

Nové nařízení pro KH a jeho adaptace v podmínkách ČR

MUDr. Alice Němcová
Oddělení klinického hodnocení
SÚKL

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 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, ne dříve než 28. 5. 2016 (*a déle*)**

Zdůvodnění

- 👁 Zjednodušení administrativy pro zadavatele
(i akademický výzkum)
- 👁 Zastavit pokles předkládaných žádostí v EU
od roku 2007 – 2010 pokles o 25 %
- 👁 Zrychlení posuzovacího procesu
- 👁 Zatraktivnění ČS EU pro zadavatele

Portál

- Vytvoří EMA za spolupráce s EC a ČS
- **Jednotný pro všechna KH**
- Spojen s **novou EU databází KH**
- Veškerá komunikace se zadavatelem – prostřednictvím portálu
- **ČS - jedno kontaktní místo**
- Předkládání dokumentace pouze elektronicky prostřednictvím portálu (zákl. dokumentace s CTA, dodatky...) – uloženo v databázi
- Informace o zahájení, průběžné zprávy, finální zprávy...
- Assessment report, připomínky, inspekční zprávy...

Databáze KH EU

- Zřídí EMA – ve spolupráci s EC a ČSs
- EMA bude vést databázi
- Napojena na portál
- Data uložena v databázi → transparentnost → zveřejňování (*nikdy ne IMP*)
- Přístupná veřejnosti
- Zajistit snadné vyhledávání
- *Propojení s EudraCT databází, EudraVigilance databází?*

Nařízení pro KH


- ☉ **Přímo účinné – v plném rozsahu; hlavní dokument, kterým se budou řídit KH,**
- ☉ **Zákon o léčivech a vyhlášky – navazující, řeší pouze části, kde je ponecháno na ČS (nelze rozpor proti požadavkům Nařízení KH)**

Nové rozdělení studií

 **Clinical Study**

 **Clinical Trial**

 **Low-intervention clinical Trial**

 ***Cluster study*** – není v definicích, přesto se v textu
u informovaných souhlasů uvádí

Clinical study

Jakékoli testování na člověku za účelem

- a) zjistit nebo ověřit klinické, farmakologické či farmakodynamické účinky jednoho nebo více LP**
 - b) zjistit nežádoucí účinky jednoho či více LP**
 - c) studium adsorpce, distribuce, metabolismu a vylučování jednoho nebo více LP**
- s cílem zjistit jejich bezpečnost a účinnost**

Clinical trial

Je klinické hodnocení, které splňuje některou z následujících podmínek:

- a) Přiřazení SH ke konkrétní léčbě je dáno Protokolem a nespadá do běžné klinické praxe dotčeného ČS;**
- b) Rozhodnutí předepsat či podat hodnocené LP je společně s rozhodnutím zařadit SH do KH;**
- c) Diagnostické nebo monitorovací postupy nad rámec běžné klinické praxe**

Low-intervention clinical trial

- ☞ Nízkointervenční klinické hodnocení musí splňovat všechny následující podmínky:**
- a) LP jsou registrovány (vyjma placebo) v některém ČS**
 - b) LP jsou používány dle Protokolem**
 - v souladu s SPC *nebo*
 - jejich použití je v souladu se standardní léčbou či doloženo publikovanými vědeckými důkazy
- a to v některém ČS EU**
- c) Dodatečné diagnostické a monitorovací postupy představují minim. riziko či zátěž pro bezpečnost SH v porovnání s běžnou praxí dotčeného ČS**

- 🕒 **Normal Clinical Practice** – léčebné režimy typické pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku onemocnění či poruch
- 🕒 **Legal Representative** – zákonný zástupce sponzora
- 🕒 **Legally designated representative** – zákonně ustanovený zástupce -rodič či zákonný zástupce nezletilé či nesvéprávné osoby
- 🕒 **Zadavatel** - může být více zadavatelů
- 🕒 **Zahájení KH** – první akt učiněný k náboru SH
- 🕒 **Principal investigator** – zkoušející zodpovědný za vedená studijního týmu v centru

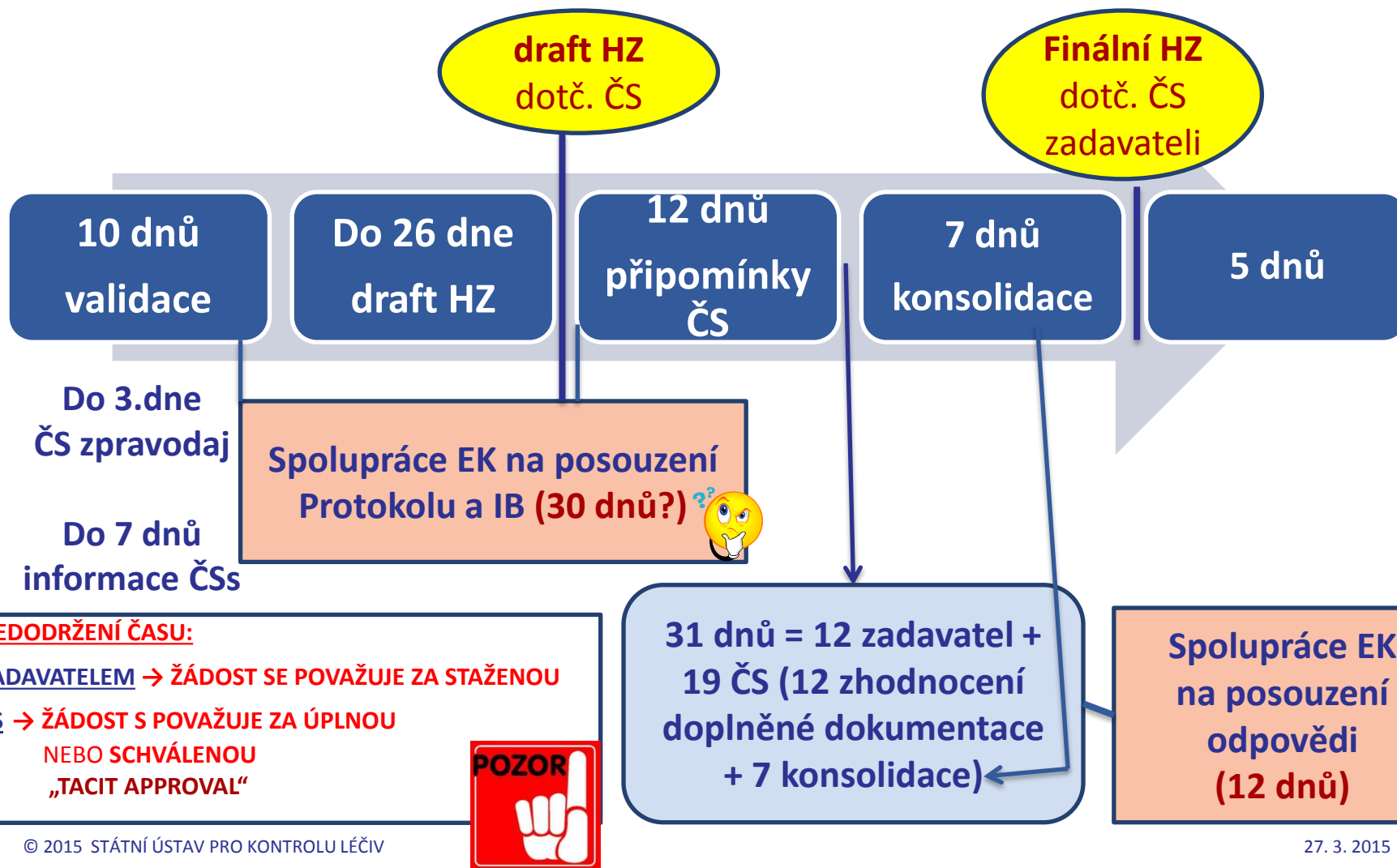
Nařízení KH - posouzení dokumentace

- ✓ Part I – společné posouzení všemi dotčenými ČS
 - ✓ RMS (ČS zpravodaj) – hodnotící zprávy (AR)
 - ✓ Protokol, Investigator's Brochure, farmaceutická dokumentace, CTA
- ✓ Part II – národní, samostatně bez spolupráce
 - ✓ Informace pro pacienta / Informovaný souhlas
 - ✓ Odměny zkoušejícím a odměňování či kompenzace SH
 - ✓ Způsob nábor SH
 - ✓ Zajištění ochrany osobních údajů
 - ✓ Zkoušející
 - ✓ Místa klinického hodnocení
 - ✓ Náhrady škod / odškodnění
 - ✓ Souhlas s platnými pravidly pro shromažďování, skladování a budoucí použití biologických vzorků SH

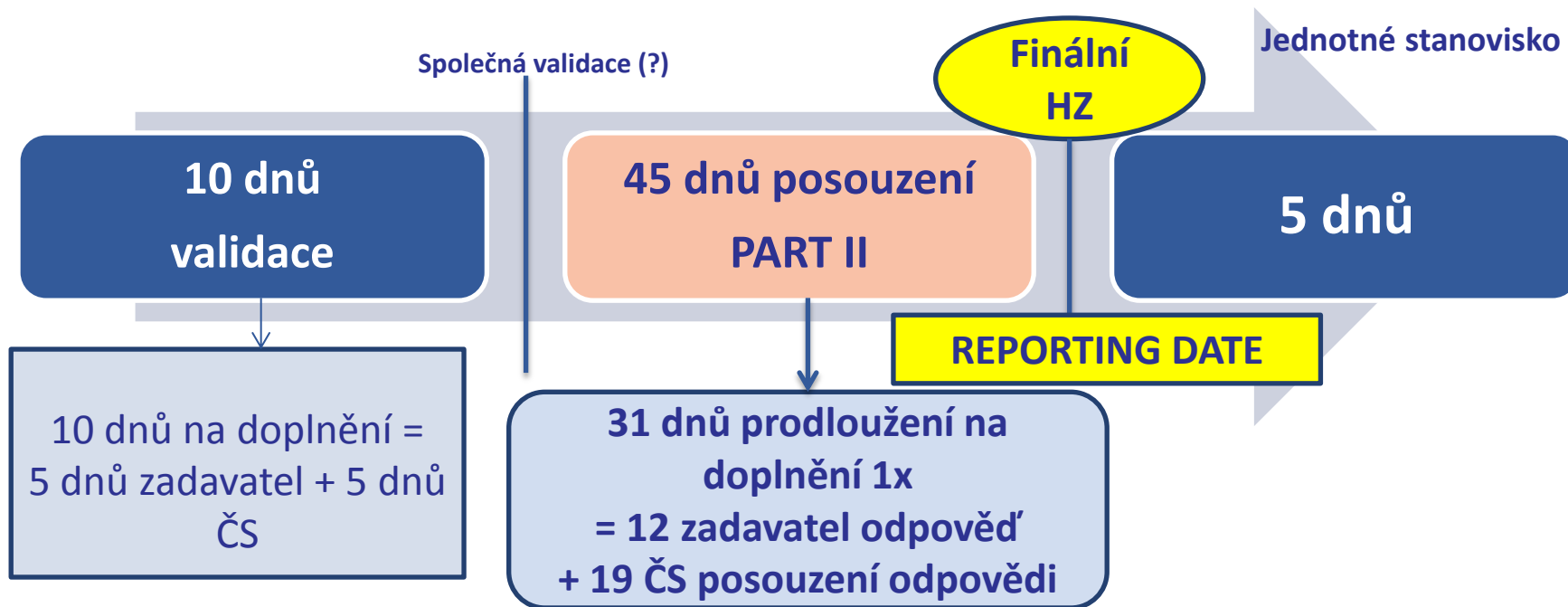
Procedura povolení KH – Part I

- ☉ Jednotná žádost předložena přes portál – označeny dotčené ČS
- ☉ Zadavatel určí „**Reporting member state**“ (RMS)
- ☉ **Reporting MS** – jediný pro Part I komunikuje se zadavatelem
- ☉ **Validace – draft AR – koordinační fáze – konsolidace finální AR**
- ☉ **Reporting date** – final AR zadavateli a dotčeným ČS
- ☉ Kdykoli v průběhu není **dodržena lhůta – pro ČS = tichý souhlas / pro zadavatele = neplatnost nebo stažení žádosti**

Celkem 60 dnů - lze prodloužit o 50 dnů pro LPMT



Celkem 60 dnů - lze prodloužit o 50 dnů pro LPMT



NEDODRŽENÍ ČASU - kdykoli:

ZADAVATELEM → ŽÁDOST SE POVAŽUJE ZA STAŽENOU

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



Dokumentace KH – Part I a Part II

🌀 Konečné vyjádření –

- **Povolení**
- **Povolení s podmínkou** (*pouze to, co nemohou v době povolení mít*)
- **Nesouhlas**
 - 5 dnů – finální stanovisko ČS (jednotné za ČS)
- 🌀 **Nepředloží-li zadavatel současně – může **Part II předložit** – nejpozději do 2 let po schválení Part I (+ přiložit prohlášení, že se v Part I nic nezměnilo)**
- 🌀 **Nezahájí-li zadavatel KH do 2 let od vydání povolení – povolení propadá; CTA by byla znovu posuzována – prošla by znovu celou procedurou**

Dokumentace KH – Part I a Part II

- 👁 **Zpětvzetí žádosti** – pouze do vydání finální hodnotící zprávy (*Reporting Date*)
- 👁 **Opakované předložení žádosti** – stejná procedura posouzení
- 👁 **Přistoupení dalších ČS** – nelze v průběhu posuzování, až po ukončení procedury posouzení a vydání stanoviska → vede stejný ČS-zpravodaj
- 👁 **Významné změny (Substantial Amendment)** –
 - **PART I** – společně dotčenými ČS – vede ČS-zpravodaj – obdobná procedura jako u CTA
 - **PART II** – ČS sám za sebe
 - **PART I + PART II** – každá část samostatně jako uvedeno výše

Dokumentace KH

Dokumentace – Kapitola IV + Příloha č. 1

Průběh KH

- Finální zpráva pro odborníky + laiky
- Bezpečnostní zprávy - hodnotící zprávy agentur

Poplatky

- Pro posouzení CTA
- Samostatně dodatky
- Inspekce
- Hlášení do EudraVigilance databáze
- Farmakovigilance KH (?)

Nařízení pro KH

- 👁 Pro KH – stále platí ICH E6 (zásady GCP) a Helsinská deklarace
- 👁 Ochrana zranitelných subjektů
- 👁 Transparentnost – **zveřejňování dat z KH**
- 👁 Posuzování KH – **nejsou stanoveny min. časy, jsou dány max. časy**
- 👁 Podpora výzkumu – zjednodušení pro akademický výzkum (např. zjednodušená dokumentace, bez poplatku, bez nutnosti pojištění, zjednodušení značení...)

Ponecháno na ČS

Etické komise - nezávislý subjekt v ČS ustavený dle národní legislativy a pověřený vydávat stanoviska ke KH – za účasti nezávislých osob, pacientů či patientských organizací

- ☉ Požadavek na posouzení etických aspektů žádosti – zapojení EK dle nastavení systému ČS
- ☉ Zapojení do posouzení PART I

Osoby posuzující žádost

- ☉ **Bez střetu zájmů**
- ☉ **Nezávislé na zadavateli, instituci, kde bude KH probíhat, zkoušejícím, osobách financujících KH**
- ☉ Nesmí mít osobní či finanční zájem
- ☉ Přiměřený počet lidí
- ☉ Zranitelné SH – odborníci v oboru

Ponecháno na ČS – náhrady škod

- ☉ Pojištění
- ☉ Jiné způsoby odškodnění
- ☉ Zjednodušení situace pro akademický výzkum

Proces posuzení žádosti na území ČS

- ☉ SÚKL – kontaktní místo pro napojení na portál
- ☉ Nastavení procesu posouzení PATR I a PART II
- ☉ Zajištění 1 stanoviska za ČS
- ☉ Zapojení etických komisí a patientských organizací
- ☉ Zajištění expertů při tvorbě AR – jako RMS
- ☉ Nastavení možnosti odvolání při zamítnutí žádosti

Ponecháno na ČS

Jazykové požadavky

- Dokumentaci KH
- Značení obalů

Poplatky

- Posouzení CTA
- Dodatky
- Inspekce
- Hlášení do EudraVigilance databáze
- Farmakovigilance KH (?)

Nařízení KH – příprava na adaptaci v ČR

- ✓ **Vytvořena Skupina pro adaptaci na nařízení KH při SÚKL**
- ✓ **Vytvořeno 5 podskupin**

Podskupina 1 – změna legislativy (návrh novely ZoL)

Podskupina 2 – změna systému etických komisí

Podskupina 3 – změna systému odškodnění / pojištění KH

Podskupina 4 – **Working group** při EMA

- Subgroup A – databáze, CTA, zveřejňování dat
- Subgroup C – validace, posouzení, stanovisko
- Subgroup D – hlášení výsledků z KH
- Subgroup H - bezpečnostní hlášení (farmakovigilance)
- Subgroup - inspekce

Podskupina 5 – nastavení postupu posuzování KH na území ČR

ZÁVĚR



ZÁVĚR



ZÁVĚR



ZÁVĚR

