

Pokyn KLH – 20, verze 5 plánované změny

MUDr. Alice Němcová

Sekce registrací

Oddělení klinického hodnocení

Obsah

- 👁️ **Právní podklady změn**
- 👁️ **Aktualizace požadavků na předkládanou dokumentaci**
- 👁️ **Průvodní dopis**
- 👁️ **Zdravotnické prostředky použité v KH**
- 👁️ **Dotazník SÚKL**
- 👁️ **Plné moci – požadavky a vzorové texty**
- 👁️ **Srovnávací tabulka pro FD u LP posouzených již dříve SÚKL**

- ☉ **Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů**
- ☉ **Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků**
- ☉ **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) CT-1**

Žádost o povolení KH

Léčivé přípravky

-  které nejsou registrované v ČR nebo EU
-  získané **biotechnologickými postupy** (60 dnů)
-  obsahující látky **lidského či zvířecího původu** (60 dnů)
-  moderní terapie
 - genová terapie, (90 dnů + 90 dnů)
 - somato-buněčná terapie, (90 dnů + 90 dnů)
 - **xenogenní buněčná terapie – bez časového omezení**
 - tkáňové inženýrství (90 dnů + 90 dnů)
 - **obsahující geneticky modifikované organismy - předem povolení MŽP ČR**

Ohlášení KH 60 dnů

Léčivé přípravky

-  všechny dříve jmenované přípravky – jsou-li **registrovány v ČR nebo EU** a **jsou použity mimo rozsah rozhodnutí o registraci**
-  všechny ostatní LP, které
 - **nejsou registrovány v ČR**
 - **jsou či nejsou registrovány v zemích EU**
 - **jsou či nejsou registrovány v třetí zemi**
 - **jsou registrovány v ČR, ale jsou použity mimo rozsah rozhodnutí o registraci**
-  týká se všech přípravků použitých v KH, tzn. hodnocených i nehodnocených LP

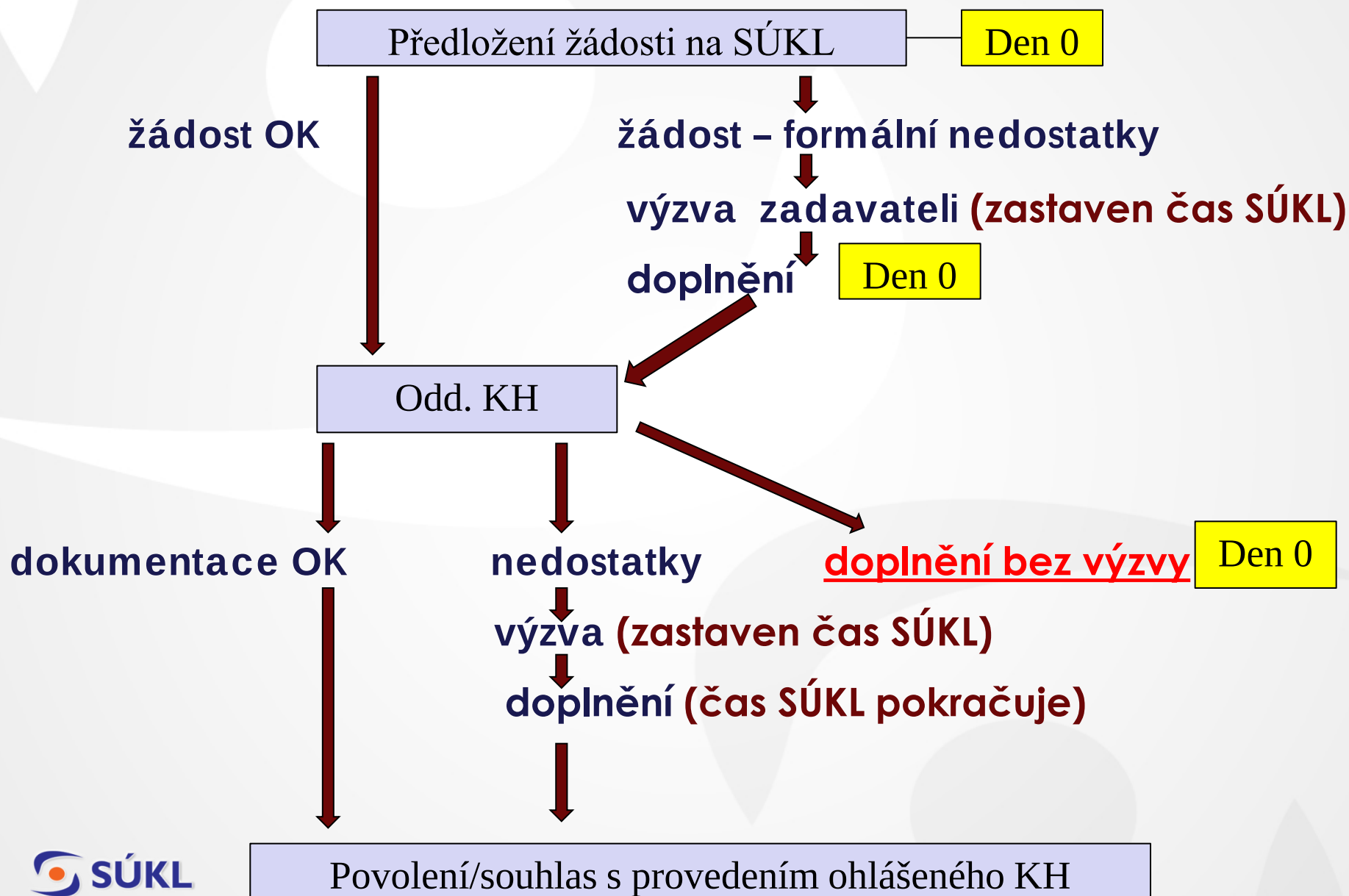
Ohlášení KH 30 dnů

Léčivé přípravky

-  všechny léčivé přípravky použité v KH, jsou registrovány v ČR a jsou použity plně v souladu s rozhodnutím o registraci (dle SPC)
 - léková forma
 - dávkování
 - indikace
 - věk vymezené studijné populace
-  ! Nelze uvést LP registrovaný v ČR a pro KH použít stejný LP, ale dovezený ze zahraničí, který není uváděn na našem trhu!!!

Počítání časů pro vyřizování žádostí

[7]



EudraCT number

- 👁 Unikátní identifikační číslo KH
- 👁 <https://eudract.ema.europa.eu> ⇒ **Access to EudraCT Application** ⇒ *v horní části otevřít* **Create** ⇒ *zvolit* **EudraCT number**; zde vyplnit – kontaktní údaje + číslo (kód protokolu), které si volí zadavatel + uvedený bezpečnostní kód a země, kde bude KH prováděno
- 👁 **Číslo protokolu v e-mailu s přiděleným EudraCT No. musí být shodné s číslem protokolu u předkládané dokumentace!**
- 👁 E-mail o přidělení EudraCT number – předložit spolu s žádostí
- 👁 Uvádět na všech dokumentech vztahujících se k danému KH
 - 👁 Zasílání doplňujících informací
 - 👁 SUSARy

Formulář žádosti

- 👁 <https://eudract.ema.europa.eu/> ⇒ Access to EudraCT Application
- 👁 Vyplnit pouze v anglickém jazyce a název KH dvojjazyčně (v anglickém i českém jazyce) !!!
- 👁 Uložit v xml formátu i pdf formátu
- 👁 Jakékoli změny, které se promítnou do obsahu formuláře žádosti → zaslat opravenou verzi SÚKL xml formát + pdf formát + **tištěný a podepsaný formulář** (zvýraznit změny)

Dokument	Požadavek na tištěné a elektronické dokumenty
Potvrzení o EudraCT	Elektronicky v PDF formátu
Průvodní dopis	tištěný a podepsaný
Dotazník SÚKL (viz příloha č. 1)	Elektronicky v PDF formátu
Formulář žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení v písemné formě	tištěný, podepsaný + elektronicky PDF formátu
Disk s XML formátem formuláře žádosti EudraCT	elektronicky xml.formát
Protokol se všemi aktuálními dodatky (viz KLH-8)	tištěné + elektronicky
Soubor informací pro zkoušejícího (Investigator's Brochure) - preklinická a klinická data viz. KLH-9	tištěné + elektronicky
Formulář pro individuální záznamy subjektů hodnocení (Case Report Forms) (V případě, že CRF jsou vytvořeny v elektronické formě, požadujeme zaslat alespoň 1 vytištěný záznamový list)	elektronicky
Dokumentace o hodnoceném LP (IMPD) – rozsah informací dle požadavků uvedených v aktualizovaném pokynu KLH-19 (a to ke všem hodnoceným LP, tj. testovanému LP, srovnávacímu LP, placebo, k záchranné či úlevové medikaci, je-li striktně nařízena protokolem)	elektronicky (e-CTD formát)
Zjednodušená dokumentace o hodnoceném LP u známých přípravků – dle požadavků, uvedených v aktualizovaném pokynu KLH-19	elektronicky (e-CTD formát)

Požadavky na předkládanou dokumentaci (2)

[11]

Dokument	Požadavek na tištěné a elektronické dokumenty
Souhrn údajů přípravku (SPC, viz REG-74) v případě přípravků registrovaných v ČR (národní nebo centralizovanou procedurou v EU) a použitých v souladu s rozhodnutím o registraci	elektronicky
Seznam kontrolních úřadů, jimž byla žádost předložena a údaje o rozhodnutí	elektronicky
Kopie stanoviska etické komise, pokud je k dispozici	elektronicky
Pokud žadatelem není zadavatel, pověření zmocňující žadatele jednat jménem zadavatele (viz příloha č. 3)	tištěný, podepsaný + elektronicky PDF formátu
Pokud zadavatel není usazen na území EU/EEA, pověření zmocňující legal representative jednat jménem zadavatele (viz příloha č. 3)	tištěný, podepsaný + elektronicky PDF formátu
Kopie povolení použití či propuštění geneticky modifikovaných organismů (v případě, že přichází v úvahu a je k dispozici)	elektronicky
Formulář informovaného souhlasu v českém jazyce s případnými dodatky	tištěné + elektronicky
Informace pro subjekty hodnocení v českém jazyce	tištěné + elektronicky
Organizace náboru subjektů	---
Souhrn protokolu v českém jazyce – viz příloha č. 2	tištěné + elektronicky (formát word)
Přehled všech probíhajících klinických hodnocení se stejným testovaným LP	elektronicky
Peer review klinického hodnocení, je-li k dispozici	----

Etické posouzení provedené hlavním zkoušejícím nebo zkoušejícím-koordinátorem	elektronicky
Studie virové bezpečnosti	elektronicky
Příklady označení obalů v národním jazyce (fotografie obalu tak, aby byly dobře kontrolovatelné všechny strany včetně čitelných textů apod., v případě, že není orig. krabičky ještě k dispozici, zadavatel předloží návrh obalu a fotografii zašle jak nejdříve může, nejpozději před zahájením KH v ČR)	elektronicky
Príslušná povolení vydaná pro hodnocení či přípravky zvláštní povahy (jsou-li k dispozici), např. GMO, radiofarmaka	elektronicky
Certifikát TSE, přichází-li v úvahu	elektronicky
Prohlášení o SVP statutu léčivé látky biologického původu	elektronicky
Kopie povolení k výrobě podle čl. 13.1 směrnice, v němž je uveden rozsah tohoto povolení, v případě, že je hodnocený LP vyráběn v EU a není v žádném členském státě EU registrován	elektronicky
Prohlášení kvalifikované osoby dovozce ze třetích zemí o tom, že místo výroby splňuje požadavky SVP EU (připadá-li v úvahu)	elektronicky
Kopie povolení k výrobě pro dovozce ze třetích zemí podle čl. 13.1 směrnice. Pro dovozce ze třetích zemí je vyžadováno povolení k výrobě.	elektronicky

Reprezentativní analytický certifikát pro testovaný přípravek	elektronicky
Centra, kde bude KH probíhat (včetně uvedení plného jména a titulu zkoušejícího)	elektronicky
Životopis zkoušejícího – koordinátora v zúčastněném členském státě pro multicentrická KH	---
Životopis každého zkoušejícího odpovědného za provádění KH v jednotlivých centrech v členském státě (hlavní zkoušející)	---
Informace o pomocném personálu	---
Informace o kontaktní osobě podle čl. 3.4 směrnice (uvádí se v Informacích pro pacienty)	elektronicky
Poskytnutí pojištění či náhrad v případě újmy na zdraví nebo smrti v důsledku účasti v KH	---
Pojištění odpovědnosti uzavřené pro zkoušejícího a pro zadavatele	---
Kompenzace pro zkoušejícího	---
Kompenzace pro subjekty KH	---
Dohoda mezi zadavatelem a centry KH	---
Osvědčení o dohodě mezi zadavatelem a zkoušejícím, pokud není uvedeno v protokolu	---
Dohoda mezi zkoušejícími a centry KH	---

- 👁 **Vyplněný formulář „Potvrzení o povolení / ohlášení klinického hodnocení pro účely celního řízení“**
 - 👁 Platí pro KH, v nichž jsou použity LP s obsahem omamné či psychotropní látky
- 👁 **VHP procedura – „Prohlášení zadavatele o shodě předložené dokumentace“**
 - 👁 Nelze předkládat jinou verzi Protokolu, IB, FD
 - 👁 V případě nové verze, kde jsou již zapracovány připomínky z 2. etapy VHP – upozornit na tuto skutečnost v průvodním dopise + prohlášení, že dokumenty neobsahují žádné jiné změny
 - 👁 V případě předložení dalších změn - probíhá posouzení jako nové předložení žádosti

Doklad o náhradě výdajů za odborné úkony

-  Pokyn UST-29 v aktuálním znění
-  Pokyn UST-24 podmínky pro možnost prominutí náhrady výdajů v aktuálním znění
-  Pokud žádáte snížení náhrady výdajů – nutno předložit dokumenty dle požadavků UST-24
-  Pokud žádáte prominutí náhrady výdajů (pouze akademické projekty)
 - **Zdůvodnění**
 - Prohlášení, že se na KH nepodílí žádným způsobem farmaceutická firma
 - Pokud se podílí farmaceutická firma – rozsah spoluúčasti

Žádost o snížení výše náhrady výdajů za odborné úkony

-  Žadatel je dle § 5 vyhlášky č. 427/2008 Sb střední, malý nebo mikro podnik: (P)
-  **Ano** **Ne**
-  Pro posouzení prominutí části náhrad výdajů za odborné úkony, **žadatel předloží** spolu se žádostí o provedení odborného úkonu **dokumentaci uvedenou v bodech a) - g) za nejbližší poslední účetní období podle § 3 vyhlášky č. 427/2008 Sb.** Dokumenty pod body a) b) a c) se nevyžadují v případech, jestliže již byly žadatelem předloženy v témže roce k jiné předložené žádosti o odborný úkon.
 - a)** údaje o průměrném přepočteném počtu svých zaměstnanců,
 - b)** údaje o ročním obrátu žadatele,
 - c)** účetní závěrku žadatele a v případě, že žadatel je součástí konsolidovaného celku, též konsolidovanou účetní závěrku; pokud tak stanoví jiný právní předpis, musí být účetní závěrka, popřípadě konsolidovaná účetní závěrka ověřena auditorem,
 - d)** prohlášení žadatele, že není v žádném obchodním ani jiném vztahu nebo propojení s jiným subjektem, který nesplňuje kritéria stanovená pro zařazení do kategorie mikro, malého nebo středního podniku, přičemž za obchodně propojený se považuje podnik, v němž vlastní 25 % nebo více základního jmění nebo hlasovacích práv jiný podnik nebo společně několik podniků, které nenaplňují kritéria mikro, malého nebo středního podniku,
 - e)** prohlášení žadatele, že nevykonává činnost, vztahující se k požadovanému úkonu, na základě smluvního nebo jiného obdobného vztahu pro subjekt, který nenaplňuje kritéria stanovená pro zařazení do kategorie mikro, malého nebo středního podniku,
 - f)** živnostenský list, koncesní listinu, výpis z obchodního rejstříku, popř. zřizovací listinu nebo statut vydané příslušným orgánem České republiky nebo jiného členského státu, který nesmí být v době podání starší více než 3 měsíce, nebo jiný doklad o oprávnění k podnikání a
 - g)** prohlášení žadatele, že veškeré jím uváděné údaje a předložené dokumenty jsou aktuální, úplné a pravdivé. Pokyn UST-29 v aktuálním znění

Průvodní dopis a dotazník SÚKL

-  Seznam veškeré dokumentace včetně verze a data vzniku verze
-  Upozornit na **opakovanou žádost** (uvést i CTA = Resubmission)
-  Upozornit na **Integrated Protocol Design**
 -  Pokud se nebudou obě části provádět v ČR, upozorněte na tuto skutečnost a uveďte, kde byla/bude provedena část 1 a část 2
-  Upozornit na skutečnost, že se jedná zároveň o **klinickou zkoušku zdravotnického prostředku**

Zdravotnické prostředky (ZP) poskytnuté zadavatelem pro účely KH LP (glukometry, teploměry...)

-  **CE značku + Prohlášení výrobce o shodě (EU Declaration of Conformity)**
-  **Návod k použití v českém jazyce – pokud bude ZP používat SH**
-  **Budou-li používat ZP členové studijního týmu – může být návod v českém jazyce nebo v angličtině**
-  **Nemá-li ZP CE značku – jde o klinickou zkoušku ZP + klinické hodnocení LP**

Akademická KH

- 👁 Stejné požadavky jako na jiná KH
- 👁 Pomoc SÚKL při přípravě dokumentace
- 👁 Na žádost SÚKL zajistí vkládání hlášení SUSAR do EudraVigilance databáze
- 👁 V případě žádosti o prominutí náhrady výdajů – dle UST-24
- 👁 U mezinárodních KH odborných společností - ujasnit si, kdo je zadavatelem (*nelze jiný zadavatel v Protokolu a jiný na formuláři žádosti*)

Průvodní dopis

-  Průvodní dopis musí být podepsán, přičemž podpis potvrzuje, že zadavatel se ujistil o tom, že poskytnuté informace jsou úplné, přiložené dokumenty obsahují přesný výčet dostupných informací, klinické hodnocení bude prováděno v souladu s protokolem, podezření na neočekávané závažné nežádoucí účinky a informace týkající se výsledků budou hlášeny v souladu s použitelnými právními předpisy a v souladu se správnou klinickou praxí.

Název projektu (Přesný název protokolu v původním jazyce)

Číslo protokolu:

EudraCT Number:

-  Bylo KH zamítnuto některou etickou komisí v ČR či zahraničí
 -  Pokud ANO, uveďte důvod:
-  Bylo KH zamítnuto některou regulační autoritou v EU či 3.zemi
 -  Pokud ANO, uveďte důvod:
-  Bylo pro KH vydáno Scientific Advice
 -  Pokud ANO, předložte
-  Je KH součástí PIP (Paediatrics Investigational Plan)
-  Je KH předloženo v rámci VHP (Voluntary Harmonisation Procedure)
 -  Pokud ANO, doložte prohlášení o shodě předložené dokumentace
-  Jedná se o KH s 1.podáním LP člověku
-  Je v KH použit a zadavatelem dodáván zdravotnický prostředek
 -  Uveďte který (všechny)
-  Je v KH použit přípravek s obsahem omamné či psychotropní látky
 -  Pokud ANO, který
-  Je v KH použito radiofarmakum
 -  Pokud ANO, předložte vyjádření SÚJB (Státní úřad pro jadernou bezpečnost)
-  Je v KH použit přípravek obsahující GMO (geneticky modifikované organismy)
 -  Pokud ANO, doložte vyjádření MŽP ČR (Ministerstva životního prostředí ČR)
-  Byl testovaný léčivý přípravek již dříve použit v KH v ČR
 -  Pokud ANO, uveďte identifikaci studie (EudraCT number, sp. zn. SÚKL) + přiložte srovnávací tabulku dle přílohy č. 4

Požadavky na předkládaná pověření (1)

- 👁️ Žádost o povolení/ohlášení KH podává na SÚKL zadavatel nebo jím pověřená osoba (kontaktní osoba), která zároveň předkládá **pověření** pro tuto osobu
- 👁️ Originál nebo úředně ověřenou kopii originálu
- 👁️ Zadavatelem může být pouze osoba , která má bydliště nebo je usazena na území ČR nebo některého z členských států EU nebo osoba, která ustanovila oprávněného zástupce splňujícího tuto podmínku = legal representative/oprávněný zástupce
- 👁️ Za sídlo zadavatele ze třetí země nelze považovat sídlo jeho organizační složky (pobočky) v ČR či EU

Požadavky na předkládaná pověření (2)

-  Ustanovení § 33 odst. 1 správního řádu výslovně stanoví, že **v téže věci může mít účastník současně pouze jednoho zmocněnce.**
-  Pokud tedy **legal representative nebude** zároveň **kontaktní osobou** jednající se SÚKL → **v pověření zadavatele pro legal representative** musí být **uvedeno, že může delegovat veškeré nebo některé činnosti na další fyzickou nebo právnickou osobu** tak, aby v daném KH v téže věci jednal pouze jeden zmocněnec **+ pověření legal representative pro jednáním osobu (kontaktní osobu)**
-  **Originál** nebo **úředně ověřenou kopii**
-  V případě nutnosti pověřit pro jedno KH více subjektů je nutné vypsát pro každý z pověřených subjektů přesně jím prováděnou činnost.

Požadavky na předkládaná pověření (3)

-  Je-li **zmocněnec právnická osoba** → je třeba předložit **pověření pro jednající zaměstnance** právnické osoby, kteří jednají za zadavatele ve věci daného KH
-  **Pověření** lze udělit **pro určité KH nebo pro jednání za společnost ve věcech klinických hodnocení LP**, tzn. „**generální pověření zaměstnance**“ = **originál** předložit při prvním podání žádosti o povolení/ohlášení KH + u dalších žádostí přiložit **prostou kopii**
-  **Pověření zaměstnance** ani „**generální pověření zaměstnance**“ **nevyžaduje úřední ověření podpisu**
-  **Generálního pověření** - v případě změn smluvních vztahů je nutné provést také změnu plných mocí – buď v celém rozsahu nebo částečně (např. pro 1 nebo některá KH odvolat + zároveň zmocnit nový subjekt)

Požadavky na předkládaná pověření (4)

Upozornění na správní řád, který upravuje některé další náležitosti:

-  Náležitosti , pokud si zmocněný subjekt (konaktní osoba) přeje doručovat na odlišnou doručovací adresu
-  Požadavek na identifikaci účastníků správního řízení a jejich zástupců
-  Z plné moci musí být jasně patrné, jedná-li se o plnou moc udělenou fyzické nebo právnícké osobě
-  *Vzory plných mocí pro fyzické i právnické osoby včetně pověření pro zaměstnance – viz příloha č. 3*

Praktické rady:

-  Je-li IB při použití registrovaného LP nahrazena SPC + LP použit mimo rozsah SPC → předložit souhrn relevantních neklinických a klinických údajů k danému použití LP v KH
-  Hodnocený LP určen v Protokolu pouze účinnou látkou → předložit 1 SPC zvolené zadavatelem
-  Předložená dokumentace by rovněž měla obsahovat stručný a ucelený souhrn, který kriticky analyzuje neklinické a klinické údaje v souvislosti s možnými riziky a přínosy navrhovaného hodnocení (*event. křížový odkaz*)

Praktické rady na závěr:

-  **Nepředkládejte zbytečně již jednou předloženou dokumentaci**
-  **Při předložení dokumentace, kterou SÚKL posuzoval dříve – přiložte seznam změn**
-  **Nepředkládejte vědomě nekompletní dokumentaci**
-  **Uvádějte přesné kontaktní údaje**
 -  telefon na kontaktní osobu, nikoli ústřednu firmy
 -  e-mailovou adresu...

- 🌀 **Formulář CTA – v angličtině, název KH + č.j.**
- 🌀 **Nové požadavky na předkládanou dokumentaci**
 - 🌀 Vše v elektronické verzi + průvodní dopis, protokol, IB, IP/IS + plné moci – písemně
 - 🌀 Nově dotazník SÚKL
 - 🌀 Nově obaly hodnocených LP
- 🌀 **Náležitosti průvodního dopisu**
- 🌀 **Plné moci – vzory v příloze**
- 🌀 **Příloha č. 4 „Požadavky na předkládání farmaceutických údajů pro hodnocené přípravky, které již byly dříve posouzeny SÚKL.**

Děkujeme za pozornost