

KAPITOLA II

POVOLOVACÍ POSTUP PRO KLINICKÉ HODNOCENÍ

MUDr. Lucie Kraváčková
MUDr. Alice Němcová

Článek 4 – Předchozí povolení

Klinická hodnocení humánních léčivých přípravků

 Podléhají **povolení**

 Vztahuje se na ně **vědecký** a **etický přezkum** - části I hodnotící zprávy (čl.6) a části II hodnotící zprávy (čl.7)

 **Dodržování lhůt** dle nařízení při přezkumu **EK zajistí ČS**

Nařízení KH - dokumentace

- ☐ Part I – společné všemi ČS
 - ☐ ČS-zpravodaj (rMS) – hodnotící zprávy (HZ)
 - ☐ Protokol, Investigator's Brochure, farmaceutická dokumentace, CTA
- ☐ Part II – národní, samostatně bez spolupráce
 - ☐ Informace pro pacienta / Informovaný souhlas
 - ☐ Odměňování, kompenzace – zkoušejícím a SH (subjektům hodnocení)
 - ☐ Nábor SH
 - ☐ Ochrana osobních údajů
 - ☐ Zkoušející
 - ☐ Místa klinického hodnocení / centra
 - ☐ Odškodnění
 - ☐ Souhlas s platnými pravidly pro shromažďování, skladování a budoucí použití biologických vzorků SH

Článek 5 - Předložení žádosti

Zadavatel

- předloží žádost prostřednictvím **portálu EU**
- navrhne ČS-zpravodaj (rMS) - stát vedoucí proceduru společného posouzení

 Nepřeje-li si být navržený členský stát ČS-zpravodajem a jiný ČS jím chce být oznámí to ostatním dotčeným ČS do 3 dnů

 **1 ČS v KH = ČS-zpravodaj**

 **Více ČS v KH - nastane volba ČS-zpravodaje**

Článek 5 – Volba ČS-zpravodaje

- 👁 Zadavatel navrhne ČS-zpravodaj (rMS)
- 👁 Do 3 dnů – zohlednění přání jednotlivých ČS, nedojde-li k dohodě a dle vypracovaného algoritmu CTAG nebude určen rMS, pak vždy platí , že rMS musí být ***členský stát určený zadavatelem***
- 👁 **ČS-zpravodaj** musí toto rozhodnutí oznámit prostřednictvím portálu EU do 6 dnů zadavateli
- 👁 Při **použití LP „off-label“** a označení KH jako **nízkointervenční** - ČS-zpravodajem bude ČS navržený zadavatelem + ČS, kde je použití IMP založeno na vědeckých poznatcích

CTAG = Clinical Trials Coordination and Advisory Group

- 👁 Koordinační a poradní skupina pro KH (zástupci ČS z národních kontaktních míst)
- 👁 Zajistit výměnu informací
- 👁 Pomoci EC při poskytování podpory
- 👁 Vypracovat doporučení týkající se kritérií pro výběr ČS-zpravodaje (rMS)
- 👁 Předsedá zástupce EC - setkání v pravidelných intervalech

Článek 5 - Ověření žádosti - validace

☞ ČS-zpravodaj ověří do 10 dnů a zohlední připomínky ostatních ČS, tj., zda žádost:

- spadá do působnosti nařízení
- zda je dokumentace v souladu s přílohou č. I

☞ ČS pošlou připomínky → ČS-zpravodaji do 7 dní

☞ V případě , že nepošle ČS-zpravodaj připomínky zadavateli **do 10 dní** → považuje se žádost za úplnou

Ověření žádosti - validace

- 👁 ČS-zpravodaj může prodloužit lhůtu až o 15 dní
- 👁 Zadavatel na připomínky musí odpovědět do 10 dní
- 👁 Po obdržení odpovědi na připomínky ČS-zpravodaj do 5 dní oznámí zadavateli prostřednictvím portálu, zda je žádost již v souladu či ne
- 👁 **ČS-zpravodaj** - nic neoznámí zadavateli, považuje se žádost za přijatou a spadající do oblasti tohoto nařízení
- 👁 Pokud se **zadavatel** nevyjádří k připomínkám, považuje se žádost za vzatou zpět

Článek 6 - Hodnotící zpráva – aspekty, na které se vztahuje část I

 KH nízkointervenční či ne

 Soulad s kapitolou V = dokumentace žádosti:

- Přínosy pro léčbu a veřejné zdraví, tj. vlastnosti IMP, opodstatnění KH, spolehlivost a robustnost údajů
- Rizika a obtíže pro subjekt hodnocení – vlastnosti LP, rozsah intervence, bezpečnostní opatření...

 Soulad s požadavky na výrobu a dovoz hodnocených + pomocných LP (kap.IX)

 Soulad s požadavky na označení na obalu LP (kap.10)

 Úplnost a přiměřenost IB

Hodnotící zpráva

- ☉ Vypracování hodnotící zprávy – **ČS-zpravodaj** vypracuje **draft HZ** – poskytne ostatním ČS
- ☉ **Konečná hodnotící zpráva** – po zohlednění připomínek a odpovědi na ně či doplnění dokumentace na vyžádání
- ☉ **ČS-zpravodaj** - předloží **konečnou HZ pro část I** prostřednictvím portálu EU **zadavateli** a **ostatním dotčeným ČS** do 45 dní ode dne ověření žádosti

Závěr hodnotící zprávy k části I

provádění KH je s ohledem na požadavky nařízení

 **Přijatelné**

 **Přijatelné při splnění zvláštních podmínek**

 **Nepřijatelné**

Timetable průběhu odborného posouzení - 3 fáze

- 🕒 Fáze úvodního posouzení ČS-zpravodaje **do 26 dnů** ode dne ověření žádosti

- 🕒 Fáze koordinovaného přezkumu provedeného **do 12 dnů** od skončení fáze úvodního posouzení

- 🕒 Fáze konsolidace, kterou provádí ČS - zpravodaj, a to **do 7 dní** od skončení koordinovaného přezkumu

Timetable v případě připomínek zadavateli

 **ČS-zpravodaj může prodloužit lhůtu nejvíce o 31 dní**

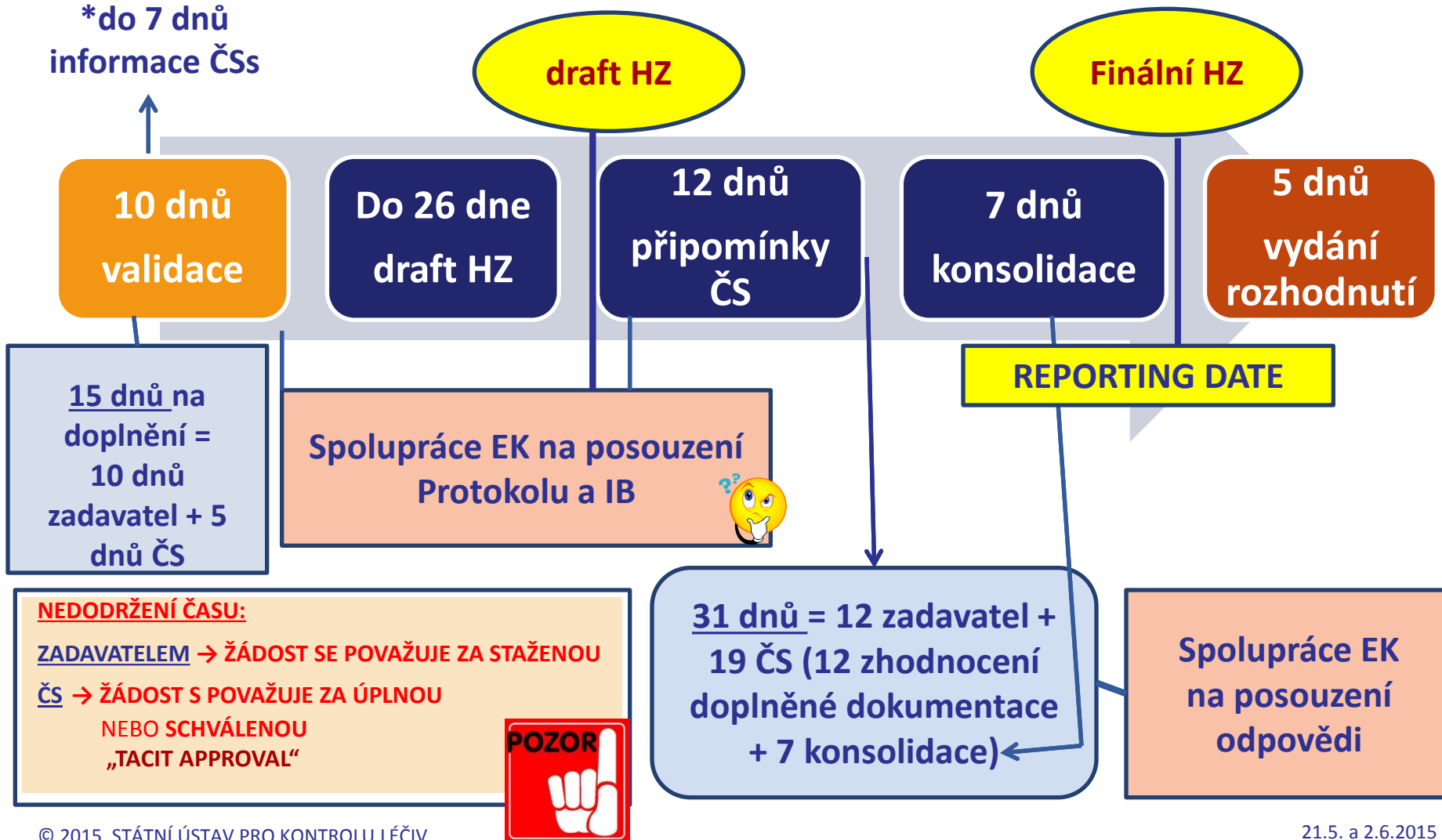
- **12 dní** na odpověď zadavatele
- **12 dní** na koordinovaný přezkum odpovědi ČS
- **7 dní** na finální konsolidaci ČS-zpravodajem

 **Konečné oznámení závěru zadavateli do 5 dnů –**

od konsolidace finální zprávy ať bez podmínky nebo s podmínkou

*do 3. (6.)dne
ČS zpravodaj
*do 7 dnů
informace ČSs

Celkem 60 dnů - lze prodloužit o 50 dnů pro LPMT



Další informace včetně možnosti prodloužení

 **+ 50 dnů pro LPMT** vymezené v bodě 1 přílohy k nařízení č. 726/2004

 **Pouze ČS - zpravodaj**

- Komunikuje se zadavatelem pro posouzení části I dokumentace
- Může si vyžádat další informace
- Může lhůtu 45 dní prodloužit. maxim. o 31 dní

 **Zadavatel musí zohlednit připomínky do 12 dní, ne déle**

 **Nezohlední-li zadavatel připomínky, žádost se považuje za vzatou zpět**

Článek 8 - Rozhodnutí týkající se KH

- 👁️ Oznámení prostřednictvím portálu
- 👁️ **ČS - oznámí rozhodnutí buď do 5 dní ode dne podání finální HZ k části I (pokud již byla posouzena část II) nebo posledního dne posouzení části II žádosti + vydání finální HZ k této části (čl.7) (pokud již byla posouzena část I), a to zadavateli a ostatním dotčeným ČS**
- 👁️ **Závěr ČS-zpravodaje je závěrem i ostatních ČS**

Nesouhlas ČS s rozhodnutím ČS-zpravodaje

 ČS může nesouhlasit pouze když:

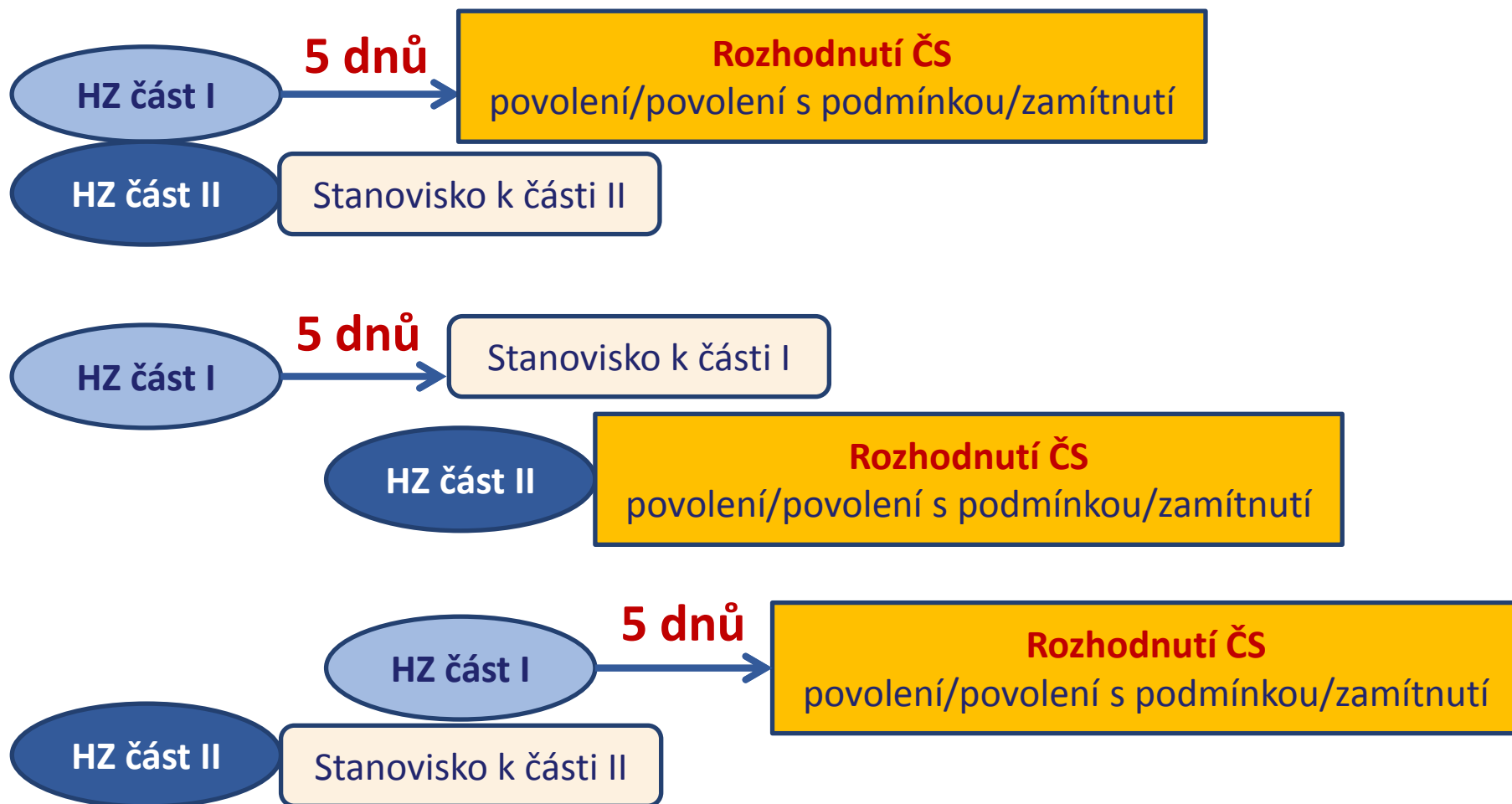
- Se domnívá, že by SH byla v rámci KH poskytnuta horší péče než v běžné praxi
- Při porušení vnitrostátních předpisů
- Má připomínky týkající se bezpečnosti subjektu hodnocení či validity a robustnosti získaných dat

ČS sdělí svůj nesouhlas prostřednictvím portálu EU Komisi, všem ČS a zadavateli

Povolení

- ☞ Pokud je **KH**, na které se vztahuje část I HZ **přijatelné** nebo **přijatelné s podmínkou** zahrne dotčený ČS do svého rozhodnutí i část II HZ.
- ☞ **ČS - oznámí rozhodnutí buď do 5 dní ode dne podání finální HZ k části I (pokud již byla posouzena část II) nebo posledního dne posouzení části II žádosti + vydání finální HZ k této části (čl.7) (pokud již byla posouzena část I), a to zadavateli a ostatním dotčeným ČS – dle toho, která situace nastane později**

POVOLENÍ KH členským státem



Odmítnutí povolení ČS

- 1) ČS nesouhlasí se závěry ČS-zpravodaje, pokud jde o část I
 - 2) Shledá, že **nebyly dodrženy aspekty, na které se vztahuje část II HZ**
 - 3) Etická komise vydala **negativní stanovisko**
-  Pro výše uvedené případy stanoví postup pro odvolací řízení
-  Pokud ČS-zpravodaj rozhodne, že KH není přijatelné, je tento **závěr považován za závěr všech dotčených ČS**

Platnost povolení

- ☞ Pokud **není zadavateli oznámeno rozhodnutí** do dané lhůty, **považuje se za den oznámení poslední den** - tj. do 5 dnů ode dne podání HZ pro část I nebo posledního dne posouzení části II uved. v čl. 7...; povolení je omezeno eventuálně na podmínky
- ☞ Pokud **do 2 let** ode dne oznámení povolení **není zařazen žádný subjekt**, povolení v daném dotčeném státě přestane platit

Článek 12 - Zpětvzetí

- 👁 Zpětvzetí- zadavatel může **kdykoliv**, ale nejpozději do dne vydání finální HZ
- 👁 Týká se všech dotčených států
- 👁 Zadavatel sdělí důvody prostřednictvím portálu

Článek 13 - Opakované předložení

- 👁 Po zamítnutí nebo zpětvzetí žádosti je možné žádost znovu předložit → vždy **jako novou žádost**
- 👁 *Upraveno EU číslo, aby bylo rozpoznatelné, že se jedná o stejné KH (?)*

Článek 14 - Následné doplnění dalšího ČS

- 👁 Zadavatel předloží žádost zařadit další ČS
až po oznámení rozhodnutí o počátečním povolení
- 👁 ČS-zpravodaj – zůstává **stejný**
- 👁 **Do 52 dní** od předložení žádosti **oznámí ČS zadavateli** ,
zda je KH povoleno či ne
- 👁 Závěr ČS-zpravodaj je závěrem pro další ČS
- 👁 ČS může nesouhlasit pouze za podmínek viz snímek 16
- 👁 **Nesouhlas musí sdělit portálem EC, všem ČS, zadavateli**

Doplnění dalšího MS

- 👁 **Další ČS** může předložit **připomínky** mezi dnem předložení žádosti a 5 dní před ukončením lhůty 52 dní
- 👁 **Pouze ČS-zpravodaj** může **požadovat další připomínky** ode dne předložení žádosti do dne 52
- 👁 Lhůta 52 dní může být prodloužena o 31 dní
- 👁 Zadavatel odpoví do 12 dnů
- 👁 ČS-zpravodaj - **koordinace 12 dní + konsolidace do 7 dní + povolení (snímek 11)** - stejný scénář jako u iniciálního předložení žádosti

Článek 7 – Hodnotící zpráva – aspekty, na které se vztahuje část II (*národní*)

Každý ČS posoudí žádost pro své vlastní území:

- a) Informace pro pacienta/informovaný souhlas
ochrana SH, obsahově i GCP**
- b) Odměny zkoušejícím, odměny a kompenzace SH**
- c) Nábor SH**
- d) Ochrana osobních údajů**
- e) Vhodnost zkoušejících**
- f) Vhodnost místa klinického hodnocení**
- g) Zajištění náhrady škod pro SH**
- h) Soulad s platnými pravidly pro odběr, skladování a
budoucí použití biologických vzorků SH**

Článek 7 – Hodnotící zpráva část II (*národní*)

ČS posoudí žádost pro část II do 45 dnů (ode dne ověření)

1x možnost vyžádat doplnění dokumentace v průběhu validace

1x možnost vyžádat doplnění dokumentace v průběhu posouzení dokumentace

*** prodloužení doby posuzování o 31 dnů**

= 12 dnů na odpověď zadavatele a 19 dnů na posouzení doplněných informací ČS

Pro LPMT – není možnost prodloužení posouzení

Článek 7 – Hodnotící zpráva část II (*národní*)

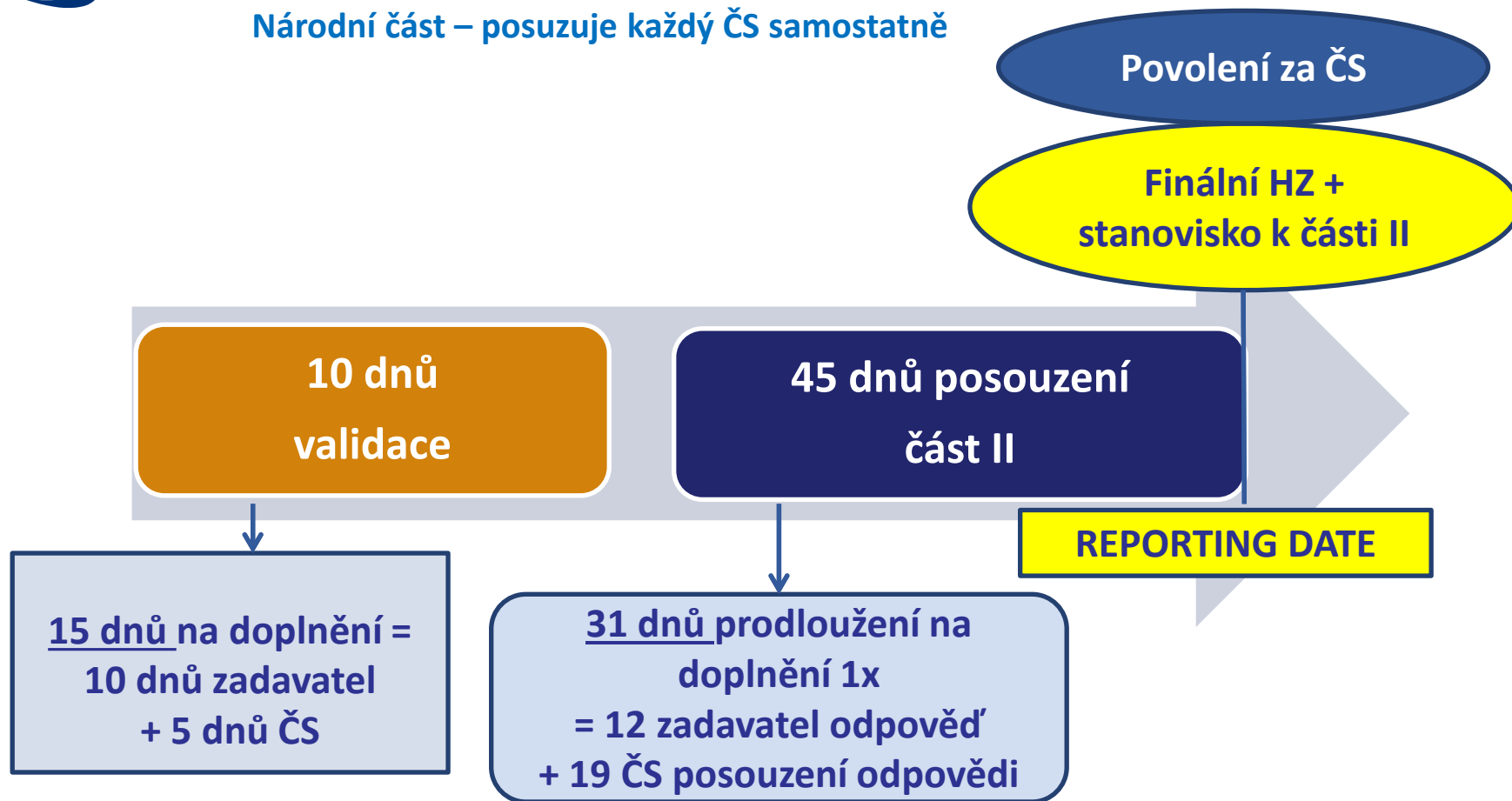
Zadavatel neposkytne požadované informace ve stanoveném časovém limitu = žádost v dotčeném ČS považována za vzatou zpět

Žádost o doplňující informace – prostřednictvím portálu EU

Zadavatel doplní informace = prostřednictvím portálu EU

ČS – prostřednictvím portálu EU oznámí zadavateli rozhodnutí - do 5 dnů od podání HZ k části I nebo pro poslední den posouzení žádosti pro část II, podle toho, co nastane později.

Národní část – posuzuje každý ČS samostatně



NEDODRŽENÍ ČASU - kdykoli:

ZADAVATELEM → ŽÁDOST SE POVAŽUJE ZA STAŽENOU

**ČS → ŽÁDOST S POVAŽUJE ZA ÚPLNOU
NEBO SCHVÁLENOU
„TACIT APPROVAL“**



Článek 9 – Osoby posuzující žádost

- Bez střetu zájmů,
- Nezávislost na zadavateli,
- Nezávislost na místě klinického hodnocení,
- Nezávislost na dotčených zkoušejících a
- Nezávislost na osobách financujících KH

Bez finančních a osobních zájmů, které by mohly ovlivnit nestrannost osob posuzujících žádost

2. Posouzení – přiměřeným počtem osob – dostatečně kvalifikovaných a zkušených
3. Posuzování se účastní alespoň 1 laik

Článek 10 – Zvláštní okolnosti týkající se zranitelných skupin obyvatelstva

Při posuzování KH s účastí níže uvedených SH se posouzení vždy účastní odborník v dané oblasti (dle dg.) a s dostatečnými zkušenostmi s danou skupinou pacientů:

- 1. Nezletilí**
- 2. Nezpůsobilé osoby**
- 3. Těhotné a kojící ženy**
- 4. Pacienti v naléhavých situacích**

Článek 11 – Předkládání a posouzení žádostí omezených na aspekty, na které se vztahuje část I nebo část II hodnotící zprávy

- ☐ Lze předložit nejprve pouze část I
- ☐ Předložení dokumentace části II ≤ 2 let od rozhodnutí k části I
 - ☐ Zadavatel – prohlášení, že část I beze změn
- ☐ Nepředloží-li zadavatel žádost k části II do 2 let – v daném ČS se považuje za vzatou zpět

60 + 31



2 roky



60 + 31



2 roky



až 4 ½ roku

Předložení
1.části
žádosti KH

stanovisko

mezidobí

Předložení
2.části
žádosti KH

Rozhodnutí
= povolení

mezidobí

Zahájení KH

