



NEINTERVENČNÍ POREGISTRAČNÍ STUDIE BEZPEČNOSTI - aktuality

Mgr. Veronika Deščíková
Posuzovatel oddělení farmakovigilančního hodnocení

Obsah prezentace

- Typy studií
- Povinnosti MAHů při provádění PASS
- Evropský registr studií ★
- Český registr studií ★
- 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.

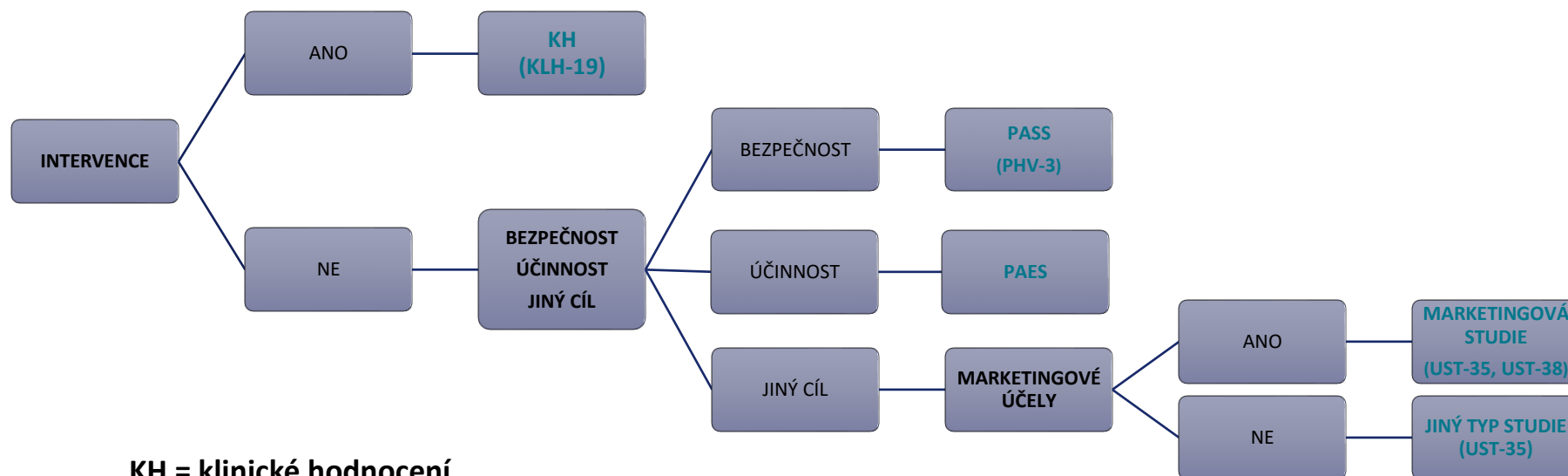
- Zároveň bez intervence, tj. v souladu s SmPC a podmínkami registrace, výběr pacientů neovlivněn (běžná praxe), bez propagace LP a poskytování LP zdarma

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

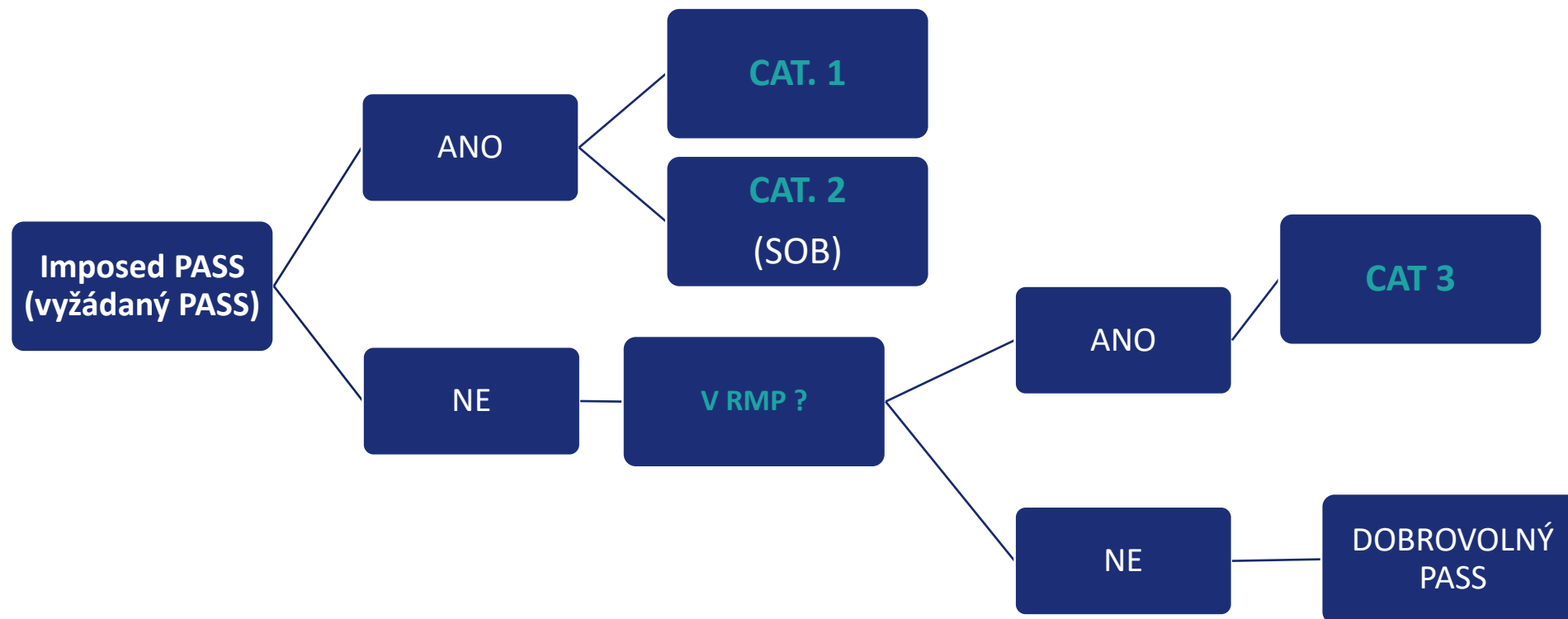
	Type of activity	In annex II of MA (CAPs only)	Study category (PhV plan)	Status	Supervised under	
					Article 107m	Article 107 n-q
Imposed PASS	"Interventional"*	Yes, in annex IID	1	Mandatory and subject to penalties	No	No
	Non-interventional	Yes, in annex IID			Yes	Yes
Specific obligation	"Interventional"*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



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)
- Ohlašovací povinnost – EU, CZ

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 - 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)

What type of studies should be added in the study catalogue?

• Non-interventional post-authorisation safety studies (PASS)

These are imposed as an obligation for the marketing authorisation or a specific obligation in the context of a conditional marketing authorisation or marketing authorisation granted under exceptional circumstances.

EU pharmacovigilance legislation requires the European Medicines Agency (EMA) to make public the protocols and abstracts of results of non-interventional PASS imposed as an obligation of marketing authorisation by a competent authority in accordance with Article 10 or 10a of Regulation (EC) No 726/2004 or with Articles 21a or 22a of Directive 2001/83/EC. These should therefore be published on the Catalogues website by the Marketing Authorisation Holder (MAH).

• Required non-interventional PASS

MAHs are encouraged to add to the Catalogue any PASS they initiated, managed and/or financed and which were required in a Risk Management Plan (RMP) to further investigate safety concerns or evaluate the effectiveness of risk minimisation activities. Further information about the requirements for the registration of these PASS is available in the guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) module VIII.

• Any other real-world data (RWD) study conducted by MAHs, regulators, academia or research organisations

To support the same level of transparency, as well as scientific and quality standards, study sponsors (e.g., MAHs, regulators or research organisations) are encouraged to add study protocols and results/reports of any RWD study (not restricted to safety or post-authorisation) that is outside the scope of Regulation (EU) No 536/2014 (i.e., not a clinical trial).



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

Catalogue of RWD studies

(The catalogue also includes the studies previously registered in the EU PAS Register®)

[See all studies](#)

Add a study to the HMA-EMA Catalogue of real-world data studies

You need to log in with your EU Login account to register a study.

[Discover how](#)



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
- 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 – s odkazem na možnost změny, ukončení
- ~~Editační formulář~~
- Ukončovací formulář
- Notifikace ihned – odeslání formuláře
- Notifikace na kontaktní email s info ke studii
- Přechodná doba – **nový web + staré formuláře k NPS**
- Elektronický podpis není potřeba vkládat

Novinky ve formuláři k ohlášení studií

- Změna kategorií PASSů – podle vztahu k RMP
 - RMP cat.1
 - RMP cat.2
 - RMP cat.3
 - Dobrovolné (nejsou v RMP)
- Pole Poznámka nebude viditelné – souhrn provedené změny
- Vetší kapacita vkládaných souborů – 20MB

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 biomedicíně (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