

Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti – praktický návod

Mgr. Veronika Deščíková
Oddělení farmakovigilance

Úvod aneb dnešní informace

Co dělat když:

-  chci provádět PASS (voluntary - dobrovolně)
-  musím provádět PASS (podmínka registrace)

SÚKL registr a EU PAS

dokumentace ke studiím: protokoly, zprávy o pokroku, závěrečné zprávy

RMP, PSUR

Legislativní základ

-  GVP Module VIII
-  Směrnice (Dir.) 2010/84/EC – Chapter 4
-  Novela ZoL č.387/2007 Sb. (podmínky §31a, §32a; studie se řídí §93j, §93k)
-  Vyhláška č.228/2008 Sb. (novela se připravuje)
-  PHV-3 verze 3

Co dělat když: CHCI provést PASS (voluntary PASS) v ČR

-  studie prováděna na základě rozhodnutí MAH (tzv. dobrovolně)
-  jasný bezpečnostní cíl studie a metodika studie v souladu s pravidly neintervenčnosti (viz PHV-3)
-  protokol studie podle doporučeného formátu / závěrečná zpráva v doporučeném formátu (EMA Guidance k GVP a prováděcí nařízení Komise č. 520/2012)

Co dělat když: CHCI provést PASS (voluntary PASS) v ČR

-  studii nahlásit do SÚKL registru podle pokynu PHV-3 (ZoL)
-  studii nahlásit do EU PAS (strongly encouraged) + vložit anglickou verzi abstraktu protokolu a abstraktu závěrečné zprávy

Co dělat když: MUSÍM provést PASS (vyžádané PASS)

-  studie prováděné na základě povinnosti uložené lékovou autoritou (SÚKL, EMA, jiné NA) v průběhu procesu registrace (ZoL §31a, Dir.Art.21a)
-  studie prováděné na základě povinnosti uložené lékovou autoritou (SÚKL, EMA, jiné NA) v případě, že vyvstanou pochybnosti týkající se bezpečnostních rizik registrovaného přípravku (ZoL §32a, Dir.Art.22a)

Co dělat když: MUSÍM provést PASS (vyžádané PASS)

-  jasný bezpečnostní cíl, metodika a časový harmonogram podle zadaných požadavků (autoritou, která podmínku stanovila), možnost konzultace
-  protokol studie podle doporučeného formátu / závěrečná zpráva v doporučeném formátu (EMA Guidance k GVP § prováděcí předpis 520/2012)

Co dělat když: MUSÍM provést PASS (vyžádané PASS)

 podmínku uložil SÚKL podle ZoL §31a/ §32a, Dir. Art.21a_(NAP)/22a - studie je prováděna pouze v ČR:

-  MAH se řídí §93j a §93k ZoL – návrh protokolu předložit nejméně 60dní před zahájením studie, SÚKL vydá stanovisko souhlas se studií/nesouhlas s odůvodněním/sdělení, že se jedná o KH; musí být písemný souhlas SÚKL se studií před zahájením; podstatné změny protokolu schvaluje SÚKL
-  oznámení do SÚKL registru, EU PAS
-  Dir.Art. 22a - dokumentace stačí česky + anglická verze abstraktu protokolu a abstraktu závěrečné zprávy do EU PAS

Co dělat když: MUSÍM provést PASS (vyžádané PASS)

-  podmínka uložena podle Dir. Art.21a (CAP, MRP/DCP)/22a od EMA/jiné autority (RMS) – studie je prováděna v ČR i jiných MSs
-  postup podle Dir. Art. 107n – 107q
-  návrh protokolu předložit PRAC, PRAC vydá stanovisko do 60 dní od předložení : souhlas se studií/nesouhlas s odůvodněním/sdělení, že se jedná o KH; musí být písemný souhlas PRAC se studií před zahájením; podstatné změny protokolu schvaluje PRAC
-  oznámení EU PAS, do SÚKL registru
-  dokumentace anglicky

Co dělat když: MUSÍM provést PASS (vyžádané PASS)

-  podmínku podle Dir.Art. 21a/22a uložila EMA/jiná NA - studie není prováděná v ČR
-  oznámení do EU PAS + národní požadavky MSs
-  jednotlivé členské státy definovaly svoje požadavky podle možností/existence vlastních PAS registrů
-  požadavky MSs: Annex to GVP Module VIII:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129147.pdf

SÚKL registr studií

-  Ústav má podle ZoL nadále povinnost vést registr neintervenčních poregistračních studií prováděných v ČR (§13 odst.3i)
-  MAH je povinen SÚKL informovat o zahájení a ukončení PASS prováděné v ČR (vyhl.228/2008 Sb. – pozor bude novelizována)
-  stávající registr bude postupně upraven
 -  nutno disponovat elektronickým podpisem (Česká pošta, certifikační autority)

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

Evropský registr studií – EU PAS

- 🌀 zatím tuto funkci plní ENCePP registr
- 🌀 19 bodů (otázek) na 4 stránkách, studii zadává buď hlavní zkoušející nebo osoba pověřená MAHem, nemusí být členem ENCePP, formulář se dá editovat, je potřeba vložit protokol (anebo abstrakt), po ukončení vložit závěrečnou zprávu (anebo abstrakt).
- 🌀 EU PAS je veřejný

http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml

[News](#)[About Us](#)[ENCePP Documents](#)[Training in PhEpi and PV](#)[Code of Conduct](#)[Standards & Guidances](#)[ENCePP Study Seal](#)[Public Consultation](#)[Glossary of terms](#)[Resources Database](#)[Partners Forum](#)[E-Register of Studies](#)[EU PAS Register](#)

EU PAS Register

 [EU PAS Register Guide](#)

One of the ENCePP guiding principles is transparency to the public of ongoing research relating to medicines used in clinical practice, in particular information on post-authorisation safety studies (PASS). Registration of protocols and study reports in the ENCePP E-Register of Studies is a key objective to achieve these objectives.

The 2010 pharmacovigilance legislation also requires the EMA to publish in a publicly available register the protocols and abstracts of results of **post-authorisation safety studies (PASS)** as an **obligation** by a competent authority in accordance with Articles 10 or 10a of Regulation (EC) No 726/2004 or with Articles 21a or 22a of Directive 2001/83/EC. It also specifies that the final report of such studies must provide the date of registration in this register.

However, not all PASS are required to be registered. Only PASS which are initiated, managed or financed **voluntarily** by a MAH and which are part of a **Risk Management Plan (RMP)** to further investigate safety concerns or to evaluate the effectiveness of risk minimisation activities, or **any other PASS** should also be entered into this register in order to support the same level of transparency, scientific and quality standards.

Further information about the requirements for the registration of PASS is available in the guideline on [Good Pharmacovigilance Practices \(GVP\) module VIII](#), chapter VIII.B.4.

The publicly available register referred to as the 'EU PAS Register' in the GVP is to be maintained by the EMA and will be built as an upgrade of the ENCePP E-Register of Studies.

Before the EU PAS Register is fully operational, the E-Register of Studies, therefore, serves as the 'EU PAS Register' for all pharmacoepidemiological and pharmacovigilance studies regardless of whether they are initiated, managed or financed by a MAH, or whether they are conducted by a research centre that is a partner of the ENCePP network or any other research centre, including from outside the European Union.

For now, MAHs should therefore register their non-interventional PASS in the E-Register of Studies.

To register a study, go to [E-Register of Studies](#).

[News](#)[About Us](#)[ENCePP Documents](#)[Training in PhEpi and PV](#)[Code of Conduct](#)[Standards & Guidances](#)[ENCePP Study Seal](#)[Public Consultation](#)[Glossary of terms](#)[Resources Database](#)[Partners forum](#)[E-Register of Studies](#)[EU PAS Register](#)

Electronic Register of Studies

The E-Register of Studies aims to provide a publicly accessible resource for the registration of pharmacoepidemiological and pharmacovigilance studies. Its purpose is to:

- Increase transparency
- Reduce publication bias
- Promote information exchange
- Facilitate collaborations within the scientific community.
- Facilitate optimal use of pharmacoepidemiology and pharmacovigilance expertise in Europe by preventing unnecessary duplication of research.

Registration of studies in the E-Register is mandatory only for "ENCePP Seal Studies"; it is voluntary for all other studies.

If you want to search for studies registered in the database, please click on the button below:

[Search register of studies](#)

If you would like to register a new study please click on the button below:

[Add Study](#)

If you wish to resume a draft application that you have started earlier (but have not submitted yet) or update a returned application from the Secretariat, please follow the link:
[Resume Draft/Returned application.](#)

If you already have an entry in the E-Register of Studies and would like to update it please click below:

[Edit Study](#)

For assistance please contact us at: encepp_studies@ema.europa.eu



[News](#)[About Us](#)[ENCePP Documents](#)[Training in PhEpi and PV](#)[Code of Conduct](#)[Standards & Guidances](#)[ENCePP Study Seal](#)[Public Consultation](#)[Glossary of terms](#)[Resources Database](#)[Partners forum](#)[E-Register of Studies](#)[EU PAS Register](#)

Questionnaire

Please fill in the form below for the purpose of entering your study into the database. The questionnaire comprises 19 questions spread over 4 pages. A sample questionnaire, *for offline review only*, can be downloaded using the following link: [Study questionnaire](#). By ensuring the information you provide is complete and up to date, the utility of this database will be enhanced.

[* mandatory information]

1. Study identification*



Official title*

Study title acronym

(max. 50 characters incl. space)

Study type*

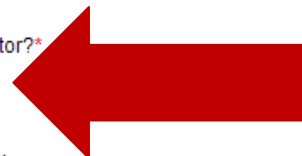
- ☐ Active surveillance
- ☐ Observational study
- ☐ Clinical trial
- ☐ Other

Brief description of the study

2000 characters left.

Was this study requested by a regulator?*

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Don't know



Dokumentace k PASS

Protokol studie - formát:

-  od 10.1.2013 sjednocen formát podle doporučení EMA Guidance k GVP – **v ČR platí pro všechny studie bezpečnosti zahájené po platnosti novely ZoL**
-  doporučeno ponechat všechny kapitoly (uvést N/A u částí, které se ke konkrétní studii nevztahují) a číslování kapitol dle GVP
-  číslo EU PAS registru nebo „study not registered“
-  přílohou protokolu ENCePP checklist
-  kopie protokolu podepsaného QPPV by měla být archivována k pozdější kontrole

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133174.pdf

Dokumentace k PASS

 protokol studie – kdy předkládat a komu:

 předkládání SÚKL

 voluntary PASS podle Vyhlášky 228/2008 Sb.

 vyžádané PASS podle ZoL §93k nejméně 60 dní před zahájením studie

 předkládání PRAC

 není stanoven čas. předstih, PRAC vydává rozhodnutí o studii do 60 dní od předložení návrhu protokolu, nutné mít souhlas PRAC před zahájením

Dokumentace k PASS

Zpráva o pokroku:

-  zatím není Guidance, vytvořit podle formátu závěrečné zprávy
-  obsahuje všechny získané informace ze studie k uvedenému datu
-  zprávy o pokroku si autorita může vyžádat, harmonogram podle protokolu/ kdykoliv/ PSUR

Dokumentace k PASS

Závěrečná zpráva - formát:

-  od 10.1.2013 sjednocen formát podle doporučení EMA Guidance – **v ČR platí pro všechny studie bezpečnosti zahájené po platnosti novely ZoL**
-  doporučeno ponechat všechny kapitoly (uvést N/A u částí, které se ke konkrétní studii nevztahují) a číslování kapitol dle GVP
-  podepsaná hlavním zkoušejícím a kopie zprávy uschována u QPPV
-  musí obsahovat datum registrace studie do EU PAS registru.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2013/01/WC500137939.pdf

Dokumentace k PASS

-  Závěrečná zpráva ze studie – kdy předložit a komu:
-  SÚKL – do 12 měsíců od ukončení sběru dat
-  PRAC – do 12 měsíců od ukončení sběru dat (může být udělena výjimka)

Jak PASS ovlivní RMP?

-  všechny PASS musí být uvedeny v RMP (GVP Module V-RMP Part III Pharmacovigilance plan – Additional PhV activities)
-  studie prováděna/podmínka uložena po registraci = změna RMP (přílohou RMP bude protokol ke studii)
-  pokud přípravek nemá RMP – MAH má povinnost ho vytvořit

Jak PASS ovlivní MA? (registraci přípravku)

-  MAH posoudí vliv PASS na registraci přípravku a pokud je potřeba podá změnu registrace – do 12 měsíců spolu se závěrečnou zprávou ze studie
-  změnu registrace může doporučit i PRAC po review závěrečné zprávy (žádost o změnu pak posouzena CHMP/CMDh podle druhu reg.)
-  po celou dobu trvání studie posuzuje MAH vliv získaných výsledků na B/R přípravku

Jak PASS uvést do PSUR?

-  **výsledky všech PASS (i negativní výsledky) musí být uvedeny v PSUR přípravku v příslušné části (III-8 “Findings from non-interventional studies”) + příloha k PSUR je seznam neintervenčních studií v období PSUR (viz GVP Module VII)**

Souhrn na závěr

Ted' už víte co dělat když:

-  **chcete provádět PASS**
-  **musíte provádět PASS**

Pokud nevíte co dělat:

-  **Přečtěte si znovu prezentaci**
-  **Přečtěte si PHV-3, pak GVP Module VIII**
-  **Pokud stále nevíte – napište mi email** ☐

**DĚKUJI VÁM ZA
POZORNOST/BDĚLOST!**

...a teď Vaše dotazy prosím

veronika.descikova@sukl.cz

Užitečné odkazy:

GVP:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c

Prováděcí nařízení komise č.520/2012:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:CS:PDF>