



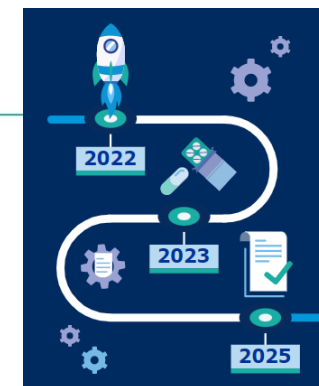
Forum EK – jarní setkání

MUDr. Alice Němcová
Ředitelka odboru klinických hodnocení léčivých přípravků

19.04.2024

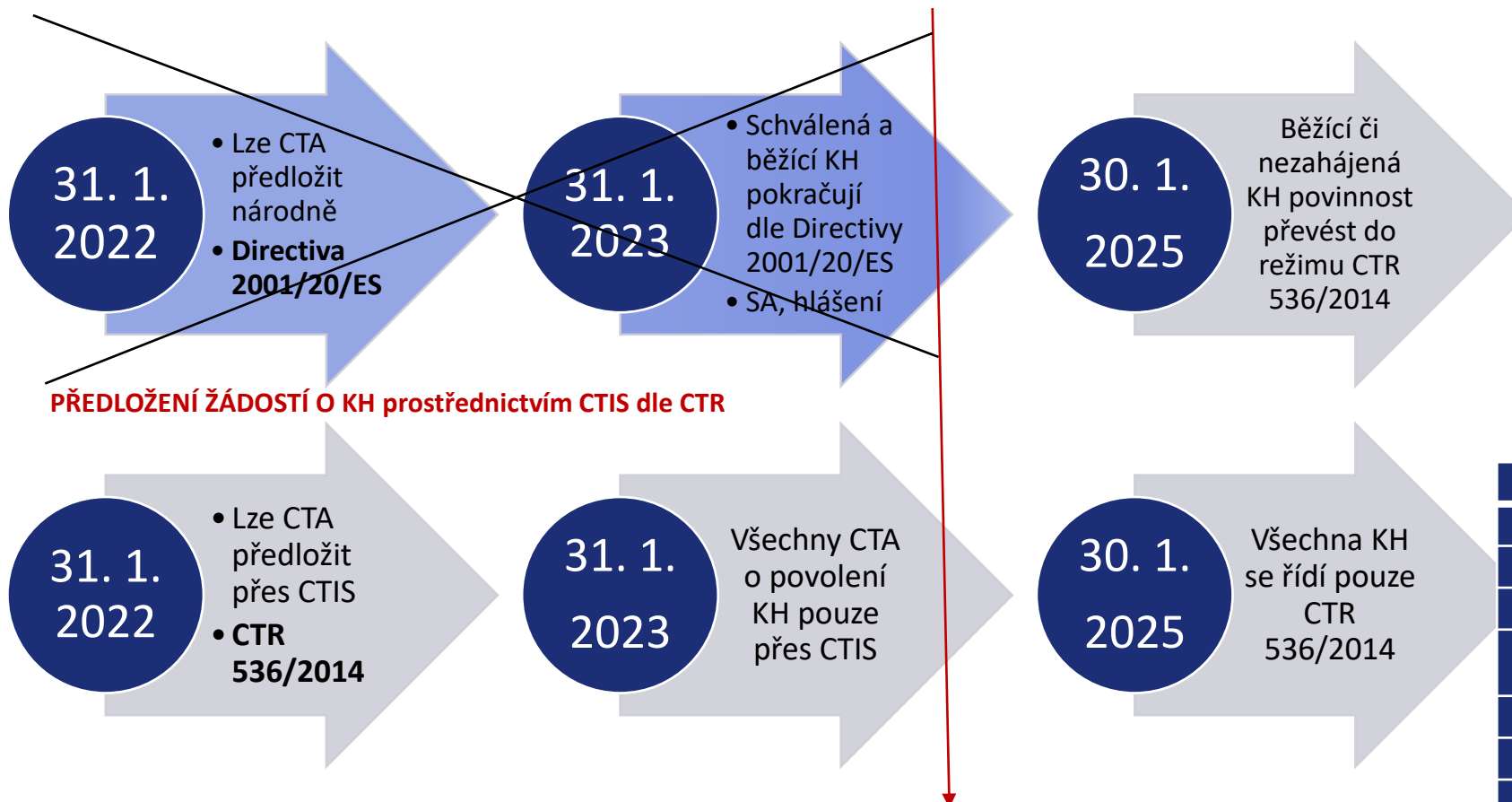
Přechodné období od 31. 1. 2022 do 30. 1. 2025

2024 má být překlopeno v ČR 516 – zatím předloženo **120!**

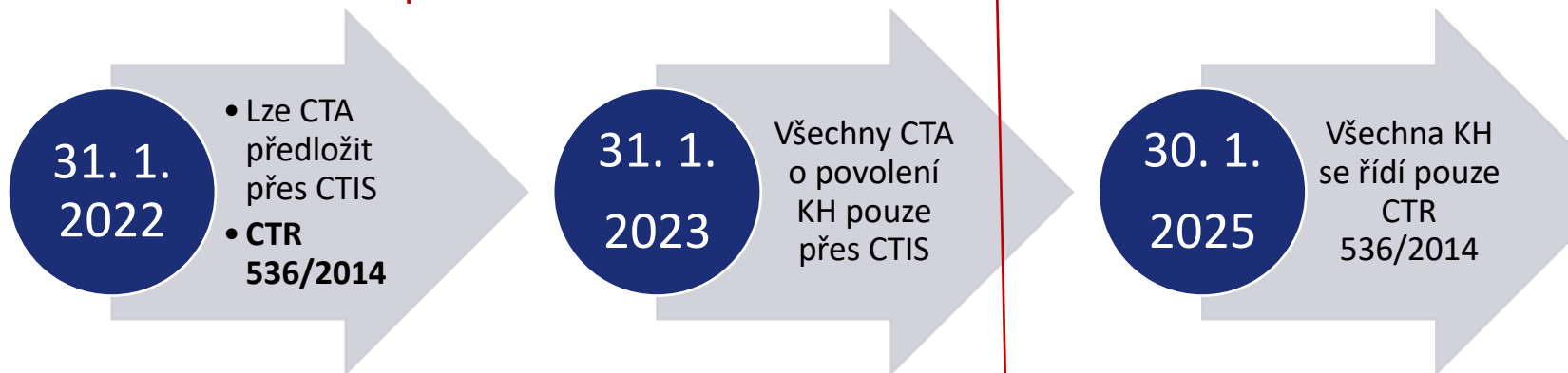


NÁRODNÍ PŘEDLOŽENÍ ŽÁDOSTÍ O KH dle CTD

DNES



PŘEDLOŽENÍ ŽÁDOSTÍ O KH prostřednictvím CTIS dle CTR



TTR	2022	2023
PŘIJATÉ	12	112
VYŘÍZENÉ		
Authorised	5	70
Not valid	1	1
Withdrawn	3	2
Lapsed		1

2024 – 513 TTR ?

do 17.4.

2024	leden	únor	březen	duben
PŘIJATÉ	26	36	37	21
VYŘÍZENÉ				
Authorised	14	31	31	
Authorised with cond.		4	1	
Not valid				
Withdrawn				
Lapsed				
Celkem přijato	120			

Transition period

Transition period končí 30. 1. 2025

Nutné překlopit **všechny studie, které nebudou ukončeny v EU tzn. mají alespoň jedno aktivní centrum v EU do 30. 1. 2025**

Překlopením se myslí **získání pozitivního rozhodnutí** („decision“) v CTIS.

Nyní zkrácená lhůta na posouzení překlopené studie (TTR) –

– toto **zrychlené posouzení** lze garantovat jen pro TTR předložené do CTIS **do 16. října 2024** (CTCG Best Practice Guide for TTR v. 4, dated 7 March 2024)

Při předložení do CTIS nutné **zaškrtnout, že se jedná o transitional trial**

Guidance for the Transition of clinical trials from the Clinical Trials Directive to the Clinical Trials Regulation version 3, dated 2024

The views expressed in the questions and answers reported below are not legally binding. Ultimately, only the European Court of Justice can give an authoritative interpretation of Community law.

- Předložená dokumentace v TTR jako taková se již znovu neposuzuje
- **Zkrácená lhůta 22 dní – validace (bez RFI) 10 dní + 7 dní fáze posouzení + 5 dní na vydání rozhodnutí**

POZOR! – časy v CTIS zohledňují svátky RMS, nikoliv zadavatele

- V **CTIS zaškrtnout**, že se jedná o „**transitional study**“, **nelze pak ale zaškrtnout např. „low-interventional study“** – toto lze udělat až s dalším podstatným dodatkem k Part I (SM)
- Lze překlápět jen studie, u kterých národně nikde neběží posuzování dodatku
- KH „temporary halted“ mohou být překlopené, ale hned po překlopení musí zadavatel nahlásit do CTIS „temporary halted“

Poplatky

- ☞ **TTR** – platba pouze za PART I – výše jako INC podání + lze požádat o vrácení části poplatku (75%) – dle UST 24; za PART II – neplatí, překlopení provádí SÚKL
 - Při žádosti o vrácení – uvádět kód, který jste zaplatili!
 - **Správný formulář! Dle UST-24 Žádost o vrácení náhrady výdajů (NE správních poplatků!!!)** – bez žádosti nelze vrátit; nejedná se o vrácení správního poplatku
- ☞ **Vždy uvádět variabilní symbol**, nelze ho dopisovat dolů do výpisu z banky, nezobrazí se a není možné propojení s KH
- ☞ **Potvrzení o přijaté platbě** je součástí Rozhodnutí o povolení
- ☞ V rámci odpovědí na RFI potřebujeme **Předpis platby s uvedením VS**, nikoliv podklady k platbě nebo výpis z účtu

Guidance for the Transition of clinical trials from the Clinical Trials Directive to the Clinical Trials Regulation version 3, dated 2024

- Pro mezinárodní KH
 - musí mít ve všech státech **stejně EudraCT number**
 - překlápí se **jen ty státy, kde je alespoň jedno aktivní centrum**
- Pro studie posouzené ve VHP se doporučuje zvolit jako RMS stejný stát, který byl RMS ve VHP
- Od chvíle, kdy je studie „překlopena“ do CTIS, vztahují se na ni všechny požadavky dané CTR včetně transparency – za zveřejňování informací o studii od té chvíle zodpovědná EMA (už ne databáze SÚKL)
- **Po překlopení neposílat nic národně**, veškeré notifikace a informace dávat do CTIS, včetně data ukončení KH a závěrečné zprávy (platí i pro státy, kde KH nebylo překlopeno, neboť nebyla aktivní centra)
- **Po překlopení zadat do CTIS „start of the trial“** – již lze zadat skutečné datum, kdy byla studie zahájena dle CTD
- Nutnost archivace dat 25 let

CTCG Best Practice Guide for sponsors of multinational clinical trials with different Part I document versions approved in different Member States under the Directive 2001/20/EC that will transition to the Regulation (EU) No. 536/2014

- Zrychlené posouzení pro studie předložené **do 16. října 2024**
- V žádosti o překlopení musí být uvedena „**trial category**“ – později již nelze měnit
- Popisuje blíže, co se myslí harmonizovanou a konsolidovanou dokumentací (Protokol, IB, IMPD)
 - **Harmonizovaná** – pro všechny státy totožné informace
 - **Konsolidovaná** – mezi státy jsou rozdíly, nicméně v jednom dokumentu (Protokol, IB, IMPD) jsou obsaženy informace pro všechny státy s uvedením, co platí pro jaký stát (např. protokol sekce „National Requirements“). Konsolidovaná verze nemusí být prvně schválena dle CTD, ale zadavatel musí prohlásit, že tam nejsou žádné další podstatné změny navíc. Nutné dát souhrn změn nebo tracking changes verzi.
- I při překlopení lze použít **institut IMPD-Q only study**, ale není to nutné, lze se odkázat buď na jinou IMPD-Q se stejným IMP nebo se odkázat na předloženou dokumentaci dle CTD. Pro další SM se řiďte dokumentem QnA (info v dokumentu QnA)
https://health.ec.europa.eu/document/download/bd165522-8acf-433a-9ab1-d7dceae58112_en?filename=regulation5362014_qa_en_0.pdf),
- KH se překlápí jen v těch zemích, kde bylo dle CTD opravdu pokládáno za klinické hodnocení

Požadavky na předkládanou dokumentaci k Part I při TTR

Průvodní dopis

Template na stránkách CTCG <https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/clinical-trials-coordination-group.html>

- EU trial number, identifikace studie dle CTD (**EudraCT no.**), **číslo protokolu**; info o podprotokolech
- Musí být uvedeno prohlášení, že žádost je v souladu guideline Evropské komise a s doporučením CTCG, a že všechna společná dokumentace pro všechny státy byla v těchto státech schválena dle CTD
- **Seznam předkládané dokumentace včetně verzí a data, a zda se jedná o harmonizovanou či konsolidovanou dokumentaci**
- Pokud jsou v Part I nepodstatné změny, pak popsat. Pokud lze, pak dát i dokument tracking changes
- Pokud je **IMPD-Q submission**
- **Identifikaci MEK** a event. vhodné i LEK
- **Info – ukončené v některém MSC, ukončená/uzavřená centra**

Požadavky na předkládanou dokumentaci k Part I při TTR

Protokol - ještě není nutné dávat EU CT number – stačí doplnit v rámci další SM

Synopse protokolu v Čj – v rámci TTR stačí i úplně původní, ale po TTR již nutné pravidelně aktualizovat. Technická synopse povinná, synopse pro laiky doporučována – bude se zveřejňovat.

IB nebo SmPC

IMPD

AxMPD – předložit dokumentaci pro neregistrované LP; SmPC u registrovaných (v EEA) není třeba předkládat

Aktualizované prohlášení QP a nové štítky v souladu s CTR - s prvním SM, pokud budou nové šarže (i po překlopení lze používat IMP se starými štítky, pokud není nový štítek schválen v rámci SM)

První SM Part I po TTR

Pokud dokumentace předložená při iniciálním TTR není plně v souladu s CTR, pak je nutné dát do souladu nejpozději během první podstatné změny (SM)

CTCG připravilo:

- **Guide to sponsors on requirements for updating Part I documents in line with the Clinical Trials Regulation at the time of the first SM Part I after a minimum trial dossier was transitioned from the Clinical Trials Directive to the Clinical Trials Regulation version 1.0**
 - **Cover Letter Template for first SM**
 - **Substantial modification description template**
- dostupné na stránkách CTCG <https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/clinical-trials-coordination-group.html>

Přidání MSC po TTR

Přidat další stát k překlopené studii lze tehdy, pokud je dokumentace v CTIS u původně překlopených států plně v souladu s CTR

- Po iniciálním překlopení
- Po prvním SM – častěji

Pokud zadavatel přidá další stát před podáním SM po TTR, musí v průvodním dopise deklarovat, že studie je u původně překlopených států již plně v souladu s CTR. Pokud tomu tak nebude, bude zadavatel vyzván ke stažení žádosti o přidání dalších států.

Nelze, aby původně překlopené státy a přidané státy měly rozdílnou dokumentaci (např. protokol, prohlášení QP aj.).

TTR – PART II

👁 Minalistické – předložení ICF (FP-redacted, NFP-clean, TC, highlighted) + ostatní placeholder

nebo

👁 Předložení schválené dokumentace MEK a LEK –

- ICF – všechny poslední (aktuální) schválené verze
- Pojistná smlouva ú pojistný certifikát
- CV zkoušejících (původně schválené)
- Schválení centra (schválení LEK a MEK pro jednotlivá centra)
- Kompenzace a odměny
- Zajištění náboru

VŠE POUZE SCHVÁLENÉ VERZE MEK či LEK

TTR – PART II – dokumentace

Conclusion a Decision

- Uvedeny jen předložené dokumenty
- Neuvádíme „blanc listy“
- **Jména zkoušejících** – není li předložen seznam center a PI – vypisujeme z CTIS, kde není diakritika a nejsou uvedeny tituly – to může vést v chybám v rozhodnutí
- (příklad - Ráček vs. Racek)
- **Studijní centra** – občas jiná adresa – adresa sídla společnosti, nikoli zdravotnického zařízení → není li předložen seznam center a PI – přepisujeme z CTIS → **v tomto případě nebudeme dělat opravy rozhodnutí, protože jsme uvedli správně dle CTIS!**
- **Poskytujte seznam předkládané dokumentace včetně verzí a data – v cover letter nebo v samostatném country specific cover letter**

TTR – PART II

- 👁 TTR se po překlopení řídí CTR
- 👁 Hlášení – zahájení KH, zařazení 1.SH, ukončení náboru, ukončení KH a závěrečné zprávy
- 👁 Databáze SÚKL – již neuvádí další nové informace (např. pozastavení, ukončení...), vše je již v databázi EMA

TTR – PART II – dotazy

👁 Které etické komise posuzují TTR po překlopení?

- MEK které posuzovaly národně podané KH
- Pokud by bylo KH monocentrické a původně ho neposuzovala žádná MEK, bude KH přiděleno jedné z 12 EK

👁 Jak jsou informovány LEK, že bylo KH překlopeno?

- Měl by je informovat zadavatel
- V databázi KH na webu SÚKL je po překlopení uvedeno, že bylo KH překlopeno do režimu CTR
- SÚKL LEK neinformuje, mnohdy je ani všechny nezná

Obecné body

- Všechny dotazy k Part I pište výhradně na adresu ctis-dpo@sukl.cz
- Všechny dotazy k Part II pište na adresu eticka.komise@sukl.cz
- Komunikace mailem okolo minimální, pokud nutné, prosíme o jasnou identifikaci podle **EU CT number** (např.: u žádostí o opravy Rozhodnutí, AR vždy **uvádět EU CT no.**, pro snazší orientaci)
- 2. kolo RFI výjimečně a jen v iniciaci RMS
- Žádosti o urychlení posouzení akceptujeme jen ojediněle (zátěž posuzovatelů + chyby v CTIS) – výjimkou jsou studie bioekvivalence a farmakokinetiky
- Informace o termínech lze najít přímo v **Timetable** – řídíme se dle CTIS, **držíme nejzazší termíny**

Obecné body

- Svátky – Timetable CTIS se řídí svátky RMS - referenčního státu (svátky ostatních MSC nebo zadavatele neuvažuje)
- V CTIS nelze prodloužit čas na odpověď zadavatele – **12 kalendářních dní** se generuje automaticky a jedná se o maximální lhůtu dle CTR
- Pokud je předložen dodatek **SM pouze k Part I**, autorita vloží do CTIS Decision, ale zadavatel ho nevidí – jedná se o technický problém. Na požádání je zasíláme e-mailem
- Technické potíže v CTIS nevyřešíme, je třeba kontaktovat **EMA HelpDesk**
- **SÚKL již neposuzuje ICF** (Posuzuje pouze etická komise)

CTIS - obtíže

- Stále občas mizí dokumenty – proto nutný seznam v průvodním dopise
- Časy v Time-table v CTIS neodpovídají časům, jež se vygenerují v tasks
- Pro některé typy studií nechodí notifikace (Resubmission, Pouze Part I)
- Tasky propadnou před due-date
- Pokud je předložen dodatek SM pouze k Part I, autorita nemá možnost vložit do CTIS Decision – jedná se o technický problém. Na požádání je zasíláme e-mailem

CV PI - hlavní zkoušející (šablona č. 2)

- 👁 **Kvalifikace** – aby mohl být PI – musí mít odbornou způsobilost pro danou indikační oblast, nestačí praxe – dokládá se diplomem odborné způsobilosti (dříve atestace)
- 👁 **Zkušenosti** – předchozí účast v některém KH jako spolu-zkoušející
 - Šablona č. 2 – uvádět EudraCT number nebo EU CT number (důležité, protože tak je doloženo, že se jednalo o KH dle GCP a ne jiný typ studií)
- 👁 **Certifikát školení GCP** – nesmí být starší 3 let (!pozor, pokud v brzké době má vypršet – může být požadována aktualizace!) – samostatně nebo v CV
- 👁 CV – může být i 1 rok staré; během průběhu KH není vyžadována aktualizace
- 👁 Jména + tituly – v českém jazyce (diakritika)

Změna hlavního zkoušejícího (PI)

👁 **Změny PI** – dát žádost o schválení dostatečně včas

- V cover letter – uvést důvod a od kdy bude platit
- Předložit pro nového PI - CV + DoL
- Není třeba znovu předkládat vhodnost centra (centrum zůstává stejné)

👁 **Urgentní situace** – v cover letter požádat o zrychlené posouzení – SM PART II je národní, posuzuje EK, může schválit zrychleně

- běží-li SM pro PART I nebo PART I a II
 - Stáhnout předložený SM a dát SM k PART II s žádostí o zrychlené posouzení
 - Info EK, vložit jako NSM informaci (pokud by to bylo možné), že změna PI (pouze urgentní případy, např. úmrtí), zastupuje nyní... a po schválení běžícího SM bude předložena žádost o změnu PI oficiálně jako SM k PART II
 - Pokud nejde vložit jako nonSM – poslat emailem na eticka.komise@sukl.cz – EK požádáme o dočasné urychlené schválení – potvrzeno emailem → až bude možné, vložit jako SM do CTIS

Centra KH – Trial Sites (šablona č. 4)

- 👁 Pro ZZ, která nejsou zřízena MZ ČR – předložit **rozhodnutí krajského úřadu**
- 👁 Důležité je, aby obsahovalo povolení činnosti v oblasti, která je v daném KH (např. dermatovenerologie, revmatologie...) – pokud nebude předloženo povolení této činnosti, nebude centrum schváleno → pokud získalo ZZ rozšíření své činnosti, je třeba předložit i toto rozšíření!
- 👁 Vhodnost centra – šablona č. 4 – podpis PI nebo vedoucího centra (primáře odd., přednosta kliniky)
- 👁 **Centra vs pediatričtí pacienti** – pokud na zvolené klinice/oddělení nejsou běžně léčeny děti a adolescenti, pak nelze pro centrum povolit zařazování dětských pacientů!

KH dle CTIS – rady a doporučení SÚKL

Změna centra

- Posuzuje a schvaluje etická komise - tzn. nelze podat jako NSM, nýbrž jako SM

Příklad:

- stěhuje se na jinou adresu – musí být předloženo rozhodnutí krajského úřadu, že se jedná o zdravotnické zařízení + rozsah činnosti + nová šablona k vhodnosti centra

F-I-H – KH s prvním podáním IMP člověku

- 👁 **Certifikát GCP vydaný SÚKL** (odd. klinických praxí)
- 👁 Vkládat do složky – vhodnost centra
- 👁 Bez certifikátu – nelze centrum schválit
- 👁 SKP-1, verze 2 - Vydávání certifikátů správné klinické praxe

Pozn.:

- 👁 Certifikát se vydává na centrum, nikoli na zdravotnické zařízení
- 👁 TTR – KH již povolené, při převodu z CTD do režimu CTR – certifikát nevyžadujeme
- 👁 Studie I/II – pokud se nejedná o KH s 1.podáním IMP člověku – nemusí předkládat certifikát

F-I-H – centra s certifikáty GCP

MOU Brno, Klinika komplexní onkologické péče

FN Ostrava, Klinika hematoonkologie

VFN Praha, I.interní klinika - klinika hematologie

Fakultní Nemocnice Olomouc, Onkologická klinika

FN Brno, Interní hematologická a onkologická klinika

**Fakultní Thomayerova nemocnice, Klinicko-farmakologická
jednotka**

ÚHKT Praha, Klinický úsek

IMP s obsahem GMO

- 🕒 Povolení MŽP předložit spolu s žádostí
- 🕒 Vložit k PART II – pro vhodnost centra
- 🕒 Pokud pro některá centra vydáno rozhodnutí MŽP a pro jiná je v jednání – do žádosti uvést pouze centra s povolením – další by se přidala až následovně jako SM
- 🕒 Návrh úpravy legislativy – ještě není schváleno

KH dle CTIS – rady a doporučení SÚKL

Nabytí účinnosti rozhodnutí

V souladu s článkem 8 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 je výše uvedené klinické hodnocení povoleno dnem doručení tohoto rozhodnutí. Oprávnění zařadit první subjekt hodnocení do tohoto klinického hodnocení v ČR lze využít po dobu 24 měsíců od tohoto data.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR.

- <https://www.sukl.cz/leciva/doplneni-textu-rozhodnuti-o-povoleni-klinickeho-hodnoceni>

IVD a ZP v KH

- 👁 Jedná-li se i o zkoušku funkční způsobilosti – je třeba žádat samostatně na SZP
 - Jiná legislativa - jiné dokumenty - posuzují jiné etické komise (LEK)
- 👁 Jedná-li se o klinickou zkoušku ZP - je třeba žádat samostatně na SZP
 - Jiná legislativa - jiné dokumenty - posuzují jiné etické komise (LEK)
- 👁 ZP a IVD se musí řídit právními předpisy, které se k nim vztahují

Dotazy

- 👁 Lze vzít zpět oznámení o lokálním ukončení KH, tedy v ČR,. když v jiných státech ještě probíhá, aby mohla být rovněž překlopena do CTIS?
- 👁 Pokud studie již byla v ČR ukončena, již ji nelze znovu zahájit stažením oznámení o ukončení. Po překlopení studie do CTIS může být ČR přidána jako AM
 - Při přidání ČR jako AM – doporučujeme předložit dokumentaci i s vyznačením změn

Dotazy

- 👁 Jak lze zjistit, která etická komise KH posuzuje? Hlavně v případě, že má EK připomínky, které nejsou jasné a potřebujeme vysvětlení/upřesnění?
- 👁 Poslat dotaz na eticka.komise@sukl.cz nebo dotaz na kek@sukl.cz
 - Vždy uvádět EU CT number!!!
 - **NE** EudraCT number u TTR, ani číslo protokolu či zkrácený název KH

Dotazy

- 👁 Plánuje SÚKL jednotný postup posuzování EK?
- 👁 EK jsou na SÚKL nezávislé, SÚKL do jejich rozhodování nemá právo zasahovat a nezasahuje
- 👁 Je jednotný evropský formulář pro AR, jednotné platby
- 👁 Vlastní posouzení je na EK, takže např. ICF, které by prošlo u některé EK, může být jinou připomínkováno. Ale to je kompetence EK.

AZV – ŽÁDOSTI O GRANTOVOU PODPORU

- 👁 Vyhlášení jednostupňové veřejné soutěže o účelovou podporu MZ – sledovat na webu MZ ČR
- 👁 ZADÁVACÍ DOKUMENTACE – lze zahrnout i pojištění
- 👁 Grantový projekt odpovídá KH LP – musí předložit rozhodnutí o povolení KH
- 👁 Všechny žádosti o KH LP – předkládány prostřednictvím CTIS – **pokud řešitelé již nepředložili žádost prostřednictvím CTIS, nemají šanci získat rozhodnutí pro letošní výzvu o grantovou podporu (vzhledem k TTR nemáme šanci upřednostňovat žádosti)**
- 👁 **Národní podání žádosti o KH LP není možné!**



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz