

KAPITOLA IV + PŘÍLOHA I DOKUMENTACE K ŽÁDOSTI

MUDr. Alena Trunečková
Oddělení klinického hodnocení

Článek 25

- Údaje předložené v dokumentaci k žádosti

Článek 26

- Jazykové požadavky

Příloha I – Dokumentace k žádosti pro původní žádost

- A. Úvod a obecné zásady
- B. Průvodní dopis
- C. Formulář žádosti EU
- D. Protokol
- E. Soubor informací pro zkoušejícího – Investigator's Brochure

Příloha I – Dokumentace k žádosti pro původní žádost - pokračování

- I. Vědecké poradenství + PIP**
- K. Způsob náboru**
- L. Informování subjektu hodnocení, formulář informovaného souhlasu a postup informovaného souhlasu**
- Q. Doklad o zaplacení poplatku**
- R. Doklad, že údaje budou zpracovávány v souladu s právními předpisy unie o ochraně údajů**

Článek 25 - Údaje předložené v dokumentaci k žádosti

 **Dokumentace k žádosti o povolení KH musí obsahovat všechny dokumenty a informace nezbytné pro provedení ověření a posouzení podle kapitoly II týkající se:**

- a) provádění klinického hodnocení
 - včetně vědeckých souvislostí a přijatých opatření
- b) zadavatele, zkoušejících, potenciálních subjektů hodnocení, subjektů a míst KH
- c) hodnocených léčivých přípravků (IMP), popř. pomocných léčivých přípravků (AMP)
 - zejména jejich vlastností, označení na obalu, výroby a kontroly
- d) opatření na ochranu subjektů hodnocení
- e) případně odůvodnění toho, proč se jedná o nízkointervenční KH

Seznam požadovaných dokumentů a informací je uveden v příloze I

 **Dokumentace k žádosti o povolení významné změny musí obsahovat všechny dokumenty a informace nezbytné k ověření posouzení podle kapitoly III**

- a) odkaz na KH, která jsou významným způsobem změněna
 - za použití identifikačního čísla klinického hodnocení EU
- b) srozumitelný popis významné změny
 - zejména povahu a důvody významné změny
- c) v nezbytných případech údaje a doplňující informace podporující navržené významné změny
- d) srozumitelný popis důsledků významné změny
 - pokud jde o práva a bezpečnost subjektu hodnocení a
 - pokud jde o spolehlivost a robustnost údajů získaných v KH

Seznam požadovaných dokumentů a informací je uveden v příloze II

-  **Neklinické informace předložené v dokumentaci musí být založeny na údajích získaných ze studií**
 - provedenými v souladu s GLP
-  **Odkazuje-li se v dokumentaci k žádosti na údaje získané v KH, muselo být uvedené KH provedeno v souladu s tímto nařízením**
 - nebo pokud bylo provedeno před datem 28. května 2016 (viz článek 99)
-  **Pokud bylo KH uvedené v předchozím odstavci provedeno mimo EU, muselo být provedeno v souladu se zásadami rovnocennými se zásadami tohoto nařízení**
 - a to pokud jde o práva a bezpečnost subjektu hodnocení a spolehlivost a robustnost údajů získaných v KH

- 👁 **Údaje z KH započatého ode dne uvedeného v článku 99 (28. května 2016) budou pouze předloženy v dokumentaci k žádosti**
 - pokud toto KH bylo zaznamenáno před svým zahájením ve veřejném registru

- 👁 **Údaje z KH započatého přede dnem uvedeným v článku 99 (28. května 2016) budou pouze předloženy v dokumentaci k žádosti**
 - pokud toto KH bylo zaznamenáno **ve veřejném registru** nebo
 - pokud výsledky tohoto KH byly zveřejněny **v nezávislé oponované vědecké publikaci**

Článek 26 – Jazykové požadavky

- ☞ Jazyk dokumentace k žádosti nebo jejích částí **určí dotčený členský stát**
- ☞ Členské státy by měly zvážit, že jako jazyk pro dokumentaci, která není určena subjektu hodnocení, **přijmou všeobecně srozumitelný jazyk v oblasti lékařství**

Příloha I - Dokumentace k žádosti pro původní žádost

Úvod a obecné zásady

- Je-li to vhodné, uvede zadavatel **odkaz na předchozí žádosti**
 - pokud tyto žádosti předložil jiný zadavatel, předloží se písemný souhlas tohoto zadavatele
- V případě, že má KH **více než jednoho zadavatele**
 - jsou v dokumentaci uvedeny podrobné informace o odpovědnosti každého ze zadavatelů

- **Žádost musí podepsat zadavatel nebo zástupce zadavatele**

Tento podpis potvrzuje, že se zadavatel ujistil o tom, že:

- a) poskytnuté informace jsou úplné
- b) přiložené dokumenty obsahují přesný výčet dostupných informací
- c) KH má být prováděno v souladu s protokolem
- d) KH má být prováděno v souladu s tímto nařízením

Formulář žádosti EU – řádně vyplněný

Průvodní dopis

- **Průvodní dopis musí obsahovat:**
 - číslo hodnocení EU (případně další identifikace KH)
 - upozornění na jakékoli specifické charakteristiky KH
- **Musí být uvedeno, zda zadavatel považuje KH za nízkointervenční + odůvodnění**
- **Uvést, kde se v dokumentaci nacházejí referenční bezpečnostní informace (RSI)**
- **V případě opakované žádosti uvést identifikaci předchozího podání KH**
 - zdůraznit změny oproti předchozímu předložení žádosti
 - uvést, jak byly u první žádosti řešeny jakékoli nevyřešené otázky

Průvodní dopis

- Není nezbytné v průvodním dopisu opakovat informace, které jsou ve formuláři žádosti EU, s následujícími výjimkami:
 - a) zvláštní charakteristiky populace KH
 - b) zda je součástí KH 1. podání nové účinné látky lidem
 - c) zda byla vydána vědecká doporučení
 - d) zda KH je nebo má být součástí plánu PIP
 - e) zda jsou v KH použity omamné látky, psychotropní látky nebo radiofarmaka
 - f) zda jsou léčivé přípravky tvořeny z GMO
 - g) zda zadavatel obdržel stanovení, že IMP je orphan drug
 - h) kompletní seznam všech hodnocených léčivých přípravků (IMP) a všech pomocných léčivých přípravků (AMP)
 - i) seznam zdravotnických prostředků (včetně CE značky)

 Protokol

- **Protokol popisuje:**
 - cíl, plán, metodiku, statistické rozvahy, účel a organizaci KH
- **Náležitosti protokolu:**
 - název KH
 - číslo hodnocení EU
 - kód protokolu - specifické pro všechny jeho verze
 - datum a číslo verze - aktualizuje se při každé změně protokolu
 - stručný titul nebo název
 - jméno a adresa zadavatele
 - jména a funkce zástupců zadavatele zmocněných podepsat protokol
- **Protokol je vytvořen ve formátu umožňujícím snadné vyhledávání**
- **Struktura protokolu – odpovídá požadavkům GCP**



Protokol

- Provádí-li se **KH s účinnou látkou**, která je v Unii k dispozici pod různými obchodními názvy, může protokol vymezit léčbu pouze uvedením účinné látky nebo ATC kódu
- Protokol vymezí kategorie nežádoucích příhod
 - které musí být hlášeny zkoušejícím zadavateli
- Protokol popisuje postupy pro:
 - a) zjišťování a zaznamenávání nežádoucích příhod
 - b) podávání zpráv o nežádoucích příhodách
 - c) hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky zadavatelem do databáze Eudravigilance
 - d) sledování subjektů hodnocení po nežádoucích účincích

Soubor informací pro zkoušejícího – Investigator's Brochure

- Účel – poskytnout zkoušejícím a ostatním zúčastněným v KH informace, které jim usnadní pochopit povahu protokolu:
 - velikost dávky, frekvence/intervaly dávkování, způsoby podání a postupy sledování bezpečnosti
- Forma:
 - stručná, jednoduchá, objektivní, vyvážená a nepropagační
- IB musí obsahovat jasně identifikovatelný oddíl nazvaný „Referenční bezpečnostní informace“ (RSI)
 - kromě situace, kdy je souborem informací pro zkoušejícího SmPC
- RSI musí obsahovat informace:
 - týkající se hodnoceného léčivého přípravku
 - klasifikace, jaké NÚ mají být považovány za očekávané
 - sdělení o četnosti a povaze těchto nežádoucích účinků

Soubor informací pro zkoušejícího – Investigator's Brochure

- Pokud je hodnocený léčivý přípravek zaregistrován a používá se **v souladu s podmínkami registrace**
 - je souborem informací pro zkoušejícího schválený souhrn údajů o přípravku (SmPC)
- Pokud se podmínky použití v KH liší od povolených **podmínek**
 - přiloží se k SmPC přehled relevantních neklinických a klinických údajů

Soubor informací pro zkoušejícího – Investigator's Brochure

- Pokud je hodnocený léčivý přípravek v protokolu určen **jen jeho účinnou látkou**
 - zvolí zadavatel jeden SmPC jako rovnocenný souboru informací pro zkoušejícího pro všechny přípravky, které obsahují účinnou látku
- U mezinárodního KH, kde se **SmPC v jednotlivých členských státech liší**
 - zvolí zadavatel jedno SmPC pro celé KH
 - ten, který se nejlépe hodí k zajištění bezpečnosti pacientů

Vědecké poradenství + PIP

- Je-li k dispozici, předloží se kopie souhrnného vědeckého poradenství (**neboli scientific advice**) agentury nebo kteréhokoli členského státu nebo třetí země
- Pokud je KH součástí schváleného plánu pediatrického výzkumu (**PIP**)
 - předloží se kopie rozhodnutí agentury o schválení PIP a
 - stanovisko pediatrického výboru

Pokud jsou dokumenty zcela přístupné na internetu, stačí uvést odkaz na tuto dokumentaci v průvodním dopisu

Způsob náboru

- **Nejsou-li postupy zařazení subjektů popsány v protokolu**
 - musí být podrobně popsány v samostatném dokumentu, v němž je jasně uvedeno, co je prvním nábořem
- **Jestliže se nábor subjektů hodnocení provádí prostřednictvím reklamy**
 - předloží se kopie reklamních materiálů, včetně veškerých tištěných materiálů a zvukových záznamů nebo videozáznamů
 - Nastíní se navržené postupy pro zpracování odpovědí na reklamu
 - to zahrnuje kopie komunikace používané k pozvání subjektů hodnocení k účasti v KH a
 - plánovaná opatření týkající se informací nebo poradenství pro respondenty, u nichž bylo shledáno, že pro KH nejsou vhodné

Informování subjektu hodnocení, formulář informovaného souhlasu a postup informovaného souhlasu

- Všechny informace poskytnuté subjektům hodnocení (nebo jejich zákonně ustanoveným zástupcům) před jejich rozhodnutím o účasti se předloží spolu s formulářem
 - nebo jinými alternativními prostředky (podle čl. 29 odst. 1 pro zaznamenání informovaného souhlasu)
- U KH s nezletilými nebo nezpůsobilými subjekty hodnocení se popíše postupy získání IS od zákonně ustanovených zástupců a zapojení nezletilého nebo nezpůsobilého subjektu hodnocení
- Pokud se má použít postup s dosvědčeným souhlasem, uvedou se příslušné informace o důvodu pro použití nestranného svědka, o výběru nestranného svědka a o postupu získání IS

Informování subjektu hodnocení, formulář informovaného souhlasu a postup informovaného souhlasu

- v případě KH v naléhavých stavech podle článku 35 se popíše postup získání IS subjektu nebo zákonně ustaveného zástupce k pokračování KH
 - popis postupů použitých k identifikaci naléhavého stavu a jeho zdokumentování
- v případě klastrových KH, kdy jejich metody vyžadují spíše výběr skupin subjektů hodnocení než jednotlivých subjektů, kterým jsou následně v rámci KH podány různé hodnocené léčivé přípravky
 - v důsledku toho bude použit zjednodušený postup získání IS
 - tento zjednodušený postup musí být popsán

 Doklad o zaplacení poplatku

- **Nezbytné jeho předložení**

 Doklad, že údaje budou zpracovávány v souladu s právními předpisy unie o ochraně údajů

- **Předloží se prohlášení zadavatele nebo jeho zástupce, že údaje budou shromažďovány a zpracovávány v souladu se směrnicí 95/46/EHS.**

