

ICH E6

Směrnice správné klinické praxe vydané 1.5.1996 Mezinárodní konferencí pro harmonizaci

ICH

International conference on harmonization =

Mezinárodní konference pro harmonizaci (EU, USA, Japonsko)

CRO

Contract Research Organisation = smluvní výzkumná organizace

Zadavatel může přenést některé nebo všechny své povinnosti či funkce, vztahující se ke klinickému hodnocení, nebo jejich část na smluvní výzkumnou organizaci. Konečná odpovědnost za kvalitu a ucelenost údajů získaných z klinického hodnocení zůstává vždy na zadavateli. Smluvní výzkumná organizace by měla mít zaveden systém zabezpečování a kontroly jakosti

Souhrn údajů o přípravku - SPC

Summary of Product's Characteristics

Souhrn údajů o přípravku u přípravků registrovaných v ČR a použitých v souladu s rozhodnutím o registraci

Investigator's Brochure (IB)

Soubor informací pro zkoušejícího

Case Report Form - CRF

Formulář pro individuální záznamy subjektů hodnocení.

Formuláře, do kterých jsou zaznamenávány zdravotnické údaje a které jsou následně odesílány zadavateli.

Adverse Event - AE

Nežádoucí příhoda

Nežádoucí příhodou se rozumí jakákoli nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt klinického hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem.

Pojem "nežádoucí příhoda" souhrnně označuje veškeré situace, kdy dojde k nepříznivé změně zdravotního stavu. Používá se jen do té doby, dokud nelze vyslovit alespoň podezření na to, že danou nepříznivou změnu zdravotního stavu mohlo způsobit podání konkrétního léčivého přípravku či přípravků (včetně placebo). Protože takové podezření nelze vyslovit zejména v podmínkách zaslepeného klinického hodnocení (zkoušející neví, co pacient užívá), používá se pojem nežádoucí příhoda zdaleka nejčastěji právě v klinickém hodnocení.

Adverse Drug Reaction - ADR

Nežádoucí účinek léčivého přípravku

Nežádoucím účinkem léčivého přípravku se rozumí nepříznivá a nezamýšlená odezva na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě či jinému ovlivnění fyziologických funkcí; v případě klinického hodnocení léčivých přípravků jde o nepříznivou a nezamýšlenou odezvu po podání jakékoli dávky. Nežádoucí účinek je pojem, který implikuje jistou míru kauzality.

V klinickém hodnocení jde o nežádoucí příhodu, u které je možno vyslovit podezření na kauzální vztah k určitému léčivému přípravku či více přípravkům, jichž bylo ve studii použito. V zaslepeném klinickém hodnocení lze použít pojem nežádoucí účinek až po odslepení případu

Serious Adverse Event - SAE

Závažná nežádoucí příhoda

Závažnou nežádoucí příhodou se rozumí taková nežádoucí příhoda, která má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví či vznik pracovní neschopnosti, nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků, a to bez ohledu na použitou dávku léčivého přípravku

Serious Adverse Drug Reaction - SADR

Závažný nežádoucí účinek

Závažným nežádoucím účinkem se rozumí takový nežádoucí účinek, který má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví či vznik pracovní neschopnosti, nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků.

Závažný nežádoucí účinek je definován výčtem svých důsledků či projevů, které se explicitně považují za závažné.

V případě, že nežádoucí účinek vede ke vzniku pracovní neschopnosti, či k jinému významnému omezení běžných denních aktivit jedince, je považován za závažný. Pracovní neschopnost se řadí do skupiny “significant incapacity or disability” – v příloženém překladu CIOMS formuláře jde o “závažné omezení aktivity”. Pokud však není pracovní neschopnost posouzena jako související s hodnoceným léčivým přípravkem, nejde o nežádoucí účinek tohoto přípravku vůbec.

Unexpected Adverse Drug Reaction - UADR

Neočekávaný nežádoucí účinek léčivého přípravku

Neočekávaným nežádoucím účinkem léčivého přípravku se rozumí takový nežádoucí účinek, jehož povaha nebo závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován.

Neočekávanost je vymezena zejména rozporem s údaji v IB, protokolu nebo SPC. K jejímu stanovení proto nestačí pouhý fakt, že uvedený nežádoucí účinek je nebo není uveden v IB,

protokolu nebo SPC. Jde o hodnocení rozporu s informací uvedenou v IB, protokolu nebo SPC, a to v povaze, závažnosti, četnosti výskytu (vzácný versus častý), či důsledku.

Příklad: Pokud sekce 4.8 SPC obsahuje pojem “mírné alergické reakce”, lze anafylaktický šok s následkem smrti označit za závažný a neočekávaný nežádoucí účinek. Povaha reakce je sice alergická, avšak závažnost a důsledek je v rozporu s tím, co uvádí SPC.

Očekávanost či neočekávanost lze stanovit pouze u nežádoucího účinku. U nežádoucí příhody není určen podezřelý přípravek, proto ani nelze zjistit, dle jaké informace stanovit neočekávanost.

Unexpected Serious Adverse Reactions

Závažný neočekávaný nežádoucí účinek – musí splňovat definici závažného a současně neočekávaného nežádoucího účinku.

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction - SUSAR

Podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek

Annual safety report

roční zprávu o bezpečnosti

Line listing

Přehled – seznam - nežádoucích příhod, kde je jedna příhoda uvedena na jednom řádku.

Randomizovaná studie

V oblasti klinického hodnocení je randomizace chápána jako proces náhodného přidělení subjektu hodnocení do terapeutické skupiny. Jediný správný způsob je takový, kdy je pacientovi, který se stává subjektem klinického hodnocení, přiděleno číslo nebo kód a poté je mu aplikována nebo přidělena léčba, která je určena pro tento kód a kterou lze zjistit až po přidělení kódu konkrétnímu subjektu hodnocení. Jakýkoliv jiný způsob, např. přidělení do léčebné skupiny podle data narození, principu sudých a lichých čísel, není přípustný a všechny takové metody jsou statisticky napadnutelné.

Dvojitě slepá studie

Dvojitě slepá studie je taková, ve které subjekt hodnocení ani zkoušející nevědí, jakou léčbu subjekt dostává. Pokud tato informace není známa pouze subjektu hodnocení, jde o jednoduše slepou studii. Tyto informace nejsou dostupné ani monitorovi, ani data operátorovi, jsou dosažitelné pouze na dvou místech: na straně zadavatele, který má zapečetěný centrální kód uložený bezpečně, ale dostupně, a u zkoušejícího v místě hodnocení, kde jsou uloženy zapečetěné kódy vždy zvlášť pro každý subjekt. Tyto kódy lze odslepit jen ve zvláštním případě a za podmínek přesně popsaných protokolem studie.

Dvojitě matoucí (double-dummy) studie

Pokud je srovnávána léčba dvěma účinnými látkami, které nevypadají identicky (například jde o kapsle a tablety), používá se v rámci klinického hodnocení technika dvojitě matoucího zaslepení. Pacient užívá obě lékové formy, ale jen jedna obsahuje účinnou látku a druhá se maskuje placebem. Placebo v tomto případě není neléčbou, ale maketou. Vyrobit se totiž „přípravek“, který vypadá naprosto identicky jako účinné léčivo, jde ale o placebo, které se užívá společně s druhým účinným léčivem.

Kohortní studie

Některým studiím se na základě jejich významné velikosti říká „kohortní“. Tyto studie patří obvykle mezi tzv. postmarketingová sledování (PMS = post-marketing surveillance). Jde o anonymní sběr dat pacientů, kteří jsou léčeni sledovaným léčivem v podmínkách běžné lékařské praxe, tedy bez diktujiících či omezujících podmínek, které mají klinické studie stanoveny ve svých protokolech. Pro PMS tedy nejsou vyžadovány všechny náležitosti jako pro řádnou klinickou studii. V rámci PMS, která nemá intervenční (neboli pacientovi diktujiící) charakter, se v desítkách center sbírají data od velmi rozsáhlých skupin pacientů. PMS nepotřebuje schválení státních úřadů, dokonce ani informovaný souhlas pacientů.

Paralelně uspořádaná studie

Studie, ve které je zařazeno několik léčebných skupin a subjekt hodnocení je zařazen do jedné z nich a dostává po celou dobu průběhu studie jednu léčbu.

Zkřížené uspořádání studie (cross-over studie)

Každý subjekt zařazený do takové studie absolvuje postupně léčbu ve všech léčebných skupinách, mezi nimiž je zařazeno období během kterého vymizí účinek léčby předcházející.

Multicentrická studie

Je prováděna podle jednotného protokolu ve více centrech (klinických pracovištích), tedy více než jedním zkoušejícím.

Fáze I klinického hodnocení léčiva

první podání látky lidským subjektům,

- * nemají terapeutický cíl,
- * obvykle se týkají humánní farmakologie,
- * subjekty jsou dobrovolníci nebo pacienti,
- * různé uspořádání: otevřené, srovnávací, zaslepené, randomizované, paralelní, zkřížené,
- * obvykle krátkodobé,
- * malý počet zařazených subjektů, flexibilita protokolu.

Cíle:

- * tolerance (dávkovací rozmezí, typ nežádoucích účinků),
- * farmakodynamika (vztah dávka/odpověď),
- * farmakokinetika (absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece, clearance, možná akumulace, biologický poločas, biologická dostupnost)

Fáze II klinického hodnocení léčiva

- * první/průzkumové léčebné podání léčiva,
- * bvykle krátkodobé,
- * malý počet subjektů,
- * různé uspořádání,
- * úzká kritéria/homogenní soubor,
- * pečlivá monitorace.

Cíle:

- * dávka/dávky a dávkovací režim pro III. fázi, odpověď na dávku,
- * cílová populace, dávkování při souběžné léčbě.

Fáze III klinického hodnocení léčiva

- * studie potvrzující účinnost/bezpečnost léčiva na populaci podobné populaci cílové,
- * velká velikost vzorku,
- * populace studie blíží se cílové populaci,
- * multicentrické,
- * různé uspořádání, ale obvykle srovnávací s placebem nebo aktivním konkurenčním léčivem, dvojité slepé,
- * paralelní.

Cíle:

- * adekvátní základ pro registraci (potvrdit účinek na široké populaci, v různých stádiích onemocnění, stanovit profil bezpečnosti),
- * doplnit všechny informace pro oficiální instrukci pro použití.

Fáze IV klinického hodnocení léčiva

- * hodnocení léčiva v podmínkách běžné lékařské praxe,
- * po registraci léčivého přípravku ve schválené indikaci,
- * takové studie, které nebyly nutné pro registraci, ale jsou důležité pro optimalizaci použití,
- * jakékoli uspořádání, ale musí mít validní vědecký cíl,
- * často otevřené,
- * minimum „omezujících“ vstupních kritérií,
- * krátký protokol, krátké záznamové listy,
- * zkoušející jsou prakticky orientovaní

Cíle

- *srovnání s jinými léčivy,
- *lékové/potravinové interakce,
- *„cost/benefit“,
- *použití v kombinaci s jinými léčivy,*
- *profil bezpečnosti,
- *kvalita života,
- *otázky vzniklé během fáze I až III.