



# NEINTERVENČNÍ POREGISTRAČNÍ STUDIE BEZPEČNOSTI Z POHLEDU REGULÁTORA

Mgr. Veronika Deščíková  
Oddělení farmakovigilance  
Státní ústav pro kontrolu léčiv

## Úvod aneb dnešní informace

- 👁 Proč PASS?
- 👁 Intervence vs. neintervence
- 👁 Druhy studií / definice PASS
- 👁 Dokumentace k PASS
- 👁 Informování SÚKL/EMA o PASS
- 👁 Nahlášení studie a webový formulář SÚKL
- 👁 Vztah MAHa a třetí strany (CRO)
- 👁 Hlášení z PASS

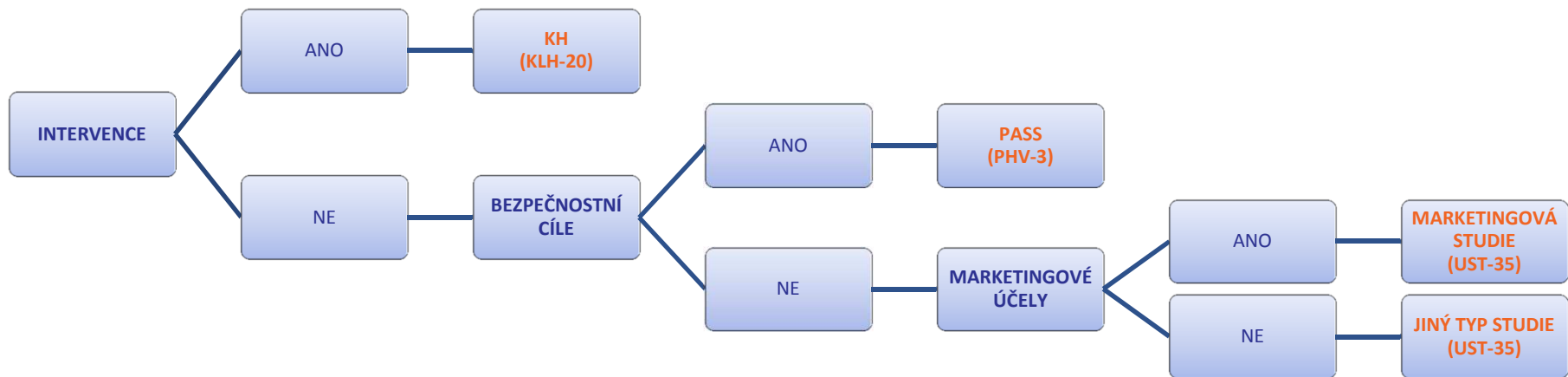
## Proč se PASSy provádějí?

- 👁️ Ověření bezpečnostního profilu LP
- 👁️ Získávání nových bezp. informací
- 👁️ Efektivita RMM (např. EM)
  
- 👁️ Záleží na přesně definovaném cíli a adekvátnímu designu studie

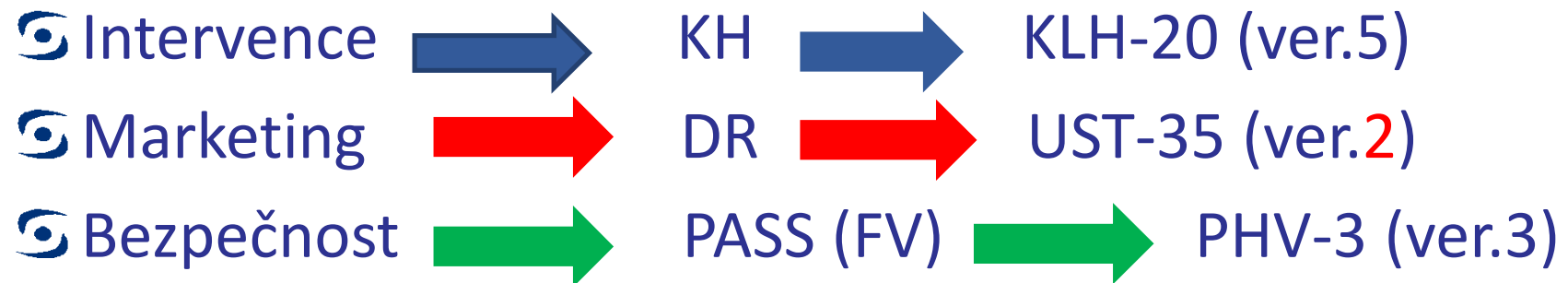
## Intervence vs. neintervence

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



**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
Imposed PASS	"Interventional"*	X	1	Mandatory and subject to penalties		
	Non-interventional	X	1	Mandatory and subject to penalties	X	X
Specific obligation	"Interventional"*	X	2	Mandatory and subject to penalties		
	Non-interventional	X	2	Mandatory and subject to penalties	X	X
Required	"interventional"*		3	Legally enforceable		
	Non-interventional		3	Legally enforceable	X	
Stated	"interventional"*		4	Not enforced		
	Non-interventional		4	Not enforced	X	

## Dokumentace - 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

## Dokumentace - zpráva o pokroku PASS

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

## Dokumentace - 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 studie** (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)
-  Přikládá 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**
- 👁 PRAC souhlasí 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



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 VIII<sup>2</sup>, 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 VIII<sup>2</sup>](#)
- [Questions and answers on practical transitional measures for the implementation of the pharmacovigilance legislation<sup>2</sup>](#)



- [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

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 Drafty/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](mailto: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

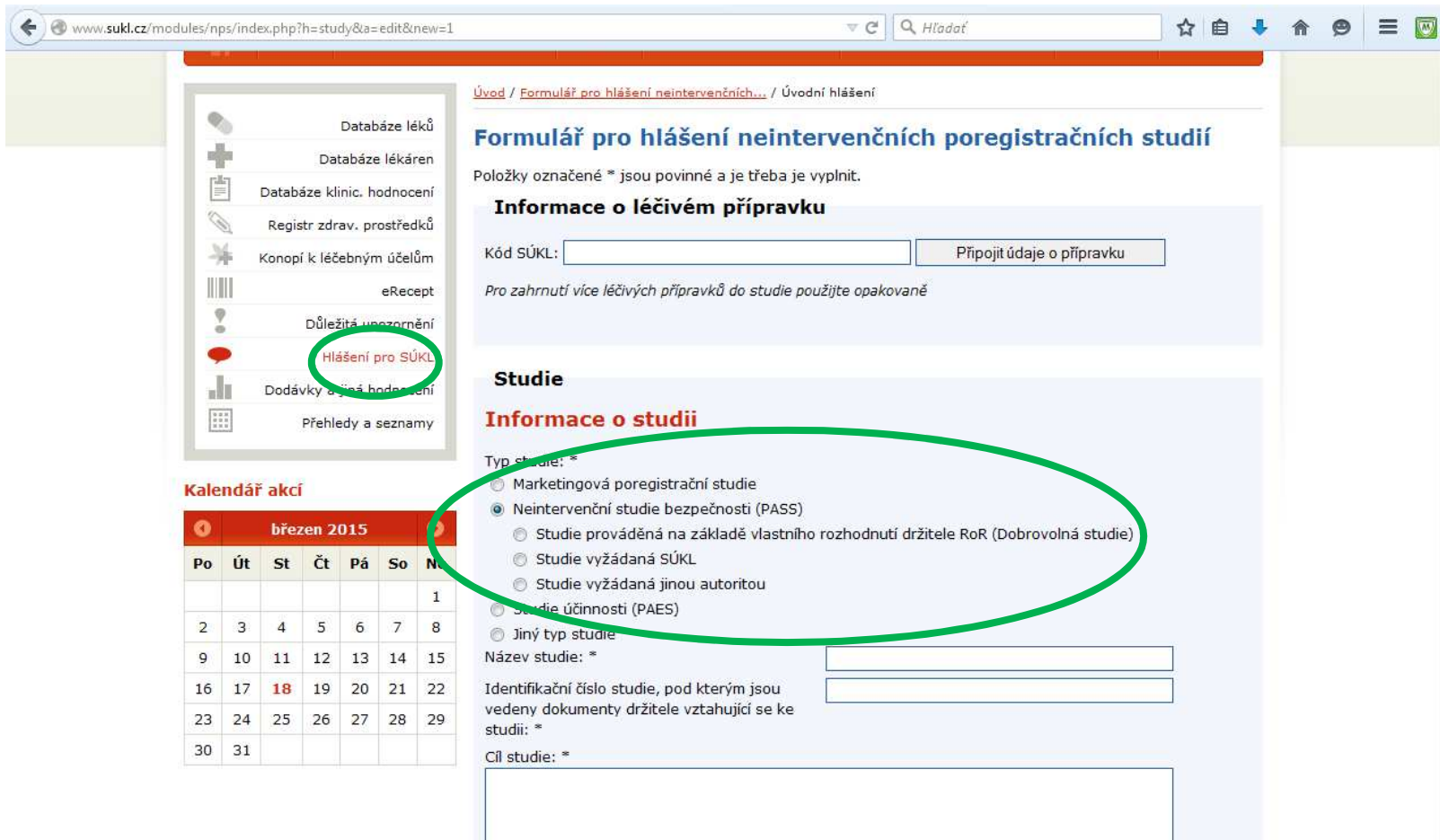
- 👁 Vylepšený webový formulář – nové legislativní požadavky
- 👁 Změna: vložení **protokolu** přímo do formuláře
- 👁 Změna: pro PASS nepovinné pole SÚKL kód léku, místo konání studie a úhrada nákladů (povinné pouze pro marketingové studie)
- 👁 Připomenutí: nutnost mít platný **český elektronický podpis** 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)

# Formulář SÚKL pro PASS



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

Úvod / Formulář pro hlášení neintervenečních... / Úvodní hlášení

## Formulář pro hlášení neintervenečních peregistračních studií

Položky označené \* jsou povinné a je třeba je vyplnit.

### Informace o léčivém přípravku

Kód SÚKL:

*Pro zahrnutí více léčivých přípravků do studie použijte opakovaně*

### Studie

#### Informace o studii

Typ studie: \*

- Marketingová peregistrační studie
- Neintervenční studie bezpečnosti (PASS)
- Studie prováděná na základě vlastního rozhodnutí držitele RoR (Dobrovolná studie)
- Studie vyžádaná SÚKL
- Studie vyžádaná jinou autoritou
- Studie účinnosti (PAES)
- Jiný typ studie

Název studie: \*

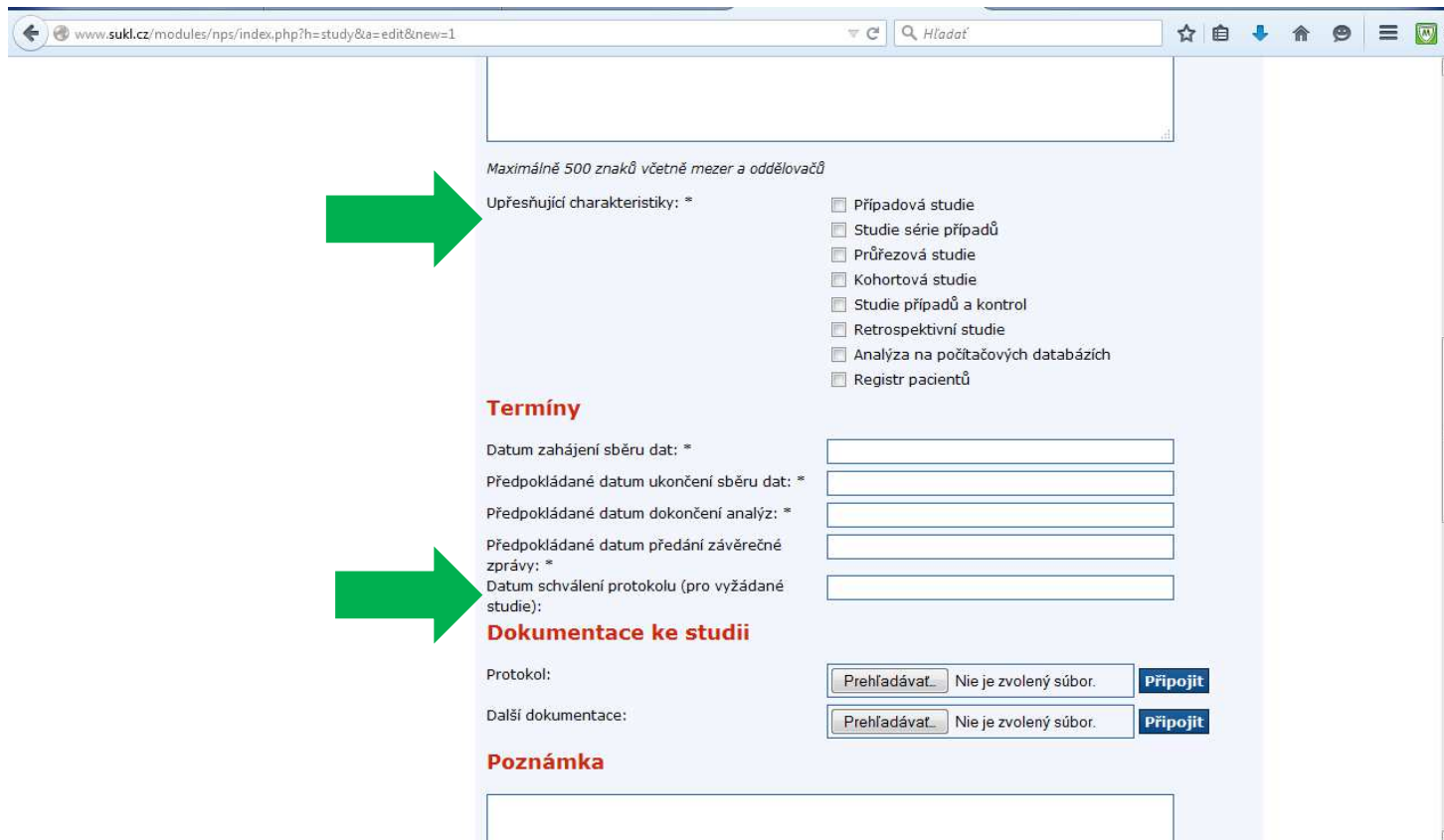
Identifikační číslo studie, pod kterým jsou vedeny dokumenty držitele vztahující se ke studii: \*

Cíl studie: \*

#### Kalendář akcí

březen 2015						
Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

# Formulář SÚKL pro PASS



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

Hledat

Maximálně 500 znaků včetně mezer a oddělovačů

Upřesňující charakteristiky: \*

- Případová studie
- Studie série případů
- Průřezová studie
- Kohortová studie
- Studie případů a kontrol
- Retrospektivní studie
- Analýza na počítačových databázích
- Registr pacientů

**Termíny**

Datum zahájení sběru dat: \*

Předpokládané datum ukončení sběru dat: \*

Předpokládané datum dokončení analýz: \*

Předpokládané datum předání závěrečné zprávy: \*



Datum schválení protokolu (pro vyžádané studie):

**Dokumentace ke studii**

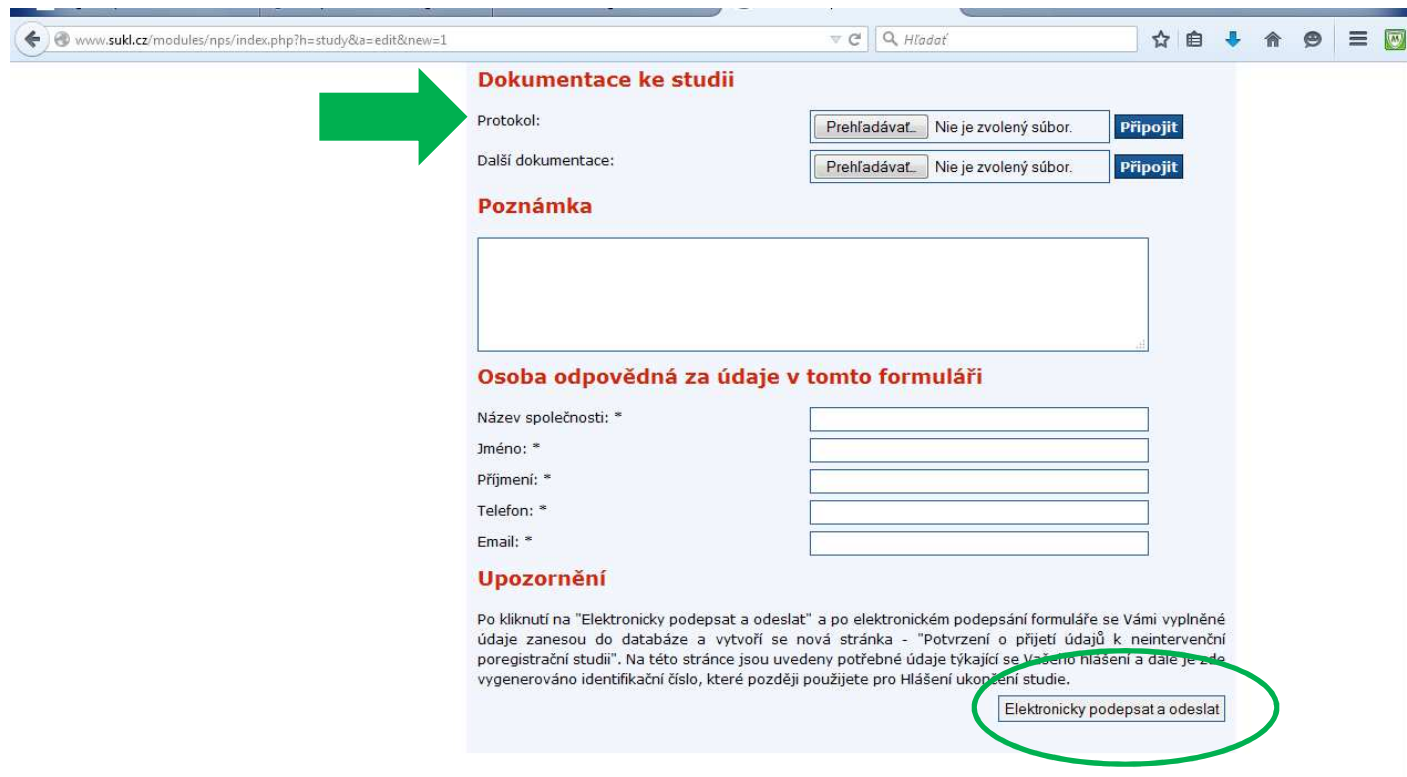
Protokol:  Nie je zvolený súbor.

Další dokumentace:  Nie je zvolený súbor.

**Poznámka**



# Formulář SÚKL pro PASS




The screenshot shows a web browser window with the URL `www.sukl.cz/modules/nps/index.php?h=study&a=edit&new=1`. The page content is as follows:

- 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 z něj vygenerováno identifikační číslo, které později použijete pro Hlášení ukončení studie.
  -

Annotations: A green arrow points to the "Dokumentace ke studii" section. A green circle highlights the "Elektronicky podepsat a odeslat" button.

## 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
- 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.

## Hlášení na SÚKL ze studií PASS

- 👁 Podle GVP Module VI Rev.1 (Sept 2014)
- 👁 Hlásí se podle protokolu studie
  - nutné definovat konkrétní sledované NÚ – hlášeno jako **solicited** „vyžádané hlášení autoritám“
  - všechny **fatální** reakce jsou povinně sbírány, hlášení dle požadavků SÚKL v závislosti na kauzalitě
  - ostatní NÚ („nesledované“) se hlásí jako **spontánní** (do protokolu zahrnout upozornění pro HP na povinnost hlášení SÚKL dle ZoL)
- 👁 Nutné v protokolu uvést algoritmus hodnocení kauzality
- 👁 Rev. 2 - začátek 2016



## 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.6 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](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](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>

[Zkratky súkl.doc](#)



## 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](mailto:posta@sukl.cz)