Co, kdy a jak (ne)předkládat na SÚKL v souvislosti s klinickým hodnocením

MUDr. Alžběta Kalašová
OKH
SÚKL

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Cesty komunikace s odd. klin. hodnocení

Iniciální žádost, podání nových plných mocí *(nutný originál):*

- Pošta
- Osobní podání dokumentace na podatelně

Odpověď na výzvu, podání podstatného/nepodstatného dodatku, zpráv z průběhu KH, informace k CSR:

- Pošta
- Osobní podání dokumentace na podatelně
- Datová schránka
- Email na adresu: posta@sukl.cz

Dotaz k danému klinickému hodnocení (nikoli předložení dokumentace):

- Email konkrétního posuzovatele

Prosíme, nepředkládat dokumentaci duplicitně - komplikuje proces posuzování a zpracování dokumentace, zbytečná administrativní zátěž.

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Komunikace se SÚKL v souvislosti s KH:

- Iniciální předložení žádosti o KH
- Odpověď na výzvu
- Předkládání dodatků
- Předložení informace o USM/USR
- Předkládání průběžných zpráv/informací o zahájení/ukončení v ČR-globálně/CSR

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Iniciální předložení na SÚKL

- Podrobně KLH-20 *(v plánu aktualizace)*
- Všechny dokumenty předkládat ve formě „searchable pdf“, pokud předloženy jako pdf (x pouze souhrn protokolu ve wordu)

Nejčastější nedostatky:

- V průvodním dopise není uveden, který dokument bude sloužit jako Reference Safety Information.
- V průvodním dopise není uvedeno, zda je klinické hodnocení součástí PIPu (Peadiactric Investigational Plan), případně PIP není předložen.
- Informace o Scientific advice
- Informace o případném zamítnutí KH v jiném státě
- Dokumentace není řádně označena verzí a datem (např. označena pouze datem).
- Addendum – nejasný status dokumentu, není součástí protokolu a lze tímto řešit pouze nepodstatné doplnění, upřesnění, podstatné dodatky řešit formou protocol amendmentu (musí být součástí protokolu)

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Odpověď na výzvu:

- Zatím neřeší žádné doporučení, obecně pro formu předkládání platí stejné principy jako pro předložení podstatného dodatku – tj. předložení **elektronicky**

Nejčastější nedostatky:

- Dokumentace předložena pouze v tištěné formě
- Nejsou předloženy verze dokumentů sledujících změny oproti předchozí verzi (tracking changes)
- Není aktualizovaná verze dokumentu a datum, není předložen protocol amendment, ale pouze upravený protokol

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Předkládání dodatků:

- **Elektronicky** (pokud poštou s výhodou přiložit tištěný průvodní dopis)
- U všech aktualizací dokumentů, které byly schváleny (protokol, IB, ICF) – nutné předložit též **verzi dokumentu s vyznačenými změnami** (u IB navíc souhrn změn), též u předložení aktualizace CTA předkládat ideálně s vyznačenými změnami
- V průvodním dopise jasně **identifikovat**, co je předmětem předložení – podstatný/nepodstatný dodatek a k jakému dokumentu
- *Doporučujeme do průvodního dopisu uvádět též jasnou identifikaci dokumentu, který má být schválen – tato identifikace by se měla shodovat s identifikací dokumentu dle přímé kontroly dokumentu. Toto pak usnadní při psaní našeho schvalovacího dopisu správnou formulaci názvu dokumentu.*

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Předkládání dodatků:

Nejčastější nedostatky:

- Je předloženo více podstatných dodatků v rámci jednoho podání – platba však pouze jedna.
- Nejsou připsány peníze na účet SÚKL – častá příčina proč rozhodnutí SÚKL není odesláno.
- Předloženy pouze tištěné verze, vyžadování elektronické verze dokumentace – celkové zdržení posuzovacího procesu
- U ICF není předložena/označena „highlight verze pro již zařazené pacienty“ *(případně prosíme o doplnění informace, že žádní pacienti dosud zařazeni nebyli, pokud tomu tak je)*

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

SCHVALUJEME	BEREME NA VĚDOMÍ	BEZ ZPĚTNÉ VAZBY
Substantial Amendment (SA) (úhrada nákladů)	**Aktualizace Investigator´s Brochure**	**Informace o zahájení KH**
Non-substantial Amendment (bez úhrady nákladů)	**Hlášení porušení protokolu**	**Průběžná zpráva o KH**
Nové verze IP/IS	**Hlášení závady v jakosti** (vyžadujeme další informace)	**DSUR / Hlášení SUSAR**
Dodatek IP/IS	**Urgent Safety Restriction** (vyžadujeme další informace)	**Zpráva o ukončení KH**
Dodatky k FD (včetně prodloužení doby exp., stabilitních studií, anal. cert.)	**Dear Doctor Letter** (jako non-SA)	**Závěrečná zpráva o KH**
Formulář pro celní účely	**Informace o pozastavení KH**	**Amendovaný protokol**
Dear Doctor Letter (jako SA)	**Znovuzahájení KH**	**Deník pacienta, dotazníky pro SH, kartičky SH…**
Změna zadavatele	**Nahlášení úmrtí SH v KH**	**Pojistné certifikáty**
Změna legal representative	**Aktualizované SPC k hodnocenému LP**	**Návrhy inzerce, reklamy na KH**
Změna značení obalů		**Změna centra / Nové centrum** (nutno předložit CTA xml. + tištěnou, podepsanou verzi)
Aktualizace Investigator´s Brochure (jako SA – např. při změně RSI)		**Změna zkoušejícího** (nutno předložit CTA xml. + tištěnou, podepsanou verzi)
Znovuzahájení KH --- **Splnění závazného sdělení v povolení/schválení KH**		**Změna CRO / kontaktní osoby** (nutno předložit zdůvodnění, vyjádření původní i nové CRO + od kdy změna platí, formulář CTA xml. + tištěnou, podepsanou verzi)
		Case Report Form

Předkládání informace o důležitém bezpečnostním riziku:

(Urgent Safety Restrictions/Urgent Safety Measures)

- Možnost implementovat nutné opatření k zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení bez předchozího schválení SÚKL
- SÚKL je ale nutné *neprodleně* informovat: o charakteru bezpečnostního incidentu (např. pozorovaná vyšší frekvence úmrtnosti v ramenu s HLP; závady v jakosti s dopadem na bezpečnost subjekt - hlásit zároveň dle pokynu UST-15) a typu implementovaných opatření k zajištění bezpečnosti

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Předkládání Investigator‘s Brochure:

- K aktualizaci IB má docházet pravidelně 1x za rok

Nedochází k updatu IB, protože nejsou nová data:

- Nutné informovat SÚKL, může být akceptováno, avšak nestačí pouhá informace, že se nemění benefit vs risk
- Možno akceptovat v případě (*nutné uvést do dopisu*), že nejsou dostupná žádná nová data týkající se vývoje přípravku, tj. za sledované období nejsou dostupné žádné nové výsledky preklinických / klinických studií

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Předkládání DSUR

(Development Safety Update Report)

- Struktura a rozsah dle pokynu ICH guideline E2F, Note for guidance on development safety update reports, září 2010
- Předloženy by měly být všechny DSURy pokrývající období trvání KH v ČR x DSUR není nutné předkládat pro KH kratší než 1 rok
- Na SÚKL se předkládají do 60 dnů od "Data Lock Point", MEK se předkládá „Executive Summary", LEK se nepředkládá (může obsahovat odslepené údaje")
- Zaslání emailem na: klinsekret@sukl.cz s identifikací klinického hodnocení

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Informace o zahájení KH:

- písemná informace Ústavu do 60 dnů od zahájení v ČR (podepsání prvního informovaného souhlasu)

Nejčastější nedostatky:

– Není předloženo ve stanovené lhůtě

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Předkládání průběžné zprávy:

Frekvence: každých 12 měsíců

Dle přílohy 6 vyhlášky o správné klinické praxi:

a) **popis současného stavu a dosavadního průběhu** KH (změny zkoušejících a míst hodnocení v ČR, počet zařazených pacientů v ČR)

b) informaci o nově zjištěných vlastnostech/**nové poznatky o HLP** ve vztahu k jeho bezpečnosti a účinnosti,

c) **nově přijatá opatření** (např. zásahy etických komisí, zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatel)

d) informace o vykonaných auditech

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Informace o ukončení KH:

1) Ukončení v ČR – do 90 dnů, dopisem
2) Ukončení globálně – do 90 dnů, End Of Trial Form

Dle přílohy 9 vyhlášky o správné klinické praxi:

a) **stručný popis a celkové zhodnocení průběhu studie** (počet subjektů, seznam center a zkoušejících v ČR)

b) informaci o předběžných závěrech klinického hodnocení (data, která jsou dostupná před vypracováním CSR), včetně **informace o místě, kde bude dostupná souhrnná zpráva po jejím vypracování**,

c) **opatření přijatá v průběhu klinického hodnocení** (zásahy etických komisí, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele)

d) prohlášení o vykonaných auditech zadavatele

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Informace o ukončení KH:

Nejčastější nedostatky:

- Nepředloženo včas
- Nesprávný obsah
- Ukončení KH nahlášeno, ale ve skutečnosti dále pokračuje (ukončení KH není to samé jako ukončení léčby v klinickém hodnocení), definice má být v protokolu

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Informace o předčasném ukončení/přerušení KH:

- SÚKL informovat do 15 dnů
- Zpráva obsahuje identické informace jako v případě ukončení KH + navíc:
  - Uvést důvody pro předčasné ukončení/přerušení
  - Popsat zajištění další léčby subjektů hodnocení

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Předkládání souhrnné zprávy o KH (CSR):

- Do 12 měsíců x pediatrické KH do 6 měsíců
- Náležitosti podrobně v příloze 9 vyhlášky o SKP
- Zveřejnění cestou EudraCT databáze - týká se všech KH, kromě fáze I (pokyn Evropské komise 2012/C 302/03)
- Pokud CSR dostupná pro veřejnost, stačí předložit informaci, kde je CSR zveřejněna a není nutné předkládat samotný dokument CSR
- Pokud výsledky nelze nahrát, kontaktovat posuzovatele (příčinou může být nedoplněná informace SÚKL/EK)

http://www.sukl.cz/leciva/zverejnovani-vysledku-z-klinickych-hodnoceni-v-evropske-1

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Komunikace - problém, který je nutné řešit obratem:

Out of office upozornění – je uveden elektronický kontakt na zastupující osoby, ty však nejsou uvedeny v pověření ani plné moci a posuzovatel je z toho důvodu kontaktovat nebude (proces schválení dokumentace se může zbytečně prodloužit).

Doporučuji uvádět telefonický kontakt, kam je možno zavolat a domluvit se na postupu, případně maily automaticky přeposílat pověřené osobě.

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Děkuji za pozornost

Dotazy - diskuse

© 2017 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV