

# Sledování nežádoucích účinků a ochrana pacienta

Petra Strejčková, ACRO-CZ

# Cíl klinického hodnocení

- **hlavním úkolem klinického hodnocení je ověřit účinnost, bezpečnost a snášenlivost studijního léčiva a definovat nežádoucí účinky, které se při jeho užívání objevují**

= zhodnotit RISK-BENEFIT RATIO (poměr rizik a přínosů)

# Rizika a přínosy zkoušeného léčiva

- léčba v rámci klinického hodnocení může, ale nemusí pacientovi přinést přímý prospěch
- jedním z hlavních cílů klinického hodnocení je získat objektivní data pro zhodnocení poměru rizik a přínosů
- zkoušený přípravek může být uveden na trh nebo dále testován, pokud přínosy léčivého přípravku převyšují jeho rizika/nežádoucí účinky plynoucí z jeho podávání
- užívání jakéhokoli léčivého přípravku s sebou může nést výskyt nežádoucích účinků

# Ochrana pacienta v klinickém hodnocení

- **bezpečnost a ochrana pacienta** v klinickém hodnocení je vždy na prvním místě
- pacient vstupuje do klinického hodnocení na **základě podpisu informovaného souhlasu**, kterému předchází pročetení souhlasu pacientem a diskuze s pověřeným studijním lékařem tak, aby byly uspokojivě zodpovězeny všechny pacientovy otázky
- součástí informovaného souhlasu je i **výčet doposud zjištěných nežádoucích účinků zkoušeného léčiva**, se kterými je pacient seznámen před účastí v klinickém hodnocení
- pokud se během klinického hodnocení objeví **nové závažné nežádoucí účinky, pacient je o nich informován**. Pokud se objeví nová nepředpokládaná rizika pro pacienta, jsou neprodleně přijata adekvátní opatření (přerušení podávání léčiva, změna dávkování, ukončení účasti ve studii nebo jiné opatření...)
- pacient musí být **vždy o všech nových skutečnostech a změnách** adekvátně a včas **informován**, aby měl možnost zvážit své setrvání ve studii

# Ochrana pacienta v klinickém hodnocení

- všechna klinická hodnocení musí být v České republice schválena Státním ústavem pro kontrolu léčiv (**SÚKL**) a minimálně jednou **etickou komisí**
- obě tyto authority mají dohled nad klinickým hodnocením po celou dobu jeho trvání a zadavatel je povinen jim hlásit všechny nové skutečnosti

# Nežádoucí příhody

**Nežádoucí příhodou léčivého přípravku se rozumí jakákoli odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená.**

## **Závažné nežádoucí příhody = serious adverse events**

- nežádoucí příhody, které mají za následek smrt, ohrozí život pacienta, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení již probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví či omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků

## **Neočekávané nežádoucí příhody = unexpected adverse events**

- nežádoucí příhody, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován (klinické hodnocení neregistrovaných léčiv) nebo jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku

# Princip hlášení nežádoucích příhod

- v rámci KH je potřeba hlásit jakékoliv **podezření** na závažnou nebo neočekávanou nežádoucí příhodu léčivého přípravku
- kromě nežádoucích příhod je nutné hlásit také **podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt, neúčinnost léku, chyby v přípravě či podání přípravku** (zvláště pokud jsou spojeny s nežádoucím účinkem), **zneužití, nesprávné použití nebo předávkování zkoušeným léčivem**

# Princip hlášení nežádoucích příhod

- hlásit je potřeba i **podezření na nežádoucí příhodu**, protože rozhodnout, zda existuje kauzální vztah mezi nežádoucím účinkem a podáním léčivého přípravku, je v mnoha případech velmi obtížné (s ohledem na souběžné užívané léky, průběh onemocnění, současně probíhající onemocnění atd.)
- je tedy potřeba hlásit i **příhody, které na první pohled s užíváním zkoušeného léčiva nesouvisí**. Je však možné, že se se stejnou reakcí setkali i jiní zdravotničtí pracovníci nebo pacienti a tato reakce je nahlášena vícekrát (což může potvrzovat souvislost s léčbou)
- **kumulací podobných podezření může vzniknout bezpečnostní/farmakovigilanční signál**. Pokud další ověření takového signálu ukáže, že byl objeven možný nový nežádoucí účinek léčivého přípravku nebo že známý nežádoucí účinek je závažnější či častější, než se doposud myslelo, jsou **aktualizovány bezpečnostní informace o léčivu** a v případě potřeby provedena nezbytná opatření
- v případě, že by se jednalo o významné riziko pro pacienty, začne se taková situace neprodleně řešit. Jsou zajištěny mechanismy pro okamžitá informování studijních lékařů a pacientů a jsou doporučena/nařízena potřebná opatření (nová kontrolní vyšetření u pacientů, pozastavení nebo ukončení podávání testovaného léčiva apod.)



# Kdo hlásí nežádoucí příhody?

- **za hlášení nežádoucích příhod je zodpovědný celý studijní tým** (lékaři, sestry, koordinátoři, lékárníci atd.). Každý člen týmu je povinen takovou informaci nahlásit studijnímu lékaři, který celou příhodu vyhodnotí (závažnost nežádoucí příhody a možnou souvislost se zkoušeným léčivem)
- nežádoucí příhoda musí být **nahlášena požadovaným způsobem** zadavateli studie a příslušným regulačním autoritám **v požadovaném časovém rámci**
- pro hlášení **závažných** nežádoucích příhod je stanovena lhůta **24 hodin** od chvíle, kdy se o takovém účinku studijní tým dozví

# Vyhodnocení bezpečnosti testovaného léčiva

- zhodnocení bezpečnosti testovaného léčiva je jedním ze **základních cílů** klinického hodnocení
- hlášení všech nežádoucích účinků je **anonymní** (osobní informace pacientů a zdravotnického zařízení jsou anonymizovány)
- všechny nahlášené nežádoucí účinky jsou nezávislými odborníky přezkoumány, shromažďovány a jsou podrobovány analýzám tak, aby došlo ke správnému **vyhodnocení** a **zachycení opakujících se příhod**

# Bezpečnost před i po registraci

- před uvedením nového léčivého přípravku na trh pocházejí všechny dostupné informace o bezpečnosti a účinnosti pouze z klinických hodnocení
- v době udělení registrace je testovanému léčivému přípravku vystaven relativně nízký počet pacientů po omezenou dobu klinického hodnocení. Proto je velmi důležité **sledovat bezpečnost léčivých přípravků i po jejich uvedení na trh**, kdy je léčivo podáváno většímu množství pacientů - tímto se i nadále zabývá **farmakovigilance**

# Farmakovigilance

## Farmakovigilance po registraci zahrnuje:

- sledování užívání léčivých přípravků v každodenní klinické praxi, aby bylo možné rozpoznat dříve neidentifikované nežádoucí účinky nebo změnu charakteru nežádoucích účinků
- zhodnocení poměru rizik a přínosů léčivých přípravků (slouží k posouzení ev. potřeby změny nezbytné pro bezpečnější používání léčivých přípravků)
- poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům pro zlepšení bezpečného a efektivního používání léčivých přípravků

## Kdo hlásí nežádoucí účinky po uvedení léčiva na trh:

- **zdravotníci** (povinnost plyne ze zákona) – hlásí na SÚKL nebo vlastníkovu registraci
- **pacienti** – rovnou na SÚKL nebo svému ošetřujícímu lékaři
- **farmaceutická firma**, která vlastní registrované léčivo

# Pojištění klinického hodnocení

- v legislativě je upraveno, že **každé klinické hodnocení musí být pojištěno**
- požadavek na uzavření pojištění je ustanoven v Zákoně o léčivech č. 378/2007 sb. a v Zákoně o zdravotnických prostředcích č. 268/2014 sb.
- hradí jej sponzor (zadavatel) studie

# Pojištění klinického hodnocení

- při provádění klinických hodnocení jsou pacienti vystaveni některým rizikům, jak v souvislosti s případnými vedlejšími účinky přípravků, tak kvůli eventuálnímu pochybení lékařů
- zákon vyžaduje, aby byli **pacienti pojištěni pro všechna rizika**, která jim při klinických hodnoceních či klinických zkouškách hrozí. Pojištěny musí být **veškeré škody**, které mohou pacientům vzniknout v souvislosti s jejich účastí v klinickém hodnocení. Tedy, jak **škody na zdraví, tak i z toho vyplývající škody na majetku, ušlý zisk, či případně škody vzniklé přímým pozůstalým**, pokud by došlo k úmrtí pacienta, který se klinického hodnocení účastnil
- **pojištění musí být rovněž zadavatelé a zkoušející lékaři** pro případ jejich odpovědnosti za újmu, která by pacientům mohla vzniknout