



Studie funkční způsobilosti v kombinovaných studiích

MUDr. Jaroslava Rozprávková
Státní ústav pro kontrolu léčiv – Velký sál

29.04.2024

Obsah přednášky

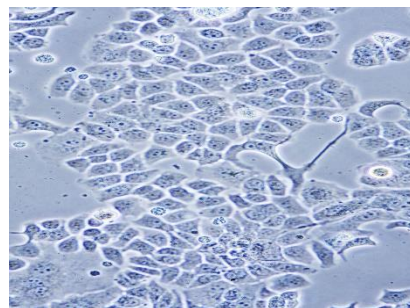
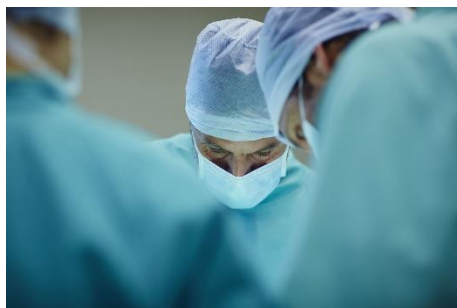
- 👁️ Legislativní rámec
- 👁️ Terminologie
- 👁️ Doporučení k podání žádosti o povolení SFZ v kombinované studii
- 👁️ Stanovisko etické komise
- 👁️ Informovaný souhlas v kombinovaných studiích
- 👁️ Shrnutí
- 👁️ Dotazy

Legislativní rámec

- ☞ **Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746 ze dne 5. dubna 2017 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro a o zrušení směrnice 98/79/ES a rozhodnutí Komise 2010/227/EU (dále jen „IVDR“) a prováděcí pokyny, účinné od 27. 5. 2022**
 - ☞ **Zákon č. 375/2022 Sb., Zákon o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro (dále také „zákon č. 375/2022“),** účinný od 22. 12. 2022
 - ☞ **Zákon č. 500/2004 Sb., správní řád,** ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“)
-
- ☞ **MDCG dokumenty** (metodické pokyny) – doporučující
 - **MDCG 2022-10** Q&A on the interface between Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials for medicinal products for human use (CTR) and Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices (IVDR)
 - MDCG 2022-19 Performance study application/notification documents under Regulation (EU) 2017/746
 - MDCG 2022-20 Substantial modification of performance study under Regulation (EU) 2017/746
 - MDCG 2022-9 rev.1 Summary of safety and performance template
 - MDCG 2024-4 Safety reporting in performance studies of in vitro diagnostic medical devices under Regulation (EU) 2017/746
 - Questions and Answers document on performance studies (vydání MDCG dokumentu plánováno v 2024)
 - ☞ příslušné technické normy

Terminologie

- 🌀 **Doprovodnou diagnostikou** (companion diagnostic) (dále také „CDx“) se dle čl. 2 odst. 7 IVDR rozumí prostředek, který je podstatný pro **bezpečné a účinné používání** odpovídajícího **léčivého přípravku** za účelem:
- určení pacientů, u nichž je nejpravděpodobnější, že pro ně bude odpovídající léčivý přípravek **přínosný**, prováděného před zahájením léčby nebo v jejím průběhu, nebo
 - určení pacientů, u nichž bude v důsledku léčby pomocí odpovídajícího léčivého přípravku pravděpodobně **zvýšené riziko závažných nežádoucích reakcí**, prováděného před zahájením léčby nebo v jejím průběhu.



Terminologie

Kombinovanou studií se v této prezentaci rozumí zároveň probíhající:

- **klinické hodnocení léčivého přípravku** (dále také „**KHLP**“) dle požadavků Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES (dále také „**CTR**“) a
- **studie funkční způsobilosti** (dále také „**SFZ**“) dle požadavků Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746 ze dne 5. dubna 2017 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro a o zrušení směrnice 98/79/ES a rozhodnutí Komise 2010/227/EU (dále také „**IVDR**“).

Kombinovaná studie

- 👁️ klinické hodnocení léčivého přípravku dle požadavků CTR
- 👁️ zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) (dále jen „zákon č. 378/2007“)
- 👁️ žádost o povolení KHLP
- 👁️ Clinical Trials Information System (dále jen „CTIS“)
- 👁️ etická komise – zákon č. 378/2007
- 👁️ studie funkční způsobilosti dle požadavků IVDR
- 👁️ zákon č. 375/2022 Sb., Zákon o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích *in vitro*
- 👁️ žádost o povolení/oznámení SFZ
- 👁️ Registr zdravotnických prostředků (dále jen „RZPRO“)/podatelna
- 👁️ etická komise – zákon č. 375/2022



Doporučení k podání žádosti o povolení SFZ v kombinované studii

- 🌀 formulář žádosti – údaje v žádosti musí odpovídat údajům v dokumentaci
 - zadavatel SFZ
 - zmocněnec dle čl. 58 odst. 4 IVDR
 - název SFZ
 - číslo protokolu SFZ
- 🌀 přílohy žádosti – srozumitelně a jasně popisovat v RZPRO
 - synopse a protokol klinického hodnocení léčiva – pouze pro informativní účely
 - průvodní dopis – seznam míst (centrální laboratoř kde bude probíhat SFZ se jménem zkoušejícího, názvy poskytovatelů zdravotních služeb, kde budou probíhat odběry vzorků a jejich zkoušející)



Doporučení k podání žádosti o povolení SFZ v kombinované studii

- dokumentace dle požadavků přílohy XIV a XIII IVDR
 - minimalizace odkazů na protokol klinického hodnocení léčiva
 - např. kritéria pro zařazení do SFZ, kritéria pro vyřazení ze SFZ a ne KHLP
 - oddělená dokumentace pro SFZ a pro KHLP
- **plná moc** – pro studii funkční způsobilosti (nestačí pro KHLP)
- **pojištění i** dle zákona č. **375/2022 (příp. IVDR)**, pojištění pouze dle zákona č. 378/2007 není akceptovatelné
- místo – nejen poskytovatel zdravotních služeb, ale i laboratoř (certifikát o akreditaci laboratoře)
- zkoušející – v centrální laboratoři v zahraničí hlavní zkoušející (životopis, GCP)
 - zkoušející u poskytovatele zdravotních služeb (životopis, GCP)
- stanovisko etické komise fungující dle zákona č. 375/2022

Stanovisko etické komise

- ☞ k žádosti o povolení SFZ s CDx je potřeba doložit stanovisko etické komise, která funguje v souladu se zákonem č. **375/2022 Sb.** (dále jen „EK“) – nestačí stanovisko EK, která funguje v souladu se zákonem č. 378/2007!
- ☞ pouze „lokální“ EK – ustavuje poskytovatel zdravotních služeb (§12 odst. 1 zákona č. 375/2022 Sb.)
- ☞ pro každé místo SFZ (smlouva)
- ☞ součást podávané dokumentace již **při předložení žádosti** o povolení SFZ / o povolení podstatné změny SFZ (§20 odst. 4 zákona č. 375/2022 Sb.)
- ☞ žádost zadavatele o stanovisko etické komise – na SFZ (§14 odst. 2)

☞ některé povinné náležitosti stanoviska etické komise zřízené dle zákona

č. 375/2022 (§16 odst.3):

- ✓ **název SFZ** (ne KHLP!)
- ✓ **zadavatel SFZ** (ne KHLP!)
- ✓ **číslo plánu SFZ** (ne KHLP!)
 - číslo plánu studie klinické funkce (CPSP = Clinical Performance Study Plan), příp. CIV-ID)
- ✓ datum doručení žádosti
- ✓ **seznam míst** provádění SFZ, ke kterým se EK vyjádřila a nad kterými vykonává dohled
- ✓ výrok zda EK vyjadřuje **souhlas či nesouhlas se SFZ** a jeho odůvodnění

Číslo jednací/Reference number:

Datum doručení žádosti/Date of submission of the Application Form:

Datum a čas jednání EK/Date and time of EC meeting:

Zadavatel/Sponsor:

Žadatel/Applicant:

Název studie funkční způsobilosti/Performance study title:

Číslo plánu/CPSP number:

Vyjádření EK/EC's opinion:

EK vydává/EC issues:

Souhlasné stanovisko/Favourable opinion

Nesouhlasné stanovisko/Unfavourable opinion

Zdůvodnění stanoviska EK/Justification of the EC opinion:

Úhrada nákladů spojených s posouzením žádosti a vydáním stanoviska/Reimbursement of costs related to the assessment of the application and issuing of the opinion:

Ano/Yes

Ne, zdůvodnění/No, justification:

Seznam míst studie funkční způsobilosti s označením míst, ke kterým se EK vyjádřila jako místní EK a kde bude vykonávat dohled/List of performance study sites, indicating the sites on which the EC has given its opinion as the local EC and will perform supervision:

Místo studie funkční způsobilosti a jméno hlavního zkoušejícího/ Performance study site and name of principal investigator	Místní EK/ Local EC	Adresa místní EK/ Address of local EC
	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	

- 👁️ některé povinné náležitosti stanoviska etické komise zřízené dle zákona č. 375/2022 (§16 odst.3):
 - ✓ seznam členů EK a údaj o jejich odbornosti
 - ✓ seznam a identifikace hodnocených dokumentů
 - ✓ **záznam o výsledku hlasování**
 - ✓ datum vydání stanoviska, podpis

👁️ **verze** dokumentace podaná s žádostí o povolení SFZ na SÚKL - KHZP musí odpovídat verzím dokumentace, která byla posouzena EK

👁️ v stanovisku EK k žádosti o povolení SFZ / žádosti o povolení podstatné změny SFZ **nestačí pouze vzetí na vědomí** u plánu SFZ, příručky zkoušejícího, informovaného souhlasu

Seznam hodnocených dokumentů/List of assessed documents:

Název dokumentu/ <i>Document name</i>	Verze/ <i>Version</i>	Datum/ <i>Date</i>	Schváleno/ <i>Approved</i>		Vzato na vědomí/ <i>Taken into account</i>	
			Ano/ <i>Yes</i>	Ne/ <i>No</i>	Ano/ <i>Yes</i>	Ne/ <i>No</i>
Plán studie funkční způsobilosti (CPSP)			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Příručka zkoušejícího (IB)			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informovaný souhlas (ICF)			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pojištění studie funkční způsobilosti			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CV zkoušejícího (příp. GCP certifikát)			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Způsob náboru subjektů studie funkční způsobilosti			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ostatní dokumenty			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Připomínky k dokumentaci/Comments to documentation:

Seznam členů EK a jejich účast na jednání/List of EC members and their participation in the meeting:

Jméno a příjmení/ <i>Name and surname</i>	Odbornost/ <i>Specialism</i>	Zaměstnanec zřizovatele EK*		Funkce v EK/ <i>Role in EC</i>	Přítomen/ <i>Attendance</i>		Hlasoval/ <i>Voted</i>	
		Ano/ <i>Yes</i>	Ne/ <i>No</i>		Ano/ <i>Yes</i>	Ne/ <i>No</i>	Ano/ <i>Yes</i>	Ne/ <i>No</i>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Předseda/ <i>Chairperson</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Místopředseda/ Vice- <i>chairperson</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/ <i>member</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/ <i>member</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/ <i>member</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/ <i>member</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/ <i>member</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/ <i>member</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/ <i>member</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Poznámka/Note: *Employee of EC appointing authority)

✓ datum vydání stanoviska, podpis

👁️ zákon č. 375/2022 Sb.



Název Etické komise
Name of the Ethics Committee

Adresa:
Tel.:
E-mail:

IČO:
Fax:
Web:

EK projednala a schválila/neschválila/vzala na vědomí předloženou dokumentaci/*The EC discussed and approved/disapproved/taken into account the submitted documentation.*

EK má/nemá námitky proti provádění výše uvedené studie funkční způsobilosti diagnostického zdravotnického prostředku *in vitro*/*The EC objects/does not object to the conduct of the above-mentioned performance study of an in vitro diagnostic medical device.*

EK prohlašuje, že byla ustavena a pracuje podle jednacího řádu v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy (zákon č. 375/2022 Sb., o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích *in vitro* a nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746 ze dne 5. dubna 2017 o diagnostických zdravotnických prostředcích *in vitro* a o zrušení směrnice 98/79/ES a rozhodnutí Komise 2010/227/EU a související platné právní předpisy)/*The EC hereby declares that it has been established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with Good Clinical Practice (GCP) and legal provisions in force (Act No 375/2022 Coll. on medical devices and in vitro diagnostic medical devices and Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU and related legislation in force).*

V/in

dne/date DD.MM.YYYY

.....
Podpis předsedy nebo místopředsedy EK/*Signature of Chairperson or Vice-chairperson of EC*

.....
Podpis člena EK/*Signature of EC member*

Usnášeníschopnost etické komise

- 👁️ etická komise na jednání je složena **nejméně z 5 členů**:
 - **alespoň 1** musí být osobou **bez zdravotnického vzdělání a bez odborné vědecké kvalifikace v oblasti zdravotnictví**
 - **minimálně 4** musí mít vzdělání **lékaře, zubního lékaře, farmaceuta** nebo **nelékařského zdravotnického pracovníka** podle jiného právního předpisu upravujícího způsobilost k výkonu zdravotnického pracovníka
 - **alespoň 1** z členů se **zdravotnickým vzděláním** musí být osobou, která **není v pracovním poměru, jiném obdobném pracovněprávním vztahu nebo v jiném závislém postavení k poskytovateli zdravotních služeb**, který etickou komisi ustavuje nebo který provozuje zdravotnické zařízení, v němž bude navrhovaná SFZ probíhat
- je-li **zkoušející** v příslušné SFZ současně členem etické komise, **je vyloučen** z projednávání žádosti

Informovaný souhlas v kombinovaných studiích



- 👁 v souladu s **požadavky čl. 59 IVDR**
- 👁 doporučujeme **oddělený** informovaný souhlas pro SFZ a pro KHLP
- 👁 v případě společného informovaného souhlasu musí být splněny požadavky nejen pro KHLP, ale i pro SFZ
- 👁 identifikace SFZ, zadavatel SFZ, prostředek, přínosy, rizika, cíle...

Informovaný souhlas – požadavky čl. 59 IVDR



☞ poskytnuté informace musí:

- umožnit subjektu nebo jeho zákonně ustanovenému zástupci porozumět:
 - **povaze, cílům, přínosům, dopadům, rizikům a obtížím** spojeným se studií funkční způsobilosti,
 - právům subjektu a zárukám týkajícím se jeho ochrany, zejména **právu odmítnout účast a právu kdykoliv od studie funkční způsobilosti odstoupit**, aniž by tím došel jakékoliv újmy a aniž by byl povinen poskytnout jakékoliv odůvodnění,
 - **podmínkám**, za jakých má studie funkční způsobilosti proběhnout, včetně **předpokládané doby účasti** subjektu ve studii funkční způsobilosti, a
 - případným alternativním možnostem léčby, včetně následných opatření, pokud subjekt ve studii funkční způsobilosti nepokračuje;
- být **komplexní, stručné, jasné, relevantní a srozumitelné** subjektu nebo jeho zákonně ustanovenému zástupci;
- být poskytnuty během předchozího pohovoru se členem zkoušejícího týmu, který je náležitě kvalifikovaný podle vnitrostátních právních předpisů
- obsahovat informace o příslušném **systemu náhrady škody** podle článku 65;
- obsahovat **celounijní jedinečné identifikační číslo** studie funkční způsobilosti podle čl. 66 odst. 1 a informace o **dostupnosti výsledků studie funkční způsobilosti** v souladu s odstavcem 6 tohoto článku

☞ subjekt je informován o tom, že v elektronickém systému týkajícím se studií funkční způsobilosti podle článku 69 bude v souladu s čl. 73 odst. 5 **zveřejněna zpráva o studii funkční způsobilosti a shrnutí v podobě srozumitelné určenému uživateli**, a to bez ohledu na výsledek studie funkční způsobilosti, a **v rámci možností je také informován, jakmile je tato zpráva a shrnutí k dispozici**

Shrnutí

- 👁️ studie na rozhraní dvou nařízení a související vnitrostátní legislativy
- 👁️ vyplnit formulář žádosti o povolení SFZ pečlivě – v souladu s podávanou dokumentací
- 👁️ dokumentace k žádosti o povolení SFZ musí odpovídat požadavkům IVDR
- 👁️ stanovisko etické komise, pojištění v souladu se zákonem č. 375/2022
- 👁️ plné moci pro SFZ v souladu se zákonem č. 375/2022 a správním řádem (§33)

Dotazy

Oddělení klinického hodnocení ZP
Sekce regulace zdravotnických prostředků
Státní ústav pro kontrolu léčiv

e-mail: khzp@sukl.cz

tel.: +420 272 185 940

MUDr. Jaroslava Rozprávková
Inspektorka oddělení klinického hodnocení ZP
Sekce regulace zdravotnických prostředků
Státní ústav pro kontrolu léčiv

e-mail: Jaroslava.Rozpravkova@sukl.cz

tel.: +420 272 185 304



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz