

# NÁLEŽITOSTI DOKUMENTACE PŘI PŘEDLOŽENÍ ŽÁDOSTI O POSOUZENÍ KH + nejčastější nedostatky

MUDr. Alena Trunečková

- 1. Proces posouzení žádosti o schválení/povolení KH**
- 2. Náležitosti předkládané dokumentace – obecně**
- 3. Formulář žádosti – Clinical Trials Application**
- 4. Průvodní dopis**
- 5. Dokumentace – konkrétně**
- 6. Plné moci**
- 7. Náhrady výdajů za posouzení**
- 8. Podněty posuzovatelů – k Protokolu a k posouzení odpovědi na Výzvu**



## Posuzování žádosti na SÚKL

### 2. Posouzení odborné dokumentace jednotlivými posuzovateli

- **30, 60 či 90 dní na posouzení (čistý čas)**
- je-li vyžadováno doplnění – posíláme Výzvu na doplnění dokumentace a přeruší se správní řízení
  - Výzva lze i opakovaně
  - lze požádat o prodloužení lhůty na odpověď

**!!! ale maximálně povolíme 3 úkony**

- např. 2x Výzva + 1x prodloužení lhůty na odpověď

## Odborné posouzení – kdo posuzuje:

- **Klinický posuzovatel**
  - Protokol, Informace pro pacienty/Informované souhlasy, klinická část Investigator's Brochure (vč. kapitoly RSI), popř. Dear Investigator Letter
  - Zároveň **koordinuje posuzovací proces** a komunikuje s kontaktní osobou delegovanou zadavatelem
- **Preklinický posuzovatel**
  - Investigator's Brochure
- **Farmaceutický posuzovatel**
  - IMPD, štítky
- **Statistik**
  - Statistický oddíl v Protokolu

**(+ možnost konzultace s externími experty)**

## Náležitosti předkládané dokumentace

- **Legislativa:**
    - zákon o léčivech č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů
    - vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi
    - **pokyn SÚKL – KLH-20, verze 5**
      - v tabulce specifikováno, které dokumenty nutno ještě předkládat **tištěné**, většina stačí **elektronicky**
        - na CD nebo DVD
  - **Dokumenty** – v českém, slovenském, nebo anglickém jazyce
  - **Předložení na podatelnu SÚKL, nebo poštou na adresu SÚKL**
    - při předkládání **odpovědí** stačí již jen elektronicky (kromě plných mocí a podepsaného CTA)
      - [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz), CESP, nebo přes datovou schránku
- NE e-mailem přímo posuzovateli (ani ho nedávat do kopie)**

## Co se ve **validační fázi** kontroluje:

- Seznam požadované dokumentace
- Evropský formulář žádosti - CTA
- Průvodní dopis
- Dotazník SÚKL
- Plné moci
- Platba = náhrada výdajů za posouzení žádosti

## 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**
    - při aktualizaci žádosti při předkládání dodatků již není třeba tisknout, pouze při změně Sponzora, LR nebo kontaktní osoby
  - **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 – na co dát pozor:

### 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 „Name or abbreviated trial title“

- ale 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**

- 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 **prosíme aktualizovat i stav posuzování EK:**
  - To be requested/Pending/Given + datum

## 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**
    - dokumenty, které se od předchozího podání změnilly – předkládat i „Tracking changes“ verze
    - nezměněnou dokumentaci nepředkládat znovu, pouze se na ni odkázat

## Průvodní dopis

- V průvodním dopise uvést, kde se v dokumentaci nachází kapitola „**Reference Safety Information**“
  - v **Investigator’s Brochure** či v **SmPC**, a v jaké části toho daného dokumentu
- Uvést, zda je studie součástí **PIP**, či zda byl vydán **Scientific Advice**
- V případě, že se u studie jedná o **Integrovaný Protokol** či **adaptivní design** uvést, které části Protokolu budou 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
  - v případě, že zadavatel zamýšlí v ČR provádět **pouze 2. část**, musí se žádostí předložit i výsledky z 1. části

## Průvodní dopis

- Bude-li v KH použit zdravotnický prostředek, uvést to do průvodního dopisu + je třeba předložit **prohlášení výrobce o shodě, CE certifikát 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
  - 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

- **U použití radiofarmak v KH – uvést to do průvodního dopisu**
  - **Stanovisko SÚJB (Státního ústavu pro jadernou bezpečnost)**
    - žadatel ho musí SÚKL předložit před finálním schválení KH
- **U použití GMO (geneticky modifikovaných organismů) v KH – uvést to do průvodního dopisu**
  - **Stanovisko MŽP (Ministerstva životního prostředí)**
    - žadatel ho musí SÚKL předložit před finálním schválení KH

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

<b>Datum:</b>	<b>Jméno:</b>	<b>Podpis:</b>



## Dokumentace

- **Protokol**
  - tištěný + elektronicky
- **Soubor informací pro zkoušející (Investigator's Brochure)**
  - pouze elektronicky
- **Formulář pro individuální záznamy subjektů hodnocení (CRF)**
  - pouze elektronicky, stačí draft, dále již nepředkládat aktualizace
- **IMPD – dle pokynu KLH-19**
  - elektronicky (CTD formát)
- **SmPC – u registrovaných přípravků**
  - ! Nezbytné u bioekvivalencí** – pro referenční přípravky
  - 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**
  - elektronicky Word
  - dále již nepředkládat aktualizovaný
    - slouží SÚKL pouze pro posouzení KH při iniciálním podání
  - **Osnova viz příloha 2 KLH-20**
    - nestačí pouze přeložit Protocol Synopsis

## Plné moci

- **Důležité:** správně uvést identifikační údaje subjektů – společností, a to v souladu s ustanovením § 37 odst. 2 správního řádu
  - Především správně uvést **adresu sídla společnosti a název obchodní firmy** (tzv. registrační adresu)
    - 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

## Plné moci

- Údaje v PM se musejí shodovat s údaji uvedenými ve formuláři žádosti o klinické hodnocení (CTA)
  - V CTA musí být také uvedena **adresa sídla společnosti** (tzv. registrační adresa) a **přesný název společnosti vč. právní formy (a.s., s.r.o., atd. – zkratky typu společnosti uvádět vždy stejně!)**

### Doručovací adresa (mailing address)

- může být také součástí PM – ale neuvádět ji v CTA!!!
- vždy ale též upozornit na jinou DA v průvodním dopise - tučně

**!!! pokud se v průběhu KH adresa pro doručení mění, musí nám to kontaktní osoba oznámit – nejlépe též tučně v průvodním dopise**

## 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

[http://www.sukl.cz/modules/payment2/index.php?id\\_oblasti=5&token=](http://www.sukl.cz/modules/payment2/index.php?id_oblasti=5&token=)

Kód	Kategorie	Podkategorie či upřesnění	Úhrada (Kč)
K-001	Povolení klinického hodnocení léčivého přípravku	<ul style="list-style-type: none"> <li>žádost o povolení klinického hodnocení léčivého přípravku</li> </ul> <p><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.</p>	67300,- <input type="radio"/>
K-002	Povolení klinického hodnocení léčivého přípravku	<ul style="list-style-type: none"> <li>ohlášení klinického hodnocení registrovaného léčivého přípravku (30 dnů)</li> </ul> <p><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.</p>	15800,- <input type="radio"/>
K-003	Povolení klinického hodnocení léčivého přípravku	<ul style="list-style-type: none"> <li>ostatní ohlášení klinického hodnocení léčivého přípravku (60 dnů)</li> </ul> <p><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.</p>	33900,- <input type="radio"/>

← Formulář SÚKL



## Náhrady výdajů za posouzení žádosti

K průkazu platby nezbytné doložit:

- formulář SÚKL - variabilní symbol!
- doklad o zaplacení (výpis z účtu)
  - před podáním žádosti na SÚKL musí být částka již zaplacená

Pokud nesprávná platba:

- požádat o vrácení + zaplatit správně

Pozn.: do konce roku by si zadavatelé měli zkontrolovat, zda ještě nechtějí žádat o vrácení nějakých plateb – **co nejdříve si zažádat!!!**

## Náhrady výdajů za posouzení žádosti

### Platby za podstatné dodatky (v průběhu KH):

- Za každý substantial dokument platba zvlášť
  - i když oněch dodatků předkládá zadavatel více najednou
- V případě, že je **1 substantial dokument** (nejčastěji Investigator's Brochure, popř. i IMPD) **předkládán k více studiím**, stačí za tento dokument **1 platba**
  - ale musí být toto uvedeno v průvodních dopisech všech studií, kterých se to týká
- Pokud zadavatel předkládá podstatný dodatek a nedodá s ním platbu, vystavuje se nebezpečí, že dodatek bude posouzen s časovou prodlevou
- Vždy posílejte platbu + doklad o ní + formulář **rovnou s dokumentací k dodatku**

Platba za změnu Sponzora i Legal Representative

Platba za prodloužení povolení KH (pokud nezahájeno do 1 roku)

## Podněty posuzovatelů – k Protokolu

- **Kritéria pro předčasné vyřazení pacienta z KH (Withdrawal criteria) – jasně!**
  - a) **Ukončení léčby**
  - b) **Ukončení účasti subjektu v KH**
- ❖ **Vyřazení i v případě těhotenství**
- **Možnost odslepení studijní medikace zkoušejícím v případě urgentní potřeby - **Definice musí být v souladu s GCP:****
- ✓ **Investigators are responsible for all trial-related medical decisions (ICH GCP 4.3.1).**
- ✓ **The investigator has to be able to unblind the investigation product immediately if he feels it is necessary without prior contact to the medical monitor. However the investigator should promptly document and explain to the sponsor any premature unblinding (ICH GCP 4.7).**

## Podněty posuzovatelů – k Protokolu

- **Konkomitanti medikace**
  - **musí být Protokolem jasně definována!**
    - zakázaná i povolená
    - **standardní** medikace – background therapy
    - **záchranná** medikace – hlavně u náhlého zhoršení stavu pacienta, musí být zvolena tak, **aby byla maximálně účinná – např. léčba bolesti**
  - ❖ **Konkomitanti medikaci** definovat i **pro období následného sledování** pacienta
- **Nutno definovat konec KH v Protokolu – obvykle poslední návštěva posledního pacienta**

## Podněty posuzovatelů – k Protokolu

### Co také hodnotíme:

- **Zajištění dlouhodobé léčby**, vysazení předchozí léčby pouze v případě její neúčinnosti
  - pacient nesmí mít KH výrazně horší léčbu, než v běžné klinické praxi
- **Užití placebové větve** – nebezpečí z prodlení léčby, dostatečná „Withdrawal criteria“
  - ideálně „**add-on therapy**“, dle guidelines
- **Etické aspekty aplikace injekčního placeba s.c., i.m., intravitreálně** (injekčně do nitroočního prostoru), **intratympanálně** do středouší
  - **double-dummy design**
- **Zátěž pacienta** – množství a typ vyšetření

## Podněty posuzovatelů – k Protokolu

**Ve vývoji přípravku nelze přeskočit nějakou fázi klinického hodnocení!**

- **Posuzujeme-li klinické hodnocení fáze III – musí být k dispozici finální výsledky ze studií fáze II**
- **Nejdříve stanovení bezpečnosti přípravku, poté ověření účinnosti**

**Dle zadavatele studie fáze IV, dle SÚKL fáze III – co s tím?**

Např.:

- ✓ **IMP registrováno v jiné zemi EU**
- ✓ **SPC přípravku se liší v jednotlivých zemích**

**→ respektujeme označení fáze zadavatelem (jako fáze IV), ale posuzujeme jako fázi III = platba, doba posuzování**

## Podněty posuzovatelů – k Protokolu

### Pediatrická klinická hodnocení

**Osoby mladších 18 let v KH – pouze pokud předpokládáme preventivní nebo léčebný přínos**

- **Nelze horší léčba, než v běžné klinické praxi**, a to ani v případě, že se jedná o klinické hodnocení v rámci pediatrického plánu (PIP)
  - **Placebová větev u dětí ano pouze v případě**, že se jedná o KH s **novým přípravkem s novým mechanismem účinku** a pacient bude mít jinak zcela standardní léčbu
  - **Etické aspekty podávání injekčního placeba**
  - **Nelze studie farmakokinetiky**
- ❖ **K posouzení předkládejte tabulku s plánovaným množstvím odebírané krve – množství dle hmotnosti, věku dětí – i per vizita**

## Podněty posuzovatelů – k vyhodnocení odpovědi na Výzvu

- Při změně dokumentů – předkládat verze s vyznačenými změnami (**tracking changes**) oproti poslední předložené verzi
- **Neposílat k posouzení drafty dokumentů** (netýká se CRF, ten ani neposuzujeme)
  - Vždy konečné verze dokumentů s číslem verze a datem, případně podpisem zadavatele
- **Dear Investigator Letter** – může pokrýt 1, max. 2 připomínky k Protokolu, ne více a ne vždy vhodné!
- V odpovědi na výzvu **nepředkládat žádnou nevyžádanou dokumentaci**
  - Pokud zadavatel předloží, např. nové nevyžádané IB, posuzovací proces SÚKL začne od znovu – 60 dní
- **Nepředposuzujeme odpovědi na Výzvu**



## Shrnutí

### Co předkládáte tištěné:

- Průvodní dopis u **iniciálního podání**
- Plné moci – vždy tištěné
- Podepsaná CTA u **iniciálního podání**
- CTA při změně kontakt. osoby, LR nebo Sponzora – vždy tištěné
- Protokol a Informace pro pacienty – tištěné **pouze u iniciál. podání**

**Elektronicky:** vše ostatní (týká se i odpovědi na Výzvu)

**S kým komunikujete** ohledně předložené žádosti k posouzení klinického hodnocení a k předloženým dodatkům:

- Validační fáze – p. Zdenka Janů
- Odborné posouzení – výhradně s určeným koordinátorem (= klinický posuzovatel) – **uveden nahoře v hlavičce dopisu „Vyřizuje“**

# Vaše dotazy?

