




Poregistrační studie bezpečnosti z pohledu nové FV legislativy

Mgr. Veronika Deščíková
Oddělení farmakovigilance

Úvod aneb co dnes

-  **GVP Modul VIII – seznámení, obsah – jak to bude až bude všechno fungovat**
-  **přechodné období – jak to bude než bude fungovat co má**
-  **praktické informace z dotazů, protokolů, závěrečných zpráv**

GVP - Modul VIII



- 👁️ Část A – definice, druhy PASSů
- 👁️ Část B – pro všechny PASSy, procesy a požadavky (definice jednotlivých termínů, cíle PASSů, protokol a zprávy ze studií)
- 👁️ Část C – pouze vyžádané PASSy, spolupráce v rámci EU

A - Introduction

co je PASS – nová definice

(Jakákoli studie týkající se určitého registrovaného léčivého přípravku za účelem zjištění, popsání nebo kvantifikace bezpečnostního rizika, potvrzení bezpečnostního profilu tohoto léčivého přípravku nebo zjištění míry účinnosti opatření prováděných v rámci řízení rizik.)

Druhy PASSů:

-  dobrovolně na základě rozhodnutí MAHa (z vlastní vůle)
-  na základě povinnosti uložené autoritou
 - podmínka udělení registrace (čl.21a)
 - po udělení registraci při obavách z vzniklého rizika reg. přípravku (čl.22a) – safety concerns

B – struktura a procesy

- 🌀 **Základní principy procesů– vědecké standardy, transparentnost, harmonizace, kontrola kvality studií**
- 🌀 **Závazné požadavky se liší podle typu studie na základě Dir. 2010/84/EC**
 - 🌀 107m všechny PASSy
 - 🌀 107n – 107q pouze vyžádané PASSy
 - 🌀 některé povinné pro vyžádané, ale doporučené pro dobrovolné (např. formát protokolu, ZZ)
 - 🌀 některá doporučení pro všechny PASSy (EMA registr)

B - struktura a procesy

- 👁️ definice jednotlivých termínů (začátek studie, ukončení studie, zásadní změna protokolu)
- 👁️ cíle PASSů
- 👁️ výzkumný tým a kvalifikace
- 👁️ úprava vztahů mezi MAHem a výzkumníky, CRO vzhledem k odpovědnosti, hlášení NÚ, uložení dat, publikaci výsledků a platbám (striktně omezeny na náhrady času a výdajů se studií, čl.107m)

B - struktura a procesy

- 🌀 **Cíle PASSů – primární cíl bezpečnostní studie:**
 - 🌀 popsat bezpečnostní profil přípravku
 - 🌀 potvrzení/vyvrácení hypotézy detekovaného FV signálu
 - 🌀 prozkoumání potenciálních nebo identifikovaných rizik
 - 🌀 zhodnocení rizika užívání přípravku v indikacích neodzkoušených v předregistrační fázi (těhotné ženy, starší pacienti)
 - 🌀 popsat způsob užívání přípravku a použití, které může ovlivnit bezpečnost (komedikace, ME)
 - 🌀 zjistit míru účinnosti risk minimisation activity

B – protokol studie




- ☉ každá studie musí mít vědecky vhodný protokol
- ☉ Předkládán MAHem autoritě dle povahy studie (viz A a další doporučení EMA)
- ☉ QPPV check + podpis (národní osoba info)
- ☉ Veřejně dostupný protokol, registrace do EMA registru spolu s abstraktem
- ☉ Formát a obsah protokolu + doporučeno přiložit ENCePP Checklist podepsán hlavním zkoušejícím
- ☉ Zásadní změny v protokolu – veřejné, odůvodněné, dosledovatelné

B - study reports

Progress report – zpráva o pokroku

-  Může být autoritou vyžádána v průběhu studie – nová B/R informace, bezp. riziko, info v průběhu reg. procesu
-  Také součást PSURu a RMP

Final report – závěrečná zpráva

-  ASAP po ukončení , do 12 měsíců od ukončení sběru dat
-  Formát a obsah (+ formát abstraktu do EMA registru)
-  Předložení příslušné autoritě

Publikace výsledků studie, předložení autoritě

B - reporting

- 🌀 **Kontinuálně sledovat B/R**
- 🌀 **Expedování hlášení dle procedur v modulu VI**
- 🌀 **Expedovat pouze závažná hlášení z ČR s možnou kauzalitou**
- 🌀 **Neexpedovat: nezávažná (do ZZ, PSUR), příhody (zlomená noha) a nesouvisející hlášení (unrelated)**

C – EU spolupráce

- 🌀 Týká se pouze vyžádaných PASSů podle Direktivy čl. 21a a 22a
- 🌀 Týká se neintervenčních i intervenčních PASS

C – EU spolupráce

Proces uložení podmínky – kdy?

1. Součást původní registrační procedury jako podmínka udělení registrace (Dir. čl.21a)
2. V průběhu registrační procedury po udělení registrace (Dir.čl.22a) - extension, změna, renewal
3. Pokud existují obavy z vzniklého rizika reg. přípravku (Dir.čl.22a) - při obavách více přípravků – společná studie po konzultaci PRAC (joint PASS)

C – EU spolupráce

- 🌀 Kdo uloží podmínku provést studii?
 - 🌀 CAP (PRAC + CHMP)
 - 🌀 MRP/DCP (PRAC + CMDh)
 - 🌀 NAP – národní autorita (NCA)
- 🌀 MAH může do 30 dnů požádat o předložení písemného vyjádření k povinnosti, na základě vyjádření MAHa je povinnost autoritou odvolaná nebo potvrzená – pokud potvrzená – změní se registrace a aktualizuje RMS

C – EU spolupráce

- 🌀 **Role a povinnosti MAHa v PASS**
 - 🌀 **zaručit, že PASS není klinické hodnocení**
 - 🌀 **zaručit, že studie splňuje podmínky Direktivy články 107m – 107q a podmínky specifické pro danou studii**
 - 🌀 **zaručit řádné plnění FV povinností ve vztahu ke studii**
 - 🌀 **zaručit auditovatelnost, inspektovatelnost a ověřitelnost studie**

C – EU spolupráce

Regulační dohled




 Autorita která udělila podmínku (PRAC/NCA)

 Pokud PRAC – PRAC Rapp. :

- protokol: LoQ a posouzení (souhlas; námitka; KH), předání protokolu do NCA kde probíhá
- Studie může probíhat pouze s písemným souhlasem příslušné autority
- ZZ + abstrakt ASAP do 12 měsíců, případně LoQ, PRAC doporučení CHMP nebo CMDh
- Zásadní změny v protokolu oznámeny a schváleny autoritou





C – EU spolupráce

PASS a RMP

-  PASS jako podmínka reg. musí být v RMP, výsledky v PSURu
-  Pokud přípravek nemá RMP – MAH má povinnost ho vytvořit, protokol studie je annex RMP
-  Pokud výsledky studie vyžadují změnu reg. – MAH předloží změnu reg., včetně aktualizovaného RMP

C – EU spolupráce

PASS a změny registrace:

-  MAH - pokud výsledky studie mají vliv na reg. – MAH podá změnu spolu se ZZ do 12 měsíců od ukončení sběru dat
-  PRAC – po review ZZ může doporučit změnu, zrušení nebo obnovení reg.
-  CAP (alespoň jeden přípravek ve studii) – o změnách doporučených PRAC rozhoduje CHMP a EC
-  MRP/DCP – CMDh postoj bere do úvahy stanovisko PRACu – běží dál podle konsensu (změny do jednotlivých NCA nebo čl. 33 a 34)

Co se děje teď v EMA? ohledně PASS

- 🌀 Zjišťování preferencí členských států k dobrovolným studiím a zasílání reportů z nich, způsob zasílání a spolupráce s EMA registrem
- 🌀 EMA evropský registr PASSů odložen na 2013

Co se děje teď v EMA? ohledně PASS

Post-authorisation safety studies (PASS):

- | | |
|---|------------------|
| • Public consultation on good pharmacovigilance practice (GVP) module | • February 2012 |
| • Publication of scientific guideline on PASSs | • During 2012 |
| • Approval of PASS protocols | • From July 2012 |
| • Protocol approval and results management for centrally authorised medicines | • During 2012 |
| • Focus on nationally authorised medicines | • After 2012 |

Přechodné období

- 🌀 Období od 21.7.2012 do platnosti novely ZoL – stejná pravidla jako doposud
- 🌀 Období po platnosti novely ZoL:
 - 🌀 na PASS zahájené před platností zákona se nové podmínky nevztahují (ani podmínky reg. podle Dir.čl.21a a 22a)
 - 🌀 stejná pravidla jako doposud, ale předkládaná dokumentace se řídí novelou zákona (protokol, ZZ)
- 🌀 Platnost všech nových podmínek od zprovoznění EMA evropského registru PASSů

Jak nedělat bezpečnostní studii ☹

- 🌀 Protokol – cíle, hlášení NÚ
- 🌀 Závěrečná zpráva – bez analýzy NÚ (počet, druh, závažnost, FU, zhodnocení) – ne počet balení přípravku a spokojenost pacientů!
- 🌀 Ukázka nevhodné ZZ (2,5 roku trvání studie)

Nežádoucí účinky:

Nežádoucí účinek léčiva byl uveden celkem 12x. Lékaři byli poučeni, že nežádoucí účinky, které hodnotí jako neočekávané nebo závažné musí neprodleně hlásit na oddělení farmakovigilance společnosti a na Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Žádný nežádoucí účinek z tohoto sledování nebyl hlášen jako závažný nebo neočekávaný.

Souhrn

- 👁️ **GVP Modul VIII – až bude všechno fungovat**
 - 👁️ **přechodné období:**
 - 👁️ **do platnosti novely ZoL – stejná pravidla jako doposud**
 - 👁️ **platnost všech nových podmínek od zprovoznění EMA evropského registru PASSů**
-
- 👁️ **Protokoly, ZZ, dokumentace dle GVP**

DĚKUJI VÁM ZA BDĚLOST!

...ted' Vaše dotazy prosím