



KLINICKÁ HODNOCENÍ – CTIS – POŽADAVKY NA DOKUMENTACI, PRVNÍ ZKUŠENOSTI

Seminář OKH ve spolupráci s PFKH a PFBKH
SÚKL

Program semináře

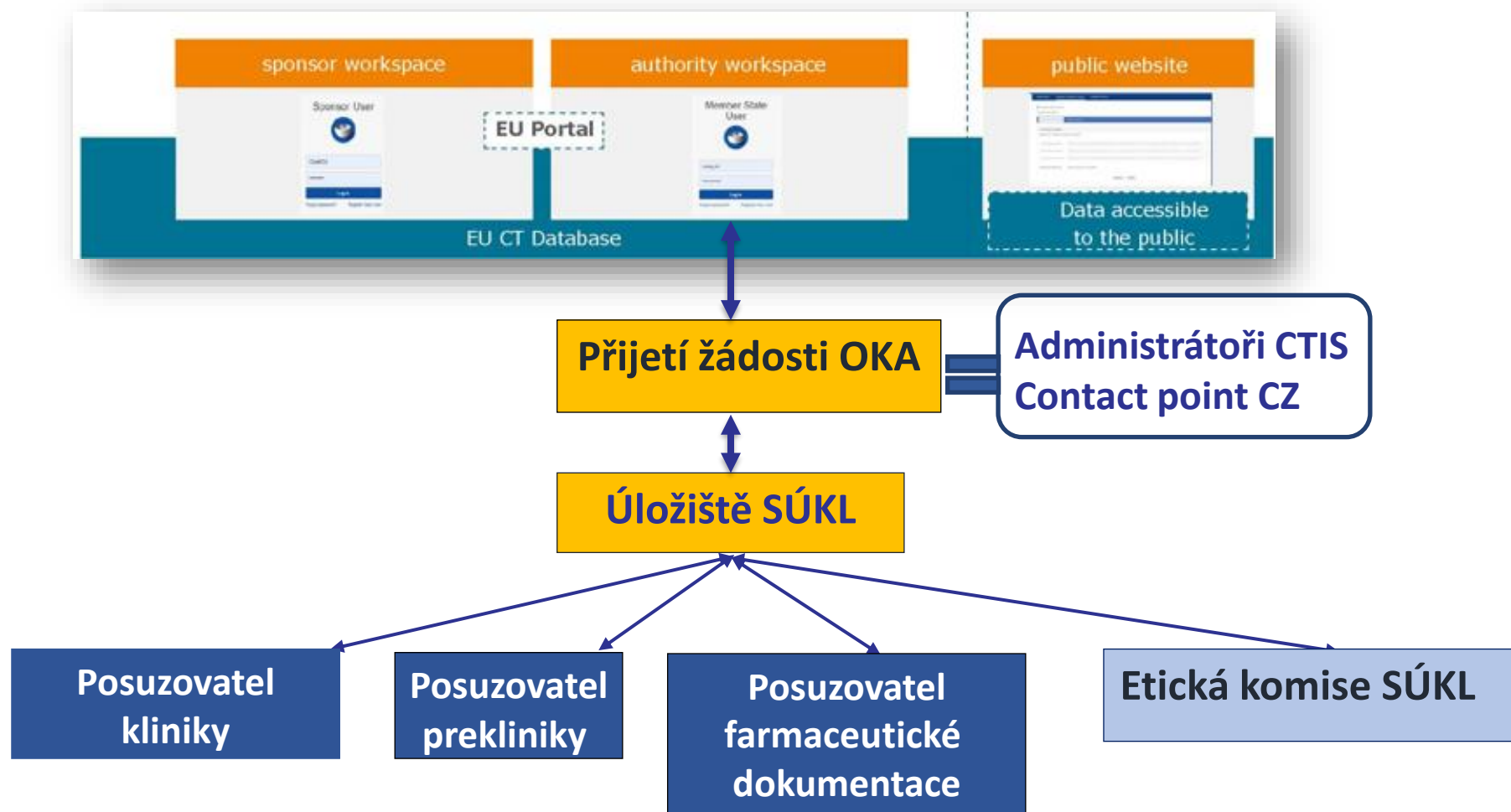
- ☉ Úvod – stručně k posuzování žádostí o povolení KH podaným prostřednictvím CTIS
- ☉ Informace k požadavkům na dokumentaci při překlápění KH schválených dle směrnice 20/2001 do režimu CTR
- ☉ Požadavky na dokumentaci k části II žádosti o klinické hodnocení předložené prostřednictvím CTIS
- ☉ Odpovědi na dotazy a info – s čím jsme se zatím u CTIS setkali
- ☉ Pár doporučení k hlášení bezpečnosti KH

PROCES POSOUZENÍ ŽÁDOSTÍ O POVOLENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ PŘEDLOŽENÝCH PROSTŘEDNICTVÍM CTIS V ČR

MUDr. Alice Němcová
SÚKL

Postup SÚKL pro posuzování žádostí o povolení KH

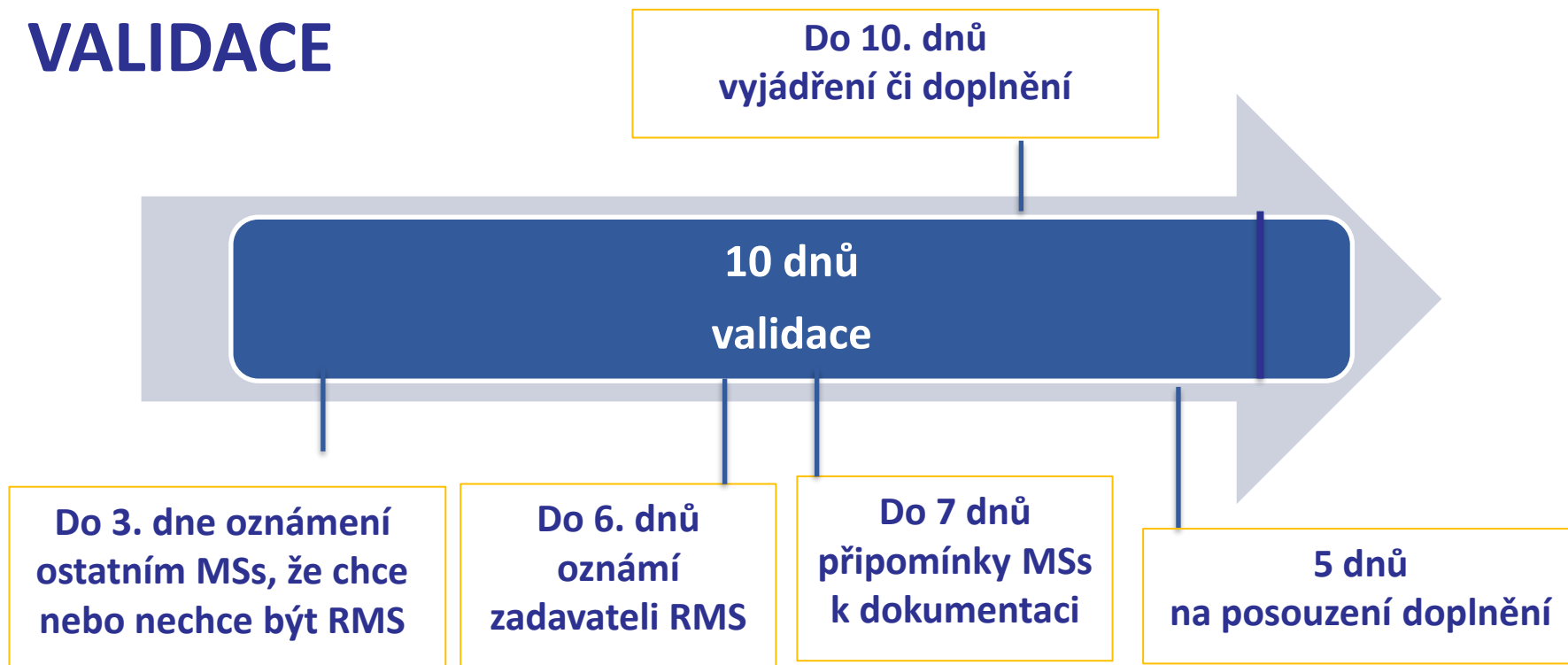
🕒 Koordinátoři OKA – zajišťují veškerou komunikaci s CTIS



SÚKL Procedura povolování KH – PART I – timeline

Celkem 60 dnů – lze prodloužit o 50 dnů pro LPMT, novou LL, orphan, ...

VALIDACE



NEDODRŽENÍ ČASU:

ZADAVATELEM → ŽÁDOST SE POVAŽUJE ZA STAŽENOU

MSs → ŽÁDOST S POVAŽUJE ZA ÚPLNOU

Celkem 60 dnů – lze prodloužit o 50 dnů pro LPMT, novou LL, orphan, ...

ODBORNÉ POSOUZENÍ

draft HZ
dotč. MSs

Finální HZ
dotč. MSs
zadavatelů

Do 26 dne
draft HZ

12 dnů
připomínky MSs

7 dnů
konsolidace

Stanovisko
PART I

EK rovněž posoudí Protokol a
(k dispozici i IB)



RMS zpracuje
připomínky MSs

Pouze RMS komunikuje
se zadavatelem

5 dnů

NEDODRŽENÍ ČASU:

ZADAVATELEM → ŽÁDOST se považuje za STAŽENOU

MSs → ŽÁDOST se považuje za SCHVÁLENOU
„TACIT APPROVAL“

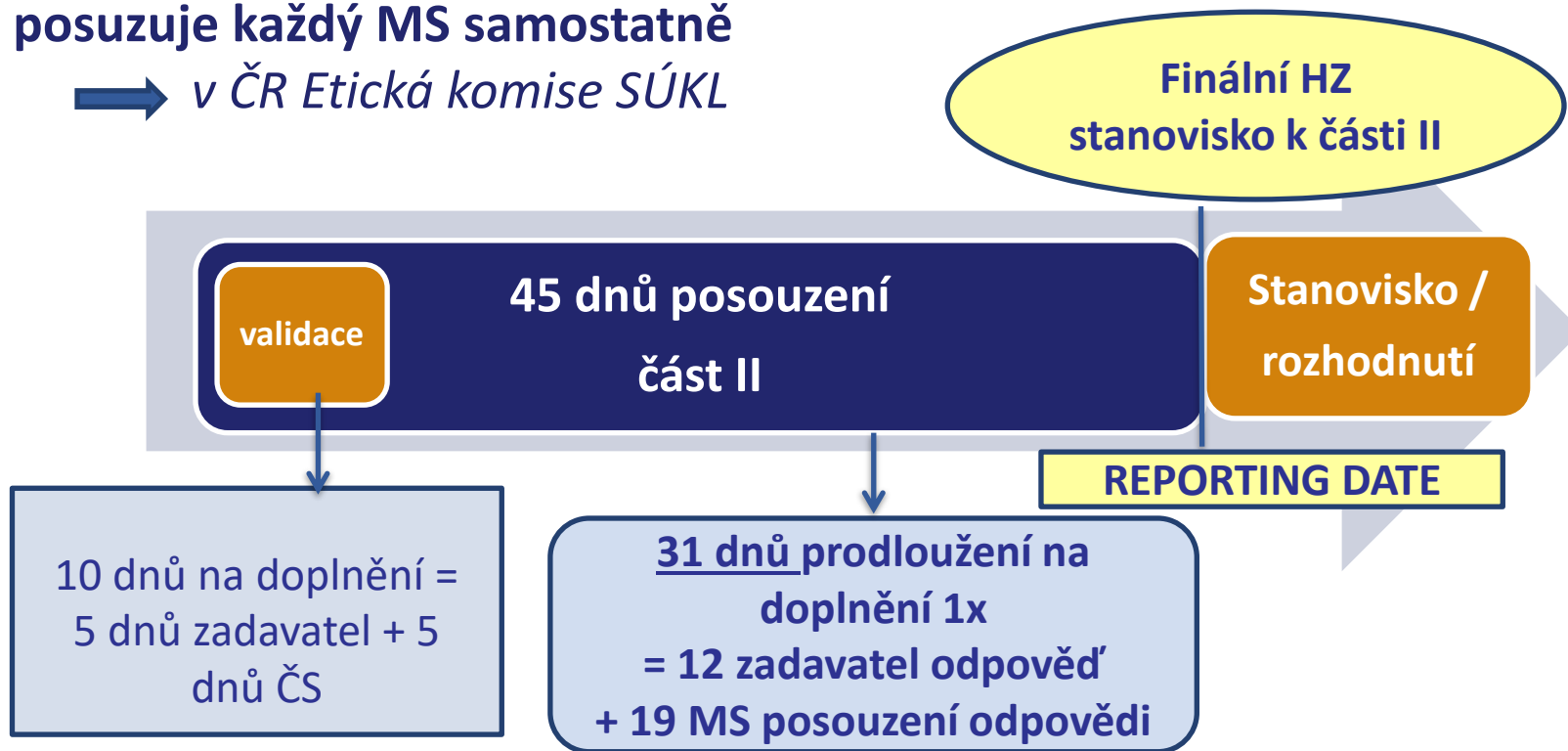


31 dnů = 12 zadavatel +
19 MSs (12 zhodnocení
doplňené dokumentace
+ 7 konsolidace)

Spolupráce EK
na posouzení
odpovědi

Národní část –
posuzuje každý MS samostatně

→ v ČR Etická komise SÚKL



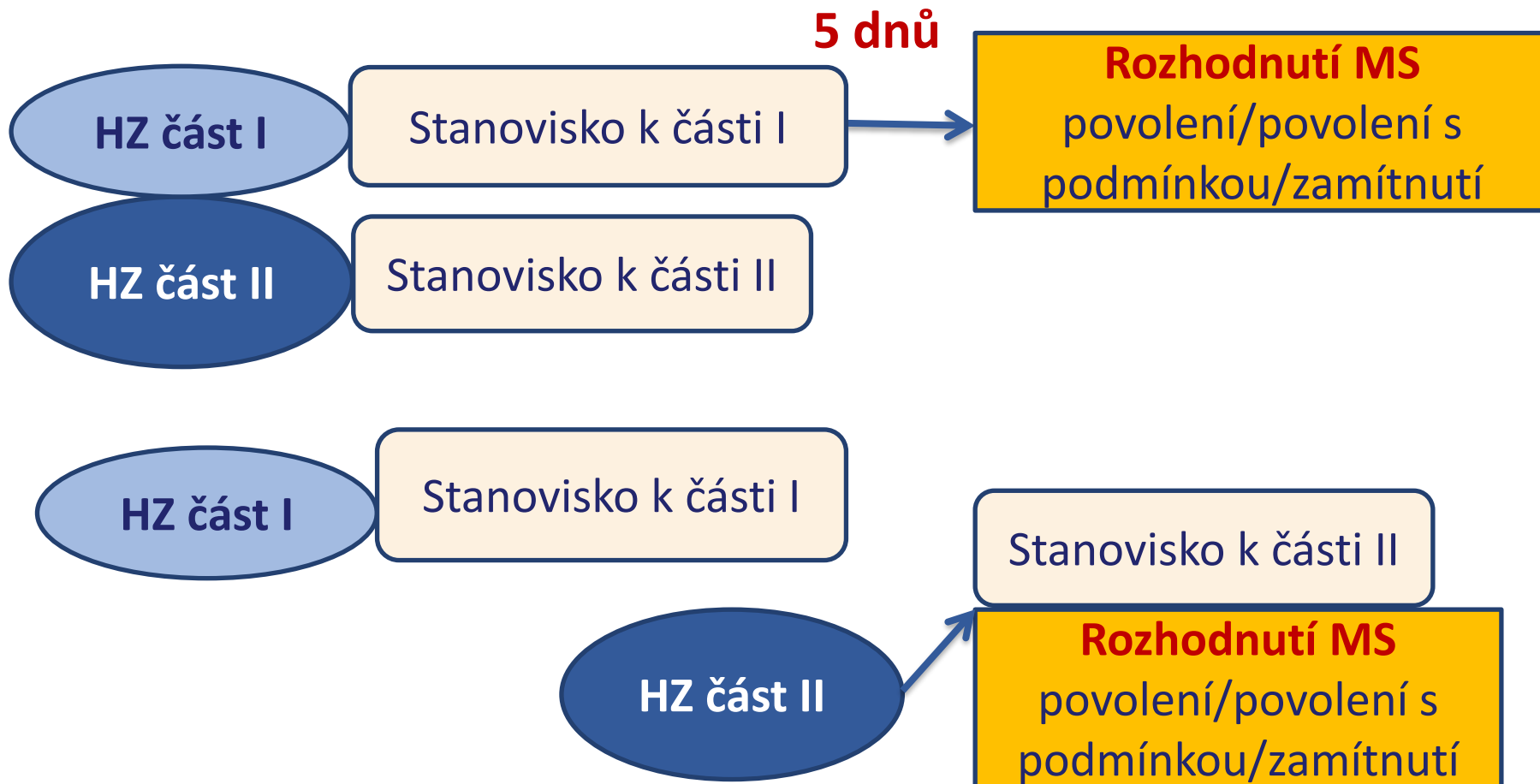
NEDODRŽENÍ ČASU – kdykoli:

ZADAVATELEM → ŽÁDOST SE POVAŽUJE ZA STAŽENOU

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



POVOLENÍ KH členským státem



Postup SÚKL pro posuzování žádostí o povolení KH

- 🕒 Posuzování posuzovateli SÚKL a Etická komise SÚKL – *nezávisle*
- 🕒 **Hodnotící zprávy** – část I a část II – EU templates – každý vyplňuje svoji část
- 🕒 **Část I** – klinika – preklinika – farmaceutická dokumentace
- 🕒 **Část II** – IP/IS – zpracování osobních údajů – kompenzace – náborové materiály – zkoušející – centrum KH – pojištění – financování KH
(**pokyn KLH-CTIS-01** – požadavky na dokumentaci k části II žádosti – doporučení – užívat připravené šablony!)
- 🕒 **Rozhodnutí za ČR – vydává SÚKL**

KLINICKÁ HODNOCENÍ PROVÁDĚNÁ DLE CTR 536/2014 – POŽADAVKY PRO PART I

MUDr. Eva Hrušková Reinová
Ing. Pravdová

Klinická hodnocení (KH) prováděná dle CTR 536/2014

- **Nově předložená KH do CTIS**
- **Překlápěná KH = Transitional trials (TCT)**
 - jedná se o KH jež byla schválena dle Direktivy (Clinical trial directive 2001/20/EC = CTD), ale zadavatel je chce nově překlopit do CTIS a nadále je již provádět v souladu s CTR
 - **Harmonizované**
 - **Konsolidované**
 - u TCT, které byly posouzeny v rámci VHP doporučujeme jako RMS žádat stejný stát, který byl RMS i ve VHP

Nově předkládaná KH do CTIS

Part I

Požadavky na klinickou a preklinickou dokumentaci:

- **Průvodní dopis** – nutné uvést všechny relevantní informace včetně toho, co je RSI, Není nutný v Čj
- **Protokol**
- **Synopse protokolu v Čj**
- **Investigator's Brochure nebo SmPC**
- **Doplňující dokumentaci, pokud má zadavatel k dispozici (DMC Charter; Scientific Advice**
- **Platba – požadavek na platbu bude zaslán v rámci validací**

POZOR – NIKDY NE SKEN BEZ MOŽNOSTI VYHLEDÁVÁNÍ

Nově předkládaná KH do CTIS

Part I

Požadavky na farmaceutickou dokumentaci:

- **IMPD-Q/SIMPD-Q** – pro všechny IMPs i neregistrované AxMPs
- **Dokumenty SVP** – povolení k výrobě/dovozu, prohlášení QP
- **Štítky v českém jazyce**

Nově předkládaná KH do CTIS – Změny v požadavcích na farmaceutickou dokumentaci

Značení (Chapter X):

- Povinnost značit i auxiliary medicinal products (AxMP)
- U registrovaných IMPs a AxMP je ve většině případů dostačující originální značení registrovaného přípravku (Article 67)
- Povinnost uvádět dobu použitelnosti i na primárním obalu (Annex VI A.2)
 - Problematické, řešeno i na úrovni jednotlivých NCAs
 - ⇒ Návrh EK na vydání delegovaného aktu k Nařízení – odstranění této povinnosti

! Pouze jediná možnost doplnění chybějících informací a dokumentů

Approval with condition – omezené možnosti použití, pouze doplnění informací/dokumentů nevyžadující další posouzení

Překlápěná KH = Transitional trials (TCT)

Harmonizované KH

- Všechny dokumenty byly již schváleny v jednotné podobě jednomyslně všemi účastními se státy.
- Většinou VHP

Konsolidované KH

- Některé dokumenty mají národně specifické požadavky, jež jsou shrnuty v nově vzniklém dokumentu. Tento dokument musí reflektovat všechny již schválené národní požadavky jednotlivých států.

Harmonizované KH

Předloží se všechna již schválená dokumentace (Protokol, synopse protokolu v Čj, IB nebo SmPC, IMPD, **NE DIL**) s výjimkou následujících dokumentů, které jsou potřeba doplnit nově:

- aktualizované prohlášení QP
- aktualizované štítky (v případě, že původní uvádějí EudraCT číslo)

POZOR – Ve všech dokumentech je potřeba změnit EudraCT number za EU number, jež vygeneruje CTIS.

Konsolidované KH

Předloží se všechna již schválená dokumentace + konsolidovaná dokumentace (Protokol, synopse protokolu v Čj, IB nebo SmPC, IMPD, **NE DIL**) s výjimkou dokumentů, které jsou potřeba doplnit nově.

V průvodním dopise je nutné uvést, které dokumenty jsou konsolidované.

U konsolidovaných dokumentů se v průvodním dopise popíše příslušné změny.

- Např. do protokolu doporučujeme dát sekci „National Requirements“, kde budou uvedeny požadavky jednotlivých států.

Konsolidované KH – aktualizovaná farmaceutická dokumentace

- Q-IMPD – u aktualizovaného dokumentu vyznačit změny formou revizí nebo přiložit souhrn změn
- Aktualizované prohlášení QP – musí být vydáno pro danou studii (EU CT číslo místo EudraCT)
- Aktualizované štítky v českém jazyce – číslo protokolu nebo EU CT číslo jako referenční kód umožňující identifikaci daného KH

Transitional trials (TCT)

Dokument Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers – January 2022

11.5 Question: What if a clinical trial does not comply with the Clinical Trials Regulation?

451. **Answer:** If a trial **does not comply** with the Clinical Trials Regulation, a sponsor shall **request a substantial amendment under the clinical trials Directive** before switching to the regulatory framework of the Regulation, specifying its intention to align the trial with the Regulation. Only after the substantial amendment is accepted, a sponsor can follow the procedures described below to switch the clinical trial to the regulatory framework of the Regulation.

➤ Je lepší ještě v rámci CTD udělat harmonizované dokumenty

Transitional trials (TCT)

Dokument Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers – January 2022

11.6 Question: How can a sponsor switch a clinical trial to the regulatory framework of the Clinical Trials Regulation?

452. **Answer:** The sponsor shall submit an initial application (article 5 of the Clinical Trials Regulation) to the EU Portal and Database (EUPD) which relies on the **existing dossier already assessed and authorized by the Member States**. The process will require a **new cover letter** and **new application form (Part I and II) to be completed in CTIS**, and in case of multinational clinical trials, a **harmonised or at least a consolidated protocol** (see: *CTFG Best Practice Guide for sponsors of multinational clinical trials with different protocol versions approved in different Member States under Directive 2001/20/EC that will transition to Regulation (EU) No 536/2014*67).

Transitional trials (TCT)

Dokument Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers – January 2022

11.8 Question: How should a sponsor proceed in case of multinational clinical trials?

458. **Answer: A multinational clinical trial** is a trial conducted in different Member States under the **same EudraCT number**. A multinational trial that is fully or sufficiently harmonised, - that is, the trial is conducted in the different Member States under the same EudraCT number and based on the same protocol - can benefit from the below proposed solution, on the condition that the trial complies with the Clinical Trials Regulation.

461. Alternatively, for trials where full harmonization can not be achieved due to different national requirements , a sponsor needs to prepare a **consolidated protocol** (reflecting the common core provisions and capturing the minor differences as regards the nationally authorised trials (please see *CTFG Best Practice Guide for sponsors of multinational clinical trials with different protocol versions approved in different Member States under Directive 2001/20/EC that will transition to Regulation (EU) No. 536/201468*). The consolidated protocol **must correspond to what is authorised in each of the Member States** concerned.

Transitional trials (TCT)

Dokument Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers – January 2022

11.8 Question: How should a sponsor proceed in case of multinational clinical trials?

465. Article 11 applications are not allowed to be used when transitioning ongoing multi-country trials. A submission for transition of a multinational trial should only be submitted to those MSCs where the trial is ongoing. **New MSC(s) cannot be added in this submission.**

470. In case the sponsor **cannot provide certain documents listed in Annex I of the Regulation, which were not required under the Directive**, a sponsor should upload a blank document clarifying that this aspect was assessed by National Competent Authority (NCA) and/or Research Ethics Committee (REC) and therefore is covered by the conclusion of the assessment. Updates to **those documents will be required in line with Q&A 11.11.**

Transitional trials (TCT)

Dokument Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers – January 2022

Question: When is a sponsor expected to complete the application dossier, in line with Annex I of the Clinical Trials Regulation?

474. **Answer:** At the moment of the first application submitted after the a clinical trial has transitioned and therefore submitted under the rules of the Regulation (i.e. the next substantial modification or addition of a new Member State) the sponsor should, in principle, **complete the application dossier** in accordance with the requirements of Annex I of the Regulation, at least with regard to that part of the application dossier which will be assessed in the procedure (e.g. in case of a substantial modification on Part II only, a sponsor should complete all elements related to Part II of the dossier relevant for the Member State(s) concerned by the substantial modification).


Nedostatky CTIS

- Nelze nahrát soubory větší než 10 Mb
- Nelze nahrát Zipy
- Datum zahájení studie nelze zadat zpětně – problém u TCT
- Při každé resubmission se změní poslední dvojčíslí u EU number

POŽADAVKY NA DOKUMENTACI K ČÁSTI II ŽÁDOSTI O KLINICKÉ HODNOCENÍ PŘEDLOŽENÉ PROSTŘEDNICTVÍM CTIS

MUDr. Alice Němcová
SÚKL

Požadavky na dokumentaci pro část II CTA

 Vydán pokyn **KLH-CTIS-01** – požadavky na předkládanou dokumentaci k části II žádosti

<https://www.sukl.cz/leciva/klh-ctis-01>

- 1. Informace pro pacienta / informované souhlasy** (bude vkládáno v CTIS do Part II – Subject information and informed consent form)
- 2. Materiály určené SH** (bude vkládáno v CTIS do Part II – Subject information and informed consent form)
- 3. Náborové materiály** (bude vkládáno v CTIS do Part II – Recruitment Arrangements) ...

Informace pro pacienta / informované souhlasy (bude vkládáno v CTIS do Part II – Subject information and informed consent form)

- 👁️ Doporučujeme řídit se pokynem KLH-22 (*aktualizace 1. 6. 2022*)
- 👁️ Nepředkládá se angl. originál, pouze české verze IP/IS
- 👁️ Písemné verze – 12-14, 15-17, dospělí
- 👁️ Pro cizince – certifikované překlady schválené verze (*je nutné předložit, ale non-SA*)

- 👁️ Upozornění: pokud SH v průběhu KH přechází do vyšší věkové kategorie – musí podepsat příslušnou verzi IP/IS

Dotazy k IP/ICF:

- Do IP byl uváděn odkaz na zkoušejícího a etickou komisi, pokud budou mít SH dotazy ohledně svých práv. Jak to řešit u KH podaných prostřednictvím CTIS?
- Kontakt na etickou komisi neuvádět
- Dotazy lze vznést písemně na adresu: eticka.komise@sukl.cz
- Tuto adresu lze uvést v IP/IS, ale pouze pro dotazy na práva SH, nikoli dotazy ke KH, ty by měl odpovědět lékař = zkoušející

Dotazy k IP/ICF:

👁️ Obecný dotaz ohledně podpisové procedury IP/IS u pacientů ve follow-up/následném sledování.

Musí takovýto pacient, který je pouze v telefonickém sledování přežití, podepisovat nové změny (nové informované souhlasy)? Takovýto pacient na centrum již nedochází, je doma či někde v hospicu... Stačí zapsat důvod, proč pacient nepodepsal nový ICF do zdrojové dokumentace?

Pokud jsou SH/pacienti stále v KH, byť již pouze ve follow-up, měli by obdržet všechny aktualizované verze IP/IS. Pokud již nechodí na centrum, měly by jim být minimálně zaslány a jejich zaslání by mělo by zaznamenáno v dokumentaci pacienta.

Dotazy k IP/ICF:

👁️ Obecný dotaz ohledně podpisové procedury Informovaných souhlasů u pacientů ve follow-up/následném sledování.

Další dotaz je ohledně pacientů, kteří sice na centrum ještě dochází, ale nové změny se jich netýkají. Např. se změna týká pouze antikoncepce a pacientce je přes 80 let; nebo došlo pouze ke změně v návštěvách v období léčby a pacient už hodnocenou léčbu nedostává a je pouze v období sledování. Stačí ponechat rozhodnutí, zda jsou změny relevantní na řešitelském týmu a zapsat to takto do zdrojové dokumentace?

I zde platí, co je v předešlém slidu. I když bude aktualizace s informací, která nemá vliv či dopad na daného pacienta, měl by ji obdržet a aktualizaci podepsat.

2. Materiály určené SH (bude vkládáno v CTIS do Part II – Subject information and informed consent form)

- ☉ Dokumenty v č.j. – kartičky, deníky, dotazníky, které vyplňují SH, návody k použití ZP (např. tonometr...) nebo elektron. přístrojů – tablety...
- ☉ Dokumenty v angl. – dotazníky, které vyplňuje lékař
- ☉ Upozornění: ZP bez CE značky – Pro zdravotnické prostředky požadujeme předložit CE značku, Declaration of Conformity, návod v ČJ, sdělení, jak bude zajištěn servis AJ.
- ☉ ZP – vždy konzultovat, zda nejde i o zkoušku ZP

Dotazy:

Z jakého důvodu není možné předkládat dotazníky pro pacienty v angličtině. Dotazníky v AJ jsou součástí protokolu a obsahově jsou shodné s českým překladem.

V současné době předkládáme dotazníky v českém jazyce, nicméně ze strany EK již dlouhou dobu nenevidujeme žádné připomínky k těmto dokumentům. Překlady dotazníků navíc nelze měnit, neboť se jedná o certifikovaný překlad.

Certifikovaný překlad dotazníků pro pacienty je z důvodu časové náročnosti limitujícím faktorem a existuje riziko, že země vyžadující tyto dokumenty v lokálním jazyce budou zadavatelem vyřazeny z iniciálního podání studií přes EU CTR. Pokud k tomuto kroku zadavatel přistoupí, bude pozice ČR v rámci KH významně znevýhodněna a z dlouhodobého hlediska může dojít k úbytku KH alokovaných do ČR.

- 👁 To, že se jedná o certifikovaný překlad nezajistí, že tam není terminologie, které pacienti nebudou dobře rozumět. Pro ně nevhodná.
- 👁 Dotazníky, které vyplňují spolu s lékařem – mohou být v angličtině.
- 👁 Dotazníky, které vyplňují pacienti sami – by měly být v ČJ a pacientovi srozumitelné, to certifikovaný překlad negarantuje.

3. Náborové materiály (bude vkládáno v CTIS do Part II – Recruitment Arrangements)

- ☉ Šablona č. 1 „**Nábor subjektů hodnocení a získávání Informovaného souhlasu**“; pokud zadavatel nepoužije tuto šablonu, je třeba doložit stejné informace v jiném dokumentu a sdělit, kde jsou uvedeny.
- ☉ Dále předloží – reklamu, letáky, event. jiné materiály
- ☉ V případě náborových materiálů v jiném než tištěném formátu (zvukové, video, info na webu..) – printscreeny nebo obsah sdělení

4. Zkoušející (bude vkládáno v CTIS do Part II – Suitability of the investigator)

- 🕒 Šablony č. 2 – **Životopis zkoušejícího** a šablonu č. 3 **Prohlášení o střetu zájmů zkoušejícího**; pokud zadavatel/zkoušející nepoužije šablonu č. 2, musí jiný formát CV obsahovat všechny údaje uvedené v této šabloně.
- 🕒 CV – aktuální, datován a podepsán zkoušejícím
- 🕒 Nejsou vyžadovány CV ostatních členů studijního týmu, ani spoluzkoušejících – odpovědnost hlavního zkoušejícího – Delegation log
- 🕒 Vyplněn v ČJ nebo angl.
- 🕒 Identifikace KH (zkoušející/spoluzkoušející) – běžící, pokud max. 3, tak i ukončení v posledních 2 letech; lze i jako příloha CV

5. Centrum klinického hodnocení (bude vkládáno v CTIS do Part II – Suitability of the facilities)

- 🕒 Šablona č. 4 – **Vhodnost studijního centra** – podepsáno vedoucím odd. nebo kliniky
- 🕒 Pro nestátní zdrav. zařízení (ZZ) – doklad (scan), že se jedná o ZZ (vydaný krajským úřadem) a rozsah povolené činnosti (odbornosti – např. ortopedie, interna...)
- 🕒 Uvést vyšetření či výkony provádět mimo centrum (např MRI, CT, oční vyšetření, ECHO...) – kde budou zajištěny
- 🕒 BE, studie FK a F-I-H (First-in-Human, první podání člověku) – předložit certifikát správné klinické praxe vydaný SÚKL (scan certifikátu)

6. Pojištění (bude vkládáno v CTIS do Part II – Proof of insurance cover or indemnification)

- ☉ Předkládá se celá pojistná smlouva včetně pojistných podmínek (v ČJ nebo dvojjazyčnou verzi).
- ☉ Certifikát pojištění není dostačující.

- ☉ *Doporučujeme uvést také informaci (není-li součástí pojistné smlouvy), jak bude zajištěno odškodnění újmy na zdraví, která se projeví až po ukončení KH a ukončení pojistné smlouvy, pokud půjde prokazatelně o újmu na zdraví způsobenou účastní v proběhlém KH.*

7. Zpracování osobních údajů (bude vkládáno v CTIS do Part II – Compliance with national requirements on Data Protection)

- Formulář č. 5 – Prohlášení zadavatele ke zpracování osobních údajů v daném klinickém hodnocení**
- Podepsán zadavatelem, nikoli zástupcem české pobočky či CRO, které bude připravovat dokumentaci k části II žádosti**

8. Biologické vzorky k budoucímu výzkumu (bude vkládáno v CTIS do Part II – Compliance with use of Biological samples)

☞ Samostatný souhlas – s popisem k jakému výzkumu, jak budou chovány, jak dlouho, lze-li odvolat souhlas, anonymizace či pseudonymizace SH

nebo

☞ Součást IP/IS – vyžadován samostatný podpis pro tento souhlas, není-li dáno protokolem jako mandatorní

9. Odměny a kompenzace pro subjekty hodnocení

(bude vkládáno v CTIS do Part II – Financial and other arrangements)

Šablona č. 6 Kompenzace pro účastníky studie

| | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Bude nabídnuta kompenzace? (zvolte pouze jednu možnost) | | | | |
| Ne <input type="checkbox"/> Vysvětlete prosím proč ne Klikněte sem pro přidání textu. | | | | |
| Ano <input type="checkbox"/> Vyplňte prosím oddíly 2 - 5 | | | | |
| Komu bude kompenzace nabídnuta a v jaké podobě? (zvolte všechny platné možnosti) | | | | |
| | subjekty | rodič/pečovatel | zákonní zástupci | další osoby |
| cestovní výdaje | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| výdaje na ubytování | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| stravné | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ušlý zisk | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| přímá platba | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| nepřímá platba | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| jiné | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Jakou formou bude kompenzace poskytnuta (např. přímá platba, platební karta, stravenky...)

10. Finanční krytí – jak bude KH financováno (bude vkládáno v CTIS do Part II – Financial and other arrangements)

- ☉ Obecně – zadavatelem, grant, ...
- ☉ Není vyžadována smlouva zadavatele-poskytovatele zdravotních služeb
- ☉ Není vyžadována informace o odměnách zkoušejícím
- ☉ Není vyžadována informace, kolik obdrží poskytovatel zdravotních služeb za provedení KH

11. Doklad o zaplacení poplatku (bude vkládáno v CTIS do Part II – Financial and other arrangements)

- ☞ Samostatná platba za posouzení části II – kódy K-023-K-028
- ☞ Na jeden variabilní symbol – lze více kódů – pro centra
- ☞ Je třeba předložit doklad o zaplacení – vygenerovaný s variabilním symbolem (platba musí být na SÚKL před vydáním stanoviska)
- ☞ U překlápěných KH – zaplatit + požádat o vrácení části náhrady výdajů

Požadavky na dokumentaci pro část II CTA

- 👁️ Vydán pokyn **KLH-CTIS-01** – požadavky na předkládanou dokumentaci k části II žádosti
- 👁️ Používejte přiložené, pro ČR upravené šablony
- 👁️ Vyplňovat v ČJ nebo angl.
- 👁️ Pro GDPR v PART II – použít potvrzené, zadavatelem podepsané prohlášení = šablona č. 5
- 👁️ U náborových materiálů – reklamy na webu společnosti, info na sociálních sítích – pouze printscreeny
- 👁️ U návodů k použití např. tabletů, deníčků – rovněž printscreeny bez obrázků vysvětlujících doplnění

Požadavky na dokumentaci pro část II CTA u KH schválených dle směrnice 20/2001, převáděných na režim CTR 536/2014

- ☞ Požadujeme předložit dokumenty schválené etickými komisemi (MEK/LEK – je-li něco pro dané centrum jiné)
 - Poslední schválené verze IP/IS
 - Pojistnou smlouvu
 - CV zkoušejícího (co bylo předloženo EK)
 - Pokud by se jednalo o FIH, BE, FK – musí být předložen certifikát GCP
- ☞ Protože již bylo KH schváleno/povoleno není třeba
 - Střet zájmu zkoušejícího, prohlášení k centru
- ☞ Optimální předložit i schválení MEK (event. LEK)

Dotazy:

The EU CTR Regulation No 536/2014 is binding in its entirety and directly applicable in all MSCs. As per 66/2017, 55§ required are recruitment materials, all material related to subject of CT (diaries, cards, IFUs), those are not required under the CTR. Defined as Materials for trial subjects by SUKL, while Recruitment arrangements or Subject Information and informed consent form should be submitted (and not all patient-facing materials), per CTR requirements).

1. Does SUKL consider patient facing materials are Recruitment arrangements, Subject Information and informed consent, or any other PART II required document?

Způsob náboru SH – součástí AR pro část II dokumentace – je třeba předložit – vše, co je uvedeno v pokynu KHL-CTIS-01

2. Bearing in mind these materials will be published, what the legal consequences are?

Právní důsledky zveřejnění dokumentů? Zveřejnění – dle rozhodnutí CTR a EMA, tento dotaz není na nás.

Dotazy:

Privátní studijní centrum je registrováno v OMS s adresou sídla firmy, ne však ještě s adresou místa provozovny (místem, kde bude probíhat klinické hodnocení).

V souvislosti s uvedením studijního centra v CTIS bude toto centrum následně vyfiltrováno a potvrzeno.

To znamená, že bude v CTIS žádosti studijní centrum, pro které bude uvedena adresa sídla firmy (tak jak je v současnosti registrováno v OMS).

Je možné přiložit v rámci CTIS žádosti do sekce Ostatní dokumenty *seznam center*, kde by byl seznam studijních center včetně jejich adres provozoven (tedy míst, kde bude klinické hodnocení probíhat)?

Nebo je jiný možný způsob řešení?

Poznámka: řešením není zadání studijního centra s adresou provozovny přímo v CTIS, protože to vede k jeho submitování (propojením s OMS systémem) a následně pak k rejekci ze strany OMS. Dosavadní zkušenost.

Dotazy:

- 👁 Šablona č. 3 Prohlášení o střetu zájmů zkoušejícího: má se vyplnit název KH a číslo jednací. Co se myslí tím číslem jednacím? Je tím myšleno č. protokolu? – **bylo opraveno na EudraCT number nebo číslo protokolu**
- 👁 Šablona č. 4 Vhodnost studijního centra – není nám jasné, zda dokument podepisuje hlavní zkoušející, nebo zadavatel/CRO – **vedoucí kliniky či odd.**
- 👁 Formulář č. 5 Prohlášení zadavatele ke zpracování osobních údajů – může být dokument předložen pouze v angličtině? **ano**
- 👁 Šablona č. 6 Kompenzace pro účastníky studie – co je myšleno nepřímou platbou? – **úhrada na účet? Kartu?**
- 👁 Dotazu na bod č. 10 – finanční krytí: není nám jasné, jaké dokumenty v souvislosti s tímto požadavkem předložit. **Kdo bude KH hradit – zadavatel, grantová podpora...**

Dotazy:

Materiály určené SH Pokud bude subjekt hodnocení dotazníky vyplňovat elektronicky na tabletu nebo chytrém telefonu, je dostatečné s iniciálním podáním předložit český text dotazníků a po schválení jako nepodstatnou změnu "screenshoty" s veškerým textem, který subjekt hodnocení na tabletu uvidí (tzn. např. včetně instrukcí, jak dotazník vyplňovat, hlášek typu: "Chcete odpověď uložit?" apod.) **Je dostačující český text, pokud bude shodný.**

Změny v materiálech pro pacienty (např. revize deníku pro zápis užití medikace) nebo nově vytvořené dokumenty (např. kartička připomínající, že pacient má na příští návštěvu přijít nalačno), bude třeba předkládat jako podstatné změny? **Ne, jde o nepodstatné změny.**

Dotazy:

Zkoušející

CV by mělo obsahovat relevantní zkušenosti s klinickými hodnoceními/studiemi, můžete prosím potvrdit, že bude dostačující poskytnout seznam aktivních studií, které probíhají pod vedením příslušného hl. zkoušejícího? **Ano, pokud to není pouze 1-2 KH, pak i ty, kterých se zúčastnil alespoň v posledním 1-2 letech.**

Zákon o léčivech nepožaduje předložit CV v českém jazyce, je tedy dostačující předložit CV v AJ, pokud bude obsahovat všechny požadované informace? **Ano.**

Je možné předložit seznam studií jako přílohu? **Ano.**

Dotazy:

Biologické vzorky k budoucímu výzkumu. Je požadován nějaký další dokument vedle informací pro pacienta a informovaného souhlasu s budoucím výzkumem?

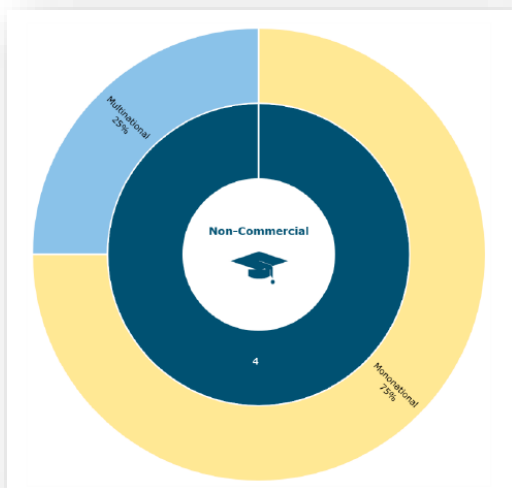
Samostatný souhlas; je-li součástí IP/IS – musí mít možnost samostatného souhlasu (není-li mandatorní).

Doklad o zaplacení poplatku Je dostačující k podání přiložit vygenerovaný formulář? Ano, ten je nezbytný, je tam variabilní symbol, dle kterého pak kontrolujeme, zda došla platba.

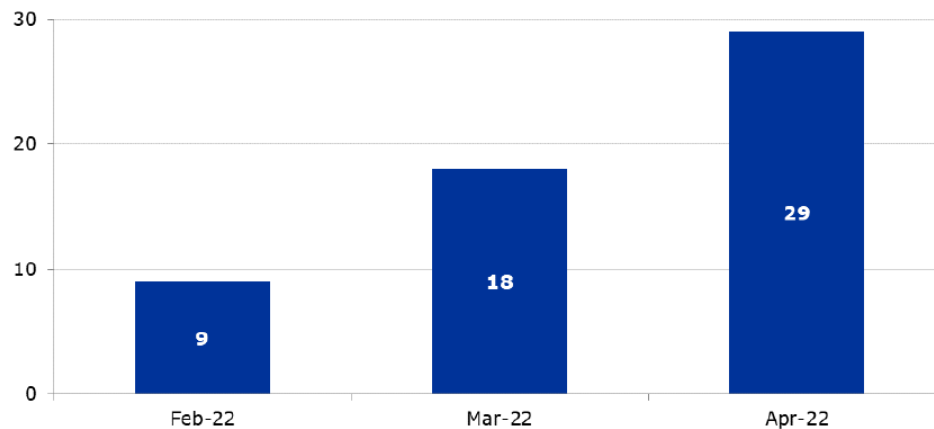
Jakým způsobem se má doposlat formulář k poplatku za iniciální předložení part I? V odpovědi na validace vložit vygenerovaný formulář s variabilním symbolem (*platba musí být dohledatelná do našeho stanoviska*).

-statistika CTIS

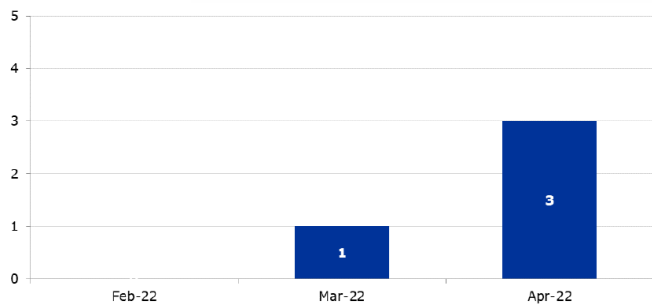
31. 1. 2022 – 30. 4. 2022



CTAs submitted in CTIS

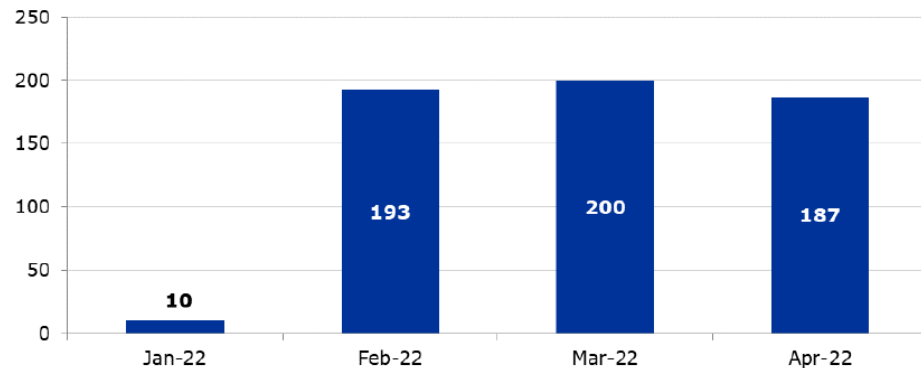


CTs with a decision in CTIS



pouze nekomerční KH

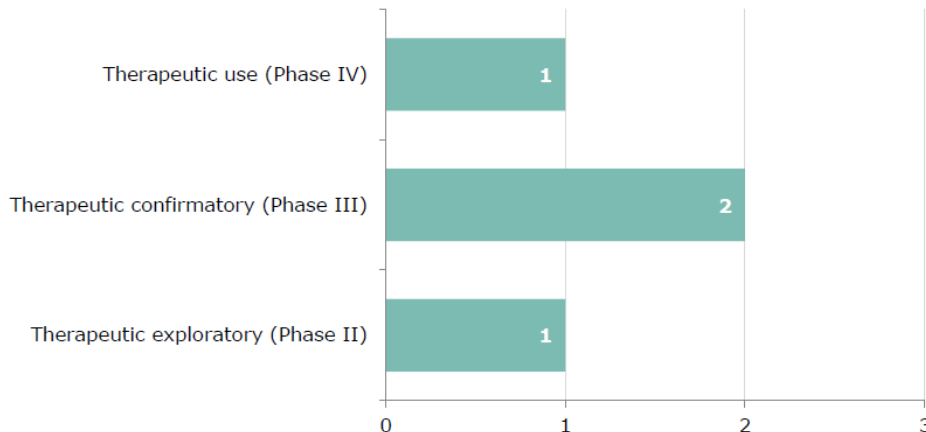
CTAs uploaded by Member States in EudraCT
(CTAs are counted as individual trial protocol)



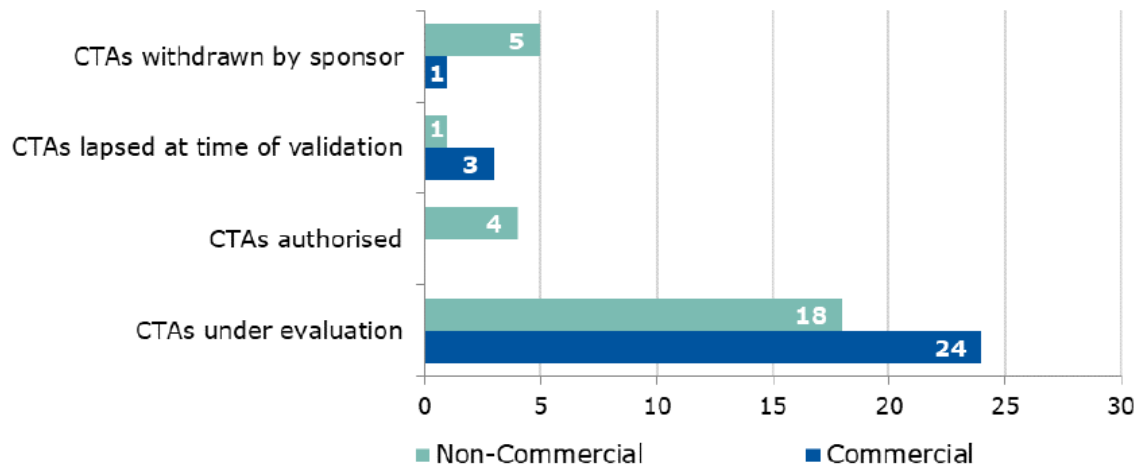
-statistika CTIS

31. 1. 2022 – 30. 4. 2022

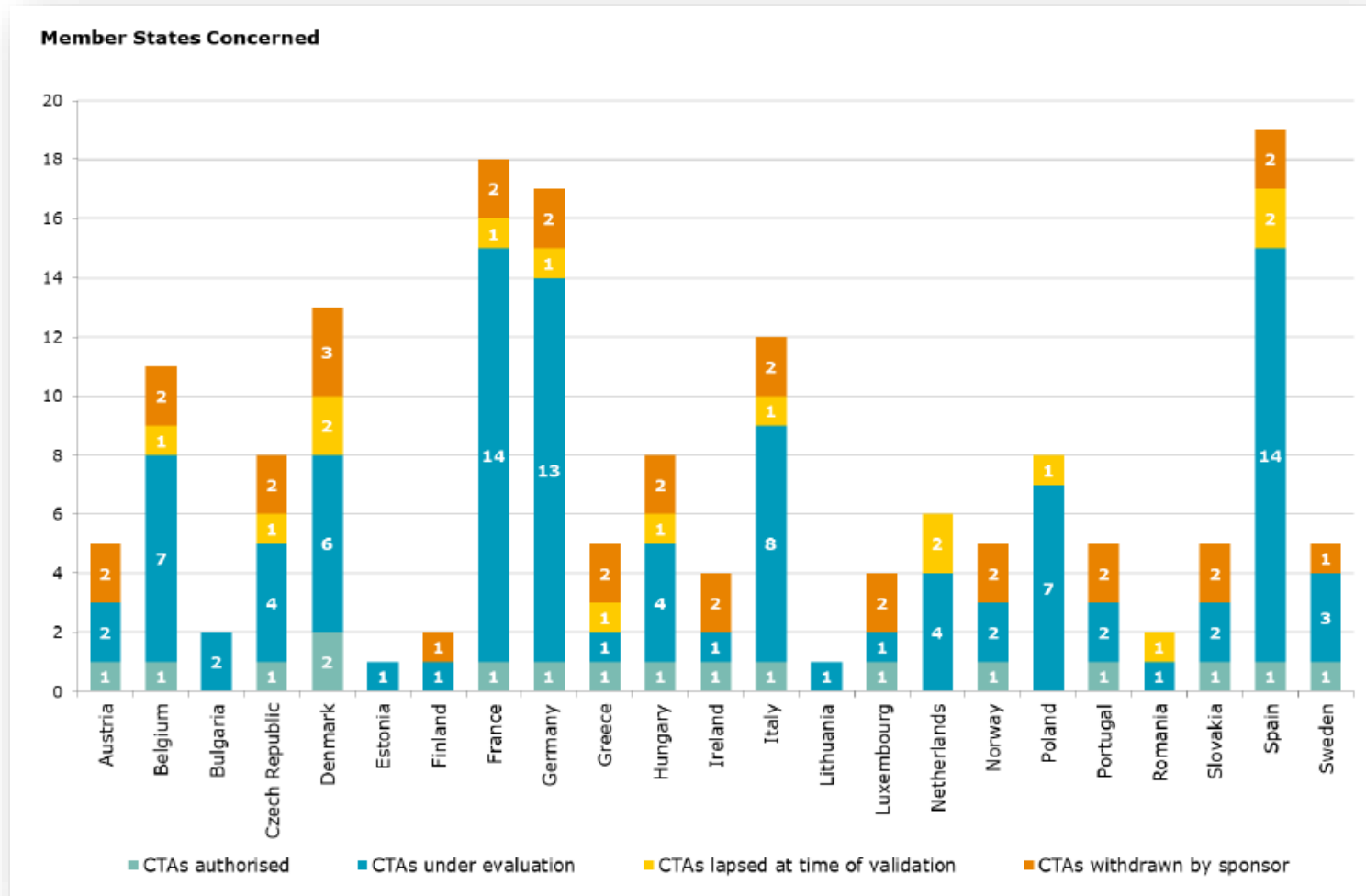
CTs with a decision in CTIS per phase



CTAs per Trial status in CTIS
Commercial versus Non-Commercial



-statistika CTIS 31. 1. 2022 – 30. 4. 2022



BEZPEČNOSTNÍ HLÁŠENÍ V KH DLE CTR

MUDr. Eva Hrušková Reinová

Bezpečnostní hlášení v KH dle CTR

Informace na webu SÚKL i v Aj:

<https://www.sukl.cz/leciva/bezpecnostni-hlaseni-v-kh>

Od 31. 1. 2022 bude platit **pro studie schválené podle CTR** společné posuzování bezpečnostních informací státy EU – budou posuzovány SUSARy a ASR.

Pro KH schválení a vedena podle Direktivy (Clinical Trial Directive 2001/20/EC = CTD) stále platí pokyn KLH-21, a to jak ve vztahu k SÚKL, tak i ve vztahu k etickým komisím a zkoušejícím.

SUSAR

SUSAR = suspected unexpected serious adverse reactions

Již od roku 2017 není požadavek na zasílání SUSARů přes E2B přímo na SÚKL, ale veškeré SUSARy musí sponzor vkládat přímo do EudraVigilance databáze modulu EVCTM. S nařízením se pak nic na této povinnosti nemění.

Požadavky na SUSAR dle CTR Annex III

Již neposílat pro centrální etickou komisi.

Sponsor je však i nadále povinen informovat zkoušející o bezpečnostním profilu přípravku – doporučujeme zasílat zkoušejícím i nadále line-listingy (**SÚKL line-listing neposuzuje**).

Annual safety Report (ASR)

Dříve DSUR

Stále dle ICH guideline E2F

Pro KH, jež jsou předkládána a vedena podle CTR, jsou ASR/DSUR **vkládány přímo do portálu (CTIS)**.

V případě, že jedno KH probíhá v souladu s Nařízením (CTR), zatímco jiné se řídí direktivou (CTD), měla by být ASR předložena do portálu (CTIS). Sponzoři mohou jmenovat všechny dotčené členské státy pro všechna probíhající KH v EU/EHP v rámci směrnice a nařízení o klinických hodnoceních. Sponzoři jsou i nadále povinni dle CT-3 předkládat ASR etickým komisím podle národní legislativy v členských státech (v ČR směrnice KLH-21) s probíhajícími klinickými hodnoceními v rámci direktivy (CTD) a informovat zkoušející o jakýchkoli nových bezpečnostních údajích nebo změnách v hodnocení přínosů a rizik.

Hlášení úmrtí z ČR, jež nejsou považována za SUSAR

Pro studie schválené a prováděné podle nařízení (CTR) není od 31. ledna 2022 povinnost hlásit úmrtí, jež je SAE do 7 dnů přímo na SÚKL.

Pro studie schválené a prováděné podle Direktivy (CTD), bude platit i nadále pokyn KLH-21 tedy i hlášení úmrtí, jež je SAE do 7 dnů přímo na SÚKL až do 31. 1. 2025.

SÚKL nemá žádný specifický formulář pro hlášení úmrtí v KH, které není SUSAR. Lze využít CIOMS nebo poslat průvodní dopis, ve kterém bude dané úmrtí dobře popsáno.

Studies approved under the EU CTR 536/2014

- SUSARs to EudraVigilance (local death cases need not to be reported)
- DSUR via CTIS. As soon as one study with the IMP is approved under the CTR, the DSUR is accepted via CTIS for all ongoing studies
- Separate reporting to the ECs is not required
- Line-listings of at least local SUSARs to investigators, as stated in CLINICAL TRIALS REGULATION (EU) NO 536/2014 DRAFT QUESTIONS & ANSWERS VERSION 5

Studies approved under the Clinical Trial Directive 2001/20/EC

Reporting rules follow KLH-21, v7

Reporting to the RA

- SUSARs to EudraVigilance
- Local death cases in 7 days by email
- DSUR by email, via CESP, EudraLink or courier on CD

Reporting to the EC concerned

- Local SUSARs in 7/15 days
- 6-monthly line-listings of SUSARs with a brief report on safety
- DSUR

Reporting to the local EC

- SUSARs from the region they are responsible for in 7/15 days

Reporting to investigators

- Local SUSARs within 7/15 days or in line-listings, foreign SUSARs in 7/15 days or in line-listings
- Foreign SUSARs and cross-SUSARs (they originate in other studies of the same IMP) in 6-monthly line-listings

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 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz