







NEINTERVENČNÍ POREGISTRAČNÍ STUDIE BEZPEČNOSTI

Radim Tobolka

Obsah prezentace

-  Typy studií
-  Registry studií
-  Hlášení nežádoucích účinků
-  Studijní a návazná dokumentace
-  Etika neintervenčního výzkumu
-  Seznam právních předpisů a doporučení

Studie = výzkumný projekt

1. Organizuje firma, univerzita, odborná společnost, nadace..
 - Financování soukromé, z daní, z darů..

Základní rozdělení studií

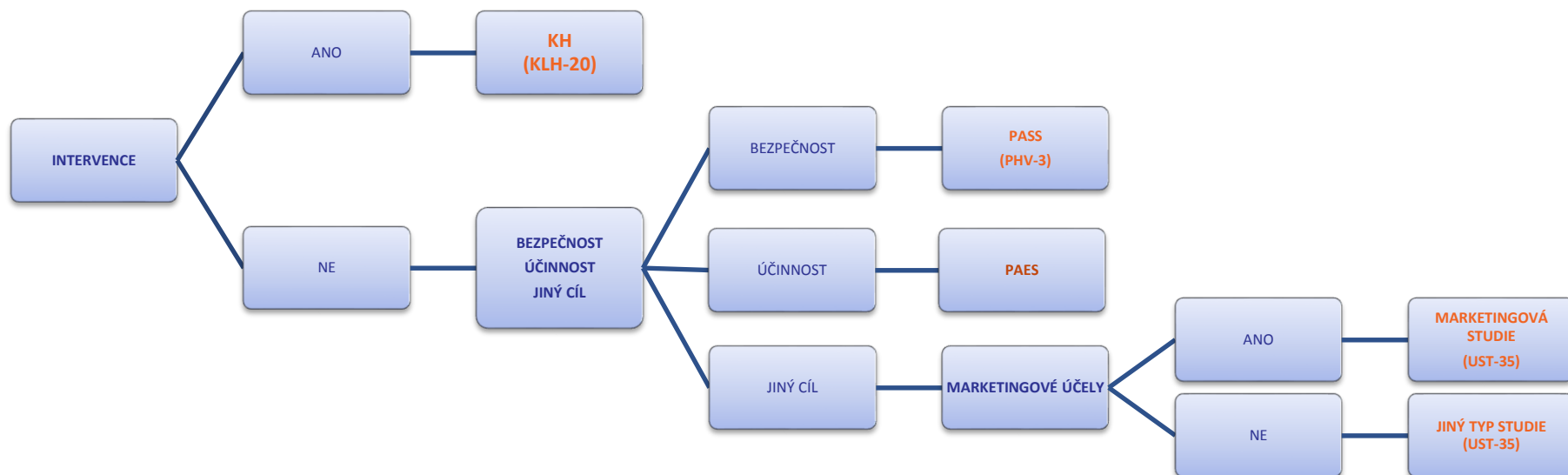
Klinická hodnocení

- Většinou předregistrační, vždy „**intervence**“
- Vždy nutné **povolení** SÚKL a etické komise

Neintervenční studie

- **Vždy** poregistrační, není „intervence“ (nejde o „pokus na lidech“)
- **Ohlašovací** povinnost, posouzení etickou komisí je odpovědností zadavatele

Terminologie SÚKL



KH = klinické hodnocení

PASS = post-authorization safety study

PAES = post-authorization efficacy study

Studie podle vztahu ke státním orgánům

 Studie **uložené** regulátorem

 Studie **z vlastní iniciativy** sponzora

Závazné stanovisko ČLK č. 1/2008

"Lékaři zapojení do klinických studií a **výzkumu sponzorovaného farmaceutickými firmami** musí striktně dodržovat **Helsinskou deklaraci** a Správnou klinickou praxi."

Helsinská deklarace (2013)

„Každá výzkumná studie zahrnující lidské subjekty musí být zaregistrována ve **veřejně přístupné databázi**, než do ní vstoupí první účastníci.“

Registr ENCePP – EU PAS Register

European Network of Centres for Pharmacoeconomics and Pharmacovigilance
European Union Post-Authorization Study

Záměry registru studií které se týkají používání léčiv v klinické praxi:

- Snížení publikačního zkreslení
- Zvýšení transparency
- Podpora výměny informací
- Usnadnění vědecké spolupráce
- Zabránění duplikace výzkumu

Zdroj: EU PAS Register Guide

GVP VIII – Post-authorization safety studies (PASS)

Good Pharmacovigilance Practice

„marketing authorisation holder should make study information (including for studies conducted outside the EU) available in the EU electronic register of post-authorization studies (EU PAS Register)“

Zdroj: GVP Module VIII

Registr SÚKL

 Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb., §13, odst. 3 (i):

Ústav v oblasti humánních léčiv dále vede registr neintervenčních poregistračních studií léčivých přípravků prováděných v České republice

<http://www.sukl.cz/modules/nps/search.php>

Informování SÚKL o neintervenční studii

- MAH informuje elektronicky pomocí webového formuláře (úvodní, editační, ukončovací)
- 60 dní před zahájením studie** (vyhláška č. 228/2008 Sb.)
- Pokud nejsou připomínky – údaje o studii zveřejněny; pokud jsou připomínky - kontakt se zodpovědnou osobou
- Přikládá se protokol a závěrečná zpráva (u non-PASS i způsob a výše úhrady nákladů zkoušejícího)

Zadávání neintervenčních studií do registru

 Úvodní formulář

 Editační formulář

 Ukončovací formulář

<http://www.sukl.cz/modules/nps/index.php>

Neintervenční výzkum léčivých přípravků v praxi

- 👁 Studie musí mít **vědecký záměr**, tj. zjišťovat **nové údaje** o léčivém přípravku pomocí vědecké metody (ať již s hypotézou nebo bez)
- 👁 Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb., § 93j (2)
„Držitel rozhodnutí o registraci nesmí zdravotnickým pracovníkům poskytovat za účast na studiích podle odstavce 1 [tj. **PASS**] finanční náhrady přesahující **náhrady jejich času a vzniklých výdajů.**“

Zjišťování údajů z jiných než vědeckých důvodů

 Odměna nesmí přesáhnout **1500 Kč ročně** dle UST-38

 Marketingová studie = marketing (?)

Poregistrační studie bezpečnosti

Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb., § 3a (1):

Poregistrační studií bezpečnosti u humánního léčivého přípravku se rozumí jakákoli studie, **týkající se registrovaného humánního léčivého přípravku** prováděná za účelem zjištění, popsání nebo kvantifikace bezpečnostního rizika, potvrzení bezpečnostního profilu tohoto léčivého přípravku nebo zjištění míry účinnosti opatření prováděných v rámci řízení rizik.

Hlášení nežádoucích reakcí na SÚKL

- Co se hlásí a jak popisuje **protokol** studie
- Je-li „**organized data collection system**“, pak jde o tzv. vyžádaná hlášení (solicited reports), musí být provedeno hodnocení **kauzality**
- Je-li „**primary data collection**“ (zdravotnický personál a spotřebitelé), hlásí se pomocí **ICSR**, závažné reakce do 15 kalendářních dnů a nezávažné reakce do 90 kalendářních dnů

PASS a RMP

Výchozím dokumentem pro PASS je **risk management plan (RMP)**, obsahuje **zdůvodnění** potřeby PASS

(RMP Part III - Pharmacovigilance plan – Additional PhV activities)

PASS a SmPC, příbalová informace

Držitel posoudí vliv PASS na registraci přípravku, a pokud je třeba, podá **změnu registrace** – do 12 měsíců spolu se závěrečnou zprávou ze studie

PASS a PSUR

Výsledky všech PASS (i negativní) musí být uvedeny v **PSUR** přípravku

[Část III-8 “Findings from non-interventional studies”) + příloha k PSUR je seznam neintervenčních studií v období PSUR (viz GVP Module VII)]

Vztah držitele a subdodavatelů

Definování povinností na základě **smlouvy** (soukromě-právní vztah) - co nejpřesnější definice činností, vztahů, termínů, dokumentů, publikace výsledků a jejich vlastnictví, vlastnictví databáze; včetně povinnosti o notifikaci regulačních orgánů

Za vše odpovídá držitel

Etika neintervenčního výzkumu

👁️ Řídí se především mezinárodními doporučeními

👁️ „Lidé mají právo vědět, že jejich zdravotní dokumentace nebo biologické vzorky mohou být použity při výzkumu“

International ethical guidelines for epidemiological studies (2009)

👁️ Zprostit povinnosti získávat individuální informovaný souhlas může pouze etická komise

International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects (2002)

International ethical guidelines for epidemiological studies (2009)

Vybrané zdroje

EU

- Direktiva 2001/83/EC
- Prováděcí nařízení Evropské komise č. 520/2012
- GVP Module VIII – Post-authorisation safety studies
- EMA Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional PASS
- EMA Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional PASS
- EU PAS Register Guide

ČR

- Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. (§31a, §32a, §59a, §93j, §93k)
- Vyhláška č. 228/2008 Sb. (§17, §17a)
- Pokyn SÚKL PHV-3
- Pokyn SÚKL UST-35
- Pokyn SÚKL UST-38
- Závazné stanovisko České lékařské komory č. 1/2008

Mezinárodní

- Helsinská deklarace (2013) – Tempus medicorum č. 1/2014, ročník 23
- Úmluva o lidských právech a biomedicíně (2002)
- International ethical guidelines for epidemiological studies (2009)
- ICH E2A – Clinical safety data management – Definitions and standards for expedited reporting
- ICH E2D – Post-approval safety data management - Definitions and standards for expedited reporting
- [ENCePP register](#)



Děkuji za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz