

NEINTERVENČNÍ POREGISTRAČNÍ STUDIE BEZPEČNOSTI

SOUHRN A DOPORUČENÍ

Mgr. Veronika Deščíková

Úvod a obsah

- 👁 Proč PASS?
- 👁 Intervence vs. neintervence
- 👁 Druhy studií/definice PASS
- 👁 Informování SÚKL/EMA o PASS
- 👁 Nahlášení studie a webový formulář SÚKL
- 👁 Vztah MAHa a třetí strany (CRO)
- 👁 Frequently Asked Questions (FAQ)

Proč se PASSy provádějí?

Primární cíl PASS:

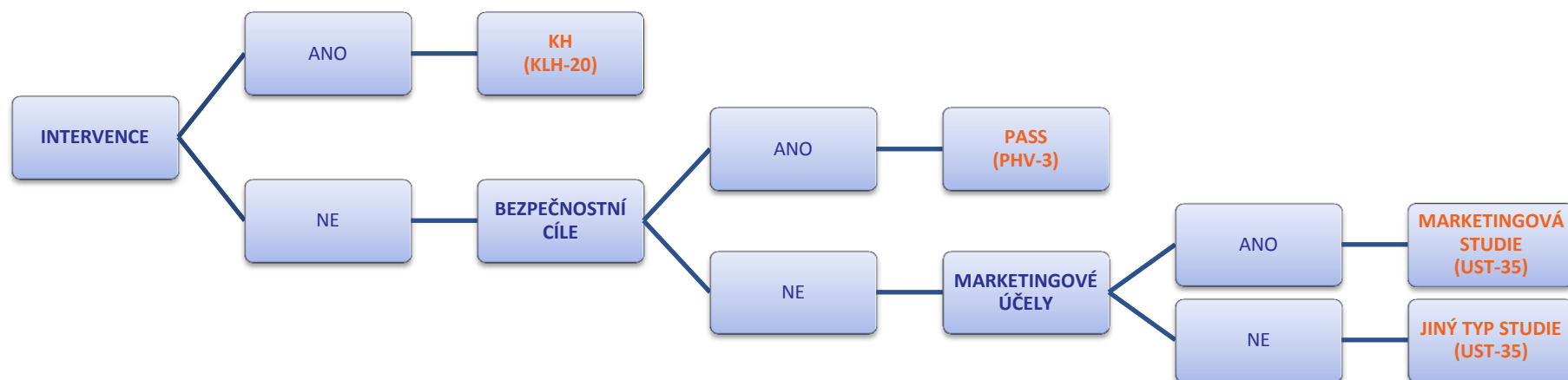
- 👁️ Ověření bezpečnostního profilu LP
- 👁️ Získávání nových bezp. informací
- 👁️ Efektivita RMM (např. EM)

- 👁️ Přesně definovaný cíl, adekvátní design studie

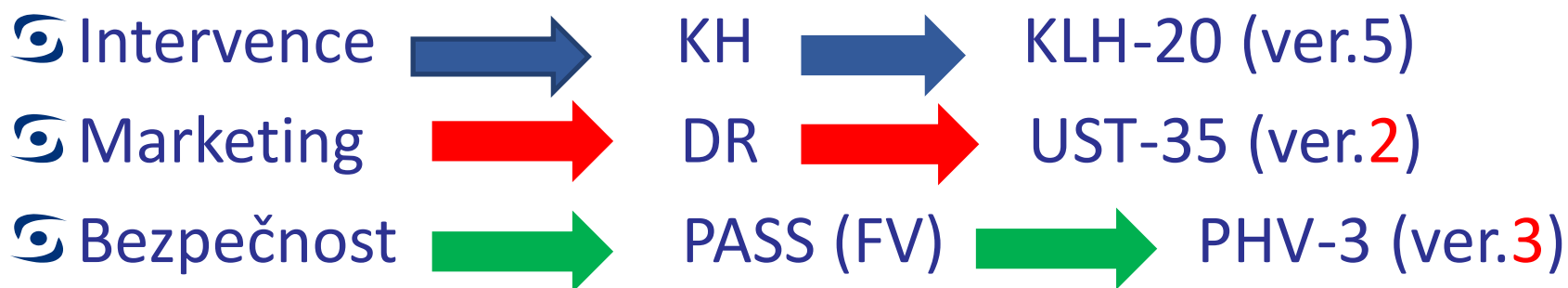
Intervence vs. neintervence

- 👁 definice „intervence“ ?
- 👁 nové KH nařízení (Regulation EU No 536/2014) – pouze definice KH a jednotlivých druhů KH
- 👁 „pracovní definice“: použití LP mimo běžnou praxi a mimo schválené RoR (odběry, vyšetření)

Rozdělení studií podle intervence/cílů



Rozdělení studií podle intervence/cílů



ZoL 378/2007 Sb.

§59a → pouze marketingové studie a jiný typ

§93j a §93k → pouze PASS

Definice **PASS**

 Poregistrační studie bezpečnosti
(§ 3a odst. 1 ZoL)

vs.

 Neintervenční poregistrační studie
(§ 3a odst. 2 ZoL)

Definice PASS

👁 10 bodů tvoří podmínky neintervenčnosti:

👁 **ANO**

- 👁 Bezpečnostní cíl studie
- 👁 Soulad s podmínkami registrace
- 👁 Soulad s SPC
- 👁 Dostupnost LP na trhu (uvvedení, distribuce)
- 👁 Výběr pacientů do studie neovlivněn – běžná praxe, protokol studie

👁 **NE**

- 👁 Propagace LP
- 👁 Odměny lékařům
- 👁 Poskytování reklamních vzorků LP lékařům
- 👁 Slevy na doplatky, LP zdarma pacientům
- 👁 Diagnostické nebo terapeutické výkony navíc

Druhy PASS

- 👁 studie prováděna **na základě vlastního rozhodnutí** MAHa (tzv. **dobrovolně**)
- 👁 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**)

Legislativní základ **PASS**

- ☞ Směrnice (Dir.) 2001/83/EC – as amended 2010 (Chapter 4)
- ☞ GVP Module VIII - revize 1 (25.4.2013)
- ☞ Novela ZoL č.387/2007 Sb. (podmínky §31a, §32a; studie se řídí §93j, §93k)
- ☞ Vyhláška č.228/2008 Sb. noveliz.
- ☞ Pokyn SÚKL PHV-3 verze 3

Good Vigilance Practice (GVP)

👁️ aktuálně 16 modulů

👁️ pro PASSy **Module VIII**

👁️ ev. části Module V (RMP), XVI (RMM) a VI (hlášení ze studií)

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

GVP Module V – V.B.9.2 od 04/2014

Table V.2: Attributes of different PhV activities

	Type of activity	In Annex II of Opinion (CAPs only)	Category in Summary table of PhV activities	Status	Supervised under Article 107m	Supervised under Article 107 n-q
Art.10/10a + 21a/22a	"Interventional"*	X	1	Mandatory and subject to penalties		
	Non-interventional	X	1	Mandatory and subject to penalties	X	X
MA under exceptional circumstances	"Interventional"*	X	2	Mandatory and subject to penalties		
	Non-interventional	X	2	Mandatory and subject to penalties	X	X
Required RMP	"interventional"*		3	Legally enforceable		
	Non-interventional		3	Legally enforceable	X	
Stated voluntary	"interventional"*		4	Not enforced		
	Non-interventional		4	Not enforced	X	

Dokumentace k PASS

- ☉ Každá PASS musí mít protokol/výzkumný plán (scientific background a QPPV) a závěrečnou zprávu
- ☉ Návod k protokolu/ZZ (*Guidance* k GVP) – povinně pro vyžádané, doporučeno pro dobrovolné
- ☉ Jazyk: čeština, pokud probíhá i v jiných MS může být angličtina
- ☉ Abstrakt vždy česky – uveřejňování
- ☉ Pokud studie neproběhla n. byla předčasně ukončena – dokument nahrazující ZZ (titulní strana+odůvodnění)
- ☉ EMA/SÚKL/NA si může vyžádat kdykoli v průběhu zprávu o pokroku (interim report)

Informování SÚKL o PASS - I.

Dobrovolné PASS

- 👁 MAH informuje elektronicky pomocí webového formuláře (úvodní, editační, ukončovací)
- 👁 Nová lhůta – **60 dní před zahájením studie** (vyhláška)
- 👁 Pokud nejsou připomínky – info o studii (formulář) zveřejněna, pokud jsou - kontakt se zodpovědnou osobou
- 👁 Přikládá se protokol / Závěrečná zpráva (ZZ) po ukončení

Informování SÚKL o PASS – II.

PASS vyžádaná SÚKL

- 👁 60 dní před zahájením studie předloží MAH návrh protokolu elektronicky pomocí webového formuláře
- 👁 SÚKL do 60 dnů od předložení návrhu protokolu provede:
 - a) souhlas s návrhem protokolu,
 - b) oznámí držiteli odůvodněný nesouhlas, pokud se domnívá, že návrh studie nenaplňuje její cíle nebo směřuje převážně k propagaci léčivého přípravku, nebo
 - c) sdělí držiteli, že studie je klinickým hodnocením, nikoli poregistrační studií bezpečnosti

Informování SÚKL o PASS – II.

PASS vyžádaná SÚKL

- 👁 Po vyjádření SÚKL možnost konzultace
- 👁 Před zahájením studie nutný písemný souhlas **SÚKL**
- 👁 Přikládá se schválený protokol / ZZ při ukončení studie

Informování SÚKL o PASS – III.

PASS vyžádaná jinou autoritou – EMA, jiná NA

- 👁 Více MS - **60 dní před zahájením studie** předloží MAH návrh protokolu **PRAC** (§107n Dir.)
- 👁 Studie bude probíhat v ČR ➡ MAH **informuje SÚKL** elektronicky pomocí webového formuláře **60 dní před zahájením studie** a přikládá protokol (resp. návrh) – schválený protokol PRAC možné doplnit později; po ukončení studie přikládá ZZ

Informování SÚKL o PASS – III.

PASS vyžádaná jinou autoritou – EMA, jiná NA

- 👁 PRAC do 60 dnů od předložení návrhu protokolu provede:
 - 👁 a) souhlas s návrhem protokolu,
 - 👁 b) oznámí držiteli odůvodněný nesouhlas, pokud se domnívá, že návrh studie nenaplňuje její cíle nebo směřuje převážně k propagaci léčivého přípravku, nebo
 - 👁 c) sdělí držiteli, že studie je klinickým hodnocením, nikoli poregistrační studií bezpečnosti

- 👁 Před zahájením nutný písemný souhlas **PRAC**, **před zahájením v ČR nutné vložit schválený protokol a aktualizovat formulář**

- 👁 V případě jiné NA – MAH respektuje legislativu příslušného MS a národní požadavky MS definované v Annex I to GVP Module VIII

Informování EMA o PASS

- ☉ Dle GVP je striktně doporučeno informovat EMA o všech bezpečnostních studiích prováděných držitelem rozhodnutí o registraci
- ☉ SÚKL také doporučuje všechny PASS vložit do EU PAS registru
- ☉ EU PAS registr = ENCePP registr



[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

The publicly available register referred to as the 'EU PAS Register' in Good Pharmacovigilance Practices (GVP) is to be maintained by the European Medicines Agency (EMA).

The E-Register of Studies *de facto* serves as the 'EU PAS Register' for all pharmacoepidemiological and pharmacovigilance studies regardless of whether they are initiated, managed or financed by a marketing authorisation holder, 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.

Marketing authorisation holders should register all non-interventional post-authorisation safety studies (PASS) relating to medicines in the ENCePP E-Register of Studies.

The pharmacovigilance legislation requires the EMA to publish in a publicly available register the protocols and abstracts of results of PASS imposed 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.

Information about PASS which are initiated, managed or financed voluntarily by a MAH and which are required in the 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 VIII²](#), chapter VIII.B.4.

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

Related information:

- [EU PAS Register Guide](#)
- [Good Pharmacovigilance Practices \(GVP\) module VIII²](#)
- [Questions and answers on practical transitional measures for the implementation of the pharmacovigilance legislation²](#)

Electronic Register of Studies

One of the ENCePP guiding principles is transparency to the general public about ongoing research relating to medicines used in clinical practice. [The Declaration of Helsinki](#), last amended in October 2013, requires that every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject. A means to achieve these objectives is the registration of protocols and reports of studies conducted with medicines for human use in the publicly accessible ENCePP E-Register of Studies (EU PAS Register).

In this context EU PAS Register refers to the publicly available register in Good Pharmacovigilance Practices (GVP) for the registration of studies under EU legislation which is the same database as the ENCePP E-Register of Studies.

As a resource for the registration of pharmacoepidemiological and pharmacovigilance studies with a focus on observational research, the purpose of the ENCePP E-Register of Studies (EU PAS Register) is to:

- Reduce publication bias
- Increase transparency
- Promote information exchange
- Facilitate collaborations within the scientific community.

Any pharmacoepidemiological and pharmacovigilance studies can be registered. The registration is voluntary, free of charge and the application can be submitted by researchers or any individual on their behalf.

Post-authorisation safety studies (PASS) in relation to a medicinal product which are initiated, managed or financed by marketing authorisation holders (MAH) voluntarily or pursuant to an obligation imposed by a competent authority should also be registered in the ENCePP E-Register of Studies acting temporarily as the EU PAS Register. For more information please refer to the [EU PAS Register](#) section.

The registration of studies applying for the "ENCePP Study Seal" is mandatory.

To register a study please click on the button below:



Add Study

If you wish to resume a draft application saved previously (but not submitted yet) or update a returned application, please follow the link:
[Resume Draft/Returned application.](#)

If you wish to update a study record in the ENCePP E-Register of Studies (EU PAS Register) please click on 'Edit Study' below:

Edit Study

To search for studies registered in the database, please click on the button below:



Search register of studies

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

Formulář SÚKL pro PASS

 3 webové formuláře:

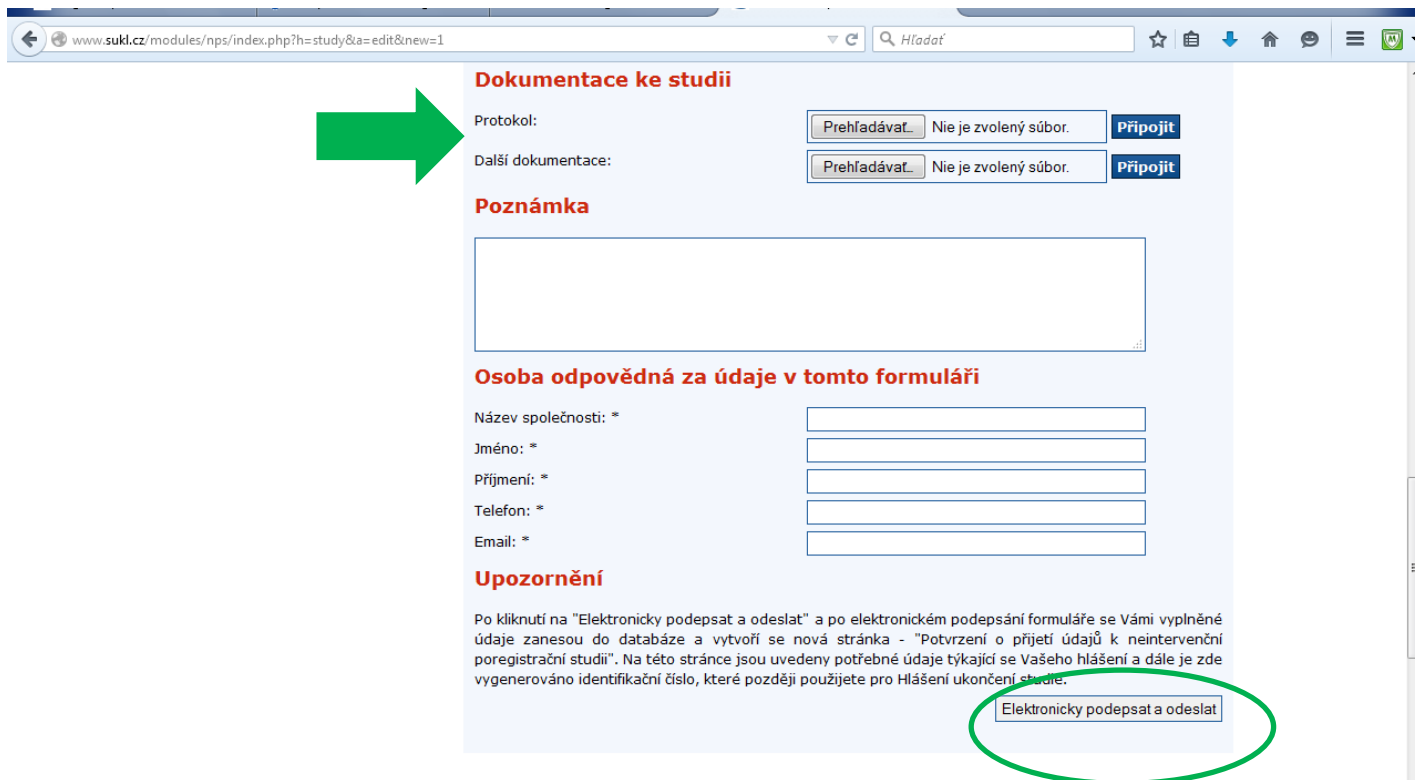
 úvodní

 editační

 ukončovací

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

Formulář SÚKL pro PASS



www.sukl.cz/modules/nps/index.php?h=study&a=edit&new=1

Dokumentace ke studii

Protokol: Nie je zvolený súbor.

Další dokumentace: Nie je zvolený súbor.

Poznámka

Osoba odpovědná za údaje v tomto formuláři

Název společnosti: *

Jméno: *

Příjmení: *

Telefon: *

Email: *

Upozornění

Po kliknutí na "Elektronicky podepsat a odeslat" a po elektronickém podepsání formuláře se Vámi vyplněné údaje zanesou do databáze a vytvoří se nová stránka - "Potvrzení o přijetí údajů k neintervenci poregistrační studii". Na této stránce jsou uvedeny potřebné údaje týkající se Vašeho hlášení a dále je zde vygenerováno identifikační číslo, které později použijete pro Hlášení ukončení studie.

Akceptuje pouze český el.podpis – zadávání z ČR!!

Vztah CRO a MAH

- 👁 Definování povinností na základě smlouvy (soukromě-právní vztah) - co nejpřesnější definice činností, vztahů, termínů, dokumentů, publikace výsledků a jejich vlastnictví, vlastnictví databáze; včetně povinnosti o notifikaci příslušných autorit
- 👁 **Za všechno odpovídá MAH** (ZoL určuje povinnosti držitele ve vztahu k PASS – nahlášení a ukončení §93j odst.1) inspekce MAH  CRO
- 👁 Požadavky GVP: MAH ručí za odbornost vybraných spolupracovníků, VIII.B.3.

FAQ PASS

- 👁 Je požadováno schválení neintervenční PASS etickou komisí?
- 👁 Není požadováno Ústavem, je doporučeno. Někdy požadováno zdravotnickým zařízením, ve kterém bude studie probíhat.

FAQ PASS

- 👁 **Studie je nahlášena, jak a kdy lze očekávat připomínky k protokolu? Kdy může studie začít probíhat?**
- 👁 Pokud nejsou připomínky, studie je uveřejněna bez dalšího kontaktu se zodpovědnou osobou, studie může začít 60 dnů po nahlášení.
- 👁 Pokud jsou připomínky, do 60 dnů od nahlášení bude kontaktována zodpovědná osoba, studie zatím není uveřejněna.

FAQ PASS

 Je požadováno nahlášení zařazení prvního pacienta?

 Při nahlašování studie stačí uvést předpokládané zahájení sběru dat, při ukončení doporučujeme aktualizovat data v souladu s reálným průběhem studie podle závěrečné zprávy.

FAQ PASS

- 👁 Jak postupovat, když se změní protokol studie – prodloužení a zkrácení studie, změna dat?
- 👁 Změna informací ve formuláři – pomocí ID a hesla změnit formulář, přiložit novou verzi protokolu.
- 👁 Jiné změny – doporučujeme přiložit novou verzi protokolu a do políčka *Poznámka* do formuláře popsat změnu (např. navýšení počtu pacientů).

FAQ PASS

- 👁 Jaká je maximální velikost příloh ve webovém formuláři?
- 👁 Maximum je 9MB, omezeno serverem (většinou hlásí nespecifickou chybu před el. podpisem).
- 👁 Větší přílohy doporučujeme rozdělit na více menších, nestandardní situace konzultovat.

Souhrn na závěr

Všechny legislativní požadavky a návod k nahlášení studie jsou shrnuty v pokynu PHV-3.

Pokud vzniknou nejasnosti ohledně typu studie – rozdělení dle slide č.5 a dále:

👁 pokyny PHV-3, KLH-20, UST-35

👁 GVP Module VIII a V

👁 pokud nejasnosti trvají – kontaktujte SÚKL 😊

veronika.descikova@sukl.cz

Užitečné odkazy:

 Pokyn PHV-3

<http://www.sukl.cz/leciva/phv-3-verze-3>

 Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorisation safety studies

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

 Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post-authorisation safety studies

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

 Registr ENCePP

<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>



Děkuji za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz