

Seminář č. 11 a 14 – ICH E6 (R3) Good Clinical Practice

Místo konání: Velký sál, Šrobárova 49/48, Praha a on-line, 4. a 18. 9. 2025, 9:00–16:30

Garant: MUDr. Alice Němcová

Otázky a odpovědi položené v sále a na chatu

1. Od ledna 2026 může zkoušející doložit GCP certifikaci kombinací certifikátu R2 (ne starší 3let) + certifikátem z tzv. Delta tréninku, který pokrývá pouze změny mezi R2 a R3 anebo bude vždy požadováno nové plnohodnotné proškolení zkoušejícího a certifikát R3?

Požadujeme nové plné proškolení na R3. A už i pro CTA podané v prosinci 2025, neboť na jejich schválení dojde až v roce 2026.

2. Bylo by prosím možné upřesnit typy patientských dokumentů, které je nutné předkládat k posouzení (dnes ústně zaznělo, že všechny, ale v aktuální prezentaci jsou zmíněny náborové materiály + materiály, které souvisí s end-pointy) – jde nám o patientskou dokumentaci po podpisu ICF.

Dotaz není jasný, ale dle R3 by etická komise měla dostat všechny materiály, které jsou určeny pro pacienty – letáčky, reklamní letáky, inzerát. Pokud nejsou v češtině, nemusíte je překládat. Místo videí je vhodné PDF, videa ani nejdou do CTIS nahrát. Když nepředložíte, nebude to etická komise vyžadovat navíc, ale dle R3 by to měla etická komise vidět. Ale etické komise do těchto materiálů zasahovat nebudou, pokud v nich nebudou vyloženě nepravdivé informace.

3. Dle EMA nařízení se předkládají pouze patientské materiály obsahující primární end-pointy. Je jasné, že různé dotazníky/diáře jejichž výstup může být součástí end-pointu, musí být předloženy. Ale informativní letáčky o klinickém hodnocení, které na pracovišti probíhá nebo materiály poskytované po podpisu ICF, jak má účastník často chodit na vizity (například), mají být také předkládány? Také zaznělo, že by měly být alespoň tyto materiály vloženy do CTIS v rámci NSM k nahlédnutí EK, která se k nim ale nakonec nebude vyjadřovat? Rozuměla jsem tomu správně?

Viz odpověď na [otázku č. 2](#).

4. Pokud protokol přímo zmiňuje, že je v souladu s ICH E6 (R2) – je nutné do konce roku udělat update protokolu?

Je třeba opravit při nejbližší aktualizaci protokolu, a to už i teď, neboť R3 nabylo účinnosti 23. července 2025, ale dělat dodatek jen kvůli tomuto SÚKL nevyžaduje.

5. Mám dotaz ohledně Pacientských materiálů, které budou použity po podpisu ICF např. video instrukce pro pacienta, jak použít zkoušený lék. Je to nutné podat ve CTIS jako SM?

Pacientské materiály, vyjma všech druhů informací pro pacienta/informovaných souhlasů (IP/IS) lze vložit do CTIS jako NSM.

6. Před screeningem (V2) je pacient vyšetřen na očním oddělení (běžné vyšetření), vyplní formulář dodaný zadavatelem. Je třeba smlouva s oftalmologem? Je třeba dohled hlavního zkoušejícího (PI)?

Je-li to součástí KH po vstupu účastníka do KH (po podpisu ICF účastníkem) pak ano, smlouva by tam měla být. U velkých nemocnic, kde udělají to, co v běžné klinické praxi, pak v Delegation logu být nemusí, ale pokud je to něco, co je pro KH a nad rámec běžné praxe, pak ano, smlouva je nutná.

Před screeningem, míněno před podpisem IP/IS, nemůže proběhnout žádný úkon spadající do KH. Při screeningu mohou být, pokud to definuje protokol, využity např. snímky z předchozího vyšetření (CT, MRI, ...), které proběhlo v protokolem daném časovém úseku před podpisem IP/IS (např. 6 měsíců zpět).

7. Musí se na CTIS předkládat sub-centra vedle hlavního centra?

Ne. Sub-centra ve smlouvách, ale ne do CTIS. Sub-centra musí být uvedena ve formuláři pro vhodnost centra (site suitability) a v těchto případech je třeba uvést podrobnosti, tzn. hlavní zkoušející + spolu zkoušející, další členy týmu, jaké činnosti bude sub-centrum vykonávat. Je třeba si uvědomit, že plnou odpovědnost nad činností tohoto centra má hlavní zkoušející centra, ke kterému sub-centrum přináleží. Mezi centrem a sub-centrem musí být písemná dohoda, musí být jasně nastavena komunikace, sub-centrum musí být zahrnuto v pojistné smlouvě, musí být zajištěno předávání informací, archivace aj.

8. Mám dotaz ohledně vyplňování Delegation logu pro 3. strany. Když je MRI prováděno jiným zařízením, než je studijní centrum a smlouva je podepsaná s CRO/MRI, je nutné delegovat radiologa na Delegation log i v případě, že provádí vyšetření dle běžné klinické praxe + nahrání záznamu do systému k centrálnímu čtení?

Závisí to na tom, jaké úkony radiolog dělá. Pokud dělá jen běžnou praxi, pak ne, ale zdravot. zařízení (ZZ) musí být uvedeno ve smlouvě mezi zadavatelem/CRO a zkoušejícím/ZZ, jelikož spadá pod dohled zkoušejícího. Pokud provádí úkony pro KH, musí být proškolen a jeho úkoly uvedeny v Delegation logu nebo řádně popsány ve smlouvách, tak aby PI věděl, kdo je za co odpovědný.

9. Je potřeba archivovat po ukončení studie i zdrojové snímky (často v elektronické podobě) z RTG, PET/CT apod., nebo stačí pouze popis vyšetření, tj. to, co dostane hlavní centrum od zobrazovacího pracoviště?

Ano, je nutné archivovat všechna zdrojová data. Pokud by přišla inspekce, pak bude chtít vidět zdrojová data, což jsou v tomto případě snímky, a ne jejich interpretaci, což je samotný popis.

10. Ještě bych měla otázku na PACS (Picture archiving and communication systém), na který jsou připojena velká centra (nemocnice) a kde je možné archivovat snímky po dobu až 30 let. Monitori nemají do systému přístup a snímky nemohou kontrolovat. V případě potřeby by asi bylo možné vyžádat přístup. Je tento zdroj pro SÚKL akceptovatelný? Měl by nějakým způsobem zmíněn Source Data List? Obvykle jsou snímky ještě posílány k centrálnímu čtení.

Přístup monitorů ke zdrojovým údajům souvisí s elektronizací zdravotnické dokumentace, a elektronická zdravotnická dokumentace by měla být přímo dostupná i monitorům pro potřeby provádění jejich práce. Veškeré zdrojové údaje by měly být uvedeny v seznamu zdrojové dokumentace.

11. Ještě jeden dotaz k archivaci snímků (MRI, CT, ...): V případě uploadování snímků, nestačí jako archivace, když jsou snímky skladovány takto centrálně u zadavatele?

Poslané snímky už nejsou zdrojová dokumentace. Musí být uloženo u poskytovatele zdravotních služeb. Může být uloženo i mimo daný přístroj, ale musí být možnost spárování. Uložení musí obsahovat metadata.

12. Uznává SÚKL archivaci MRI/CT snímků ve formě PACS?

PACS (Picture archiving and communication systém) je informační systém pro elektronickou archivaci a distribuci obrazových dat ze zdravotnických přístrojů, jako jsou rentgen, CT či magnetická rezonance, a to ve standardizovaném formátu DICOM. Používá se v nemocnicích.

Ano, pokud systém naplňuje požadavky kladené na elektronické systémy (např. uchovávání metadat) používané v KH dle R3 a EMA Guideline k elektronickým systémům.

13. Ještě jeden dotaz k archivaci snímků (MRI, CT...): V případě uploadování snímků, nestačí jako archivace, když jsou snímky skladovány takto centrálně u zadavatele?

Ke všem dotazům k archivaci snímků a záznamů – řiďte se požadavky na elektronické systémy (např. uchovávání metadat) používané v KH dle R3 a EMA Guideline k elektronickým systémům.

14. K archivaci zdrojových dat, jak bylo diskutováno (zdrojové snímky z přístroje centra), je možné povinnost archivace splnit tím, že bude v centru archivována kopie dat z eCRF poskytnuta zadavatelem (např. Flashdrive s daty jednotlivých subjektů apod.)?

Viz odpověď na [otázku č. 13](#).

15. Chtěla bych se zeptat na ukládání obrazových zdrojových dokumentů – ve studii je proveden ultrazvuk srdce (na našem přístroji), který je po provedení vyšetření nahrán do systému v rámci studie, např. Epernicus, a odeslán tamtéž. Je v tomto případě nutné mít archivaci i v našem přístroji?

Viz odpověď na [otázku č. 13](#).

16. Paměť přístrojů není dostatečná pro archivování snímků na dobu 25 let. Je povoleno uložení na externí disk, který bude archivován?

Ano, pro archivaci zdrojové dokumentace (např. snímků) bude třeba zvolit systém/způsob, který umožní archivaci 25 let tak, aby i po této době byly snímky čitelné/zobrazitelné.

17. Při prezentaci zaznělo, že etická komise schvaluje pouze hlavního zkoušejícího a on je zodpovědný za sestavu svého studijního týmu. Je s tímto v souladu požadavek etické komise uvést do formuláře Vhodnosti studijního centra (šablona 4) celá jména, tituly, odbornost a zkušenosti s KH všech spolu zkoušejících lékařů a počty ostatních členů studijního týmu (studijní sestra, studijní koordinátor, farmaceut, další členové týmu)?

Informace o týmu a spoluzkoušejících tam být nemusí. Tým se může ještě před zahájením KH změnit. Ale mělo by být uvedeno kolik bude spoluzkoušejících, studijních sester, farmaceutů, zda bude koordinátor, ale ne konkrétní jména. Dodržovat zastupitelnost, takže od každé profese v týmu, minimálně 2 lidé, vyjma koordinátora.

18. Měl by být Annual Progress Report poskytnutý všem centrům? Myslím s ohledem na fakt, že jsou v reportu uvedeny informace o všech centrech.

Ano. Všichni zkoušející mají právo vědět a měli by vědět o průběhu KH v ČR.

19. Může hodnotit EKG záznam v rámci KH lékař, který není internista, např. psychiatr?

Ne, EKG musí odečítat a popisovat odborník, který tuto činnost běžně v praxi provádí, tedy internista či kardiolog. Je to důležité pro zachování bezpečnosti pacientů i validity dat.

20. Měly by být prostřednictvím průběžné zprávy (nebo například inspekci) předkládány i jiné nálezy než protokolové deviace? V CTMS zadavatelů je většinou dokumentováno pomocí issues (major, minor). Standardem je ale předkládat pouze PD.

Všechny odchylky (PD, Issue, SB, ...) musí být zaznamenány a při GCP inspekci mohou být vyžádány. V Annual Progres Report by měly minimálně být uvedeny závažné odchylky od protokolu, ať už se jmenují PD nebo Issue. Pokud se jedná o odchylku, jež by mohla výrazně poškodit pacienta nebo validitu dat, musí ji zadavatel hlásit do CTIS jako tzv. Serious Breach.

21. Je v souladu s K LH-CTIS-01 požadavek etické komise, aby hlavní zkoušející do životopisu uvedl výše svých úvazků na všech pracovištích, kde působí? Pokud ano, doporučujete toto raději rovnou do životopisu hlavního zkoušejícího uvést, působí-li na více než jednom pracovišti?

Není to běžné, tento požadavek musí být nějak od etické komise zdůvodněn. Např. Do studie má být zařazen velký počet pacientů, zda je zkoušející schopen se pacientům věnovat, když má v daném centru jen velmi nízký úvazek. Požadovat velikost úvazku by se mělo vztahovat pouze na dané centrum, nikoli na další pracoviště, kde lékař pracuje.

22. Jak se budete stavět k elektronické formě ICF? Jaká by měla být správná praxe získávání elektronické formy ICF? Kde by měl být uchováván?

Jak bude elektronický ICF uchováván je čistě na zadavateli, ale tento ICF musí být k přečtení i po 25 letech (pro případné inspekce), a to nejen u zadavatele, ale i u pacienta. Elektronické ICF se mohou používat, ale jste schopni zajistit podpis? Jsou povoleny, pouze nějaké typy podpisů, které by byly akceptovány, ale ne každý účastník tento typ podpisu má a je schopný jej použít.

Přípustný elektronický podpis: kvalifikovaný podpis nebo uznávaný, zaručený elektronický podpis a dynamický biometrický podpis (otisk prstu, obličej, ID identita).

23. Je třeba předchozí zdravotnická dokumentace, pokud pacient přichází do centra poprvé?

Těžká otázka. Jsou centra, která se zaměřují jen na provádění KH. Je nutný výpis ze zdravotnické dokumentace. Inspekce ale může jít i do centra, které výpis provedlo a ověřit, že tato data jsou věrohodná.

Ano, předchozí dokumentace je potřeba, aby mohla být ověřena např. zařazovací a vyřazovací kritéria, která jsou často založena na informacích z předchozího období.

24. Je dostačující při podání na CTIS uvést předání elektronického Informovaného souhlasu ve formuláři: Šablona 1 Nábor subjektů hodnocení a získávání Informovaného souhlasu?

Ne. ICF musí být ve formátu tak, aby jej přečetla etická komise a mohla jej posoudit. Navíc je nutné myslet i na pacienty, kteří nechtějí elektronické ICF.

25. Takže zaškrťovací box je už pořádku? V minulosti se proti použití těchto zaškrťvacích políček trochu brojilo – a asi oprávněně.

Toto už je na zvážení etické komise při posuzování ICF. Ale pokud tam jsou, tak si je má pacient vyplňovat sám a u políčka má být podpis pacienta.

Jak je uvedeno výše, ano, zaškrťovací pole je možné, ale musí u něho být podpis účastníka. Nelze pouze zaškrtnout bez podpisu.

26. V den implementace protokolu amendmentu byl podepsán v 7 ráno starý ICF, jak postupovat v této situaci? Je to PD?

Je důležité mít nastavené postupy, které jasně definují, od kdy se nová dokumentace používá. **Je to od data schválení regulační autoritou, data školení nebo data „greenlight“ od zadavatele?** Pokud je to po greenlight, pak to Protocol Deviation je, neboť dokument již byl v centru dostupný a měl být používán.

Poznámka: Nezapomínejte, že účinnost rozhodnutí o povolení SM je až 15 dnů od data rozhodnutí, pokud se nevzdáte práva na odvolání.

27. Ve CTIS vidíme pouze, že byla finalizováno review pro ASR. Není však připojen žádný dokument, který bychom mohli založit do TMF/ISF jako doklad proběhlého procesu. Je to takto správné prosím?

Pro posuzování ASR se žádné rozhodnutí ani jiný potvrzující dokument nevydává, takže pokud vidíte, že posouzení proběhlo, pak to je vše. Občas má ale CTIS problém a přesto, že posouzení ASR proběhlo bez připomínek, tak nelze uzavřít task pro skončení posouzení. EMA o tomto problému ví a snaží se jej řešit. Pokud tedy do CTIS podáte ASR a od té chvíle uběhne více než 3 měsíce, pak kontaktujte SÚKL nebo EMA helpdesk. SÚKL vám řekne, zda již posuzování je ukončeno, ale task musí spravit EMA.

28. Jak postupovat v případě, kdy v Part I je schválená verze aktualizovaného protokolu po RFI, ale v Rozhodnutí SÚKL je zmíněna verze protokolu předchozího. Je nutné žádat o opravu Rozhodnutí, i když je možné dokázat, že správný aktualizovaný protokol byl schválen v rámci Part I?

V tomto případě si požádejte o opravu rozhodnutí, neboť v rozhodnutí musí být uvedena poslední schválená dokumentace. Opravené rozhodnutí zasílá SÚKL mailem, nejde již z technických důvodů vložit do CTIS.

29. Je nutné mít na centru SOP pro destrukci IMP?

Na centru mít vlastní SOP nemusí, to je odpovědnost zadavatele. Zadavatel by měl mít vytvořené SOP, kterým se budou řídit i centra. Pozn.: Cytostatika připravovaná lékárnou se musí likvidovat spolu s ostatními cytostatiky, musí o tom vždy být záznamy (kontrola 4 očí) a zadavatel likvidaci / destrukci IMP hradí.

30. Dobrý den, neměnil se náhodou pojem IMP na nové IP (vyškrtnuto medicinal)? IMP v nove verzi guideline nevidím.

Neměnil, v ICH E6 (R3), stejně jako v R2, je používán pojem IP, v evropském prostředí (např. Nařízení) je používáno IMP.

31. Je nutné měřit teplotu při přenosu zásilky léků z lékárny na centrum (do 1 minuty venkem z budovy do budovy, v termo tašce) – jedná se o schválený lék, zde konkrétně Dexamethasone 4 mg tablety, skladování do 30 stupňů.

Při transportu do 1 minuty to není třeba.

Je vždy potřeba zvážit, co se transportuje a analyzovat rizika – pokud si zadavatel, PI/lékárna zhodnotí, že tam riziko není nebo je malé (stabilita, teplota, délka transportu aj.), pak je toto akceptovatelné, když bude centrum schopno doložit, na čem bylo rozhodnutí založeno.

32. Rozumiem správne, že už žiadnu zmluvu pri Iniciálnom podaní nepredkladáme?

Ano, při podání žádosti o povolení KH se smlouva mezi zadavatelem a centry nepředkládá. Nicméně musí být uzavřena před zahájením KH a k dispozici při inspekcích a auditech.

33. Lze CV předložit vyplněné PLNĚ dvoujazyčně?

Ano. Pokud jen jednojazyčně, pak česky.

34. Je nějaká představa SÚKL, jak zaznamenat a prokázat znalost české legislativy zkoušejícím? Tohle není obvyklý požadavek. Spíše to chápu tak, že znalost zákona neomlouvá.

Nemáme doporučení, jak zaznamenávat či kontrolovat znalost české legislativy zkoušejícími. Jedna z možností je účast na seminářích SÚKL zaměřených na legislativu, z kterých účastníci získají certifikát o účasti na semináři. Jinak platí „Neznalost legislativy neomlouvá.“

35. V prezentaci bylo dnes zmíněno, že je možnost zvážit, kdo musí podepisovat IS, zda jsou informace relevantní pro nové/stávající účastníky. Nicméně již v roce 2022 jsme byli písemně upozorněni SÚKLe, že v případě, kdy je v KH pouze hlavní ICF, který vstupně podepisují všichni účastníci, není možné tento aktualizovaný dokument dávat k podpisu pouze vybrané skupině pacientů a jiné vynechat (ačkoliv se informace některých subjektů přímo netýká), případně je informovat telefonicky pokud již na centra nedocházejí. Je zde prosím nějaká změna pravidel pro podpis/sdílení informací v ICF s účastníky?

Aktualizace R3 mění pravidla.

Je potřeba, aby zadavatel nastavil jasná pravidla, jak to je a koho se, co týká, tedy zda je třeba, aby aktualizovaný IP/IS podepisovali všichni účastníci nebo např. jen nově zařazení. Toto musí být uvedeno u schvalování pro EK.

36. Jaká SOP's na centru jsou povinná?

Povinné nejsou, ale doporučujeme obecné k postupům provádění KH.

Pro vydání certifikátů SKP (FIH/BE) je nutné předložit SOP pro veškeré postupy při provádění KH.

37. Znamená to, že sběr AE/SAE až od randomizace, definováno protokolem, není nyní možné? S výjimkou AE/SAE spojených se screeningovými procedurami?

Podle R3 se musí zasílat hlášení screeningových AE dle toho, jak si hlášení zadavatel nastaví v protokolu.

38. Taky mě zajímá, jelikož definice AE v R3 je *"Any unfavourable medical occurrence in a trial participant administered the investigational product. The adverse event does not necessarily have a causal relationship with the treatment."* Z čehož rozumím, že před podáním IMP (EP) se nejedná o AE.

Podle R3 se musí zasílat hlášení screeningových AE dle toho, jak si hlášení zadavatel nastaví v protokolu.

39. Je dostačující, pokud klinická centra pravidelně obdrží SUSAR Line listingy, nebo je nezbytné, aby byla informována o jednotlivých SUSAR zaznamenaných v České republice? Pokud ano, jakým způsobem by mělo být informování zajištěno?

Obvykle stačí line-listingy. Pokud by se ale objevil SUSAR, který svou závažností může ohrozit pacienty i v jiných centrech, pak o tom ostatní centra musí být informována neprodleně spolu s informací, jak mají dále v KH postupovat.

40. Stačí podpis PI v CRF před interim analýzou? Nemá být kontrola průběžná?

Kontrola PI musí být průběžná. Posílení průběžných kontrol **je součástí R3 ICH E6**.

41. Studijní medikace – v případě destrukce medikace na centru by destrukce měla probíhat zvlášť, ne s ostatními přípravky. Platí to jenom pro nepoužité/exspirované léčivo = obsahující látku? Pokud pacient vrací prázdné obaly (lahvičky) například od kapslí nebo prázdná pera ve sběrné nádobě, můžou být tyto sekundární obaly destruovány s nebezpečným odpadem nebo po odstranění studijních označení recyklovány (papírové a plastové obaly)?

Záleží na tom, o jaké přípravky se jedná. Papírové obaly lze likvidovat jako běžný odpad, prázdné lahvičky dle instrukcí zadavatele, prázdná pera předá zadavateli nebo na jeho náklady nechá zlikvidovat s nebezpečným odpadem + zajištění dokumentace o likvidaci.

42. Pro podávání zpráv o bezpečnosti lze zvolit i alternativní postupy (např. EK Line listingy...) – Prosim o informaci, kde je pro toto posílání podklad, dále jakým způsobem posílat LLR na EK, budou EK posílat potvrzení o převzetí, co znamená alternativní postupy? Případně, zda stačí LLR posílat na eticka.komise@sukl.gov.cz.

Dle CTR není nijak specifikováno, zda mají být line-listing zasílané etické komisi. V GCP ICH E6 (R3) section 3.13.2 písmeno d.) je uvedeno:

„The reporting of SUSARs to investigator(s)/institutions(s) and to the IRB(s)/IEC(s) should be undertaken in a manner that reflects the urgency of action required and should take into consideration the evolving knowledge of the safety profile of the product and should be performed in accordance with applicable regulatory requirements. In some regions, periodic reporting of line listings with an overall safety assessment may be appropriate.“

Z tohoto vyplývá, že zadavatel musí o SUSARs etické komise informovat, neboť tyto nemají přístup do EudraVigilance databáze. Nicméně je čistě na zadavateli, jakou formu zvolí. Z našeho pohledu je pak nejjednodušší pokračovat v již zavedeném systému zasílání line-listing.

Formulace v Q&A bod 352. „Additional direct submissions from sponsors to ethics committees are not foreseen in Clinical Trials Regulation (EU) 536/2014.“ je jen doporučení, nejedná se o právní předpis.

SÚKL neposuzuje, neposílat. LLR posílat na eticka.komise@sukl.gov.cz.

43. V případě centrálního čtení jednotlivých snímků dle specifikace protokolu, měla by centra také obdržet tento popis od centrálního reading centra?

Záleží, o jaké snímky se jedná a zda jsou pro zkoušejícího důležité pro péči o pacienta. Musí to být nastaveno v protokolu.

44. Prosim Vás, je potřebné SÚKLu oznamovat změnu kontaktnej osoby v CRO, keď Plná moc medzi Sponsorom a CRO je písaná na pobočku, nie na konkrétnu osobu?

Ne. Od spuštění CTIS už plné moci nepožadujeme a nekontrolujeme. Kontaktní osobu je třeba změnit v CTIS, je-li tam uvedena.

45. Chtěla bych se zeptat ohledně podání KH do CTIS. Je v přílohách omezena velikost? Například mám u sebe Drug Master File o cca 1700 stranách a velikosti dokumentu 120 MB. Jak se postupuje, pokud CTIS nepřijme tak velké dokumenty?

Limit dat je 50 MB. Pokud se dokument pro svou velikost do CTIS najednou nevejde, je třeba dokument rozkouskovat. Pokud tak učiníte, je nutné označit jednotlivé části tak, aby posuzovatel poznal, co k sobě patří. Viz dokument [Sponsor handbook Clinical Trial Information System \(CTIS\) user guidance on the sponsor's workspace](#).

46. Jak je to prosím se závěrečnou zprávou (po ukončení KH)? Pro studie pod EU-CTR regulace CTR vyžaduje pouze interim reports, ale o final clinical report nehovoří. Stejně tak není zmíněná ani ve vyhlášce 463/2021. Nicméně zde během přednášky několikrát závěrečná zpráva byla zmíněna. Jak tedy reportovat/ nereportovat období od poslední průběžné zprávy do konce KH, nebo jak postupovat u KH kratších jak 12 měsíců?

Pokud od poslední APR uběhne nějaká doba, pak se podá APR na tu dobu od poslední APR. Totéž platí pro APR z KH kratších 12 měsíců.

47. Prečo prosím počet klinických studií klesá? Prečo je so CTIS tolik problémů?

CTIS byl spuštěn dříve, než byl plně funkční. Jeho úpravy a opravy jdou mimo kompetence SÚKL, neovlivníme je a jeho chybovost se dotýká i nás.

Důvodů pro pokles KH v Evropě má více důvodů. Vývoj LP je v posledních letech značně urychlen, pro registraci se již nepředkládá tolik KH. Dále se častěji předkládají protokoly, které obsahují základní KH + follow up, dříve předkládané samostatně. Komplexní designy KH, kdy k 1 matrix protokolu je více sub-protokolů, rovněž dříve předkládané samostatně. Zadavatelům vadí výrazná administrativní zátěž spojená s CTR a CTIS, některé velké země s vlastním vývojem zvýšily či stanovily % KH, která budou prováděna na jejich území (USA, China aj.). To vše má dopad na snížení počtu KH, a to nejsou všechny vlivy.

48. Chci se zeptat, v průběhu přednášky jste zmínila několikrát, že sice v novém ICH R3 jsou nová pravidla – např. je možné uzavírat elektronický ICF, ale vy budete požadovat vždy papírovou verzi?

Že bychom vždy požadovali papírovou verzi ICF (IP/IS) jsme netvrdili a ani tomu tak není. Vždy bude záležet na zařazované populaci a na možnostech elektronického podpisu účastníka klinického hodnocení. Ne každý účastník je schopen zajistit jeden z povolených elektronických podpisů.

49. Jaký je prosím názor na CSS ze strany SÚKL? CSS = country specific supplement k protokolu.

Toto jako posuzovatelé neradi vidíme, neboť CSS není dle Nařízení 536/2014 oficiálně schvalovaný dokument. Preferujeme Protocol amendment.

50. Remote monitoring není v ČR možný?

Remote monitoring je možný formou videomonitoringu. Nedělat kopie. Bude plně povolený, až budou validované elektronické systémy.

51. Rád bych se zeptal, zda-li byste umožnili zahájení sub-studie – eskalace dávky v rámci kombinované terapie, pokud by předtím nebyla stanovena doporučená dávka pro tuto rozšířenou fázi studie (Recommended Dose for Expansion, RDE) v rámci monoterapie. Počáteční dávka v kombinované sub-studii je plánována o jednu dávkovou úroveň NIŽŠÍ než testovaná dávka v monoterapii (faze 1a).

Toto je už předmětem konzultace, takto odpověď nemůžeme dát. Obecně, ale SÚKL nepovoluje zahájení KH, aniž by znal dávku a mohl posoudit data, která vedla k volbě této dávky.

52. Prosím o upřesnění, zda se mají etické komisi předkládat patientské materiály, které jsou určeny pro pacienty PO PODPISU SOUHLASU (např. patientská brožura, kde je konkrétní seznam vizit k dané studii).

Pokud se jedná o brožuru, která obsahuje informace již zahrnuté v některých informacích pro pacienta/informovaném souhlase (IP/IS), pak není třeba předkládat. Pokud jsou jejím obsahem informace o průběhu klinického hodnocení, které nejsou v žádném IP/IS uvedeny, měla by být předložena.

53. Vyžaduje se roční zpráva u studie ve follow up?

Jelikož follow-up je většinou součástí KH, kdy účastníci sice neužívají IMP, ale jsou stále ve studii, pak ano. Roční zprávy vyžadujeme do konce KH, ať už účastník KH užívá nebo neužívá IMP.

54. Promiňte, ale u nás v nemocnicích nedovolím, aby monitoři nahlíželi do elektronické dokumentace při monitoringu, nemáme možnost odfiltrovat některé utajené informace, které nemohou vidět ani lékaři z jiných oddělení např. psychiatrie apod.

Pokud bude používána pouze elektronická zdravotnická dokumentace bude nutné zajistit inspektorům, monitorům, auditorům „direct access“ do zdravotnické dokumentace účastníků.

55. Jak výpis z dokumentace řešit v případě, že by ji měl vydat praktický lékař, který má tuto činnost zpoplatněnou?

Pokud bude třeba výpis ze zdravotnické dokumentace od lékaře, který má toto zpoplatněno, bude to hradit zadavatel. Lze zvolit formu, že uhradí nejprve pacient, ale následně mu bude tato částka uhrazena zadavatelem prostřednictvím centra. Pacient účastníci se KH má vše poskytnuto zdarma (léky, vyšetření...), proto pokud je požadován výpis ze zdravotnické dokumentace, musí být toto hrazeno zadavatelem.

56. V případě toho, že je update ICF pouze pro začátek KH/zařazení KH, je nutné tuto informaci někde uvést, nebo stačí plošné rozhodnutí pro dané KH zadavatelem bez informování autorit o tom, že zařazení účastníci nemusí podepsat?

Pokud se jedná pouze o ICF, kde je aktualizace pro nově zařazované účastníky KH, a do daného KH je v ČR nábor ukončen a noví účastníci se nepřijímají, pak není třeba předkládat ke schválení EK a není třeba dodávat taková aktualizovaná ICF do center, bylo by to pouze matoucí. Pokud takové aktualizované ICF předkládáte prostřednictvím CTIS ke schválení EK, ptala bych se proč? Vždyť **nebudou v ČR uplatněna**.

Pokud ale může dojít k zařazení dalších účastníků, pak musí být aktualizované ICF v centru s označením „pro nově zařazované“ k dispozici. Již zařazeným účastníkům se nedává, **nepodepisují ho**.

57. Doba archivace – máme studii, v jejíž smlouvě byla podepsána doba archivace 15 let (s příslušnou finanční kompenzací). V současnosti je již tato studie ukončena a nějakou dobu archivována. Nyní přišel k podpisu dodatek, že je naší povinností archivovat 25 let. Můžeme po zadavateli požadovat navýšení financí za navýšenou dobu archivace?

Ano, pokud požaduje rozšíření původně domluvené služby, máte právo požadovat navýšení finanční kompenzace za toto navýšení.

Pozn.: KH která byla povolena/schválena dle CTD (Clinical trials Directive) a byla ukončena bez překlopení do režimu CTR (Clinical Trial Regulation) mají dobu archivace dle původní legislativy, tzn. 15 let. U překlopených KH (TTR) je třeba již archivace dle CTR, tedy 25 let.

58. V případě, že je schválená změna zadavatele, je za den schválení považováno datum, kdy bylo vydáno rozhodnutí posledním členským státem. Jak se v tomto případě vyrovnat s lhůtou pro odvolání, která je uplatňována v ČR? Musí se v tomto případě zadavatel vždy vzdát lhůty na odvolání?

Změna zadavatele je platná od data podpisu smlouvy mezi původním a novým zadavatelem.

59. V onkologických studiích je jeden ze základních end-pointů sledování "celkového přežití". Jaké zdroje informací jsou vhodné a doporučujete využívat pro sledování tohoto parametru, pokud centrum s pacientem ztratí kontakt a příbuzní nekomunikují, a to jak z hlediska odborných zdrojů pro zdravotníky, tak i veřejně dostupných zdrojů, jako jsou média, sociální sítě či otevřené databáze.

Toto je zodpovědnost a kompetence zadavatele. Musí vynaložit maximální úsilí, aby i v těchto případech informace získal (např. od praktického lékaře...), toto není na SÚKL, aby stanovil, jak informace získat.

60. Může být lékař pouze se základním kmenem spoluzkoušejícím v klinickém hodnocení, pokud je zdokumentován dohled nad lékařskými rozhodnutími hlavního zkoušejícího, nebo je toto nedostatečné, a tudíž takovýto lékař nemůže být tedy ani SI?

Lékař se základním kmenem může být spoluzkoušející. Na pozici spoluzkoušejícího mohou být delegováni i absolventi LF (lékařské fakulty) bez kmenu, tomu se přizpůsobí rozsah jejich činností a odpovědnosti v KH.

61. Pokud zkoušející zapíše všechny okolnosti ohledně SAE do lékařské zprávy, SC (studijní koordinátor) pouze data opíše do eCRFu a lékař následně celé SAE v eCRFu podepíše, je to takto v pořádku? Nebo musí být SAE do eCRFu zadáno přímo z účtu lékaře?

SC může opsat do eCRF, a lékař musí doložit kontrolu, že odesílaná data jsou správně, tedy např. podpisem v eCRF.

62. SAE má vyplňovat zkoušející, ale místo toho to dělají koordinátoři, je to tak v pořádku?

Dle R3 může zkoušející někoho tímto pověřit, do eCRF koordinátorky zaznamenat mohou, ale zkoušející si musí ohlídat, jaká data odejdou, takže by to měl potvrdit, např. tím, že jako zkoušející toto z CRF odešle, případně podepíše hned po odeslání. Zhodnocení SAE/SAR je pouze na zkoušejícím a musí to prokázat v dokumentaci či CRF, že to opravdu dělal on.

63. Platí prosím požadavek na pojištění nízkointervenčního KH i v případě, že prováděná intervence je zcela neinvazivní (odběr slin z úst účastníka) a vše ostatní ve studii se provádí dle SmPC přípravku a běžné praxe?

Povinnost zajištění pojištění platí pro všechna KH, tedy i nízkointervenční. Lze se obrátit na ZZ, zda jeho pojištění by pokrývalo i toto KH, pokud ne, tak tomu přizpůsobit výši pojištění

64. Ke střetu zájmů PI: Pokud je PI zaměstnán zároveň v nemocnici-centru KH a zároveň na univerzitě, přičemž tato univerzita je zadavatelem předmětného KH, rozumíme prosím správně, že PI je v této situaci rovněž ve střetu zájmů?

Ano, ale to neznamená, že nemůže být PI. PI být může.

65. K zodpovědnostem PI: Setkali jsme se situací, kdy nemocnice je zadavatel KH a požaduje, aby její zaměstnanec, který je zároveň PI předmětného KH a zároveň odpovědná osoba zadavatele za dané KH, neměl z důvodu střetu zájmů přístup k zadávání dat do eCRFu. Může být tento požadavek v souladu s GCP?

PI musí mít přístup k datům v eCRF, protože za celé KH odpovídá. To, že je nebude zadávat je možné v rámci delegování činností, mohou k tomu být pověřeni SI (spolu zkoušející), ale přístup ke kontrole mít musí.

66. K úhradě nákladů na destrukci HLP: Bylo zmíněno, že destrukci HLP má hradit zadavatel. Je přípustné se s centrem smluvně dohodnout, že náklady na destrukci uhradí centrum? (Akademické KH)

U akademických (čistě akademických bez jakékoli účasti komerčního subjektu) se postupuje jako v běžné praxi, takže likvidaci IMP může být zajištěna prostřednictvím lékárny jako u ostatních LP ve ZZ, tedy pro ZZ bezplatně (hradí stát).

67. Kdo všechno ze studijního týmu konkrétně musí mít GCP R3?

Certifikát GCP k E6 (R3) by měl mít hlavní zkoušející a spoluzkoušející, dále ti, kteří se významně podílejí na provádění KH v centru např. SC (studijní koordinátor), SN (studijní sestra), dle toho, jakými odpovědnostmi je PI v rámci KH pověřil.

68. Může v KH být použit pouze centralizovaný monitoring? (bez on-site monitoringu)

Pouze centralizovaný monitoring není zatím možný. V tuto chvíli není vedení zdravotnické dokumentace pouze v elektronické podobě, která by umožňovala monitorovi vstoupit do elektronického systému centra tak, aby se dostal pouze v části dokumentace vztahující se na KH, zároveň byl záznam, kdo tam vstoupil, kdy a zda provedl nějaké změny. Dále zadavatel prostřednictvím monitora má dohled i nad delegovanými místy zapojenými do daného KH, např. laboratoře, RTG pracoviště aj. Ty vzdáleně nekontroluje. V neposlední řadě bude třeba v nastavení monitoringu vycházet ze samotného KH, jeho „rizikosti“, náročnosti provedení, rozsahu požadovaných úkonů, fázi KH aj.

V tuto chvíli vidíme pouze centralizovaný monitoring jako nepřijatelný, iniciální návštěva monitora by měla vždy proběhnout v centru, následné kontroly monitora budou záležet na výše uvedených faktorech.

69. Je možné, aby nezletilý účastník studie (např. 15letý nebo starší) docházel sám do studijní návštěvy? Může si sám vyzvedávat v lékárně IMP s tím, že se s IMP vrátí zpět na centrum k ověření? Ovšem za předpokladu, že proces podepsání informovaného souhlasu proběhne se všemi vyžadovanými účastníky procesu, to jsou rodiče/zákonní zástupci atd.

Ano, mladiství starší 15 let mohou na studijní návštěvu přijít sami, pokud by se ale zároveň měla podepisovat aktualizovaná verze ICF, musí přijít i rodič nebo zákonný zástupce. Mladiství starší 15 let může obdržet v centru či vyzvednout na žádanku v lékárně léky, stejně tak může nespotřebovanou medikaci donést do centra, jeli to požadováno protokolem. V případě výdeje IMP na recept nevidím smysl, aby se znovu s vydaným IMP vracel účastník zpět do centra. Tam musel být na kontrole před vydáním medikace lékárnou a zároveň při kontrole obdržel recept.

IMP je vydáváno na žádanku nebo recept. Účastník buď dostane IMP v centru anebo si ho poté, co je seznámen s pokyny, jak IMP používat a skladovat, vyzvedne v lékárně na recept.

70. V případě hlavního zkoušejícího, co vše zahrnuje požadovanou kvalifikaci? Je nutná odborná atestace?

Pro volbu hlavního zkoušejícího je důležité: musí se jednat o lékaře – absolvent lékařské fakulty nebo stomatologa v případě KH týkajících se tohoto oboru + ukončený kmen (tzn. lékař smí pracovat samostatně bez potřeby/nutnosti školitele) + diplom odborné způsobilosti pro danou indikační oblast, které se klinické hodnocení týká + účast nejméně v jednom KH jako spoluzkoušející.

Z výše uvedeného vyplývá, že pro pozici PI (hlavního zkoušejícího) je odborná atestace nutná. Není nutná pro pozici spoluzkoušejícího, zde mohou být delegováni i absolventi LF (lékařské fakulty) bez kmenu, tomu se přizpůsobí rozsah jejich činností a odpovědnosti v KH plus dohled/dozor.

71. Pokud zadavatel neposkytuje verzi ICF se zvýrazněnými změnami pro již zařazené pacienty, může centrum změny v ICF pouze projednat s pacientem verbálně a tuto skutečnost zaznamenat do zdrojové dokumentace? Bylo by to takto dostačující?

Není to vhodné řešení. Účastník si odnáší novou verzi ICF domů, kde již nebude mít zkoušejícího, aby upozornil na změny. Již zařazení účastníci KH by měli obdržet buď ICF s vyznačenými změnami nebo seznam změn.

72. Při změně zadavatele/CRO vyžadujeme dodatek ke smlouvě, ale zadavatel/CRO tvrdí, že to není nutné. Souhlasíte s tím?

Jakákoli změna, která se dotýká smlouvy, by měla vést k aktualizaci smlouvy, tedy k vydání dodatku ke smlouvě. To je i jasný požadavek ICH E6 (R3):

ICH E6 (R3)

6. Agreements (3.6)

3.6.1 Agreements made by the sponsor with the investigator/institution, service providers, and any other parties (e.g., independent data monitoring committee (IDMC), adjudication committee) involved with the clinical trial should be documented prior to initiating the activities.

3.6.2 Agreements should be updated when necessary to reflect significant changes in the activities transferred.

73. Má hlavní zkoušející kromě ročního reportu povinnost zaslat také finální report a informaci o uzavření centra, nebo toto je akce pro zadavatele studie?

Hlavní zkoušející má povinnost, pokud tak za něj neučiní zadavatel, posílat roční zprávu o průběhu KH. Závěrečnou zprávu posílá v rozsahu roční zprávy o průběhu po ukončení KH. Finální zprávu po ukončení KH posílá zadavatel (vkládá ji do CTIS).

74. Lokální/nemocniční EK vyžaduje po zkoušejícím zaslání schválení k KH a také zprávu o průběhu KH. Má zkoušející tuto povinnost?

Lokální EK již nemají oprávnění se jakkoli vyjadřovat ke KH LP, nemohou připomínkovat dokumentaci, zamítnout provedení KH, nemohou vyžadovat dokumentaci KH od zadavatele, nesmí požadovat žádné platby v souvislosti s KH LP. Toto oprávnění je v souladu se zákonem 378/2007 Sb., o léčivech pouze 12 etických komisí (1 EK-SÚKL a 11 MEK).

Pokud má dané zdravotnické zařízení (ZZ) ve svých SOP požadavek, aby jejich zkoušející poskytli lokální EK povolení KH a zprávy o průběhu KH, která se ovšem může týkat pouze daného centra, je to rozhodnutí daného ZZ v rámci vnitřních postupů. V takovém případě ale lokální EK nemá, jak uvádím výše, oprávnění jakkoli zasahovat do průběhu KH LP. Pokud by zadavatel připravoval zprávu o průběhu KH pro celé KH, pak tuto zprávu lokální EK zkoušející neposkytne, musel by sepsat zprávu jen za jeho centrum. Nevidím v tom žádný přínos pro KH, ani pro centrum. Jde o další zatížení zkoušejícího a ZZ by mělo zvážit, je-li to žádoucí.

Prezentace naleznete v **detailu příslušného semináře** na stránce [Vzdělávací akce](#).