

Daniela Mesenská

Role PASS studií z pohledu průmyslu

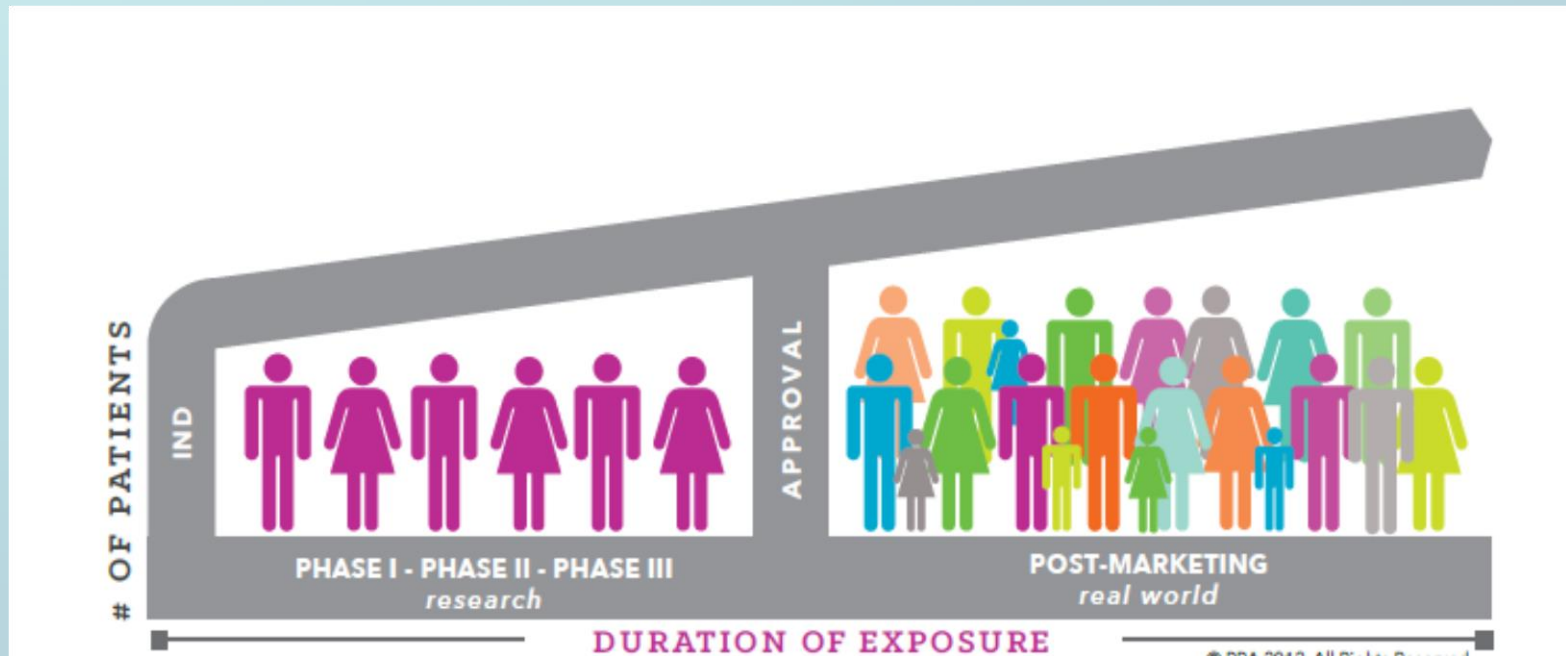
Proč ?

Dopady nežádoucích účinků léků (NÚL) na veřejné zdraví/zdroje v EU

- 5% všech hospitalizací z důvodu NÚL
- 5% hospitalizovaných pacientů s výskytem NÚL
- NÚL jsou 5. nejčastější příčina úmrtí v nemocnici
- Odhadem 197 000 úmrtí/rok v EU z důvodu NÚL
- Náklady související s NÚL v EU - 79 mld. €/rok

Zdroj: Annex 2 of the Report on the impact assessment of strengthening and rationalising EU Pharmacovigilance
COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES Sept 2008

Jiná populace pacientů v „real world“



Post –marketingové studie pomáhají identifikovat bezpečnostní signály a trendy na rozsáhlé populaci pacientů v běžné klinické praxi

Požadavky lékových autorit na MAH

(Marketing authorization holder)

- Reportování nežádoucích účinků
 - Spontánní hlášení
 - Periodické hlášení (PSUR)
- Proaktivní dohled
 - Risk management plan
 - Risk assessment
 - Risk minimization plan
 - **PASS**, PAES



PASS je iniciovaná, řízená nebo financovaná MAH:

- **na základě vlastního rozhodnutí**
 - **na základě povinnosti uložené lékovou autoritou (SÚKL, EMA, ...) v průběhu procesu registrace (ZoL §31a, Dir. Art.21a)**
 - **na základě povinnosti uložené lékovou autoritou (SÚKL, EMA, ...) v případě, že vyvstanou pochybnosti týkající se bezpečnostních rizik registrovaného přípravku (ZoL §32a, Dir. Art.22a)**
- ➔ **Pečlivý dohled lékové autority nad prováděním (protokol, průběžná zpráva, závěrečná zpráva)**



Interventional Studies / Randomized Clinical Trials

Human Pharmacology	Therapeutic Exploratory & Confirmatory	Comparative Effectiveness Label Extension Compassionate Use	Comparative Effectiveness Label Extension
--------------------	----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------

Drug or Disease Registries / Observational Studies

Natural History of Disease Burden of Illness Treatment Pathways Competitor Products Disease Management	Brand Usage (on and off label) Comparative Effectiveness Disease Management Pricing
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------

Post-authorisation safety study

- *Klinická studie (Directive 2001/20/EC)*
- Neintervenční studie (GVP Module VIII)
 - Zpravidla observační
 - Různý design studie

Kdy se jedná o PASS studii?

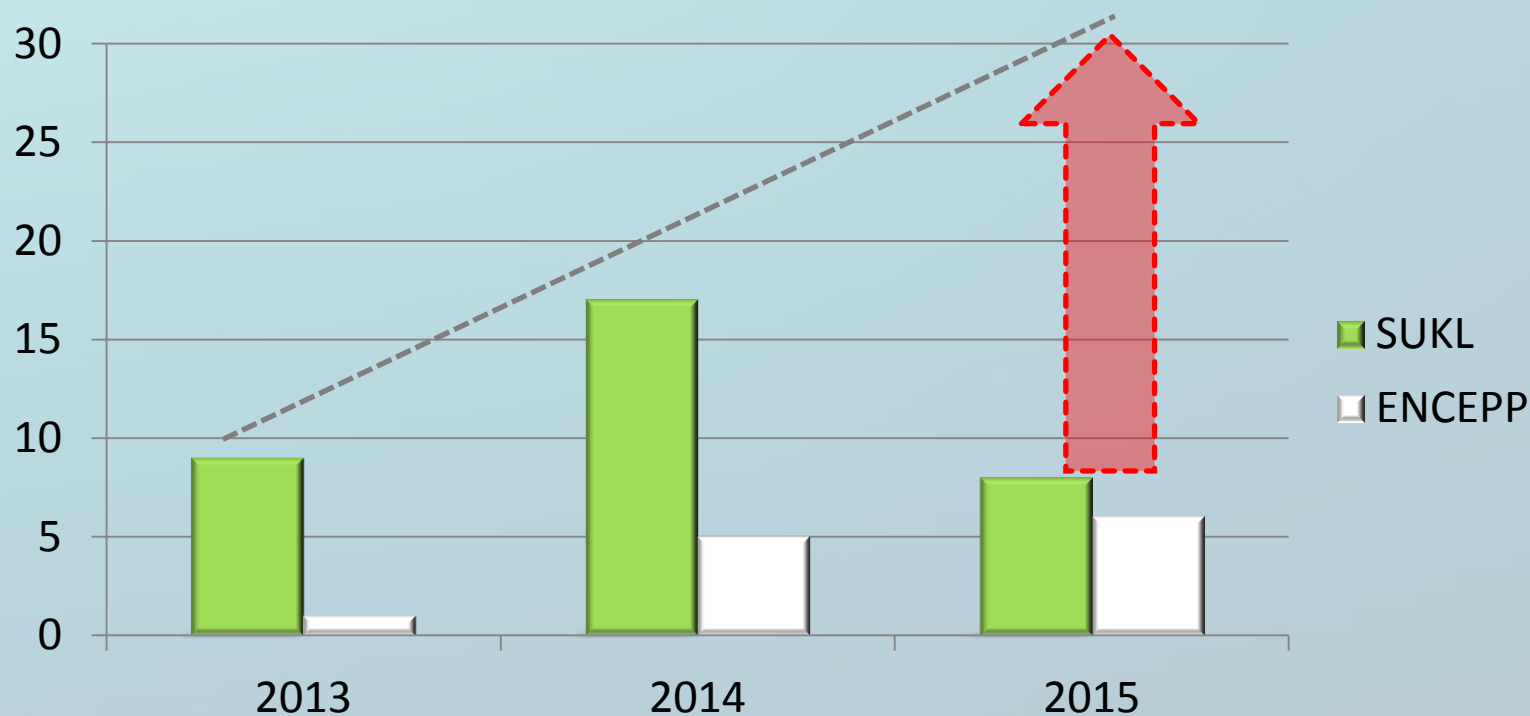
Pokud splňuje *alespoň jeden* z cílů:

- popsat **bezpečnostní profil** léčivého přípravku
- poskytnutí **důkazu o nepřítomnosti rizika**
- **Kvantifikace** potenciálních nebo identifikovatelných **rizik** (frekvence výskytu, výskyt rizikových faktorů a modifikátorů účinku,...)
- vyhodnotit **riziko** užívání léčivého přípravku v registrované indikaci **ve specifické patientské populaci**, která nebyla zkoumána v dřívější fázi (těhotné, specifické věkové skupiny, ...)
- posouzení charakteristik používání léku, které **doplňují poznatky** o bezpečnosti léku (indikace, dávkování, současné užívání dalších léků, chyby v podání...)
- měření **efektivnosti aktivit na minimalizaci rizika** léku

ENCePP registr PASS studií

- Registrace studií v EU registru neintervenčních PASS (« ENCePP » registry)
 - doporučeno pro všechny PASS
 - povinné pro PASS na základě povinnosti uložené lékovou autoritou
 - transparentnost
 - nástroj pro komunikaci a výměnu informací
 - snížení administrativy a duplicity

Ohlášené PASS studie v ČR



Zdroj: SUKL – přehled neintervenčních poregistračních studií; ENCEPP registry

Rozdíly mezi studii

	NIS	PASS	Klin. studie
Protokol			
<i>Cíl</i>	Různý (účinnost)	Bezpečnost	Různý (účinnost, bezpečnost, ...)
<i>Terapeut. režim</i>	Rozhodnutí ošetřujícího lékaře, respektování běžné klinické praxe, ne výběr pacienta, ne dodatečné terapeutické postupy		Dle protokolu (randomizace, zaslepení)
<i>Sledovaný lék</i>	Na Rx (dle SPC), ne vzorky		Dodáván zadavatelem
<i>Délka sledování</i>	Měsíce (roky)	roky	Dny – měsíce (roky)
<i>Velikost populace</i>	stovky - tisíce	tisíce	Desítky -tisíce
Organizace			
<i>Schválení CA*</i>	NE (notifikace CA)	ANO (PRAC/CA)	ANO (CA)
<i>Schválení EK</i>	NE MEK, LEK jen pokud vyžaduje ZZ	doporučeno	ANO
<i>Registrace</i>	SUKL registr NIS AIFP registr NIS	ENCEPP registr SUKL registr NIS AIFP registr NIS	EU Clinical Trials Register
<i>Centra</i>	GP's , specialisté	←————→	Zkušené studijní týmy
<i>Case Report Form</i>	Jednoduchý, krátký, intuitivní	←————→	Složitý, rozsáhlý
<i>Kontrola kvality dat</i>	Úplnost dat	Monitoring team: • Remote monitoring, • risk based monitoring • Focused monitoring	Monitoring team: • 100% SDV CRA • Focused monitoring • Risk based monitoring

*CA – Competent authority : např. EMA, SUKL, ...

PASS studie

- Nesmí být naplánována tak, aby stimulovala používání léčivého přípravku
- Odměna investigátorům pouze za čas a další nezbytné náklady

Implementace PASS

- **Limitující faktor v observačních studiích:**
 - Procedury a vyšetření nejsou striktně předepsané protokolem
- **Výsledky a závěry studií závisí na kvalitě dat:**
 - ✓ úplnost
 - ✓ validita
 - Vyhnout se nezapsaným údajům a minimalizovat chyby:
 - pokud relevantní/požadované informace existují, mají být zaznamenány
 - Ujistit se, že chybějící údaje jsou nedostupné a ne nezapsané
- **Cíl studijních týmů:**
 - Zajistit ochranu pacienta:
 - informovaný souhlas,
 - zajištění důvěrnosti informací,
 - lékařská péče není ovlivněna jejich účastí ve studii
 - Zajistit kvalitu dat
- **Zajištění zaškolení pro všechny investigátory před zahájením studie**

Management PASS

- Organizace a postupy kopírující klinické studie
- (Outsourcing některých služeb)
- Rozsáhlé studijní týmy (corporate, lokální)
 - Medical
 - Regulatory
 - Pharmacovigilance
 - Clinical operations
 - Monitoring team
 - Data management
 - Biostatistics
- Respektování standardních operačních postupů
- Interní schvalování
 - Výběr země, počty center, rozpočet, počet pacientů/centrum, navýšení pacientů, ...
- Follow-up, reporty, ...

Závěr

- PASS studie
 - Většinou požadavek lékových agentur
 - Často podmínka registrace
 - Dohled regulátorů i AIFP
 - Vzrůstající počet PASS v ČR

→ Pro sponzora stejný význam i náročnost jako klinické studie