

VALIDACE PŘEDLOŽENÉ DOKUMENTACE, FORMULÁŘ ŽÁDOSTI, PLNÉ MOCI + nejčastější nedostatky

MUDr. Alena Trunečková

Předložení žádosti o posouzení KH

Seznam a náležitosti předkládaných dokumentů

– kontrola úplnosti v rámci validační fáze posuzování

- Přehled dokumentace
- Evropský formulář žádosti
- Průvodní dopis
- Dotazník SÚKL
- Plné moci
- Platba

Náležitosti předložení žádosti

- **Viz pokyn SÚKL – KLH-20, verze 5**
- **Podklady vycházejí ze:**
 - **zákona o léčivech č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů**
 - **z vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi**
- **Předkládání dokumentů** – v českém, slovenském, nebo anglickém jazyce
- **Požadavky na tištěné a elektronické dokumenty (na CD nebo DVD)** – viz tabulka v pokynu
- **Předložení na podatelnu SÚKL, nebo poštou na adresu SÚKL**

Evropský formulář žádosti o povolení KH (CTA)

- **Potvrzení o registraci studie v EudraCT databázi:**
<https://eudract.ema.europa.eu>
 - EudraCT number – ve formátu např.: **2015-004775-24**
- **Formáty žádosti:**
 - v pdf. – tištěná podepsaná žadatelem na zadní straně + elektronicky
 - v xml. – elektronicky
- **Žádost vyplňuje hlavně zadavatel + žadatel doplní specifika pro Českou republiku (název studie v češtině, kontakty žadatele, počet pacientů, centra KH)**

Náležitosti formuláře:

A.1 „Member State“ – uvést Czech Republic - SÚKL

- jinak není možno nahrát do EudraCT

A.3 „Full title of trial“ – uvádět název studie **v anglickém i v českém jazyce**

A.3.2 – prosíme uvádět „**Abbreviated trial title**“ – ale tuto zkratku studie nepoužívat jako identifikaci studie při komunikaci se SÚKL

A.6 „Is this resubmission?“ – důležité:

- vyplnit správně **1. podání** či „resubmission“
- „Resubmission“ jen v případě předchozího zamítnutí nebo stažení žádosti nebo propadlého povolení!
- **pouhá aktualizace žádosti (při předkládání dodatků) není „resubmission“!**

B.2 – uvádět opravdu kontakt na „Legal Representative“

- **ne na jinou pověřenou osobu, ani více kontaktů**
- Legal Representative se uvádí v případě, že zadavatel sídlí mimo EU/EEA (= EU + Island, Lichtenštejnsko, Norsko)

C.1 – kontaktní osoba pro komunikaci se SÚKL

- **zastupuje smluvní organizaci**
- **podepíše tištěnou verzi CTA v sekci I.2**

D.3.5 „Maximum duration of treatment“

- **týká se jednoho pacienta**

D.3.6.2 „Total dose“

- **uvede se většinou denní nejvyšší dávka daného přípravku (jeho nejvyšší síly)**

E.3 a E.4 – „Principal inclusion/exclusion criteria“

- **neuvádět příliš stručně**

E.7 „Trial type and phase“

- **důležité vyplnit**

F.1 „Age range“ – důležité vyplnit

F.4 „Planned number of subjects“

- **pro ČR + pro celou studii**

G „Clinical trial sites“ – prosíme vyplňovat česky

H „Ethics Committee“

- **při aktualizaci žádosti je nutné aktualizovat i stav posuzování EK**

(To be requested/Pending/Given)

Průvodní dopis

- 1x tištěný (+ elektronicky)
- **Náležitosti průvodního dopisu:**
 - **Seznam veškeré dokumentace** včetně verze a data vzniku verze
 - **Zmínit, pokud je KH předloženo v rámci národní etapy VHP procedury + číslo VHP procedury**
 - **U opakované žádosti – v textu zdůraznit všechny změny proti předchozímu podání žádosti**
 - **nezměněnou dokumentaci nepředkládat znovu, pouze se odkázat**
 - **V případě, že se jedná o Integrated Protocol Design (protokol zahrnující dvě samostatné části KH s rozdílnými skupinami subjektů hodnocení), uvést, zda budou obě části Protokolu prováděny v ČR**
 - **V případě, že pouze jedna část bude prováděna v ČR, je třeba uvést která a kde bude/byla prováděna druhá část protokolu**

- Bude-li v KH použit zdravotnický prostředek, je třeba předložit **prohlášení výrobce o shodě, CE certifikát od notifikované zkušebny a návod k použití v č.j.**
 - u zdravotnických prostředků, které nejsou brány z českého trhu
- V průvodním dopise upozornit, pokud se jedná současně o KH léčivého přípravku a klinickou zkoušku zdravotnického prostředku (nemá-li ZP CE značku)
 - Žádost o povolení provedení zkoušky ZP – do registru ZP
 - Oddělení klinického hodnocení zdravotnických prostředků
 - <http://www.sukl.cz/zdravotnicke-prostredky/podani-zadosti-o-povoleni-provedeni-klinicke-zkousky>
 - viz Zákon 268/2014 Sb. + prováděcí předpisy (vyhlášky + Nařízení vlády)
- Průvodní dopis musí být podepsán žadatelem
 - potvrzuje, že zadavatel se ujistil o tom, že poskytnuté informace jsou úplné, klinické hodnocení bude prováděno v souladu s protokolem

Dotazník SÚKL

Viz příloha 1 KLH-20:

- **Název studie**
- **Zkrácený název KH**
- **Číslo Protokolu**
- **EudraCT číslo**

	ANO	NE
Bylo KH zamítnuto některou etickou komisí v ČR či zahraničí?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pokud ANO, uveďte důvod:</i>		
Bylo KH zamítnuto některou regulační autoritou v EU či 3. zemi?	NA <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pokud ANO, uveďte důvod:</i>		
Bylo pro KH vydáno Scientific Advice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pokud ANO, předložte.</i>		
Je KH součástí PIP (Paediatrics Investigational Plan)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pokud ano, uveďte číslo PIP.</i>		
Je KH předloženo v rámci VHP (Voluntary Harmonisation Procedure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pokud ANO, uveďte číslo VHP a doložte prohlášení o shodě předložené dokumentace.</i>		
Jedná se o KH s I. podáním LP člověku?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je v KH použit přípravek s obsahem omamné či psychotropní látky?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pokud ANO, uveďte který.</i>		
Je v KH použito radiofarmakum?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pokud ANO, předložte vyjádření SÚJB (Státní úřad pro jadernou bezpečnost).</i>		
Je v KH použit přípravek obsahující GMO (geneticky modifikované organismy)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pokud ANO, doložte vyjádření MŽP ČR (Ministerstva životního prostředí ČR).</i>		
Byl testovaný léčivý přípravek již dříve použit v KH v České republice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pokud ANO, uveďte identifikaci studie (EudraCT number, sp.zn SÚKL) + přiložte dokumenty dle přílohy č. 4.</i>		
Byl srovnávací neregistrovaný léčivý přípravek již dříve použit v KH v České republice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pokud ANO, uveďte identifikaci studie (EudraCT number, sp.zn SÚKL) + přiložte dokumenty dle přílohy č. 4.</i>		

Datum:	Jméno:	Podpis:

Dokumentace

- **Protokol**
 - tištěný + elektronicky
- **Soubor informací pro zkoušející (Investigator's Brochure)**
 - ~~tištěná~~+ elektronicky
- **Formulář pro individuální záznamy subjektů hodnocení (CRF)**
 - pouze elektronicky
- **IMPD – dle pokynu KLH-19**
 - elektronicky (CTD formát)
- **SmPC – u registrovaných přípravků**
 - elektronicky

Dokumentace

- **Seznam kontrolních úřadů, jimž byla žádost předložena**
 - + údaje o rozhodnutí
- **Kopie stanoviska MEK**
 - je-li v danou dobu již k dispozici
- **Pověření zmocňující žadatele jednat jménem zadavatele**
- **Informace pro pacienty/Informovaný souhlas**
 - tištěné + elektronicky
- **Souhrn protokolu v českém jazyce**
 - 1x tištěné + elektronicky (word)
 - **Osnova viz příloha 2 KLH-20**

Dokumentace

▪ Související s IMPD:

Studie virové bezpečnosti	elektronicky
Značení štítků studijní medikace	elektronicky
Příslušná povolení vydaná pro hodnocení či přípravky zvláštní povahy (jsou-li k dispozici), např. GMO, radiofarmaka	elektronicky
Certifikát TSE, přichází-li v úvahu	elektronicky
Prohlášení o SVP statutu léčivé látky biologického původu	elektronicky
Kopie povolení k výrobě podle čl. 13.1 směrnice, v němž je uveden rozsah tohoto povolení, v případě, že je hodnocený LP vyráběn v EU a není v žádném členském státě EU registrován	elektronicky
Prohlášení kvalifikované osoby dovozce ze třetích zemí o tom, že místo výroby splňuje požadavky SVP EU (připadá-li v úvahu)	elektronicky
Kopie povolení k výrobě pro dovozce ze třetích zemí podle čl. 13.1 směrnice. Pro dovozce ze třetích zemí je vyžadováno povolení k výrobě.	elektronicky
Reprezentativní analytický certifikát pro testovaný přípravek	elektronicky

Plné moci

- **Důležité:** správně uvést identifikační údaje subjektů – společností, a to v souladu s ustanovením § 37 odst. 2 správního řádu
 - Především správně doplnit **adresu sídla společnosti a název obchodní firmy**
 - Tyto údaje se musejí shodovat s údaji uvedenými ve výpisu z obchodního rejstříku + stejně v CTA a Protokolu!
 - **Častá chyba:** společnost uvede jen adresu pro doručování nebo obchodní název a nikoliv adresu sídla společnosti nebo obchodní firmu registrovanou v obchodním rejstříku
 - **Doručovací adresa** může být samozřejmě také součástí PM, ale je nutné uvést vždy i adresu sídla společnosti

Plné moci

- Údaje v PM se musejí shodovat s údaji uvedenými ve formuláři žádosti o klinické hodnocení (CTA)
 - Tedy opět: **adresa sídla společnosti a přesný název společnosti vč. právní formy (a.s., s.r.o., atd. – uvádět vždy stejně!)**
 - Ústav však akceptuje i takovou plnou moc, kdy je:
 - v plné moci uvedena **adresa sídla společnosti a doručovací adresa**
 - v žádosti o klinické hodnocení je **pouze adresa pro doručování**
 - Podstatné je, že je v PM uvedena adresa sídla dané společnosti

Plné moci

- **Substituční plná moc**

Zmocněnec může v souladu s ustanovením § 33 odst. 3 správního řádu udělit plnou moc jiné osobě, aby místo něho za zmocnitele jednala, **jen je-li v plné moci výslovně dovoleno, že tak může učinit**

Příklad:

Zadavatel KH sídlící v USA (**zmocnitel**) udělí plnou moc společnosti sídlící ve Francii (**zmocněnec**), přičemž v této plné moci má zmocněnec právo udělit substituční plnou moc třetímu subjektu (**substitutovi** - fyzické či právnické osobě).

Poté je zmocněnec oprávněn udělit plnou moc třetímu subjektu např. společnosti sídlící v České republice.

Pokud by zmocnitel výslovně nedovolil udělení substituční plné moci, nemohl by zmocněnec udělit plnou moc třetímu subjektu.

Plné moci

- **Formulace substituce může znít například takto:**

„Zmocněnec je oprávněn jednat samostatně nebo skrze svého oprávněného zástupce nebo delegovat práva a povinnosti uvedené v této PM na třetí osobu (fyzickou nebo právnickou)“

Doručování

v souladu s ustanovením § 34 odst. 2 správního řádu doručuje Ústav písemnosti zmocněnci, a to i v případě, pokud je udělená substituční plná moc.

Pokud si zmocněnec přeje, aby za něj substitut přijímal a doručoval písemnosti, měl by tuto skutečnost uvést v substituční plné moci.

Plné moci

- Pozor na vícenásobné zmocnění!
 - např. **v jedné PM** je uděleno **zmocnění současně více společnostem** ve stejném rozsahu
 - Nelze tato formulace: „Zadavatel klinického hodnocení – sponzor – tímto uděluje zmocnění svému zástupci a jeho pobočkám v EU.“
 - neboť dle ustanovení § 33 odst. 1 správního řádu může mít v téže věci účastník řízení pouze jednoho zmocněnce
- K ověření identifikace společnosti:
 - Vhodné zaslat **výpis z obchodního rejstříku**
 - především pokud není možné dohledat tyto údaje nebo daný obchodní rejstřík není pro Ústav dostupný

Náhrady výdajů za posouzení žádosti

+ formulář SÚKL + lépe i doklad o zaplacení (variabilní symbol!)

Pokud nesprávná platba: požádat o vrácení + zaplatit správně (nelze doplatit rozdíl)

Kód	Kategorie	Podkategorie či upřesnění	Úhrada (Kč)
K-001	Povolení klinického hodnocení léčivého přípravku	<ul style="list-style-type: none"> žádost o povolení klinického hodnocení léčivého přípravku <i>Poznámky:</i> Náhrada výdajů v této výši se platí i v případě, že dříve povolená/ohlášená studie nebyla zahájena do 12 měsíců a dochází k velkým změnám původně předložené dokumentace.	67300,- <input type="radio"/>
K-002	Povolení klinického hodnocení léčivého přípravku	<ul style="list-style-type: none"> ohlášení klinického hodnocení registrovaného léčivého přípravku (30 dnů) <i>Poznámky:</i> Náhrada výdajů v této výši se platí i v případě, že dříve povolená/ohlášená studie nebyla zahájena do 12 měsíců a dochází k velkým změnám původně předložené dokumentace.	15800,- <input type="radio"/>
K-003	Povolení klinického hodnocení léčivého přípravku	<ul style="list-style-type: none"> ostatní ohlášení klinického hodnocení léčivého přípravku (60 dnů) <i>Poznámky:</i> Náhrada výdajů v této výši se platí i v případě, že dříve povolená/ohlášená studie nebyla zahájena do 12 měsíců a dochází k velkým změnám původně předložené dokumentace.	33900,- <input type="radio"/>