

Štúdia o bezpečnosti lieku po registrácii

A. Úvod

Tento dokument je určený držiteľom rozhodnutia o registrácii humánnych liekov, kvalifikovaným osobám pre farmakovigilanciu a všetkým, ktorí sa podieľajú na príprave a vykonávaní štúdií o bezpečnosti lieku po registrácii. Jeho cieľom je podanie informácie o legislatívnych požiadavkách a praktických otázkach podávania žiadosti a vykonávania týchto štúdií.

B. Legislatíva

Štúdia o bezpečnosti lieku po registrácii (postauthorisation safety study, ďalej len „PASS“) je **akákoľvek** štúdia týkajúca sa registrovaného lieku vypracovaná s cieľom identifikovať, opísať alebo kvantifikovať ohrozenie bezpečnosti, potvrdzujúca bezpečnostný profil lieku alebo merajúca účinnosť opatrení na riadenie rizík (Smernica č. 2001/83/EC - § 1 ods. 15).

Poregistračná štúdia môže byť považovaná za PASS, keď spĺňa niektorý z týchto cieľov (Guideline on GVP – modul VIII):

- Kvantifikácia potenciálnych alebo identifikovaných rizík, napr. charakterizovanie frekvencií výskytu, výpočet pomeru alebo rozdielu frekvencií výskytu v porovnaní s neexponovanou populáciou alebo populáciou vystavenou inému lieku alebo skupine liekov, výskum rizikových faktorov a modifikátorov účinku.
- Zistenie rizika lieku v populáciách pacientov, pre ktoré informácie o bezpečnosti alebo rizikách sú obmedzené alebo chýbajú, napr. tehotné, špecifické vekové skupiny, pacienti s poškodením obličiek alebo pečene.
- Poskytnutie dôkazu o neprítomnosti rizika.
- Posúdenie charakteristík používania lieku, ktoré dopĺňajú poznatky o bezpečnosti lieku (napr. indikácie, dávkovanie, súčasné užívanie viacerých liekov, chyby v podaní).
- Meranie efektívnosti aktivít na minimalizáciu rizík lieku.

Aby sa PASS mohla považovať za neinterventívnu klinickú štúdiu lieku, musí spĺňať tieto požiadavky Smernice č. 2001/20/ES: v štúdiu sa liek(y) predpisujú zvyčajným spôsobom v súlade s podmienkami povolenia uvedenia lieku na trh. Terapeutická stratégia uplatnená na pacienta nie je vopred stanovená v protokole štúdie, ale vychádza zo súčasnej praxe a predpísanie lieku je jasne oddelené od rozhodnutia zahrnúť pacienta do štúdie. U pacientov sa nevykonávajú žiadne dodatočné diagnostické alebo monitorovacie postupy, a pri analýze získaných údajov sa použijú epidemiologické metódy.

Vykonávanie, oznamovanie, schvaľovanie štúdie alebo jej zmeny, zasielanie záverečných správ a použitie výsledkov PASS sa riadi zákonom č. 362/2011 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach (ďalej len „zákon“). Aplikácia zákona vyžaduje právnickú rozvážnosť pri niektorých ustanoveniach:

1. Iná definícia PASS (§ 68 ods. 5 zákona), než je v Smernici 2001/83/EC (§ 1 ods. 15). Zákon považuje za PASS iba neintervenčné štúdie, smernica všetky (t.j. intervenčné aj neintervenčné) štúdie.
2. § 68f ods. 7 – 15 zákona, ktorý sa má aplikovať jedine v prípade uložených povinností (§ 68f ods. 16), ale vyžaduje aplikáciu aj pri štúdiách vzniknutých na podnet držiteľa (§ 68f ods. 7 písmeno b) o podávaní žiadostí na schválenie aj pre prípad štúdií, ktoré držiteľ pripravil aj mimo uložených povinností .
3. Zákon (ale ani Smernica 2001/83/EC) vôbec neupravuje PASS, ktoré nie sú iniciované, riadené lebo financované držiteľom rozhodnutia o registrácii lieku. Pri čiastočnom financovaní štúdie držiteľom musí zaručovať dodržiavanie požiadaviek Správnej farmakovigilačnej praxe (Guideline on GVP – modul VIII).

V prípade, ak PASS nespĺňa požiadavky na neintervenčné klinické štúdie (§ 45 zákona), je potrebné postupovať ako pri klinickom skúšaní lieku podľa § 29- 44 zákona. Príkladom sú štúdie so síce zaregistrovaným liekom, ale zatiaľ nedostupným na trhu, zaslepenie, použitie dodatočných vyšetrovacích postupov a pod. Za intervenciu sa nepovažuje interview, vyplnenie dotazníka a odber vzorky krvi (Guideline on GVP – modul VIII).

Ak PASS spĺňa požiadavky na neintervenčné klinické skúšanie podľa § 45 zákona a iniciuje, riadi alebo financuje ju držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku na základe uložených povinností kompetentného úradu, postupuje sa podľa § 68f ods. 1- 15 zákona. Ak takéto štúdie iniciuje, riadi alebo financuje držiteľ vlastného popudu (vrátane štúdií uvedených v pláne minimalizácie rizík), postupuje sa podľa § 68f ods. 1- 14 zákona. Neaplikuje sa na ne § 45 zákona.

Pri ostatných neintervenčných štúdiách nemajúcich charakter PASS týkajúcich sa registrovaného lieku alebo registrovaných liekov sa postupuje podľa § 45 zákona.

Pre určenie, či sa jedná o neintervenčnú štúdiu alebo PASS je rozhodujúce, či sa jedná o účasť farmaceutickej firmy pri jej príprave, vedení, vyhodnocovaní výsledkov a financovaní. Pomôcka na určenie typu štúdie je v prílohe 1.

PASS sa nesmie vykonávať, ak cieľom vykonania takejto štúdie je podpora používania humánneho lieku (§ 68f ods.2 zákona).

Za účasť na štúdiu o bezpečnosti humánneho lieku po registrácii patrí zdravotníckemu pracovníkovi len náhrada za čas a vzniknuté náklady spojené s vykonaním štúdie o bezpečnosti lieku po registrácii. (§ 68f ods. 3 zákona).

Pri vykonávaní PASS štúdií je potrebné dodržiavať súčasne aj tieto zákonné ustanovenia:

- požiadavky pre biomedicínsky výskum stanovené v § 26 – 34 zákona č. 576/2004 Z.z. o zdravotnej starostlivosti. Týka sa to etických podmienok výskumu, informovania pacientov, súhlasu s použitím zdravotných údajov.
- požiadavky zákona č. 428/2002 Z. z. o ochrane osobných údajov, napr. v oblasti registrácie databánk obsahujúcich osobné údaje a poskytovania osobných údajov do zahraničia.
- Zákon č. 145/1995 Z.z. o správnych poplatkoch

C. PASS vykonávaná okrem Slovenska aj v iných štátoch EHP

V takomto prípade sa žiadosť posiela na Výboru pre hodnotenie rizík liekov (ďalej len „PRAC“), bez ohľadu na to, či sa štúdia bude vykonávať na základe uložených povinností (vrátane povinností uložených ŠÚKL-om pri schvaľovaní lieku decentralizovanou procedúrou) alebo z rozhodnutia zadávateľa.

PRAC-om schválený protokol štúdie je potrebné zaslať na ŠÚKL. V sprievodnom liste je potrebné uviesť meno národného koordinátora štúdie a zdroje údajov.

Po zaslaní protokolu na ŠÚKL a jej zaevidovaní v registri PASS na portáli EMA (prechodne pokiaľ bude vybudovaný na databanky štúdií ENCePP) je možné začať so zberom údajov.

Na ŠÚKL sa posiela tiež každá schválená zmena protokolu.

Podrobnosti o predkladaní dokumentov na PRAC a do registra PASS na portáli EMA uvádza Príloha k modulu VIII GVP a dokument „Prechodné opatrenia súvisiace s implementáciou novej legislatívy vo farmakovigilancii – otázky a odpovede“.

D. PASS vykonávaná výhradne na Slovensku

V prípade, že zadávateľ chce vykonať PASS s národne registrovaným liekom výhradne na Slovensku, na základe povinností uložených ŠÚKL alebo z vlastného popudu, je potrebné poslať žiadosť na ŠÚKL. Na posúdenie žiadosti má ŠÚKL stanovenú lehotu 60 dní. ŠÚKL tiež schvaľuje každú žiadosť o zmenu. Správny poplatok je rovnaký ako pre iné klinické skúšanie liekov.

Žiadosť o schválenie má obsahovať:

- Sprievodný list
- Protokol splňujúci požiadavky stanovené pre PASS (Guideline on GVP – modul VIII)
- ENCePP check list podpísaný hlavným skúšajúcim
- Stanovisko etickej komisie
- Informácie pre pacienta/informovaný súhlas pacienta s použitím osobných údajov
- Údaj o veľkosti náhrady za čas a vzniknuté náklady pre zdravotníckeho pracovníka/pracovníkov.
- Potvrdenie o zaplatení správneho poplatku.

Správny poplatok za vydanie rozhodnutia o povolení klinického skúšania humánneho lieku (položka 152 zákona o správnych poplatkoch) je: 331,50 €.

Platí sa presná suma, pričom je potrebné zobrať do úvahy prípadné ďalšie poplatky, ktoré si určujú banky alebo pošta. Správny poplatok treba zaplatiť na účet štátnej pokladnice Slovenskej republiky v eurách.

Pre domáci styk:

Číslo účtu : **7000133673/8180**

Banka: **Štátna pokladnica, Radlinského 32, 810 05 Bratislava**

Pre zahraničný styk:

IBAN: SK348180000007000133673

SWIFT (BIC): SUBASKBX

Banka: Všeobecná úverová banka, a.s., Mlynské Nivy 1, 829 90 Bratislava, Slovensko

Ako variabilný symbol sa uvádza kód štúdie.

Aj tieto štúdie je potrebné zaregistrovať v registri PASS štúdií na EMA, resp. do jeho vybudovania do registra štúdií ENCePP.

Po skončení zberu údajov je potrebné zaslať záverečnú správu do 12 mesiacov na ŠÚKL v elektronickej forme, ktorú ŠÚKL zverejní na svojej webovej stránke. Záverečná správa má spĺňať požiadavky pre PASS (Guideline on GVP – modul VIII, Vykonávacie nariadenie Európskej komisie č. 520/2012).

E. Použité skratky

EC – European Commission - Európska komisia

EHP (EEA) – European Economic Area – Európsky hospodársky priestor (EHP)

EMA – European Medicines Agency – Európska lieková agentúra

ENCePP -European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance – Európska sieť centier farmakoepidemiológie a farmakovigilancie

EU – European Union – Európska únia

PASS – Post-authorisation Safety Studies – štúdia bezpečnosti po registrácii lieku

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Výbor pre hodnotenie rizík humánných liekov

ŠÚKL – Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Z.z. – zberka zákonov

F. Referencie k štúdiám o bezpečnosti liekov po registrácii

1. Zákon č. 362/2011 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach v znení zákona 244/2012 Z.z. (§ 60 ods. 5, § 68f, § 53 ods. 10, 11, § 45)
<http://www.zakon.sk/Main/Download.aspx?fn=\ZzSR\SK\01\2012c062z244.pdf>
2. Smernica č. 2010/84/EU, ktorou sa upravuje Smernica č. 2001/83/EK (čl. 1 ods. 15, čl. 107m-107p, čl. 21a, čl. 22a)
anglické znenie nájdete tu: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf
slovenské znenie nájdete tu: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_sk.pdf
3. Smernica Európskeho parlamentu a rady č. 2001/83/EC v znení Smernice 2010/84/EC (čl. 1 ods. 15, čl. 107m-107p, čl. 21a, čl. 22a)
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_sk.pdf
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf

4. Nariadenie (EU) č. 1235/2010, ktorým sa upravuje Nariadenie (EK) č. 726/2004
anglické znenie nájdete tu: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf
slovenské znenie nájdete tu: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_sk.pdf
5. Vykonávacie nariadenie Európskej komisie č. 520/2012 (Kapitola VIII, Príloha 3).
anglické znenie nájdete tu: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>
slovenské znenie nájdete tu: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:SK:PDF>
6. Guideline on GVP – modul VIII (Rev. 1) a Annex to GVP module VIII
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf
7. Zákon č. 526/2004 Z.z. o zdravotnej starostlivosti (§ 26 – 34)
8. Zákon č. 428/2002 Z. z. o ochrane osobných údajov
9. Zákon č. 145/1995 Z.z. o správnych poplatkoch
10. Prechodné opatrenia súvisiace s implementáciou novej legislatívy vo farmakovigilancii – otázky a odpovede.
Anglická verzia na [stránke EMA](#)
Slovenská verzia na stránke ŠÚKL
http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov/pokyny/prechodne-opatrenia-suvisiace-s-implementaciou-novej-legislativy-vo-farmakovigilancii-otazky-a-odpovede?page_id=3044
11. ENCePP - Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 1)
http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPGuideofMethStandardsinPE_2.pdf
12. ENCePP – Checklist for Study protocols (revision 1)
http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ChecklistofmethodologicalstandardsforENCePPStudies.doc
13. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices of the International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE GPP).
http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm
14. Helsinská Deklarácia Svetovej Lekárskej Asociácie: Etické princípy medicínskeho výskumu zahrňujúceho ľudské subjekty
http://www.sukl.sk/buxus/docs/Klinicke_skusanie_liekov/Pokyny/Helsinska_deklaracia_2008_EN_SK.pdf

Príloha 1. Pomôcka na určenie typu štúdie

Skúma sa liek?	Je liek registrovaný na Slovensku?	Presahuje intervencia bežnú prax?	Je štúdia podmienkou registrácie?	Bude sa robiť iba na Slovensku?
áno → registrovaný alebo neregistrovaný liek	áno → schválená indikácia, dávka, cieľová skupina	nie → dotazník, odber krvi	áno → nie, ale firma iniciuje alebo financuje →	áno → žiadosť na ŠÚKL
nie ↓ iný produkt, iný cieľ	nie ↓	áno ↓ zaslepenie	nie ↓	nie → žiadosť na PRAC
<p>1. Zdravotnícka pomôcka - § 111 zákon č 362/2011 Z.z.</p> <p>2. RTG a žiarenie - Nariadenie vlády č. 340/2006 Z. z.</p> <p>3. Biomedicínsky výskum - Zákon o zdravotnej starostlivosti č. 576/2004 Z. z.</p> <p>4. marketingová štúdia</p>	Klinické skúšanie liečiv - § 29 – 44 zákon č. 362/2011 Z.z.	Klinické skúšanie liečiv - § 29 – 44 zákon č. 362/2011 Z.z.	<p>Neintervenčná klinická štúdia lieku § 45 zákon č. 362/2011 Z.z.</p> <p><i>Poznámka: môže byť iba nekomerčná (akademická) lebo ak iniciuje a financuje farmaceutická firma, je to buď klinické skúšanie, štúdia bezpečnosti po registrácii, štúdia účinnosti po registrácii alebo marketingová štúdia.</i></p>	<p>1.Štúdia bezpečnosti po registrácii § 68f zákon č. 362/2011 Z.z.</p> <p>2.Štúdia účinnosti po registrácii § 53 ods. 5g zákon č. 362/2011 Z.z.</p> <p><i>Poznámka: Iba ak iniciovaná alebo financovaná farmaceutickou firmou</i></p>

<p>Biomedicínsky výskum zahŕňa každú výskumnú činnosť v oblasti biológie, medicíny, farmácie, ošetrovateľstva, pôrodnej asistencie a psychológie, ktorá môže ovplyvniť fyzické alebo psychické zdravie človeka, ktorý sa zúčastňuje na tomto výskume (ďalej len účastník výskumu).</p>	<p>Klinické skúšanie je každý výskum na človeku, ktorým sa určujú alebo potvrdzujú klinické účinky, farmakologické účinky alebo iné farmakodynamické účinky, ktorým sa preukazuje akýkoľvek žiaduci alebo nežiaduci účinok a ktorým sa zisťuje absorpcia, distribúcia, metabolizmus a vylučovanie jedného skúšaného humánneho produktu alebo viacerých skúšaných humánnych produktov alebo skúšaných humánnych liekov s cieľom zistiť ich neškodnosť a účinnosť; klinickým skúšaním sa hodnotí aj biologická dostupnosť a biologická rovnocennosť skúšaného humánneho produktu alebo skúšaného humánneho lieku.</p>	<p>Neintervenčná klinická štúdia je sledovanie a vyhodnotenie terapeutického používania registrovaného humánneho lieku pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti. Za neintervenčnú klinickú štúdiu sa nepovažuje štúdia o bezpečnosti humánneho lieku po registrácii. Pri neintervenčnej klinickej štúdii sa</p> <ol style="list-style-type: none"> humánny liek predpisuje v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktorý bol schválený pri jeho registrácii; tým nie sú dotknuté ustanovenia osobitného predpisu o úhradách z verejného poistenia, neurčuje vopred zaradenie pacienta do danej terapeutической praxe protokolom, musí rozhodnutie predpísať humánny liek odlišiť od rozhodnutia zaradiť pacienta do neintervenčnej klinickej štúdie, nemôže použiť doplňujúci diagnostický postup a monitorovací postup na pacientovi, používajú na analyzovanie získaných údajov epidemiologické metódy, určí osoba poverená vykonaním neintervenčnej klinickej štúdie, ktorá zodpovedá za jej odborné vykonávanie ("odborný garant"); 	<p>Štúdia o bezpečnosti humánneho lieku po registrácii je neintervenčná štúdia týkajúca sa registrovaného humánneho lieku vypracovaná s cieľom identifikovať, opísať alebo kvantifikovať ohrozenie bezpečnosti pacienta, potvrdiť bezpečnostný profil humánneho lieku alebo merať účinnosť opatrení na riadenie rizík.</p>
--	---	---	--

		<i>Poznámka: Nesmie uplynúť viac ako dva roky od registrácie lieku s účinnou látkou..</i>	
--	--	---	--