

ZAJIŠTĚNÍ A SLEDOVÁNÍ PRŮBĚHU KH – POVINNOST A ODPOVĚDNOST ZADAVATELE ÚLOHA SÚKL A EK

MUDr. Alice NĚMCOVÁ
ODDĚLENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

OBSAH

 Zahájení KH

 Sledování průběhu

- ☐ Zpráva o průběhu KH
- ☐ Hlášení změn dokumentace
- ☐ Oznámení nových poznatků
- ☐ Závady v jakosti LP
- ☐ Urgent Safety Restriction

 Pozastavení KH, přerušení KH

 Ukončení KH – řádné či předčasné

Zahájení KH

- 👁 ***Podepsání 1. IS SH nebo zákonným zástupcem (oba rodiče) nebo rozhodnutí zkoušejícího zařadit SH, který není schopen udělit souhlas s účastí v KH (akutní stavy – zařazení plně v souladu s protokolem a souhlasem EK)***
- 👁 **Nejpozději do 12 měsíců od vydání povolení SÚKL – jinak povolení zaniká**
- 👁 **Zadavatel neprodleně informuje SÚKL a etické komise o zahájení KH (*§ 55 odst. 8 zákona o léčivech*)**
 - ☐ Datum zahájení, centrum, kde byl zařazen 1. SH v ČR (*nejpozději do 60 dnů § 15 odst. 1 vyhlášky SKP*)
 - ☐ Zkoušející informuje příslušnou LEK o zahájení KH v centru

Zpráva o průběhu KH

(§ 58 zákona o léčivech; § 15 vyhlášky SKP)

Zadavatel zasílá SÚKL a MEK každých 12 měsíců

- ☐ nejpozději do 60 dnů po skončení lhůty
- ☐ MEK – intervaly dle požadavku uvedeného ve schválení KH
- ☐ LEK – dle požadavků uvedených ve schválení KH

Obsah zprávy

- ☐ Popis KH
- ☐ Nové informace
- ☐ Opatření
- ☐ Audit

Elektronicky (zabezpečeným mailem *nebo* CD/DVD) *nebo* tištěné

Zpráva o průběhu KH (příloha č. 6 k vyhlášce SKP)

Popis KH

- ☐ **Popis současného stavu KH** (datum schválení SÚKL/MEK; datum zahájení; počet center v ČR a celkový počet zařazených SH)
- ☐ **Stručný popis dosavadního průběhu KH** (změny dokumentace, stručně informace o NÚ)
- ☐ **Změny zkoušejících a center v ČR** (seznam center a zkoušejících, nově otevřená, uzavřená centra – důvod, změny zkoušejících – důvod)
- ☐ **Počet zařazených SH v ČR** (celkem, počet randomizovaných SH, počet SH na léčbě, počet SH, kteří ukončili léčbu řádně, počet SH, kteří ukončili léčbu předčasně, počet vyřazených SH)

Nové informace

- ☐ **Nově zjištěné vlastnosti IMP** (změny FD, informace z ukončených KH či preklinických hodnocení)
- ☐ **Nové poznatky o IMP ve vztahu k jejich bezpečnosti a účinnosti** – totéž

Zpráva o průběhu KH (příloha č. 6 k vyhlášce SKP)

Opatření

- ☐ **Nově přijatá opatření v KH**
 - ☐ **Zásahy EK** – pozastavení, zrušení (odvolání) souhlasu
 - ☐ **Zásahy zahraničních RA** – vyžádané změny dokumentace, pozastavení, přerušování, předčasné ukončení
 - ☐ **Restriktivní zásahy zadavatele** – uzavření centra, změna zkoušejícího na základě *Protocol deviation* či nedodržování zásad SKP

Audit

- ☐ hlavně z ČR, zahraniční – pokud byl nálezný směřující k opatřením

Změny dokumentace v průběhu KH

Podstatné změny (§ 16 vyhlášky SKP, sdělení Komise CT-1)

- ☐ Zadavatel hlásí SÚKL a MEK/LEK
- ☐ Jde-li o bezprostřední ohrožení bezpečnosti SH – zadavatel nebo zkoušející – provedou neprodleně opatření k zajištění bezpečnosti SH, pak nahlásí zkoušejícímu a SÚKL a EK nebo zadavateli a SÚKL a EK
- ☐ Ostatní podstatné změny musí být předem schváleny SÚKL a MEK/LEK
- ☐ Podléhá náhradě výdajů na SÚKL **K-004 Kč 15.800,-**
- ☐ Doba posouzení SÚKL **30 dní**; EK **35 dní**
- ☐ Musí být předem schváleny SÚKL a MEK/LEK

Změny dokumentace v průběhu KH

Podstatné změny nejen protokolu

- ☐ Změny zařazovacích / vyřazovacích kritérií
- ☐ Změna dávkování a délky podávání LP
- ☐ Změna konkomitantí léčby
- ☐ Změna vyhodnocovaných parametrů
- ☐ Změna cílů
- ☐ Změny ve vyšetření či odběrech vzorků
- ☐ Změny počtu SH (více než 10 % původně plánovaných)
- ☐ **Změny FD** (změny složení LP, výrobních postupů, specifikací skladovacích podmínek, doby použitelnosti)
- ☐ **Změny IB** – nové bezpečnostní informace

Změny dokumentace v průběhu KH

Nepodstatné změny nejen protokolu

- ☐ Administrativní změny protokolu (změna telef. čísla, adresy zadavatele, změna centrální laboratoře...)
- ☐ Změna počtu SH (zvýšení o méně než 10 % původně plánovaných; zvýšení počtu v ČR, ale celkový počet v KH se nemění)
- ☐ Upřesnění či vyjasnění uvedených dat
- ☐ Změna centra a zkoušejícího (je to ale zásadní změna pro EK)
- ☐ **Změny FD** (např. změny doby použitelnosti dle SÚKL předem schváleného plánu)
- ☐ **Změny IB** – pravidelná aktualizace **nejméně 1x ročně**

Dodatky k Protokolu

- ☐ Vždy **předkládat v posloupné verzi**, tzn. nové číslo verze Protokolu musí **navazovat na předchozí**
- ☐ **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 **SÚKLe**m vyžadovány

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

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)	Hlášení porušení protokolu	Průběžná zpráva o KH
Nové verze IP/IS	Hlášení závady v jakosti (vyžadujeme další informace)	DSUR / Hlášení SUSAR
Dodatek IP/IS	Urgent Safety Restriction (vyžadujeme další informace)	Zpráva o ukončení KH
Dodatky k FD (včetně prodloužení doby exp., stabilitních studií, anal. cert.)	Dear Doctor Letter (jako non-SA)	Závěrečná zpráva o KH
Formulář pro celní účely	Informace o pozastavení KH	Amendovaný protokol
Dear Doctor Letter (jako SA)	Znovuzahájení KH	Deník pacienta, dotazníky pro SH, kartičky SH...
Změna zadavatele	Nahlášení úmrtí SH v KH	Pojistné certifikáty
Změna legal representative	Aktualizované SPC k testov. LP	Návrhy inzerce, reklamy na KH
Změna značení obalů		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)
		Case Report Form

Změny zadavatele (§ 59 zákona o léčivech; § 20 vyhlášky SKP)

Podstatná změna v KH

Písemná žádost na SÚKL

- ☐ Průvodní dopis – identifikace KH
- ☐ Původní zadavatel – sdělení na koho má být KH převedeno, důvod
- ☐ Nový zadavatel – prohlášení, že obdržel aktuální dokumentaci (přiložen kompletní seznam předané dokumentace s číslem a datem verze)
- ☐ Datum, kdy má dojít ke změně zadavatele
- ☐ Opatření týkající se dokumentace, medikace, IP/IS, *pojištění, smlouvy se ZZ*, aj. a plán zajištění informovanosti o změně – zkoušejícím, EK, SH
- ☐ Aktualizace plných mocí (kontaktní osobě / CRO)

Podléhá náhradě výdajů **K-004 Kč 15.800,-**

Lze provést až po schválení – nové rozhodnutí SÚKL

Protocol deviation

Zadavatel odpovědný za nastavení pravidel (SP)

- ☐ Jasně daná pravidla pro dané KH, co je závažná odchylka od protokolu (*např. chybné podání LP, podání zakázané léčby, zařazení SH bez jeho souhlasu...*)

Opatření k nápravě

- ☐ Např. zajištění léčby SH, další sledování
- ☐ Nové proškolení zkoušejícího / studijního týmu
- ☐ Výměna zkoušejícího / člena studijního týmu / monitora / ukončení činnosti centra

Závažná porušení, která mohou mít vliv na bezpečnost SH

- ☐ Ohlásí zadavatel SÚKL a EK – včetně opatření

Závady v jakosti

👁 **Zadavatel – odpovědný za nahlášení závady v jakosti LP - hlásí neprodleně!**

👁 **Nastavení pravidel pro hlášení závad v jakosti z KH (SP)**

👁 **Hlášení na SÚKL**

☐ **Odd. závad v jakosti – pokyn UST-15**

www.sukl.cz – sukl – obecné pokyny a formuláře - UST-15

☐ **Odd. KH – hlásit k danému KH (identifikace EudraCT number nebo sp.zn.SÚKL)**

- Co se stalo, jaký to může mít dopad na SH, proč k tomu došlo
- Okamžitá opatření k zajištění bezpečnosti SH, opatření k nápravě
- Zajištění informovanosti zkoušejících a SH
- Popis současného stavu KH a dopadu na jeho průběh

Urgent Safety Restriction

 **Zadavatel odpovědný za nastavení pravidel (SP)**

 **Hlášení SÚKL a EK – neprodleně, telefonicky či mailem...**

- ☐ Popis bezpečnostních opatření, důvod, plán zajištění
- ☐ Popis současného stavu KH (počet center / zařazených SH/ počet SH na léčbě...)
- ☐ Popis zajištění informovanosti zkoušejících či SH
 - ☐ Dear Doctor Letter /Dear Investigator Letter
 - ☐ Dodatek k informacím pro pacienta
- ☐ Nápravná opatření , je-li aplikovatelné

 **Podstatný dodatek – podléhá náhradě výdajů**

Porušení podmínek KH uvedených v povolení

SÚKL – pozastaví nebo ukončí KH

- ☐ **Nedodržování podmínek povolení**, které může ohrozit bezpečnost SH (*nedodržení závazného sdělení; změny výroby LP bez schválení; nedodržování protokolu...*)
- ☐ **Zjištění nových skutečností**, které mohou ohrozit bezpečnost SH (*nepřijatelné NÚ, nová preklinická či klinická data z jiných KH*)
- ☐ **Ohrožení validity dat** (*opakované porušování protokolu, nedodržování zásad SKP, časté a opakované opravy výsledků, chybí zdrojová dokumentace...*)

SÚKL informuje předem zadavatele a vyžádá si jeho stanovisko

SÚKL o pozastavení nebo ukončení KH neprodleně informuje EK + info na web a do EudraCT databáze

Odvolání souhlasného stanoviska EK

- 👁 MEK – ukončení KH v ČR
- 👁 LEK – ukončení KH v daném centru
- 👁 EK předem informuje zadavatele a vyžádá si jeho stanovisko, případně stanovisko zkoušejícího, v případě MEK i stanovisko ostatních LEK (*vyjma situací, kdy je bezprostředně ohrožena bezpečnost SH*)
- 👁 EK o odvolání souhlasného stanoviska neprodleně písemně informuje zkoušejícího, zadavatele a SÚKL – včetně uvedení důvodu
- 👁 Odvolání obsahuje – identifikaci KH, důvod odvolání souhlasu, opatření k ukončení KH (např. zajištění další léčby SH, jedná-li se o bezpečnostní důvody), datum odvolání souhlasu
- 👁 SÚKL zadá info na web a do EudraCT databáze

Přerušení KH nebo předčasné ukončení zkoušejícím

Pokud je ohrožena bezpečnost SH

- ☐ Zkoušející předčasně ukončí či přeruší KH bezprostředně a okamžitě učiní opatření pro zajištění bezpečnosti SH
- ☐ Informuje zadavatele, EK a SÚKL
- ☐ Zadavateli a EK poskytne podrobné písemné vysvětlení

V případě nových skutečností, které by mohly ohrozit SH či výsledky KH

- ☐ Zkoušející informuje zadavatele
- ☐ Opatření dle rozhodnutí zadavatele

Přerušení KH nebo předčasné ukončení zadavatelem

Pokud je ohrožena bezpečnost SH

- ☐ Zadavatel předčasně ukončí či přeruší KH a okamžitě učiní opatření pro zajištění bezpečnosti SH
- ☐ Informuje zkoušející, EK a SÚKL **nejpozději do 15 dní**

Jiné důvody (*finanční, dosažení cílů*)

- ☐ Informuje zkoušející, EK a SÚKL **nejpozději do 15 dní**
- ☐ Sdělí důvody i plánovaná opatření

Znovuzahájení přerušného KH

- ☐ Pokud šlo o bezpečnostní důvody, musí být schváleno SÚKL
- ☐ Jiné důvody – ohlásit SÚKL i EK

Ukončení KH zadavatelem

- 👁 Se rozumí okamžik, kdy ve vztahu k SH je proveden v ČR poslední úkon stanovený protokolem KH
- 👁 Většinou poslední návštěva posledního SH
- 👁 Ukončení KH by mělo být definováno v protokolu
- 👁 Zadavatel oznámí ukončení SÚKL a EK **do 90 dnů**
 - ☐ Ukončení v ČR – dopisem
 - ☐ Ukončení celosvětově – **Declaration of the End of Trial Form**
- 👁 Zadavatel (příloha č. 8 k vyhlášce SKP)
 - ☐ Předloží Informaci o ukončení KH

Informace o ukončení, přerušení či předčasném ukončení KH (příloha č. 8 k vyhlášce SKP)

- 🌀 **Popis proběhlého KH** – seznam center a zkoušejících v ČR, počet zařazených SH, popis a zhodnocení průběhu (*zahájení, počet zařazených SH, počet SH, kteří dokončili léčbu, počet předčasně vyřazených...*)
- 🌀 **Předběžné závěry z KH** – zda byly dosaženy cíle KH, sledované parametry, bezpečnostní informace, informaci, kde bude dostupná souhrnná zpráva o KH
- 🌀 **Opatření** – přijatá v průběhu KH, dodatky, změny, zásahy EK, jiných zahraničních RA nebo zadavatel
- 🌀 **Audity** – prohlášení o vykonaných auditech

Souhrnná zpráva o KH

- ☉ Zadavatel vypracuje po ukončení KH bezodkladně souhrnnou zprávu o KH, ve které uvede závěry KH a jejich interpretaci.
- ☉ Souhrnná zpráva obsahuje náležitosti uvedené v **příloze č. 9 k vyhlášce SKP**
- ☉ Vypracování zprávy do 1 roku od ukončení KH; u pediatrických KH do 6 měsíců.
- ☉ Předložení Souhrnné zprávy SÚKL v elektronické podobě (CD *nebo* DVD *nebo* zaslání zabezpečeným mailem)