

NAŘÍZENÍ 536/2014 A CTIS ETICKÉ KOMISE – DNES A V BUDOUCNU VÝZKUMNÉ PROJEKTY VS KLINICKÁ HODNOCENÍ LP

MUDr. Alice Němcová,
SÚKL

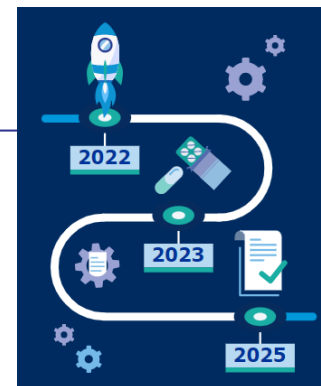
NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES

Zveřejněno ve Věstníku EC 27. 5. 2014

Nabytí účinnosti **31. 1. 2022**

EU portál – go-live 31. 1. 2022





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

31. 1.
2022

- Lze CTA předložit národně
- **Directiva 2001/20/ES**

31. 1.
2023

- Schválená a běžící KH pokračují dle Directivy 2001/20/ES
- SA, hlášení

31. 1.
2025

Běžící či nezahájená KH povinnost převést do režimu CTR 536/2014

31. 1.
2022

- Lze CTA předložit přes CTIS
- **CTR 536/2014**

31. 1.
2023

Všechny CTA o povolení KH pouze přes CTIS

31. 1.
2025

Všechna KH se řídí pouze CTR 536/2014

Právní rámec, kterým se řídí KH

Národně předložená KH – platí do 30.1.2025

- Směrnice 20/2001/ES
 - Zákon 378/2007 Sb., o léčivech ve znění do 31.1.2022
 - Vyhláška 226/2008 Sb.
 - ICH E6 (R2) – Good Clinical Practice
- Pokyny SÚKL
- UST-29 – náhrady výdajů za odborné úkony – kódy K-001 až K-004
- [UST-29 verze21-1.pdf \(246,42 kB\)](#)
- KLH – 19 Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace
- KLH-20 Žádost o povolení / ohlášení klinického hodnocení
- KLH-21 Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků
- KLH-22 Požadavky na text informací pro subjekty hodnocení/ informovaného souhlasu
- KLH-EK-001 - Žádost o stanovisko etické komise k provedení klinického hodnocení v České republice - požadavky na předkládanou dokumentaci

Předložená přes CTIS

- Nařízení 536/2014, o KH
- Zákon 378/2007 Sb., o léčivech ve znění zákona 66/2017
- Vyhláška 463/2021 Sb., o bližších podmínkách provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků
- ICH E6 (R2) – Good Clinical Practice
- Pokyny SÚKL
- UST-29 – náhrady výdajů za odborné úkony – kódy K-012 až K-030
- KLH-22 Požadavky na text informací pro subjekty hodnocení/ informovaného souhlasu
- KLH-CTIS-01 - požadavky na dokumenty předkládané k žádosti o povolení části II klinického hodnocení
- Q&A – guideline vydaná EMA, k nařízení
- SKP-1, verze 2 - Vydávání certifikátů správné klinické praxe

Rady pro předkládané žádosti prostřednictvím CTIS

- ✓ **PART I a PART II** – předložení současně nebo PART I první
- ✓ **RFI** – výzva k doplnění dokumentace – pouze 1x pro validace (5 dnů) a 1x pro posouzení PART I a PART II (12 dnů) – nezávisle na sobě
- ✓ **RMS** – připomínky (conditions) nebo zamítnutí (platí pro všechny dotčené MS)
- ✓ **Transitional Trials** – „překlápěná KH“ – požadavek pro PART II – předložit schválenou dokumentaci EK (IP/IS, CV PI, na základě čeho schváleno centrum, pojistnou smlouvu, karty SH, dotazníky...); pro centra provádějící F-I-H – certifikát SKP!; platba za posouzení (lze žádat o vrácení části poplatku)
- ✓ Není třeba převádět z CTD na CTR KH, která budou ukončena ve všech centrech v EU do 31. 1. 2025 (*mohou pokračovat ve 3. zemích, nemusí být ještě vypracovaná závěrečná zpráva*).

Rady pro předkládané žádosti prostřednictvím CTIS

- ✓ **Part II – používat šablony pokynu KLH-CTIS-01**
 - ✓ Šablona č. 1 - Nábor subjektů hodnocení a získávání Informovaného souhlasu
 - ✓ Šablona č. 2 - Životopis zkoušejícího
 - ✓ Šablona č. 3 - Prohlášení o střetu zájmů zkoušejícího
 - ✓ Šablona č. 4 - Vhodnost studijního centra
 - ✓ Formulář č. 5 - Prohlášení zadavatele ke zpracování osobních údajů v daném klinickém hodnocení
 - ✓ Šablona č. 6 - Kompenzace pro účastníky studie
- ✓ Nepředkládají se – odměny zkoušejícím, platba centrům (ZZ)
- ✓ Dotazníky, deníky – v č.j., pokud vyplňuje SH
- ✓ IP/IS – k ochraně/zpracování osobních údajů – EK neposuzuje

System EK v oblasti KH

MEK a LEK	EK – SÚKL
<ul style="list-style-type: none"> • Národně předložené žádosti o KH • MEK – schvaluje celé KH (protokol, pojištění, IP/IS..) • LEK – zkoušejícího a centrum • Povolení KH v ČR = schválení SÚKL + schválení MEK/LEK 	<ul style="list-style-type: none"> • Žádosti o KH předložené prostřednictvím CTIS • EK – spolupodílí se na posouzení protokolu a schvaluje celou PART II dokumentace (IP/IS, pojištění, náhrady SH, zkoušející i centra) • Povolení KH v ČR – rozhodnutí vydává SÚKL se zohledněním závěrů EK-SÚKL

Úloha etických komisí v KH po 31. 1. 2023

V souladu s čl. 2 odst. 11 nařízení 536/2014 o KH humánních LP, se etickou komisí rozumí „**nezávislý orgán zřízený v členském státě v souladu s právními předpisy tohoto členského státu**“, a dále podle čl. 4 „**etický přezkum provádí etická komise v souladu s právními předpisy dotčeného členského státu**“.

V ČR - zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech,

- § 53 odst. 1 jednoznačně stanovuje, že „**etická komise je orgánem Ústavu**“.
- SÚKL je tak ve světle této úpravy jediným orgánem, který může zřídit EK pro účely posuzování KH prováděných podle nařízení o KH a proto se EK zřízená Ústavem jako jediná může spolupodílet na posuzování a schvalování KH podle nařízení o KH.
- Účinná právní úprava obsažená v zákoně o léčivech nijak nepočítá se zapojením lokálních EK do procesu posuzování a schvalování KH prováděných v ČR.
- Žádná EK kromě EK zřízené Ústavem tedy nemá z pohledu zákona o léčivech kompetenci posuzovat žádosti o KH (tj. v režimu podle nařízení o KH).

Úloha etických komisí (MEK a LEK) po 31. 1. 2023

- Do **31. 1. 2025** – dohled nad KH a schvalování podstatných dodatků pro KH předložená národně (*žádost o schválení KH předložená národně do 31. 1. 2023*)
- Klinické zkoušky zdravotnických prostředků
- Poregistrační neintervenční studie
- Grantové projekty / výzkumné projekty
- Studie s nezavedenými léčebnými metodami
- Studie – s genetickým vyšetřením, diagnostické...
- Studie s doplňky stravy...

Etické komise vs. výzkumné projekty

- ✓ **Dodatkový protokol k úmluvě o lidských právech a biomedicíně souvisejících s biomedicínským výzkumem**
- ✓ **Helsinská deklarace Světové lékařské asociace**
 - ✓ Všude, kde jsou zařazeny lidské subjekty nebo se zpracovávají data nebo se provádí výzkum na biologickém materiálu, kde není možné získat souhlas jedince – etický přezkum, tzn. schválení etickou komisí

Legislativa k léčivým přípravkům

- ✓ **Nařízení 536/2014 pro klinická hodnocení léčiv**
- ✓ **Zákon 378/2007 Sb., o léčivech ve znění pozdějších předpisů**

Klinické hodnocení humánních léčivých přípravků

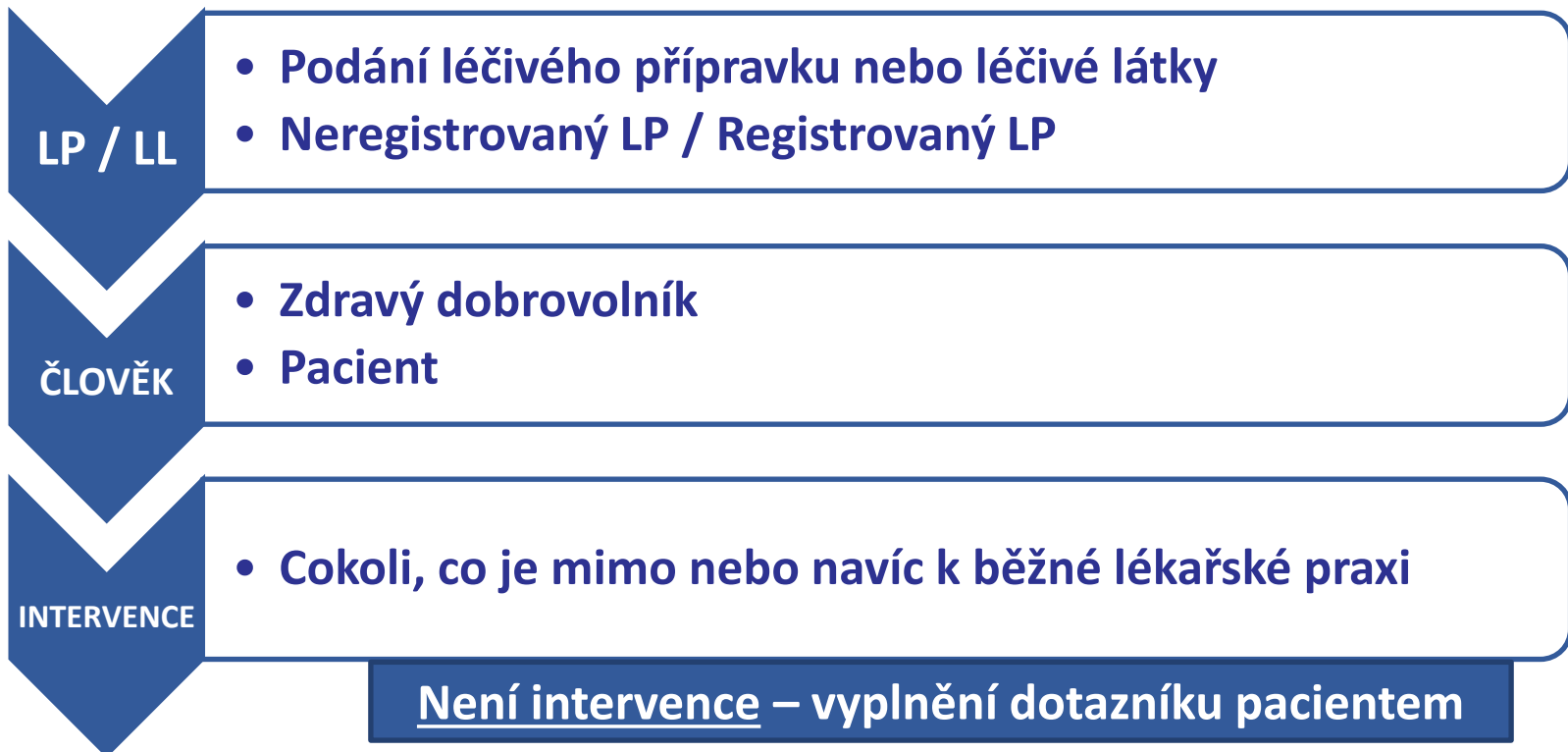
systematické testování prováděné na **lidských subjektech** (pacienti, zdraví dobrovolníci) za účelem:

- 👁️ 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**

Klinická hodnocení LP – vs. jiné studie

Jak rychle a snadno identifikovat intervenční klinické hodnocení léčiv?



Intervenční klinické hodnocení léčiv podléhající regulaci dle zákona o léčivech § 51 až 59

Co je intervence ?



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) 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

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) č. 536/2014, o klinických hodnoceních humánních LP

Důležitá upozornění na závěr:

- ✓ Od 31. 1. 2023 (včetně) – předkládání žádostí o povolení KH pouze prostřednictvím CTIS
- ✓ Platí i pro akademický výzkum, grantové projekty aj.!
- ✓ Platí i pouze pro národní studie
- ✓ Pro národní KH – RMS = SÚKL
- ✓ Grantové studie – důležité podat žádost včas, prostřednictvím CTIS nelze výrazně zkrátit dobu posouzení





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