

PROTOKOL

MUDr. Alena Trunečková
Oddělení klinického hodnocení

Protokol

- Náležitosti Protokolu dle přílohy č. 1 Vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi
- Specifika fází KH

Protokol

- **Veškeré procedury, prováděné v rámci KH, musí být v Protokolu jasně definované**
- **I když by byla procedura prováděna u pacienta i v běžné klinické praxi, ale data z ní se použijí v KH, je toto bráno jako procedura v rámci KH a musí být v Protokolu popsána**

Náležitosti Protokolu viz Příloha č. 1 Vyhlášky č. 226/2008 Sb., 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**, mechanismus účinku hodnocené léčby
- Zdůvodnění **plánu klinického hodnocení**, přehled předchozích preklinických a klinických nálezů
- **Známa i potenciální rizika a předpokládané přínosy** pro léčbu člověka

Cíle a plán klinického hodnocení

- Podrobný popis **primárních a sekundárních cílů**
 - **Primární cíl se stanovuje většinou pouze jeden**
 - **Zvolené parametry hodnocení musí odpovídat daným cílům a musí být statisticky zpracovatelné**
- **Design studie**
 - **randomizace** (nesmí být zjevná – např. bloková po 4 subjektech)
 - **zaslepení** (pokud je studie prezentována jako zaslepená - zkoušející ani pacient nesmí identifikovat IMP)
 - **u otevřené studie** – výtěžnost statistického zpracování!
 - **placebová větev** (pokud je)
- **Doba trvání účasti subjektů včetně následného sledování**
- **Definice zahájení a ukončení KH**

Výběr subjektů hodnocení

– Kritéria pro zařazení a nezařazení

- **definovat jasně, u fází I a II – dostatečně podrobně s ohledem na bezpečnost pacientů**
- **v kritériích musí být uvedeny podmínky antikoncepce u plodných žen, popř. i mužů**

– Kritéria pro předčasné vyřazení pacienta z KH

- především **bezpečnostní důvody** – na základě toxicity přípravku
- **v případě dlouhodobé léčby – v kritériích předčasného vyřazení z KH uvést „nedostatečná účinnost léčby (závažná progresse onemocnění)“, toto přesně definovat**
- jakým způsobem bude **ukončena studijní léčba** (náhlé vysazení, nebo postupné snižování dávky)
- uvést specifika **následného sledování** těchto pacientů
- **nahrazování těchto pacientů** – zda a jak

Léčba

- Uvede se doba léčby, dávkování přípravků
- Nutno uvést **dobu sledování pacienta po aplikaci přípravku na pracovišti**
- **Studijní medikace:**

IMP (Investigational Medicinal Product)

- **Aktivní látka nebo placebo – testované nebo použité jako srovnávací přípravek** = musí být předmětem zkoumání:
 - zkoumá se efekt klinický, farmakologický, farmakokinetický farmakodynamický, stanovuje se bezpečnost přípravku
- **Dávkování, způsob podání a doba léčby + následné sledování**

NIMP (Non-Investigational Medicinal Product)

- **Nesplňuje definici IMP, není předmětem výzkumu**
- **Standardizace základní léčby (tzv. background therapy) – uvede se přesné dávkování** – přípravky jsou registrované
- **Záchranná medikace** v případě akutní potřeby zajištění léčby pacienta

 Léčba

– 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)**.

Konkomitantní medikace

- **zakázaná** (v průběhu celé studie, popřípadě jen v části trvání studie)
- **povolená**
- **standardní** medikace – background therapy
 - musí být jasně specifikována (jaké přípravky, dávkování – standardizace pro všechny pacienty)
 - v Protokolu popsat modifikaci léčby při výskytu toxicity přípravku
- **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** – stanovené parametry musí být měřitelné a vyhodnotitelné a musí odpovídat cílům studie
 - **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>

Zvolená vyšetření

- V Protokolu podrobně popis každé vizity a všech vyšetření
- Souhrn vyšetření v přehledné tabulce – „Study Flow Chart“

Statistika

- **Nezbytná spolupráce se statistikem!**
- **Statistické metody**, plánované interim analýzy, volba velikosti souboru atd. – vše v souladu se zvolenými vyhodnocovanými parametry
- **U otevřené studie bez kontrolní skupiny – problematika výtěžnosti dat!**
- **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**
- **Musí být uvedeno ve smlouvě mezi zadavatelem a zdravotnickým zařízením**

Zabezpečování a řízení jakosti

- Povinnost zadavatele mít standardní postup

Etické aspekty

- Uvede se **procedura získávání Informovaného souhlasu** od subjektů – **hlavně u akutních stavů**, kdy není pacient schopen číst Informace v celém rozsahu, nebo není vůbec při vědomí
- **Před podáním žádosti na SÚKL musí být toto vyřešeno s Etickou komisí**

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
- **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**
- 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 (explorační)

- 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 (konfirmační)

- Zahrnuty **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



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