

Особливості організації та проведення попередньої експертизи матеріалів клінічних випробувань

Сілантьєва Ольга Василівна, к.м.н.

начальник відділу попередньої експертизи матеріалів доклінічних та клінічних випробувань Департаменту експертизи матеріалів доклінічних та клінічних випробувань

08 жовтня 2020

Нормативно-правова база

- Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затверджений **наказом МОЗ України від 23.09.2009 № 690** (zareestrovaniy u Ministerstvi yustitsii Ukrainy 29.10.2009 za №1010/17026), зі змінами (далі – Порядок № 690);
- Регламент взаємодії Міністерства охорони здоров'я України та ДП «Державний експертний центр МОЗ України» щодо підготовки рішення МОЗ України про проведення клінічного випробування лікарського (их) засобу (ів) або затвердження суттєвої поправки, затверджений **наказом МОЗ України від 15.04 2015 № 220**, зі змінами (далі – наказ № 220)

Надходження матеріалів КВ (СП) до МОЗ та в ДЕЦ



Зміна законодавства у зв'язку з оголошенням карантину щодо розповсюдження епідемії вірусу COVID-19

1. Постанова КМУ від **11 березня 2020** № 211 «Про запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19 спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2» (у редакції постанови Кабінету Міністрів України від **16 березня 2020** року № 215)
2. Наказ МОЗ України від **17.03.2020** № 672 «Про організацію роботи апарату Міністерства охорони здоров'я України, підприємств, установ і організацій, що належать до сфери його управління, на період дії карантину»
3. Розпорядження директора ДЕЦ від **11.03.2020** № 13, 15
4. Наказ ДЕЦ від **18.03.2020** №43 «Про організацію роботи на період дії карантину»
5. Наказ Центру № 48 від 30.03.2020 «Порядок прийому документів, що надають заявники до Центру»

Зміна законодавства у зв'язку з оголошенням карантину щодо розповсюдження епідемії вірусу COVID-19

продовження

6. Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби **COVID-19**» від **20.03.2020** № 539-IX

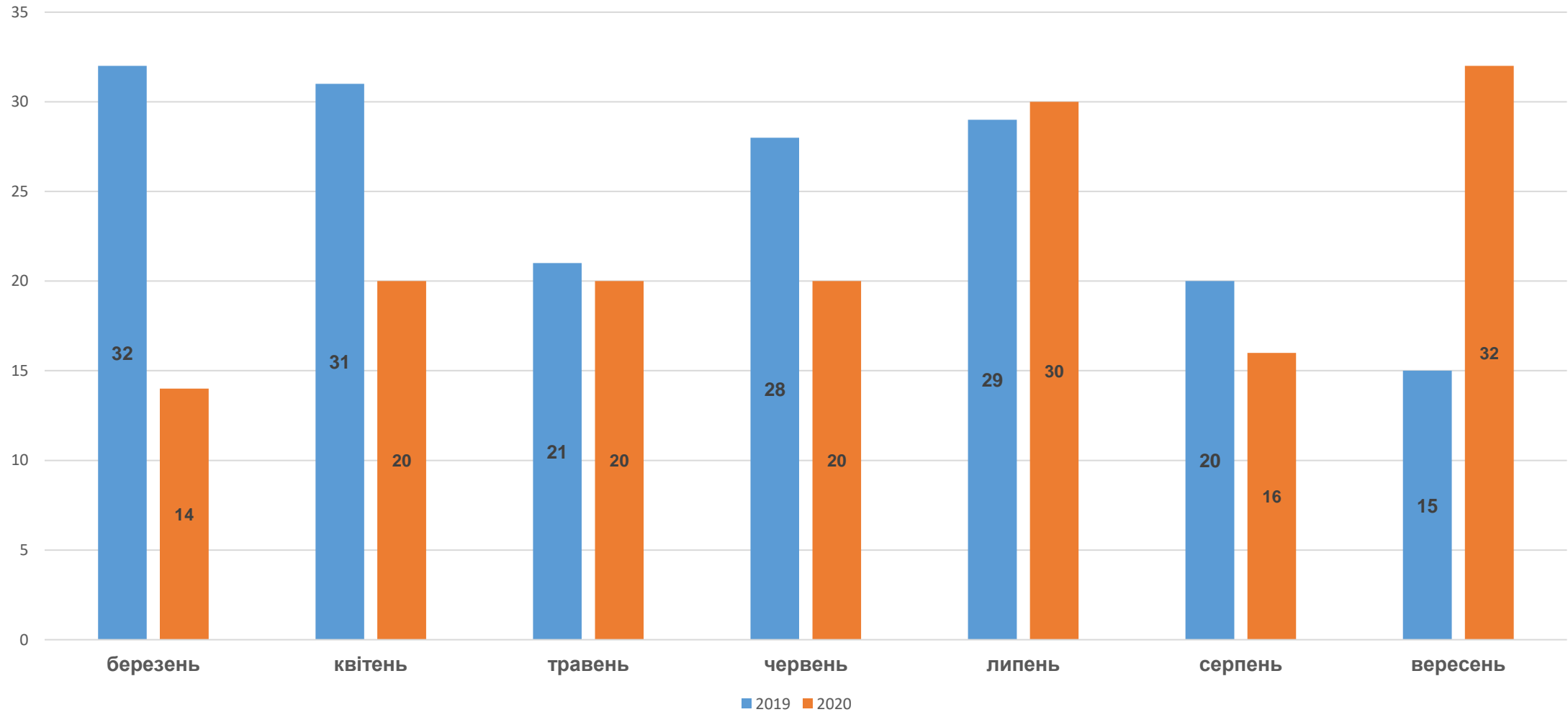
- «затвердження протоколів КВ ЛЗ для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) та СП до них здійснюється у строк до **5 календарних днів**» - ч. 8 статті VII З-ну України “Про лікарські засоби”
- «проведення експертизи матеріалів КВ ЛЗ для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) та суттєвих поправок до них, за умови подання таких матеріалів, викладених українською чи англійською мовою, у строк до **5 календарних днів**»

Пряма норма !!!!

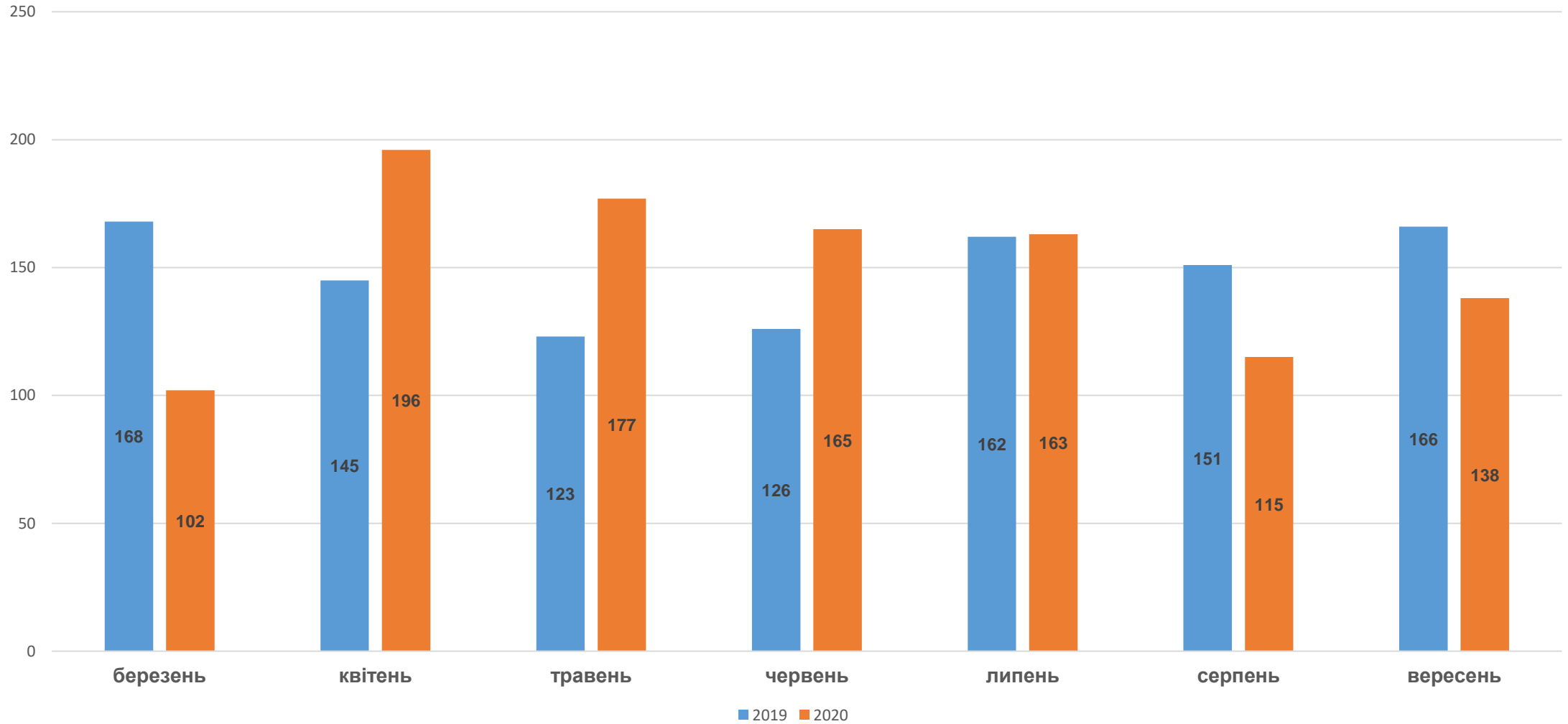
Процедурні особливості прийому та попередньої експертизи КВ ЛЗ щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)

- Клінічні випробування ЛЗ щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) розглядаються як **пріоритетні**.
- Центр розпочинає експертизу матеріалів після їх надходження від заявника в повному обсязі (наказ № 690), в тому числі на електронному носії (наказ № 220), та 100% оплаті експертизи згідно договору.
- Загальний термін виконання процесу проведення експертизи матеріалів клінічних випробувань досліджуваних лікарських засобів для надання допомоги при гострій респіраторній хворобі COVID-19 в Україні складає **5 календарних днів**.
- Процедура експертизи матеріалів щодо проведення клінічного випробування лікарського засобу (формат подачі, перелік документів, тощо) визначена у VII розділі Порядку, затвердженому наказом МОЗ України **від 23.09.2009 № 690**.
- Матеріали розглядаються на **позачергових** засіданнях НЕР/НТР, передача висновку в МОЗ.
- **Візуалізація** на всіх етапах Заяви.

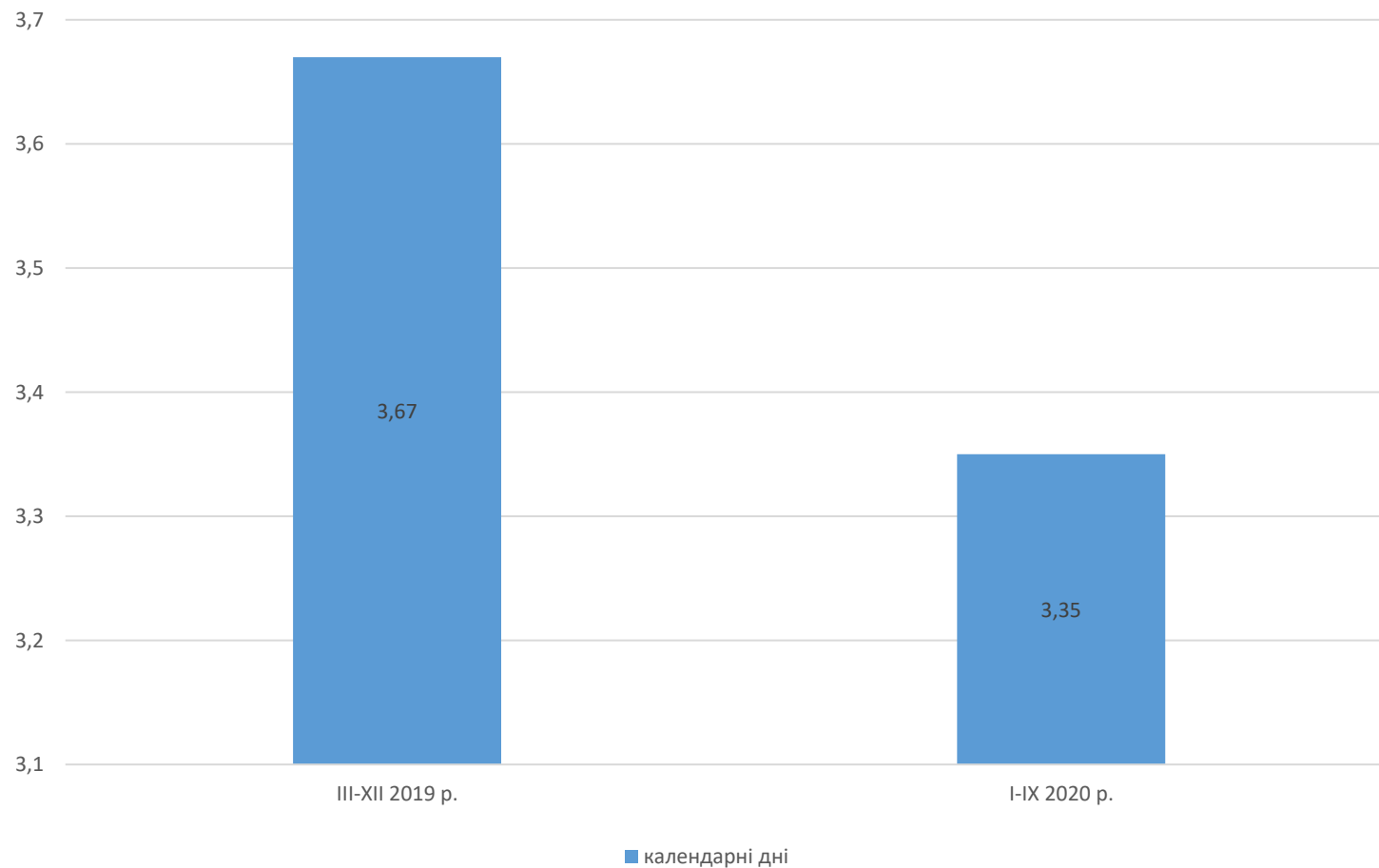
Кількість заяв щодо КВ



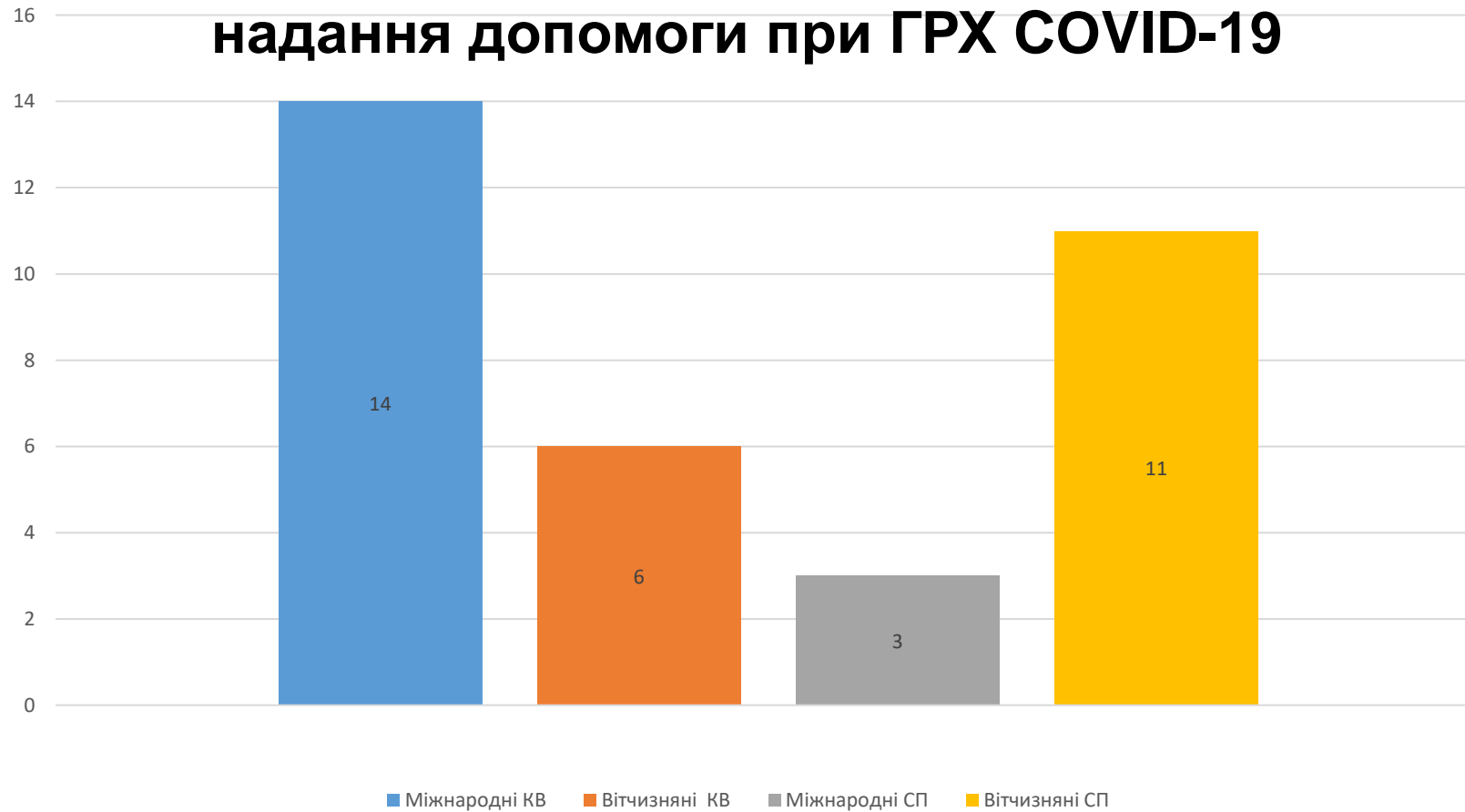
Кількість заяв щодо СП



Строки передачі Заяв (з листом-направленням) з МОЗ в Центр

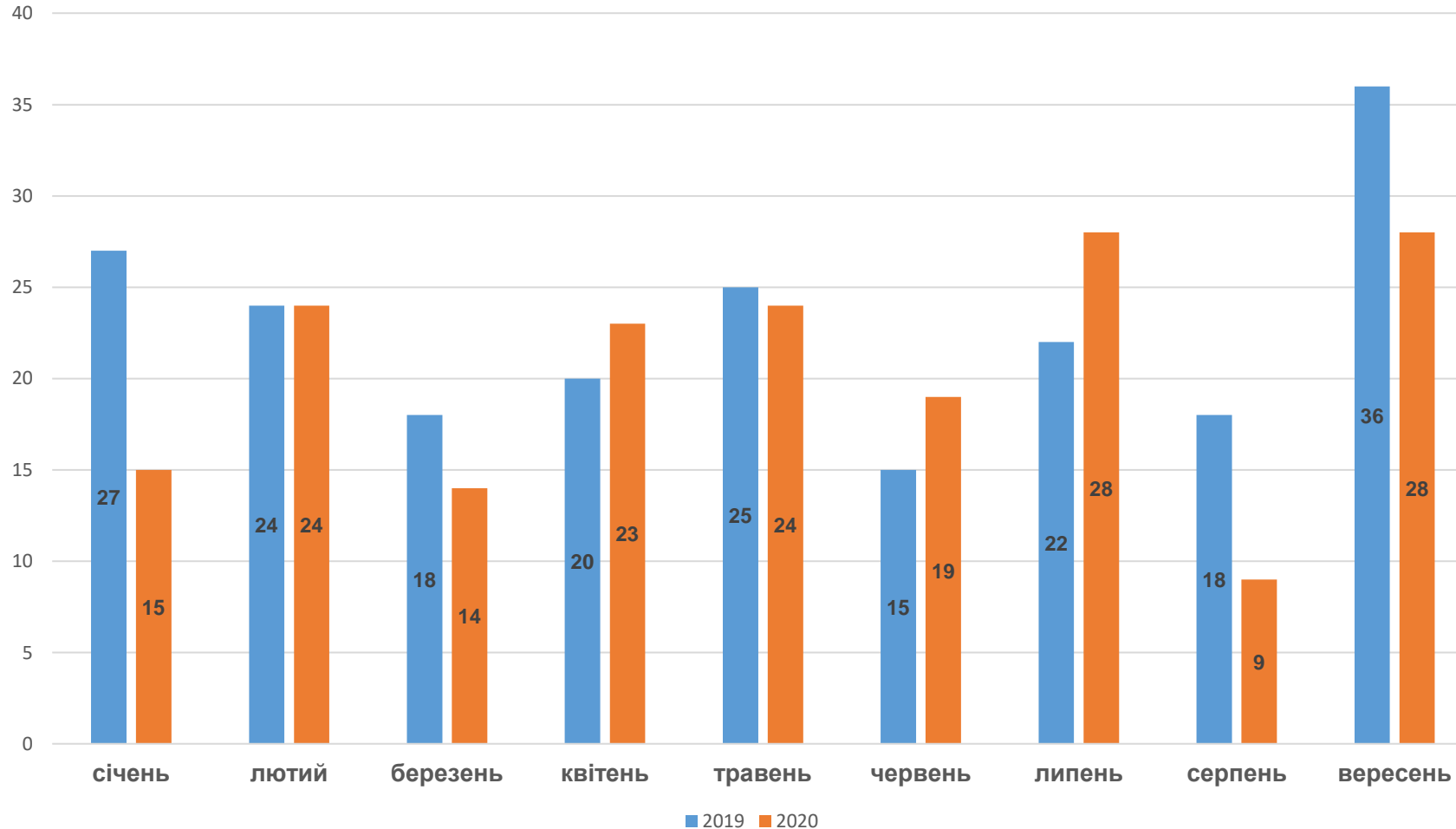


Кількість Заяв щодо клінічних випробувань лікарських засобів для надання допомоги при ГРХ COVID-19

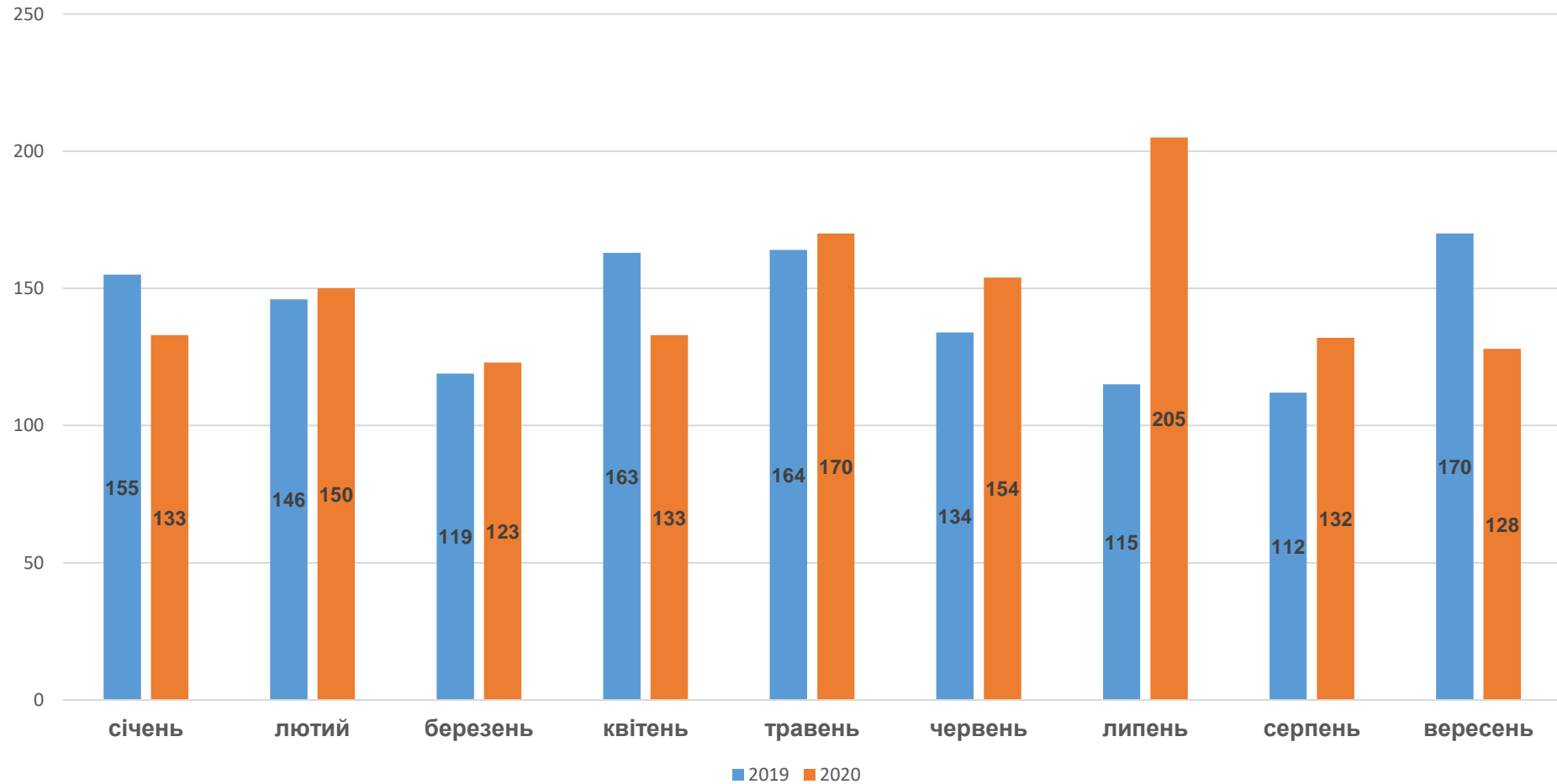


* Перша заява надійшла 15.04.20

Кількість матеріалів КВ, розглянутих на засіданнях НЕР/НТР



Кількість матеріалів СП, розглянутих на засіданнях НТР



- Рішенням про проведення клінічного випробування затверджуються **назва клінічного випробування, код дослідження, версія та дата протоколу, спонсор, заявник** та/або юридична або фізична особа, яка діє за довіреністю, яку надав спонсор чи заявник на **ввезення досліджуваних** (зареєстрованих або незареєстрованих) лікарських засобів та супутніх матеріалів, **відповідальний дослідник, місце проведення дослідження, перелік досліджуваних лікарських засобів, препаратів порівняння та супутніх матеріалів.**

Загальні вимоги до подачі матеріалів клінічних випробувань

- Надання матеріалів в повному обсязі (підпункти 7.1.3-7.1.21 розділу VII Порядку № 690).
- Наявність доручення, в разі, якщо заявник не є спонсором.
- Заява в матеріалах КВ/СП повинна відповідати Заяві, яка подана до ЦОВВ.
- Відповідність матеріалів інформації в супровідному листі та Заяві.
- Актуальність інформації на момент подачі матеріалів КВ/СП.
- Розділ I.4. Заяви: інформація щодо компанії, яка діє за довіреністю, яку надав спонсор чи заявник на ввезення досліджуваних лікарських засобів та супутніх матеріалів.
- Інформацію щодо супутніх матеріалів - супровідний лист.
- Лікарські засоби супутньої терапії/базисної – внесення інформації в Заяву, супровідний лист та надання документів згідно розділу VII Порядку № 690.

Зауваження до матеріалів КВ I. Технічні невідповідності

Відсутність документів; неякісні копії; відсутність підписів та датування документів; невідповідність нумерації; пропущені або продубльовані сторінки; орфографічні помилки; відсутність електронного носія; відсутність або неоновлення договору з Центром.

Зауваження до матеріалів КВ

II. Суттєві зауваження щодо комплектності матеріалів:

- 1) невідповідність інформації в дорученні (щодо коду клінічного випробування, назви КВ, заявника, спонсора; невірність делегованих повноважень);
- 2) зауваження щодо заяви про проведення клінічного випробування лікарського засобу (невірне заповнення, невідповідність інформації; відсутність розділів);
- 3) зауваження до матеріалів КВ.

Супровідний лист

- Назва КВ, спонсора, заявника, тощо - як зазначено у довіреності, виданій спонсором, та договорі між Центром та заявником; повинні бути ідентичними в усіх матеріалах КВ.
- Інша важлива інформація:
- важлива інформація щодо проведення КВ, щодо страхування, особливостей дослідження тощо. Перелік супутніх матеріалів, які необхідно включити до наказу МОЗ.

Зауваження

- Невірно зазначається інформація, невідповідності щодо інформації.
- Не вказується важлива інформація (наприклад, щодо особливостей КВ, щодо супутніх матеріалів).

Заява про проведення клінічного випробування

- А. ІДЕНТИФІКАЦІЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ
- В. ІДЕНТИФІКАЦІЯ СПОНСОРА
- С. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЗАЯВНИКА

Зауваження

- Повна назва клінічного випробування: кодований номер, версія та дата - відповідно до довіреності, виданої спонсором, протоколу та матеріалів КВ.
 - Номер EudraCT (за наявності) - відповідно до інформації в матеріалах КВ, довіреності.
 - Назви спонсора, заявника (назва, країна) - як зазначено у довіреності, виданій спонсором; договорі; повинні бути ідентичними в усіх матеріалах КВ.
- невірно вказана назва клінічного випробування, код протоколу спонсора; невідповідність матеріалам КВ.

Розділ D. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСЛІДЖУВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ (ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ), ЩО ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ(ЮТЬСЯ) У ВИПРОБУВАННІ

D.2. «ОПИС ДОСЛІДЖУВАНОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ»:

- Вказати усі назви ДЛЗ, зазначені у маркуванні, сертифікаті аналізу, протоколі КВ, досьє тощо.
- Вказати назви усіх активних субстанцій, що входять до складу ДЛЗ.
- Лікарська форма повинні відповідати сертифікату аналізу, маркуванню ДЛЗ досьє.
- Сила дії відповідно до сертифікату аналізу та маркуванню (щодо кожної активної субстанції).
- Вірно визначати одиниці концентрації.

Зауваження

- невірно зазначено назву ДЛЗ (невідповідність заявлених даних щодо ДЛЗ (назва, код, сила дія, лікарська форма тощо) в Заяві матеріалам КВ (сертифікату аналізу, протоколу, досьє, маркуванню тощо);
- не зазначено назву кожної активної субстанції для ДЛЗ;
- концентрація (та її одиниці) не відповідають сертифікату аналізу;
- невірно зазначено тип лікарського засобу, не відповідає досьє.

Г. ВІДОМОСТІ ПРО ВИРОБНИЧУ ДІЛЯНКУ, ВІДПОВІДАЛЬНУ ЗА ВИПУСК ДОСЛІДЖУВАНОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Зауваження

- Назва виробничої ділянки, країна.
- Вказати ДЛЗ (PR1, PL1), за випуск якого відповідає виробнича ділянка.
- Повинні відповідати інформації в сертифікаті GMP(QPD).
- назва виробничої ділянки не відповідає інформації в матеріалах КВ;
- не зазначено виробничої ділянки для ДЛЗ/плацебо;
- не зазначено виробника, який видав сертифікат серії досліджуваного лікарського засобу, що буде використаний для клінічного випробування (відповідно до п. 7.1.8., розділу VII Порядку).

I. ЗАПРОПОНОВАНІ ДОСЛІДНИКИ ТА МІСЦЯ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ В УКРАЇНІ

Назва МПВ

Відповідальний дослідник

- Назва ЛПЗ, відділення, ВМНЗ, кафедри (повинні відповідати інформації, наведеній у Заяві відповідального дослідника, інформації про ЛПЗ та місце проведення клінічного випробування, ліцензії, акредитації, договорі про співпрацю, CV дослідників).
- Вказати науковий ступінь, який має відповідати CV.

Інформацію про ЛПЗ та місце проведення клінічного випробування

Зауваження

- Назва ЛПЗ, відділення, ВМНЗ, кафедри (повинні відповідати інформації, наведеній у Заяві відповідального дослідника, інформації про ЛПЗ та місце проведення клінічного випробування, ліцензії, акредитації, договорі про співпрацю, CV дослідників)
 - При існуванні розбіжностей між наданими матеріалами (ліцензія на медичну практику, акредитаційний сертифікат) та заявленою назвою ЛПЗ надавати підтвердження щодо перейменування ЛПЗ.
 - Заповнити всі розділи.
 - Актуальність інформації станом на час подання документів згідно п. 7.1.17 розділу VII Порядку
- невірність або неповне заповнення інформації про ЛПЗ та МПВ:
 - невірна назва МПВ (наприклад, невідповідність назви, не внесено кафедру);
 - невірна інформація щодо акредитації, ліцензії (наказу МОЗ), договору;
 - не датована, не підписана, відсутні сторінки;
 - відсутність діючого акредитаційного сертифікату ЛПЗ, ліцензії на медичну практику (або наказу МОЗ);
 - розбіжність в назві ЛПЗ в різних документах (при перейменуванні);
 - нечинний договір про співпрацю між ВМНЗ та ЛПЗ відповідно;
 - не надано актуальну Інформацію про ЛПЗ та місце проведення клінічного випробування станом на час подання документів;
 - відсутність інформації щодо ЛЕК;
 - неякісні копії документів.
 - Зауваження щодо CV

Інформацію про відповідального дослідника/дослідника

- Відсутність CV дослідника, заявленого в складі дослідницької групи в інформації про ЛПЗ та МПВ.
- Наявність CV дослідників, які не заявлені в складі дослідницької групи.
- CV дослідників не підписані та не датовані; не всі сторінки CV.
- В CV П.І.Б. містить помилки, неповну інформацію або невідповідності (наприклад, при зміні прізвища не надаються пояснення); вчена ступінь не відповідає інформації в Заяві.
- Відсутність або невідповідності в сертифікатах щодо участі в семінарах GCP (щодо П.І.Б., з «ознаками підробки»).

ЗАЯВА про суттєву поправку

- Інформацію щодо заявника, спонсора КВ та ін. вноситься у відповідності до останньої редакції, затвердженої наказом МОЗ України;
- правильність зазначення ідентифікації поправки у відповідності до наданих документів та інших розділів Заяви;
- зазначити перелік документів, наданих на експертизу.

ЗАЯВА

про суттєву поправку/погодження комісією з питань етики при ЛПЗ суттєвої поправки
А. Ця форма є загальною для заяви, поданої до центрального органу виконавчої влади
(далі – ЦОВВ) і погодження комісією з питань етики при ЛПЗ.

Укажіть відповідну мету в клітинці нижче.

ЗАЯВА ПРО СУТТЄВУ ПОПРАВКУ:		
ЗАЯВА ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ПОГОДЖЕННЯ КОМІСІЇ З ПИТАНЬ ЕТИКИ ПРИ ЛПЗ:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ПОВІДОМЛЕННЯ З МЕТОЮ ТІЛЬКИ ІНФОРМУВАННЯ:		
ЦЕНТРУ		<input type="checkbox"/>
КОМІСІЇ З ПИТАНЬ ЕТИКИ ПРИ ЛПЗ		<input type="checkbox"/>

Е. ПРИЧИНИ ВНЕСЕННЯ ПОПРАВОК (вказати в скороченій формі)

Ф. КОРОТКИЙ ОПИС ПОПРАВОК

Було:	Стало:
при зміні МПВ, відповідального дослідника.	

А1. ІДЕНТИФІКАЦІЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ (якщо суттєва поправка стосується більше ніж одного протоколу клінічного випробування для конкретного досліджуваного лікарського засобу, спонсор може зробити узагальнене повідомлення Центру та комісії з питань етики при ЛПЗ за умови, що в супровідному листі та заяві зазначено перелік усіх протоколів клінічних випробувань, яких стосується поправка)

Повна назва клінічного випробування:
Кодований номер протоколу клінічного випробування, привласнений спонсором клінічного випробування, версія і дата:
Номер EudraCT ¹ (за його наявності):

EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials) – Європейська база даних клінічних випробувань.

А2. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПОПРАВКИ

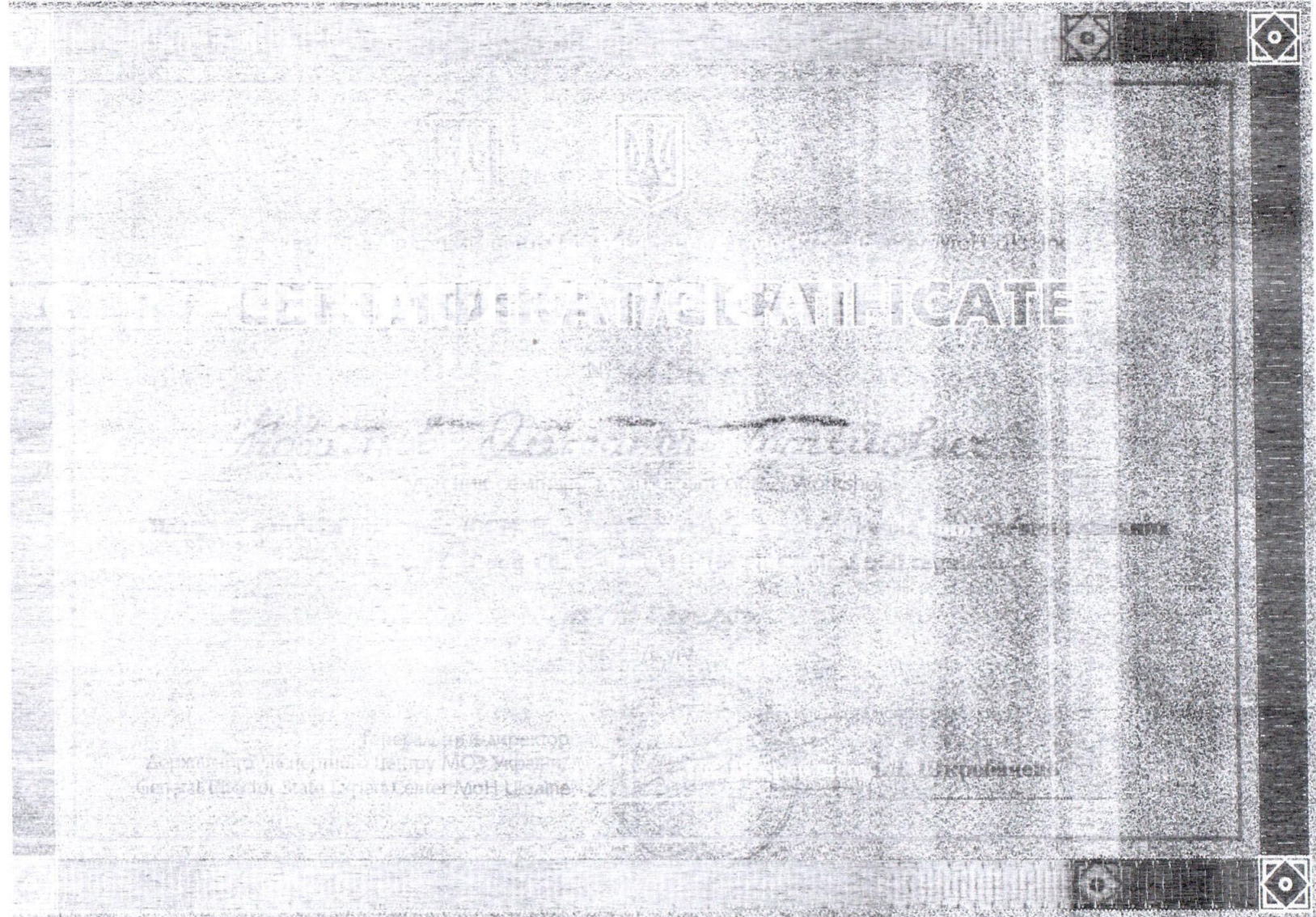
Поправки до протоколу клінічного випробування	оновлений протокол КВ та/або поправки до протоколу КВ	Якщо відзначено цей пункт, вказати кодовий номер поправки, привласнений спонсором, версію і дату
Поправки до початкової заяви про одержання висновку/погодження	Зміна спонсора, заявника, назви, коду КВ (в форматі було-стало), Оновлені версії інформації для пацієнта, БД, додаткові МПВ, тощо	Якщо відзначено даний пункт, то вказати кодовий номер поправки, привласнений спонсором, версію і дату

Доручення

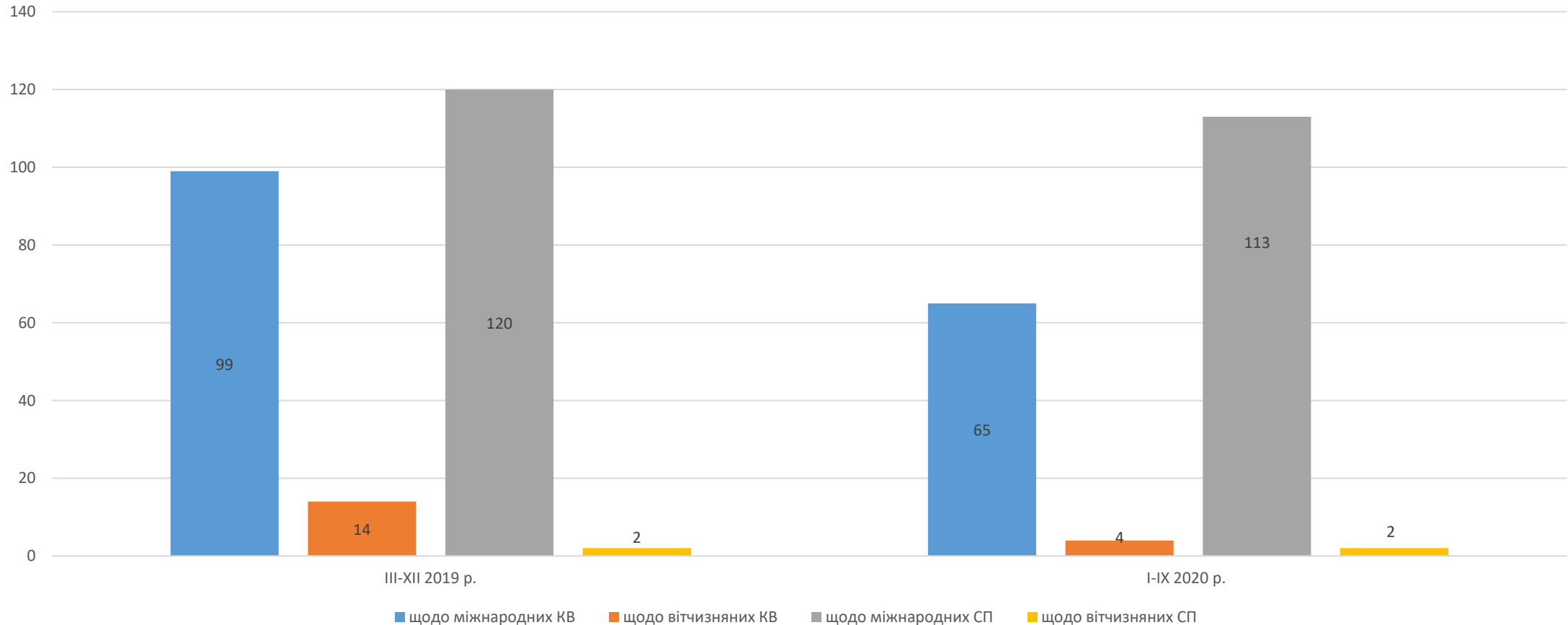
№ п\п	ПІБ відповідального дослідника Назва місця проведення клінічного випробування
1	Додаткові МПВ

Типові невідповідності щодо СП на етапі оцінки комплектності

- У розділі А1. Заяви та супровідному листі версія протоколу клінічного випробування викладено не згідно останньої редакції, що затверджено наказом МОЗ.
- В переліку подаються матеріали (розділи досьє, GMP сертифікати, ліцензії на виробництво та письмову офіційну заяву Уповноваженої особи з якості та ін.), які не внесені в розділ А.2 ідентифікацію поправки.
- Назви документів та їх версії в ідентифікації поправки не відповідають наданим матеріалам
- Інформація в розділі А.2 Заяви не відповідає розділах Е, F Заяви
- В розділі А.2 Заяви інформація щодо лікарської форми досліджуваного лікарського засобу (при додаванні нових виробничих ділянок) не відповідає затвердженій наказом МОЗ.
- До зміни назви спонсора клінічного випробування не надано оновлена довіреність, видана спонсором, з чітко визначеними делегованими повноваженнями.
- При зміні назви спонсора/заявник клінічного випробування не зазначено країну їх знаходження.
- В розділі А.2 Заяви щодо додаткових виробничих ділянок для лікарського засобу не зазначено країну їх знаходження.
- При зміні відповідального дослідника не надано Заяви відповідального дослідника та Інформації про ЛПЗ та МПВ.
- Не надано опис змін, які внесені в оновлені документи.
- Надаються матеріали для інформації: зміни назв МПВ, адміністративні зміни до протоколу КВ (суттєві/несуттєві).
- Зміна назви місця проведення випробування.



Кількість листів щодо комплектності матеріалів КВ/СП

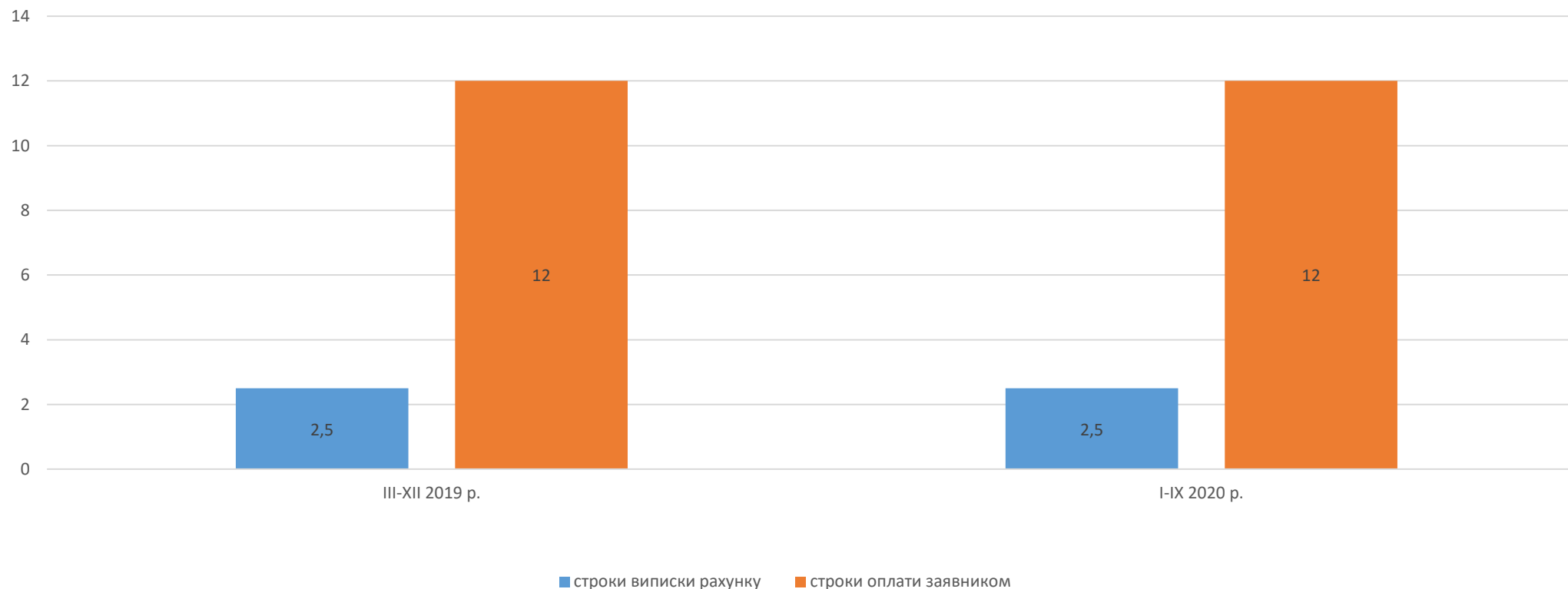


Центр розпочинає експертизу матеріалів після їх надходження від заявника в повному обсязі (наказ № 690), в тому числі на електронному носії (наказ № 220), та 100% оплаті експертизи згідно договору.

Аспекти, що впливають на строки прийняття рішень щодо можливості проведення клінічних випробувань лікарських засобів в Україні

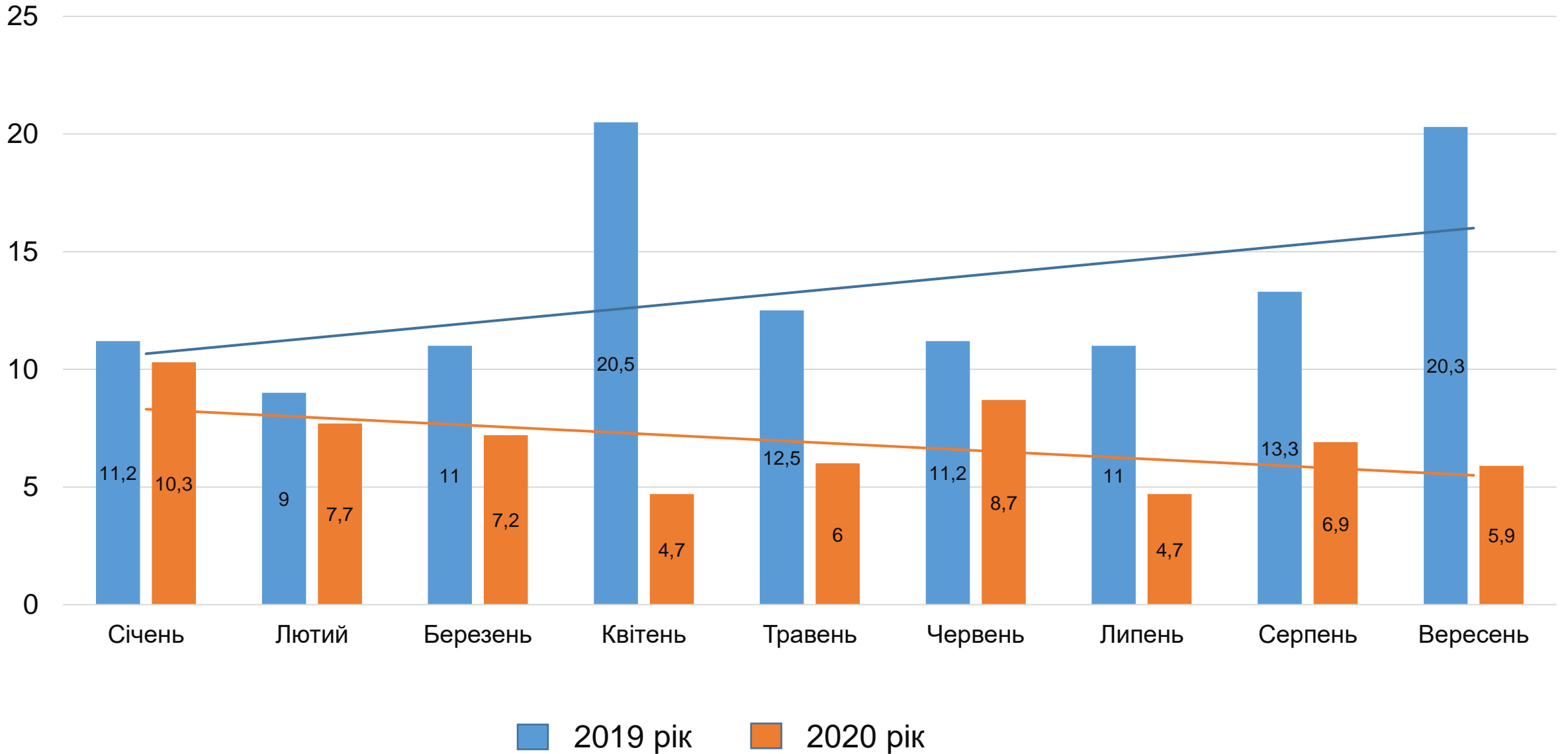
- Якість оформлення заявником матеріалів клінічних випробувань.
- Своєчасність оплати експертизи згідно договору.
- Своєчасність надання матеріалів КВ/СП до Заяви та відповідей на зауваження експертів Центру (Ф 16).
- Дотримання термінів експертизи Центром.
- Дотримання термінів затвердження наказів МОЗ України.
- Запровадження онлайн-заповнення електронної заяви про проведення клінічних випробувань лікарських засобів.

Середні терміни виписки рахунку-специфікації/оплати заявниками вартості надання послуг



У разі необхідності заявником до Центру може бути поданий лист з інформацією стосовно кількості матеріалів клінічних випробувань та суттєвих поправок, що плануються до подачі до Центру (до Заяв КВ /про СП) для проведення експертизи, та можливості сплати авансового платежу.

Середня кількість робочих днів від направлення висновків в МОЗ до наказу МОЗ



Дякую за увагу!

