



Nová legislativa klinických hodnocení a praktický dopad na centra

Michaela Hanáková

Obsah sdělení

- Hlavní změny v legislativě KH
- Dopad a novinky ve start-up KH
- Certifikát pro first-in human KH – zkušenost s inspekcí SÚKL
- Etická komise v novém
- Role zkoušejících
- Možnosti školení

Důvody legislativní revoluce

- Již nevyhovující Směrnice 2001/20/EC: snaha o harmonizaci schvalování KH v EU nebyla úspěšná, došlo k 25 % poklesu žádostí o nové KH v EU (2007-2011)
- Nutnost zvýšit konkurenceschopnost (x nárůst studií v Asii) a atraktivitu EU v oblasti studií, zlepšit podmínky pro studie
- Rychlejší přístup k inovativní léčbě – vyšší počet studií, vzácná onemocnění, rychlejší proces schvalování
- Lepší dostupnost pro pacienty, důslednější a transparentní zveřejňování výsledků studií v portále (např. nyní až 28 % studií nemá zveřejněné výsledky, viz <https://eu.trialstracker.net/>)
- Podnět ke změně dala Evropská komise návrhem nového Nařízení v roce 2012 (Nařízení x Směrnice), schváleno 2014, **účinné od 31.1. 2022**, čekalo se na spuštění klíčového portálu (Clinical Trial Information System, CTIS), který nahrazuje EudraCT

Nařízení (Regulation, EU-CTR) 536/2014

- 99 článků, 19 kapitol, 7 příloh →

- **Hlavní části pro zkoušející a studijní centra:**

- Čl. 2: Definice (nové pojmy)
- Čl. 29-30: Informovaný souhlas
- Čl. 41: Hlášení AE/SAE zkoušejícím zadavateli
- Čl. 49-50: Vhodnost osob (a míst) účastnících se provádění KH
- Čl. 57: Základní dokument KH
- Čl. 58: Archivace základního dokumentu KH
 - Čl. 73: Hlavní zkoušející
- Příloha 3: Podávání zpráv o bezpečnosti

- Nahrazuje starší EU Směrnici 2001/20/EC
- Přímo zavazující pro členské státy, neimplementuje se do národní legislativy (na rozdíl od směrnice)
- Tříleté přechodné období (31.1.2025)
- Týká se pouze intervenčních klinických studií
- Přináší nové pojmy a typy studií (nizko-intervenční, klastrové studie)
- **Nový proces schvalování studií** = celkem 60 dní pro PART I (v některých případech lze prodloužit o dalších 50) a 45 pro národní PART II (lze i současně), **krátké a předvídatelné lhůty pro zadavatele i členské státy**, „tichý souhlas“, jen 1 přerušení
- Komunikace elektronicky prostřednictvím CTIS portálu: <https://euclinicaltrials.eu/home>
- Vyhledávání studií pro veřejnost, výsledky studií (+ zatím i starý EU registr)

PART I: žádost předkládá pouze 1 členský stát zpravodaj (navrhuje zadavatel), hodnotící zpráva posuzuje:

- Přínos, opodstatnění KH, rizika pro SH, klinická relevance, cíle studie, risk/benefit

PART II: národní část (SÚKL + Etická komise SÚKL), hodnotí se:

- Informované souhlasy
- Materiály určené SH, nábor
- Zkoušející a centra
- Pojištění
- Osobní údaje
- Odměny a kompenzace
- Financování KH

Rozcestník aktuálně platné legislativy pro KH

Pro studie, schválené do 31.1.2022, a poté schválené národně (tj. ne podle nového Nařízení) do 31.1.2023, platí:

1. Zákon 378/2007 Sb. o léčivech *ve znění do 31.1.2022*
2. Vyhláška 226/2008 Sb. o správné klinické praxi (bude zrušena k 31.1.2025)
3. Předkládá se na SÚKL, MEK a LEK

Tyto studie musí být po tříletém přechodném období, pokud nebudou mezitím ukončeny, převedeny na novou legislativu (od 31.1.2025) →

Rozcestník aktuálně platné legislativy pro KH

Pro studie, schválené do 31.1.2022, a poté schválené národně (tj. ne podle nového Nařízení) do 31.1.2023, platí:

1. Zákon 378/2007 Sb. o léčivech
2. Vyhláška 226/2008 Sb. o správné klinické praxi (bude zrušena k 31.1.2025)
3. Předkládá se na SÚKL, MEK a LEK

Tyto studie musí být po tříletém přechodném období, pokud nebudou mezitím ukončeny, převedeny na novou legislativu (od 31.1.2025) →



Pro studie, schválené po 31.1.2022 dle nového Nařízení (prostřednictvím CTIS portálu), platí:

1. Nařízení 536/2014
2. Zákon 378/2007 Sb. o léčivech **ve znění zákona 66/17**
3. Vyhláška 463/2021 Sb. o bližších podmínkách provádění KHL

Od 1.2.2023 se již všechna **nová** klinická hodnocení budou schvalovat dle nové legislativy!

To nejdůležitější z právních novinek: 66/2017

Zákon 66/2017 Sb.

- *Mění Zákon 378/2007 Sb. O léčivech*
 - Definuje SÚKL jako národní kontaktní místo podle Nařízení a jeho činnosti (§51)
 - Popisuje nové fungování Etické komise jako orgánu SÚKL (§53)
 - definuje zkoušejícího a místo provádění KH (§54)
- *vč. stanovení povinnosti centra mít pro FIH studie certifikát SÚKL*
 - Stanovuje podmínky pro hodnocené léčivé přípravky (§56)

„§ 54

Zkoušející a místo klinického hodnocení

(1) Zkoušejícím a hlavním zkoušejícím může být pouze lékař nebo zubní lékař splňující podmínky stanovené jiným právním předpisem²⁹⁾ pro výkon tohoto zdravotnického povolání, který má nezbytné vědecké znalosti a zkušenosti s péčí o pacienty s onemocněním nebo stavy, na jejichž léčbu se zaměřuje dané klinické hodnocení, a má znalosti správné klinické praxe.

(2) Klinické hodnocení lze provádět pouze u poskytovatele zdravotních služeb ve zdravotnickém zařízení.

(3) Poskytovatel zdravotních služeb, u něhož je prováděno klinické hodnocení, v němž dochází k prvnímu podání hodnoceného léčivého přípravku člověku, a poskytovatel zdravotních služeb, u něhož je prováděno klinické hodnocení bez léčebného nebo preventivního efektu pro subjekty hodnocení, a to zejména bioekvivalenční a farmakokinetická klinická hodnocení, musí být držitelem certifikátu správné klinické praxe vydaného Ústavem.

(4) Pro poskytovatele zdravotních služeb neuvedené v odstavci 3, u nichž jsou prováděna klinická hodnocení, není získání certifikátu správné klinické praxe povinné; mohou však o jeho vydání požádat.

To nejdůležitější z právních novinek: 463/2021

Zákon 66/2017 Sb.

- *Mění Zákon 378/2007 Sb. O léčivech*
 - Definuje SÚKL jako národní kontaktní místo podle Nařízení a jeho činnosti (§51)
 - Popisuje nové fungování Etické komise jako orgánu SÚKL (§53)
 - definuje zkoušejícího a místo provádění KH (§54)
- *vč. stanovení povinnosti centra mít pro FIH studie certifikát SÚKL*
 - Stanovuje podmínky pro hodnocené léčivé přípravky (§56)

Vyhláška 463/2021 Sb.

- Popisuje požadavky na zprávu o průběhu KH (§1)
 - Definuje požadavky na monitorování nízkointervenčních a klastrových KH, prováděných nekomerčními zadavateli (může to být zaměstnanec ZZ)

To nejdůležitější z právních novinek: KLH CTIS-01

Zákon 66/2017 Sb.

- *Mění Zákon 378/2007 Sb. O léčivech*
- Definuje SÚKL jako národní kontaktní místo podle Nařízení a jeho činnosti (§51)
- Popisuje nové fungování Etické komise jako orgánu SÚKL (§53)
- definuje zkoušejícího a místo provádění KH (§54)
- *vč. stanovení povinnosti centra mít pro FIH studie certifikát SÚKL*
- Stanovuje podmínky pro hodnocené léčivé přípravky (§56)

Vyhláška 463/2021 Sb.

- Popisuje požadavky na zprávu o průběhu KH (§1)
- Definuje požadavky na monitorování nízkointervenčních a klastrových KH, prováděných nekomerčními zadavateli

Pokyn SÚKL: KLH CTIS-01 Ze dne 20.1.2022

Stanovuje požadavky na dokumenty předkládané k žádosti o povolení části II KH

Přílohou jsou šablony pro CV zkoušejícího, prohlášení o střetu zájmů, vhodnost studijního centra atd.

Nyní platné jen pro KH podaná přes CTIS dle Nařízení 536/2014

Co přinese nová legislativa do praxe center?

- Nutnost mít přehled, jakou legislativou se KH řídí (nové studie, staré studie, překlopené studie)
- Nové výzvy do start-up fáze (registrace center do portálu EMA, nová administrativa, nutnost rychlejšího uzavření smlouvy)
- Nutnost certifikátu SÚKL pro first-in human studie
- Delší archivaci KH
- Změny u Etické komise
- Aktivnější roli zkoušejících

Registrace centra v portálu OMS

- Registrace center (nemocnic) do OMS ([Organisation Management Services](https://spor.ema.europa.eu/omswi/#/)) v rámci portálu SPOR Evropské lékové agentury (EMA): (<https://spor.ema.europa.eu/omswi/#/>) – nutné pro participaci v KH dle nového Nařízení, centrum získá „organization ID (1x) a location ID (fyzické umístění, min. 1)“ – potřebuje zadavatel, **doporučuje se umístit na www centra**

Postup:

1. zřízení účtu EMA (<https://register.ema.europa.eu/identityiq/login.jsf>), pokud centrum ještě nemá
2. kontrola společnosti/centra v OMS, pokud zde již není – uvádí se právní entita, dle typu společnosti se poskytují dokumenty, potvrzení + ID organizace do 5-10 dní
3. Pro změny v OMS je nutné mít předtím přidělenou tzv. SPOR user role: „super-user“ (schvaluje EMA) a „user“ (<https://register.ema.europa.eu/identityiq/home.html>, žádá se pomocí „Affiliation Letter“)
4. Registrace high-level administrátora (CTIS Role Admin)

→ podrobný návod na [www SÚKL](http://www.SÚKL.cz), popř. sponzoři/CRO

[SPOR Home](#)[Organisations](#)[View Requests](#)[Documents](#)[ster a koordinátorů klinických hodnocení](#)[Home /](#) [Search Organisations /](#) [View Organisation Location](#)

Registrac

Organisation Details

- Registrace centre (EMA): (<https://s> ID (1x) a location

Organisation ID:

ORG-100029481

Organisation Name:

Masaryk Memorial Cancer Institute

Acronym:

MMCI

Status:

ACTIVE

Organisation Type:

Health care
Hospital/Clinic/Other health care facility

Postup:

1. zřízení účtu EM
2. kontrola společ dokumenty, pc
3. Pro změny v Ol <https://register>
4. Registrace high

OR Evropské lékové agentury
í, centrum získá „organization
www centra

emá

čnosti se poskytují

e EMA) a „user“

Location Details

Location ID:

LOC-100046793

Address:

EN

Zlutý Kopec 543/7
Stare Brno
Brno-Stred
Jihomoravsky
602 00
Czechia

→ podro

Rychlost start-up fáze KH

- Smyslem nové legislativy je zrychlit proces přípravy KH
- Od příštího roku lze očekávat vyšší tlak na rychlost start-up i v centrech
- ČR: průměr 151 dní (5 měs.) do aktivace centra (zdroj: ACRO.CZ)
- V centru pozornosti zejména smlouva, začít vyjednávat co nejdříve

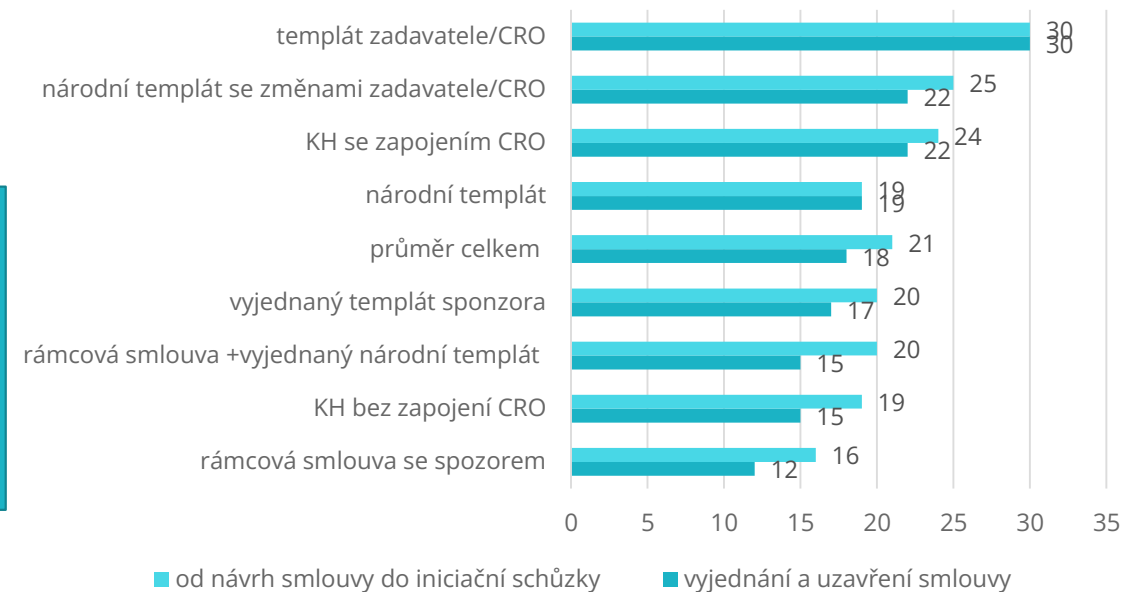
MOÚ 2019-2022:

*Délka od přijetí návrhu smlouvy do zahájení KH:
průměrně 21 týdnů*

*19 týdnů u KH bez zapojení CRO a
24 týdnů u KH se zapojením CRO*

- Rezervy jsou na obou stranách
- Využívání rámcových smluv, národního templátu, redukce smluv

Délka smluvního procesu pro KH v MOÚ 2019-2022
(v týdnech, zahrnuto 45 KH)



Nová administrativa pro centra

Pro předkládání KH dle nového Nařízení v rámci Part II požaduje SÚKL nové dokumenty (<https://www.sukl.cz/leciva/klh-ctis-01>), změny ještě možné:

1. Nové požadavky na životopis zkoušejícího (šablona č. 2 KLH-CTIS-1)

- Šablona SÚKL nebo jiný templát, který musí obsahovat vše, co je v šabloně SÚKL
- Citelně obsáhlejší, než dosud používaný templát TransCelerate (ten zatím nemá novou verzi?!→ podnět sponzorům?): nově profesní registrace (číslo, orgán, obor), podrobné info o KH (EudraCT/EU číslo, od-do), školení v oblasti výzkumu i mimo GCP)
- Lze předložit v češtině nebo angličtině, aktuální, datován a podepsán (SIP!?)
- **Předkládá se pouze CV hlavního zkoušejícího!** GCP ani ostatní CV SÚKL nepožaduje.

Relevantní zkušenosti s klinickými hodnoceními/studiiemi ^{iv} / Relevant clinical trial/study experience ^{iv}							
Role zkoušejícího / Investigator role	Terapeutická oblast / Therapeutic area	Typ studie / Type of trial	Rok / Year	Fáze / Phase	EudraCT/EU number	Probíhající / Ongoing	Rok ukončení / End
Doplňte/choose an item	Klikněte sem pro přidání textu / Click or tap here to enter text.	Doplňte/choose an item	Klikněte sem pro přidání textu / Click or tap here to enter text.	Doplňte/choose an item	Klikněte sem pro přidání textu / Click or tap here to enter text.	Doplňte/choose an item	Klikněte sem pro přidání textu / Click or tap here to enter text.
Doplňte/choose an item	Klikněte sem pro přidání textu / Click or tap here to enter text.	Doplňte/choose an item	Klikněte sem pro přidání textu / Click or tap here to enter text.	Doplňte/choose an item	Klikněte sem pro přidání textu / Click or tap here to enter text.	Doplňte/choose an item	Klikněte sem pro přidání textu / Click or tap here to enter text.

ustav

Nutnost
přepisu/
doplnění všech
CV studijních
týmů/jen PI? –
naplno od
2/2023

Potřeba i nadále jednotného templátu!!

Nová administrativa pro centra

Pro předkládání KH dle nového Nařízení v rámci Part II požaduje SÚKL nové dokumenty (<https://www.sukl.cz/leciva/klh-ctis-01>):

2. Dokument Vhodnost studijního centra (šablona č. 4 KLH-CTIS-1)

- předkládají zadavatelé KH jako součást dokumentace části II žádosti o povolení klinického hodnocení nebo v případě žádosti o podstatnou změnu týkající se studijního centra (nové centrum, změna centra aj.)
- Dle SÚKL **podepisuje vedoucí oddělení nebo kliniky** (potvrzuje, že uvedené studijní centrum má zařízení a vybavení umožňující provedení klinického hodnocení, a že jsou v praxi zavedena taková organizační opatření, která zajistí, aby všichni zkoušející a ostatní osoby podílející se na provádění klinického hodnocení měli odpovídající kvalifikaci, odbornost a školení ve vztahu k jejich roli v klinickém hodnocení, v souladu s Nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 a všemi identifikovanými podmínkami, které mohou ovlivnit nezávislost jakéhokoli zkoušejícího lékaře)
- Kdo bude vyplňovat?

Obsahuje: popis vhodnosti zařízení, vybavení, výčet úkonů, které budou probíhat v centru a mimo centrum, uvedení výkonů, které jsou rámec běžné praxe, popis personálního zajištění, plánovaný počet SH, kteří budou v centru zařazeni, předložení certifikátu SÚKL v případě first-in human KH

Certifikát SÚKL pro provádění first-in human KH

§ 54

Zkoušející a místo klinického hodnocení

(1) Zkoušejícím a hlavním zkoušejícím může být pouze lékař splňující podmínky stanovené jiným právním předpisem²⁹⁾ pro výkon tohoto zdravotnického povolání, který má nezbytné vědecké znalosti a zkušenosti s péčí o pacienty s onemocněním nebo stavu, na jejichž léčbu se zaměřuje dané klinické hodnocení, a má znalosti správné klinické praxe.

(2) Klinické hodnocení lze provádět pouze u poskytovatele zdravotních služeb ve zdravotnickém zařízení.

(3) Poskytovatel zdravotních služeb, u něhož je prováděno klinické hodnocení, v němž dochází k prvnímu podání hodnoceného léčivého přípravku člověku, a poskytovatel zdravotních služeb, u něhož je prováděno klinické hodnocení bez léčebného nebo preventivního efektu pro subjekty hodnocení, a to zejména bioekvivalenční a farmakokinetická klinická hodnocení, musí být držitelem certifikátu správné klinické praxe vydaného Ústavem.

(4) Pro poskytovatele zdravotních služeb neuvedené v odstavci 3, u nichž jsou prováděna klinická hodnocení, není získání certifikátu správné klinické praxe povinné; mohou však o jeho vydání požádat.

- Vydává SÚKL na základě žádosti pracoviště (klinika, oddělení) a inspekce na místě, správní poplatek 50.850 Kč
- Platí 3 roky, poté nová inspekce
- Týká se pouze first-in human KH (tedy ne všech KH fáze I)
- Certifikát centra přikládá sponzor již k žádosti o schválení KH
- Proces získání trvá min. 6 měsíců = nutno počítat v rámci plánování studií

MOÚ: podání žádosti 28.2.2022, inspekce SÚKL 7.-9.6.2022, inspekční zpráva 28.7.2022, CAPA report do 31.8.2022, předpokládáme obdržení certifikátu během září/října 2022



Certifikát SÚKL pro provádění first-in human KH

- Oblasti inspekce: organizační struktura, dostatečný počet kompetentních pracovníků, systém školení pracovníků, vhodné prostory, vybavení a zařízení pro provádění KH (k zajištění lékařské první pomoci, a dále uchovávání a archivaci dokumentace), systém řízení dokumentace, zajištění rychlé záchranné služby, zajištění neodkladné péče, smluvně ošetřené činnosti, zálohování a ochrana dat
- Inspekce v praxi:
 - Neexistence přesnějších, konkrétních požadavků pro FIH centra nad rámec GCP
 - Základem jsou SOP (vyžádány předem, důkladně studovány😊) a Směrnice a jejich kontrola v praxi
 - Akcentován aktivní přístup a zodpovědnost hlavního zkoušejícího, přítomnost u aplikace HLP apod.
 - Kontrola vybraných osobních složek a dokladů o proškolení týmu pro FIH
 - Návštěva pracovišť, kde jsou prováděny úkony v rámci FIH
- Nálezy:
 - Drobné opravy v SOP

2.3.2

Ostatní nedostatek

V SOP „III-J-1 Organizační a personální zajištění KH časných fází“ v kapitole 1.2 „Organizace zajištění KH na ambulantní Jednotce fáze I“ a v SOP „II-E-03 Průběh účasti pacienta v klinickém hodnocení“ v bodě 3. „Ambulance, lůžkové oddělení – zkoušející lékař“ nebyla uvedena **přítomnost zkoušejícího při aplikaci IMP v KH FIH**. Dle sdělení je lékař přítomen jak na počátku, tak v průběhu podání.

Nedodržení bodů 4.6.5, 4.3.1, 2.10 a 2.13 pokynu EMA/CHMP/ICH/135/1995

- Kontrola vybraných osobních složek a dokladů o proškolení
- Návštěva pracovišť, kde jsou prováděny úkony v rámci FIH
- Nálezy:
- Drobné opravy v SOP



Delší archivační doba

- Čl. 58 Nařízení 536/2014:
 - základní dokument KH se archivuje 25 let od ukončení KH - není přesně definován, ale odpovídá ISF
 - Obsah musí být úplný a čitelný po celou dobu = vhodné nosiče

Pro centra:

- Kapacita? Interní x externí
- Navýšení archivačních poplatků

*Délka archivace se odvíjí dle
legislativy, kterou se KH v době archivace
řídí a smlouvou*

Článek 58

Archivace základního dokumentu klinického hodnocení

Pokud jiné právní předpisy Unie nevyžadují archivaci na delší dobu, archivuje zadavatel a zkoušející obsah základního dokumentu klinického hodnocení alespoň po dobu 25 let od ukončení klinického hodnocení. Zdravotní dokumentace subjektů hodnocení je však archivována v souladu s vnitrostátními právními předpisy.

Obsah základního dokumentu klinického hodnocení se archivuje tak, aby bylo zajištěno, že je na vyžádání snadno dostupný a přístupný příslušným orgánům.

Každý převod vlastnictví obsahu základního dokumentu klinického hodnocení musí být doložen. Nový vlastník přebírá odpovědnosti stanovené v tomto článku.

Zadavatel jmenuje v rámci své organizace osoby, které jsou za archivy odpovědné. Přístup k archivům je omezen na tyto osoby.

Nosiče použité k archivaci obsahu základního dokumentu klinického hodnocení musí být takové, aby obsah zůstal úplný a čitelný po celé období uvedené v prvním pododstavci.

Jakákoliv změna obsahu základního dokumentu klinického hodnocení musí být sledovatelná.

Etická komise dle nové legislativy

- KH dle nové legislativy již neschvaluje LEK+MEK, ale EK SÚKLu (<https://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/eticka-komise-sukl>)
- Zákon 66/2017, §53: Etická komise je (poradním) orgánem SÚKL
- Skládá se ze skupin (dle Statutu EK aktuálně 5, možné jejich zaměření na terapeutickou oblast) o min. 5 osobách (dle Statutu EK 15-30 členů), z nichž min.1 je bez zdravotnického vzdělání, schází se 2x měsíčně hybridní formou
- Členy jmenuje a odvolává ministr zdravotnictví
- Část I hodnotící zprávy: EK posuzuje protokol a IB z pohledu opodstatněnosti KH, přínosů a rizik a etických aspektů. Pokud je vydáno negativní stanovisko = SÚKL KH v ČR zamítne.
- Část II hodnotící zprávy: EK vydává stanovisko: kompenzace a odškodnění SH, informované souhlasy, pojištění odpovědnosti pro zkoušející a zadavatele, výše odměny pro SH a zkoušející, osoba zkoušejícího a místo KH
- V ICF se už nebude uvádět kontakt na Etickou komisi, pouze pro obecné dotazy k právům SH lze uvést email eticka.komise@sukl.cz

Aktivnější role zkoušejících

- Zkoušející = pouze lékař či zubní lékař se znalostí GCP
- Místo KH = pouze zdravotnické zařízení
- **Zdůraznění jejich povinností a osobního dohledu nad KH** (inspekce SÚKL) – safety, data, tým
- Povinností zkoušejícího (dle GCP a jednacího řádu EK SÚKL) je zaslat Etické komisi SÚKL písemnou **zprávu o průběhu KH v daném centru** minimálně jednou ročně, v případě pediatrického KH, first-in human KH a KH s přípravky moderní terapie v půlročních intervalech. Počítá se od zařazení 1. SH.
- Zprávu posílají zkoušející nebo jimi pověřená osoba na mail eticka.komise@sukl.cz nebo datovou schránkou
- Obsah definuje Příloha č. 1 k vyhlášce č. 463/2021 Sb.

• → ověřit praxi

GCP:

4.10 Progress Reports

4.10.1 The investigator should submit written summaries of the trial status to the IRB/IEC annually, or more frequently, if requested by the IRB/IEC.

4.10.2 The investigator should promptly provide written reports to the sponsor, the IRB/IEC (see 3.3.8) and, where applicable, the institution on any changes significantly affecting the conduct of the trial, and/or increasing the risk to subjects.

Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje následující údaje:

- a) název, evropské identifikační číslo a místo klinického hodnocení,
- b) období, za které je zpráva vypracována,
- c) datum zařazení prvního subjektu hodnocení v místě klinického hodnocení, stručný popis dosavadního průběhu klinického hodnocení, změny osob provádějících klinické hodnocení, počet zařazených subjektů hodnocení, subjektů hodnocení ve screeningové fázi, randomizovaných subjektů hodnocení, a počet subjektů hodnocení, u kterých léčba probíhá, dále těch, kteří léčbu již ukončili v souladu se schváleným protokolem, a těch, kteří léčbu ukončili předčasně, včetně uvedení důvodu,
- d) souhrn všech odchylek od schváleného protokolu, seznam závažných nežádoucích příhod a informace o případných přijatých bezpečnostních opatřeních, a
- e) datum, jméno popřípadě jména, příjmení a podpis osoby, která zprávu vypracovala.

Informační zdroje a školení

- Semináře SÚKL a prezentace z nich, pokyny, otázky a odpovědi na www.sukl.cz
- Vzdělávací projekty EMA
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support>