

PHV-3 verze 2-Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti humánních léčivých přípravků

Tento pokyn nahrazuje pokyn PHV-3 verze 1 s platností od 16. 9. 2008

Pokyn blíže vymezuje pojmy, upravuje podmínky provádění, poskytování informací a podkladů Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v oblasti neintervenčních poregistračních studií bezpečnosti (NPSB) humánních léčivých přípravků, které jsou zcela, nebo částečně zadávány farmaceutickým průmyslem či organizacemi a jedinci podporovanými farmaceutickým průmyslem.

Tento pokyn má přispět k odlišení NPSB od klinického hodnocení, jiných typů studií a marketingových aktivit držitelů rozhodnutí o registraci. Stanovuje také postup informování SÚKL o prováděných NPSB za účelem zefektivnění a posílení postupů farmakovigilance.

NPSB jsou jedním z nástrojů aktivní farmakovigilance pro získávání validních dat a jejich provádění je podstatným přínosem pro hodnocení bezpečnostního profilu léčivých přípravků v podmínkách běžné praxe.

Související předpisy:

- Zákon č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů
- Vyhláška č. 228 /2008 Sb., o registraci léčivých přípravků (dále jen vyhláška)
- Svazek 9A Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství (Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use)

Zmocnění:

§ 92 odstavec 12 zákona

§ 17 vyhlášky

Zkratky:

SPC Souhrn údajů o přípravku podle zákona o léčivech

Registr NPSB Registr neintervenčních poregistračních studií bezpečnosti podle tohoto pokynu

1. Vymezení pojmů

Poregistrační studie bezpečnosti (§ 3 odst. 7 zákona)

Poregistrační studií bezpečnosti se pro účely tohoto zákona rozumí farmakoepidemiologická studie nebo klinické hodnocení prováděné v souladu s rozhodnutím o registraci a za účelem identifikace nebo kvantifikace bezpečnostního rizika ve vztahu k registrovanému léčivému přípravku.

Výzkumný plán

Každá studie musí mít svůj výzkumný plán. Povinné náležitosti výzkumného plánu nejsou definovány, avšak jeho obsah a forma musí jednoznačným způsobem určovat způsob provedení studie. Sestavení plánu by mělo respektovat mezinárodní pravidla a standardy, jejichž příklady jsou uvedeny v kapitole 4 tohoto pokynu.

Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti

Jde o podskupinu poregistračních studií bezpečnosti, kterých se týká tento pokyn. „Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti“ je pojem vyhrazený pouze pro takovou studii, která splňuje **všechny** následující podmínky:

1. Cílem studie je identifikace nebo kvantifikace bezpečnostního rizika ve vztahu k registrovanému léčivému přípravku.
2. Ve studii se používají pouze registrované léčivé přípravky.
3. Podmínky používání léčivých přípravků ve studii jsou zcela v souladu s příslušnými současně platnými SPC. Případné změny SPC či jiná regulační opatření týkající se bezpečného používání přípravků se musí ihned zohlednit i v prováděných studiích.
4. Všechny léčivé přípravky užívané ve studii již musí být uvedeny na trh v České republice a být dostupné v obvyklé distribuční síti.
5. Léčivé přípravky jsou předepisovány a vydávány běžným způsobem, tj. předepsány lékařem a vydány na základě lékařského předpisu lékárníkem. V žádném případě nelze využít reklamní vzorky.
6. Léčivé přípravky nesmí být poskytovány zdarma či se slevou oproti jejich běžné dostupnosti na trhu. To se týká i výše doplatků pacientů v lékárně.
7. Výběr pacientů nesmí být nijak předem ovlivněn a musí být ponechán výhradně na rozhodnutí lékaře v rámci běžné praxe. Lékař musí v průběhu studie respektovat výzkumný plán a schválené SPC.

8. Odměna lékaři či zdravotnickému zařízení nesmí být motivující pro zařazení pacientů do studie, tj. může krýt maximálně administrativní a režijní náklady (včetně kompenzace pracovní doby zúčastněných pracovníků) spojené se sběrem dat a hlášením nežádoucích účinků. To se týká všech forem kompenzace, jak finančních tak jiných.
9. Pacient nepodstoupí žádné diagnostické či terapeutické výkony, které by byly motivovány pouze jeho zařazením do studie, a byly by tak provedeny „navíc“ oproti běžné lékařské a zdravotnické péči.
10. Všechny diagnostické a terapeutické výkony, které jsou prováděny na pacientech zařazených lékařem do studie, musí být hrazeny pouze běžným způsobem, tj. bez podpory organizátora studie. Výjimkou jsou situace, kdy diagnostické výkony doporučené v SPC nejsou v běžné praxi dostatečně prováděny a tyto výkony mají význam pro sledování bezpečnosti léčby.

Studie, které nesplňují všech 10 uvedených podmínek, nemohou být označeny jako „neintervenční peregistrační studie bezpečnosti“.

Ve studii, která je označena jako retrospektivní, se musí používat pouze údaje, které již byly zaznamenány na nosičích dat (včetně papíru) před prvním kontaktem organizátora dané studie či jeho zástupce s lékařem.

2. Způsob informování SÚKL

Rozsah informací a způsob informování SÚKL je u NPSB obdobný jako u ostatních neintervenčních peregistračních studií a je zakotven v UST–35. Stejně jako u jiných neintervenčních peregistračních studií se na NPSB vztahuje vyhláška, která ukládá držiteli rozhodnutí o registraci povinnost informovat elektronickou formou Ústav o záměru provést neintervenční peregistrační studii bezpečnosti s tím, že poskytne následující údaje:

- jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o fyzickou osobu, nebo obchodní firmu a sídlo držitele rozhodnutí o registraci, jde-li o právnickou osobu,
- identifikaci přípravku, který má být předmětem studie, kódem, který je přidělený přípravku Ústavem (§ 32 odst. 5 zákona),
- název studie,
- identifikační číslo studie, pod kterým jsou vedeny dokumenty držitele rozhodnutí o registraci vztahující se ke studii,
- účel, uspořádání, zaslepení, rozsah a cílové parametry studie,
- datum zahájení studie, předpokládané datum ukončení sběru dat, dokončení analýz a předání závěrečné zprávy.

Všechny relevantní výsledky NPSB (*tedy včetně negativních nálezů*) musí být uvedeny v Periodicky aktualizované zprávě o bezpečnosti přípravku (PSUR – kapitola Studie). V případě identifikace kvalitativně nebo kvantitativně nového rizika je držitel rozhodnutí o registraci povinen neprodleně oznámit tuto skutečnost SÚKL a přijmout příslušná opatření k minimalizaci rizika. Podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku sledovaného v NPSB se pro účely farmakovigilančního systému považují za spontánní hlášení.

Na www.sukl.cz v sekci Hlášení pro SÚKL jsou umístěny příslušné formuláře pro hlášení neintervenčních peregistračních studií a jejich ukončení. Po vyplnění formuláře oznamovatel, tj. oprávněná osoba držitele rozhodnutí o registraci nebo zmocněnec, odešle oznámení opatřené zaručeným elektronickým podpisem.

Formulář pro hlášení o zahájení neintervenčních peregistračních studií a postup vyplňování

Informace o léčivém přípravku

Kód SÚKL

Doplňte kód SÚKL ve tvaru 702 nebo 0000702.

Na základě zadaného kódu se do formuláře automaticky načtou další identifikační údaje o léčivém přípravku a držiteli rozhodnutí o registraci.

Je-li studie prováděna s více léčivými přípravky, formulář umožňuje přidání dalších kódů opakováním zadávací procedury.

Informace o studii

Typ studie - vyberte jednu z uvedených možností

Dále vyplňte **název studie, identifikační číslo studie, pod kterým jsou vedeny dokumenty držitele vztahující se ke studii, cíl studie a popis studie** (např. kvantitativní výzkum, dotazníková metoda (Face to Face nebo jiná), telefonický výzkum).

Termíny

Doplňte datum **zahájení studie, předpokládané datum uzavření sběru dat, předpokládané datum dokončení analýz a předpokládané datum předání závěrečné zprávy** ve formátu dd.mm.rrrr.

Po kompletním vyplnění formuláře, vložení elektronického podpisu oznamovatele a odeslání se Vámi vyplněné údaje zanesou do databáze SÚKL a vytvoří se nová stránka - "Potvrzení o přijetí údajů k neintervenci poregistrační studii". V potvrzení jsou uvedeny základní údaje týkající se Vašeho hlášení a dále je zde vygenerováno **identifikační číslo SÚKL**, které později použijete pro Hlášení ukončení studie. Pod tímto číslem bude Vaše studie vedena i v registru SÚKL.

Formulář pro hlášení o ukončení neintervenci poregistračních studií

Tento formulář je určen k oznámení ukončení studie, které je nutné provést do 150 dnů od data ukončení studie.

Identifikační číslo SÚKL

Zadejte **identifikační číslo SÚKL**, vygenerované při hlášení zahájení studie.

Po zadání identifikačního čísla se Vám vygenerují data vložená do systému při hlášení zahájení studie.

Datum

Doplňte **datum ukončení studie** a vložte **závěrečnou zprávu** ve formátu pdf, doc, xml.

Místo konání studie a úhrady nákladů

- zadejte **IČPP** (identifikační číslo pracovníka na pracovišti) **nebo IČP** (identifikační číslo zdravotnického pracoviště).
- zadejte **jméno a příjmení lékaře zodpovědného za průběh studie** ve zdravotnickém zařízení
- zadejte **způsob úhrady nákladů** zkoušejícího
- zadejte **výši úhrady nákladů** zkoušejícího

Tato pole vyplňujte pro jednotlivá zdravotnická zařízení nebo zkoušejícího. Pro opakování stiskněte tlačítko „Opakovat tuto sekci“.

3. Podklady ke kontrole

Držitel rozhodnutí o registraci by měl mít během celého období provádění studie a ještě nejméně po dobu stanovenou právními předpisy k dispozici následující jednoznačně identifikovatelné dokumenty:

- a) Dokumenty, které podrobně popisují uspořádání a způsob provedení studie, včetně organizace sběru dat a jejich vyhodnocení (výzkumný plán, projektovou dokumentaci apod.).
- b) Dokumenty nesoucí data získaná ze studie (např. dotazníky, hlášení nežádoucích účinků apod.).
- c) Dokumentace o provedené analýze dat, výsledky studie.
- d) Průběžné a závěrečné zprávy ze studie.
- e) Publikace a reklamní materiály, které se využívaly v průběhu studie a ty, které využívají závěrů studie.

V případě důvodného podezření na porušení podmínek provádění NPSB popsaných tímto pokynem mohou být vyžádány i následující podklady:

- f) Rozpočet studie s detailním rozpisem nákladů na jednotlivé části studie, zejména pak náhrady, dary a odměny zúčastněným.
- g) Smlouvy, které jednotlivé subjekty zúčastněné na provedení studie mezi sebou uzavřely. Pokud byly uzavřeny pouze ústní smlouvy, pak popis jejich obsahu s podpisem odpovědné osoby.

4. Doporučené zdroje dalších informací

Při přípravě a provádění NPSB doporučujeme dodržovat zásady správné epidemiologické praxe, vydávané mezinárodními společnostmi pro epidemiologii a farmakoepidemiologii. Tyto zásady lze nalézt na internetu, například:

- <http://www.dundee.ac.uk/iea/GoodPract.htm>

- <http://www.pharmacoepi.org>
- <http://www.cioms.ch>
- <http://www.epiresearch.org>