

POVINNÁ HLÁŠENÍ V KH

MUDr. Tomáš Boráň

OBSAH

👁 Zahájení KH

👁 Sledování průběhu

➤ Zpráva o průběhu KH

➤ Hlášení změn v dokumentaci (podstatný vs nepodstatný dodatek)

➤ Oznámení nových poznatků

➤ Závady v jakosti LP

➤ Urgent Safety Restriction

👁 Pozastavení KH, přerušení KH

👁 Ukončení KH – ukončení v ČR x globální, řádné či předčasné

👁 Závěrečná zpráva (CSR), zadávání výsledků z KH

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***
- 🌀 **Nejpozději do 12 měsíců od vydání povolení SÚKL – jinak povolení zaniká**
- 🌀 **Zadavatel neprodleně informuje SÚKL a etické komise o zahájení KH (*§ 55 odst. 8 ZoL*)**
 - 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
- 🌀 **Sankce (*§ 105 odst. 6, c) ZoL*) až 2 mil. Kč za nedodržení**

Zpráva o průběhu KH

(§ 58 ZoL; § 15 a příloha 6 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 (např. u pediatrických KH může být ½ roční interval, dle rozhodnutí EK)
- LEK – dle požadavků uvedených ve schválení KH

Obsah zprávy

- **Popis KH**
- **Nové informace**
- **Opatření a zásahy jiných RA, EK (byly/nebyly)**
- **Audity (byly/nebyly)**

Na SÚKL se zasílá v tištěné podobě

Sankce (§ 105 odst. 6, i) ZoL) až 2 mil. Kč za nedodržení

Zpráva o průběhu KH (příloha č. 6 vyhlášky 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 nález 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**
- **Sankce (§ 105 odst. 6, d) ZoL) až 2 mil. Kč za neoznámení**

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, změna v RSI

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 iniciálním podání studie musí být automaticky promítnuty do všech dalších verzí!

SCHVALUJEME	BEREME NA VĚDOMÍ	BEZ ZPĚTNÉ VAZBY
Substantial Amendment (SA) (úhrada nákladů)	Aktualizace 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 hodnocenému LP	Návrhy inzerce, reklamy na KH
Změna značení obalů		Změna centra / Nové centrum (nutno předložit CTA xml. + tištěnou, podepsanou verzi)
Aktualizace 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

Odchytky od protokolu

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 (bezpečnost SH, validita dat)

- 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 čísla 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**

🕒 **Sankce (§ 105 odst. 6, e) ZoL) až 5 mil. Kč za nedodržení**

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
- 👁 **Sankce** (§ 105 odst. 6, d) ZoL) až 2 mil. Kč za neoznámení

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 (CSR, Clinical Study Report)

- ☉ 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)

Vkládání výsledků do EudraCT databáze

- 👁 Zveřejňování výsledků se týká všech fází studií, kromě fáze I u dospělé populace (viz pokyn Evropské komise 2012/C 302/03)
- 👁 **Lhůty týkající se zveřejňování výsledků z KH, která jsou ukončena po 21. 7. 2014:** zveřejnění dat z pediatrických KH do 6 ti měsíců od ukončení KH, u ostatních KH do 12ti měsíců po ukončení (vyplnění přímo v EudraCT databázi)
- 👁 **Lhůty týkající se zveřejňování výsledků z KH, která byla ukončena před 21. 7. 2014:**
- 👁 Do 1 roku od 21. 7. 2014 zveřejnění strukturovaných dat (vyplnění přímo v EudraCT databázi) pro:
 - KH ukončená včetně a po 21. 7. 2013
 - veškerá KH zahrnující data z pediatrické populace – od r. 2004
- 👁 Zveřejnění dat pomocí přílohy (PDF, možno i články, publikace) do 2 let od 31.7.2014
 - KH ukončená od r. 2004 až do 21. 7. 2013, která však nezahrnují data z pediatrické populace