

KLINICKÉ HODNOCENÍ LÉČIV REGULACE V ČR

MUDr. Alice Němcová

Oddělení klinického hodnocení

Obsah prezentace:

- 👁 Právní rámec KH
- 👁 Regulace KH LP v ČR
- 👁 Úloha SÚKL
- 👁 Úloha etických komisí
- 👁 Povinnosti a odpovědnost zadavatele
- 👁 Povinnosti a odpovědnost zkoušejícího

1.1.1998	Zákon o léčivech
1998	Regulace KH přesunuta z MZ ČR na SÚKL
2003	Novela zákona o léčivech – zahrnuta Směrnice 2001/20/ES
2004	Vstup do EU
2004	Zahájení spolupráce v rámci EU; vkládání dat do EudraCT databáze; později i do EudraVigilance databáze
2004	Určeny první MEK, zahájena spolupráce s EK
31.12.2007	Nový zákon o léčivech
13.11.2007	Nařízení o LPMT (použitelné od 30.12.2008; <i>přechodné období do 30.12.2011</i>)
2008	Zveřejňování informací o KH v ČR www.sukl.cz – databáze KH
1.7.2008	Nová vyhláška správné klinické praxe (zapojení lékáren)
Duben 2009	VHP (Voluntary Harmonisation Procedure)
2012	<i>Předložení návrhu EC Nařízení pro klinická hodnocení</i>

1. PRÁVNÍ RÁMEC KH

Právní rámec KH

Legislativa ČR

- zákony a vyhlášky

Legislativa EU

- nařízení a směrnice

Další právní normy

- ČR - pokyny SÚKL, etických komisí
- EU - guideline and guidance or recommandation

Právní rámec KH

- ☞ **Zákon č. 378/2007 Sb.**, o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (poslední aktualizace duben 2013)
- ☞ **Vyhláška č. 226/2008 Sb.**, o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků
- ☞ **Vyhláška č. 229/2008 Sb.**, o výrobě a distribuci
- ☞ **Vyhláška 84/2008 Sb.**, o správné lékařenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky (aktualizace 1.9.2013)

Právní rámec KH

- ☉ **Zákon č. 18/1997 Sb.**, o mírovém využití jaderné energie a ionizujícího záření (atomový zákon) a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- ☉ **Zákon č. 123/2000 Sb.**, o zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů (přípraven nový zákon)
- ☉ **Zákon č. 296/2008 Sb.**, o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách)
- ☉ **Zákon č. 101/2000 Sb.**, o ochraně osobních údajů
- ☉ **Zákon č. 167/1998 Sb.**, o návykových látkách v aktuálním znění (aktualizován v lednu 2013)
- ☉ **Správní řád č. 500/2004 Sb.**, ve znění pozdějších předpisů

Právní rámec KH

- ☞ **Směrnice 20/2001/ES** o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.
- ☞ **Směrnice 28/2005/ES**, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků.

Právní rámec KH

 **Nařízení (ES) č. 1394/2007**, o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004

 **Nařízení (ES) č. 1901/2006**, o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004

Právní rámec KH

- 👁 Sdělení Komise - Podrobné pokyny k žádosti příslušným orgánům o povolení klinického hodnocení humánního léčivého přípravku, oznámení zásadních změn a oznámení o ukončení hodnocení („KLH-1“) (2010/C 82/01)
- 👁 Sdělení Komise - Podrobné pokyny ke shromažďování, ověřování a předkládání hlášení o nežádoucích příhodách/účincích zjištěných při klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků („KLH-3“) (2011/C 172/01)

Právní rámec KH

Pokyny SÚKL:

- KLH-8 až KLH-21
- SPK-1
- VYR 32, Doplněk 13
- KLH-EK-001

EC - Volume 10 Clinical trials guidelines

- Chapter I: Application and Application Form
- Chapter II: Safety Reporting
- Chapter III: Quality of the Investigational Medicinal Product
- Chapter IV: Inspections
- Chapter V: Additional Information

2. REGULACE KH LP V ČR

Regulace KH v ČR

SÚKL a etické komise

- Nezávislé posouzení
- Povolení nebo schválení provedení KH
- Sledování průběhu

 **SÚKL** - státní úřad, dodržování právních předpisů, zajištění bezpečností SH, kvality LP, validity dat

 **EK** – nezávislý orgán, veřejné záruky ochrany práv, bezpečnosti a zdraví SH

- **MEK** – etické komise pro multicentrická KH
- **LEK** – místní (lokální) etické komise

 **Pouze souhlas EK a povolení/schválení ohlášeného KH SÚKL opravňují zadavatele provést KH v ČR**

- Schválení stejných verzí dokumentů
- Splnění závazných sdělení (platná po celou dobu provádění KH)

Etické komise

EK pro multicetrická KH (MEK)

- **11 v ČR**; zřízeny ZZ, určeny MZ ČR
- Schválení KH platné pro celou ČR
- V případě nesouhlasu
 - Nelze provádět KH v ČR
 - Nelze se odvolat, je možné podat znovu žádost o schválení ke stejné MEK

Etické komise místní (lokální) (LEK)

- **114 v ČR** – seznam s kontaktními údaji na

<http://www.sukl.cz/sukl/eticke-komise>

- Zřízeny ZZ
- Schválení centra a zkoušejícího
- Při zamítnutí nelze provádět v daném centru
- EK musí být uvedena v seznamu SÚKL (*stanoveno ZoL*)

Regulace KH v ČR

EU regulace

- **Harmonizace požadavků na dokumentaci a provádění KH**
(směrnice, nařízení, doporučení, jednotná žádost)
- **Odborné pracovní skupiny:**
 - **CTFG** - Clinical Trials Facilitation Group
 - **CAT** - Committee for Advanced Therapies
 - **BWP** - Biologics Working Party
 - **TIG + JOG** – Telematic Implementation Groups + EudraCT Joint Operational Group
 - **GCP IWG** – GCP Inspectors Working Group
- **Výměna informací** – EudraCT databáze, EudraVigilance databáze

Úloha SÚKL

- ☉ **Posoudit bezpečnost a kvalitu LP** (*farmaceutická data, preklinika*)
- ☉ **Vědecké opodstatnění KH** (*IB, Protokol, další dostupné informace*)
- ☉ **Risk/benefit pro SH** (*Protokol – IB – farmaceutická dokumentace – další dostupné informace*)
- ☉ **Dodržování požadavků legislativy a GCP** (*specifika pro ČR, pokyny SÚKL, zprávy v průběhu KH*)
- ☉ **Validnost a úplnost dokumentace**
- ☉ **Správní řízení v souladu s požadavky Správního řádu**
- ☉ **Kontrola průběhu KH**
- ☉ **Zveřejňování informací o KH**

Úloha etických komisí

- 👁 Posoudit etické aspekty KH (*Protokol, IP/IS, ...*)
- 👁 Vědecké opodstatnění KH (*Protokol, IB, dostupná data*)
- 👁 Posoudit technicko-organizační zajištění
 - centra
 - zkoušející
- 👁 Dodržování práv subjektů hodnocení (*smlouvy, pojištění, Protokol, IP/IS, náborové materiály, zranitelné subjekty*)
- 👁 Srozumitelnost a úplnost dokumentace (*IP/IS, informační materiály – dotazníky, návody, náborové materiály*)
- 👁 Dohled nad průběhem KH

Povinnosti a odpovědnost zadavatele

- 👁 **Plnou odpovědnost za přípravu, provedení a zpracování dat KH**
 - Může převést některé povinnosti na CRO
 - Pro provedení KH, jištění kvality dat, jejich věrohodnost, dodržování právních předpisů, GCP – na vše **SP** (standardní postupy)
- 👁 **Výběr zkoušejícího a centra – písemná smlouva** s poskytovatelem zdravotních služeb (ZZ)
- 👁 **Povinnost zajistit kvalifikovaného a snadno dostupného lékaře** pro poskytování konzultací o zdravotních problémech a odpovědi na dotazy ke KH
- 👁 **Zajištění dozoru nad průběhem KH**
 - Monitoring, Audit
 - **DSMC** (Data Safety Monitoring Committee) či **IDMC** (Independent Data Monitoring Committee)

Povinnosti a odpovědnost zadavatele

Ochrana dat

- Pouze validované systémy (IVRS)
- Dokumentaci jakékoli změny údajů
- Bezpečnostní systém k zabránění neoprávněného přístupu k údajům z KH
- Seznam osob s oprávněným přístupem včetně jeho rozsahu

Uchovávání všech základních dokumentů KH v souladu s platnou legislativou

Zajištění systému hlášení z KH (zahájení, průběžné zprávy, přerušení, USR, farmakovigilanční hlášení...)

Změny - převod vlastnictví dat, změna zadavatele, změna CRO...

Financování KH

Poskytování hodnocených LP (testované + srovnávací + non-IMP neregistrované) + zacházení s LP + likvidace LP

Přístup k záznamům

Povinnosti a odpovědnost zkoušejícího

- 👁 **Plná odpovědnost za provedení KH v centru**
- 👁 **Získat souhlas ZZ s provedením KH, pokud je v závislém poměru k poskytovateli zdravotních služeb (ZZ)**
- 👁 **Znát a dodržovat zásady správné klinické praxe a právní předpisy**
- 👁 **Seznámit se s dokumentací KH**
- 👁 **Výběr spolupracovníků + jejich informování v potřebném rozsahu pro svěřené činnosti**
- 👁 **Písemný seznam spolupracovníků a jím svěřených úkolů**
- 👁 **Získání informovaného souhlasu před zařazením SH**
- 👁 **Vedení dokumentace v souladu s GCP**

Povinnosti a odpovědnost zkoušejícího

- ☉ Poskytnout přiměřenou lékařskou péči v případě NÚ SH
- ☉ Informovat SH v případě zjištění souběžného onemocnění
- ☉ Poskytnout informaci o účasti SH v KH jeho ošetřujícímu lékaři
- ☉ **Odpovědnost za studijní LP v centru** (uchovávání, vydávání, vedení záznamů, zajištění použití výhradně v souladu s Protokolem)
- ☉ **Zajistit uchovávání dokumentace i zdrojových dat v souladu s právními předpisy**
- ☉ **Zajistit bezpečnostní hlášení v souladu s protokolem**