

ZADAVATEL – POVINNOSTI A ODPOVĚDNOST

MUDr. Alžběta Kalašová

Právní rámec:

- ☞ **Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech** a změně 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
- ☞ **ICH E6 (R2) Good Clinical Practice, dated 9 November 2016**
(International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use)

Zadavatel - definice:

= **osoba, společnost, instituce nebo organizace**, která přijímá **odpovědnost** za **zahájení, vedení** a/nebo **financování KH**

- pokud sídlo mimo území ČR, EU nebo EEA → ustanovit oprávněného zástupce = ***legal representative***
- **CRO** (Contract Research Organization = Smluvní Výzkumná Organizace) → zadavatel je oprávněn některé povinnosti přenést na CRO, avšak přesto nese konečnou odpovědnost za kvalitu a integritu údajů získaných z KH
(R2)

Zadavatel – z pohledu **financování**

- ☞ **Komerční** zadavatel: poskytuje **zdarma** hodnocené LP a případné pomůcky používané pro jejich podání
- ☞ **Nekomerční** zadavatel: v případě hodnocených přípravků registrovaných v ČR, **není** poskytnutí hodnocených LP zdarma **povinné**
 - možnost zažádat SÚKL, aby za něj zadával SUSARy do EudraVigilance databáze
 - možnost zažádat SÚKL o prominutí poplatku za posouzení KH

*Poznámka: zadavatel **komerční** (= farmaceutická společnost) vs **nekomerční** (= KH na nichž se nepodílí výrobci LP, ani osoby s nimi obchodně propojené)*

Zadavatel – povinnosti a odpovědnost **obecně**

- 👁 Dodržování právních předpisů a GCP
- 👁 Plná odpovědnost za přípravu, provedení a zpracování dat KH
Quality Managment (R2): zodpovědností zadavatele zajistit řízení kvality; zabezpečit, že studie jak je navržena je bezpečná a *proveditelná + „Protocols, case report forms, and other operational documents should be clear, concise, and consistent.“*
- 👁 Risk Managment **(R2)**
- 👁 Uchovávání všech základních dokumentů v souladu s platnou legislativou (Vyhláška o SKP, Příloha 3)
- 👁 Elektronické systémy – validované, zabezpečeny k zabránění neoprávněného vniknutí, dokumentující změny údajů **(R2-upřesnění, SOPs,)**

SH - jednoznačný identifikační kód subjektů hodnocení

Zadavatel – povinnosti a odpovědnost **obecně**

- 👁 **Zajištění dozoru nad průběhem KH (R2-centrální monitoring, monitoring plan, non-compliance)**
 - Monitoring, Audit
 - Možnost založit IDMC (Independent Data-Monitoring Committee)
- 👁 **Přístup k dokumentaci KH**
- 👁 **Výběr zkoušejícího a centra**
 - zhodnocení vhodnosti centra zadavatelem – *studie feasibility*
- 👁 **Smlouvy** mezi zadavatelem, zkoušejícím/zdravotnickým zařízením a veškerými dalšími stranami zapojenými do KH – **písemná forma**

Zadavatel – povinnosti a odpovědnost **obecně**

- 🌀 **Zajišťuje zaslepení KH, randomizace**
- 🌀 **Periodické hodnocení bezpečnosti HLP**
- 🌀 **Kompenzace a odměny pro subjekty hodnocení a zkoušející**
- 🌀 **Informace o hodnocených LP + poskytování LP**
(testované, srovnávací, non-IMP neregistrované) +
nakládání s LP a likvidace LP
- 🌀 **Financování KH**

Zadavatel, povinnosti před zahájením KH

Zadavatel

- předkládá žádost o povolení / ohlášení KH na SÚKL + příslušným EK
- uzavře **pojištění** odpovědnosti za škodu vzniklou v souvislosti s KH pro zkoušejícího a zadavatele - pojištění má zajistit i odškodnění v případě smrti subjektu hodnocení nebo v případě škody vzniklé na zdraví subjektu hodnocení **v důsledku provádění KH**

(finanční náležitosti včetně pojištění posuzuje etická komise – viz § 53, odstavec 7)

Zadavatel, povinnosti před zahájením KH

KH může být zadavatelem zahájeno pouze:

A) Se souhlasným stanoviskem etické komise

B) Ústav vydal povolení nebo **nezamítl KH**, které (dle odstavce 5, § 55) podléhá ohlášení, anebo oznámil zadavateli, že proti ohlašovanému KH nemá námitky

*Poznámka: EK i SÚKL musí schválit **totožnou dokumentaci** (např. stejné verze ICF, stejné verze protokolu + případného dodatku k protokolu)*

Zadavatel, povinnosti po zahájení KH

- **Informovat** SÚKL a etické komise (MEK zadavatel, LEK zkoušející) o **zahájení KH** (*do 60 dnů od zahájení*)
- Průběžně vyhodnocuje postup KH, bezpečnost LP, případně kritické parametry účinnosti → činí příslušná opatření - **aktualizace dokumentace** (dodatky, IB, DSUR,...), event. změna/ukončení KH
- **Podává hlášení z KH** (zahájení, průběžné zprávy – Annual report = zpráva o průběhu KH, přerušení, USR/USM, farmakovigilanční hlášení..)

Zadavatel, povinnosti po zahájení KH

Zadavatel neprodleně písemně informuje SÚKL a příslušné EK o:

a) Změně svého sídla/adresy

(x Pokud změna IČO → nový zadavatel → postup jako při změně zadavatele)

b) Nových poznatků o hodnoceném LP

c) Zastavení vývoje LP

d) Opatření úřadů cizích států nebo EK, která se vztahují k danému KH a mohou ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení

e) Přerušení nebo předčasného ukončení KH v České republice (do 15 dnů, obsahuje údaje dle vyhlášky o SKP)

Změna zadavatele (§ 59 zákon o léčivech; § 20 vyhlášky SKP)

- 👁 **Podstatná změna v KH** – lze provést až po schválení (rozhodnutí SÚKL)
- 👁 **Podléhá náhradě výdajů K-004 Kč 15.800,–**
- 👁 **Písemná žádost na SÚKL**
 - Průvodní dopis – identifikace KH
 - Původní zadavatel – sdělení na koho má být KH převedeno, důvod
 - Nový zadavatel – prohlášení, že obdržel aktuální dokumentaci (přiložen kompletní seznam předané dokumentace s číslem a datem verze)
 - Datum, kdy má dojít ke změně zadavatele
 - Opatření týkající se dokumentace, medikace, IP/IS, *pojištění, smlouvy se ZZ*, aj. a plán zajištění informovanosti o změně – zkoušejícím, EK, SH
 - Aktualizace plných mocí (kontaktní osobě / CRO), CTA
- 👁 **Sankce (§ 105 odst. 6, I) ZoL)** až 2 mil. Kč při neoznámení změny zadavatele

Zadavatel, povinnosti **po ukončení KH**

- do 90 dnů od ukončení KH oznámí na SÚKL - „**Informace o ukončení KH**“ x výjimka: při předčasném ukončení KH se tato lhůta zkracuje na 15 dnů + nutno uvést důvody předčasného ukončení
- **Souhrnná zpráva** – zadavatel vypracuje po ukončené KH, obsahuje závěry daného KH a jejich interpretaci
(veřejně dostupné na: www.clinicaltrialsregister.eu)
- **Uchovávání dokumentace**

Zadavatel - legislativa **sankce**

(§ 105, odst. 6) Zadavatel se dopustí se správního deliktu tím, že

- a) nezajistí uzavření pojištění odpovědnosti za škodu *podle § 52 odst. 3 písm f* až 20 000 000,-
- b) zahájení KH v rozporu s § 55 odst. 1 až 5 000 000,-
- c) neinformuje o zahájení KH *podle § 55 odst. 8*
- d) nesplní oznamovací povinnost *podle § 56 odst. 1 písm a) nebo odst. 5 nebo 6*
- e) nepřijme okamžité opatření k ochraně subjektů hodnocení nebo neinformuje o nových skutečnostech přijatých *podle § 56 odst. 3* až 5 000 000,-
- f) nevyhodnocuje a neaktualizuje soubor informací pro zkoušejícího *podle § 56 odst. 4*
- g) neuchovává dokumentaci *podle § 56 odst. 7* až 5 000 000,-
- h) nevede záznamy nebo je neposkytne *podle § 58 odst. 3*
- i) neposkytne údaje *podle § 58 odst. 8*
- j) nezajistí hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky *podle § 58 odst. 4 nebo 5*
- k) neinformuje zkoušející *podle § 58 odst. 7*
- l) nepředloží žádost o změnu zadavatele *podle § 59 odst. 1* nebo neoznámí změnu zadavatele *podle § 59 odst. 3*
- m) nezajistí provádění klinického hodnocení *podle § 61 odst. 2 písm. b)* až 5 000 000,-
- o) neposkytne zkoušejícímu LP nebo neuchová jejich vzorek *podle § 61 odst. 2 písm. c)*
 - kde není uvedeno jinak pokuta do 2 000 000,-
 - event. možnost **zákazu činnosti až na 2 roky**