



KLINICKÁ DOKUMENTACE

- nejčastější nedostatky

MUDr. Alena Trunečková

- **Helsinská deklarace**

- ❖ **Zájmy jednotlivce musí být vždy nadřazeny zájmům vědy**

- **ICH E6 (R2) Good Clinical Practice**

- ✓ **Mezinárodní etický a vědecký standard pro provádění KH**

<https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>

- **Klinická hodnocení by měla být prováděna v souladu s etickými principy, které vycházejí z Helsinské deklarace, a jsou v souladu se Správnou klinickou praxí a s právními předpisy**
- **Před tím, než je klinické hodnocení zahájeno, je nutno zvážit předvídatelná rizika a nevýhody v porovnání s očekávaným prospěchem pro jednotlivé subjekty hodnocení a pro společnost. Studie může být zahájena a prováděna jen tehdy, ospravedlňuje-li očekávaný prospěch dané riziko.**
- **Práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení jsou nejdůležitějšími hledisky a měly by převažovat nad zájmy vědy a společnosti**
- **Dostupné neklinické a klinické informace o hodnoceném přípravku by měly být dostatečné pro opodstatnění navrhovaného klinického hodnocení.**
- **Klinická hodnocení by měla být vědecky spolehlivá a popsaná formou přesného a podrobného protokolu.**

- **Klinické hodnocení by mělo být prováděno v souladu s protokolem, který byl předložen a odsouhlasen lékovou agenturou a etickou komisí před zahájením KH.**
- **Za poskytovanou lékařskou péči a lékařská rozhodnutí týkající se subjektů hodnocení by měl být vždy odpovědný kvalifikovaný lékař.**
- **Každá osoba podílející se na provádění klinického hodnocení by měla být kvalifikována svým vzděláním, praxí a zkušenostmi pro provádění příslušných úkolů.**
- **Od každého subjektu by měl být před účastí v klinickém hodnocení získán dobrovolný informovaný souhlas.**
- **Všechny informace o klinickém hodnocení by měly být zaznamenávány, zpracovávány a uchovávány tak, aby bylo umožněno jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování.**
- **Důvěrnost záznamů, které by mohly identifikovat subjekty hodnocení, by měla být chráněna, při respektování soukromí a zásad důvěrnosti ve shodě s právními předpisy.**
- **Výroba, manipulace a skladování hodnocených léčiv by měly být v souladu s příslušnými směrnici Správné výrobní praxe. Použití hodnocených léčiv by mělo být v souladu se schváleným protokolem.**
- **Měly by být zavedeny postupy jištění jakosti ve vztahu ke všem aspektům KH.**

Protokol

Vývoj přípravku – fáze studie

- vývoj přípravku by měl být postupný, od FIH, I., II. a III. fáze + poregistrační IV. fáze (pokud není zdůvodněno jinak)
- v poslední době snaha o urychlení vývoje
 - např. FIH ještě ani nebyla dokončena či vyhodnocena a už zadavatel předkládá ke schválení studii II. fáze, popř. dokonce II/III
 - **nelze, není ani stanovena dávka pro další vývoj**
 - posuzujeme-li klinické hodnocení fáze III – musí být k dispozici finální výsledky ze studií fáze II

Nejdříve stanovení bezpečnosti přípravku, poté ověření účinnosti

Zařazovací a vylučující kritéria

- ❖ podmínky zařazení pacientů do KH – musí být v Protokolu jasně definovány a musí být dodržovány

- nelze uvádět například:

„Zkoušející musí informovat sponzora ohledně pacientů, kteří byli omylem do KH zařazeni, aniž by splňovali podmínky dané protokolem. **Takový pacient však může nadále užívat studijní medikaci, pokud to dle zkoušejícího či zadavatele není v rozporu se zájmem pacienta.**“

(výjimečně, pokud bude zdůvodnění od lékaře, nelze pacienta zahrnout do statistického vyhodnocení KH)

nebo:

„Pokud je pacient do KH zařazen v rozporu se zařazovacími/ vylučovacími kritérii, **zkoušející může po konzultaci s medical monitorem pacienta v KH ponechat a nahlásí toto jako porušení protokolu.**“

- ❖ u registrovaných přípravků – protokol musí respektovat doporučení v SmPC (např. interakce, režimová opatření)

Zařazovací a vylučující kritéria

- Hypersenzitivita či anafylaktická reakce na daný přípravek či podobný přípravek

Co by mělo být uvedeno u přípravků, které výrazně ovlivňují imunitní systém:

- **Aktivní či latentní tuberkulóza – vzhledem ke zvýšení incidence TBC by pacienti měli být testováni**
- **Pokud přípravek vykazuje kardiovaskulární rizika – neměli by být zařazováni pacienti s QTc intervalem >450 msec (muži) a >470 msec (ženy)**
- HIV infekce, provést při screeningu vyšetření
- Pozitivita na hepatitidu B a C, provést při screeningu vyšetření

Withdrawal criteria

= kritéria pro předčasné vyřazení pacienta z KH – v protokolu jasně definovat

❖ Ukončení léčby

- bezpečnostní důvody, nedostatečná účinnost léčby v KH
- jakým způsobem bude **studijní léčba vysazena**
 - lze náhle, nebo nutné postupné snižování dávky přípravku?

Pokud pacient zůstává i nadále v KH a jen chodí na studijní návštěvy – řešit, **jakou dostane další léčbu**

❖ Ukončení účasti subjektu v KH

- pacient může účast ukončit kdykoliv, bez udání důvodů
 - nelze po něm požadovat, aby podepsal „Souhlas s odstoupením z KH“
- následné sledování pacientů
- nahrazování těchto pacientů – zda a jak

Design studie, srovnávací léčba

- **Adekvátní volba srovnávací léčby**
 - Neměla by být zvolena taková léčba, která je např. dle standardních léčebných postupů již „zastaralá“, nevykazuje dostatečnou účinnost, popř. bezpečnost
 - Neregistrovaný přípravek jako srovnávací léčba? **Nutno dostatečně odůvodnit:**
 - Ize v případě, že není žádná adekvátní léčba pro danou indikaci registrována
 - Ize v případě, že je zvolená srovnávací léčba často v praxi podávána off-label, jsou dostupná data o její účinnosti/bezpečnosti
 - SmPC lze u těchto předložit v případě, že je u daného přípravku mechanismus účinku obdobný u registrované i nově zkoušené indikace
 - U nikde neregistrované srovnávací léčby – požadujeme IB a IMPD

Design studie, placebo

- **Užití placebové větve**
 - nebezpečí z prodlení léčby u dlouhodobých KH, je nutno dostatečně definovat „Withdrawal criteria“
 - ideálně „add-on therapy“, dle guidelines
- **Etické aspekty aplikace injekčního placeba, především i.m.**
 - **double-dummy design s injekčním placebem**
 - musí být opodstatněný a nelze často a dlouhodobě
 - u dětí zcela výjimečně, popř. jen 1 dávka
- **Placebo u dětí**
 - placebová větev u dětí ano pouze v případě, že se jedná o KH s novým přípravkem s novým mechanismem účinku a pacient bude mít standardní léčbu
 - u dětí také nelze provádět studie farmakokinetiky

Konkomitantní medikace

- Musí být protokolem definována – jasné instrukce pro zkoušející
 - ❖ Nelze se odkazovat např. na „Study Manual“, který není součástí protokolu
 - ❖ Nelze se ani odkazovat na zařazovací a vylučovací kritéria, pokud je v nich uvedena pouze medikace, kterou bral pacient před zahájením KH
 - zakázaná i povolená
 - standardní medikace – background therapy
 - záchranná medikace – hlavně u náhlého zhoršení stavu pacienta, **musí být dostatečně účinná** – např. léčba bolesti
- Konkomitantní medikaci definovat i pro období následného sledování pacienta, pokud zůstává v KH

Zaslepení studijní medikace

- **Musí být zajištěno dostatečně**
 - na druhou stranu nelze volit takové designy, které by pro pacienty znamenaly nadměrnou zátěž
 - double-dummy (dvojitě matoucí) design s inj. aplikací
 - např. nelze maskovat účinky přípravku tím, že bude pacient nucen k nadužívání další medikace, která by tyto účinky potírala
 - odůvodněně lze využít tzv. zaslepené nezávislé hodnotitele
- **Zaslepení KH = zaslepení studijní medikace, ne vyšetření**
 - nelze zkoušejícímu odpírat vidět výsledky zásadních vyšetření, které jsou podstatné pro sledování zdravotního stavu pacienta
 - není ani řešení, že si zkoušející udělá vyšetření „outside of Protocol“, pacient je pak vyšetřován opakovaně ze stejného důvodu
 - nelze ani argument zkoušejících: „já si stejně ten výsledek nějak zjistím“ (např. u MRI se tajně dostane do příslušného souboru na počítači...)
 - výsledky mohou být vyhodnocovány centrálně, ale musí být zkoušejícím dostupné

Možnost odslepení studijní medikace

- Odslepení studijní medikace zkoušejícím v případě urgentní potřeby

Definice musí být v protokolu 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 např. formulaci: “Whenever possible, the investigator must (or should) first discuss options with the medical monitor (or appropriate sponsor study personnell) **before unblinding the subject’s treatment assignment.**”

Požadavky na antikoncepci v KH

Obecné doporučení z ICH M3 (R2) je, že ženy, které by nedodržovaly vysoce spolehlivé metody antikoncepce, by neměly být do KH zařazeny (do doby než budou dokončené a vyhodnocené studie „ženské reprodukční toxicity“ a „standardní baterie genotoxických testů“)

Řídit se dle:

Guideline "Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials" agreed by the CTFG in September 2014

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2014_09_HMA_CTFG_Contraception.pdf

- ❖ **SmPC – závazné pro registrované přípravky**
- ❖ **u neregistrovaných přípravků – příslušná data uvést v IB**
- **Zvážit rizika IMP, srovnávacích přípravků i další konkomitantní medikace**
- **Definice vysoce spolehlivých metod musí být uvedena v Protokolu**
- **V odůvodněných případech plus bariérové metody**
- **Sexuální abstinence jako životní styl – akceptovatelná metoda antikoncepce**

Medical monitor

- nemůže provádět rozhodnutí, která jsou dle GCP na zkoušejícím lékaři
- **GCP 4.3.1: Investigators are responsible for all trial-related medical decisions (no need the Previous contact with medical monitor or sponsor)**
- Nelze např.:
 - Patients who meet predefined failure criteria at or after Week 16 may, at the Investigator's discretion and after consultation with the Medical Monitor, **discontinue double-blinded treatment.**
 - **Rescue treatment** may be allowed in case of clinical deterioration, after consultation with the Medical Monitor.
 - The decision to **continue treatment** or withhold additional doses of study drug for the patient will be made by the Investigator, in consultation with the Medical Monitor.

Hlášení SAE

- **zkoušející hlásí zadavateli do 24 hodin od zjištění SAE**
- **musí být takto jasně v protokolu uvedeno, nelze např.:**
„Zkoušející má vyplnit do 24 hodin formulář pro hlášení SAE, ten by pak měl být do 24 hodin zaslán zadavateli“
 - celkově by tedy úkon mohl zabrat 48 hodin
 - není tak z kapitoly jasné, kdo komu co zasílá

Pečovatel

- požadujeme především v psychiatrických KH, u demencí
- doprovází pacienta na vizity, dohled nad užíváním medikace

Výběr center

- posuzuje především Etická komise
- SÚKL může připomínkovat v případě, že není zajištěna bezpečnost pacientů či dané centrum neodpovídá požadavkům v protokolu

Informace pro pacienty/Informovaný souhlas

- **Rozsah:** u pacientů s omezeným vnímáním, demence, psychiatrickí pacienti, akutní stavy, senioři – **přizpůsobit rozsah dokumentu, velikost písma, jednoduchá sdělení**
- Informace o vyšetření na **HIV a hepatitidu B a C**, pozitivita podléhá hlášení
- **Uvádět:** V případě **újmy na zdraví** (ne „zranění“ či „pokud se něco pokazí“) Vám bude **zajištěna a uhrazena odpovídající léčba.**
- **Antikoncepce:**
 - **nelze akceptovat následující:** „Pacienti by před vstupem do KH měli podstoupit chirurgickou sterilizaci, nebo používat antikoncepci“
 - **u mladistvých 15 – 17 let** – nelze nutit hormonální antikoncepci, pokud nejsou sexuálně aktivní

- **Úhrady v KH: Karta Greenphire** – nevypisovat podrobnosti používání karty a souhlas se zpracováním údajů
- **Informovaný souhlas (poslední strana dokumentu)**
 - měl by mít jen pár bodů
 - není to „souhlas se zpracováním osobních údajů“ (**jedná se souhlas s účastí v KH**), může být uvedeno, že pacient bere na vědomí, že jeho osobní údaje budou zpracovány v souladu s platnou legislativou
- **Svědek** – domluvit se MEK, kolik a jaké svědky chtějí
- **Neposílat k posouzení „Souhlas s odvoláním účasti v KH“**
 - nelze po pacientovi požadovat, aby odvolával souhlas písemně



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz