

ÚVOD DO VOLUNTARY HARMONIZATION PROCEDURE (VHP)

MUDr. Lucie Kraváčková

Co je VHP = Voluntary Harmonization Procedure

= dobrovolný harmonizační proces společného posuzování klinických hodnocení dotčenými členskými státy

- regulační lékové agentury (*v ČR SÚKL*)
- Protokol, Investigator's Brochure, farmaceutická dokumentace

CTFG – Clinical Trials Facilitation Group

- 👁 HMA (Heads of Medicines Agencies) zřizuje CTFG v r. 2004
- 👁 Koordinovat implementaci direktivy 2001/20/ EC do KH
- 👁 Podklady připomínek pro jednání Ad hoc skupiny v rámci EC - harmonizace v rámci EU
- 👁 Od r. 2007 práce na projektu VHP (voluntary harmonisation procedure)
- 👁 Duben 2009 - pilotní fáze VHP
- 👁 Pokračování VHP

Klíčová charakteristika VHP

- 👁 Pouze 1 elektronická dokumentace poslaná na 1 adresu (Protokol, IB, IMPD)
- 👁 Zajištění dodržení časových lhůt
- 👁 Harmonizovaná vědecká diskuze (není třeba hledat specif. modifikace pro jednotlivé státy, konsolidovaný list připomínek – GNA, větší bezpečnost pro pacienty)
- 👁 Předstupeň posouzení KH než bude v platnosti „Nařízení“ - „Regulation“ v rámci Evropy

Fáze VHP (celková max. doba pos. - 60 dní)

- ☞ **Fáze 1** - předložení žádosti (CTA) prostřednictvím VHP s uvedením státu, kde zadavatel plánuje provést KH → **iniciální validace CT**- prováděno administrátorem KH
- ☞ **Fáze 2** - zhodnocení referenčním státem tzv. **Assessment Report (AR)** → vyjádření se ostatních *účastnících se států*
- ☞ **Fáze 3** - formální **předložení žádosti národně** , tj. každé národní autoritě, která studii v rámci VHP schválila

Fáze 1 - 5 dní

- 👁 Mailová adresa: **VHP-CTFG @VHP-CTFG.eu**
- 👁 Administrátor založí file s VHP číslem
- 👁 Rozešle ostatním dotčeným ČS dokumentaci k potvrzení účasti a kontrole dokumentace - validace CTA (clinical trial application)
- 👁 Do 5 dní informuje zadavatele o výsledku validace (připomínky/bez připomínek) + info o RMS
- 👁 Zadavatel může navrhnout **referenční stát (RMS)** - stát, který **povede proceduru VHP** (vypracuje AR + kompiluje připomínky), ale není to závazné

VHP timeline – celkem 60 dnů (LPMT + 30 dnů)

1. fáze

2. fáze

3. fáze

10 dnů na odpověď
zadavatele = do dne 42

Závěrečné stanovisko
VHP max. do 60 dnů

5 dnů
validace

Do 21. dne
AR

Do 32 dnů
schválení či
GNA

7 dnů
referenční
stát

7 dnů
dotčené ČS

10 dnů
národně

Přijetí žádosti ve VHP
Kontrola dokumentace
Určení referenčního ČS
Přijetí účasti dotč. ČS

Spolupráce ČS, které přijaly účast

Veškerá komunikace přes databázi DE,
GNA zasílané zadavateli prostřednictvím
RMS
(konsolidace připomínek zadavateli)

Posouzení
dostatečnosti/nedostatečnosti
odpovědi →
připomínky, které trvají
do národní fáze

Předložení v národní
etapě
Předložení stejné
dokumentace +
odpovědi na trvající
připomínky + ostatní
dokumentace (IP/IS,
platba, plné moci, CRF)

Fáze 2 - Den 1 až 32

- 🌀 **RMS vypracuje AR (21 dnech)+** dá do databáze pro ostatní dČS
- 🌀 **Den 32** – vyjádření dČS a)bud' bez připomínek → schválení nebo b) připomínky - **GNA** (ground for non-acceptance) - konsolidovány a poslány zadavateli
- 🌀 **Den 42** - odpověď zadavatele – RMS rozešle okamžitě odpověď všem dČS+ dá do databáze
- 🌀 **Den 49** - vyhodnocení odpovědi RMS → zaslány dČS
- 🌀 **Den 56** - schválení nebo TC (telekonference) → k vyřešení sporných GNA
- 🌀 **Den 60** - schválení nebo zamítnutí nebo „divergent decision“- rozdílné rozhodnutí

Fáze 2 - pokračování

- 👁 Možnost schválení s podmínkou - doplnění do 10 dní zadavatelem
- 👁 Rozhodnutí, zda odpověď akceptována do 8 dní
- 👁 Pro usnadnění národní procedury - posílány národní komentáře specifické pro každou národní agenturu
- 👁 V případě odlišného rozhodnutí tzv „divergent decision“ mezi jednot. státy je doporučováno znovu podání - tzn. tzv. „ resubmission“
- 👁 **Zamítnutí VHP ve fázi 2 nebo stažení žádosti zadavatelem nebo nepředložení národně → **uhrazení náhrady výdajů za posouzení!!!****

Fáze 3 - předložení národně- 10 dní

- 👁 Po schválení VHP ve Fázi 2 - **předložení** CTA zadavatelem **do 20 dní**
- 👁 **Posouzení národní - do 10 dní**
- 👁 Předložení **průvodního dopisu** tzv. „cover letter“ s **prohlášením o shodě předkládané dokumentace** včetně všech schválených verzí s odpovídajícími daty
- 👁 **Předložení schvalovacího dopisu** vydaného v rámci VHP schvalovací procedury s uvedením všech dokumentů včetně verzí a dat
- 👁 Předložení dokumentace dle KLH 20 - Protokol, IB, IMPD, **IP/IS, doklad o zaplacení náhrady výdajů** a event. **plné moci** + odpověď na event. „comments“ jednotlivých států

Fáze 3 – národní - pokračování

- 👁 Validace CTA národně hlavně z hlediska právní úplnosti, plných mocí atd.
- 👁 Kontrola shody dokumentace s VHP schválenou dokumentací jednotlivými posuzovateli (tj. posouzení prekliniky, kliniky a kvality přípravku)
- 👁 Navíc posouzení a event. připomínkování IP/IS
- 👁 *Schválení národní autoritou do 10 dní v případě, že vše vyhovuje národním požadavkům, tedy i včetně IP/IS a splněných event. komentářů vydaných v rámci VHP posouzení*

Předkládání Dodatků - Substantial Amendment (SA) a možnost 2. kola VHP

- 🕒 SA k Protokolu, IB , IMPD
- 🕒 Zadavatel může předkládat buď veškeré podstatné dodatky přes VHP nebo vše pouze národně
- 🕒 Posouzení SA v délce 35 dní
- 🕒 Připomínky nejsou možné, pouze klarifikace
- 🕒 V případě připomínek - GNA → zamítnutí Dodatku
- 🕒 Možnost předložit znovu - doba posouzení zkrácena na 20 dní
- 🕒 Předložení SA zadavatelem národně v 10 dnech od schválení ve VHP
- 🕒 Posouzení národně do 7 dní

(! Nepředkládat národně dříve než je schváleno ve VHP!)

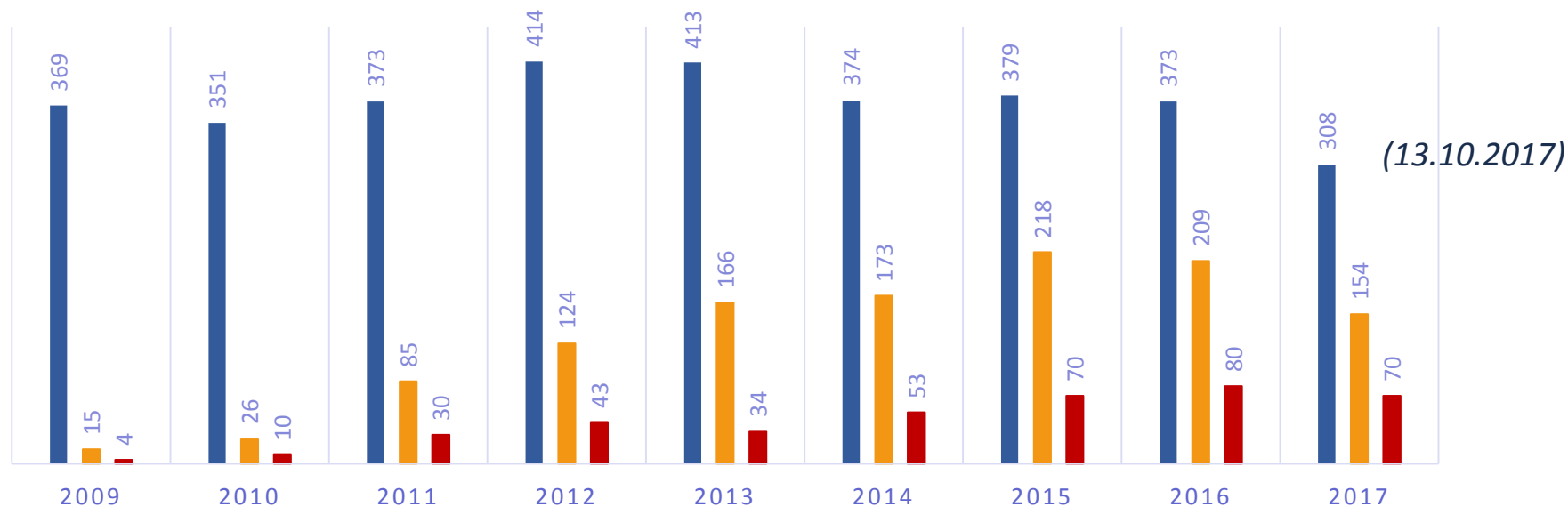
2. Kolo VHP

- 👁 Počet přidanych dalších států nesmí překročit
iniciální počet států
- 👁 Podmínkou = zadavatel předložil všechny SA přes
VHP a musí být schváleny
- 👁 Původní KH musí být již v původních státech
schváleno národně
- 👁 Lhůta 60 denní - nově se připojivší státy se vyjádří
k updatu AR referenčního státu

Účast jednotlivých členských států ve VHP

- ☉ **Neúčastní se** Slovensko, Kypr, Slovinsko, Lichtenštejnsko, Lucembursko
- ☉ **Částečná účast** - Finsko, Bulharsko, Řecko
- ☉ **VHP plus** - u některých států jsou do VHP zapojeny i EK

Počty předložených žádostí o KH



- Celkem předložených žádostí o KH v ČR
- Celkem předložených žádostí o VHP v EU
- Celkem přijatých účastí ve VHP v ČR

	Žádost o účast ve VHP	Přijetí účasti ve VHP	Žádost být ref.-NCA	Byli jsme ref.-NCA
2015	90	71	9	9
2016	81	80	28	22
2017	64	70	24	17