KLH-20 verze 4-ŽÁDOST O POVOLENÍ/OHLÁŠENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Tento pokyn nahrazuje pokyn KLH-20, verze 3 s platností od 1.11.2008.

Podání Žádosti o povolení / Ohlášení klinického hodnocení v České republice

Typy žádostí a časové lhůty:

A) Žádost o povolení klinického hodnocení se podává pro každé klinické hodnocení (dále KH), v němž jsou použity hodnocené léčivé přípravky *(dále LP)* (tj. protokolem stanovené testované, srovnávací nebo nařízená záchranná medikace) získané **biotechnologickými postupy** nebo obsahující látky **lidského či zvířecího původu**, které nejsou registrovány v České republice či v jiných státech EU, přičemž se nepřihlíží k tomu, jestli jsou registrovány v některé třetí zemi. K žádosti se SÚKL vyjádří ve lhůtě 60 dnů. V případě LP pro moderní terapie (tzn. LP mající povahu genové terapie, somato-buněčné terapie nebo obsahující geneticky modifikované organismy a od 1.1.2009 i LP tkáňového inženýrství) se lhůta ihned prodlužuje o dalších 30 dnů, tzn. SÚKL se vyjádří ve lhůtě 90 dnů. V odůvodněných případech lze prodloužit dobu posouzení LP pro moderní terapie o dalších 90 dnů. Lhůta pro posouzení žádosti o povolení KH xenogenní buněčné terapie není časově omezena.

B) Ohlášení klinického hodnocení, ke kterému se SÚKL vyjádří ve lhůtě 60 dnů, podléhá každé klinické hodnocení, v němž jsou použity hodnocené LP (tj. protokolem stanovené testované, srovnávací nebo nařízená záchranná medikace):

a) získané biotechnologickými postupy nebo obsahující látky lidského či zvířecího původu, registrované v ČR či v jiných státech EU (jakýmkoli typem registrace, včetně centralizované procedury), které ale nejsou použity v souladu s rozhodnutím o registraci.

b) **všechny ostatní LP**, které
- nejsou registrovány v ČR,
- jsou či nejsou registrovány ve státech EU,
- jsou či nejsou registrovány v třetí zemi,
- jsou registrovány v ČR, ale jsou použity mimo rozsah rozhodnutí o registraci.

C) Ohlášení klinického hodnocení, ke kterému se SÚKL vyjádří ve lhůtě 30 dnů, podléhá každé intervenční klinické hodnocení, v němž jsou hodnocené LP (tj. protokolem stanovené testované, srovnávací nebo nařízená záchranná medikace) registrované v ČR, ať na základě rozhodnutí vydaného SÚKL nebo Evropskou komisí (v centralizované proceduře), a jsou užity v souladu s rozhodnutím o registraci, tj. v souladu se schváleným souhrnem údajů o přípravku (stejné indikace, vymezená populace, dávkování). Důležitá poznámka: LP použitý ve studii musí být totožný s LP uvedeným na trh v ČR; nelze uvádět v žádosti registrační číslo LP v ČR registrovaného a pro účely klinického hodnocení dovážet přípravek z jiné země!

Pokyny pro žadatele:

1) S žádostí je možné předložit vyplněný formulář „Potvrzení o povolení / Ohlášení klinického hodnocení pro účely celního řízení“, který bude zaslán na uvedenou adresu po rozhodnutí o provádění klinického hodnocení.

2) Žádost je dostupná na webové stránce EMEA *www.emea.europa.eu*. Vyplněná žádost se předkládá v tištěné formě a elektronicky v XML formátu na CD nebo DVD .

3) Žádost se vyplňuje přednostně v anglickém, případně českém jazyce (v případě českého jazyka je vhodné uvádět alespoň název studie v angličtině, protože údaje se vkládají do EMEA databáze tak, jak jsou předloženy v elektronické podobě SÚKL).

4) Každá žádost o povolení/ohlášení klinického hodnocení musí obsahovat identifikační číslo EudraCT number, které lze získat na adrese *www.emea.europa.eu* – v pravém sloupci v oddíle EU TELEMATICS – EudraCT website – Access to EudraCT Application – EudraCT number step 1 = k získání bezpečnostního kódu. Stejný postup pak zopakovat až k EudraCT step 2 = k získání EudraCT number. Přidělení EudraCT number e-mailem je třeba vytisknout a tento e-mail předložit jako potvrzení o přidělení evropského identifikačního čísla. EudraCT number musí být následně uváděno na všech dokumentech k danému klinickému hodnocení (např. při předkládání Dodatků ke klinickému hodnocení, hlášení SUSARů, atd.)

Postup k získání EudraCT number:

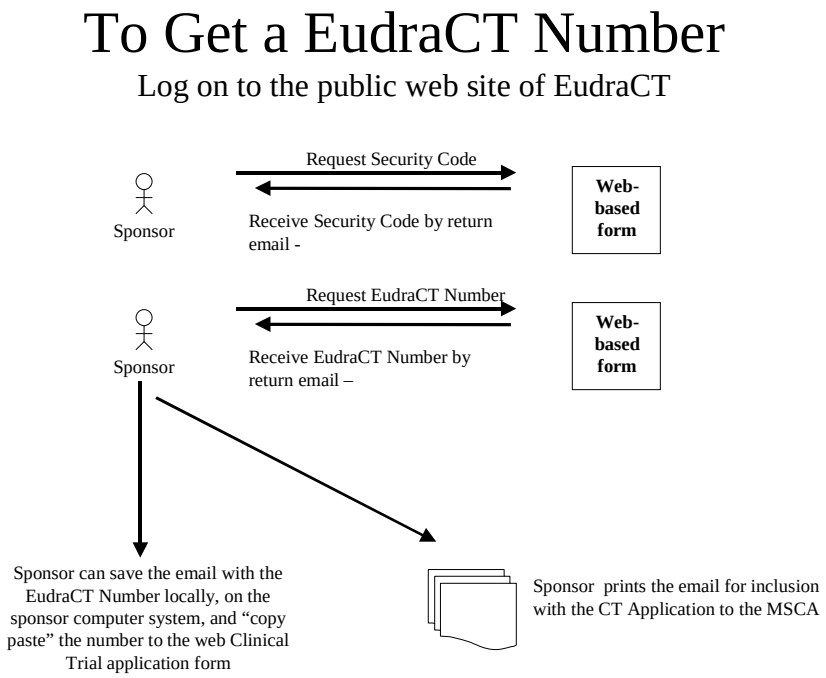
*Níže uvedené **kroky 1 a 2** umožní přístup k elektronickým formulářům, které musí být předloženy proto, abyste mohli obdržet EudraCT number*

EudraCT number má formát YYYY-NNNNNN-CC, kde:

YYYY je rok, kdy bylo číslo vydáno,
NNNNNN je šestimístné pořadové číslo,
CC je kontrolní číslo.

EudraCT number Krok 1 – Žádost o bezpečnostní kód
První krok vede k získání ověřeného bezpečnostního kódu. Tento bezpečnostní kód bude zaslán na Vámi (žadatelem) uvedenou e-mailovou adresu v daném formuláři. Kód je zapotřebí k tomu, abyste mohli dokončit žádost o přidělení EudraCT number. Je platný pouze pro jedno EudraCT number a propadne po 24 hodinách, pokud se nevygeneruje EudraCT number.

EudraCT number Krok 2 – Žádost o EudraCT number
Toto je hlavní část žádosti o EudraCT number, která Vám (žadateli) dovoluje obdržet EudraCT number. EudraCT number bude zasláno na Vámi (žadatelem) uvedenou e-mailovou adresu v daném formuláři.



5) Podle § 112 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen zákon) je žadatel povinen zaplatit před podáním žádosti náhradu výdajů za odborné úkony prováděné v souvislosti s posuzováním žádosti o povolení klinického hodnocení nebo s posuzováním ohlášení klinického hodnocení léčiv. Výše náhrad a postup pro platbu jsou uvedeny v pokynu SÚKL UST-29 v jeho aktuální verzi. Podle téhož ustanovení zákona může SÚKL za určitých podmínek náhradu výdajů prominout – blíže viz pokyn SÚKL UST-24 v aktuální verzi.

6) Podle § 13 odst. 1 vyhlášky 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (dále jen vyhláška) podává žádost o povolení/ohlášení klinického hodnocení na SÚKL zadavatel nebo jím pověřená osoba. V případě, že žádost o povolení/ohlášení klinického hodnocení podává jiná osoba než zadavatel, předkládá spolu s každou žádostí či ohlášením pověření zadavatele pro tuto osobu. U pověření je třeba předložit **originál** nebo **ověřenou kopii** originálu. Návrh vzorové pověření je uveden jako samostatná informace na webové stránce SÚKL v oddíle klinické hodnocení informace.

   Podle § 51 odst. 2 písm. d) zákona může být zadavatelem pouze osoba, která má bydliště nebo je usazena na území ČR nebo některého z členských států EU, případně osoba, která ustanovila oprávněného zástupce splňujícího tuto podmínku.

   V případě, že žádost či ohlášení předkládá zadavatel se sídlem mimo území ČR nebo EU, je povinen předložit spolu se žádostí plnou moc pro osobu (právnickou či fyzickou), která má sídlo nebo bydliště na území ČR nebo EU (***legal representative)***. Za sídlo zadavatele ze třetích zemí nelze považovat sídlo jeho organizační složky v ČR nebo v EU, zadavatel musí v takovém případě ustanovit oprávněného zástupce ve smyslu § 51 odst. 2, písm. d) zákona.

   Dále je nutné předložit pověření pro všechny osoby, které jednají za zadavatele ve věci daného klinického hodnocení. Tato povinnost se nevztahuje na kontaktní osoby, pokud nejednají za zadavatele nebo jím pověřené osoby (jednáním za zadavatele je např. podání žádosti, tj. její podpis).

Je možné pověřit jednu osobu se sídlem nebo bydlištěm na území ČR nebo EU pro účely více klinických hodnocení jednoho zadavatele, a to i pro ty, které ohlásí nebo pro které požádá o povolení v budoucnu. Toto pověření by mělo být časově omezeno na období max. 1 roku, a to s ohledem na případné možné změny ve vztahu zadavatele a pověřené osoby. Originál takového pověření zašle osoba podávající žádost na SÚKL s ohlášením či žádostí o povolení prvního klinického hodnocení a jeho kopie jsou přikládány ke každé další žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení.

7) V případě klinických hodnocení, která jsou předkládána zástupci odborné lékařské veřejnosti či odbornými společnostmi (grantové studie, akademický výzkum) je nutné rovněž dodržet výše uvedené požadavky, avšak pro usnadnění postupu poskytuje při vyplňování žádosti a předkládání požadované dokumentace oddělení klinických hodnocení konzultace.

Podklady potřebné pro povolení/ohlášení klinického hodnocení

Uvedené požadavky vychází z ustanovení zákona o léčivech č. 378/2007, Sb. a z vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. Podklady se předkládají v českém, slovenském nebo anglickém jazyce, v níže uvedeném počtu kopií v podatelně SÚKL nebo se zašlou na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení klinického hodnocení, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10.

Přehled dokumentů předkládaných s evropským formulářem žádosti kontrolním úřadům členských států a etickým komisím s vyznačením dokumentů, které je třeba předložit s žádostí SÚKL (oddíl K v evropském formuláři žádosti)

Dokument	**Požadavek SÚKL**	**Počet tištěných kopií předkládané dokumentace KH**
Potvrzení o EudraCT	Ano	1x
Průvodní dopis	Ano	1x
Formulář žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení v písemné formě	Ano	2x
Disk s XML formátem formuláře žádosti EudraCT	Ano	1x
Protokol se všemi aktuálními dodatky (viz KLH-8)	Ano	2x
Soubor informací pro zkoušejícího (Investigator´s Brochure) - preklinická a klinická data viz KLH-9	Ano	2x
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)	Ano	1x
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, placebu, k záchranné či úlevové medikaci, je-li striktně nařízena protokolem)	Ano	1x
Zjednodušená dokumentace o hodnoceném LP u známých přípravků – dle požadavků, uvedených v aktualizovaném pokynu KLH-19	Ano	1x
Souhrn údajů o přípravku (SPC) v případě přípravků registrovaných v ČR (národní nebo centralizovanou procedurou v EU) a použitých v souladu s rozhodnutím o registraci	Ano	2x
Seznam kontrolních úřadů, jimž byla žádost předložena a údaje o rozhodnutí	Ano	1x
Kopie stanoviska etické komise, pokud je k dispozici	Ano	1x
Pokud žadatelem není zadavatel, pověření zmocňující žadatele jednat jménem zadavatele	Ano	1x
Kopie povolení použití či propuštění geneticky modifikovaných organismů (v případě, že přichází v úvahu a je k dispozici)	Ano	1x
Formulář informovaného souhlasu v českém jazyce s případnými dodatky	Ano	2x

Informace pro subjekty hodnocení v českém jazyce	Ano	2x
Organizace náboru subjektů	Ne	
Souhrn protokolu v českém jazyce – viz příloha č.1	Ano	2x
Přehled všech probíhajících klinických hodnocení se stejným testovaným LP	Ano	1x
Peer review klinického hodnocení, je-li k dispozici	Ne	
Etické posouzení provedené hlavním zkoušejícím nebo zkoušejícím-koordinátorem	Ne	
Studie virové bezpečnosti	Ano	1x
Příklady označení obalů v národním jazyce	Ne	
Příslušná povolení vydaná pro hodnocení či přípravky zvláštní povahy (jsou-li k dispozici), např. GMO, radiofarmaka	Ano	1x
Certifikát TSE, přichází-li v úvahu	Ano	1x
Prohlášení o SVP statutu léčivé látky biologického původu	Ano	1x
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	Ano	1x
Prohlášení kvalifikované osoby dovozce ze třetích zemí o tom, že místo výroby splňuje požadavky SVP EU (připadá-li v úvahu)	Ano	1x
Kopie povolení k výrobě pro dovozce ze třetích zemí podle čl. 13.1 směrnice. Pro dovozce ze třetích zemí je vyžadováno povolení k výrobě.	Ano	1x
Reprezentativní analytický certifikát pro testovaný přípravek	Ano	1x
Centra, kde bude KH probíhat (včetně uvedení plného jména a titulu zkoušejícího)	Ano	1x
Životopis zkoušejícího – koordinátora v zúčastněném členském státě pro multicentrická KH	Ne	
Životopis každého zkoušejícího odpovědného za provádění KH v jednotlivých centrech v členském státě (hlavní zkoušející)	Ne	
Informace o pomocném personálu	Ne	
Informace o kontaktní osobě podle čl. 3.4 směrnice (uvádí se v Informacích pro pacienty)	Ano	2x
Poskytnutí pojištění či náhrad v případě újmy na zdraví nebo smrti v důsledku účasti v KH	Ne	
Pojištění odpovědnosti uzavřené pro zkoušejícího a pro zadavatele	Ne	
Kompenzace pro zkoušejícího	Ne	
Kompenzace pro subjekty KH	Ne	
Dohoda mezi zadavatelem a centry KH	Ne	
Osvědčení o dohodě mezi zadavatelem a zkoušejícím, pokud není uvedeno v protokolu	Ne	
Dohoda mezi zkoušejícími a centry KH	Ne	

<u>Poznámka:</u>

1) Průvodní dopis musí obsahovat následující údaje:

- seznam předložené dokumentace včetně verze a data vzniku verze
- v případě, že bylo klinické hodnocení zamítnuto etickou komisí či jinou regulační autoritou, je nutné uvést tuto skutečnost včetně důvodu zamítnutí

- v případě, že je v KH použit přípravek již posuzovaný SÚKL pro jiné KH, je nutné uvést včetně identifikace předchozího KH a přiložení srovnávací tabulky; farmaceutická dokumentace nemusí být předkládána znovu, může být přiložen odkaz na předchozí a předloženy pouze změny
- v případě, že pro studii bylo vydáno Scientific Advice je třeba na tuto skutečnost upozornit a předložit výsledek
- je-li studie zahrnuta v PIP (Paediatrics Investigational Plan) – nutno na tuto skutečnost upozornit
- pro klinická hodnocení s přípravky obsahujícími GMO je třeba předložit vyjádření MŽP ČR

2) Žádáme předložení i elektronické verze veškeré dokumentace.

Příloha č. 1 – Osnova pro Souhrn protokolu v českém jazyce

Osnova pro Souhrn protokolu v českém jazyce

(Osnova, která má pomoci při psaní souhrnu; nejde o dokument k vyplňování, formát může zadavatel zvolit dle svých potřeb, ale měl by zohlednit uvedené požadavky.)

EudraCT number

Název studie
Číslo protokolu (datum, verze)
Fáze
Zdůvodnění navrženého klinického hodnocení (rationale)
Zhodnocení risk/benefit

Použité léčivé přípravky
- hodnocený (včetně léčivé látky, stavu registrace a mechanismu účinku)
- srovnávací
- placebo
- je-li nařízena záchranná nebo úlevová léčba, uvede se

Počet subjektů hodnocení
- celkem
- plánovaných zařadit v ČR

Účel klinického hodnocení - zdůvodnění a opodstatnění předkládané studie
Plán studie (včetně popisu opatření přijatých k minimalizaci předpojatosti)
Indikace zvolená v daném klinickém hodnocení

Cíle
- hlavní cíle
- vedlejší cíle

Způsob hodnocení - sledované parametry
- pro účinnost
- pro bezpečnost
- pro snášenlivost
- jiné

Výběr populace
- zařazovací kritéria
- vyřazovací kritéria
- kritéria pro vyřazení ze studie

Léčba
- délka léčby, dávky a dávkovací schéma, max. denní dávka
- konkomitantní léčba
- zajištění další léčby po skončení studie, je-li aplikovatelné

Systém kontrol a vizit
Statistika – stručný popis metod použitých k vyhodnocení výsledků