

HOTĂRÂREA

Nr. 21/22.05.2006

**referitoare la aprobarea Ghidului
pentru elaborarea raportului de evaluare privind documentația clinică**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 485/09.05.2005, modificat și completat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 159/22.02.2006, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 22.05.2006, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă Ghidul pentru elaborarea raportului de evaluare privind documentația clinică, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

**PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
Acad. Prof. Dr. Victor Voicu**

ANEXA

GHID

pentru elaborarea raportului de evaluare privind documentația clinică

CUPRINS

PREVEDERI GENERALE

I. INTRODUCERE	3
I.1 Tipul cererii de autorizare de punere pe piață și aspecte ale dezvoltării produsului ...	3
I.2 Aspecte de BPSC.....	4
II. FARMACOLOGIE CLINICĂ.....	6
II.1 Farmacocinetică (DTC, Modulele 2.7.2, 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3 și 5.3.4).....	6
II.1.1 Introducere	6
II.1.2 Metode.....	6
II.1.3 Absorbție.....	6
II.1.4 Distribuție.....	7
II.1.5 Eliminare.....	7
II.1.6 Proporționalitatea dozelor și dependența de timp.....	8
II.1.7 Variabilitate intra - și inter-individuală.....	8
II.1.8 Farmacocinetică la populația țintă	8
II.1.9 Populații speciale.....	8
II.1.10 Interacțiuni.....	9
II.1.11 Expunere relevantă pentru evaluarea siguranței.....	10
II.1.12 Concluzii generale ale evaluatorului asupra farmacocineticii.....	10
II.2 Farmacodinamie (DTC, Modulele 2.7.2 și 5.3.4)	10
II.2.1 Introducere.....	11
II.2.2 Mecanism de acțiune.....	11
II.2.3 Farmacologie primară	11
II.2.4. Farmacologie secundară.....	11
II.2.5 Relația dintre concentrația plasmatică și efect.....	11
II.2.6 Interacțiuni farmacodinamice cu alte medicamente sau substanțe.....	12
II.2.7 Diferențe genetice în răspunsul farmacodinamic.....	12
II.2.8 Concluzii generale ale evaluatorului asupra farmacodinamiei	12
III. EFICACITATE CLINICĂ (DTC, Modulele 2.7.3 și 5.3.5).....	12
III.1 Introducere	12
III.2 Studii doză-răspuns și studii clinice principale	13
III.2.1 Studii doză-răspuns	13
III.2.2 Studii clinice principale	13
III.3. Studii clinice efectuate la populații speciale	17
III.4 Efectuarea analizei încrucișate a studiilor (analiza comună și meta-analiza)	17
III.5 Studii de susținere.....	17
III.6 Concluzii generale ale evaluatorului asupra eficacității clinice.....	18
IV. SIGURANȚĂ CLINICĂ (DTC, Modulele 2.7.4 și 5.3.5)	18
IV.1 Introducere	18
IV.2 Expunerea pacienților	19
IV.3 Evenimente adverse	19
IV. 4 Efecte adverse grave și decese	20
IV.5 Rezultate de laborator	20
IV. 6 Siguranță la populațiile speciale de pacienți	20
IV.7 Evenimente imunologice.....	20
IV.8 Siguranța interacțiunilor medicament-medicament și alte interacțiuni.....	20
IV.9 Întreruperi datorate evenimentelor adverse	20
IV.10 Experiență post-autorizare/Managementul riscurilor.....	21
IV. 11 Propuneri pentru supravegherea post-autorizare (supravegherea post-autorizare).....	21
IV.12 Concluzii generale ale evaluatorului asupra siguranței clinice	21

V. LISTA DEFICIENȚELOR SEMNALATE/ÎNTREBĂRILOR/OBIECȚIILOR FORMULATE DE EVALUATOR	22
VI. CONDIȚII RECOMANDATE PENTRU AUTORIZAREA DE PUNERE PE PIAȚĂ ȘI INFORMAȚII ASUPRA PRODUSULUI	23
VII.REFERINȚE BIBLIOGRAFICE.....	24

PREVEDERI GENERALE

Prezentul Ghid este o traducere în limba română și o adaptare a Ghidului EMEA *CHMP D70 Assessment Report Templates-Clinical*

Prezentul Ghid poate fi utilizat atât la evaluarea documentației prezentate în formatul „Documentul Tehnic Comun = DTC” cât și a documentației prezentate în formatul “Notice to Applicants = NtA”

Prezentul Ghid poate fi utilizat la evaluarea următoarelor tipuri de cereri:

- cereri de autorizare cu documentație completă, bazată integral pe studii proprii (conform prevederilor art. 702, alin.4 din Titlul XVII, Medicamentul din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății);
- cereri de autorizare cu documentație completă, bazată integral pe date din literatură (conform art. 705, din Titlul XVII, Medicamentul din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății);
- cereri de autorizare pentru medicamente biologice similare care nu îndeplinesc condițiile pentru a se încadra în definiția medicamentului generic (conform prevederilor art. 704, alin.4 din Titlul XVII, Medicamentul din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății);
- cereri de autorizare pentru medicamente care conțin combinații noi de substanțe active cunoscute (art. 706, din Titlul XVII, Medicamentul din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății);
- cereri de autorizare cu documentație “mixtă” (conform prevederilor din Partea a II-a, punctul 7. din Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin ordin al ministrului sănătății publice)

La elaborarea raportului privind documentația clinică, trebuie luate în considerare următoarele aspecte:

Raportul trebuie să prezinte rezultatele relevante, precum și acele deficiențe care justifică întrebările adresate solicitantului. Aceste întrebări vor fi incluse atât la punctul 2.5 –“Prezentarea generală clinică” cât și la punctul V –“Lista deficiențelor semnalate/întrebărilor/ obiecțiilor formulate de evaluator”.

În scopul indicării cu claritate a originii oricărei informații utilizate, în raport trebuie să se utilizeze referințe încrucișate, cum ar fi: partea specifică a dosarului (de ex. prezentare generală, rezumat, rapoarte ale studiilor), precum și trimiteri la literatură sau alte surse.

Evaluarea critică (de ex. comentarea validității și interpretării datelor, concluzii) trebuie descrisă în subsecțiunea „Concluziile evaluatorului” care însoțește fiecare capitol. Atunci când este necesar, se pot formula și „Obiecții majore” (vezi lista deficiențelor semnalate /întrebărilor/obiecțiilor formulate de evaluator),.

De asemenea, raportul trebuie să sublinieze caracteristicile care trebuie evidențiate în RCP-ul produsului.

Se încurajează utilizarea de tabele/grafice/figuri; în text sunt prezentate exemple de tabele care trebuie utilizate în mod adecvat. Evaluării i se pot atașa și tabele preluate din documentația de autorizare. Trebuie avute în vedere și adnotările din josul paginilor.

În scopul completării în caz de nevoie, în modelul de raport s-au adăugat pagini separate pentru includerea unei liste de abrevieri și a unei liste de referințe.

Se recomandă ca fontul utilizat în textul principal să fie Times New Roman, mărimea 11.

Se recomandă consultarea ghidurilor CHMP sau a Ghidurilor CHMP/ICH specifice ca și cadru general de efectuare a evaluării: <http://www.emea.eu.int/index/indexhl.htm>.

Ghidul CHMP/3097/02 asupra comparabilității medicamentelor care conțin ca substanțe active derivate proteice obținute prin biotehnologie– aspecte clinice și nonclinice oferă informații specifice privind dezvoltarea clinică a medicamentelor biologice similare. Acestea vor fi discutate împreună cu aspectele privind calitatea prevăzute în Ghidul CHMP/BWP/3207/00 Rev. 1 asupra comparabilității medicamentelor care conțin ca substanțe active derivate proteice obținute prin biotehnologie).

I. INTRODUCERE

I.1 Tipul cererii de autorizare de punere pe piață a unui produs și aspecte ale dezvoltării produsului

I.1.1Tipul cererii de autorizare de punere pe piață a unui produs

Se indică tipul cererii pentru obținerea autorizației de punere pe piață a produsului (referință la baza legală a cererii; completă/prescurtată), de ex. bibliografică, mixtă etc. și se precizează dacă există justificări

acceptabile pentru faptul că s-a renunțat la anumite studii sau unele studii originale au fost înlocuite cu date din literatură. Dacă unele studii sunt disponibile numai ca publicații, este important să se clarifice dacă acestea sunt sau nu de o calitate suficientă pentru a permite o evaluare în profunzime a datelor.

Pentru fiecare secțiune principală a raportului de evaluare a Modulului 5, raportul trebuie să prezinte datele trimise în conformitate cu Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin ordin al ministrului sănătății publice. Tipul tuturor studiilor prezentate în interiorul fiecărei secțiuni trebuie incluse și listate așa cum sunt listate în Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin ordin al ministrului sănătății publice. Tipurile de studii abordate în fiecare secțiune trebuie să cuprindă toate elementele menționate în Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin ordin al ministrului sănătății publice. Pentru fiecare tip de studiu, după identificarea datelor principale și separarea acestora de cele de susținere, se evaluează dacă datele principale cuprind toate caracteristicile și documentația rapoartelor clinice („date originale”), referințe bibliografice, o combinație a celor două sau dacă datele lipsesc.

Datele prezentate trebuie evaluate în conformitate cu bazele legale ale cererii, alte date cerute de legislație/reglementări, ghiduri de referință și alte criterii științifice. Dacă datele prezentate diferă față de datele cerute, trebuie prezentate justificări a căror acceptabilitate trebuie evaluată. Justificările trebuie prezentate mai ales în cazul absenței datelor referitoare la teste sau studii nonclinice/clinice sau al utilizării de referințe bibliografice care se substituie parțial sau complet datelor originale din studiile principale: În tabelul următor se prezintă exemple de justificări și de evaluare a justificărilor:

JUSTIFICAREA	EVALUAREA
Derogări specifice prevăzute în legislație, cu referire particulară la Directiva 2001/83/CE, amendată.	Se menționează derogările specifice și se confirmă motivele pentru care cererea îndeplinește condițiile de aplicare a acestora.
Derogări specifice prevăzute în ghiduri, cu referință specială la ghidurile ICH/CHMP sau CE.	Se menționează ghidurile și derogările specifice și se prezintă motivele pentru care cererea îndeplinește condițiile de aplicare a acestora.
Datorită volumului mare al cunoștințelor științifice, se consideră că efectuarea unor studii clinice nu este etică ¹ , sau că efectuarea unor studii pe animale este inutilă ² , de ex., datorită unei experiențe clinice extensive, anumite teste toxicologice nu sunt considerate necesare).	Se discută pe ce probe se bazează cunoașterea științifică, relevanța și soliditatea acestora și se evaluează validitatea extrapolarilor. Pe baza probelor respective, se evaluează dacă repetarea anumitor teste/studii (sau efectuarea de teste suplimentare), poate conduce la extinderea cunoașterii științifice esențiale pentru evaluarea raportului beneficiu/risc și pentru furnizarea de informații adecvate pentru medic și pacient. Se discută orice deviații de la planurile convenționale de desfășurare, în special în ceea ce privește momentul efectuării testelor pe animale și efectuarea de studii clinice în conformitate cu legislația și ghidurile aplicabile, precum și impactul asupra evaluării finale a raportului beneficiu/risc.
Solicitantul nu poate furniza date complete asupra eficacității și siguranței produsului, în condiții normale de utilizare („circumstanțe excepționale”).	Se evaluează validitatea motivului/motivelor în conformitate cu cele listate în Secțiunea 6 din Partea a II-a a Anexei la Directiva 2001/83/CE, amendată.

1.1.2 Aspecte ale dezvoltării produsului

Se fac o introducere și un comentariu asupra programului de dezvoltare nonclinică, din punctul de vedere al indicației (indicațiilor) propuse și posologiei (se precizează dacă există o indicație pediatrică sau se

¹ Reglementările BPSC din Directiva 2001/20/CE și Directiva 2001/83/CE, amendate prin Directiva 2001/20/CE (o referire utilă o reprezintă și Declarația de la Helsinki).

² Directiva CE 86/609/EEC asupra bunăstării animalelor și Decizia CE cu privire la Convenția Europeană de Protecție a Animalelor Vertebrate

dezvoltă o indicație pediatrică). Se menționează dacă tipurile de studii sunt în conformitate cu ghidurile UE/ICH.

În cazul special al exercițiului de biocomparabilitate se descrie strategia de dezvoltare aleasă de producător, justificându-se și evaluându-se din punctul de vedere al ghidului relevant (CHMP/3097/02 asupra comparabilității medicamentelor care conțin ca substanțe active derivate proteice obținute prin biotehnologie– aspecte clinice și nonclinice).

Se indică dacă și când s-a recurs la consiliere științifică/protocoale de asistență, se descriu problemele și se precizează dacă recomandările au fost urmate de către solicitant.

I.2 Aspecte de BPSC

Referirea la regulile BPSC trebuie să se facă în această secțiune, în secțiunea III.1 și în „Modulul prezentare generală” al evaluării.

În această secțiune se face referire în special la:

- Orice temeri apărute pe parcursul evaluării cu privire la respectarea BPSC sau a Reglementărilor referitoare la BPSC și cerințele etice (acuratețea datelor sau respectarea protocoalelor și aspectelor etice).

- Se discută necesitatea inspecției BPSC.

Inspecția BPSC poate fi solicitată în cazurile în care există un factor declanșator sau în mod obișnuit:

- Rezultate neplauzibile (de ex. rezultate biologice contradictorii între studii sau locuri de desfășurare, improbabile din punct de vedere biologic).

- Dependență critică de un studiu unic sau de un grup restrâns de studii.

- Factor de impact major – de ex. un vaccin căruia i se poate expune o întreagă populație de copii.

- Terapie nouă.

- Risc de apariție a problemelor de etică (populații vulnerabile: pediatrică, persoane cu deficiențe mentale, lipsa terapiei alternative, subiecți instituționalizați, populații din țări în curs de dezvoltare, etc.).

- Lipsă de experiență în inspecție în ceea ce privește originea geografică a datelor și/sau datele care provin din țări în curs de dezvoltare.

- Sponsor care nu a fost inspectat anterior.

Informații detaliate referitoare la factori declanșatori ai inspecției se pot găsi în documentul intitulat, ”Document de instruire cu privire la factorii declanșatori ai inspecției BPSC”.

FARMACOLOGIE CLINICĂ

II.1 Farmacocinetică (DTC, Modulele 2.7.2., 5.3.1., 5.3.2., 5.3.3., și 5.3.4.)

II.1.1 Introducere

Se prezintă o informare de fond referitoare la modelul de studiu (de ex. încrucișat/farmacocinetica populației), numărul și caracteristicile pacienților/voluntarilor sănătoși incluși în diferitele studii și descrierea succintă a metodelor de validare utilizate. În mod obișnuit, datele farmacocinetice (PK) se obțin atât de la voluntari sănătoși, cât și de la pacienți.

Se fac comentarii cu privire la cerințele specifice medicamentului repectiv (de ex. la entitate chimică nouă: documentație PK completă) precum și la prezentarea clinică (raportul expertului) și la statutul BPSC al studiilor de PK.

Fiecare secțiune sau sub-secțiune a raportului de evaluare trebuie să conțină 2 paragrafe:

Rezultatele efective ale studiului [Date din DTC, Modulele 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3 și datele PK/PD din Modulul 5.3.4, prezentate sub un sub-titlu relevant], de preferință prezentate tabelar [cu trimitere la rezumatul clinic (Modulul 2.7), rapoartele individuale sau tabelele evaluatorului].

Dacă este necesar, se includ comentariile evaluatorului.

Parametrii farmacocinetici studiați pot fi inserați într-un singur rezumat tabelar, în introducere. În acest tabel/aceste tabele se pot introduce și referințe încrucișate în cazul în care există comentarii referitoare la diferiții parametri farmacocinetici.

În funcție de tipul cererii, subtitlurile din cadrul capitolului „Farmacocinetică” pot fi eliminate sau modificate, după cum este cazul.

II.1.2 Metode

- **Metode de analiză**

Se prezintă o scurtă descriere a metodei de analiză utilizate, cu accent pe caracteristicile de performanță ale metodei de validare și pe controlul calității.

Analiza datelor farmacocinetice

Se prezintă o scurtă descriere a metodelor farmacocinetice.

Analiza statistică

Se prezintă o scurtă descriere a metodologiei statistice.

II.1.3 Absorbție

Se includ date din DTC, Modulele 5.3.1 – 5.3.3 – dacă este cazul, aici se introduc studii, prezentate pe cât posibil în formă tabelară (de ex. viteza și mărimea absorbției, proteinele active de transport implicate în absorbție).

Biodisponibilitate

Se includ date din DTC, Modulul 5.3.1.1 – aici se introduc rapoarte ale studiilor biofarmaceutice, biodisponibilitate absolută și relativă.

Bioechivalență

Se includ date din studii de bioechivalență, între formulări utilizate în studiile clinice și formularea finală care va pusă pe piață.

Se fac referiri la studiile de bioechivalență efectuate pentru cercetarea echivalenței schimbărilor de fabricație de pe parcursul dezvoltării produsului și justificarea schimbărilor apărute între formularea utilizată în studiile clinice și produsul finit destinat punerii pe piață.

Pentru produsele biologice sau cele obținute prin biotehnologie, această secțiune trebuie extinsă pentru a se referi încrucișat și la evaluarea pre-clinică și cea funcțională.

Se raportează rezultatele studiilor de bioechivalență conduse în cadrul unui „exercițiu de comparabilitate” pentru medicamentele biologice similare („biogenerice”).

Influența alimentației

Se includ date referitoare la interacțiuni medicament - aliment.

II.1.4 Distribuție

Se precizează volumul de distribuție, legarea de proteinele plasmatiche *in vitro* și *ex vivo*, distribuția la nivelul țesuturilor și celulelor sangvine.

II.1.5 Eliminare

Se precizează calea de eliminare (metabolism, excreție nemodificată renală și biliară), clearance-ul, timpul de înjumătățire.

Excreție

Se precizează căile de excreție a produsului. Se menționează fracțiunea cantitativă de produs care este excretată sub formă nemodificată.

Se specifică implicarea proteinelor active de transport pentru produsele care sunt secretate renal.

Metabolism

Se identifică metaboliții, viteza de metabolizare, căile metabolice, enzimele implicate în metabolism.

Se precizează contribuția metaboliților la efectul farmacologic și se menționează date din studii *in-vitro* și *in-vivo*.

Interconversiune

Relevantă pentru produsele chirale.

Farmacocinetica metaboliților

Se introduc informațiile farmacocinetice disponibile pentru metaboliții activi precum și pentru metaboliții inactivi, dacă sunt disponibile.

Consecințe ale polimorfismului genetic posibil

Se evaluează consecințele posibile, dacă metabolismul implică enzime exprimate polimorf (de ex. CYP2D6, CYP2C19, N acetil transferază).

II.1.6 Proportionalitatea dozelor și dependența de timp

Proportionalitatea dozelor

Se specifică proportionalitatea dozelor după administrarea unidoză și multidoză.

- **Dependență de timp**

Se menționează expunerea sistemică după administrarea în doză unică și în doză multiplă a dozei terapeutice precum și evaluarea dependenței de timp.

II.1.7 Variabilitate intra- și inter-individuală

Se includ datele referitoare la variabilitatea intra- și inter- individuale a parametrilor farmacocinetici, preferabil la populația țintă. Dacă este disponibilă analiza farmacocinetică a populației respective, datele despre variabilitatea intra- și inter-individuală pot fi preluate din aceste analize.

II.1.8 Farmacocinetică la populația țintă

Se menționează farmacocinetica (PK) disponibilă a substanței active și metaboliților activi la populația țintă, cu accent special pe diferențele apărute la voluntarii sănătoși, inclusiv variabilitatea pacienților. Se specifică populația farmacocinetică (PK), dacă este disponibilă.

În funcție de cantitatea diferită de informații, se pot include sub-titluri.

Dacă farmacocinetica a fost studiată în principal la populația țintă și nu la voluntari sănătoși, această secțiune se elimină .

II.1.9 Populații speciale

Se specifică farmacocinetica (PK) disponibilă a substanței active și a metaboliților activi la populații speciale de pacienți.

Se includ date din DTC, Modulele 5.3.3.3 Rapoarte ale studiilor PK legate de factorul intrinsec, și DTC, Modulul 5.3.3.5 Rapoarte ale studiilor PK populaționale (prezentarea datelor trebuie să fie similară cu cea din secțiunile anterioare și poate fi inclusă într-un singur tabel general rezumativ).

Se pot prezenta analiza exploratorie a datelor studiilor încrucișate care poate contribui la înțelegerea variațiilor farmacocineticii medicamentului precum și eventuale enunțuri referitoare la consecințele acestora. Aceste variații pot fi asociate unor factori extrinseci sau intrinseci cum ar fi: vârsta, sexul, rasa, fumatul, polimorfismul metabolic, funcția renală și insuficiența hepatică.

Variațiile legate de polimorfismul metabolic trebuie descrise și evaluate la capitolul „Eliminare”, de mai sus.

- **Insuficiență renală**
- **Insuficiență hepatică**
- **Sex**
- **Rasă**
- **Greutate**

- Vârstnici
- Copii

Concluzii generale ale evaluatorului asupra farmacocineticii la populațiile speciale

Se precizează dacă farmacocinetica substanței active și cea a metaboliților activi a fost suficient studiată la populații speciale.

Se precizează dacă RCP-ul cuprinde informații adecvate privind farmacocinetica la populațiile speciale și dacă menționează eventuala lipsă a informațiilor (restricții/precauții/ajustarea dozelor).

Este important ca evaluarea necesității restricțiilor/precauțiilor/ajustării dozelor la populațiile speciale să țină cont de relația PK/PD. Trebuie luate în considerare relațiile concentrație/efect și concentrație/efecte adverse.

II.1.10 Interacțiuni

Se face o prezentare critică a rezultatelor studiilor.

Dacă există date disponibile, se includ comentarii asupra interacțiunilor medicament-medicament (prezentarea datelor trebuie să fie similară cu cea din secțiunile anterioare și de preferință sub formă tabelară).

In – vitro

Se includ date din DTC, Modulul 5.3.2 studiile *in vitro* care utilizează produse biologice de origine umană.

In – vivo

Se includ date din DTC, Modulul 5.3.3.4 Rapoarte ale studiilor PK legate de factorul extrinsec.

Concluzii generale ale evaluatorului asupra interacțiunilor

Se fac comentarii privitoare la studiile efectuate privind interacțiunile medicamentoase.

Se precizează dacă, concluziile rezultate din studiile efectuate sunt corespunzătoare.

Se includ comentarii referitoare la informațiile menționate în RCP cu privire la interacțiuni (restricții/precauții/ajustarea dozelor). Este important ca evaluarea necesității restricțiilor/precauțiilor/ajustării dozelor să țină cont de relația PK/PD în timpul administrării asociate cu alte medicamente. Trebuie luate în considerare relațiile concentrație/efect și concentrație/efecte adverse.

Se identifică interacțiunile potențiale, de ex. inhibiția sau inducția enzimatică/a transportorilor activi, care nu au fost supuse unor studii de interacțiuni *in-vitro* sau *in-vivo*.

Se determină potențialele interacțiuni care nu au fost studiate la nivelul absorbției.

II.1.11 Expunere relevantă pentru evaluarea siguranței

Se face un rezumat al expunerii anticipate la populația țintă în stare staționară, precum și la subpopulațiile specifice cu expunere crescută.

Se utilizează la evaluarea siguranței preclinice a limitelor de expunere.

Concluzii generale ale evaluatorului asupra farmacocineticii

Conținutul acestui paragraf poate fi inclus în „Modulul prezentare generală” al evaluării, motiv pentru care poate fi necesară o elaborare de sine stătătoare și concentrată pentru a permite cititorului accesul larg la rezultatele relevante, permițând astfel evaluarea adecvată a raportului risc/beneficiu.

În această secțiune, evaluatorul trebuie să scoată în evidență rezultatele critice identificate în diferitele secțiuni ale raportului (absorbție, distribuție, eliminare) și să tragă o concluzie cu privire la calitatea documentației farmacocinetice, cu accent special pe deficiențele identificate.

În plus, această secțiune trebuie să conțină o evaluare a modului în care RCP-ul produsului reflectă informațiile farmacocinetice, trebuind în mod special să reflecte și să susțină declarațiile făcute în secțiunile relevante ale RCP-ului. În cazul în care lipsesc informațiile referitoare la anumite grupuri de pacienți

(insuficiență hepatică/renală, copii, vârstnici etc.), evaluatorul trebuie să precizeze dacă RCP-ul produsului cuprinde informația adecvată și /sau precauțiile/restricțiile respective.

Ca o alternativă, secțiunea de față poate fi o simplă enunțare a principalelor concluzii, caz în care textul din „Modulul prezentare generală” trebuie elaborat separat.

Se subliniază orice domeniu de acord/dezacord cu „Modulul prezentare generală clinică” din dosarul transmis de solicitant.

II.2 Farmacodinamie (DTC, Modulele 2.7.2 și 5.3.4)

II.2.1 Introducere

Se include o scurtă informare de fond asupra studiilor efectuate, a caracteristicilor voluntarilor sănătoși/pacienților, a modelului de studiu și a parametrilor urmăriți.

Se raportează rezultatele studiilor de eficacitate efectuate în cadrul „exercițiului de comparabilitate” pentru medicamentele biologice similare („biogenerice”).

II.2.2 Mecanism de acțiune

Se poate descrie mecanismul de acțiune din punctul de vedere al efectelor primare dorite (acțiunea farmacodinamică primară). Aici sau la punctul următor se poate comenta și asupra relevanței bio-markerilor FD aleși.

În plus, trebuie discutate acțiunile farmacodinamice secundare potențiale, ținând cont de natura substanței de investigat.

II.2.3 Farmacologie primară

Se evaluează critic relevanța bio-markerilor utilizați.

Se continuă cu descrierea modului de acțiune, a relației doză-răspuns și a desfășurării sale în timp și justificarea regimului de dozaj.

Este deosebit de important să se descrie studiile de stabilire a dozei, în scopul descrierii selecției dozelor pentru studiile de confirmare doză-răspuns care se bazează pe parametri de eficacitate și tolerabilitate la doze în creștere. Obiectivul este înțelegerea precoce a domeniului terapeutic și definirea relației doză-răspuns a produsului.

Tot aici se pot descrie rezultatele obținute din studii speciale (de ex. de imunogenitate și microbiologie).

II.2.4 Farmacologie secundară

Se ia în considerare farmacologia secundară (în relație cu indicațiile terapeutice). Se specifică trăsăturile caracteristice generale ale tolerabilității la voluntarii sănătoși cu privire la farmacologia secundară pentru studierea parametrilor relevanți în dinamică, de ex. tensiunea arterială/24 ore, examene biochimice, viremia, ECG, EEG etc.

II.2.5 Relație dintre concentrația plasmatică și efect

Se includ date din DTC, Modulele 5.3.4 referitoare la relația PK/PD la voluntari sănătoși și pacienți.

Se specifică relația dintre concentrația plasmatică și efect, divizată în relația de legătură doză-răspuns și relația de legătură concentrație-răspuns, de interes special pentru debutul și finalul acțiunii.

Atunci când sunt disponibile, în această secțiune se pot descrie și datele PK relevante pentru PD, pentru a oferi informații despre sursele variațiilor din raportul PK/PD.

Dacă rezultatele probează eficacitatea și siguranța susținute, în secțiunea „Eficacitatea Clinică, studii doză-răspuns” se pot prezenta rezultatele relației doză/concentrație/efect în funcție de exemplu de screeningul populației farmacocinetice.

În principiu, în această secțiune sau în secțiunea farmacocinetică se poate prezenta analiza exploratorie a datelor obținute în studii care pot contribui la înțelegerea variațiilor de la nivelul farmacodinamiei/farmacocineticii medicamentului.

Se evaluează critic relevanța bio-markerilor utilizați.

II.2.6 Interacțiuni farmacodinamice cu alte medicamente sau substanțe

II.2.7 Diferențe genetice în răspunsul farmacodinamic

II.2.8 Concluzii generale ale evaluatorului asupra farmacodinamiei

Conținutul acestui paragraf poate fi inclus în „Modulul prezentare generală” al evaluării.

Poate fi necesară o elaborare de sine stătătoare și concentrată pentru a permite cititorului accesul larg la rezultatele relevante, permițând astfel evaluarea adecvată a raportului risc/beneficiu.

În această secțiune, evaluatorul trebuie să evidențieze rezultatele critice identificate în diferitele secțiuni ale raportului și să tragă o concluzie asupra calității documentației farmacodinamice, cu accent special pe deficiențele identificate.

Ca o alternativă, secțiunea de față poate fi o simplă enunțare a principalelor concluzii, caz în care textul din „Modulul prezentare generală” trebuie elaborat separat.

Se subliniază orice domeniu de acord/dezacord cu „Modulul prezentare generală clinică” din dosarul transmis de solicitant.

EFICACITATE CLINICĂ (DTC, Modulele 2.7.3 și 5.3.5)

Se stabilește conținutul minim de detalii privitoare la studiile individuale (cu scopul de a face o prezentare echilibrată a constatărilor „pozitive” și „negative”).

În funcție de criteriul importanței individuale pe care o prezintă, se face distincție (și în comentarii) între studiile pivotale și studiile de susținere (se menționează toate studiile, pe cât posibil sub formă tabelară).

Trebuie să existe o delimitare clară între prezentarea datelor și comentariile evaluatorului asupra datelor prezentate.

III.1 Introducere

Se utilizează un scurt enunț introductiv cu privire la caracteristicile generale ale datelor prezentate și la indicația propusă.

Se include o prezentare tabelară a studiilor clinice relevante și se menționează numărul și modelul studiului, numărul de pacienți incluși în „brațele” de tratament, caracteristicile demografice de bază precum vârsta, sexul și severitatea bolii, parametrii de eficacitate și rezultatele eficacității. După caz, un astfel de tabel trebuie să corespundă cu tabelul din DTC 2.7.3.1.

Dacă este relevant pentru indicația terapeutică respectivă, se face o descriere a experienței la populațiile speciale pentru a completa cele menționate în secțiunea III.3.

Dacă este cazul, se includ detalii referitoare la Recomandări Științifice cu privire la Eficacitatea Clinică (se introduce un paragraf detaliat privitor la recomandarea cerută și cea acordată).

Se raportează rezultatele din studiile de eficacitate efectuate în cadrul „exercițiului de comparabilitate” pentru medicamentele biologice similare („biogenerice”).

Pentru medicamentele biologice similare, studiile de bioechivalență nu sunt suficiente pentru a demonstra similaritatea și de aceea, evaluarea trebuie să se concentreze asupra aspectelor specifice ale „exercițiului de comparabilitate” clinic, discutate în ghidul specific.

Se formulează concluzii cu privire la conformitatea cu BPSC, (care se includ în secțiunea I.2 referitoare la aspectele BPSC și în „Modulul prezentare generală”).

Exemplu de tabel pentru detalierea studiilor:

Codul studiului	Numărul de centre unde se desfășoară studiile/ locația	Model de studiu	Posologia studiului	Obiectivul studiului	Subiecți incluși în funcție de lotul de studiu / complianța	Durata	Sexul M/F Median Vârsta	Diagnostic Criterii de includere	Parametri primari de eficacitate

III.2 Studii doză-răspuns și studii clinice principale

III.2.1 Studii doză-răspuns

Se specifică baza de selecție a dozei pentru studiile principale. Se pot oferi amănunte sau se fac trimiteri la secțiunea de Farmacologie Clinică.

Numai în cazul în care nu se introduce în altă parte, se face o descriere a modelului de studiu, mărimii dozelor, intervalului dozelor studiate, justificărilor parametrilor surogat și rezultatelor, scoțând în evidență contribuția acestora la:

- Dovada preliminară a eficacității
- Recomandările privind doza administrată/ regimul de administrare

Se menționează cele mai relevante metode PK/PD și rezultatele acestora precum și datele de PK populațională, cu trimiteri la secțiunile relevante pentru detalii suplimentare.

III.2.2 Studii clinice principale

Se prezintă și se discută metodele și rezultatele relevante pentru fiecare studiu, care trebuie să fie identificabile în text (de ex. numărul protocolului). Se recomandă prezentarea tabelară.

Mai jos se prezintă un inventar detaliat pentru descrierea metodelor, rezultatelor și comentariile studiului („Declarația CONSORT” – The Lancet 2001;357;1191-94, modificată). Acest inventar detaliat nu este obligatoriu ci reprezintă doar o listă ordonată a elementelor care pot fi incluse. Relevanța fiecărui articol și nivelul necesar de detaliu se decid de la caz la caz.

Se includ comentarii critice, după caz.

Studiul se identifică și se descrie.

Se menționează numărul și titlul studiului. Studiul trebuie să fi specificat deja modul de alocare a repartizării participanților pe brațe de tratament (de ex. „repartizare aleatorie”, „randomizare” sau „desemnare aleatorie”).

Notă: Metodele sau rezultatele studiilor se pot raporta în comun sau separat pentru fiecare studiu (în funcție de modelele de studiu și de similaritățile acestora).

Metode

Nu se menționează decât elementele cele mai relevante, de la caz la caz (vezi lista de mai jos).

Participanți la studiu

Se specifică criteriile de includere/excludere, locațiile (de ex regiunile unde s-a desfășurat recrutarea participanților la studiu) și centrele (tipul centrului de recrutare, de ex. spital/ secție) de unde s-au colectat datele.

Tratamente

Se precizează detaliile tratamentului (sau alte tipuri de intervenții) destinate fiecărui grup precum și cum/când trebuia administrat.

Obiective

Se prezintă obiectivele și ipotezele specifice. Se enunță ipoteza statistică (de ex. superioritatea, echivalența sau non-inferioritatea pentru parametrul/ primar/ parametrii primari de eficacitate precum și orice justificare furnizată în sprijinul credibilității pentru ca mărimea efectului așteptat sau alegerea factorului delta să fie credibilă.

Rezultate/parametri

Se definesc clar mijloacele de măsurare a valorii rezultatelor primare și secundare, precum și, când este cazul, metodele utilizate pentru îmbunătățirea calității măsurătorilor (de ex. observații multiple, instruirea evaluatorilor, evaluări centralizate/independente).

Dacă este indicat, se recomandă concentrarea asupra celor mai importanți parametri secundari. În caz de nevoie, se oferă o descriere a justificărilor furnizate de către solicitant în susținerea validității tuturor parametrilor surogat.

- se discută validitatea parametrilor surogat
- se comentează relevanța clinică a parametrilor mai sus menționați.

Cantitatea de probe

Se indică metodele utilizate pentru a realiza secvența de repartiție aleatorie și criteriile de stratificare pentru implementarea acestora.

Mascarea (neprecizarea tratamentelor)

Se precizează dacă participanții, atât cei care au administrat intervențiile cât și cei care au evaluat rezultatele cunoșteau repartizarea pe grupuri; în caz contrar, se indică modul de evaluare a succesului mascării (neprecizarea tratamentelor).

Metode statistice

Se specifică metodele statistice utilizate pentru compararea grupelor din punctul de vedere al rezultatelor primare (se menționează definirea populațiilor pentru analiza principală, probabilitățile de eroare, ajustarea prin multiplicare, o descriere succintă a tehnicilor statistice utilizate, analizele interimare); se indică metodele utilizate pentru analizele suplimentare, precum analizele de subgrup și analizele ajustate.

- se precizează acceptabilitatea planului de analiză statistică
- se discută devierile de la planul de analiză statistică pre-stabilit.

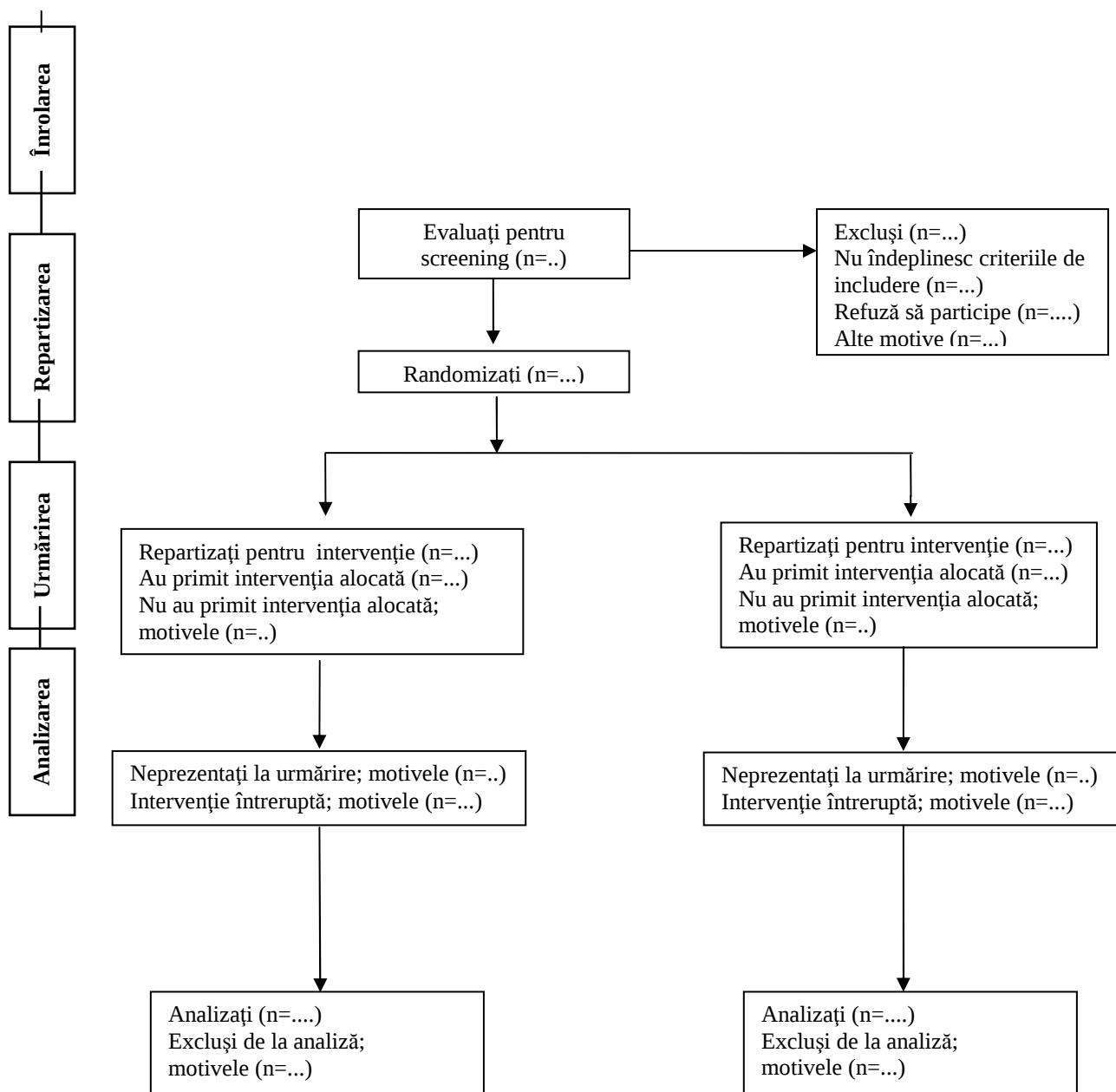
Rezultate

Nu se menționează decât elementele cele mai relevante, de la caz la caz (vezi lista de mai jos).

Fluxul participanților

Se precizează fluxul participanților la studiu.

Se descrie dinamica participării subiecților la toate fazele studiului (se recomandă utilizarea unei diagrame sau prezentarea tabelară, așa cum se propune mai jos).



Se raportează în mod specific, pentru fiecare grup, numărul de participanți repartizați aleatoriu, care au primit tratamentul stabilit, care au completat protocolul studiului și au fost incluși în analiza rezultatelor primare, de ex.:

1. Înrolarea (nr. de subiecți selecționați; nr. de subiecți randomizați; nr. de subiecți excluși și motivul; datele privind perioadele de recrutare).

2. Repartizarea (pe braț de tratament, nr. de subiecți randomizați, nr. de subiecți care au început tratamentul alocat, nr. de subiecți care nu au început tratamentul alocat și motivele).

3. Urmărirea (pe braț de tratament, nr. de subiecți care nu au fost prezenți la ultima examinare și motivele, nr. de subiecți care au întrerupt tratamentul; datele privind perioada de urmărire).

4. Analizarea (nr. de subiecți incluși în grupul de analiză a parametrului primar; nr. de subiecți excluși și motivele).

Se descriu devierile de la protocolul studiului și se precizează motivele.

Dacă este relevant pentru înțelegerea interpretării rezultatelor, se descriu criteriile de excludere din timpul tratamentului.

Recrutare

Se furnizează datele care definesc perioadele de recrutare și supraveghere.

Desfășurarea studiului

Numai în cazul în care nu se introduce în cadrul analizei statistice, se precizează dacă la protocolul studiului s-au făcut, amendamente majore.

Dacă este cazul, se menționează respectarea prevederilor protocolului și constatările inspecției BPSC.

Date de bază

Se includ datele demografice și caracteristicile clinice ale fiecărui grup.

Se descriu mai ales asimetriile caracteristicilor între brațele de tratament.

▪ se comentează modul în care populația de studiu reflectă indicația propusă (sau se amână pentru a fi inclus la concluzii generale).

▪ se discută similaritatea discrepanțelor dintre brațele de tratament (dacă este cazul).

▪ dacă este cazul, se discută respectarea tratamentului.

• Analiză numerică

Se specifică numărul de participanți (denominare) din fiecare grup incluși în fiecare analiză și se precizează dacă analiza a fost făcută „cu intenția de tratament”. Pe cât posibil, rezultatele se precizează numeric (de ex. 10/20 în loc de 50%).

Rezultate și estimare

Pentru fiecare rezultat primar și secundar, se furnizează sumarul rezultatelor pentru fiecare grup cu precizia estimată (de ex. 95%CI).

Se descrie relevanța clinică a efectului observat, aceasta putând avea deosebită importanță pentru evaluarea raportului risc/beneficiu.

• Analiză secundară

Se abordează aspectele de multiplicare prin raportarea altor analize efectuate, inclusiv analizele de subgrup și analizele de ajustare, inclusiv cele pre-specificate și exploratorii (analiza de subgrup și alte tehnici stabilite ulterior).

Se pot introduce justificări pentru alegerea analizei.

III.3 Studii clinice efectuate la populațiile speciale

Se prezintă studiile efectuate la populațiile speciale, de ex. la copii, la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Aceste studii se descriu cum s-a propus în secțiunea de studii principale, adăugând observații referitoare la ajustarea dozajului.

III.4 Efectuarea analizei încrucișate a studiilor (analiză globală și meta-analiză)

Criteriile utilizate pentru aceste analize trebuie să fie specificate, acestea putând implica o analiză exploratorie asupra întregii baze de date în funcție de diferiți factori (sex, vârstă, interacțiuni medicament-afecțiune, fumat etc.).

În plus, relația doză-efect la populațiile speciale poate necesita atenție deosebită (greutate, clearance-ul creatininei etc.).

III.5 Studii de susținere

Acestea trebuie prezentate concis, într-o abordare cumulativă.

Pentru produsele biologice, trebuie menționată formarea de anticorpi din punctul de vedere al eficacității (de ex. formarea anticorpilor neutralizanți).

III.6 Concluzii generale ale evaluatorului asupra eficacității clinice

Conținutul acestui paragraf poate fi clinic inclus în „Modulul prezentare generală” al evaluării.

Poate fi necesară o elaborare de sine stătătoare și concentrată pentru a permite cititorului accesul larg la rezultatele relevante, permițând astfel evaluarea adecvată a raportului risc/beneficiu.

În această secțiune, evaluatorul trebuie să evidențieze următoarele aspecte critice:

- Rezultatele BPSC.
- Conformitatea cu ghidurile CHMP/SA.
- Nivelul dozei optime și regimul de dozaj.
- Eficacitatea și siguranța la subpopulații (definite de ex. în funcție de sex, vârstă, etnie, funcție a organelor, severitatea afecțiunii și polimorfismul genetic).
- Datele obținute la copii sau orice planuri similare de desfășurare la aceștia.
- Caracterul adecvat al metodelor și al modului de desfășurare, analiză și raportare a rezultatelor din studiile principale.
- Interpretare: interpretarea rezultatelor în funcție de ipotezele studiului, eventualele surse de bias sau imprecizia precum și pericolele asociate cu caracterul multiplu al analizelor și rezultatelor.
- Potențialul de generalizare (validarea externă) a rezultatelor studiilor.
- Precizarea dacă rezultatele obținute susțin indicația propusă.
- Precizarea dacă pacienții expuși riscurilor speciale sunt studiați în mod adecvat pentru recomandarea ajustării dozajului.
- Precizarea dacă există suficiente informații obținute pe termen-lung
- Precizarea dacă se efectuează studii privind interacțiunile și sunt necesare studii suplimentare
- Evaluarea globală: Interpretarea generală a rezultatelor în contextul dovezilor curente.

Ca o alternativă, secțiunea de față poate fi o simplă enunțare a principalelor concluzii, caz în care textul din „Modulul prezentare generală” trebuie elaborat separat.

Se subliniază orice domeniu de acord/dezacord cu „Modulul prezentare generală clinică” din dosarul transmis de solicitant.

IV. SIGURANȚĂ CLINICĂ (DTC, Modulele 2.7.4 și 5.3.5)

Datele de siguranță trebuie să țină seama de experiența disponibilă de la toți pacienții expuși și de aceea trebuie prezentate sub forma unei analize integrate. În ciuda acestui fapt, trebuie să se descrie și să se analizeze caracteristicile referitoare la siguranța clinică specifice fiecărui studiu.

Se reconsideră problemele identificate în studiile nonclinice cu potențială relevanță pentru utilizarea la om (de ex. toxicitatea, metabolismul umani care nu apar la animale) și în studiile de farmacodinamie.

IV.1 Introducere

Se utilizează un scurt enunț introductiv cu privire la caracteristicile generale ale datelor prezentate.

Pentru medicamentele biologice similare, evaluarea siguranței clinice trebuie să evidențieze orice diferențe clinice potențial semnificative din punct de vedere al profilului siguranței între medicamentul de referință și medicamentul similar.

Se pune accent deosebit pe aspectele imunogenetice precum incidența și caracteristicile anticorpilor. În plus trebuie luate în considerare constatările referitoare la supravegherea specifică post-autorizare sau monitorizarea farmacovigilenței (vezi în plus, Ghidul CHMP/3097/02 asupra comparabilității medicamentelor care conțin ca substanțe active derivate proteice obținute prin biotehnologie– aspecte clinice și nonclinice).

IV.2 Expunerea pacienților

Se include o listă a studiilor clinice care contribuie la evaluarea siguranței (se recomandă utilizarea de tabele rezumative).

(Se precizează eliminarea unor date, dacă este cazul).

Se menționează numărul și caracteristicile pacienților incluși (vârstă, stadiu/severitate a bolii) și cele ale subiecților sănătoși (se poate utiliza un tabel rezumativ). Dacă medicamentul este indicat pentru tratamentul pe termen lung, se precizează mărimea bazei de date la 6 luni și 12 luni.

Exemplu de tabel: Expunerea pacienților (cut off):

	Pacienți înrolați	Pacienți expuși	Pacienți expuși la dozele propuse	Pacienți cu date de siguranță pe termen lung
Placebo-controlat				
Controlat -activ				
Studii deschise				
Post autorizare				
Utilizare socială				

Aceste date se referă în general la expunerea continuă sau expunerea intermitentă pe perioadă de 6 luni și 12 luni.

Se furnizează toate informațiile privind expunerea pe o durată mai mare de 12 luni.

IV.3 Evenimente adverse

Rezultatele trebuie prezentate conform Clasificării Organelor și Sistemelor (SOC), termen preferat care include date referitoare la severitatea tuturor evenimentelor adverse. Este necesar un tabel rezumativ ca în DTC (2.7.4.3) cu analiza statistică a datelor.

În toate cazurile, trebuie prezentată relația dintre evenimentele și reacțiile adverse (incluzând cauzalitatea) și alte variabile, cum ar fi:

- Durata tratamentului;
- Regimul dozelor și schema de administrare;
- Toxicitatea cumulativă și cea legată de doză;
- Co-morbiditatea și medicația asociată corespunzătoare.

Reversibilitatea evenimentelor trebuie prezentată corespunzător.

După cum este cazul, se comentează confirmarea constatărilor nonclinice corespunzătoare.

Dacă este relevant, se menționează posibila relație cu aspectele de fabricație/calitate (de ex. componentele antigenice).

IV.4 Evenimente adverse grave și decese

După profilul general de siguranță, se face o analiză separată a evenimentelor adverse grave și a deceselor.

Rezultatele trebuie prezentate conform Clasificării pe Organe și Sisteme (SOC) (termen preferat), incluzând date despre severitatea evenimentelor adverse grave.

Este necesară prezentarea unui tabel rezumativ ca în DTC (2.7.4.3 și 2.7.4.6).

În toate cazurile, se prezintă relația dintre evenimentele adverse grave/decese și alte variabile, cum ar fi:

- Durata tratamentului;
- Regimul dozelor și schema de administrare;
- Toxicitatea cumulativă și cea legată de doză;
- Co-morbiditatea și medicația asociată corespunzătoare;
- Reversibilitatea/rezultatul (excluzând decesul) evenimentului advers.

IV.5 Rezultate de laborator

Se subliniază devierile relevante din punct de vedere clinic (prin comparație cu placebo/control activ), de ex. „hemoglobina a scăzut cu 2 g/dl după expunere timp de 20 de săptămâni la 10% din pacienți”.

Trebuie precizată reversibilitatea modificărilor. Această informație poate fi inclusă într-un tabel.

Pacienții cu valori în afara limitei normale 3 DS în orice moment trebuie listați separat

IV.6 Siguranță la populațiile speciale de pacienți

Pentru susținerea informațiilor specifice din RCP-ul produsului (de ex. diferențele legate de sex, riscurile utilizării la gravide, efectele anticipate sau observate la copii, în grupele de vârstă relevante, vârstnici etc. se introduce un scurt rezumat al tuturor informațiilor disponibile rezultate atât din studiile nonclinice cât și din cele clinice.

Redactarea informațiilor trebuie să fie în general concisă, detaliile care depășesc nivelul informațiilor fiind menționate numai când au relevanță pentru evaluarea critică.

IV.7 Evenimente imunologice

În cazul produselor pe bază de anticorpi monoclonali, trebuie menționată formarea anticorpilor cu privire la siguranță (de ex. anticorpi neutralizanți, auto-anticorpi, anticorpi specifici de specie, cum ar fi HAMA (anticorpi umani anti-șoarece), HAHA (anticorpi umani anti-om).

Se discută validitatea/utilitatea evaluării.

IV.8 Siguranța interacțiunilor medicament-medicament și alte interacțiuni

Se menționează interacțiunile de ordin farmacocinetic și farmacodinamic care prezintă relevanță directă pentru siguranță. Se ține cont și de experiența clinică relevantă pentru siguranță obținută din alte utilizări concomitente.

IV.9 Întreruperea studiilor clinice datorate evenimentelor adverse

Se face o succintă trecere în revistă, eventual o referire încrucișată la tabelul din DTC (2.7.4.5).

IV.10 Experiență post-autorizare/Managementul riscului

Se identifică informațiile noi obținute din experiența post-autorizare.

Se dezvoltă toate aspectele de management al riscului, inclusiv detectarea/ evaluarea/minimalizarea și comunicarea care ar putea fi utile pentru utilizarea sigură a medicamentului.

Se precizează dacă propunerea solicitantului referitoare la supraveghere acoperă toate rezultatele identificate.

IV.11 Propuneri pentru supravegherea post-autorizare (supravegherea post-autorizare)

IV.12 Concluzii generale ale evaluatorului asupra siguranței clinice

Conținutul acestui paragraf poate fi inclus în „Modulul prezentare generală” al evaluării.

Poate fi necesară o elaborare de sine stătătoare și concentrată pentru a permite cititorului accesul larg la rezultatele relevante, permițând astfel evaluarea adecvată a raportului risc/beneficiu.

În particular, trebuie luate în considerare următoarele aspecte:

- Dacă profilul siguranței este conform celui anticipat din studiile pre-clinice
- Factorii specifici de risc pentru apariția de evenimente adverse (doză, durata expunerii, co-morbiditate)
- Dacă sunt studiați adecvat pacienții speciali cu risc în ceea ce privește ajustarea dozajului
- Dacă există suficiente informații obținute pe termen-lung
- Dacă se efectuează studii privind interacțiunile și sunt necesare studii suplimentare
- Se dezvoltă orice aspect legat de managementul riscului, inclusiv necesitatea implicării expertizei suplimentare în evaluarea semnelor particulare de siguranță, de ex. formarea anticorpilor.
- Se precizează dacă măsurile de supraveghere a farmacovigilenței propuse sunt suficiente sau dacă solicitantul trebuie să-și actualizeze planul propus.

Ca o alternativă, secțiunea de față poate fi o simplă enunțare a principalelor concluzii, caz în care textul din „Modulul prezentare generală” trebuie elaborat separat.

Se subliniază orice domeniu de acord/dezacord cu „Modulul prezentare generală clinică” din dosarul transmis de solicitant.

II. LISTA DEFICIENȚELOR SEMNALATE/ÎNTREBĂRILOR/OBIECȚIILOR FORMULATE DE EVALUATOR

În cadrul procesului de evaluare a documentației clinice, evaluatorul poate semna deficiențe, poate formula întrebări sau obiecții în legătură cu documentația trimisă de solicitant. Obiecțiile formulate pot fi clasificate ca „obiecții majore” sau „alte obiecții”

„**Obiecțiile majore**” sunt acele obiecții care exclud recomandarea pentru autorizare de punere pe piață. În principiu, o obiecție majoră poate include mai multe aspecte și de aceea se recomandă utilizarea punctelor marcate sau a subtitlurilor. Este vital ca structura și conținutul obiecției majore să fie clare și inteligibile. Pot fi necesare comentarii detaliate și trimiteri la ghiduri.

În mod normal, obiecția trebuie să includă o explicație referitoare la natura răspunsului/acțiunii așteptate de la solicitant.

„**Alte obiecții**” sunt acele obiecții care se pot referi la condițiile propuse pentru acordarea autorizației de punere pe piață și informațiile despre produs. De exemplu, dacă nu există date la pacienți cu insuficiență renală, furnizarea de noi date poate conduce la rezolvarea acestei probleme, în timp ce lipsa lor poate determina introducerea de modificări ale RCP/ măsurilor de urmărire. Aceste altfel de obiecții trebuie rezolvate înaintea aprobării, în caz contrar, cererea de autorizare poate fi respinsă.

Trebuie făcute comentarii asupra necesității dezvoltării medicamentului pentru populația pediatrică în legătură cu semnalările referitoare la dezvoltarea clinică.

Această listă trebuie să fie prezentată și în cadrul “Prezentării generale clinice”

Aspecte clinice

Obiecții majore

Farmacocinetică

Farmacodinamie

Eficacitate

Siguranță

Alte obiecții

Farmacocinetică

Farmacodinamie

Eficacitate

Siguranță

VI. CONDIȚII RECOMANDATE PENTRU AUTORIZAREA DE PUNERE PE PIAȚĂ ȘI INFORMAȚII ASUPRA PRODUSULUI

Punctele legate de acest capitol necesită și ele prezentare specifică într-o secțiune relevantă a „Modulului de prezentare generală”, (de ex. comentarea specifică a informațiilor despre produs).

Aici se pot introduce mai multe comentarii de ordin general.

VII.REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

Guideline on the Clinical Evaluation of Medicinal Products Intended for Treatment of Hepatitis B (Adopted by CHMP February 2006), CPMP/EWP/6172/03

Overview of comments received on draft guideline on the Clinical Evaluation of Medicinal Products Intended for Treatment of Hepatitis B, CPMP/EWP/55803/06

Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (Adopted by CHMP December 2005), CPMP/EWP/205/95

Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Social Anxiety (Adopted by CHMP January 2006), CPMP/EWP/3635/03

Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection (Adopted by CHMP November 2005), CPMP/EWP/633/02

Overview of Comments received in Draft Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection, EMEA/337053/05

Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for Hormone Replacement Therapy of Oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women (Adopted by CHMP October 2005), CPMP/EWP/021/97

Overview of Comments received on Draft Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for Hormone Replacement Therapy of Oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women CPMP/EWP/021/97 rev 1, CPMP/EWP/329339/05

Reflection Paper on the regulatory guidance for the use of Health-Related Quality of Life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products (Adopted by Committee July 2005), CPMP/EWP/139391/04

Guideline on the Choice of the Non-Inferiority Margin (Adopted by Committee July 2005), CPMP/EWP/2158/99

Guideline on Data Monitoring Committees (Adopted by Committee July 2005), CHMP/EWP/5872/03

Revision 1 Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women (Adopted by Committee July 2005), CPMP/EWP/519/98

Questions and Answers document on the Clinical Development of Fixed Combinations of Drugs Belonging to Different Therapeutic Classes in the Field of Cardiovascular Treatment and Prevention (CHMP adopted June 2005), CHMP/EWP/191583/05

Guideline on Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impairment Hepatic Function (CHMP adopted February 2005), CPMP/EWP/2339/02

Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder (CHMP adopted January 2005), CPMP/EWP/4279/02

Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products indicated for the Treatment of Panic Disorder (CHMP adopted January 2005), CPMP/EWP/4284/02

Note for Guidance on Clinical Investigation on Medicinal Products in the Treatment of Hypertension (CPMP adopted June 2004), CPMP/EWP/238/95

Guideline on Clinical Investigation of medicinal products indicated for the treatment of Psoriasis (CHMP adopted November 2004), CPMP/EWP/2454/02

Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Allergic Rhino-conjunctivitis (CHMP adopted October 2004), CPMP/EWP/2455/02

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Cardiac Failure - Addendum on Acute Cardiac Failure (CHMP adopted July 2004), CPMP/EWP/2986/03

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders (CHMP adopted July 2004), CPMP/EWP/3020/03

Note for Guidance on the Inclusion of Appendices to Clinical Study Reports in Marketing Authorisation Applications (CHMP adopted June 2004), CPMP/EWP/2998/03

Note for Guidance on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impaired Renal Function (CHMP adopted June 2004), CPMP/EWP/225/02

Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections (CPMP adopted April 2004), CPMP/EWP/558/95

Note for Guidance on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance - Non Clinical and Clinical Issues (CPMP adopted December 2003), CHMP/BPWP/9437/06

Addendum on Paediatric Oncology (CPMP adopted July 2003), CPMP/EWP/569/02

Note for Guidance on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (STEMI) (CPMP adopted June 2003), CPMP/EWP/967/01

Appendix to the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Schizophrenia, on the Methodology of Clinical Trials concerning the Development of Depot Preparations of Approved Medicinal Products in Schizophrenia CPMP adopted February 2003), CPMP/EWP/49/01

Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Urinary Incontinence in Women (CPMP adopted December 2002), CPMP/EWP/18/01

Note For Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Nociceptive Pain (CPMP adopted November 2002), CPMP/EWP/612/00

Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of Asthma (CPMP adopted November 2002), CPMP/EWP/2922/01

Position Paper on the Regulatory Requirements for the Authorisation of low-dose Modified Release as Formulations in the Secondary Prevention of Cardiovascular Events (Final), CPMP/EWP/282/02

Note For Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Diabetes Mellitus (CPMP adopted May 2002), CPMP/EWP/1080/00

Note For Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression (CPMP adopted April 2002), CPMP/EWP/518/97

Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Peripheral Arterial Occlusive Disease (CPMP adopted April 2002), CPMP/EWP/714/98

Guideline for PMS Studies for Metered Dose Inhalers with New Propellants, CPMP/180/95

Note for Guidance on Co-ordinating Investigator Signature of Clinical Study Reports (Adopted October 2001), CPMP/EWP/2747/00

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis (Adopted July 2001), CPMP/EWP/561/98

Note For Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (Adopted July 2001), CPMP/EWP/QWP/1401/98

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Bipolar Disorder (CPMP adopted April 2001), CPMP/EWP/567/98

Note for Guidance on Postmenopausal Osteoporosis in Women (CPMP adopted January 2001), CPMP/EWP/552/05

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of, CPMP/EWP/566/98

Revision 1 Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Cardiac Failure (CPMP adopted Dec. 99), CPMP/EWP/235/95

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Venous Thromboembolic Disease (CPMP adopted Dec. 99), CPMP/EWP/563/98

Note For Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation), CPMP/EWP/280/96

Note for guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines, CPMP/EWP/463/97

Note for guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Schizophrenia (CPMP adopted Feb. 98), CPMP/EWP/559/95

Note for Guidance on the Clinical Investigation of Drug used for Weight Control (CPMP adopted Dec. 97), CPMP/EWP/281/96

Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions (CPMP adopted Dec. 97), CPMP/EWP/560/95

Note for Guidance on Fixed Combination Medicinal Products (CPMP adopted April. 96), CPMP/EWP/240/95

Note for Guidance on Clinical trials with Haematopoietic Growth factors for the Prophylaxis of Infection following Myelosuppressive or Myeloablative Therapy (CPMP adopted March 96), CPMP/EWP/555/95

Note for Guidance on Antiarrhythmics (CPMP adopted Nov.95), CPMP/EWP/237/95

Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents (CPMP adopted Nov.95), CPMP/EWP/239/95

The Clinical Evaluation of QT/QTs Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic drugs (CHMP/ICH/2/04 - Final approval by CHMP May 2005)

The Clinical Evaluation of QT/QTs Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic drugs (CHMP/ICH/2/04 - Final approval by CHMP May 2005)

Pharmacovigilance Planning (PVP) ICH Note for Guidance on Planning Pharmacovigilance Activities (CPMP/ICH/5716/03 - Final approval by CHMP December 2004)

Revision 1 Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports - Release for information June 2004

Questions and Answers Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (CPMP/ICH/289/95) - Release for information November 2003

Note for Guidance on Definition and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/3945/03 - Final approval by CPMP November 2003)

Clinical Safety Data Management Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (CPMP/ICH/4679/02 - final approval of addendum by CPMP February 2003)

Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (ICH ICSR DTD Version 2.3)(CPMP/ICH/287/95 - Mod. released for information November 2000)

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population.(CPMP/ICH/2711/99 - adopted July 2000)

Note for Guidance on Choice of Control Group for Clinical Trials (CPMP/ICH/364/96 - adopted July 2000)

Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials.(CPMP/ICH/363/96 - adopted Mar.98)

Note for Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data.(CPMP/ICH/289/95 - adopted Mar.98)

Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials(CPMP/ICH/291/95 - adopted Sept. 97)

Note for Guidance on Good Clinical Practice(CPMP/ICH/135/95 - adopted July 96)

Note and Comments to CPMP/ICH/135/95

Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (CPMP/ICH/288/95 - adopted December 96)

Note for Guidance on Good Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95 - adopted November 94)

Note for Guidance on Population Exposure: The extent of Population Exposure to assess Clinical Safety (CPMP/ICH/375/95 adopted November 94)

Note for Guidance on Dose Response Information to support Drug Registration (CPMP/ICH/378/95 - adopted May 94)

Note for Guidance on Studies in support of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95 - adopted Sept. 93)

Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports(CPMP/ICH/137/95 - adopted Dec. 95)

Explanatory Note for Medicinal products for Human use on the Scope of the Guideline. CPMP/BWP/214/96 See also EMEA/CPMP/BWP/498/01

Guideline on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance Non Clinical and Clinical IssuesCPMP adopted December 2003, CPMP/3097/02

Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products (Adopted April 2001), CPMP/BWP/3088/99

Rev.3 Note for guidance on Plasma -Derived Medicinal Products (CPMP adopted Jan. 2001), CPMP/BWP/269/95