



NEINTERVENČNÍ POREGISTRAČNÍ STUDIE BEZPEČNOSTI

Mgr. Veronika Deščíková

17.03.2024

Obsah prezentace

- Typy studií
- Vztah k RMP, PSUR, SmPC
- Povinnosti MAHů při provádění PASS
- Evropský registr a český registr studií
- Hlášení nežádoucích účinků
- Etika neintervenciho výzkumu
- Seznam právních předpisů a doporučení

Základní rozdělení studií

- **Klinická hodnocení**
 - Většinou předregistrační, vždy „intervention“
 - Vždy nutné povolení SÚKL a etické komise
- **Neintervenční studie**
 - Vždy poregistrační, není „intervention“ (vše v souladu s běžnou praxí)
 - Ohlašovací povinnost, posouzení etickou komisí je odpovědností zadavatele

Poregistrační studie bezpečnosti

Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb., § 3a (1):

Poregistrační studií bezpečnosti u humánního léčivého přípravku se rozumí jakákoli studie, týkající se registrovaného humánního léčivého přípravku prováděná za účelem zjištění, popsání nebo kvantifikace bezpečnostního rizika, potvrzení bezpečnostního profilu tohoto léčivého přípravku nebo zjištění míry účinnosti opatření prováděných v rámci řízení rizik.

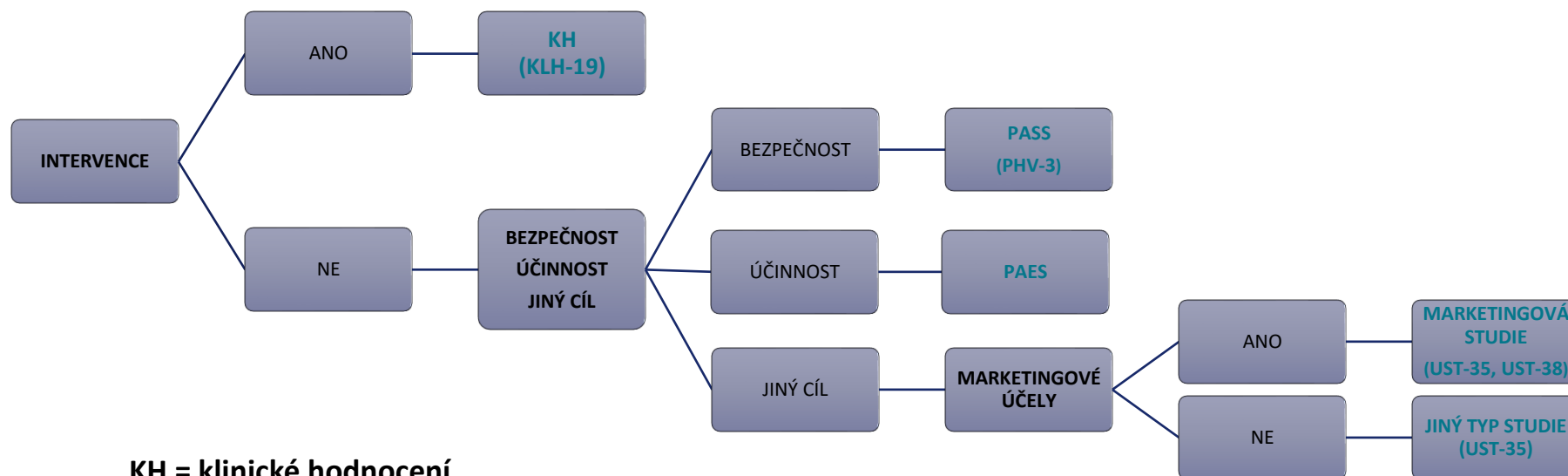
- Zároveň bez intervence, tj. v souladu s SmPC a podmínkami registrace, výběr pacientů neovlivněn (běžná praxe), bez propagace LP a poskytování LP zdarma

Neintervenční výzkum léčivých přípravků v praxi

- Studie musí mít **vědecký záměr**, tj. zjišťovat **nové údaje** o léčivém přípravku pomocí vědecké metody (ať již s hypotézou nebo bez)
- Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb., § 93j (2)
„Držitel rozhodnutí o registraci nesmí zdravotnickým pracovníkům poskytovat za účast na studiích podle odstavce 1 [tj. **PASS**] finanční náhrady **přesahující náhrady jejich času a vzniklých výdajů.**“
- Zjišťování údajů z jiných než vědeckých důvodů – marketing?

Terminologie SÚKL

Rozdělení studií podle intervence/cílů – dozor nad studiemi



KH = klinické hodnocení

PASS = post-authorization safety study

PAES = post-authorization efficacy study

Studie podle vztahu k lékovým autoritám

- **DOBROVOLNÉ vs. VYŽÁDÁNÉ** (imposed)
- studie prováděna na základě **vlastního rozhodnutí** držitele
- studie **vyžádaná** lékovou autoritou (SÚKL, EMA, jiné NCA) **v průběhu registrace** (ZoL §31a, Dir.Art.21a) – initial MA
- studie **vyžádaná** lékovou autoritou (SÚKL, EMA, jiné NCA) na základě pochybností vzniklých v průběhu poregistrační procedury **registrovaného** přípravku (ZoL §32a, Dir.Art.22a) - e.g. extension, variation, renewal
- studie **vyžádaná** lékovou autoritou (SÚKL, EMA, jiné NCA) v případě, že vyvstanou bezpečnostní rizika/pochybnosti u **registrovaného** přípravku (ZoL §32a, Dir.Art.22a) - emerging safety concern

Studie podle GVP – Module V rev 2 (RMP)

- **Cat 1** – imposed as condition to MA – key to B/R profile of the product (pre- i post- authorisation)
- **Cat 2** – imposed as condition to MA – as a specific obligation (SOB) to conditional MA/MA under exceptional circumstances
- **Cat 3** – to investigate a safety concern, evaluate RM activity, legally enforceable

PASS a RMP

Risk management plan (RMP) je výchozím dokumentem pro PASS – obsahuje zdůvodnění potřeby PASS

- RMP Part III - Pharmacovigilance plan – **Additional PhV activities**
- schválené protokoly PASS v Annex 3 RMP (Cat 1,2,3)
- studie vyžádané jinou autoritou než EU nesmí být v RMP – pouze conditions a SOB

Table V.3. Attributes of additional pharmacovigilance activities

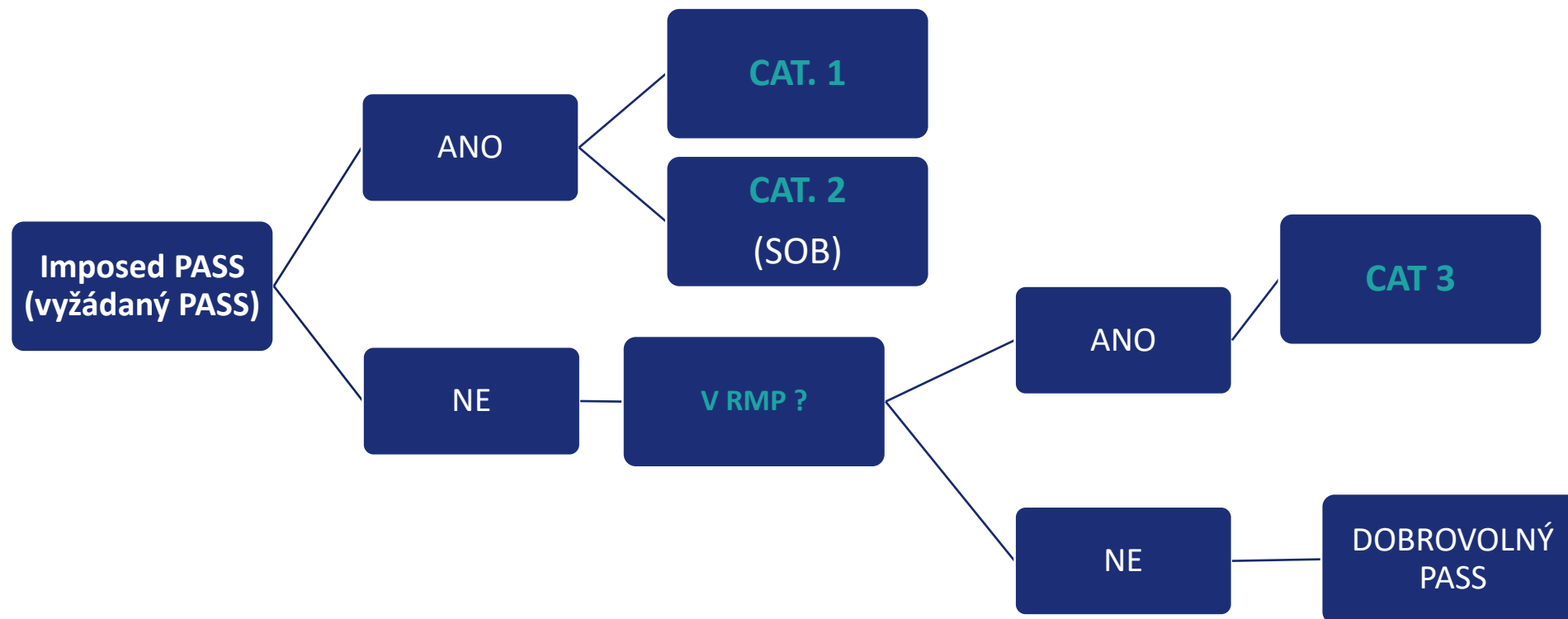
	Type of activity	In annex II of MA (CAPs only)	Study category (PhV plan)	Status	Supervised under	
					Article 107m	Article 107 n-q
Imposed PASS	"Interventional"*	Yes, in annex IID	1	Mandatory and subject to penalties	No	No
	Non-interventional	Yes, in annex IID			Yes	Yes
Specific obligation	"Interventional"*	Yes, in annex IIE	2	Mandatory and subject to penalties	No	No
	Non-interventional	Yes, in annex IIE			Yes	Yes
Required	"Interventional"*	No	3	Legally enforceable	No	No
	Non-interventional	No			Yes	No

Art.10/10a + 21a/22a

Conditional MA nebo MA under special circumstances

Required to investigate SC or effectiveness of RM activity

*Clinical interventional studies are subject to the requirements of Directive 2001/20/EC. Non-clinical interventional studies are subject to the legal and ethical requirements related to the protection of laboratory animals, and Good Laboratory Practice as appropriate.



PASS a PSUR

Výsledky **všech PASS** (i negativní) musí být uvedeny v PSUR přípravku

[Část III-8 “Findings from non-interventional studies”) + příloha k PSUR je seznam neintervenčních studií v období PSUR (viz GVP Module VII)]

PASS a změny registrace

Držitel posoudí vliv výsledků PASS na registraci přípravku, a pokud je třeba, podá změnu registrace – do 12 měsíců spolu se závěrečnou zprávou ze studie

- Změna registrace - RMP update – protokol, ukončení PASSu
- Změna registrace na základě výsledků studie - změna SmPC/PIL

Povinnosti MAHs při provádění PASS

- Schválení **protokolu** (+ substantial amendments) příslušnou autoritou – PRAC nebo NCA
- **Průběžné** vyhodnocování studie
- Vyhodnocení závěrů a příslušná procedura **do 12 měsíců** od ukončení sběru dat (změna reg)

Povinnosti MAHs při provádění PASS - ohlášení

- **EU legislativa – Good Pharmacovigilance Practice (GVP)**
- ohlášení studie do evropského registru + podle MS požadavků (Addendum 1 k GVP Module VIII)
- EU PAS Register nahrazen **HMA-EMA Catalogue of RWD studies**

- **CZ legislativa**
- ohlášení všech neintervenčních studií **v CZ** do národního Registru NPS
- pokyn SÚKL: **PHV-3**, UST-35, UST-38

HMA-EMA Catalogue of RWD studies

START 15.2.2024

Záměry registru studií které se týkají používání léčiv v klinické praxi:

- Snížení publikačního zkreslení
- Zvýšení transparency
- Podpora výměny informací a usnadnění vědecké spolupráce
- Zabránění duplikace výzkumu

[Catalogue of RWD studies | HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies \(europa.eu\)](#)

HMA-EMA Catalogue of RWD studies

- webinar – záznam:
- [Multi-stakeholder webinar on the HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
- Představení katalogu, praktické ukázky, návody
- [Good Practice Guide for the use of the Metadata Catalogue of Real-World Data Sources](#)
- DŮLEŽITÉ: potřeba se zaregistrovat pro vložení studie, dat

Registr SÚKL

Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb., §13, odst. 3 (i):

Ústav v oblasti humánních léčiv dále vede registr neintervenčních poregistračních studií léčivých přípravků prováděných v České republice

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

Informování SÚKL o neintervenční studii

- MAH informuje elektronicky pomocí webového formuláře (úvodní, editační, ukončovací)
- 60 dní před zahájením studie (vyhláška č. 228/2008 Sb.)
- Pokud nejsou připomínky – údaje o studii zveřejněny; pokud jsou připomínky - kontakt se zodpovědnou osobou
- Přikládá se protokol a závěrečná zpráva (u non-PASS i způsob a výše úhrady nákladů zkoušejícího)

Zadávání neintervenčních studií do registru

- Úvodní formulář
- Editační formulář
- Ukončovací formulář

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

Od 4.4.2024 nové formuláře (nový web SÚKL)

Hlášení nežádoucích reakcí ze studií

- Co se hlásí a jak popisuje **protokol** studie
 - NÚ mimo ty definované v protokolu – jako spontánní hlášení
- pokud je studie „**organized data collection system**“, jde o tzv. vyžádaná hlášení (**solicited reports**), musí být provedeno hodnocení kauzality
 - Solicited reports-Hlášení ze studie-Typ studie Ostatní/Other
- pokud je „**primary data collection**“ (zdravotnický personál a spotřebitelé), jde o spontánní hlášení, hlásí se jako ICSR, závažné reakce do 15 kalendářních dnů a nezávažné reakce do 90 kalendářních dnů

Vztah držitele a subdodavatelů

- 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 regulačních orgánů
- Za vše odpovídá držitel

Etika neintervenčního výzkumu

- Řídí se především mezinárodními doporučeními
- „Lidé mají právo vědět, že jejich zdravotní dokumentace nebo biologické vzorky mohou být použity při výzkumu“

International ethical guidelines for epidemiological studies (2009)

- Zprostit povinnosti získávat individuální informovaný souhlas může pouze etická komise

International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects (2002)

International ethical guidelines for epidemiological studies (2009)

Závazné stanovisko ČLK č. 1/2008

"Lékaři zapojení do klinických studií a výzkumu sponzorovaného farmaceutickými firmami musí striktně dodržovat Helsinskou deklaraci a Správnou klinickou praxi.,,

Helsinská deklarace (2013)

„Každá výzkumná studie zahrnující lidské subjekty musí být zaregistrována ve veřejně přístupné databázi, než do ní vstoupí první účastníci.“

Vybrané zdroje

- **EU**
 - Direktiva 2001/83/EC
 - Prováděcí nařízení Evropské komise č. 520/2012
 - GVP Module VIII – Post-authorisation safety studies
 - EMA Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional PASS
 - EMA Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional PASS
 - EU PAS Register Guide
- **ČR**
 - Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. (§31a, §32a, §59a, §93j, §93k)
 - Vyhláška č. 228/2008 Sb. (§17, §17a)
 - Pokyn SÚKL PHV-3
 - Pokyn SÚKL UST-35
 - Pokyn SÚKL UST-38
 - Závazné stanovisko České lékařské komory č. 1/2008
- **Mezinárodní**
 - Helsinská deklarace (2013) – Tempus medicorum č. 1/2014, ročník 23
 - Úmluva o lidských právech a biomedicině (2002)
 - International ethical guidelines for epidemiological studies (2009)
 - ICH E2A – Clinical safety data management – Definitions and standards for expedited reporting
 - ICH E2D – Post-approval safety data management - Definitions and standards for expedited reporting
 - [HMA-EMA Catalogue of RWD studies](#)



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz