

Aktuality v oblasti klinických hodnocení, co nebylo řečeno a dobré rady na závěr

MUDr. Alice Němcová
SÚKL

Pokyn KLH-22 aktualizace

Aktualizace - verze 4 - bod 15 a 16

- ✓ Pokyn má doporučující charakter
 - ✓ **Nařízení 2016/679** o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů (GDPR) – *účinnost od 25.5.2018*
 - ✓ Jednání se zástupci MEK a asociací (AIFP, ČAFF, AFM, ACRO)
 - ✓ Informace na web pro zadavatele
- <http://www.sukl.cz/leciva/gdpr-obecne-narizeni-o-ochrane-osobnich-udaju> (*aktualizace 30.7.2018*)
- ✓ Žádost SÚKL k etickým komisím – *nezasahovat do textu*

Pokyn KLH-22 - doporučení a připomínky

Dětské verze – k GDPR není třeba

Bod 14. Přímý přístup k původní klinické dokumentaci

- ✓ Přímý přístup ke zdrojové dokumentaci - monitoři, auditoři, zástupci etických komisí (EK), inspektoři a pověřeni pracovníci lékových agentur
- ✓ Bude zachována důvěrnost informací o subjektech, a to v souladu s právními předpisy

Pokyn KLH-22 - doporučení a připomínky

- ✓ Stále platí – **stručně, jasně, přehledně**
- ✓ **Maximálně 8 stran** (ve výjimečných případech lze akceptovat až 10 stran)
- ✓ **Identifikovatelnost dokumentu** (verze, datum vzniku – změny při aktualizacích textu; EudraCT number)
- ✓ Dosáhne-li zařazený adolescent **plnoletosti** – musí podepsat souhlas s pokračováním v KH

Pokyn KLH-22 - doporučení a připomínky

Pacienti, kteří nejsou schopni udělit souhlas

- ✓ **Způsob zařazení popsán v Protokolu**
- ✓ **EK** (MEK nebo LEK- pokud probíhá KH pouze v 1 centru)
 - ✓ Samostatný souhlas se způsobem zařazení
 - ✓ Pokud není v Protokolu, měla by EK vyžádat
- ✓ **Svěddek** – 1 či 2 – je na rozhodnutí EK – nedává souhlas se zařazením SH, podpisem stvrzuje, že byl SH zařazen v souladu s Protokolem
- ✓ **Osoba blízká** - nedává souhlas se zařazením SH, podpisem stvrzuje, že nemá námitek proti zařazení

Pokyn KLH-22 - doporučení a připomínky

Aktualizace IP/IS

- ✓ Vyznačením změn, tzv. „revizí“
 - ✓ Verze „tracking changes“
 - ✓ „Highlighted“ verze
- ✓ Změny vyznačit oproti předchozí verzi i v dokumentu, který je pak přímo předkládán SH
- ✓ Každá nová verze IP/IS - další posloupné číslo verze a aktuální datum jeho vzniku
- ✓ Akceptovat předchozí změny schválených dokumentů, které byly vyžadovány SÚKL či EK

Informace o mé osobě, které jsou zasílány zadavateli, mohou být předávány do dalších zemí včetně USA a Japonska, kde nemusí platit tak přísné zákony na ochranu osobních údajů jako v České republice; avšak zadavatel má povinnost na území těchto zemí zajistit adekvátní úroveň ochrany osobních údajů jako na území EU.

Souhlas se Zákonom 101/2000 Sb., máte právo nahližet prostřednictvím elektronického listuže do veřejných záznamů, které jsou o Vás vedeny a žádat jejich opravu, pokud nebudou správné. Přijetí údajů o Vás mohou být v zemích, které nemají právní předpisy na ochranu osobních údajů. Společnost a její oprávnění zástupci budoui přesto usilovat o zajištění důvěrnosti v rozsahu místních zákonů v těchto zemích.

Naformátováno: Písmo: (výchozí) Times New Roman, 12b., Čeština, z/izrazně

Naformátováno: z/izrazně

průběhem klinického hodnocení Tyto osoby jsou vázány povinnou mlčenlivostí. Všechny údaje a odebrané vzorky získané v klinickém hodnocení budou odeslány zadavateli a zástupcům oprávněným zadavatelem k provádění klinického hodnocení pouze v kódované podobě. Údaje umožňující zjistit Vaši totožnost tak neposlouží k účelům zkoušebního lékaře. Do Vaší zdravotnické dokumentace a dokumentace ke klinickému hodnocení týkající se Vaší osoby máte právo nahlédnout a v případě nesouhlasu se zpracováním svých údajů, např. z důvodu jejich nepřesnosti, můžete na správci požadovat nápravu stavu.

Informace o mé osobě, které jsou zasílány zadavateli, mohou být předávány do dalších zemí včetně USA a Japonska, kde nemusí platit tak přísné zákony na ochranu osobních údajů jako v České republice; avšak zadavatel má povinnost na území těchto zemí zajistit adekvátní úroveň ochrany osobních údajů jako na území EU.

Co SÚKL neposuzuje, neschvaluje - NEPŘEDKLÁDAT:

- ✓ IP/IS s využitím vzorků pro budoucí vědecký výzkum nesouvisející s daným KH (*nutný souhlas EK*)
- ✓ Prohlášení o odstoupení z KH
- ✓ IP/IS se zplnomocněním ke kontaktu s těhotnou partnerkou pacienta/zdravého dobrovolníka
- ✓ IP/IS pro partnerky mužů účastnících se KH
- ✓ Informace pro těhotnou partnerku a formulář souhlasu s poskytnutím údajů

Co SÚKL neposuzuje, neschvaluje - NEPŘEDKLÁDAT:

- ✓ Informace/IS se zkušebním snímkováním pomocí magnetické rezonance pro účely hodnocení kvality snímků
(neposuzujeme studie, které předchází KH a jejichž cílem není získávat informace k léčivému přípravku)
- ✓ IP/IS s využitím služby volitelných textových zpráv
- ✓ IP/IS s použitím fotografií pro vzdělávací účely

K těmto dokumentům se vyjadřuje pouze etická komise

Zdravotnické prostředky v KH

👁️ § 55 odst.(9) zákona o léčivech 378/2007 Sb.– *platné*
do nabytí účinnosti nařízení KH

(9) Zadavatel poskytuje zdarma hodnocené léčivé přípravky a případné pomůcky používané pro jejich podání. Je-li zadavatelem zkoušející, poskytovatel zdravotních služeb, vysoká škola nebo stát prostřednictvím své organizační složky, a hodnocené léčivé přípravky jsou registrované v České republice, není poskytnutí hodnocených léčivých přípravků zdarma povinné.

Zdravotnické prostředky v KH

§ 56 odst.(2) zákona o léčivech 378/2007 Sb. – ve znění platném po nabytí účinnosti nařízení KH

(2) Zadavatel poskytuje zdarma hodnocené LP, pomocné LP neregistrované podle tohoto zákona vyžadované protokolem KH a zdravotnické prostředky potřebné pro provedení KH, které jsou určeny k podání hodnocených LP. V rámci KH humánních LP, pokud nelze použít notifikovaný zdravotnický prostředek, lze použít po předchozím schválení Ústavem i takový zdravotnický prostředek, který jinak nesplňuje požadavky stanovené zákonem o zdravotnických prostředcích.

Zdravotnické prostředky v KH

☞ K podání hodnocených LP – co je zadavatel povinen dodat?

*Např. Inzulinová pera ; infuzní sety; infuzní pumpy;
aplikátory pro zavedení čípku, jehly, stříkačky aj.*

- Přednostně by měly být použity ZP běžně používané a uvedené na trh

Posuzuje se individuálně v rámci posouzení KH

Pokud je „ZP“ u jednorázově podávaného LP – jedná se o obal LP, není posuzován jako ZP a naopak je posuzován v průběhu schvalování FD KH (např. jednorázové předplněné injekce; některé inhalační přípravky, oční kapky....)

Zdravotnické prostředky - legislativa

- ☉ **Zákon č. 268/2014 Sb.**, o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů
- ☉ **Vyhláška č. 62/2015 Sb.**, o provedení některých ustanovení zákona o zdravotnických prostředcích
- ☉ **Zákon č. 505/1990 Sb.**, o metrologii
- ☉ **Nařízení vlády č. 56/2015 Sb.**, o technických požadavcích na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro
- ☉ **Nařízení vlády č. 55/2015 Sb.**, o technických požadavcích na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky
- ☉ **Nařízení vlády č. 54/2015 Sb.**, o technických požadavcích na zdravotnické prostředky

Povinnosti poskytovatele zdravotních služeb

Zabezpečit požadavek stanovený ZoZP § 58, který říká, že **při poskytování zdravotních služeb může být použit pouze zdravotnický prostředek, u kterého bylo vydáno prohlášení o shodě a který byl opatřen označením CE** (*tato podmínka neplatí, jde-li o individuálně zhotovený ZP nebo ZP, u něhož to stanoví zákon*)

Povinnosti poskytovatele zdravotních služeb

- ✓ Poskytovatel zdravotních služeb musí znát rizikovou třídu, případně kategorii ZP

(dotazem na distributora, výrobce, z jiného relevantního zdroje – zadavatel (?))

- ✓ ZoZP v § 59 uvádí povinnosti poskytovatele zdravotních služeb, které musí zajistit při používání zdravotnických prostředků.
- ✓ ZP používán jen k určenému účelu podle pokynů výrobce,
- ✓ ZP s měřicí funkcí byl provozován v souladu s požadavky jiného právního předpisu upravujícího oblast metrologie (zákon o metrologii),

Povinnosti poskytovatele zdravotních služeb

- ✓ **ZP** - může používat při poskytování zdravotních služeb výhradně osoba s odpovídajícím **vzděláním** a praktickými **zkušenostmi** a v souladu s jeho návodem k použití,
- ✓ Zajistit **provádění servisu** v souladu se ZoZP,
- ✓ Poskytovatel zdravotních služeb je povinen zajistit, aby byl **uživateli dostupný návod k použití ZP v českém jazyce** a informace, které se vztahují k jeho bezpečnému používání;
(povinnost zajištění dostupnosti návodu k použití neplatí u ZP rizikové třídy I nebo IIa, u něhož výrobce stanovil, že jej není třeba pro bezpečné používání ZP)

Povinnosti poskytovatele zdravotních služeb

Povinnost vést dokumentaci používaných ZP

a) u kterých **musí být prováděna instruktáž,**

b) u kterých **musí být dle pokynů výrobce prováděna odborná údržba a**

c) které **jsou právním předpisem upravujícím oblast metrologie označeny jako pracovní měřidla.**

Náležitosti dokumentace používaných zdravotnických prostředků stanoví prováděcí právní předpis. (Vyhláška 62/2015 Sb.)

Povinnosti poskytovatele zdravotních služeb

Servis

- ✓ odborná údržba a opravy ZP v souladu s pokyny výrobce
- ✓ může vykonávat pouze právnická nebo podnikající fyzická osoba registrovaná Ústavem jako osoba provádějící servis

Odborná údržba se provádí

- ✓ s ohledem na jeho zatřídění do rizikové třídy,
- ✓ v rozsahu a četnosti stanovené výrobcem,
- ✓ pokud výrobce nestanoví četnost odborné údržby u ZP, který je připojen ke zdroji elektrické energie, provádí se odborná údržba minimálně každé 2 roky.

Povinnosti poskytovatele zdravotních služeb

Revize

- ✓ U ZP, který je připojen ke zdroji elektrické energie, a ZP, jehož součástí je tlakové nebo plynové zařízení, tak se vedle servisu provádí i **revize podle jiných právních předpisů**. Revizí se rozumí elektrická revize, tlaková revize a plynová revize.
- ✓ **Četnost a rozsah revize** jsou stanoveny jinými právními předpisy, upravujícími elektrickou, tlakovou a plynovou revizi, nebo výrobce.

Povinnosti poskytovatele zdravotních služeb

Farmakovigilance

Poskytovatel zdravotních služeb, u kterého **došlo k podezření na nežádoucí příhodu** ZP, je povinen

a) činit veškerá potřebná opatření s cílem minimalizovat negativní dopady vzniklé události a **informovat o nich výrobce nebo zplnomocněného zástupce a Ústav,**

b) **zpřístupnit výrobcí nebo Ústavu ZP,** u něhož došlo k podezření na nežádoucí příhodu, **včetně veškeré dokumentace pro účely kontroly** a zjištění příčin vzniklé události, a

c) **poskytovat výrobcí a Ústavu veškerou potřebnou součinnost** a informace za účelem zjištění příčin vzniklé události.

Nálezy z inspekcí GCP
– doporučení, na co si dát
pozor

Při přípravě a průběhu inspekcí správné klinické praxe – je zohledněna revize ICH E6 R(2)

Nálezy z inspekcí GCP - zdrojová data

Centra KH – elektronické systémy (nejsou validované), jedná se pouze o pracovní verze dokumentů = nejde o zdrojová data

Zdrojová data = vytištěný, podepsaný a datovaný dokument

Pro výsledky z centrální laboratoře – zaslané na centrum – nutné vždy vytisknout a podepsat, ale také je třeba vždy uvádět datum, kdy lékař výsledky viděl vs. datum, kdy byl dokument vytištěn!

Otázka kontroly v centru a možnosti nahlížet i do počítače (tzn. pracovní verze zdrojových dat) – nutné přítomnost lékaře po celou dobu nahlížení do počítače; někde odmítají zpřístupnit?

Nálezy z inspekcí GCP - zdrojová data

Neúplná dokumentace – chybí údaje, které jsou v CRF, ale nejsou ve zdrojové dokumentaci, např.:

- ✓ demografická data;
- ✓ zápis konkomitantní terapie při opakovaných vizitách;
- ✓ záznam NÚ – je uvedeno 0, ale není zaznamenáno, že se lékař SH zeptal
- ✓ pokud chybí některé vyšetření – není zdůvodnění, proč nebylo provedeno (např. těhotenský test u žen po hysterektomii a ovariectomii)
- ✓ kopírování zpráv bez kontroly textu – u muže text v ženském rodě a naopak či nesmyslně (*muž – těhotenský test negat.*)

Nálezy z inspekcí GCP - zkoušející

Písemný seznam všech spolupracovníků s určením činností, které v KH provádí

- ✓ Kontrola kvalifikace k dané činnosti
- ✓ Kontrola, zda provádí v rozsahu jím určeném
- ✓ Kontrola, zda provádí ten, kdo je uveden
- ✓ Pro zkoušející / spoluzkoušející a studijní koordinátory – certifikát nebo doklad o absolvování školení GCP

Nedostatky – některé úkony provádí pracovníci, kteří k tomu nejsou pověřeni a/nebo nemají kvalifikaci

SP – někdy využívají SP daného zdravotnického zařízení (O.K.)

Brexit - dopad vystoupení UK z EU v oblasti KH

od 30.3.2019 bude UK „třetí zemí“ z pohledu platné legislativy EU:

Hodnocené léčivé přípravky

- Finální propouštění šarží IMP musí být na území EU
- Po termínu 30.3.2019 nebude možné finálně propouštět žádnou šarži IMP do EU kvalifikovanou osobou z místa v UK
- Nejpozději do března 2019 je nutné informovat SÚKL o způsobu, jakým bude s ohledem na podmínky Brexitu zajištěna kontinuita dodávek IMP pacientům po uvedeném datu.
- Změnu místa zodpovědného za finální propouštění = SA ke KH - SÚKL na posouzení 30 dnů

Brexit - dopad vystoupení UK z EU v oblasti KH

od 30.3.2019 bude UK „třetí zemí“ z pohledu platné legislativy EU:

Zadavatel / legal representative

- Zadavatel KH z UK - „legal representative“, který bude usazen na území EU.
- Zadavatel ze 3. země má legal representative z UK - nového legal representative, který bude usazen na území EU.
- Změna formou SA ke KH - SÚKL na posouzení 30 dnů

 Více viz informace Evropské komise:

https://ec.europa.eu/info/files/clinical-trials_en

Současný stav adaptace nařízení č. 536/2014

- ✓ Zapojení do Working Group
- ✓ Připraveny podklady zadávací dokumentace pro databázi KH SÚKL
- ✓ Aktivní účast v ASR-WS (hodnotící zprávy k DSUR)
- ✓ Aktivní účast na testování EU portálu – UAT7 (?)
- ✓ Pilotní program – 0
- ✓ VHP-plus – zahájeno (*sdělení MUDr. L.Kraváčkové*)