

# **Nařízení pro KH a předpokládaný dopad změn**

MUDr. Alice Němcová

# Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council in clinical trials on medicinal products for human use and repealing Directive 2001/20/EC

- 🕒 Projednáván v Radě EU do konce roku 2013
- 🕒 Jazyková verze předloženy v únoru 2014
- 🕒 Březen - Finalizace právně-lingvistická – spolu s EU parlamentem
- 🕒 Hlasování v Parlamentu – 3.4.2014 - **schválen**
- 🕒 ± ½ 2014 – schválení EC – vydání ve Věstníků
- 🕒 ± Platnost ½ 2016 – musí být funkční Portál a databáze KH
- 🕒 Do roku 2019 přechodné období

## **Portál** – vytvoří EMA za spolupráce ČS

- **Pracovní skupina při EMA – účast 2 zástupců SÚKL**
  - 6 podskupin (A až F; A- CTA form, D – databáze, E – přístupy)
- Jednotný pro všechna KH
- Spojen s **novou databází KH**
- Veškerá komunikace se zadavatelem – prostřednictvím portálu
- **Jedno kontaktní místo v ČS (SÚKL)**
- Předkládání dokumentace prostřednictvím portálu
- Assessment report, připomínky, inspekční zprávy, informace o zahájení, průběžné zprávy... přes portál
- Data ke zveřejňování

## Nová databáze

- 👁 Zřídí EMA, bude vést databázi
- 👁 Napojena na portál
- 👁 *Propojení s EudraCT databází (?), EudraVigilance databází - bude funkčí i nadále*
- 👁 Přístupná veřejnosti
  - Souhrn o KH pro RA, EK, EMA
  - Souhrn o KH pro laiky
- 👁 Zajistit snadné vyhledávání
- 👁 Jednotný zvolený jazyk (*angl.?*)

- 🕒 **Etické komise** – nezávislý orgán v ČR ustavený dle národní legislativy a pověřený vydávat stanoviska ke KH – za účasti nezávislých osob, pacientů či patientských organizací
  
- 🕒 **Zadavatel** – může být i více zadavatelů – stanoveny kompetence a odpovědnost
  
- 🕒 **Legal Representative** – zákonný zástupce sponzora
  - Dle rozhodnutí ČR – postačující i usazení kontaktní osoby na území EU
  
- 🕒 **Legally designated representative** – zákonně ustanovený zástupce (*rodič či zákonný zástupce nezletilé či nesvéprávné osoby*)
  
- 🕒 **Zahájení KH** – první akt učiněný k náboru SH

# Clinical study = klinická studie

**☉ Jakékoli testování prováděné na lidech 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 absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování jednoho nebo více LP**

**s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost těchto léčivých přípravků**

## Clinical trial – klinické hodnocení

 klinickým hodnocením se rozumí klinická studie, která 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; nebo
- c) Použité diagnostické nebo monitorovací postupy jsou 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 EU
  - b) LP jsou používány dle Protokolem
    - v souladu s rozhodnutím registraci *nebo*
    - je jejich použití v souladu se standardní léčbou či doloženo publikovanými vědeckými důkazya to v některém ČS EU
  - c) Dodatečné diagnostické a monitorovací postupy představují minim. riziko či zátěž pro bezpečnost SH v porovnání s běžnou klinickou praxí dotčeného ČS

**Cluster study – není v definicích**




🕒 **PART I** – posuzují všechny dotčené ČS společně

- **Protokol, Farmaceutická dokumentace, Investigator's Brochure**

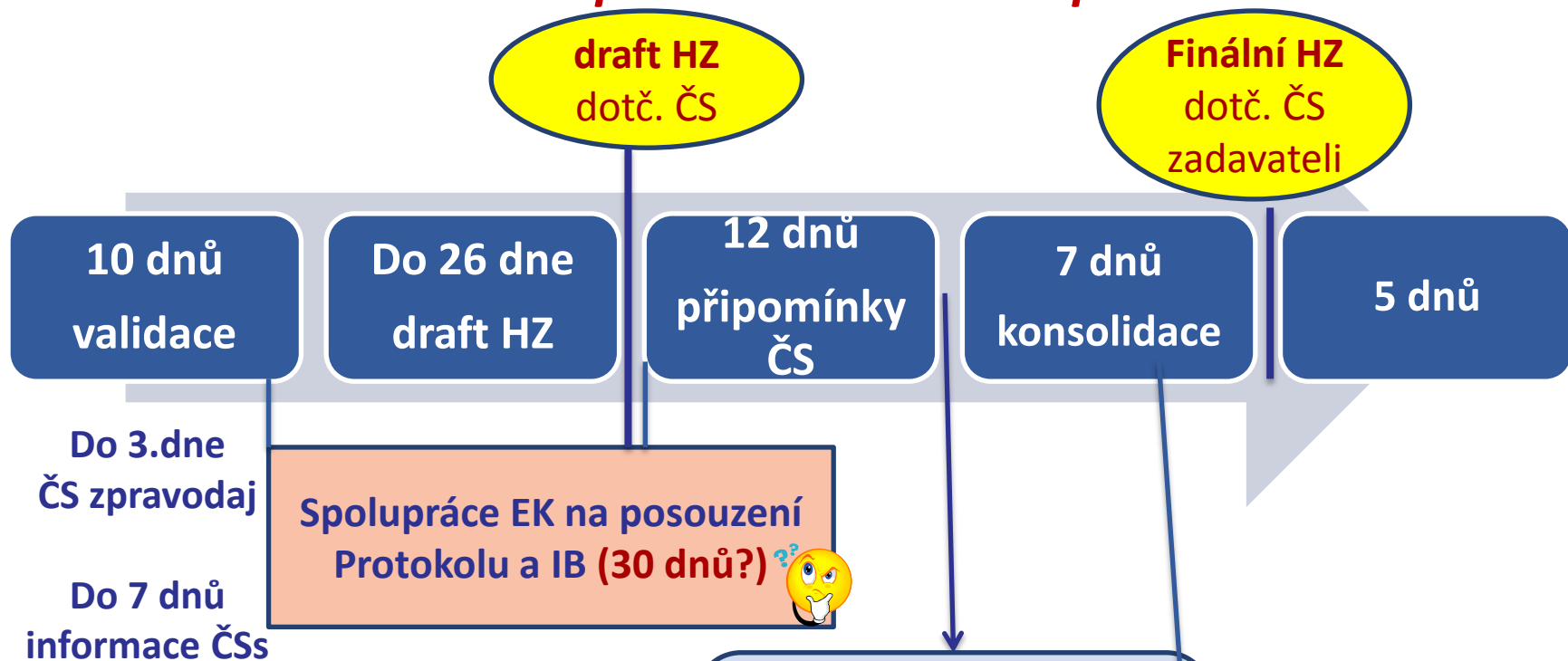
🕒 **PART II** – posuzuje každý ČS samostatně; v průběhu posuzování spolu nekomunikují - způsob posouzení na ČS

- **Informace pro pacienta / Informovaný souhlas**
- **Odměňování, kompenzace – zkoušejícím a SH (subjektům hodnocení)**
- **Nábor SH**
- **Ochrana osobních údajů**
- **Zkoušející**
- **Místa klinického hodnocení / centra**
- **Odškodnění**
- **Souhlas s platnými pravidly pro shromažďování, skladování a budoucí použití biologických vzorků SH**

- 👁️ **Jednotná žádost** předložena přes **portál** – označeny dotčené ČS
- 👁️ Zadavatel určí „**Reporting member state**“ (**ČS-zpravodaj**)
  - Může vzít jiný ČS; Pokud nebude chtít žádný ČS, zůstane navrhnutý zadavatelem
  - CTAG (**Koordinační a poradní skupina pro KH**) – pravidla pro stanovování Reporting MS
- 👁️ **ČS-zpravodaj** – jako jediný pro Part I komunikuje se zadavatelem
- 👁️ **Součástí posouzení ČS – i etické → zapojení EK !!!** 
- 👁️ **Timeline pro povolení = 60 dnů**
  - **Validace 10 dnů** (ČSs vyjádření do 7 dnů)
    - Vyžádáno doplnění dokumentace (zadavatel 10 dnů) – po doplnění – 5 dnů, zda O.K.
  - **Posouzení 45 dnů** (pro LPMT lze prodloužit o 50 dnů)
    - 26 dnů „draft“ assessment report (AR)
    - 12 dnů – koordinace vyjádření i s ostatními ČS
    - 7 dnů konsolidační fáze
    - 45 den = **reporting date** – odeslán finální AR zadavateli a ost.ČS
  - **5 dnů – finální stanovisko ČS**

# Procedura povolování KH – timeline

**Celkem 60 dnů - lze prodloužit o 50 dnů pro LPMT**



## NEDODRŽENÍ ČASU:

**ZADAVATELEM → ŽÁDOST SE POVAŽUJE ZA STAŽENOU**

**ČS → ŽÁDOST S POVAŽUJE ZA ÚPLNOU**

**NEBO SCHVÁLENOU**

**„TACIT APPROVAL“**



## Konečné vyjádření

- Povolení
- Povolení s podmínkou (*pouze to, co nemohou v době povolení mít*)
- Nesouhlas
  - SH by obdržel horší léčbu než v běžné praxi
  - Rozpor s národní legislativou
  - Připomínky týkající se bezpečnosti SH a spolehlivosti a robustnosti dat
- Nesouhlas – ČS sdělí zadavateli / EC / ostatním dotčeným ČS
- ČS – nesouhlas – nesouhlas s rozhodnutím Reporting MS nebo nesouhlas EK – platí pro ČS
- ČS by měl nastavit možnost odvolání – v případě vydání nesouhlasu s KH !!!
- 5 dnů – finální stanovisko ČS (jednotné za ČS)
- Kdykoli v průběhu není dodržena lhůta – pro ČS = tichý souhlas / pro zadavatele = neplatnost nebo stažení žádosti

## 🕒 Part II - timeline

🕒 45 dnů od validace

🕒 1x doplnění dokumentace – zadavatel 31 dnů (12 dnů na doplnění zadavatelem a 19 dnů – posouzení doplněné dokumentace)

## Osoby posuzující žádost

🕒 Bez střetu zájmů

🕒 Nezávislé na zadavateli, instituci, kde bude KH probíhat, zkoušejícím, osobách financujících KH

🕒 Nesmí mít osobní či finanční zájem

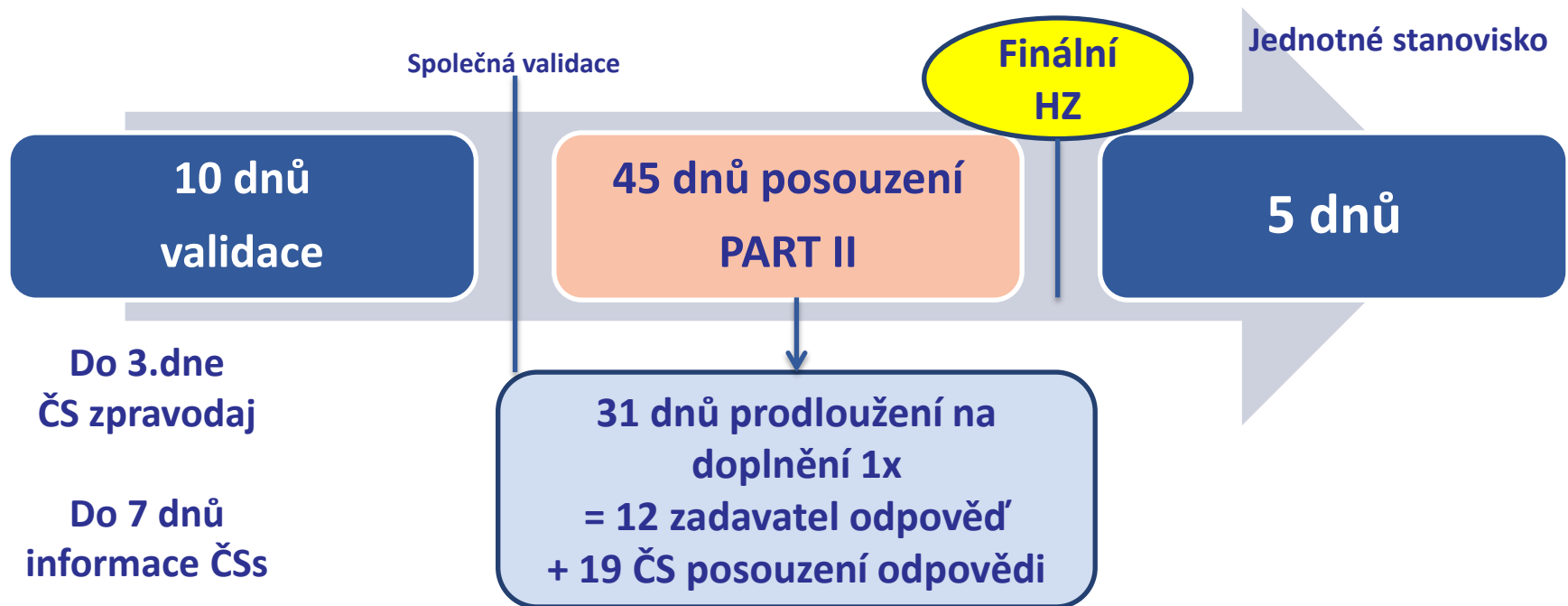
🕒 Přiměřený počet lidí (?)

🕒 Zranitelné SH – odborníci v oboru

🕒 Zdůrazněna – kvalifikace, zkušenosti + alespoň 1 laik

## Procedura povolování KH – timeline PART II

**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“**



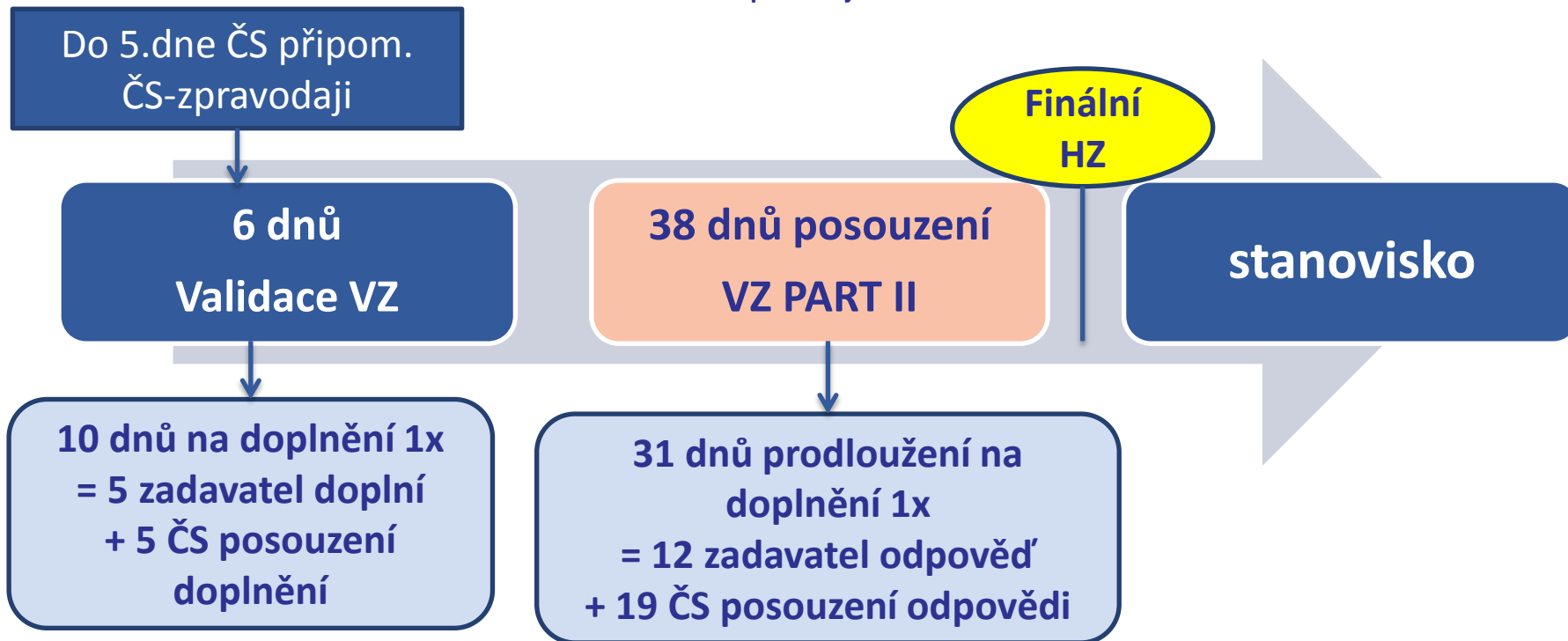
- 🌀 **Nepředloží-li zadavatel současně – může **Part II předložit – nejpozději do 2 let po schválení Part I** (+ přiložit prohlášení, že se v Part I nic nezměnilo)**
- 🌀 **Nezahájí-li zadavatel KH do 2 let od vydání povolení – povolení propadá; CTA by byla znovu posuzována – prošla by znovu celou procedurou**
- 🌀 **Stažení žádosti zadavatelem – pouze do „reporting date“, pak již nelze**
- 🌀 **Resubmission – opětovné podání po předchozím zamítnutí či stažení žádosti**
- 🌀 **Přiřazení dalších ČS – (2.vlna posouzení)**
  - Vede stejný ČS–zpravodaj
  - 52 dnů - stejná procedura

- 👁 Včetně změny centra a hl. zkoušejícího
- 👁 **Part I – společně; vede ČS-zpravodaj - Assessment Report**
- 👁 **Part II – ČS**
- 👁 **Timeline:**
  - **Validace 6 dnů** (do 5 dnů se vyjádří ČS)
  - **Posouzení 38 dnů** (lze prodloužit o 50 dnů pro LPMT)
  - **Draft Assessment report 19 dnů – reporting MS**
  - **Koordinace posouzení 12 dnů**
  - **1x připomínky – pouze Reporting MS (ČS prostřednictvím RMS)**
  - **Připomínky – prodloužení posouzení o 31 dnů (12 dnů na odpověď zadavatele a 19 dnů na posouzení odpovědi ČSs)**
  - **38.den Final assessment report – zadavateli + ostatním dotčeným ČS**
  - **5 dnů na konečné stanovisko ČS**



# Významná změna (VZ)- timeline PART I **Celkem 44 dnů**

Do 5.dne ČS zda je žádost úplná  
– sdělí ČS-zpravodaji



**NEDODRŽENÍ ČASU - kdykoli:**

**ZADAVATELEM → ŽÁDOST SE POVAŽUJE ZA STAŽENOU**

**ČS → ŽÁDOST S POVAŽUJE ZA ÚPLNOU**

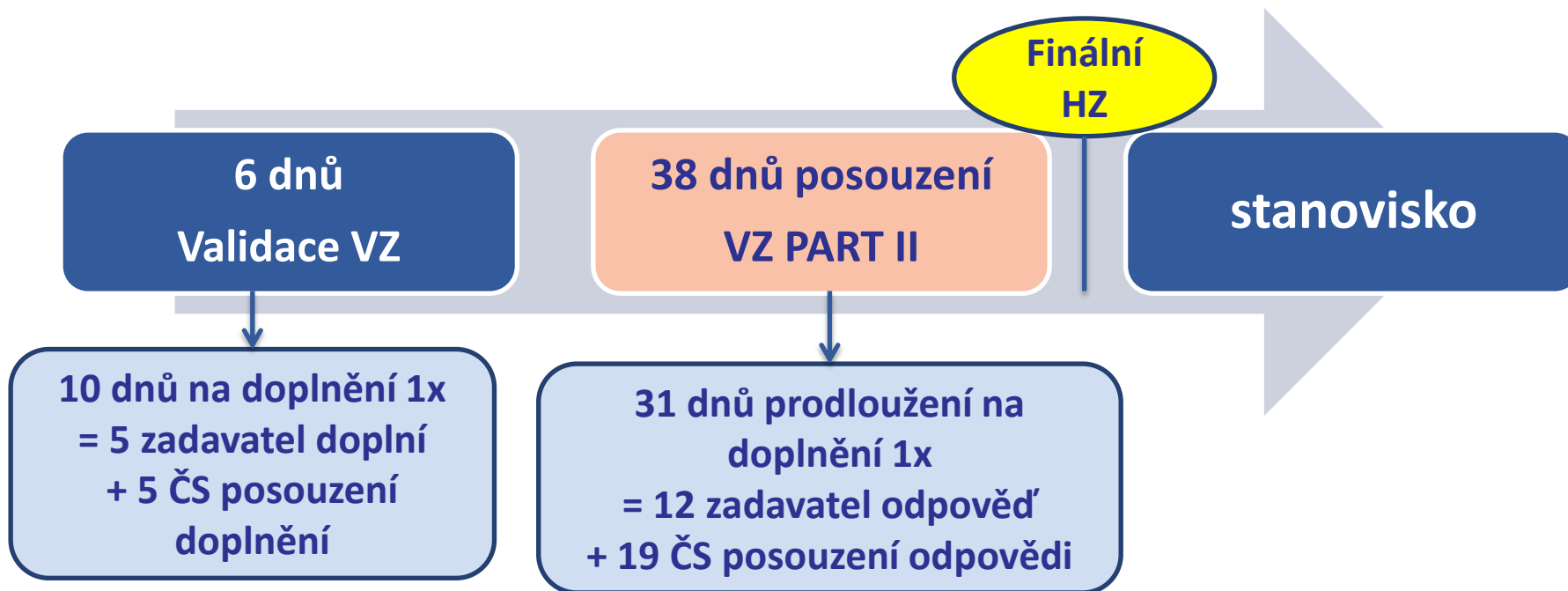
**NEBO SCHVÁLENOU**

**„TACID APPROVAL“**



## Významná změna (VZ)- timeline PART II

**Celkem 44 dnů**



**NEDODRŽENÍ ČASU - kdykoli:**

**ZADAVATELEM → ŽÁDOST SE POVAŽUJE ZA STAŽENOU**

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



👁 Pro KH – stále platí ICH E6 (zásady GCP) a Helsinská deklarace (2008)

👁 Dle legislativy ČS a nastavení ČS

- Proces posouzení žádostí o KH v ČS
- Zapojení etických komisí (*ČS odpovědný za dodržování lhůt i EK*)
- Přiměřený počet + nejméně 1 laik či pacient zapojeni do posuzování
- Nezávislost na zadavateli, zkoušejícím, centru – bez finančních či osobních zájmů (*zveřejňování příjmů*)
- *Jeden poplatek za KH pro ČS*

👁 Dle národní legislativy

- Možnost užití abortiv v KH
- Lidských a zvířecích bb. v KH

👁 Posuzování KH – nejsou stanoveny min. časy, dány max. časy

👁 Podpora výzkumu – *zjednodušení pro akademický výzkum*

## Informovaný souhlas a Ochrana SH

- 👁️ Obecné požadavky platné pro všechny IP / IS
  - nejen písemný, nelze-li i video či audio záznam + podpis nezávislého svědka
  - Pro nezletilé – dle národní legislativy
- 👁️ Zvl. požadavky pro „zranitelné subjekty“ – samostatně
  - **Nezletilí**
  - **Osoby zbavené právní způsobilosti**
  - **Těhotné a kojící**
  - **Naléhané situace (Emergency situation)**
- 👁️ Přípustné rozdíly **dle národní legislativy**
  - **Vojáci**
  - **Vězni**
  - **Osoby v ústavní péči**
- 👁️ **Cluster study – požadavky zjednodušeného IS**

## Průběh KH

### Průběh KH – co hlásí zadavatel

- Zahájení KH (1.akt náboru SH)
- Zařazení 1 SH v ČS
- Ukončení náboru SH v daném ČS
- Ukončení, předčasné ukončení
- Dočasné přerušení
- Pozastavení

### Bezpečnostní hlášení

- EudraVigilance
- EMA vytvoří webový formulář pro hlášení SUSAR do databáze NÚ
- Časové rozvržení hlášení Adverse Event
- Annual Reporting – posuzování všemi ČS – spolupráce

## Další kapitoly

### Odškodnění

- ČS určí systém odškodnění – pojištění, náhrady škody
- Zadavatel a zkoušející musí dodržet
- ČS nesmí požadovat další odškodnění/pojištění, pokud je léčba v KH s malým rizikem a je kompenzována jinak

### Poplatky – stanoveny ČS, 1 za ČS

- Doporuč. redukovat pro nekomerční subjekty

- ✓ **Jednotný portál – nová databáze KH**
- ✓ **Striktně dané časy – kalendářní dny – hrozba tichého souhlasu**
- ✓ **Nové dělení KH – nízkointervenční; ostatní**
- ✓ **ČS zpravodaj – hodnotící zprávy**
- ✓ **Posouzení dokumentace – *změna systému***
  - ✓ **Part I – společné všemi ČS**
  - ✓ **Part II – národní, samostatně bez spolupráce**
- ✓ **Významné změny – hodnotící zprávy**
- ✓ **Změny v zajištění pojištění**
- ✓ **Hodnotící zprávy pro Roční bezpečnostní zprávy**

## **Legislativa – změny stávajících právních předpisů**

- Národní systém pojištění/odškodnění
- Systém etických komisí
- Proces posuzování KH
- Poplatky
- Správní řád

## **Technický – zajištění návaznosti na portál EU**

- Účast na práci pracovní skupiny EMA
- Zajištění posuzování etické komise – zapojení / komunikace

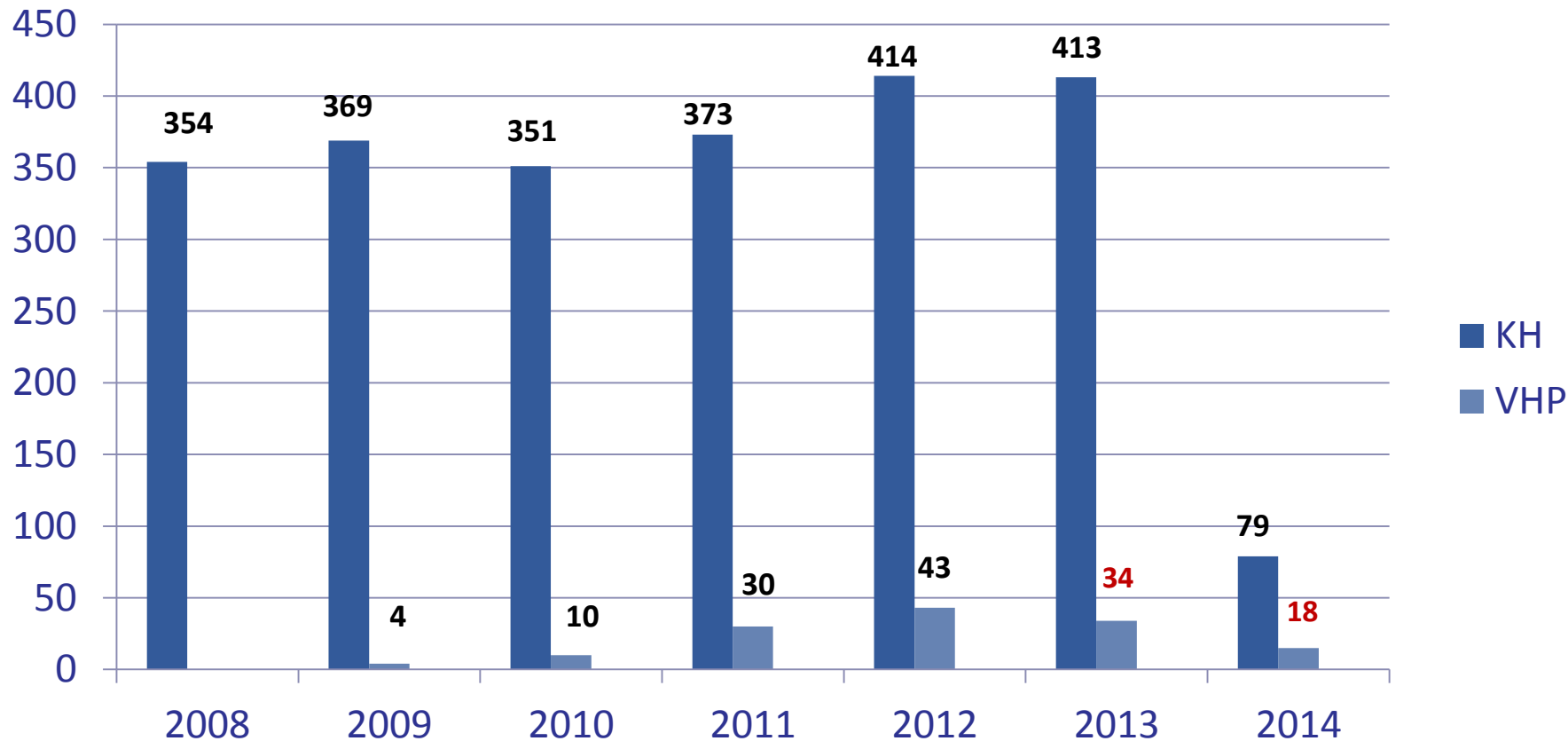
## **Personální**

- Posuzovatelé (klinických, preklin., farm.) / koordinátoři
- Etické komise / pacienmti – patientské organizace (?)

## **Finanční - ?**

## **Akademický výzkum - ?**





**Významné dodatky > 2000 / rok**

*Počet předložených KH za rok 2014 ke dni 4.4.2014*