checkbox"/> DSUR Executive Summary	<input type="checkbox"/> Unblinded <input type="checkbox"/> Blinded	<input type="checkbox"/> Email <input type="checkbox"/> Courier (paper) <input type="checkbox"/> Courier (CD-ROM) <input type="checkbox"/> Other, please specify
All reports from other sources with the same study drug	<input type="checkbox"/> SUSAR <input type="checkbox"/> 6-monthly SUSAR Listing	<input type="checkbox"/> Unblinded <input type="checkbox"/> Blinded	<input type="checkbox"/> Email <input type="checkbox"/> Courier (paper) <input type="checkbox"/> Courier (CD-ROM) <input type="checkbox"/> Other, please specify
	<input type="checkbox"/> DSUR Full <input checked="" type="checkbox"/> DSUR Executive Summary	<input checked="" type="checkbox"/> Unblinded <input type="checkbox"/> Blinded	<input checked="" type="checkbox"/> Email <input type="checkbox"/> Courier (paper) <input type="checkbox"/> Courier (CD-ROM) <input type="checkbox"/> Other, please specify

**SUSAR: Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions / DSUR: Development Safety Update Report**

