



Repete ke klinickým hodnocením léčiv a farmakovigilance v KH

MUDr. Alice Němcová – ředitelka Odboru klinického hodnocení léčivých přípravků

MUDr. Eva Hrušková Reinová – vedoucí Oddělení klinického hodnocení léčiv

09.06.2025

Program

- 👁 Obecná část
- 👁 Part I dokumentace
- 👁 Part II –dokumentace
- 👁 Farmakovigilance v KH

Obecné informace

👁 CTIS

- Opakovaně projde SM bez validace
- Nevidíme některé Vámi vložené dokumenty
- Termíny – nastaveny CTIS – neovlivníme
- Zkrácení termínů – lze pouze u národních KH či SM k PART II

👁 Seznamy předložené dokumentace (včetně verze a data) / aktualizované po doplnění dem RFI

👁 Vysvětlení / upřesnění RFI – je možné; v případě EK oslovit přímo konkrétní EK (eticka.komise@sukl.gov.cz nebo konkrétní email u MEK)

Iniciální podání KH

- ☞ Pokud nemáte 100% jistotu ohledně požadované platby, prosím vyčkejte na validační RFI – ČR může být RMS, i když není iniciálně „proposed“
- ☞ Platba – je nutné vždy uvádět variabilní symbol (VS) a také platbu pod tímto VS uhradit nejpozději do vydání FAR – jinak dáváme condition
- ☞ Průvodní dopis – doporučujeme se držet templatu, který vydala HMA – k nalezení na stránkách CTCG v záložce „Key documents list“
<https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/clinical-trials-coordination-group.html>
- ☞ Konzultace ani telekonference v průběhu posuzování CTA nejsou možné
- ☞ **Nelze prodloužit lhůtu na odpověď zadavatele na RFI nad 12 dní**

Platnost povolení = Decision

- ☉ Dle CTR musí zadavatel nikoli zahájit, ale **zařadit 1.pacienta do 2let od vydání povolení** (Rozhodnutí = Decision).
- ☉ Pokud nezařadí SH v daném MS do 2 let - požádat formou SM o prodloužení povolení (*dostatečně včas, aby prodloužení bylo vydáno v termínu*).
- ☉ Prodloužení se vydává opět na dobu dalších 2 let.

Článek 8

9. *Pokud do dvou let ode dne oznámení povolení není žádný subjekt hodnocení zařazen do klinického hodnocení v dotčeném členském státě, povolení v tomto dotčeném členském státě přestane platit, ledaže je v souladu s postupem stanoveným v kapitole III na žádost zadavatele schváleno jeho prodloužení.*

Prodloužení povolení KH

- 👁 O prodloužení povolení lze žádat v rámci samostatného SM k Part II – doporučujeme u mezinárodních KH z důvodu možnosti zrychlit posouzení Part II
- 👁 O prodloužení povolení lze žádat v rámci samostatného SM k Part I a/nebo Part II, kde je přidána i nová dokumentace – nutné počítat s delší dobou posouzení
- 👁 Informace o prodloužení povolení bude dána do Rozhodnutí k SM – nutné si od SÚKL vyžádat mailem

Podstatné dodatky k Part I

- 👁 Platba je vyžadována za každý podstatně změněný dokument (Protokol, IB, IMPD) – lze dát dopředu, neboť zadavatel ví, kolik podstatně změněných dokumentů předkládá a zda je či není ČR RMS (kód K-021 nebo K-022)
- 👁 Nutné v průvodním dopise uvést, který předkládaný dokument je změněn podstatně a který nepodstatně
- 👁 Všechny změněné dokumenty ve verzi tracking changes
- 👁 Pokud není zachována posloupnost číslování verzí dokumentů, nutno vysvětlit v průvodním dopise
- 👁 I k SM SÚKL vydává Rozhodnutí, ale v CTIS není pro zadavatele vidět, zašleme na vyžádání mailem

Datum nabytí účinnosti rozhodnutí SM

- 👁 Pro SM platí, že pokud se zadavatel nevzdá práva na odvolání, SM nabyde účinnosti 15 dnů po vložení/zveřejnění v CTIS.

- 👁 Pokud má zájem zadavatel uplatňovat SM ihned, musí zaslat informaci o vzdání se odvolání:
 - ✓ Jako NSM, pak je to ihned schváleno CTIS
Nebo
 - ✓ DS na SÚKL – kdy v DS je datum doručení na SÚKL
Nebo
 - ✓ E-mailem na ctis-dpo@sukl.gov.cz – ale zároveň musí požádat o potvrzení přijetí emailu nebo u emailu nastavit automatické potvrzení o doručení

Datum nabytí účinnosti rozhodnutí SM – možnost pro okamžité použití

- ☞ Pokud do cover letter uvedete následující větu k předběžné vykonatelnosti rozhodnutí, bude moci být použit SM ihned po vydání rozhodnutí.
- ☞ K tomu bude upraveno i znění v rozhodnutí, které bude obsahovat separátní výrok o předběžné vykonatelnosti.
- ☞ Dle § 85 odst. 2 písm. c) správního řádu žádám, aby byl vyloučen odkladný účinek odvolání a rozhodnutí bylo předběžně vykonatelné.
- ☞ *Pursuant to Section 85(2)(c) of the Administrative Procedure Code, I request that the suspensive effect of the appeal be excluded and that the decision be provisionally enforceable.*

Změna zadavatele

- 👁 V souladu s guide CTCG [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/00- About HMA/03-Working Groups/CTCG/2025-02-CTCG-Sponsor-guide-for-sponsor-change-v1.0.pdf](https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/00-About_HMA/03-Working_Groups/CTCG/2025-02-CTCG-Sponsor-guide-for-sponsor-change-v1.0.pdf)
- 👁 První SM umožní jen převod práv v CTIS – nutné dát průvodní dopis, ve kterém je uvedeno o jakou změnu zadavatele se jedná (prodej, fúze atd.) – za tento dodatek SÚKL platbu nevyžaduje
- 👁 Druhý SM – update zadavatele v dokumentaci – pokud se ve všech dokumentech mění jen zadavatel, lze dát jednu platbu. Pokud se mění i obsah dokumentace, platba za každý podstatně změněný dokument
- 👁 Žádné plné moci již SÚKL nechce

Konzultace

Národní konzultace

- Nutné vyplnit formulář REG-94
- Žádat na posta@sukl.gov.cz nebo do datové schránky SÚKL
- Komunikovat bude koordinátor

<https://sukl.gov.cz/konzultace/konzultace-poskytovane-sekci-registraci-scientific-advice/>

Konzultace

👁 Mezinárodní konzultace

1. **SNSA** = Simultaneous National Scientific Advice

- žádost lze podat prostřednictvím e-mailu snsa@fagg-afmps.be
<https://sukl.gov.cz/klinicke-hodnoceni-leciv/doplnujici-informace-cs/prechodne-obdobi-po-ukoncení-pilotní-faze-2-pro-simultanních-narodních-konzultaci-snsa-v-roce-2025/>

2. **Pre-CTA advice**

- pouze pro regulační otázky
- Guidance for applicants: Pre-CTA advice pilot https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/document/download/741d2c8d-3a99-48e1-ab51-2bec3ecf3277_en?filename=Guidance%20for%20applicants%20pre-CTA%20advice%20pilot.pdf

Komunikace se SÚKL OKH

👁 Všechny dotazy ke KH na mail ctis-dpo@sukl.gov.cz

Nevolat jednotlivým posuzovatelům

👁 Dotazy k Safety přednostně též na ctis-dpo@sukl.gov.cz

👁 Dotazy k Part II a Etickým komisím na eticke.komise@sukl.gov.cz

👁 Dotazy k Serious Breaches na GCP-SB@sukl.gov.cz

Užitečné odkazy

👁 SÚKL web klinické hodnocení

<https://sukl.gov.cz/prumysl/leciva/klinicke-hodnoceni-leciv/>

👁 Stránky Evropské komise

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en

👁 HMA-CTCG

<https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/clinical-trials-coordination-group.html>

KH -IVD

- COMBINE pilotní projekt –společné posouzení žádosti o povolení KH + zkoušky funkční způsobilosti IVD – ČR jako pozorovatel /MUDr. J. Rozprávková)
- ČR se nemůže zapojit - Různá legislativa (CTR + ZoL / IVDR+ZoZPaIVD)
- Rozdílné systémy etických komisí

IMP

- ✓ Pro farmaceutickou dokumentaci a žádost - stačí definovat přípravky léčivou látkou nebo ATC skupinou. V průběhu klinického hodnocení můžete používat jakýkoliv přípravek dostupný na trhu. Pro farmaceutickou dokumentaci předložíte jedno reprezentativní SmPC (souhrn údajů o přípravku) místo dokumentace. Pokud nebudete přípravky nijak modifikovat (např. zaslepovat), tak ani není nutné řešit značení.
- ✓ Pro hlášení SUSAR – pokud jde o čistě nekomerční studii, na které se nebude podílet žádný komerční subjekt, pak můžete požádat SÚKL o vkládání nahlášených SUSAR do EudraVigilance databáze. Pro určení závažnosti a očekávatelnosti si zvolíte pro každou léčivou látku či ATC skupinu jedno reprezentativní SmPC, dle kterého budete dané situace posuzovat.



PART II

ICF

- 👁 Jakákoli aktualizace ICF – SM – musí být schválena EK
- 👁 Před schválením aktualizované verze ICF – lze pouze pokud se jedná o bezpečnostní nové informace, které by měl, SH obdržet co nejdříve – je nutné zaznamenat v dokumentaci KH + následně aktualizované ICF předložit jako SM ke schválení EK
- 👁 Nelze NSM – schválil by CTIS – při inspekci hodnoceno jako nedostatek!
- 👁 Je-li PART II ukončena a vydáno AR – nelze již dát možnost RFI a vložení aktualizovaného ICF
- 👁 „Fejková připomínka“- vkládáme, je-li to možné, v případě RFI k protokolu či IB, kdy by změny v PART I mohly vyžadovat aktualizaci ICF

ICF

- ☞ Pokud zadavatel předloží ICF addendum v rámci notifikace jako Urgent safety measure v Part I, může být toto ICF addendum subjektem hodnocení podepsáno ihned, tedy ještě před schválením addenda ICF etickou komisí, v případě, že se jedná o bezpečnostní informace, které je třeba předat SH co nejdříve?

- ☞ Ano, ale následně musí být předloženo jako SM v PART II ke schválení
 - Platba ANO
 - V cover letter by mělo být uvedeno, že se jedná o addendum ICF předložené v rámci notifikace jako Urgent safety measure v Part I, které obdrželi subjekty hodnocení (dále jen SH) k podpisu, neboť se jednalo o urgentní bezpečnostní informace
 - Vše zaznamenat v dokumentaci KH!

eICF

👁 Elektronické verze ICF jsou možné

👁 Jak je to s podpisem

- Přípustný elektronický podpis je: **kvalifikovaný podpis** (ale jen málo lidí má) nebo **uznávaný, zaručený elektronický podpis** a **dynamický biometrický podpis** (otisk prstu, obličeje, ID identity).
- Nepovolujeme při zařazení pacienta do KH – vždy musí proběhnout na centru v přítomnosti lékaře,
- Aktualizované verze ICF – lze elektronicky podepsat na dálku – ICF zaslán elektronicky + vše zaznamenáno ve zdrojové dokumentaci (video či telefonický rozhovor se SH o změnách) + podepsán SH a následně lékařem

👁 Pokud SH není schopen zajistit jeden z výše uvedených elektronických podpisů – je nutné podepsat fyzicky na centru

Podpisy dokumentů

👁 CV, Dol, formulář č.5...

- Přípustný elektronický podpis: **kvalifikovaný podpis** (ale jen málo lidí má) nebo **uznávaný, zaručený elektronický podpis** a **dynamický biometrický podpis** (otisk prstu, obličeje, ID identita).
- Nepřípustný elektronický podpis: DocuSign nebo vytvořený zadavatelem, který neodpovídá výše uvedeným typům podpisu

👁 CV, Dol, Site suitability...musí být podepsány, podpisem dotyčná osoba stvrzuje pravdivost uvedených údajů

Pacientské materiály

- 👁 Aktualizaci patientských materiálů lze podávat jako nepodstatný dodatek (NSM)
- 👁 Dle CTR by měly být předkládány v Part II (reklamní materiály ...)

PŘÍLOHA I - DOKUMENTACE K ŽÁDOSTI PRO PŮVODNÍ ŽÁDOST

60. 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.

Pacientské materiály

👁 D4 materiály v Part I

- V č.j. – uvedeny v rozhodnutí
- V angl. – do rozhodnutí se neuvádí

👁 Aktualizace škál a dotazníků – součást posouzení Part I, pokud jde o součást sledovaných a vyhodnocovaných parametrů – uvedeny v rozhodnutí pro Part II

Trial site = studijní centrum

- 1. Centrum se přestěhuje spolu se vším vybavením a personálem a vše kromě adresy zůstává stejné** (ve formuláři Site Suitability by došlo pouze ke změně adresy, všechno ostatní by zůstalo beze změn)

Není vše stejné, musíte mít nové rozhodnutí krajského úřadu, že I na té druhé adrese se jedná o zdravotnické zařízení a rozsah povolení činnosti. Předkládá se jako SM.

- 1. Centrum se přestěhuje, ale dojde ke změně ve vybavení nebo personálním zajištění studie** (ve formuláři Site Suitability budou změny v některém z oddílů a – e)

Opět I zde je třeba nové povolení krajského úřadu, že se jedná o zdravotnické zařízení a rozsah povolení poskytování zdravotních služeb. Předkládáte jako SM.

Trial site = studijní centrum

Pokud bude centrum přesunuto na novou adresu, do nových prostor či dojde ke změně názvu, KH je běžící a zadavatel je o těchto situacích informován až následně:

Situace by měla vyřešena, co nejdříve, k **nahlášené odchylce mít vypracované CAPA (Nápravná a preventivní opatření), vyhodnocení rizik, Note to File s popisem a vysvětlením celé situace. To vše jak v centru v dokumentaci ke KH, tak u zadavatele v eTMF.**

IMP s GMO a povolení MŽP

👁 § 56 Zákon o léčivech

(5) Mají-li být v klinickém hodnocení humánních léčivých přípravků použity přípravky obsahující lidské embryonální kmenové buňky, předloží zadavatel spolu s dokumentací k žádosti o povolení klinického hodnocení povolení k nakládání s lidskými embryonálními kmenovými buňkami vydané Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy podle jiného právního předpisu¹⁰²).

👁 Povolení MŽP – zadavatel nemá při předložení dokumentace → uvede v cover letter, že na MŽP podal žádost → v RFI bude vyzván k dodání povolení (v PART II – u center)

👁 Je třeba dodat před vydání rozhodnutí = Decision

PI – Principal Investigator

- 👁 CV – podepsané (rukou nebo elektronicky) + DoI – *podpisem zkoušející potvrzuje pravdivost údajů*
- 👁 **Změna PI – SM**
- 👁 **Změna jména zkoušejícího** (svatba/rozvod) - oznámit při následujícím SM - cover letter a/nebo aktualizované CV
- 👁 **Změna zkoušejícího (PI)** – v naléhavých situacích (úmrtí / ukončení pracovního poměru) :
 - Činnost PI zastoupí sub-I,
 - Předložení SM pro PART II s návrhem nového PI / nelze-li (např. běží SM k PART I) – info EK (e-mailem) a následně předložení SM

PI – Principal Investigator

- 👁 1 centrum – nelze 2 PI
- 👁 1 zkoušející může mít 2 centra – např. FN a soukromou ambulanci nebo 2 soukromé ambulance. Nicméně pacienti jsou jen v 1 centru, tzn. někteří pacienti jsou ve FN či 1. ambulanci a jiní pacienti jsou v ambulanci či 2. ambulanci, kde podstoupí celý průběh KH! Není přijatelné, aby např. začali pacienti s účastí ve FN a pak byli převedeni do soukromé ambulance!

Pojištění

- ☞ Předkládá se **pojistný certifikát, pojistná smlouva a pojistné podmínky** - povinně.
- ☞ Počty zařazovaných SH – není nutné uvádět na pojistném certifikátu
- ☞ Pokud je počet SH uveden a dojde k navýšení účastníků – navýšení SH – aktualizaci certifikátu předložit jako non-SM

Etická komise – přidělení KH a dohled

- 👁 EK si zadavatel nevybírání, jemu přidělena SÚKL
- 👁 EK, která posoudila iniciální žádost o povolení KH, má po celou dobu průběhu KH nad tímto dohled a posuzuje předložené SM i NSM.
- 👁 Výjimka byla u překlápěných monocentrických KH z režimu CTD do režimu CTR - schválených lokální EK - po překlopení přidělena jedna z 12 EK (11MEK+ EK-SÚKL)

Zpráva o průběhu KH = Annual Progress Report

- 👁 Za průběh KH je zodpovědný zadavatel - povinnost předkládat roční zprávu o průběhu KH v ČR má dle platné legislativy zkoušející za své centrum
- 👁 Roční zpráva o průběhu klinického hodnocení v ČR
 - Za období 1 roku trvání/průběhu KH, tzn. za 12 měsíců od zahájení KH v ČR
 - Pediatrická KH a KH s ATMP - za 6 měsíců
 - Není-li uvedeno v rozhodnutí jinak
- 👁 KH nebylo zahájeno - není co hlásit
- 👁 Pro potvrzení, že zadavatel zná povinnost podat Annual Progress Report, ale není co hlásit – lze zaslat pouze zprávu emailem „Klinické hodnocení EU CT number... povolené dne... ještě nebylo zahájeno, proto APR nepředkládáme“ – eticka.komise@sukl.gov.cz nebo vložit jako NSM do CTIS



BEZPEČNOSTNÍ HLÁŠENÍ V KLINICKÝCH HODNOCENÍCH LÉČIV

Bezpečnostní hlášení v KH

Informace na webu SÚKL i v Aj

<https://sukl.gov.cz/klinicke-hodnoceni-leciv/nar-eu-536-2014/bezpecnostni-hlaseni-v-kh/>

Pro **KH schválení a vedená podle Nařízení** (Clinical Trial Regulation 536/2014) již probíhá bezpečnostní hlášení v souladu s Nařízením. Již neplatí pokyn KLH-21.

Připravuje se **pokyn KLH-23**

KH schválena podle EU CTR 536/2014

SUSAR

- Hlásí se přímo do Eudravigilance databáze – zde není změna, hlásí se od r. 2017
- Pokud si zadavatel požádá (v průvodním dopise při iniciálním podání KH), pak lze, aby za úhradu hlásil za zadavatele SUSARy SÚKL
- V souladu s Nařízením (Annex I, sekce D, číslo. 20, písmeno c) má být i v protokolu uvedeno, že SUSARy budou hlášeny do Eudravigilance databáze

Úmrtí, jež je SAE

- Není již povinnost hlásit úmrtí, jež je SAE, do 7 dnů přímo na SÚKL ani etické komisi
- Psát do roční zprávy o průběhu (Annual Progress Report)

KH schválena podle EU CTR 536/2014

Line-listing

- Dle CTR není nijak specifikováno, zda mají být line-listing zasílané etické komisi
- V GCP (ICH E6 R3 section 3.13.2 písmeno d.) je uvedeno: *„The reporting of SUSARs to investigator(s)/institutions(s) and to the IRB(s)/IEC(s) should be undertaken in a manner that reflects the urgency of action required and should take into consideration the evolving knowledge of the safety profile of the product and should be performed in accordance with applicable regulatory requirements. In some regions, periodic reporting of line listings with an overall safety assessment may be appropriate.“*
- Z tohoto vyplývá, že zadavatel musí o SUSARs etické komise informovat, neboť tyto nemají přístup do Eudravigilance databáze. Nicméně je čistě na zadavateli, jakou formu zvolí. Z našeho pohledu je pak nejjednodušší pokračovat v již zavedeném systému zasílání line-listing.
- Formulace v QnA bod 352. *„Additional direct submissions from sponsors to ethics committees are not foreseen in Clinical Trials Regulation (EU) 536/2014.“* je jen doporučení, nejedná se o právní předpis
- **SÚKL neposuzuje, neposílat**

KH schválena podle EU CTR 536/2014

Společné posuzování bezpečnosti státy EU/EEA

Dle CTR Article 44 jsou státy EU/EEA povinné společně posuzovat bezpečnost v KH
→ **SaMS** = referenční stát pro posouzení bezpečnosti pro danou aktivní substanci (AS)

→ spolupráce saMS a RMS

→ možnost vznést připomínky k ASR i SUSAR

- K ASR přes CTIS v rámci posouzení ASR
- K SUSAR mailem
- V CTIS dále RMS může dát žádost o Corrective measure ke studii via tzv. Ad-hoc assessment

KH schválena podle EU CTR 536/2014

Annual Safety Report (ASR) = DSUR

- Vkládá se přímo do CTIS spolu s průvodním dopisem
- K jednomu podání ASR do CTIS lze přiřadit jen 10 studií z CTIS → pokud se týká více studií, je třeba více podání
- Pokud zadavatel nedopatřením podá ASR vícekrát, prosíme zaslat tuto informaci mailem na všechny dotčené státy
- Po dokončení posouzení by zadavateli měla přijít notifikace, že posouzení bylo ukončeno

Lhůty na posouzení ASR

ASR workflow

Step	Who ...	... does what ...	... until when?
1	Sponsor	ASR submission	0
2	MSC	Express willingness/unwillingness in accordance with the saMS tracker if necessary; appoint saMS if necessary	Day 7 (within one week)
3	saMS	Circulate DAR	Day 28 (within four weeks)
4	MSC	Review DAR	Day 35 (within one week)
5	saMS	Finalise assessment (circulate FAR) or send RFI if necessary	Day 42 (within one week)
6	Sponsor	Response to RFI	Day 56 (within two weeks)
7	saMS	Assess RFI response	Day 70 (within two weeks)
8	MSC	Review RFI response	Day 77 (within one week)
9	saMS	Finalise assessment (circulate FAR) or send another RFI if necessary (and go back to step 6)	Day 84 (within one week)

Aktuální situace při společném posuzování ASR

saMS selection – vybírá se již při schválení první studie s novou AS po mailu → výběr saMS v CTIS jen formalita, **ALE** - pokud není skutečný saMS součást tasku, kompletuje za něj v CTIS tasky tzv „CTIS saMS“

Task „Finalize ASR“ – tento task má dlouhodobé problémy a ne vždy funguje – řešeno s EMA – pokud saMS task splní, měla by zadavateli přijít notifikace, že posuzování ASR je ukončeno. Notifikace ale nechodí. V takovém případě piště na ctis-dpo@sukl.gov.cz

FAR ASR – již zadavateli nechodí – to, že dříve chodil byla chyba CTIS – již EMA opravila

DOTAZY



Závěr

- 👁 23. 6. 2025 - seminář k ICH E6 R3 – hybridní formou
- 👁 24. 6. 2025 - seminář k ICH E6 R3 – opakování

DĚKUJEME ZA POZORNOST

- 👁 Zpětná vazba –dotazník spokojenosti



Dotazník spokojenosti:



Máte zkušenosti se SÚKL?

Podělte se o ně s námi!

SÚKL se jako každá organizace snaží zlepšovat a rozvíjet poskytované služby.

Budeme proto rádi, když nám dáte zpětnou vazbu vyplněním následujícího dotazníku.

[DOTAZNÍK SPOKOJENOSTI](#)

Předem děkujeme za spolupráci a za čas věnovaný odpovědím.



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10

Tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.gov.cz

sukl.gov.cz

Už máte naši aplikaci eRecept?

Aplikace navíc nabízí i benefity pro pacienty, např. možnost přístupu ke všem údajům o své elektronické preskripci, včetně lékového záznamu a nastavení souhlasů k němu.

Upozorňujeme, že při aktivaci aplikace budete vyzváni k ověření vaší identity prostřednictvím identity občana.

Aplikace ke stažení:

