



NEINTERVENČNÍ POREGISTRAČNÍ STUDIE BEZPEČNOSTI – NOVÁ VERZE POKYNU PHV-3

Mgr. Veronika Deščíková
Oddělení farmakovigilance

Legislativní základ

- ☞ 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

Úvod aneb dnešní informace

- 👁 PASS definice a druhy
- 👁 Dokumentace k PASS
- 👁 Informování SÚKL/EMA o PASS
- 👁 Nahlášení studie a webový formulář SÚKL
- 👁 PASS a vliv na B/R, RMP, PSUR
- 👁 EU PAS registr

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)

Protokol k PASS

- 👁 Každá PASS musí mít protokol/výzkumný plán (scientific background a QPPV)
- 👁 Návod k protokolu (*Guidance* k GVP) – povinně pro vyžádané, doporučeno pro dobrovolné
- 👁 Jazyk: čeština, pokud probíhá i v jiných MS může být angličtina
- 👁 Abstrakt vždy česky – uveřejňování

Zprávy o pokroku PASS

- EMA/SÚKL/NA si může vyžádat kdykoli v průběhu
- Nová bezpečnostní rizika/obavy

Závěrečná zpráva z PASS

- 👁 Předložena do 12 měsíců od ukončení sběru dat
- 👁 Návod k 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)
- 👁 Odborná publikace = obeznámení authority

Informování SÚKL o PASS - I.

Dobrovolné PASS

- 👁 Elektronicky pomocí webového formuláře (úvodní, editační, ukončovací)
- 👁 Nová lhůta – 60 dní před zahájením (vyhláška)
- 👁 Pokud nejsou připomínky – info o studii (formulář) zveřejněna, pokud jsou - kontakt se zodpovědnou osobou
- 👁 Přikládá se protokol / ZZ

Informování SÚKL o PASS – II.

PASS vyžádaná SÚKL

- 👁 60 dní před zahájením studie předloží MAH návrh protokolu (možnost konzultace)
- 👁 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

- 👁 Před zahájením nutný písemný souhlas SÚKL
- 👁 Elektronicky pomocí webového formuláře (úvodní, editační, ukončovací)
- 👁 Příklad se schválený protokol / ZZ

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.)
- 👁 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

Informování SÚKL o PASS – III.

PASS vyžádaná jinou autoritou – EMA, jiná NA

- 👁 Před zahájením nutný písemný souhlas PRAC
- 👁 Souhlas PRAC s protokolem a studie bude probíhat v ČR = MAH informuje SÚKL elektronicky pomocí webového formuláře a přikládá schválený protokol; po ukončení ZZ
- 👁 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

Formulář SÚKL pro PASS

- 👁 Nový pokyn = nový webový formulář
- 👁 Změna: vložení protokolu přímo do formuláře
- 👁 Změna: pro PASS nepovinné pole místo konání studie a úhrada nákladů (marketing.studie)
- 👁 Připomenutí: nutnost mít platný český elektronický podpis k odeslání webového formuláře

Formulář SÚKL pro PASS

Nejčastější nejasnosti - čísla a kódy:

- 👁 Kód SÚKL (sedmimístný kód ve tvaru 702 nebo 0000702, databáze SÚKL)
- 👁 IČZ, IČPP (id.číslo zdravotníka, pracovníka na pracovišti – osmimístné číslo z razítka)
- 👁 ID studie (číslo studie resp. název studie zvolené držitelem, není povinné)

PASS a vliv na poměr B/R

- 👁 po celou dobu trvání studie posuzuje MAH vliv získaných výsledků na B/R přípravku
- 👁 MAH posoudí vliv výsledků 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.)

PASS a vliv na Risk Management Plan

- 👁 všechny PASS musí být uvedeny v RMP -
Additional Risk Minimisation Measures
- 👁 studie prováděna dobrovolně/podmínka
registrace/poregistrační povinnost = změna
RMP (přílohou RMP bude dokumentace ke
studii)
 - pokud přípravek nemá RMP – MAH má povinnost
ho vytvořit

PASS a 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)

[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. 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 which are initiated, managed or financed **voluntarily** by a MAH and which are not 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](#)

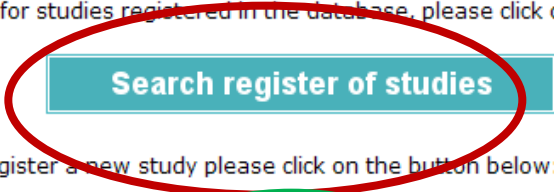
Electronic Register of Studies

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:

A rectangular button with a teal background and white text that reads "Search register of studies". It is circled in red.[Search register of studies](#)

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

A rectangular button with a teal background and white text that reads "Add Study". It is circled in green.[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:

A rectangular button with a teal background and white text that reads "Edit Study".[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



Souhrn na závěr

Pokud máte nejasnosti v provádění PASS:

👁 je tady nový pokyn PHV-3

👁 a GVP Module VIII

👁 pokud nejasnosti trvají – napište mi email 😊

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>



Děkujeme 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