

STAV ADAPTACE NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) Č. 536/2014

MUDr. Alena Trunečková

Nařízení evropského parlamentu a rady (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků

- ze dne **16. dubna 2014**

➤ Ruší se směrnice 2001/20/ES

○ **zveřejněno** ve Věstníku EC **27. 5. 2014**

○ **vstoupilo v platnost 16. 6. 2014** (20. den po zveřejnění)

○ **nabytí účinnosti**

➤ **6 měsíců po zveřejnění info o funkčnosti Portálu a EU
databáze KH ve Věstníku EC – musí být potvrzeno
auditem zásadních funkcionalit**

Důvody aplikace Nařízení:

- snížení počtu KH v EU - mezi lety 2007-2010 pokles o 25%
- rozdílné posuzovací procesy a časy v jednotlivých členských státech

Co se očekává:

- **koordinované posuzování daného KH všemi oslovenými státy EU najednou**
- urychlení posuzovacího procesu
- koordinovaný dohled nad průběhem KH
- zjednodušení administrativy pro zadavatele
- zajištění transparentnosti – zveřejňování dokumentace a výsledků KH

Pracovní skupiny:

- **CTFG** – Clinical Trials Facilitation Group
- **Ad hoc group** – pro implementaci nařízení ve spolupráci EC
- **Working groups – MSs, Experts, Stakeholders** – jednání v EMA + TC
- **Safety Subgroup** (spadá pod CTFG)
- **Safety Group H** (problematika SUSARs, ASR, RSI, Serious Breaches) – **projekt:** Safety assessment report worksharing

Vývoj Portálu a databáze:

- od roku 2014 – stanovení jednotlivých funkcionalit
- od roku 2015 – vývoj IT systému

Předpokládané termíny spuštění Portálu a databáze:

- původně **1. kvartál 2017**
- dále koncem r. 2015 změněno na **4. kvartál 2017**
- začátkem r. 2016 změněno na **říjen 2018**
- v dubnu r. 2017 změněno na červenec 2019, EMA ovšem také s ohledem na Brexit spíše deklaruje spuštění **v 2. půli r. 2019**

User Acceptance Testing UAT

- testování v průběhu vývoje Portálu a Databáze
- ověřuje validitu jednotlivých funkcionalit konečnými uživateli

1. testování – březen 2016 = UAT 1

- původně plánováno á 3 měsíce, ale vývoj pozdržen
- mezi UAT 5 a UAT 6 uplynulo 10 měsíců – pozdržení vývoje kvůli množství chyb v systému
- nyní UAT 6 – v. 0.6 testují: MSs, sponzoři, zástupci veřejnosti
 - On-site v EMA
 - Off site

Testovací okno: 2-4 týdny

Auditována bude v. 0.7 + částečně i v. 0.8

– termín auditu: 2. čtvrtletí 2018

Příští rok se chystá zpřístupnění systému pro volné testování

Rozdělení posuzování KH do 2 částí:

- **PART I** – **koordinovaný postup všech států najednou**, posouzení **vede ČS zpravodaj (RMS)**, posouzení dokumentů:
 - Protokol, CTA, průvodní dopis, IB, IMPD, Scientific Advice, PIP
- **PART II** – **každý ČS samostatně** – do 2 let po PART I, posouzení dokumentů:
 - IP/IS, etické aspekty, OOU, nábor SH, centra, zkoušející, odškodnění, odměňování a kompenzace SH, souhlas s platnými pravidly pro shromažďování, skladování a budoucí použití biologických vzorků SH

Volba Reporting Member State RMS

- **Přesně 1 stát má zájem** – stane se RMS
- **Žádný stát nemá zájem** – RMS se stane ten členský stát, který byl navržen zadavatelem
- **Více zájemců** – určí se dle „lowest relative share“ (stát, který byl nejméně krát RMS za uplynulou dobu – propočet dle KH posuzovaných daným státem)
 - pokud se takto zvolí RMS, musí to ještě ostatní státy odsouhlasit
 - pokud to všechny neodsouhlasí, tak bude RMS ten stát, který byl navržen zadavatelem

Časy na posouzení:

- PART I: celkem 60 dní
 - 10 dní validace
 - 26 dní hodnocení ČS
 - 12 dní na odpověď zadavatele
 - 7 dní zpracování odpovědi ČS
 - 5 dní vydání stanoviska
- PART II: celkem 45 dní
- Tacit approval
 - při nedodržení času členským státem

Časy na posouzení

– jsou kalendářní + jsou maximální (lze zkracovat!)

Christmas Clock Stop – pozastavení posuzování přes Vánoce

- není v Nařízení, jedná se o konsenzus
- výjimka pouze na žádost sponzora, kdy to schválí zúčastněné státy – týkat se bude především KH probíhajících pouze v 1 státu

Ostatní svátky

- než bude zvolen RMS, kumulativně se zohlední všechny svátky v propočtu dalšího termínu, poté se zohlední jen svátky daného RMS

KH s přípravky moderní terapie

- lze dobu posuzování Part I prodloužit až o 50 dní – i po částech (za účelem konzultace s expertem)
- u Part II čas prodloužit nelze (může být schváleno ještě před Part I)

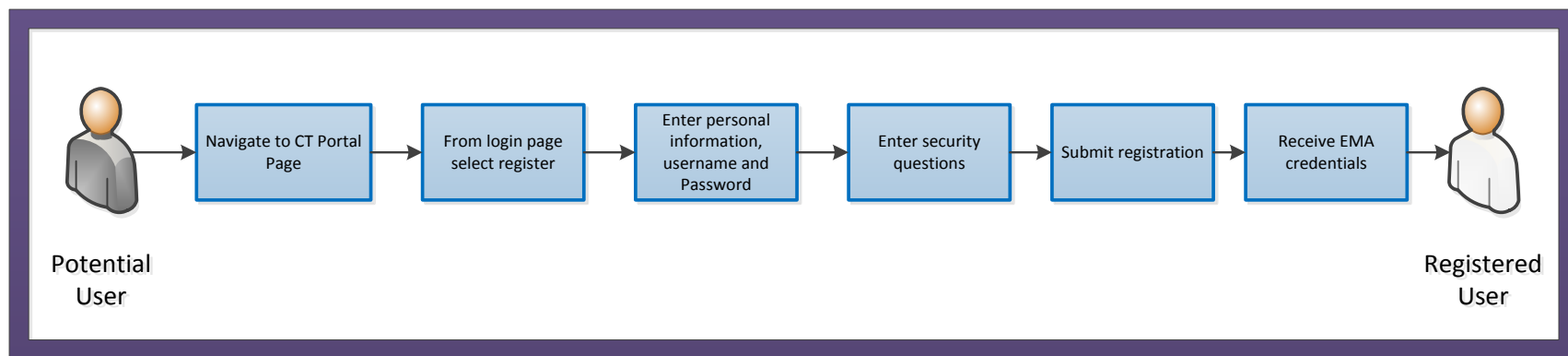
Portál bude časy hlídat – systém alertů

Přechodné období 3 roky – **platné obě legislativy**

- **1 rok** – zadavatel má možnost předložit žádost dle současné legislativy nebo již v novém režimu přes portál
- **další 2 roky**
 - nové studie – pouze přes portál
 - běžící studie – budou probíhat stále v souladu s původní legislativou (dle současného Zákona o léčivech)
- **studie přesahující přechodné období**
 - musí zadavatel převést na konci přechodného období studii do nového režimu
 - **! konsolidace Protokolu!** + případně i IMPD a IB
 - proces výběru RMS bude stejný, jako u nových studií – další proces už bude pasivní, automatické schválení

Před podáním žádosti

- **Registrace sponzorů** (včetně akademických)
 - název + adresa sídla - „legal entity“
 - předpokládaná doba posouzení ze strany EMA 2-5 dní
 - ale v případě dodání neplatných dokumentů se může doba posouzení významně prodloužit



- Sponzor může delegovat část své činnosti na CRO - volba rozsahu oprávnění
- CRO může zajišťovat kompletně schvalování i chod celé studie

Před podáním žádosti

- **Registrace léčivých přípravků v portálu**
 - dle látky, lékové formy, síly, cesty podání
 - zadavatel buď vybere ze seznamu již zaznamenaných přípravků
 - nebo musí svůj nový přípravek do systému „zaregistrovat“
 - ! Nebezpečí duplicit!
- **Registrace aktivních substancí**

Transparency rules = podmínky pro zveřejňování dokumentace

- vše bude veřejné kromě:

- IMPD – quality (komerčně důvěrné informace)
- osobních údajů
- komunikace mezi jednotlivými členskými státy

Zveřejnění dle stadia vývoje přípravku – 3 kategorie:

1 – studie fáze I, bioekvivalence, biosimilarity

→ pharmaceutical development

2 – fáze II a III → therapeutic exploratory & confirmatory CTs

3 – fáze IV + nízkointervenční studie → therapeutic use CTs

- U studií I/II – řídí se vyšší verzí, tj. zveřejňuje se jako fáze II

Zveřejnění Protokolu, IMPD safety + efficacy a Investigator's Brochure – dle kategorie studií:

Kategorie 1: 7 let po ukončení KH

- zveřejněno bude jen minimum informací
- rozdílný přístup ke zveřejňování dat z fáze I u zdravých dobrovolníků a u pacientů

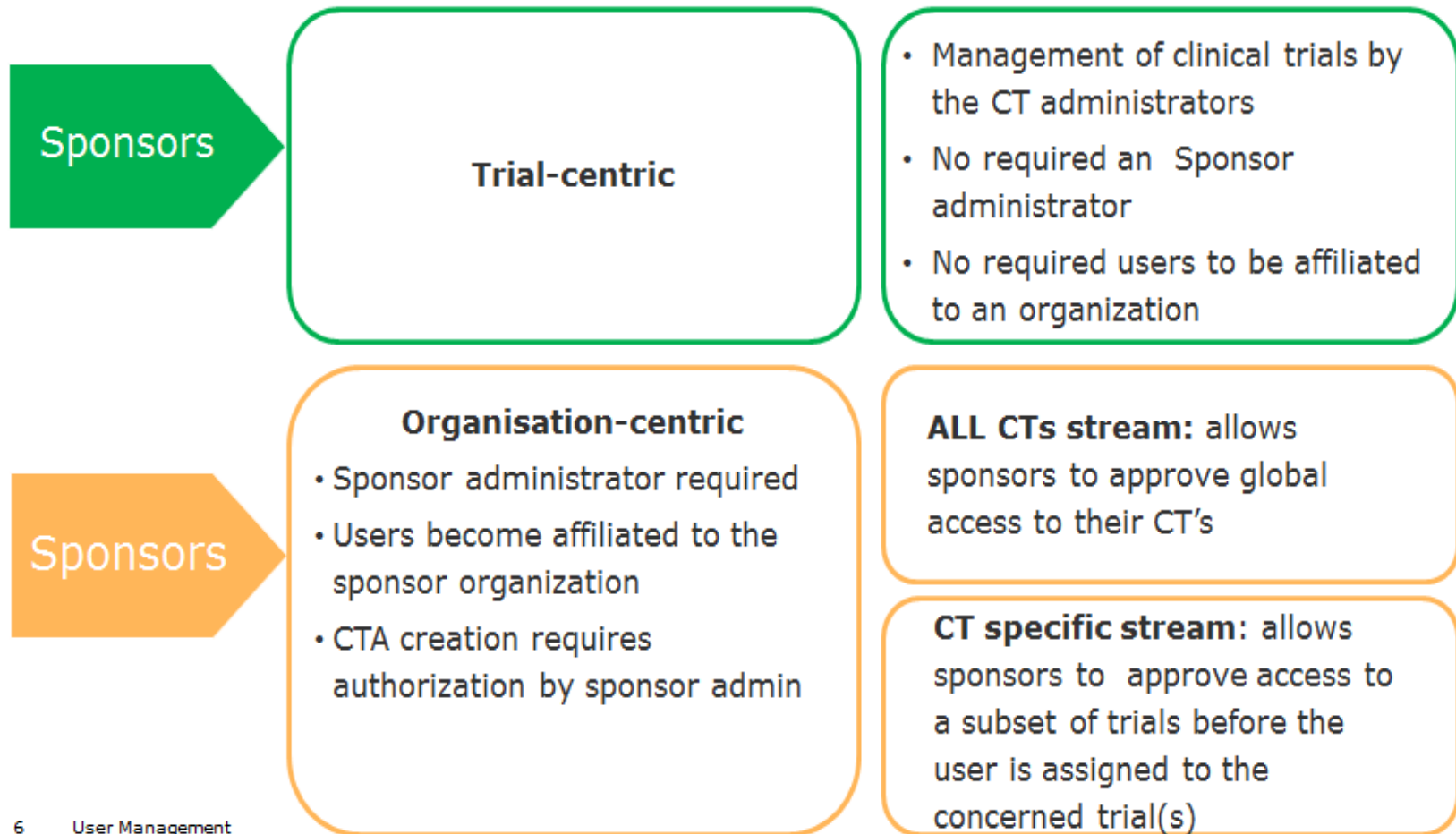
Kategorie 2: 5 let po ukončení KH

Kategorie 3: zveřejnění v době rozhodnutí o studii

- zveřejnění Protokolu lze posunout i na dobu zveřejnění výsledků
- pokud zadavatel požaduje „deferral“, tj. odklad, je nezbytné, aby předložil řádné odůvodnění („justification“)

Přístup do Portálu ze strany sponzora

- Sponsor může být osoba nebo organizace
 - **trial centric access**
 - pro občasné sponzory, akademiky, nemusí se registrovat s plnými mocemi, je to specifické jen pro danou studii
 - **organization based access**
 - deleguje přístup ke všem studiím daného sponzora, sponzor musí být zaregistrovaný
- Pokud 2 sponzoři – oba registrace + nutnost rozdělit si role



Role sponzorů pro práci s Portálem:

- **preparer a submitter**
 - create & edit CTA, response to RFI, notifications
- **viewer**
 - pouze nahlíží, ale může ke všem studiím organizace
- **sponsor administrator**
 - přiděluje úkoly a role v organizaci
- **CT administrator**
 - přiděluje úkoly a role u dané studie

Posuzování dodatků

– dle Nařízení musí být „study specific“

⇒ proceduru bude vést RMS pro danou studii

- tzn. může být stejný dodatek pro více studií, ale každou může vést jiný RMS
- nelze posuzovat hromadně a specificky dle IMP
 - jedině pokud sponsor podá dodatek najednou ke všem dotčeným studiím a bude doufat, že si státy mezi sebou neformálně předají info o posouzení a bude snaha o koordinaci

⇒ k jedné IB či IMPD může teoreticky zadavatel obdržet ke každé studii různé připomínky ☹

Připravenost České republiky

- **schválen nový Zákon o léčivech, pracuje se na nové Vyhlášce ke KH**
- **zapojení do všech pracovních skupin**
- **od začátku účast na testování UAT**
- **navýšení počtu posuzovatelů - pro kliniku, prekliniku, farmaceutické posouzení i statistiku**
- **aktivní účast v safety projektu, jsme vedoucí stát pro posuzování DSURů**
- **pracuje se na lokálním IT systému, který bude navazovat na EU Portál a Databázi**
- **velmi aktivní účast ve VHP, ve vysoké míře i jako RMS + projekt VHP plus**