

PASS - case studies

Pavol Gibala

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Tematický kurz SARAP: Modul 2,
Bratislava, 2.12.2013



EÚ - legislatíva

- Smernica 2001/83/EÚ
 - Smernica 2010/84/EÚ od 21.7.2012
- Vykonávacie nariadenie Komisie 520/2012 od 10. 7. 2012 resp. 10.1.2013
 - Protokol, Abstrakt, Záverečná správa
- Zákon č. 362/2011 Z.z.
 - Zákon 244/2012 Z.z. od 1.9.2012
 - § 68 - definícia
 - § 68f - podrobnosti



19 April 2013
EMA/813938/2011 Rev 1*

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)

Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 1)

Draft of first version finalised by the Agency in collaboration with Member States	19 January 2012
Draft agreed by ERMS FG	24 January 2012
Draft adopted by Executive Director	20 February 2012
Released for public consultation	21 February 2012
End of consultation (deadline for comments)	18 April 2012
Revised draft of first version finalised by the Agency in collaboration with Member States	20 June 2012
Revised draft agreed by ERMS FG	21 June 2012



- Human medicines
 - Pre-authorisation
 - Post-opinion
- Post-authorisation
 - Templates for assessors
 - Templates for industry
 - Dossier submission requirements
 - Improving quality of submissions
 - Post-authorisation procedural Q&A
 - Article 5 procedure
 - Variations regulation
 - Type-IA variations
 - Type-IB variations
 - Type-II variations
 - Type-II-variation / extension applications
 - Grouping of variations
 - Worksharing
 - Changing the name of a medicinal product
 - Annual re-assessment
 - Post-authorisation measures

Home Regulatory Human medicines Post-authorisation News and Events Authorisation Safety Study (PASS)

Post-authorisation safety studies: questions and answers

Email Print Help Share

This page lists questions that marketing-authorisation holders (MAHs) may have on post-authorisation safety studies (PASSs). It provides an overview of the European Medicines Agency's position on issues that are typically addressed in discussions or meetings with MAHs in the **post-authorisation phase**. Revised topics are marked 'New' or 'Rev.' upon publication.

A PDF version of the entire post-authorisation guidance is available:

European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure

These questions and answers have been produced for guidance only and should be read in conjunction with the rules governing medicinal products in the European Union, volume 2, notice to applicants.

MAHs must in all cases comply with the requirements of Community legislation. Provisions that extend to Iceland, Liechtenstein and Norway by virtue of the European Economic Area agreement are outlined in the relevant sections of the text.
[Back to top](#)

Expand all items in this list

1. What is a PASS? Rev. July 2013
2. Is a meta-analysis of safety data a non-interventional PASS? Rev. July 2013
3. How will an imposed non-interventional PASS be handled? Rev. July 2013
4. How is an imposed non-interventional PASS protocol assessed? Rev. July 2013
5. How are an imposed non-interventional PASS results assessed? Rev. July 2013
6. What if I, as the MAH, am of the opinion that the imposed non-interventional PASS results make a variation necessary? Rev. July 2013
7. To whom should I submit my PASS protocol or study report? Rev. July 2013

Smernica 2010/84/EC

(28) Je potrebné zaviesť harmonizované usmernenia a regulačný **dohľad nad štúdiami** o bezpečnosti po vydaní povolenia, **ktoré požadujú príslušné orgány**, a ktoré nie sú intervenčné, sú iniciované, riadené alebo financované držiteľom povolenia na uvedenie na trh, a v rámci ktorých sa zhromažďujú údaje od pacientov alebo zdravotníckeho personálu, a ktoré z tohto dôvodu nespádajú do rozsahu pôsobnosti smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/20/ES týkajúcej sa správnej klinickej praxe počas klinických štúdií s humánnymi liekmi.



Vývoj a výskum lieku

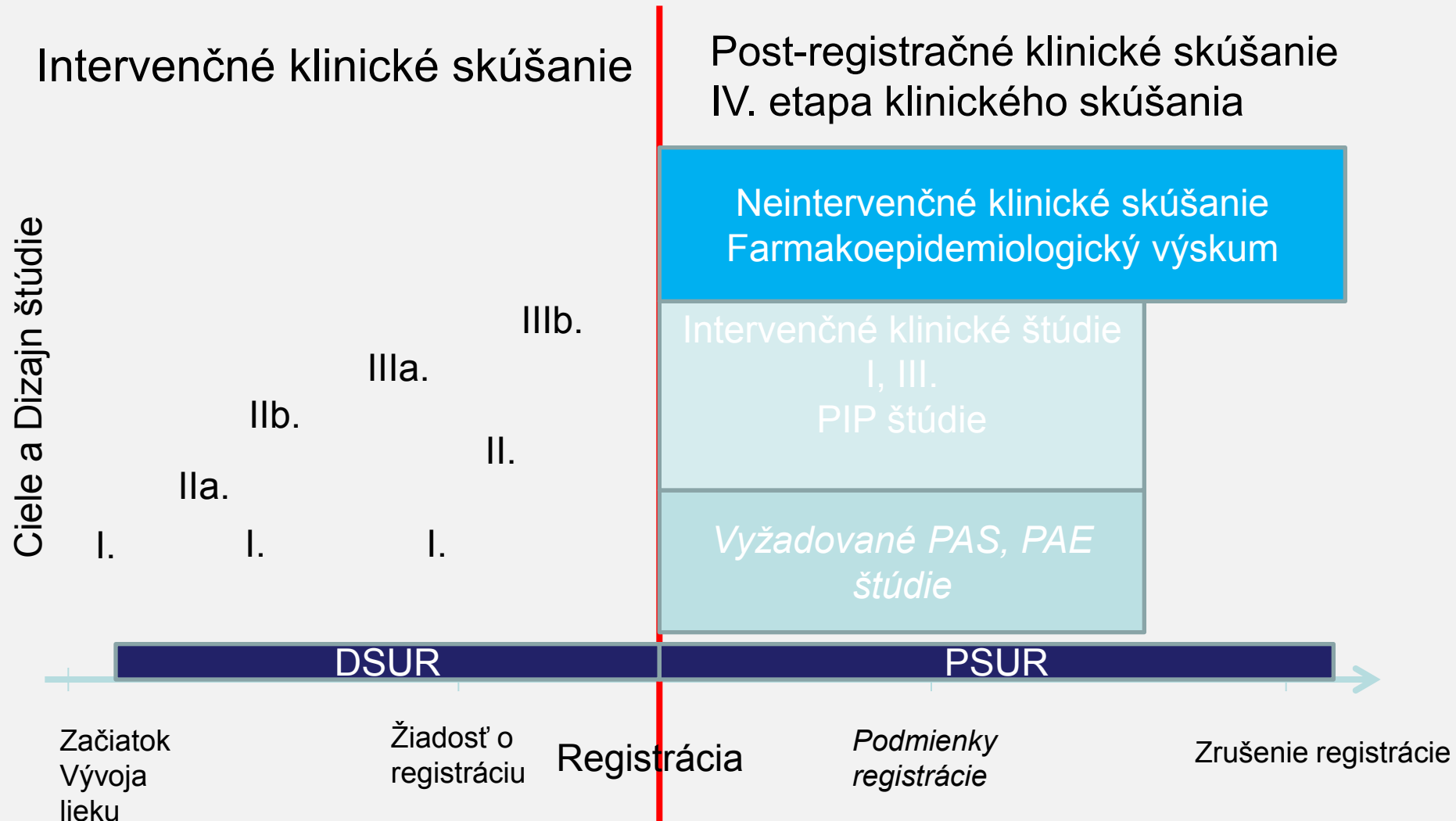
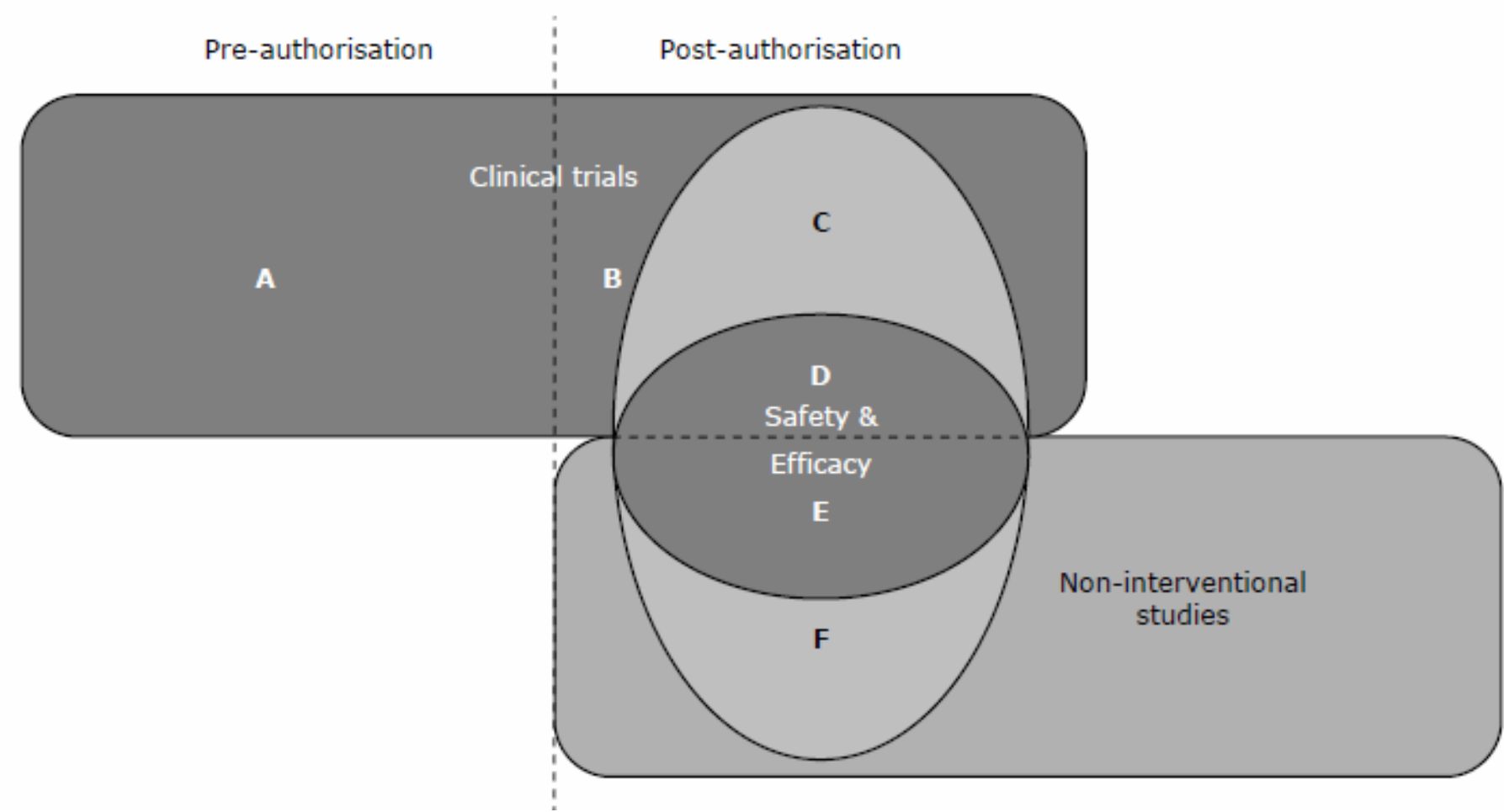


Figure VI.1. Diagram illustrating different types of clinical trials and studies in the EU



Definície KS

- Klinické skúšanie liekov § 29 ods. 1
- Neintervenčné klinické skúšanie § 45 ods.1,2
- Štúdia bezpečnosti po registrácii lieku § 68f
 - 2 typy, národná a medzinárodná
- Biomedicínsky výskum § 26 ods. 1 (zákon 576/2004 Z.z.)
- KS fázy I, II(a, b), III(a, b), IV (0) § 29 ods. 5-9
- Marketingový výskum – seeding trial



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	

*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.

PASS Definície - rozdiely

§ 68 ods. (5) zákon č. 362/2011 Z.z.

Štúdia o bezpečnosti humánneho lieku po registrácii je **neintervenčná** štúdia týkajúca sa registrovaného humánneho lieku vypracovaná s cieľom identifikovať, opísať alebo kvantifikovať ohrozenie bezpečnosti pacienta, potvrdiť bezpečnostný profil humánneho lieku alebo merať účinnosť opatrení na riadenie rizík

2001/83/EC - § 1 ods. 15

Štúdia o bezpečnosti po vydaní povolenia: **akákoľvek** štúdia týkajúca sa povoleného lieku vypracovaná s cieľom identifikovať, opísať alebo kvantifikovať ohrozenie bezpečnosti, potvrdzujúca bezpečnostný profil lieku alebo merajúca účinnosť opatrení na riadenie rizík.

Možná dezorientácia

§ 45 ods. 1

v zmysle § 45

...Za **neintervenčnú klinickú štúdiu sa nepovažuje** štúdia o bezpečnosti humánneho lieku po registrácii podľa § 68f.

§ 68 ods. (5)

Štúdia o bezpečnosti humánneho lieku po registrácii je **neintervenčná štúdia** týkajúca sa registrovaného humánneho lieku vypracovaná s cieľom identifikovať, opísať alebo kvantifikovať ohrozenie bezpečnosti pacienta, potvrdiť bezpečnostný profil humánneho lieku alebo merať účinnosť opatrení na riadenie rizík.

§ 68f ods. 1

....Na štúdiu o bezpečnosti humánneho lieku po registrácii sa nevzťahujú ustanovenia § 45.



Nejasnosti

- § 68f ods. 16,
 - Ods. 7-15 sa aplikuje iba na vyžiadané štúdie na základe uložených povinností.
 - aj štúdií iniciovaných, vykonávaných alebo financovaných sponzorom ???
- Nie je regulované
 - Ak sa držiteľ nepodieľa na financovaní
 - § 45 – neintervenčné klinické skúšanie?
 - Biomedicínsky výskum?

Ciele PAS štúdie

- Kvantifikácia potenciálnych alebo identifikovaných rizík, napr. charakterizovanie frekvenciu výskytu, výpočet pomeru alebo rozdielu frekvencií výskytu v porovnaní s neexponovanou populáciou alebo populáciou vystavenou inému lieku alebo skupine liekov, výskum rizikových faktorov a modifikátorov účinku.
- Zistenie rizika lieku v populáciách pacientov, pre ktoré informácie o bezpečnosti alebo rizikách sú obmedzené alebo chýbajú, napr. tehotné, špecifické vekové skupiny, pacienti s poškodením obličiek alebo pečene.
- Poskytnutie dôkazu o neprítomnosti rizika.
- Posúdenie charakteristík používania lieku, ktoré dopĺňajú poznatky o bezpečnosti lieku (napr. indikácie, dávkovanie, súčasné užívanie viacerých liekov, chyby v podaní).
- Meranie efektívnosti aktivít na minimalizácie rizík.

Aké môžu byť PASS štúdie?

- Intervenčné štúdie PASS (klinické skúšanie)
 - Podliehajú reguláciám o klinickom skúšaní
- Neintervenčné štúdie PASS
 - Podmienka registrácie pri rôznom type registrácie
 - Medzinárodné, vrátane SR, Čisto národné
 - Vyplývajúce z RMP
 - Iné s účasťou držiteľa
 - Akademické, nefiremné ???

Čo nie je PASS

- Neintervenčná štúdia, ak:
 - Zadávateľom nie je držiteľ
 - Ak neštuduje bezpečnosť
 - Zvyšuje preskripciu lieku
 - Nadmerne honoruje lekárov
- Biomedicínsky výskum
- Marketingová štúdia



Typy PASS

- Aktívne surveillance
 - Intenzívne monitorovanie
 - Prescription Event Monitoring (PEM)
 - Registre
- Observačné štúdie
 - Cross-section study (survey)
 - Kohortová štúdia
 - Štúdie prípadov a kontrol
 - Iné dizajny
- Klinické štúdie
 - Large single trial
- Utilizačné štúdie
- Systémový prehľad a metaanalýza (ak vyžadované)



Rozdiely medzi KS a PASS

KS

- Účastník (subjekt)
- Skúšajúci
- Koordinátor (národný)
- Zadávateľ (aj skúšajúci)
- Súbor
- Zaradenie účastníka
- Vyradenie účastníka
- Ukončenie KS

PASS

- Pacient , prípad, kontrola
- Skúšajúci
- Koordinátor (národný)
- Zadávateľ = držiteľ, prispievateľ
- Zdroj údajov
- Začatie zberu údajov
- —
- Ukončenie zberu údajov



Aká štúdia?

- Charakter skúmaného produktu (liek / neliek)
- Bol skúšaný liek registrovaný (áno / nie)
- Intervencia (áno / nie)
- Požadované úradom (áno / nie)
 - Účinnosť alebo bezpečnosť
- Sponzorstvo farmafirmy (áno / nie)
- Národný alebo medzinárodný projekt (áno /nie)



Určenie typu štúdie

- Má byť autorom jasné už pri príprave protokolu
- Deklaruje zadávateľ
- Žiadosť o schválenie/ oznámenie sa podáva na základe tejto deklarácie
- ŠÚKL posudzuje podané žiadosti



Skúma sa liek?	Je liek registrovaný na Slovensku?	Presahuje intervencia bežnú prax?	Je štúdia podmienkou registrácie?	Bude sa robiť iba na Slovensku?
áno → registrovaný alebo neregistrovaný liek	áno → schválená indikácia, dávka, cieľová skupina	nie → dotazník, odber krvi	áno → nie, ale firma iniciuje alebo financuje →	áno → žiadosť na ŠÚKL
nie ↓ iný produkt, iný cieľ	nie ↓	áno ↓ zaslepenie	nie ↓	nie → žiadosť na PRAC
1. Zdravotnícka pomôcka - § 111 zákon č 362/2011 Z.z. 2. RTG a žiarenie - Nariadenie vlády č. 340/2006 Z. z. 3. Biomedicínsky výskum - Zákon o zdravotnej starostlivosti č. 576/2004 Z. z. 4. marketingová štúdia	Klinické skúšanie liečiv - § 29 – 44 zákon č. 362/2011 Z.z.	Klinické skúšanie liečiv - § 29 – 44 zákon č. 362/2011 Z.z.	Neintervenčná klinická štúdia lieku § 45 zákon č. 362/2011 Z.z. <i>Poznámka: môže byť iba nekomerčná (akademická) lebo ak iniciuje a financuje farmaceutická firma, je to buď klinické skúšanie, štúdia bezpečnosti po registrácii, štúdia účinnosti po registrácii alebo marketingová štúdia.</i>	1.Štúdia bezpečnosti po registrácii § 68f zákon č. 362/2011 Z.z. 2.Štúdia účinnosti po registrácii § 53 ods. 5g zákon č. 362/2011 Z.z. <i>Poznámka: Iba ak iniciovaná alebo financovaná farmaceutickou firmou</i>

I. skupina PASS

- Vo viacerých štátoch súčasne, vrátane SR
 - Ako podmienka
 - Z rozhodnutia zadávateľa
- Projekt sa schvaľuje v PRAC
- Schválený projekt sa zasiela na ŠÚKL
- Po zaslaní protokolu sa môže začať
- Schválená zmena sa zasiela na ŠÚKL
- Záverečná správa sa na ŠÚKL neposiela??



II. Skupina PASS

- Čisto národný projekt
- Žiadosť na ŠÚKL, 60 dní na posúdenie
- Po schválení ŠÚKL-om je možné začať
- Zmenu posudzuje ŠÚKL
- Záverečná správa sa zasiela ŠÚKL do 12 mes.
- ŠÚKL zverejňuje záverečnú správu



PASS siroty

- Štúdie iniciované akademickou obcou bez účasti priemyslu

Podľa definície spadajú pod PASS, kto má nad nimi dohľad?

- Prebiehajúce štúdie s rozšírením na Slovensko

Mal by ich schvaľovať PRAC



EU PASS register

- Držiteľ má zaregistrovať štúdiu
- Pred začatím zberu údajov, v angličtine
- Možnosť zadať skrátený protokol ak nie je vhodné uviesť plný protokol
- Nie je obmedzený na EU štúdie



Príklady PAS štúdií

Názov štúdie	Zadávatel'	Dátum oznámenia	Register
An international disease registry collecting data on manifestations, interventions and outcomes in patients with tuberous sclerosis complex - TOSCA	Novartis Pharmaceuticals	21.01.2013	http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=3376
Kuvan(r) Adult Maternal Pediatric European Registry	Merck Serono	24.07.2013	http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=4341
A Five-year, Observational, Non-interventional Follow-up to: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Metformin-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control (MK-0431-351)	Merck Sharp & Dohme, Corp.	13.08.2013	http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=4469
Disease Registry for Patients with Digital Ulcers associated with Systemic Sclerosis	Actelion Pharmaceuticals	30.08.2013	http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=4620
Disease registry for patients with Niemann-Pick Type C disease	Actelion Pharmaceuticals	30.08.2013	http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=4623



Niektoré problémy

- Štúdie genetiky pacientov s určitou diagnózou bez ohľadu na liečbu, nepodáva sa liek
 - Zodpovedá definícii klinického skúšania?
- Dlhodobé sledovanie po liečbe, liek sa nepodáva
 - Je to štúdia bezpečnosti/účinnosti?
- Dotazníky účinnosti RMP
 - Je to štúdia bezpečnosti?
- Registre pacientov s určitou chorobou



Ďakujem za pozornosť

