

KLINICKÁ ČÁST DOKUMENTACE

MUDr. Alena Trunečková

Oddělení klinického hodnocení

KLINICKÁ ČÁST DOKUMENTACE

Protokol

- Na co si dát pozor před podáním na SÚKL
- Náležitosti fází KH
- Specifika indikací

Souhrn protokolu v českém jazyce

Evropský formulář žádosti o povolení KH

Předkládání dodatků

Protokol - na co si dát pozor před podáním na SÚKL

- 👁 Náležitosti viz Příloha č. 1 Vyhlášky 226/2008 o správné klinické praxi**
- 👁 Uvedení identifikačního čísla, verze a data dokumentu**
 - **Posloupná verze** oproti předchozí
 - Uvádět na každé straně Protokolu v záhlaví/zápatí
- 👁 Jméno a adresa zadavatele a monitora**
- 👁 Zkratky**
 - **Vysvětlení zkratk** použitých v dokumentu
 - **Seznam zkratk** umístěn v dokumentu většinou hned v úvodu za obsahem

Základní informace v Protokolu

- **Název a popis** hodnocených léčivých přípravků
- Zdůvodnění **plánu klinického hodnocení**, přehled předchozích preklinických a klinických nálezů
- **Známá i potenciální rizika** a přínosy pro léčbu člověka

Cíle a plán klinického hodnocení

- Podrobný popis **primárních a sekundárních cílů**
- **Design studie**, postup léčby
 - **randomizace** (nesmí být zjevná – např. bloková po 4 subjektech)
 - **zaslepení** (zkoušející ani pacient nesmí identifikovat IMP – např. infúze dle barvy)
 - **placebová větev**
 - **paralelní uspořádání**
- **Doba trvání účasti subjektů** včetně následného sledování
- Definice **zahájení a ukončení KH**

Výběr subjektů hodnocení

- **Kritéria pro zařazení a nezařazení**
- Dostatečně definovaná **kritéria pro předčasné vyřazení pacienta z KH**
 - především **bezpečnostní důvody**
 - jakým způsobem bude **ukončena studijní léčba** (náhlé vysazení, nebo postupné snižovaná dávky...)
 - uvést specifika **následného sledování** těchto pacientů
 - **nahrazování těchto pacientů** – zda a jak

 Léčba

- Dávkování, způsob podání a doba léčby + následné sledování
- Možnost odslepení studijní medikace zkoušejícím v případě urgentní potřeby
 - nesmí být v Protokolu uvedena podmínka, že musí zkoušející před odslepením nejdříve kontaktovat zástupce zadavatele, monitora apod.

Definice musí být v souladu s GCP:

- Investigators are responsible for all trial-related medical decisions (ICH GCP 4.3.1).
 - The investigator has to be able to unblind the investigation product immediately if he feels it is necessary without prior contact to the medical monitor. However the investigator should promptly document and explain to the sponsor any premature unblinding (ICH GCP 4.7).
- Neakceptujeme formulaci: “Whenever possible, the investigator must (or should) first discuss options with the medical monitor or appropriate sponsor study personnel before unblinding the subject’s treatment assignment.”

Konkomitantní medikace

- **zakázaná**
 - **povolená**
 - **standardní** medikace – background therapy
 - **záchranná** medikace – především u náhlého zhoršení stavu pacienta
- ❖ **Konkomitantní medikaci** definovat pro období následného sledování pacienta, především v případě, kdy je **u pacienta předčasně ukončena studijní léčba, ale dále zůstává v klinickém hodnocení**

Vyhodnocení sledovaných parametrů

- **Hodnocení účinnosti**
- **Hodnocení bezpečnosti**
 - Postupy pro zjišťování, zaznamenávání a **hlášení nežádoucích příhod**
 - Musí být zmíněna **povinnost zkoušejícího hlásit neprodleně** (do 24 hodin) všechny závažné nežádoucí příhody (SAE) zadavateli
 - Hlášení nežádoucích účinků viz pokyn **KLH-21 verze 5 (v souladu s evropským nařízením CT-3)**

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-21-verze-5>

Statistika

- **Statistické metody**, plánované interim analýzy, volba velikosti souboru atd.
- Postup **zpracování odchylek od Protokolu**

Přímý přístup ke zdrojovým dokumentům

- Zpravidla se uvede, že **zkoušející i zdravotnické zařízení umožní** monitorování daného KH, audit, provádění dohledu EK, inspekce kontrolních úřadů a **přístup ke zdrojovým dokumentům**

Zabezpečování a řízení jakosti

Etické aspekty

- Také se uvede **procedura získávání Informovaného souhlasu** od subjektů

Zacházení s údaji a uchovávání záznamů

Financování a pojištění

Publikování výsledků KH

Protokol – náležitosti fází klinického hodnocení

Fáze I

- Lék je **poprvé podán člověku**, nejčastěji zdravým dobrovolníkům
- Stanovení **farmakokinetiky a farmakodynamiky** přípravku
- Sledování případných **nežádoucích účinků**
- **Jednorázové podání/Opakované podávání přípravku**, stanovení maximální tolerované dávky
- Na zdravých dobrovolnících se výzkum neprovádí, jestliže je podání látky zdravému jedinci nevhodné a bylo by pro něj nebezpečné (např. u cytostatik)
- Počty zařazovaných dobrovolníků bývají velmi nízké, řádově desítky
- **Při prvním podání přípravku člověku**
 - požadována volba erudovaných center se zázemím JIP
 - hospitalizace těchto subjektů

Fáze II

- První podání přípravku pacientům
- **První studie fáze II** – tzv. „Proof of Concept Study“
- Populace **malého počtu přesně vydefinovaných nemocných pacientů**, kterým je lék v odpovídající indikaci podán
- Stanovení **léčebných účinků a vhodné dávky přípravku**
- Pokud je v této fázi potvrzena dobrá účinnost a přijatelně nízký výskyt nežádoucích účinků, je možné přejít do fáze III

Fáze III

- Zahrnutý **stovky až tisíce pacientů**
- **Delší doba podávání přípravku**
- **Ověření účinnosti léku** přípravku
- **Získání dalších informací o bezpečnosti přípravku**
- Většinou studie multicentrické, mezinárodní

Klinické hodnocení fáze III lze povolit až po předložení výsledků z fáze II

Fáze IIIb

- **Nové indikace** již registrovaného přípravku
- **Nová léčebná schémata**
- Užívání léku **specifickými skupinami pacientů**, jakými jsou např. děti nebo staří lidé

Fáze IV

- **Poregistrační sledování**
- Výskyt **nežádoucích účinků**
- Účinky přípravku při **dlouhodobém užívání**
- Informace o možných **interakcích s dalšími léky**

Slučování Protokolu – „Integrovaný Protokol“

- 2 fáze KH v rámci 1 předkládaného Protokolu
- Nejčastěji studie fáze II/III
 - vždy **schvalujeme pouze část Protokolu fáze II**
 - fázi III lze schválit až po předložení výsledků z fáze II
 - **výsledky z fáze II** lze předložit formou **Substantial Amendmentu** (+ platba)
 - **nelze předložit k posouzení a schválení pouze 2. část Protokolu (fázi III) s tím, že se v ČR nebude 1. část (fáze II) Protokolu provádět, aniž by byly s žádostí předloženy výsledky z oné 1. části**
 - **Dokud nejsou k dispozici alespoň základní informace ze studií II. fáze, je obtížné akceptovat plán zadavatele na vývoj přípravku až do registrace**
- Protokol studie fáze I/III
 - nelze přeskočit fázi II, neschvalujeme

Protokol – specifika indikací

Chronická onemocnění

- Vždy **zajištění dlouhodobé léčby**, vysazení předchozí léčby pouze v případě její neúčinnosti
- V případě **užití placebové větve** posuzujeme nebezpečí z prodlení léčby
- Pokud indikace vyžaduje – definovat možnost **užití záchranné medikace**
- V případě dlouhodobé léčby a placebové větve – **v kritériích předčasného vyřazení** z KH uvést „nedostatečná účinnost léčby (závažná progresse onemocnění)“, **toto přesně definovat**
- **Etické aspekty aplikace injekčního placeba** s.c., i.m. – pacient musí být dostatečně informován

Psychiatrie

- Pokud v KH **placebová větev** nebo **fáze II klinického hodnocení** (nedostatečně ověřená účinnost přípravku) – **nelze zařazovat pacienty s těžkým stupněm onemocnění léčených ambulantně**
- V každém případě pacient **pod dohledem jiné dospělé osoby** v průběhu KH:
 - Buď přímo **ve společné domácnosti**
 - Někdy stačí **každodenní kontakt** (dle závažnosti onemocnění, designu studie)

Léčba bolesti

- Maximální **zajištění kontroly bolesti**, vysazení předchozí medikace nesmí snížit komfort pacienta
- V případě **placebové větve** – **dostatečné pokrytí léčby bolesti v rámci záchranné medikace**, v případě nedostatečné účinnosti – vyřazení z KH
- Dodržovat **třístupňový analgetický žebříček WHO**:
 - **neopioidní analgetikum → slabý opioid → silný opioid**

Biologická léčba (např. indikace revmatoidní artritida, ulcerózní colitis, Crohnova choroba....)

❖ **TBC screening u anti TNF alfa biologické léčby**

- Požadujeme, aby v dokumentaci bylo uvedeno, že **screening bude prováděn podle platných lokálních (národních) guidelines a doporučení a v souladu s místní praxí** (naše národní specialita je provádění PPD kožních testů v kalmetizačních centrech nebo pneumologických centrech versus zahraničí, kde může provádět i zkoušející nebo praktický lékař)
- K zařazení pacienta s **nejednoznačným nálezem** při screeningu TBC do klinického hodnocení se musí **vyjádřit erudovaný odborník - pneumolog**
- Podrobnější informace viz <http://www.revma.cz/crs/biolecba.htm> (podrobně zpracovány požadavky na screening latentní a aktivní TBC před zahájením anti TNF biologické léčby)
- **Pozitivita kožní indurace** (nikoli erytému!) při PPD testu v rámci TBC screeningu u pacientů zařazovaných do klinických studií **je s ohledem na bezpečnost pacienta 5 mm.**
- **Alternativou PPD kožního testu je provedení krevních testů** (např. quantiferonového testu), které může **provádět a hodnotit i zkoušející lékař** (při nejednoznačnosti výsledků opět nutno zajistit vyjádření pneumologa).

Pediatrická klinická hodnocení

Klinické hodnocení lze provádět na osobách mladších 18 let pouze v případě, že se od tohoto KH hodnocení očekává **preventivní nebo léčebný přínos pro tyto osoby**

- Tzn., že **děti nelze zařadit do placebem kontrolovaného klinického hodnocení**, pokud by to znamenalo **horší léčbu, než v běžné klinické praxi**, a to ani v případě, že se jedná o klinické hodnocení v rámci pediatrického plánu (PIP)
- **Placebová větev u dětí ano pouze v případě**, že se jedná o KH s **novým přípravkem s novým mechanismem účinku** a pacient bude mít jinak zcela standardní léčbu
- **Etické aspekty podávání injekčního placeba** u double-dummy designu – jedná sice o KH s aktivním komparátorem, ale s jinou cestou podání, tzn., že pacienti budou dostávat placebo za účelem zaslepení KH
 - **Opakované podání i.m. popř. s.c. placeba – nelze povolit**

Souhrn protokolu v českém jazyce

- 👁 **Nepředkládat pouhý překlad Protocol Synopsis z Protokolu!**
- 👁 Předkládá se k posouzení pouze při iniciálním podání – dále již nepožadujeme aktualizovat, ani při předkládání dodatků k Protokolu
- 👁 **Náležitosti viz KLH-20 verze 5 příloha č. 2 „Osnova pro Souhrn protokolu v českém jazyce“**
 - EudraCT number
 - Název studie
 - Číslo protokolu (datum, verze)
 - Fáze
 - **Zdůvodnění** navrženého klinického hodnocení (rationale)
 - Zhodnocení **risk/benefit**

- **Použité léčivé přípravky**
 - hodnocený (včetně léčivé látky, stavu registrace a **mechanismu účinku**)
 - srovnávací
 - placebo
- **Počet subjektů hodnocení**
 - celkem
 - **plánovaných zařadit v ČR**
- **Účel klinického hodnocení** - zdůvodnění a opodstatnění předkládané studie
- **Plán studie, zvolený design** (graf)
- **Indikace** zvolená v daném klinickém hodnocení
- **Cíle**
 - hlavní cíle
 - vedlejší cíle

- **Způsob hodnocení - sledované parametry** – primární, sekundární
 - pro účinnost, bezpečnost, snášenlivost a další
- **Výběr populace**
 - zařazovací kritéria
 - vyřazovací kritéria
 - **kritéria pro vyřazení ze studie**
- **Léčba**
 - délka léčby, dávky a dávkovací schéma, **max. denní dávka**
 - **konkomitantní léčba (zakázaná, povolená, záchranná)**
 - zajištění další léčby po skončení studie, je-li aplikovatelné
- **Systém kontrol a vizit**
 - nejlépe tabulkou
- **Statistika**
 - stručný popis metod použitých k vyhodnocení výsledků

Evropský formulář žádosti o povolení KH

– pokyny pro vyplnění

- 🕒 **A.1 „Member State“ - uvést Czech Republic - SÚKL**
 - jinak není možno nahrát do EudraCT
 - 🕒 **A.3 „Full title of trial“ – uvádět název studie v anglickém i v českém jazyce**
 - 🕒 **A.3.2 – prosíme uvádět „Abbreviated trial title“ – ale tuto zkratku studie nepoužívat jako identifikaci studie při komunikaci se SÚKL**
 - 🕒 **A.6 „Is this resubmission?“ – důležité:**
 - vyplnit správně 1. podání či „resubmission“
 - „Resubmission“ jen v případě předchozího zamítnutí nebo stažení žádosti nebo propadlého povolení!
- Pouhá aktualizace žádosti (při předkládání dodatků) není „resubmission“!**
- 🕒 **B.2 – uvádět opravdu kontakt na „Legal Representative“**
 - ne na jinou pověřenou osobu, ani více kontaktů
 - 🕒 **C.1 – kontaktní osoba pro komunikaci se SÚKL**
 - podepíše tištěnou verzi CTA v sekci **I.2**

D.3.5 „Maximum duration of treatment“

- týká se jednoho pacienta

D.3.6.2 „Total dose“

- uveďte se většinou denní nejvyšší dávka daného přípravku (jeho nejvyšší síly)

E.3 a E.4 – „Principal inclusion/exclusion criteria“

- neuvádět příliš stručně

E.7 „Trial type and phase“ – důležité vyplnit

F.1 „Age range“ – důležité vyplnit

F.4 „Planned number of subjects“

- pro ČR + pro celou studii

G „Clinical trial sites“ – prosíme vyplňovat česky

H „Ethics Committee“

- při aktualizaci žádosti je nutné aktualizovat i stav posuzování EK
(To be requested/Pending/Given)

Předkládání dodatků

 **Substantial amendment** - významná změna dokumentace
oproti původně předložené

Dodatky k Protokolu - například:

- změna **plánovaného počtu subjektů hodnocení** (v celém KH)
- změna **dávkování a délka podávání hodnocených přípravků**
- změna **zařazovacích / vyřazovacích kritérií**
- změna **cílů studie** a vyhodnocovaných **parametrů**
- změna **postupu odběru vzorků**

Dodatky k farmaceutické dokumentaci - změny hodnocených přípravků ovlivňující jejich kvalitu, např.:

- změny **složení**
- změny **výrobního postupu**
- změny **specifikací skladovacích podmínek**
- změny **doby použitelnosti**

SCHVALUJEME	BEREME NA VĚDOMÍ	BEZ ZPĚTNÉ VAZBY
Substantial Amendment (SA) (úhrada nákladů)	Aktualiz. Investigator's Brochure	Informace o zahájení KH
Non-substantial Amendment (bez úhrady nákladů)	Nová verze CRF	Průběžná zpráva o KH
Nové verze IP/IS	Hlášení porušení protokolu	DSUR / hlášení SUSAR
Dodatek IP/IS	Hlášení závady v jakosti (vyžadujeme další informace)	Zpráva o ukončení KH
Dodatky k FD (včetně prodloužení doby exp., stabilitních studií, anal. cert.)	Urgent Safety Restriction (vyžadujeme další informace)	Závěrečná zpráva o KH
Formulář pro celní účely	Dear Doctor Letter (jako non-SA)	Amendovaný protokol
Dear Doctor Letter (jako SA)	Informace o pozastavení KH	Deník pacienta, dotazníky pro SH, kartičky SH ...
Změna zadavatele	Znovuzahájení KH	Pojistné certifikáty
Změna legal representative	Nahlášení úmrtí SH v KH	Návrhy inzerce, reklamy na KH
Změna značení obalů	Aktualizované SPC k testov. LP	Změna centra/nové centrum (nutno předložit CTA xml.+tištěnou, podepsanou verzi)
Aktualiz. Investigator's Brochure (jako SA – např. při změně RSI)		Změna zkoušejícího (nutno předložit CTA xml.+tištěnou, podepsanou verzi)
Znovuzahájení KH ----- Splnění závazného sdělení v povolení/schválení KH		Změna CRO/kontaktní osoby (nutno předložit zdůvodnění , vyjádření původní i nové CRO + od kdy změna platí, formulář CTA xml.+tištěnou, podepsanou verzi)

Dodatky k Protokolu

- Vždy **předkládat v posloupné verzi**, tzn. nové číslo verze Protokolu musí **navazovat na předchozí** - pokud předchozí verze předložena nebyla – zdůvodnění (např. předchozí dodatek platil pouze pro jinou zemi)
- **Seznam změn oproti předchozí verzi musí být kompletní**
 - **Přesně uvést, jaká formulace nahrazuje uvedenou předchozí formulaci**
 - **Nelze pouze stručným výčtem změn**
- Při větším množství změn – **amendovat Protokol** a předkládat ho zkoušejícím (SÚKL amendovaný Protokol neschvaluje)
- Do průvodního dopisu je nutné **uvést stručně obsah dodatku**
- **Při sestavování dodatku není možné ignorovat a zrušit předchozí změny**, které byly při schvalování studie **SÚKLeM vyžadovány**

Veškeré změny požadované při iniciálním podání studie musí být automaticky promítnuty do všech dalších verzí!

Platby za posouzení významných dodatků

- **UST-29, příloha 1, kód K-004** - Oznámení zadavatele o dodatku protokolu <http://www.sukl.cz/sukl/ust-29-verze-12>
- **Pokud je najednou k 1 studii předkládán Substantial Amendment k Protokolu a k farmaceutické dokumentaci**
 - **Požadovány 2 platby!**
- **Pokud je předložen dodatek k farmaceutické dokumentaci týkající se více studií**
 - **Stačí pouze 1 platba za všechny studie dohromady** (v případě, že farmaceutická dokumentace pro tyto studie je zcela totožná)