

KLINICKÁ ČÁST DOKUMENTACE

+ nejčastější nedostatky

MUDr. Alena Trunečková

KLINICKÁ ČÁST DOKUMENTACE

Protokol

- Náležitosti dokumentu
- Fáze KH - úskalí
- Designy KH
- Specifické populace subjektů

Souhrn protokolu v českém jazyce

Protokol

- 🌀 **Příloha č. 1 Vyhlášky 226/2008 o správné klinické praxi**
- 🌀 **Uvedení identifikačního čísla, verze a data dokumentu**
 - **Posloupné verze**
 - **Uvádět na každé straně protokolu v záhlaví/zápatí**
- 🌀 **Jméno a adresa zadavatele a monitora**
- 🌀 **Zkratky**
 - **Seznam zkratk – v úvodu dokumentu**
 - **Vysvětlení zkratk**

Základní informace v Protokolu

- **Název a popis** hodnocených léčivých přípravků
- **Plán klinického hodnocení**, předchozí preklinické a klinické nálezy
- **Známá i potenciální rizika a přínosy**

Cíle a plán klinického hodnocení

- **Primární a sekundární cíle**
- **Design studie**
 - **randomizace** – nesmí být zjevná
 - **zaslepení**
 - **placebová větev**
- **Doba trvání účasti subjektů**
- **Definice zahájení a ukončení KH**

Výběr subjektů hodnocení

- **Kritéria pro zařazení a nezařazení**
- **Kritéria pro předčasné vyřazení pacienta z KH (Withdrawal criteria)**
 - a) Ukončení léčby**
 - b) Ukončení účasti subjektu v KH**
 - **bezpečnostní důvody**
 - **nedostatečná účinnost léčby v KH**
 - **jakým způsobem bude ukončena studijní léčba**
 - **následné sledování 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**

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

– Musí být Protokolem jasně definována!

- zakázaná
- povolená
- standardní medikace – background therapy
- záchranná medikace – především u náhlého zhoršení stavu pacienta

❖ Konkomitantní medikaci definovat i **pro období následného sledování** pacienta

❖ U ATB – musí být jasné dávkování

❖ Režimová opatření – např. slunění, konzumace určitých potravin (třezalka, grepový džus), doplňky stravy, alkohol, kouření, aktivity...

➤ zmínit i v informacích pro pacienty

Vyhodnocení sledovaných parametrů

- **Hodnocení účinnosti**
- **Hodnocení bezpečnosti**
 - hlášení nežádoucích příhod
 - **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

- **Validní volba statistických metod, volba velikosti souboru atd.**
- **Plánované interim analýzy**
- **Postup zpracování odchylek od Protokolu**

Přímý přístup ke zdrojovým dokumentům

- **zkoušející i zdravotnické zařízení umožní** monitorování KH, audit, provádění dohledu EK, inspekce kontrolních úřadů
- **přístup ke zdrojovým dokumentům**

Zabezpečování a řízení jakosti

Etické aspekty

- **Helsinská deklarace**
- **Etické komise**
- **procedura získávání informovaného souhlasu**

Zacházení s údaji a uchovávání záznamů

Financování a pojištění

Publikování výsledků KH

Protokol – fáze a specifické designy KH

- **Ve vývoji přípravku nelze přeskočit nějakou fázi klinického hodnocení!**
 - **Posuzujeme-li klinické hodnocení fáze III – musí být k dispozici finální výsledky ze studií fáze II**
 - **Nejdříve stanovení bezpečnosti přípravku, poté ověření účinnosti**

Dle zadavatele studie fáze IV, dle SÚKL fáze III – co s tím?

Např.:

- ✓ **IMP registrováno v jiné zemi EU**
- ✓ **SPC přípravku se liší v jednotlivých zemích**

→ respektujeme označení fáze zadavatelem (jako fáze IV), ale posuzujeme jako fázi III = platba, doba posuzování

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 (formou Substantial Amendment)
 - **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 (proof of concept!), neschvalujeme**

Adaptivní design protokolu

- Prospektivně **plánované modifikace aspektů designu** probíhajícího KH, např.:
 - Cíle studie, sledované parametry
 - Zařazovací kritéria
 - Randomizace
 - Léčebné postupy, konkomitantní medikace
 - Statistické metody
- V průběhu KH úprava designu – na základě provedené interim analýzy:
 - Z odslepených dat
 - Ze zaslepených dat
- **Účel: větší efektivita KH, kratší trvání, menší počet subjektů**
- **Riziko: nevalidní statistické vyhodnocení (Type I error)**

Z pohledu SÚKL: posoudit dopředu veškeré možné změny, a to s ohledem na bezpečnost pacienta a zajištění léčby

Design KH – co posuzujeme?

DATA vs. ZAJIŠTĚNÍ LÉČBY PACIENTA

- **Bezpečnost pacienta**
- **Zajištění dlouhodobé léčby**, vysazení předchozí léčby pouze v případě její neúčinnosti
 - pacient nesmí mít KH výrazně horší léčbu, než v běžné klinické praxi
- **Užití placebové větve** – nebezpečí z prodlení léčby, dostatečná „Withdrawal criteria“
 - ideálně „add-on therapy“, dle guidelines
- Možnosti **užití záchranné medikace** (např. bolest)
- **Etické aspekty aplikace injekčního placeba s.c., i.m.**
 - double-dummy design
- **Zátěž pacienta** – množství a typ vyšetření

Pediatrická klinická hodnocení

Osoby mladších 18 let v KH – pouze pokud preventivní nebo léčebný přínos

- **Nelze horší léčba, 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**
- **Nelze studie farmakokinetiky**

Souhrn protokolu v českém jazyce

Nepředkládat pouhý překlad Protocol Synopsis z Protokolu!

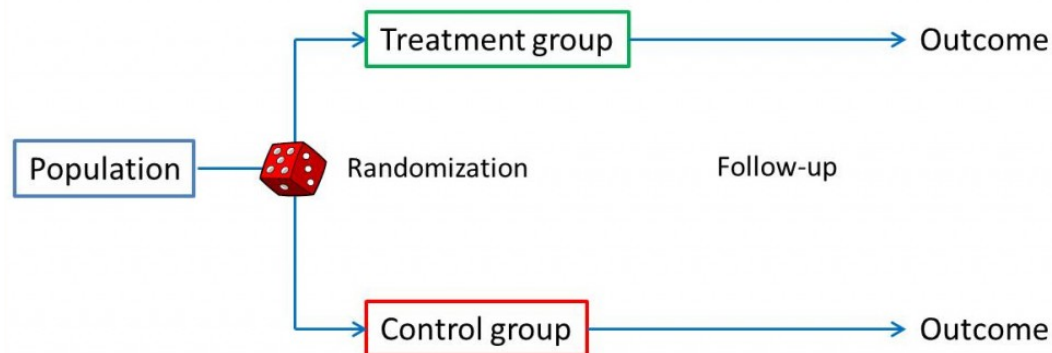
Předkládá se k posouzení pouze při iniciálním podání – dále již nepožadujeme aktualizovat

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