








FÓRUM ETICKÝCH KOMISÍ - JARNÍ SETKÁNÍ

MUDr. Alice Němcová

Lékařský dům, I.P.Pavlova, Praha

Program:

-  Nemocniční výjimka
-  VHP plus – roční zkušenost
-  BREXIT
-  Studie / grantové projekty – rozlišení intervenční / neintervenční studie
-  Aktuality z oblasti klinických hodnocení

NEMOCNIČNÍ VÝJIMKA PRO PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPIE

Nemocniční výjimka

 ATMP by měly být použity pouze

1. Klinickém hodnocení léčiv
- 2. Nemocniční výjimce**
3. Registrované (centralizovanou procedurou)

Registrované ATMP, které nejsou v ČR obchodované = dostupné pro pacienty – na § 8 odst. 3 a 5, ale pouze jsou li registrované v jiném státě!

Nemocniční výjimka - § 49a a 49b zákona o léčivech

- ☉ Možnost použití neregistrovaných léčivých přípravků pro moderní terapie (*ATMP = Advanced therapy medicinal products*)
- ☉ Z hlediska obecných požadavků je ATMP –
 - a. vyráběn nestandardně, avšak v souladu se zvláštními standardy jakosti, *a nebo*
 - b. vyráběn pro malý počet pacientů a v KH nelze prokázat jeho účinnost na statisticky významném počtu SH, *a nebo*
 - c. ještě není dostatečný rozsah získaných dat z KH potřebných pro registraci, *a nebo*
 - d. vhodný pro pacienta, který vzhledem k přísným zařazovacím a vyřazovacím kritériím nemohl být zařazen do KH

Nemocniční výjimka - § 49a a 49b zákona o léčivech

Podmínky k podání žádosti:

- výrobce je držitelem povolení k výrobě odpovídajícího typu ATMP v rozsahu odpovídajícím povolení k výrobě IMP (*hodnocených léčivých přípravků*) vydaného SÚKLEM
- U něhož byla prokázána jeho bezpečnost, snášenlivost a ověřena účinnost

 Žádost předkládá výrobce ATMP

 Platnost pouze na území České republiky

Nemocniční výjimka - § 49a a 49b zákona o léčivech

👁 Použití neregistrovaného ATMP v nemocniční výjimce je na výlučné odborné odpovědnosti lékaře

- lékař odpovídá za vhodnost použití ATMP s ohledem na indikace a stav pacienta a soubor informací, které k přípravku výrobce poskytl, případně na základě vědeckých prací s daným přípravkem

👁 Odpovědnost výrobce – kvalitu a bezpečnost ATMP a správnost poskytnutých údajů

Nemocniční výjimka – pokyn UST-37

- 👁 Formulář žádosti
- 👁 Doklad o uhrazení náhrady výdajů
- 👁 Vědecké zdůvodnění a zhodnocení přínosů a rizik
- 👁 Preklinická a klinická data (*včetně Souhrnných zpráv*)
- 👁 Souhrnné informace pro lékaře
- 👁 Souhrnné informace pro pacienta
- 👁 Farmaceutická dokumentace (*v rozsahu IMPD*)
- 👁 Popis zajištění farmakovigilance
- 👁 Popis zajištění dohledu nad průběhem NV

Nemocniční výjimka – pokyn UST-37

👁 15 dnů validace + 60 dnů posouzení

👁 Povolení

– Na dobu určitou – max. 2 roky

– Indikace

– Pracoviště

– Počet pacientů

👁 Změny – formou podstatných dodatků

👁 ATMP v NV - dostanou přiděleno číslo, ale nebude mít kód SÚKL a nebude uveden v databázi LP

VHP – PLUS ROČNÍ ZKUŠENOST

VHP plus

- 👁 Celkem přijato **16**
- 👁 Celkem vyřízeno **12 + 4 běžící**
- 👁 ČR jako **referenční stát 7**
- 👁 **FNHK 1** (stažena)
- 👁 **FN Motol 4** (2 schváleny s podmínkou) (Ref); 2 běžící
- 👁 **FN Olomouc 1** (schválena) (Ref)
- 👁 **FN Ostrava 2** (schváleny s podmínkou) (Ref)
- 👁 **FNKV 2** (schváleny) (Ref)
- 👁 **FTN IKEM 4** (1 schválena, 3 schváleny s podmínkou) (Ref)
- 👁 **FN Brno sv. Anna 2** (Ref.); 2 běžící

BREXIT

BREXIT – *dopad vystoupení UK z EU v oblasti KH bez dohody*

- 🕒 Info pro zadavatele – web SÚKL, od 10.10.2018 v dopisech, 4.3.2018 – informativní schůzka na SÚKL
- 🕒 **! Důležitá info – týká se i akademických zadavatelů z UK či ze 3.země, kteří měli legal representative v UK**
- 🕒 Hodnocené léčivé přípravky
 - Místo zodpovědné za finální propouštění šarží hodnocených léčivých přípravků musí být na území EU.
- 🕒 Zadavatel / legal representative
 - Zadavatel klinického hodnocení z UK, bude muset ustanovit a zplnomocnit zástupce respekt. „legal representative“, který bude splňovat podmínku, že bude usazen na území EU.
 - Zadavatel ze 3. země, který měl legal representative z UK, bude muset změnit a zplnomocnit nového legal representative, který splní podmínku, že bude usazen na území EU.

BREXIT – dopad vystoupení UK z EU v oblasti KH bez dohody

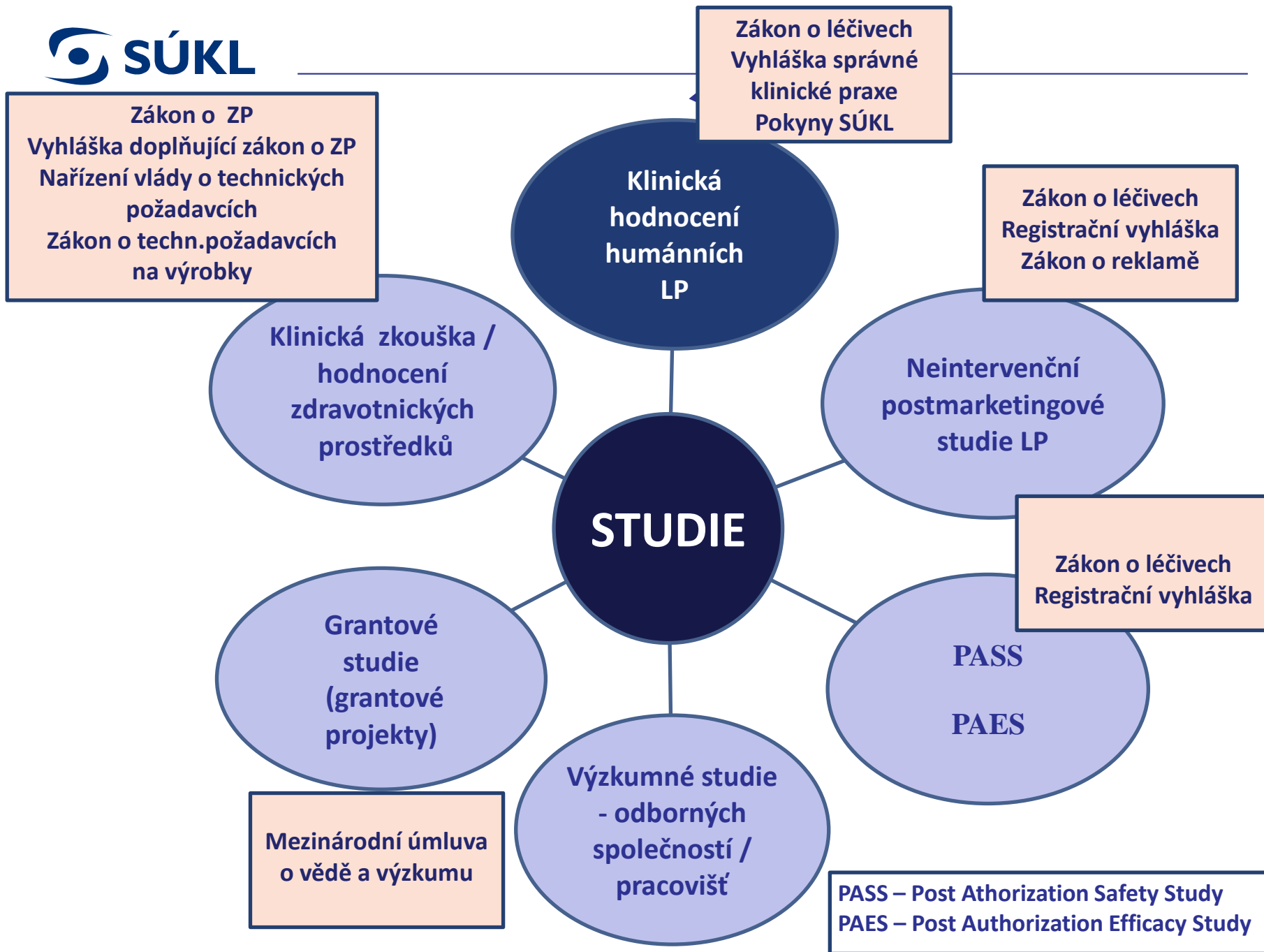
Část sedmnáctá

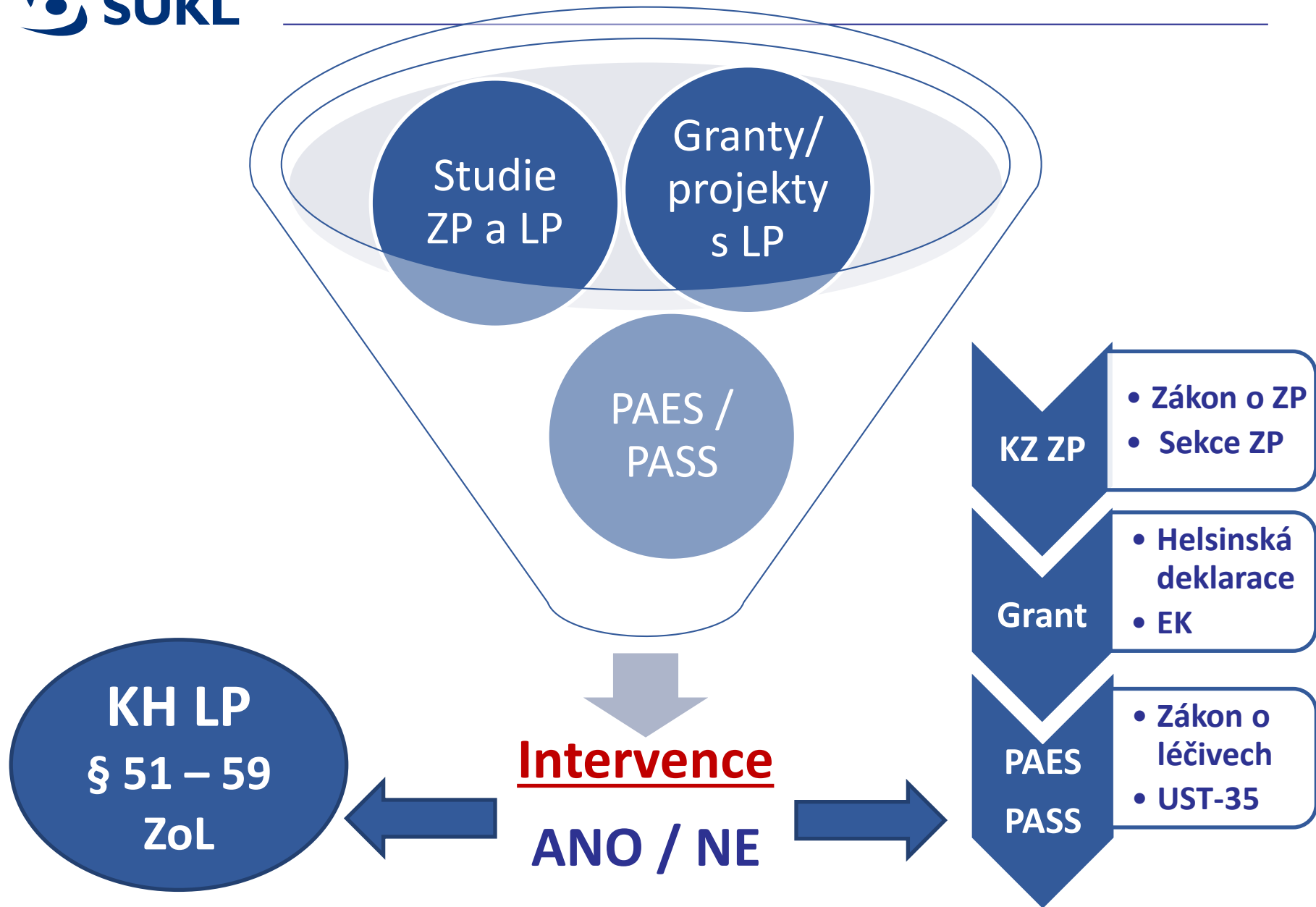
Nakládání s LP vyrobenými nebo propuštěnými v UK

§ 26

LP registrované v ČR ke dni nabytí účinnosti tohoto zákona, které byly vyrobeny nebo propuštěny k prodeji v UK, nebo **hodnocené LP, které byly v UK vyrobeny nebo propuštěny k použití v KH, které je povoleno ke dni nabytí účinnosti tohoto zákona v ČR, se pro účely zákona o léčivech považují za LP z jiného členského státu EU.**

STUDIE INTERVENČNÍ A NEINTERVENČNÍ - ROZLIŠENÍ GRANTOVÝCH A JINÝCH PROJEKTŮ





Co je klinické hodnocení humánních LP

systematické testování prováděné na lidských subjektech (pacienti, zdraví dobrovolníci) za účelem

- zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo farmakodynamické účinky
- stanovit nežádoucí účinky
- studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování jednoho nebo více léčivých přípravků

s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku/léčivých přípravků

Co je intervence

- jakýkoli způsob zásahu **do užití LP** (předem striktně Protokolem daný způsob podávání, dávky, úprava dávek); **do vyšetřovacích postupů** (vyšetření mimo běžnou praxi pro účely KH, i **odběr krve navíc pro účely studie**) či **ošetřovacích postupů** (vizity nad rámec běžné praxe – předem dáno Protokolem)

Prvky intervence:

Randomizace do léčebných ramen

Zaslepení léčby

Použití placeba

Změna dávky, jiná cesta podání, jiná dg., jiná věková populace

Není intervence – vyplnění dotazníku pacientem

Neintervenční studie – musí splňovat všechny následující podmínky:

1. Používají se pouze registrované LP v ČR
2. Všechny LP – musí být uvedeny na trh v ČR a být dostupné v obvyklé distribuční síti
3. Podmínky používání LP – zcela v souladu platnými SmPC
4. LP jsou předepisovány a vydávány běžným způsobem. V žádném případě **nelze využít reklamní vzorky!**
5. LP nesmí být poskytovány zdarma či se slevou, týká se i doplatků! Hradí pacient.
6. Lékař – zařadí do studie pacienta, který lék užívá, nikoli že by mu nasadil lék, aby se dostal do studie
7. Nepoužijí žádné dodatečné diagnostické či monitorovací postupy a pro analýzu shromážděných údajů se použijí epidemiologické metody

Ostatní intervenční studie, které nereguluje SÚKL a nespadají pod zákon o léčivech a nevyžadují vyjádření SÚKL:

- 🌀 Srovnávající nezavedené léčebné metody (bez LP)**
- 🌀 Srovnávající operační výkony**
- 🌀 S doplňky stravy**
- 🌀 S potravinami**
- 🌀 Pro registry nemocí – genetická vyšetření**
- 🌀 S použitím tkání (např. amnionová membrána...)**

Příloha C.2

CO JE KLINICKÉ HODNOCENÍ HUMÁNNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU ?

Pro zjednodušení a jednoduché rozlišení, který projekt určitě neodpovídá klinickému hodnocení léčiv je nezbytné zodpovědět si následující otázky:

1. Je projekt prováděn na lidských subjektech? Tam, že zkoumán bude prováděno přímo na pacientech či zdravotních dobrovolnících, pro účel projektu je potřebujete? (ANO např. sledování léčebné odpovědi u pacientů před a po léčbě ~~xxx~~ pomocí hladiny ~~xxx~~; NE – projekt probíhá na zvířecích modelech či školských kulturách)
2. Je v projektu podáván/studován léčivý přípravek/ léčivo? (V případě, že jste odpověděli ANO na 1. otázku – dostávají pacienti či zdravotní dobrovolníci léky, které jsou důležité pro vyhodnocení projektu? (ANO, např. sledování odpovědi u pacientů před a po léčbě ~~xxx~~ pomocí hladiny ~~xxx~~; NE provádí dvou operačních technik – i při operacích dostávají pacienti léky, ale ty nejsou součástí projektu, nežádějí jako léky, který pacient dostane a jejich podání není vymezeno projektem). Je-li v projektu použito placebo jde o klinické hodnocení.
3. Je v projektu pro jeho účely prováděna intervence? Podstoupí pacient/zdravý dobrovolník jakkoli vyšetření navíc, které by v běžné praxi nepodstupoval? (ANO – např. sáběr krevních vzorků na stanovení hladiny léku...; NE –sáběr informací a nežádoucích účinků, ~~pacientská dotazník~~, který pacient/zdravý dobrovolník vyplní, nepovažujeme za intervenci)

POMOCNÁ ROZLIŠOVACÍ TABULKA:

LEČIVÝ PŘÍPRAVEK	INTERVENCE	LIDSKÉ SUBJEKTY	
Je v projektu podáván/studován léčivý přípravek/ léčivo?	Je v projektu pro jeho účely prováděna intervence?	Je projekt prováděn na lidských subjektech?	
???	nevim		Nejste-li si jisti, zda-li látka podávanou v projektu je možné označit jako léčivo/ léčivý přípravek – vmstejte dotaz na: SÚKL - Referát krajských přípraveků a OTC Šrobárova 48, 100 41 Praha 10; tel.: 272 183 817 fax: 272 183 222 e-mail: info@sucl.cz (např. v některých zemích může být přípravek označen jako kosmetika či doplňků stravy, u nás může být posouzen jako léčivo!!!)
NE	NE	NE	nejde o KH LP NEPOSÍLAT k posouzení na SÚKL např. použití kosmetických přípravků u zvířat k posouzení snížení úmrtnosti
NE	NE	ANO	nejde o KH LP NEPOSÍLAT k posouzení na SÚKL např. podávání doplňků stravy či kosmetických přípravků u lidí
NE	ANO	ANO	nejde o KH LP NEPOSÍLAT k posouzení na SÚKL např. uzavření studie studie (zjišťování incidence výskytu vira/protilátek... u obyvatelstva či určité skupiny populace); standardizace či zavedení nových diagnostických testů...)
NE	ANO	NE	nejde o KH LP NEPOSÍLAT k posouzení na SÚKL např. vyšetření na zvířecích modelech, školských kulturách – nové vyšetřování

			metody, receptory...
ANO	NE	NE	nejde o KH LP NEPOSÍLAT k posouzení na SÚKL např. citlivost testů testů či zvířat -
ANO	ANO	NE	nejde o KH LP NEPOSÍLAT k posouzení na SÚKL např. na zvířecích modelech či školských – podání léčiva a sledování jeho účinku či farmakologických vlastností
ANO	ANO	ANO	jedná se o KH LP regulované SÚKL MUSÍ BÝT POSLÁN k posouzení na SÚKL i v případě, že jsou podávány registrované LP v souladu s běžnou praxí
ANO	NE	ANO	jedná se možná o studii regulovanou SÚKL MUSÍ BÝT VŽDY POSLÁN (PŘEDLOŽEN k posouzení na SÚKL) i v případě, že jsou podávány registrované LP v souladu s běžnou praxí studie o bezpečnosti právního studie bezpečnosti

Výklad pojmů:

- **Klinickým hodnocením humánních léčivých přípravků** se pro účely zákona č. 97/1997 Sb. o léčivech ve znění pozdějších předpisů rozumí: jakákoliv systematická testování prováděná na lidských subjektech za účelem:
 1. zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky
 2. stanovit nežádoucí účinky
 3. studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování
 jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost tohoto přípravku nebo přípravků, včetně klinických hodnocení probíhajících v jednom nebo v několika místech hodnocení v České republice nebo v členských státech.
- **Léčivo** se rozumí léčivé látky nebo jejich směsi anebo léčivé přípravky, které jsou určeny k podání lidem nebo zvířatům, nejde-li o doplněk stravy
- **Léčivým přípravkem** se rozumí jakákoliv látka nebo kombinace látek určená k léčení nebo předcházení nemoci u lidí nebo zvířat. Za léčivý přípravek se rovněž považuje jakákoliv látka nebo kombinace látek, které lze podat lidem nebo zvířatům za účelem stanovení lékařské diagnózy nebo k obnově, úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí.
- **Humánním léčivým přípravkem** se rozumí léčivý přípravek, který je určen k podání lidem.
- **Látkou** se rozumí jakákoliv látka, bez ohledu na její původ, který může být
 - a. lidský, např. lidská krev; její složky a přípravky z lidské krve
 - b. zvířecí, např. mikroorganismy, celí živočišného, části orgánů, živočišné sekrety, toxiny, extrakty či přípravky z krve
 - c. rostlinný nebo chemický
- **Intervencí** se rozumí jakýkoliv způsob zásahu do použití léčiva/ léčivého přípravku (předem striktně určený způsob podávání, dávky, úprava dávek... vše dle protokolů), do vyšetřovacích postupů (nové vyšetřovací postupy mimo běžnou praxi, vyšetření pouze pro účely KH... vše dle protokolů) či ošetřovacích postupů (vlastní nad rámec běžné praxe... vše dle předem protokolů).
Za intervenci nepovažujeme vyplnění dotazníku pacientem/zdravým dobrovolníkem.

AKTUALITY V OBLASTI KLINICKÝCH HODNOCENÍ LÉČIV

Aktuality v oblasti KH

- 🌀 Novelizace úhradové vyhlášky – aktualizace pokynu UST-29
- 🌀 Aktivní účast na školení EU NTC:
 - v Bonnu – farmaceutičtí posuzovatelé a kliničtí posuzovatelé
 - v Bratislavě – pro začínající posuzovatele 26. – 27.6.2019
- 🌀 Pokračování v koordinaci ASR-WS k posuzování a psaní AR pro DSUR
- 🌀 Aktivní zapojení v mezinárodních pracovních skupinách – CTFG, Ad hoc., CAT, IN, ASR-WS, EDQM, COMP, WG včetně podskupin Safety subgroup, tvorba portálu EU

Semináře OKH 2019

- ☉ „**Jak správně připravit dokumentaci k podání žádosti o schválení ohlášeného klinického hodnocení.**“

Termíny: opak. **22.5.2019** - pro projekty s registrovanými LP

Další plánované:

- ☉ ***Jak připravit dokumentaci před F-I-H***

- pro výzkumníky (1. **nové chemické**, 2. **léčivé přípravky pro moderní terapie**) - kompletně – prekliniky, FD, odběrová a tkáňová zařízení,....

- ☉ Radiofarmaka – „***Kdy lze žádat a jak připravit dokumentaci pro SpLP, kdy je třeba KH – rozsah požadované dokumentace***“.

Termín: **24.6.2019**

- ☉ „***Zdravotnické prostředky v KH a klinické zkoušky zdravotnických prostředků.***“

- ☉ ***Novinky v oblasti KH*** – pro zadavatele, monitory, zkoušející...



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz