



Program semináře

- ☞ Úvod – změny v oblasti klinických hodnocení - posuzování žádostí a jak to bude po 31. 1. 2023
- ☞ Informace k požadavkům na dokumentaci při překlápění KH schválených dle CTD do režimu CTR – část I/PART I a část II/PART II
- ☞ Požadavky na dokumentaci k části II žádosti o klinické hodnocení předložené prostřednictvím CTIS – část II/PART II
- ☞ Odpovědi na dotazy a info – s čím jsme se zatím u CTIS setkali
- ☞ Ostatní sdělení ke KH – národní podání, opakující se nedostatky v předkládaných žádostech / dokumentech aj.

ZMĚNY V OBLASTI KLINICKÝCH HODNOCENÍ PROCES POSOUZENÍ ŽÁDOSTÍ A JAK TO BUDE PO 31. 1. 2023

MUDr. Alice Němcová
SÚKL

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES

Zveřejněn ve Věstníku EC 27. 5. 2014

Vstup v platnost 16. 6. 2014 (20. den po zveřejnění)

Nabytí účinnosti 6 měsíců po zveřejnění info o funkčnosti Portálu a EU
databáze KH – zveřejněno v červencovém Věstníku EC

Spuštění CTIS 31. 1. 2022 = nabytí účinnosti CTR

Národní legislativa v návaznosti na nařízení

- **Zákon 378/2007 Sb.**, o léčivech ve znění zákona č. 66/2017 a zákona č. 314/2022
- **Vyhláška 463/2021** o bližších podmínkách provádění klinického hodnocení humánních léčivých přípravků

Novela zákona 378/2007 Sb., o léčivech – zákon 314/2022

👁️ § 53 – Etická komise – zřizovatel SÚKL a/nebo poskytovatel zdravotních služeb

- Náležitosti žádosti o ustavení etické komise
- Zřizovatel – zveřejní status EK, jednací řád a seznam členů
- Zajišťuje podmínky pro činnost EK
- Oprávněn vyžadovat náhradu výdajů vynaložených v souvislosti s vydáním stanoviska EK (*nesmí být vyšší než výše náhrad výdajů EK-SÚKL*)

Seznam EK, které se zapojí do posuzování žádostí předložených prostřednictvím CTIS – zveřejníme na webu SÚKL

Novela zákona 378/2007 Sb., o léčivech – zákon 314/2022

§ 53 odst. (9)

- Přidělení EK k žádosti – SÚKL (Contact point – administrátoři SÚKL)
- Zohlednění:
 - ✓ Rovnoměrné vytížení (*vs. zkušenosti*)
 - ✓ Nezávislost na centru KH

§ 53a

- Členy EK jmenuje a odvolává zřizovatel
- Změny ve složení neprodleně hlásí zřizovatel SÚKL a MZ ČR

Portál EU

- Spravuje EMA
- **Jednotný pro všechna KH**
- Spojen s **novou EU databází KH**
- Veškerá komunikace se zadavatelem – prostřednictvím EU portálu
- **ČS - jedno kontaktní místo (ČR SÚKL)**
- Předkládání dokumentace pouze elektronicky prostřednictvím EU portálu (zákl. dokumentace s CTA, dodatky...) – uloženo v databázi

Nařízení KH – dokumentace a posouzení

Part I (Část I) – společné posouzení všemi dotčenými ČS

RMS (ČS zpravodaj) – hodnotící zprávy (AR)

- Žádost (*dnes CTA form*) přímo v portálu + dokumenty
- Průvodní dopis (jednotný pro všechny ČS)
- Protokol
- Investigator's Brochure
- Farmaceutická dokumentace, včetně značení přípravků,
- *Scientific Advice, PIP – jsou-li k dispozici*
- *Doklad o zaplacení poplatků (?)*

30. 6. 2021

Nařízení KH – dokumentace a posouzení

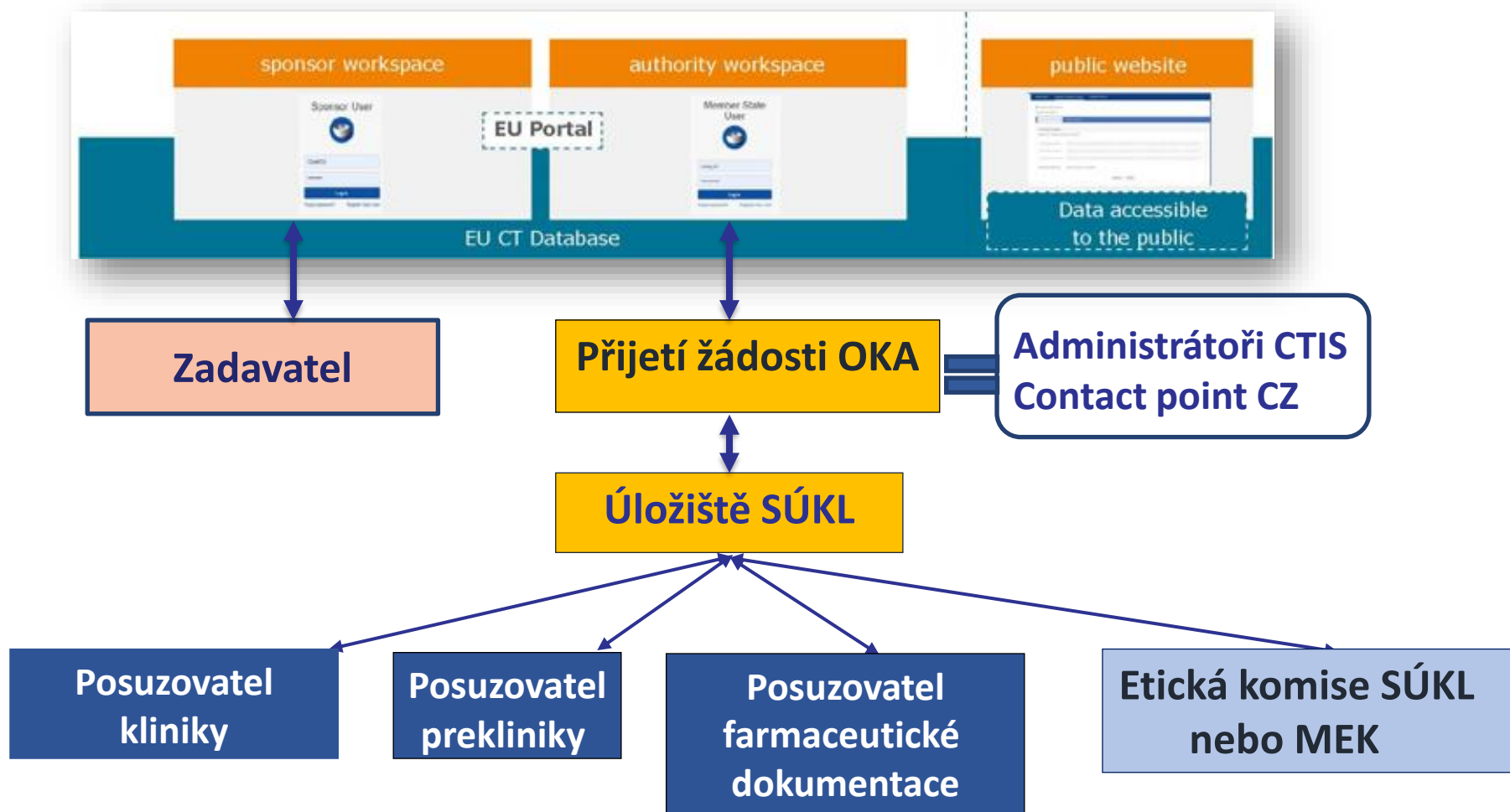
Part II (Část II) – národní, samostatně bez spolupráce

- Informace pro pacienta / Informovaný souhlas
- Odměňování, kompenzace – zkoušejícím a SH (subjektům hodnocení)
- Způsob nábor SH a jeho zajištění
- Ochrana osobních údajů – prohlášení o dodržení legislativních požadavků EU
- Zkoušející – aktuální životopis
- Místa klinického hodnocení / centra – prohlášení přednosti
- Zajištění odškodnění pro SH v případě újmy
- Souhlas s platnými pravidly pro shromažďování, skladování a budoucí použití biologických vzorků SH

30. 6. 2021

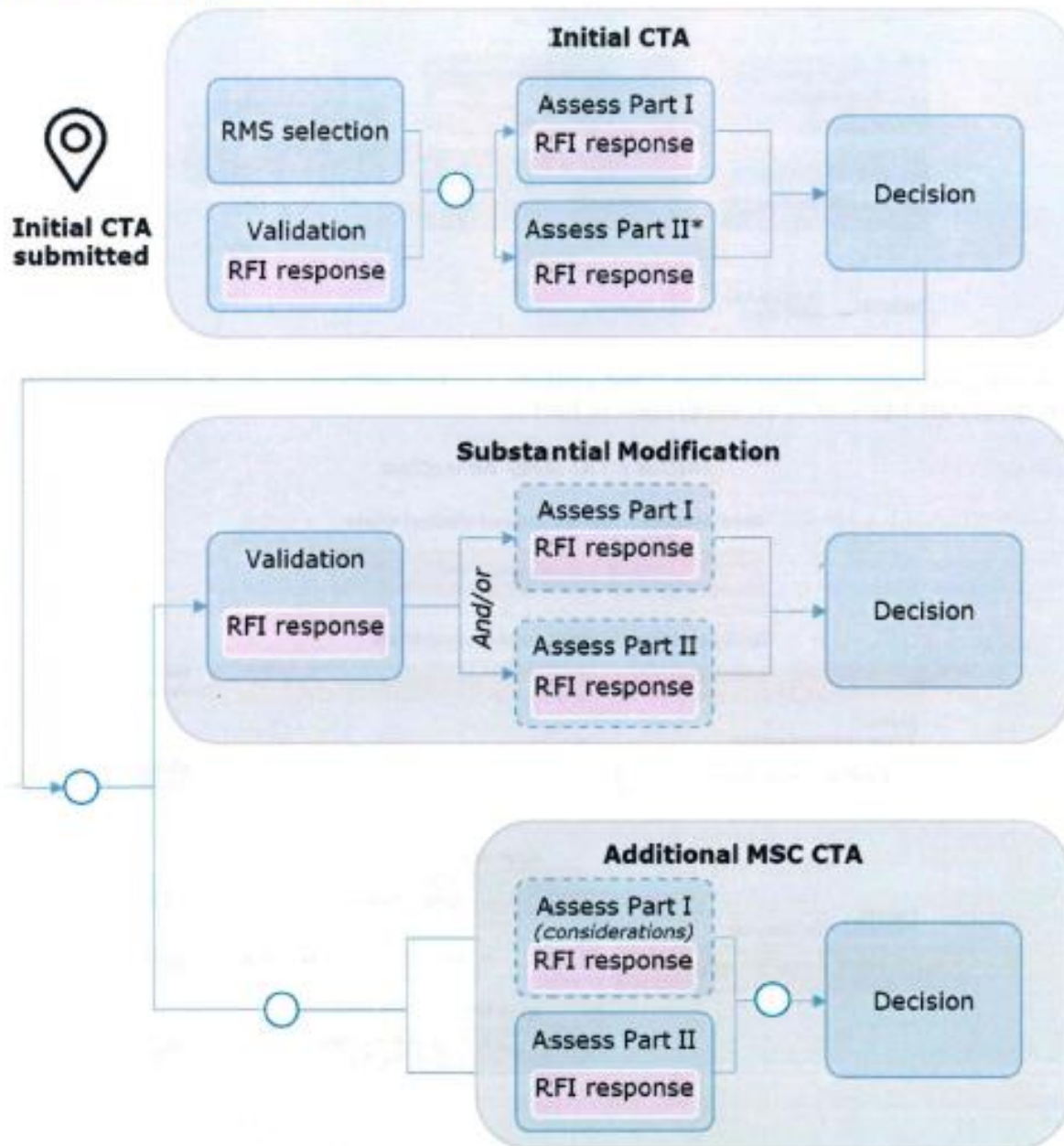
Postup SÚKL pro posuzování žádostí o povolení KH

👁️ Koordinátoři OKA – zajišťují veškerou komunikaci s CTIS



Iniciální posuzování žádostí o KH – proces a časy

Clinical trial application types

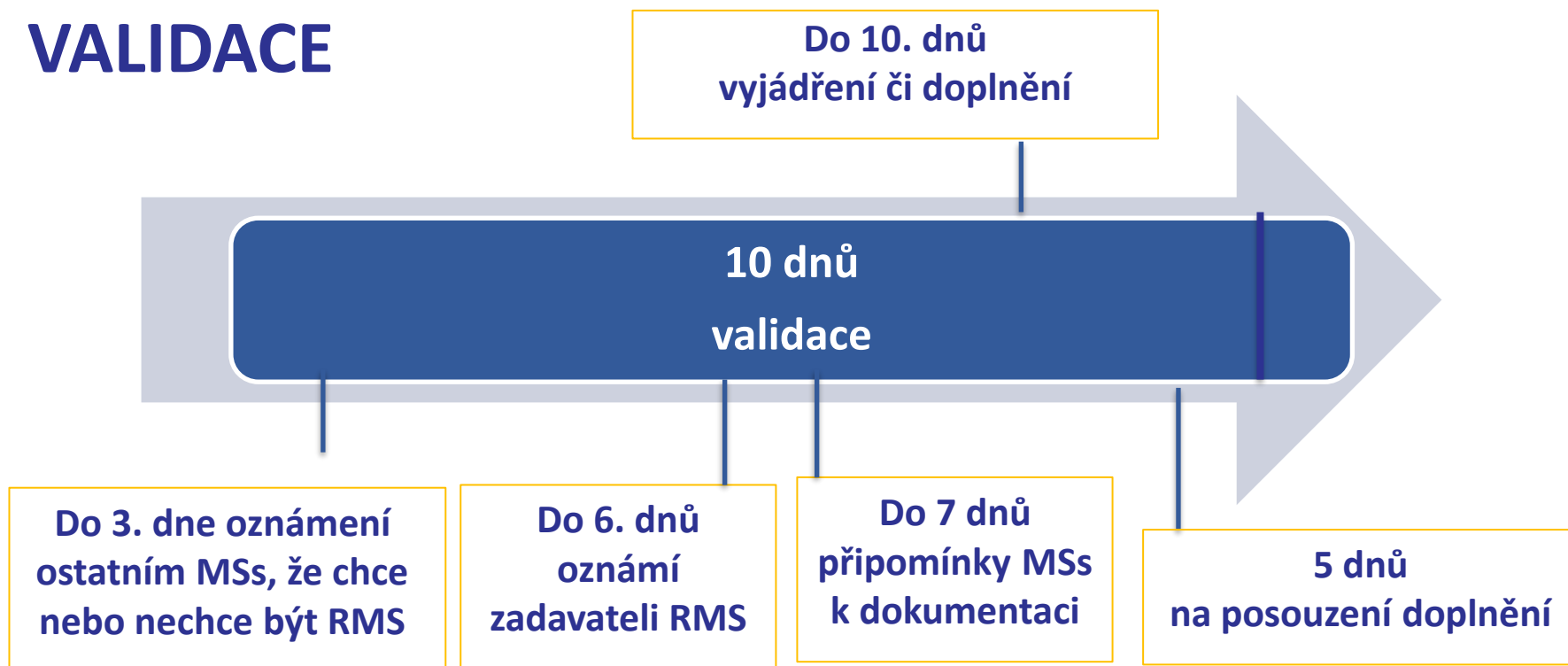




* v případě, že zadavatel předloží pouze část I, obdrží stanovisko = Conclusion k části I a do 2 let musí předložit část II

Celkem 60 dnů – lze prodloužit o 50 dnů pro LPMT, novou LL, orphan, ...

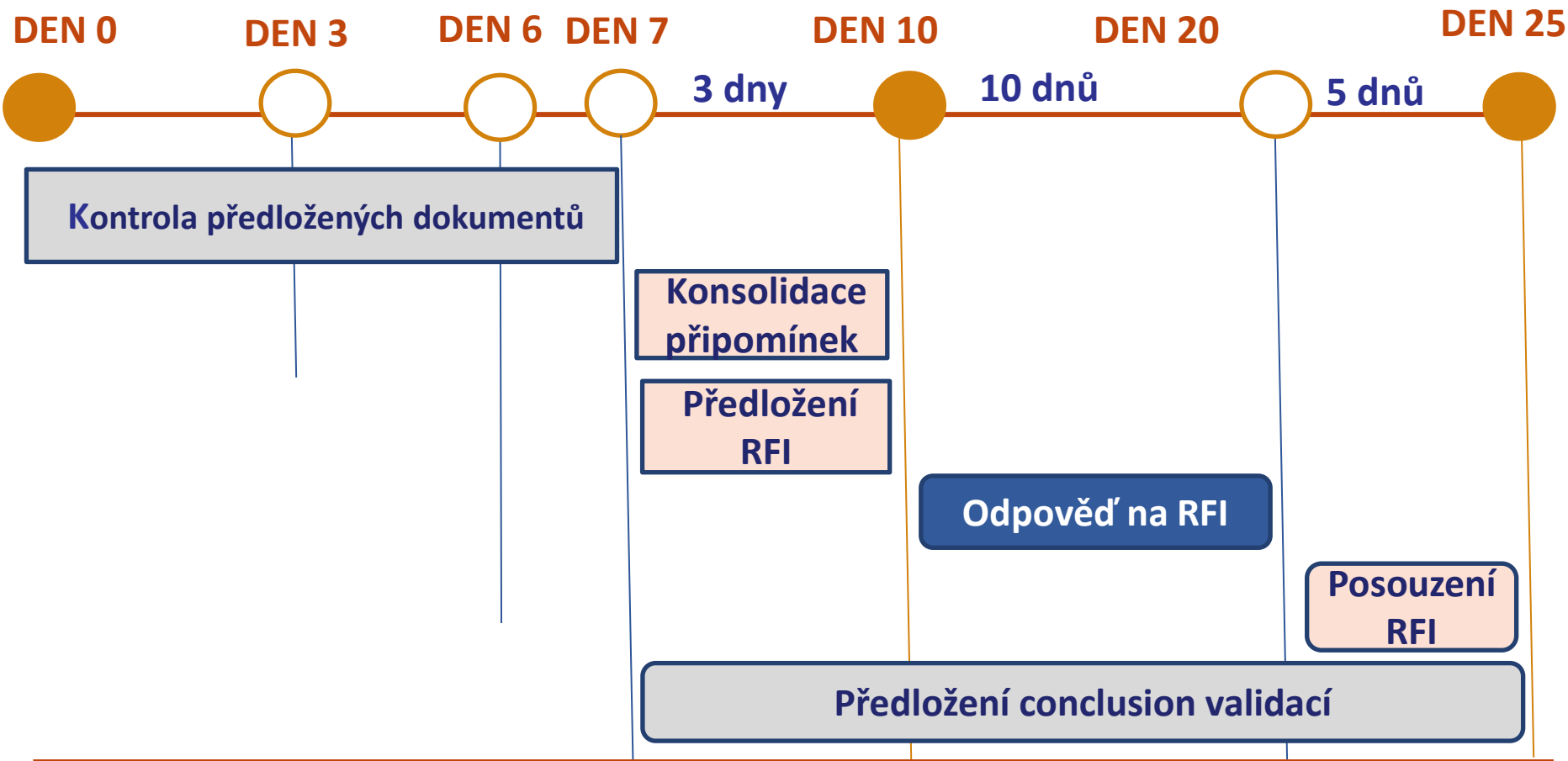
VALIDACE



NEDODRŽENÍ ČASU:

ZADAVATELEM → ŽÁDOST SE POVAŽUJE ZA STAŽENOU

MSs → ŽÁDOST S POVAŽUJE ZA ÚPLNOU



Členský stát
 Členský stát zpravodaj
 Zadavatel

HARD TASK

SOFT TASK

Celkem 60 dnů – lze prodloužit o 50 dnů pro LPMT, novou LL, orphan, ...

ODBORNÉ POSOUZENÍ

draft HZ
dotč. MSs

Finální HZ
dotč. MSs
zadavatelů


Do 26 dne
draft HZ

12 dnů
připomínky MSs

7 dnů
konsolidace

Stanovisko
PART I

EK rovněž posoudí Protokol a
(k dispozici i IB)



RMS zpracuje
připomínky MSs

Pouze RMS komunikuje
se zadavatelem

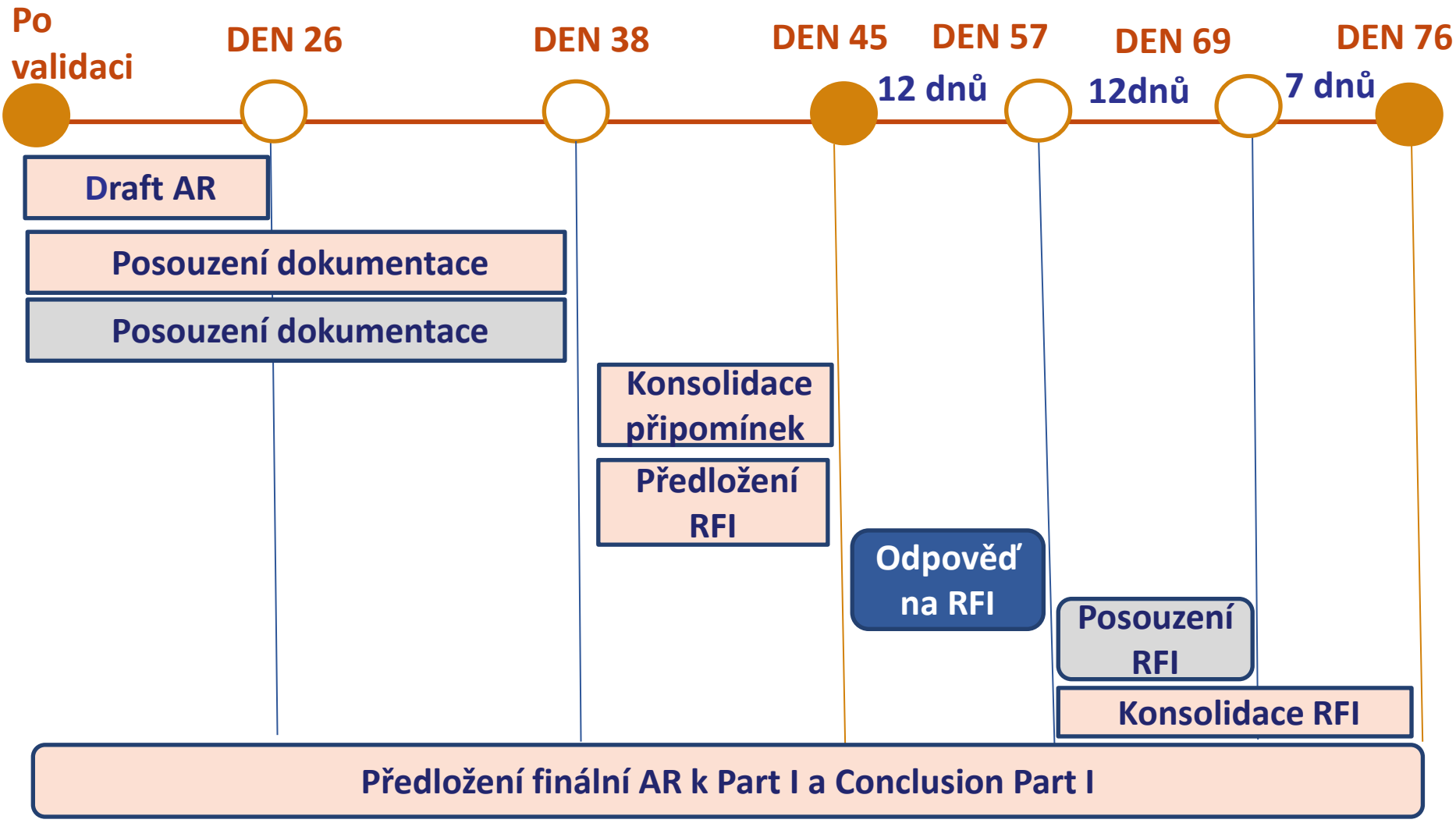
5 dnů

31 dnů = 12 zadavatel +
19 MSs (12 zhodnocení
doplňené dokumentace
+ 7 konsolidace)

Spolupráce EK
na posouzení
odpovědi

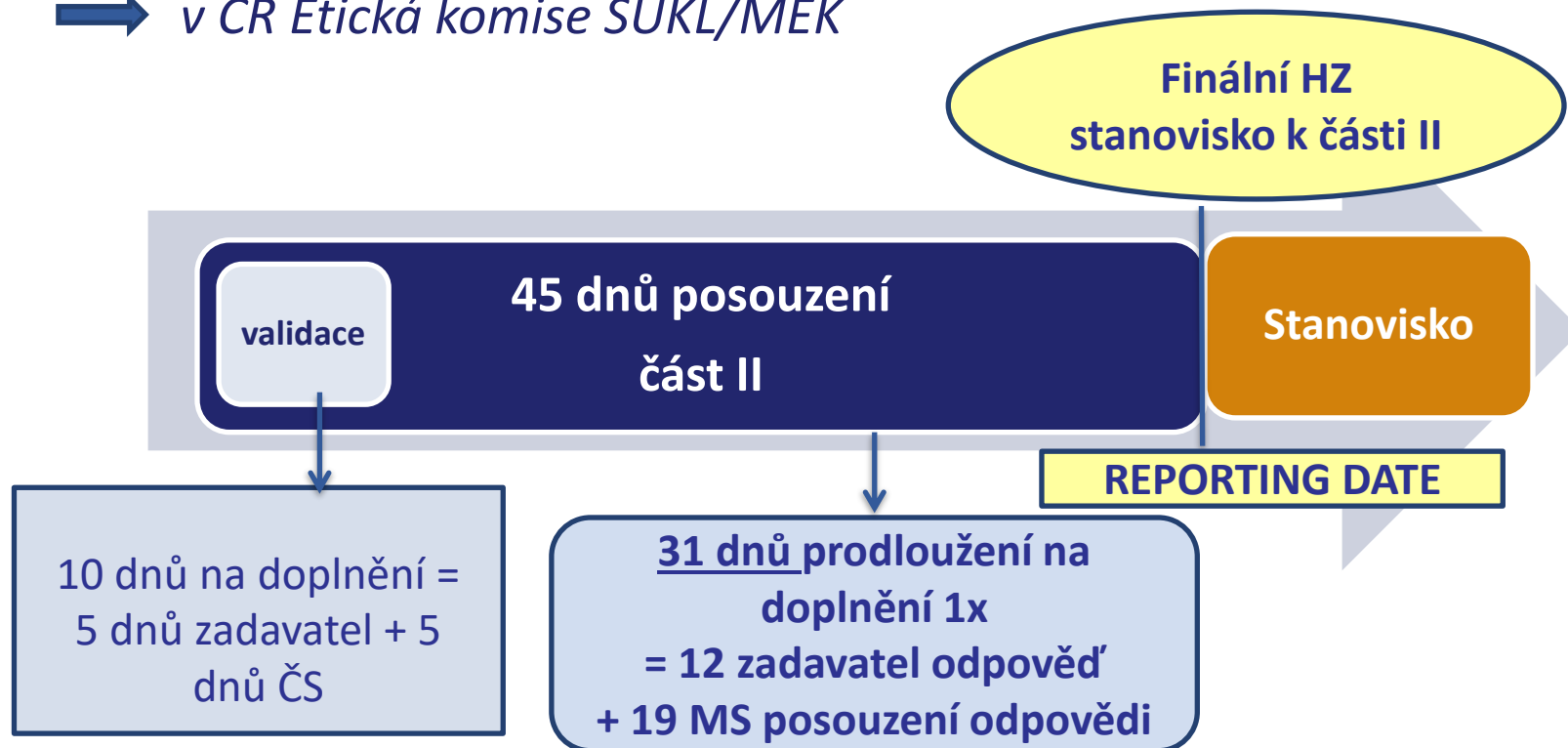
NEDODRŽENÍ ČASU:
ZADAVATELEM → ŽÁDOST se považuje za STAŽENOU
MSs → ŽÁDOST se považuje za SCHVÁLENOU
„TACIT APPROVAL“





Národní část – posuzuje každý MS samostatně

→ v ČR Etická komise SÚKL/MEK



NEDODRŽENÍ ČASU – kdykoli:

ZADAVATELEM → ŽÁDOST SE POVAŽUJE ZA STAŽENOU

MS → ŽÁDOST S POVAŽUJE ZA ÚPLNOU NEBO SCHVÁLENOU „TACIT APPROVAL“



Po validaci

DEN 45

DEN 57

DEN 76

12 dnů

19dnů

Posouzení dokumentace

Konsolidace připomínek

Předložení RFI

Odpověď
na RFI

Posouzení RFI

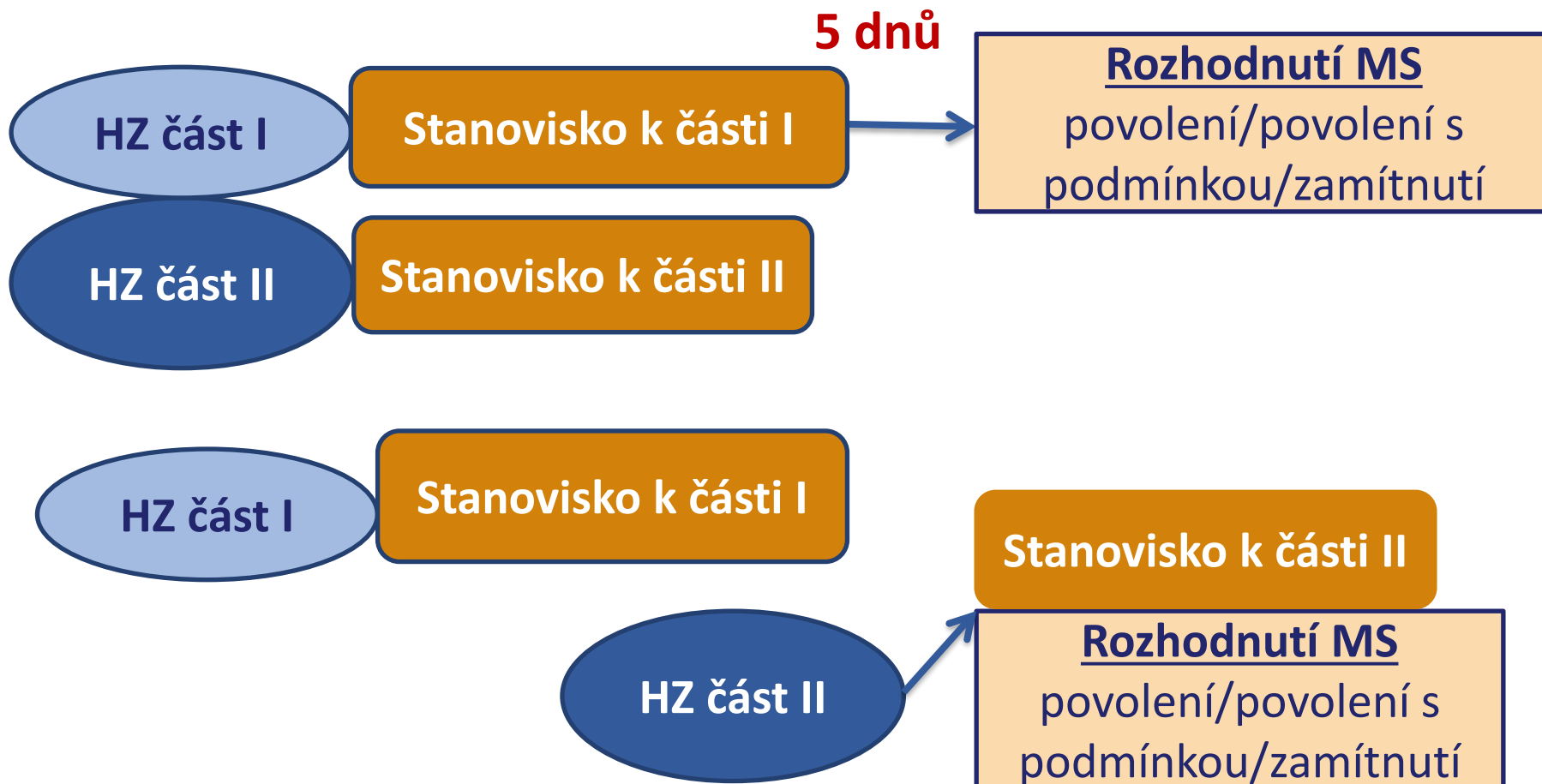
Předložení finální AR k Part I a conclusion Part I

 Členský stát

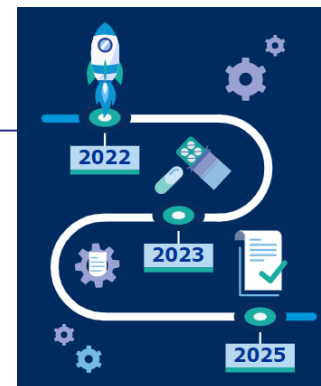
 Zadavatel

 HARD TASK  SOFT TASK

POVOLENÍ KH členským státem / Decision



Přechodné období od 31. 1. 2022 do 31. 1. 2025



do 30. 1. 2023

31. 1. 2023 a dále

31. 1.
2022

- Lze CTA předložit národně
- **Directiva 2001/20/ES**

31. 1.
2023

- Schválená a běžící KH pokračují dle Directivy 2001/20/ES
- SA, hlášení

31. 1.
2025

Běžící či ne zahájená KH povinnost převést do režimu CTR 536/2014

31. 1.
2022

- Lze CTA předložit přes CTIS
- **CTR 536/2014**

31. 1.
2023

Všechny CTA o povolení KH pouze přes CTIS

31. 1.
2025

Všechna KH se řídí pouze CTR 536/2014

Dělení klinických hodnocení

	Dle směrnice pro KH 20/2001/ES	Dle nařízení pro KH 536/2014
Definice – typy KH	KH – vztahuje se na intervenční studie Ohlášení KH Povolení KH Bioekvivalenční KH PAES / PASS	Klinické studie (<i>dnešní definice KH</i>) Klinické hodnocení Nízkointervenční KH Cluster study
Poplatky Pokyn UST-29	K-001 až K-004	K-012 až K-030

Legislativa – podle níž se posouzení žádosti i průběh KH řídí

Národní podání CTA

Zákon o léčivech 378/2007 Sb. ve

znění **do 31. 1. 2022**

Vyhláška 226/2008 Sb., SKP

Směrnice 20/2001/ES

ICH E 6 (R2) GCP

Pokyny SÚKL

KLH-19 (farmac. dokumentace)

KLH-20 (dokumentace CTA)

KLH-21 (hlášení NÚ)

KLH-22 (doporučení pro IP/IS)

KLH-EK-001 (dokumentace pro EK)

SKP-1 (certifikáty SKP)

UST-29 kódy K-001 až K-004

Guideline EMA

Podání žádosti- CTIS

Nařízení 536/2014/ES

Zákon o léčivech 378/2007, ve znění **zákona 66/2017**

Vyhláška 463/2021, ke KH

ICH E6 (R2) – GCP

Prováděcí předpisy EC

Pokyny SÚKL

KLH-22 (doporučení pro IP/IS)

KLH-CTIS-01 (dokumentace k části II žádosti)

SKP-1 (certifikáty SKP)

UST-29 kódy K-012 až K-030

Guideline EMA – Q&A k nařízení (pouze doporučující charakter)

System EK v oblasti KH

MEK a LEK (do 30.1.2025)

- Národně předložené žádosti o KH
- MEK – schvaluje celé KH (protokol, pojištění, IP/IS...)
- LEK – zkoušejícího a centrum
- Povolení KH v ČR = schválení SÚKL + schválení MEK/LEK

EK – SÚKL a EK PZS (MEK)

- Žádosti o KH předložené prostřednictvím CTIS
- EK – spolupodílí se na posouzení protokolu a schvaluje celou PART II dokumentace (IP/IS, pojištění, náhrady SH, zkoušející i centra)
- Povolení KH v ČR – rozhodnutí vydává SÚKL se zohledněním závěrů EK-SÚKL

	Národní předložení žádosti – do 30. 1. 2023	Žádost dle nařízení pro KH předložená přes CTIS
Předkládání dokumentace	Národně – SÚKL a MEK/LEK * posouzení samostatně * souběžně či postupně * 2 rozhodnutí	Portál EU – jedna dokumentace k PART I a PART II Současně nebo do 2 let po PART I 2 stanoviska – 1 rozhodnutí za ČS
Komunikace se zadavatelem	SÚKL a EK – PŘÍMO (kontaktní osoba)	přes portál EU (CTIS) PART I – pouze ČS zpravodaj-RMS PART II – každý ČS samostatně
Stanovisko	Souhlas s ohlášeným KH Povolení Stažení Zamítnutí	Povolení Povolení s podmínkou Zamítnutí <i>Stažení jen před vydáním HZ</i>
Platnost povolení / souhlasu	1 rok – SÚKL (Ize na žádost prodloužit maximálně 2x) EK – neomezeno	2 roky

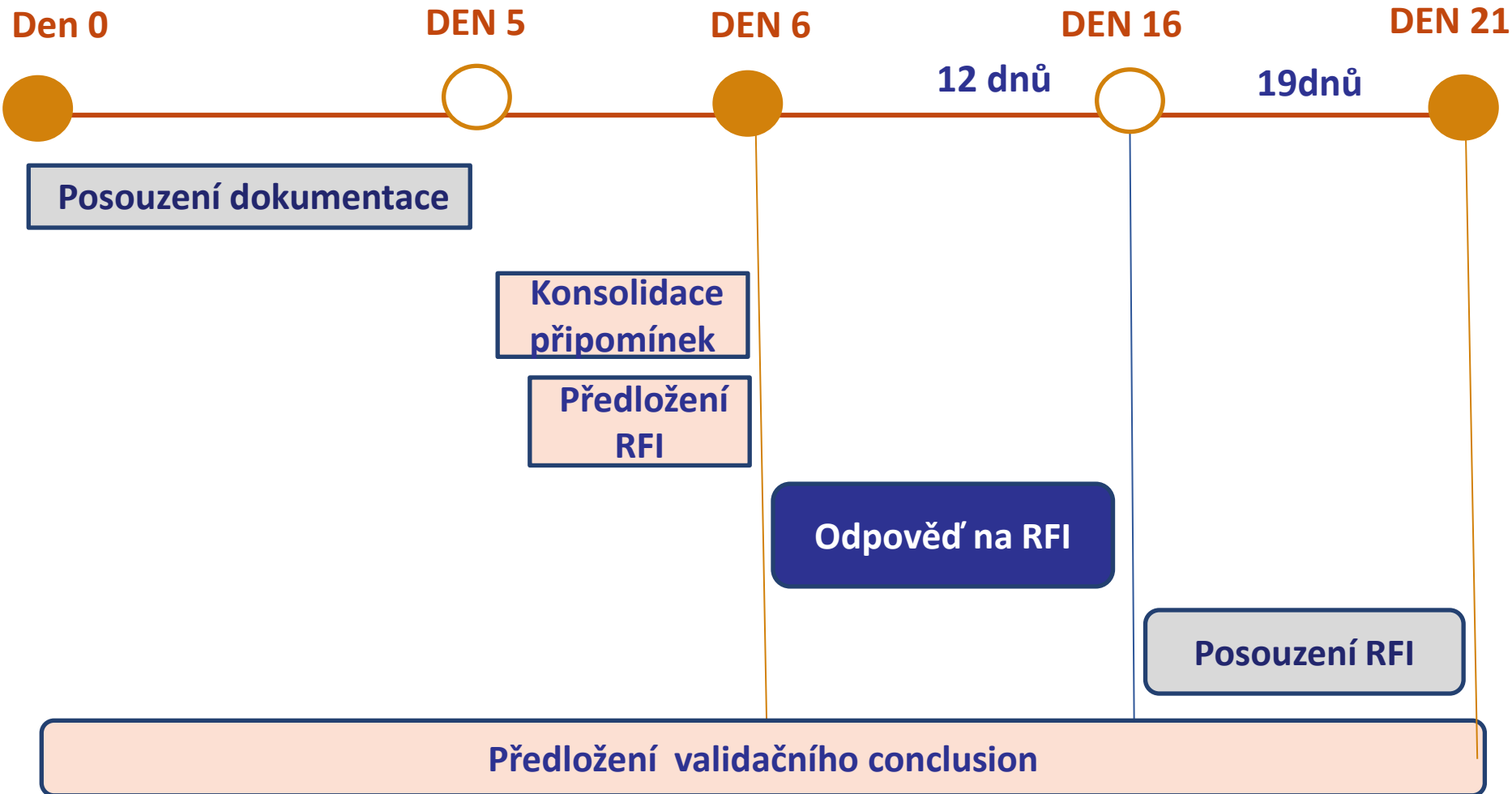
Postup SÚKL pro posuzování žádostí o povolení KH

- 🕒 Posuzování posuzovateli SÚKL a Etická komise SÚKL / MEK – *nezávisle*
- 🕒 **Hodnotící zprávy** – část I a část II – EU templates – každý vyplňuje svoji část
- 🕒 **Část I** – klinika – preklinika – farmaceutická dokumentace
- 🕒 **Část II** – IP/IS – zpracování osobních údajů – kompenzace – náborové materiály – zkoušející – centrum KH – pojištění – financování KH
(**pokyn KLH-CTIS-01** – požadavky na dokumentaci k části II žádosti – doporučení – užívat připravené šablony!)
- 🕒 **Rozhodnutí za ČR – vydává SÚKL**



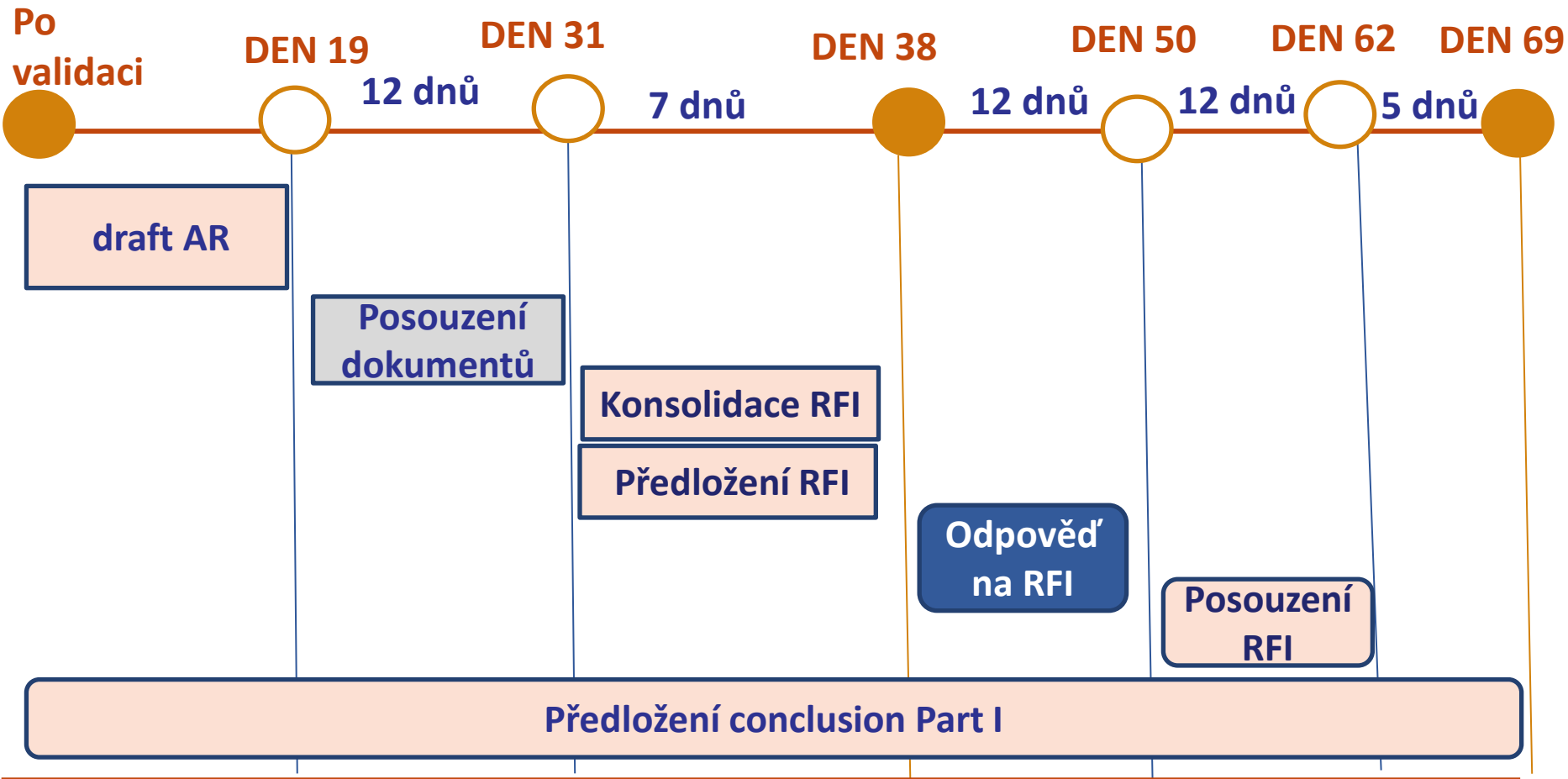
 Členský stát

 Zadavatel



Členský stát
 Zadavatel
 Členský stát zpravodaj

HARD TASK
 SOFT TASK



Členský stát
 Členský stát zpravodaj
 Zadavatel

HARD TASK

SOFT TASK

Po validaci

DEN 45

DEN 57

DEN 76

12 dnů

19dnů

Posouzení dokumentace

Konsolidace připomínek

Předložení RFI

Odpověď
na RFI

Posouzení RFI

Předložení conclusion Part II

 Členský stát

 Zadavatel

 HARD TASK  SOFT TASK

DEN 74/74/69

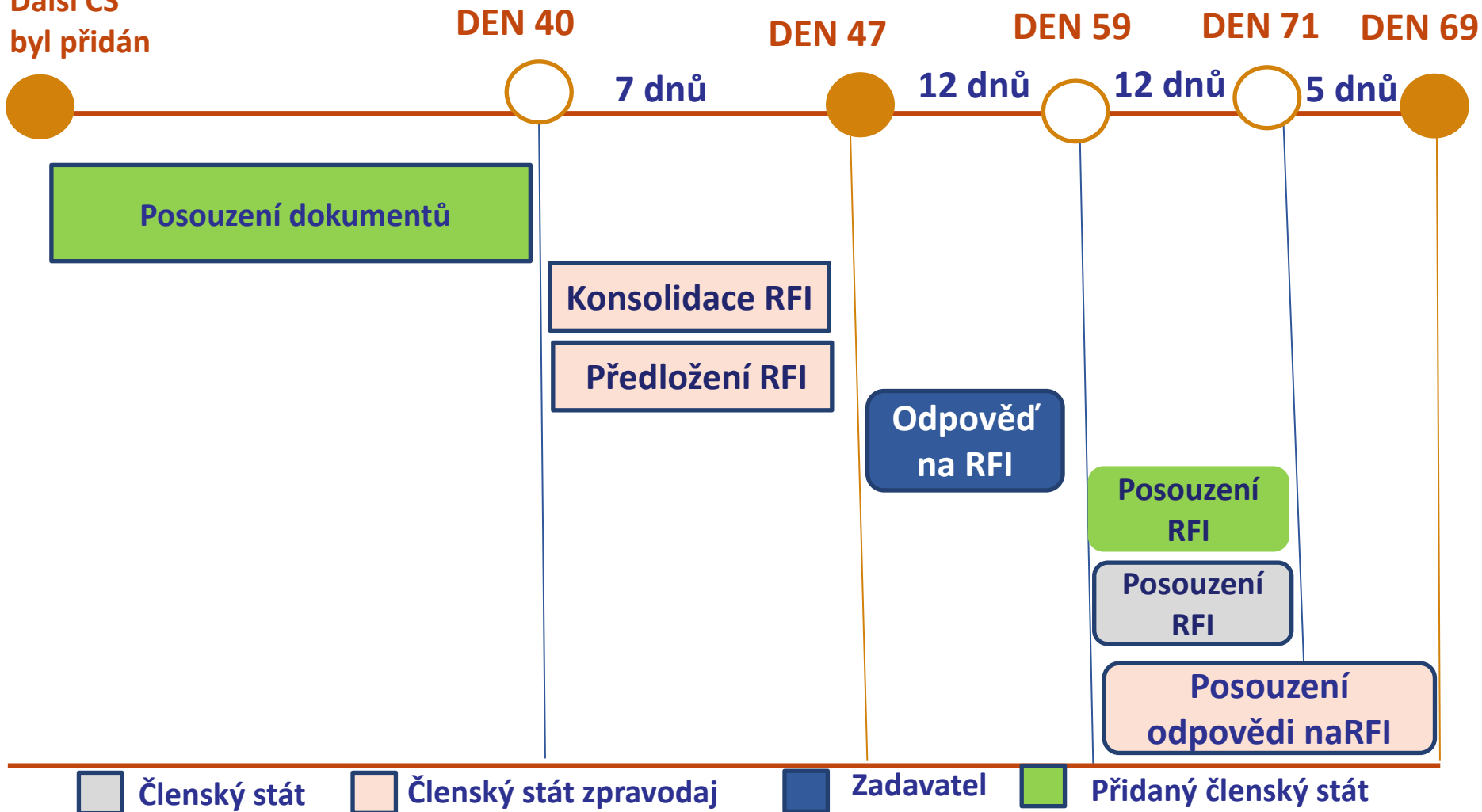
DEN 0

5dnů

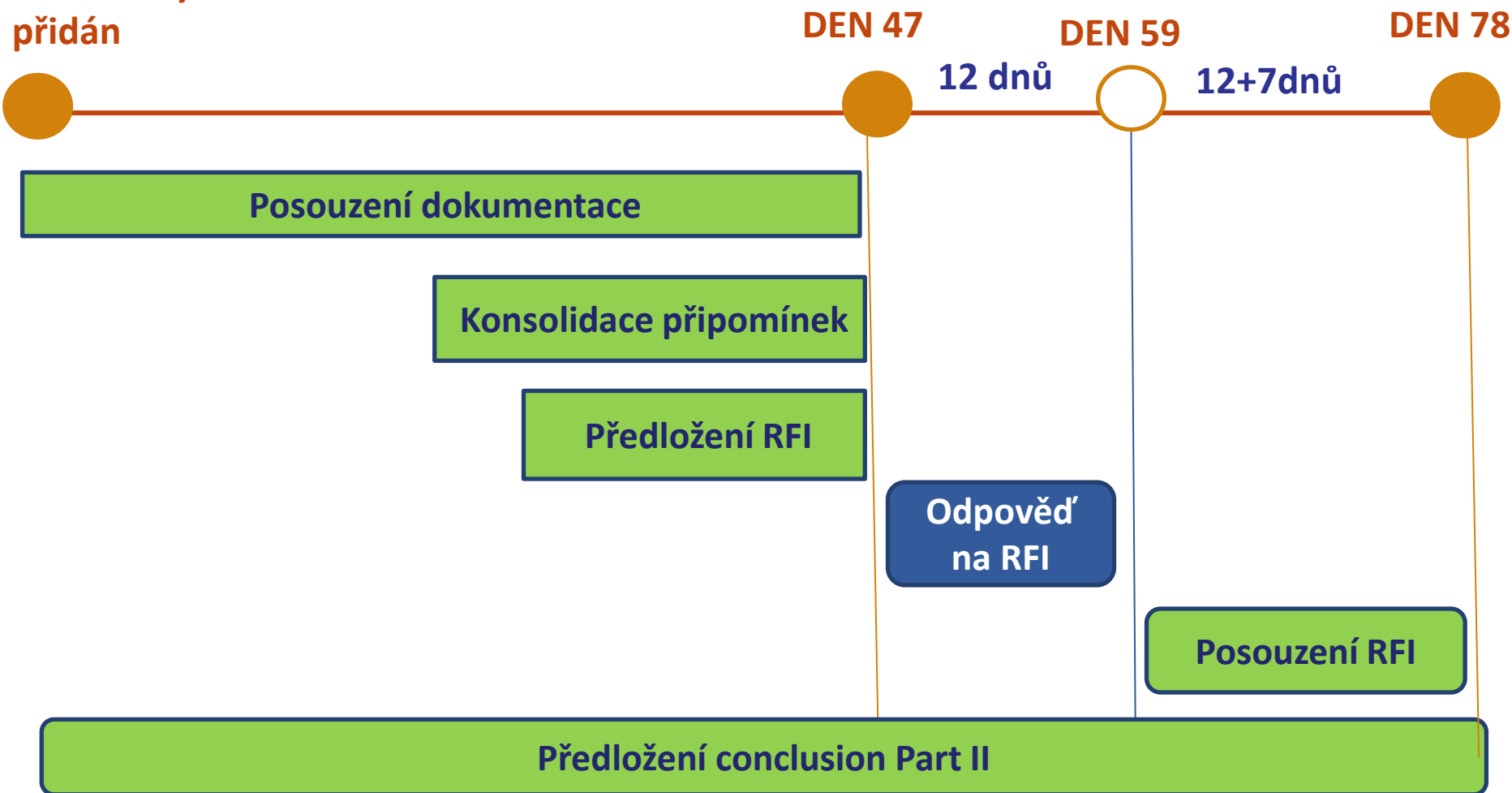
Předložení rozhodnutí = decision



Další ČS
byl přidán



Další ČS byl
přidán



 Přidaný členský stát

 Zadavatel

 HARD TASK  SOFT TASK

DEN 0

DEN 52

+ 31 při RFI

DEN 83



Předložení rozhodnutí = decision

 Přidaný členský stát

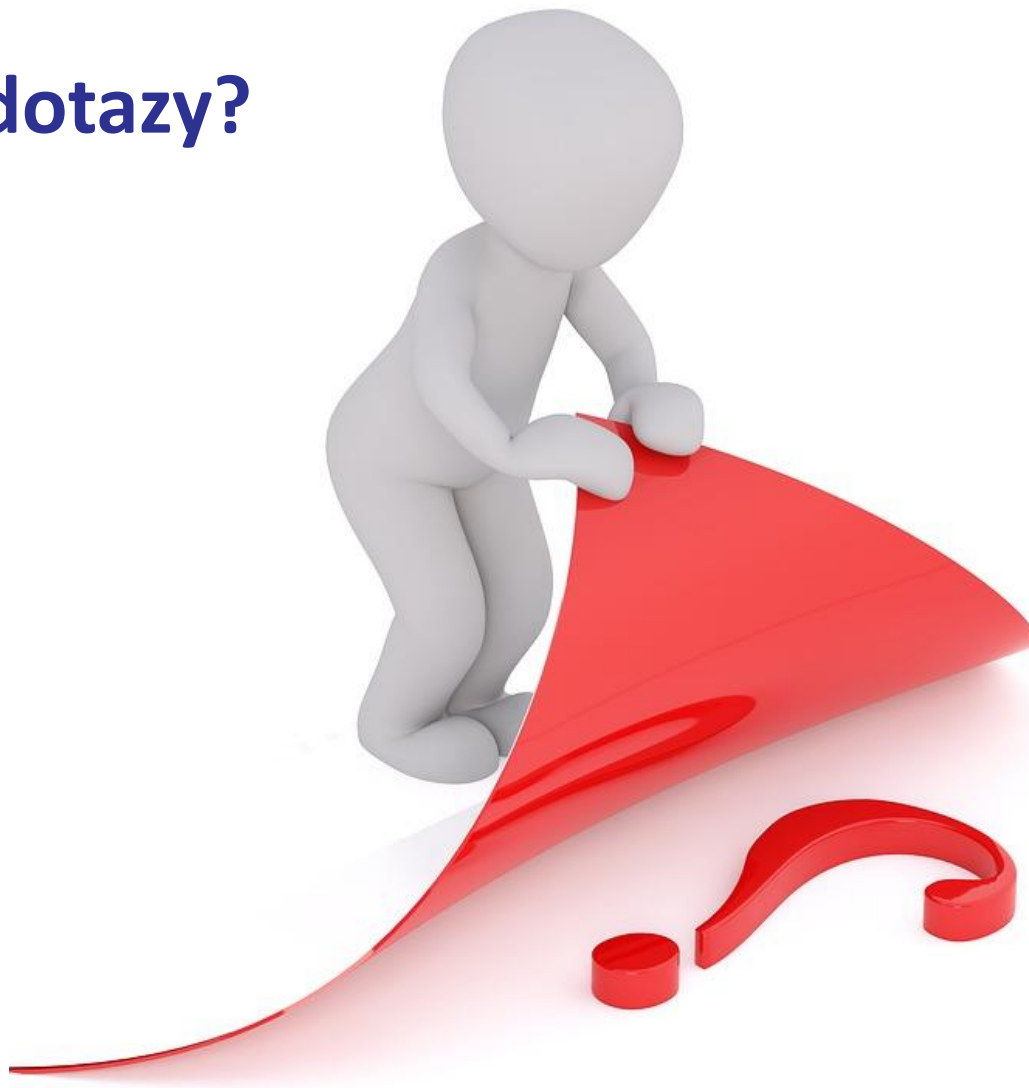
 HARD TASK  SOFT TASK

CTIS - Winter Clock stop

čtvrtek 22.12. 23:59:59 – sobota 07.01. 00:00:01



Vaše dotazy?





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