

ZAHÁJENÍ, PRŮBĚH A UKONČENÍ KH

MUDr. Tomáš Boráň

Oddělení klinického hodnocení, SÚKL

Obsah

Zahájení KH

Průběh KH

- Zpráva o průběhu
- DSUR
- Další informace (USR, závady v jakosti,...)

Ukončení KH

- ČR x globální; ukončení, předčasné ukončení, pozastavení
- Informace o ukončení, Závěrečná zpráva

Zahájení KH

- Okamžik, kdy první subjekt hodnocení nebo jeho zákonný zástupce podepíše IS;
- V akutních situacích okamžik, kdy zkoušející rozhodne v souladu s protokolem zařadit první subjekt hodnocení do daného KH a učiní o tom písemný záznam v dokumentaci.

☞ Povinnost zadavatele **do 60 dnů informovat písemně SÚKL a MEK (+LEK)** o datu a místě zahájení KH v ČR

☞ **Platnost souhlasu/povolení SÚKL 1 rok**, jinak
potřeba 30 dnů před vypršením lhůty požádat o další
schválení

Průběh KH / Zpráva o průběhu

- 👁 **Zadavatel** předkládá Zprávu o průběhu KH MEK a SÚKL **každých 12 měsíců**, nejpozději do 60 dnů od uplynutí této lhůty
- 👁 Náležitosti Zprávy o průběhu KH uvedeny v Přílohy č. 6 Vyhlášky o SKP - *dodržovat*

Zpráva o průběhu KH

- a) **Popis současného stavu KH, stručný popis dosavadního průběhu KH, změny zkoušejících a míst hodnocení v ČR, počet zařazených pacientů v ČR,**

- b) **Informaci o nově zjištěných vlastnostech IMP, nové poznatky o IMP ve vztahu k jejich bezpečnosti a účinnosti,**

Zpráva o průběhu KH

c) Nově přijatá opatření ve vztahu k prováděnému KH, například zásahy EK do průběhu KH, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu klinického hodnocení,

d) Informace o vykonaných auditech

DSUR (Development Safety Update Report)

- ☉ Roční zprávu o bezpečnosti (zmiňovanou v legislativě) dnes nahrazuje tzv. DSUR¹
- ☉ Jednotný formát – dle ICH E2F
- ☉ DIBD = 1. povolení KH kdekoliv na světě daného zadavatele; od tohoto data se odvíjí periodičita DSUR

DSUR (Development Safety Update Report)

- DSUR obsahuje všechny SAR za dané sledované období
- DSUR není požadován pro KH kratší než 1 rok (např. bioekvivalence)
- Předkládá se do doby ukončení KH v ČR (účast subjektu hodnocení v KH musí být pokryta DSURy pro toto období)

- 👁 Doplnující informace: Frequently asked questions regarding the DSUR²
- 👁 Předkládá se do doby ukončení KH v ČR (účast subjektu hodnocení v KH musí být pokryta DSURy pro toto období)
- 👁 DSUR není požadován pro komparátor, placebo nebo NIMP
- 👁 Příloha DSUR – relevantní RSI (IB nebo SPC), ke kterému se vztahuje očekávatelnost AR; tabelární seznam SAR („line listing“)

Další informace

 Hlášení jakéhokoliv úmrtí v KH (viz pokyn KLH-21), které nesplňuje definici SUSAR

 Závady v jakosti

 Urgent Safety Restriction (USR)

Závady v jakosti

 Hlásí se neprodleně

 Dle pokynu UST-15, aktuální verze
<http://www.sukl.cz/sukl/ust-15-verze-3>

 Nahlásit současně na Odd. KH + Oddělení závad
v jakosti

JMENO A ADRESA OSOBY PODAVAJICI HLÁŠENÍ, TELEFON, FAX, E-MAIL:

INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU PODEZŘELÉM ZE ZÁVADY V JAKOSTI:

Léčivý přípravek – název, doplněk názvu, síla, léková forma, velikost balení, číslo šarže, doba použitelnosti:

Držitel rozhodnutí o registraci/Výrobce (společnost uvedená na obalu léčivého přípravku) – jméno a adresa:

Popis závady/problému – maximum dostupných informací umožňujících vyhodnocení situace:

Ústavu je zasílán vzorek

reklamovaného balení léčivého přípravku ano ☐ ne ☐

nenačatého originálního balení téže šarže léčivého přípravku ano ☐ ne ☐

Případné další zjištěné údaje:

Datum hlášení:

Podpis:

VEŠKERÉ ÚDAJE LZE ROZVÉST NA DALŠÍCH STRANÁCH

Vyplněné hlášení (včetně vzorků) zašlete prosím na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Oddělení závad v jakosti

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

tel: 272 185 906, 272 185 213, 272 185 761

fax: 272 185 820

e-mail: zavady@sukl.cz, pouze v pracovních dnech mezi 8.00 až 16.00 hodin. Mimo pracovní dobu, tj. soboty, neděle a státní svátky, zašlete hlášení na nepřetržitou službu ústavu (tel.: +420 272 185 777,

e-mail: urgent@sukl.cz).

Urgent Safety Restriction (USR)

- 👁 **Zadavatel a zkoušející je povinen přijmout okamžitá opatření k ochraně subjektů hodnocení, SÚKL a příslušné EK jsou informován neprodleně (např. telefonicky, e-mailem + následně oficiálně v písemné podobě)**
- 👁 **Toto je bráno jako podstatný dodatek (včetně zaplacení náhrady výdajů)**

Urgent Safety Restriction (USR)

- 👁 Komunikace se SÚKL: SÚKL si většinou vyžádá informace o KH v ČR – tj. počet subjektů hodnocení v ČR, předpokládaná opatření atd.
- 👁 Pokud je na základě opatření KH dočasně pozastaveno, znovuzahájení schvaluje SÚKL (po posouzení patřičné dokumentace, tj. ověření risk/benefit)
- 👁 V případě přerušení KH předložit zprávu v rozsahu Přílohy 8 vyhlášky o SKP (*viz dále*)

Urgent Safety Restriction (USR) - příklady

- Selhání léčby hodnoceným LP (zejména u léčby život ohrožujících stavů)
- Významný objev v oblasti bezpečnosti získaný ve studii na zvířatech
- Přerušení KH z bezpečnostních důvodů v jiné zemi
- Doporučení monitorovacího výboru

Ukončení KH

- 👁 Okamžik, kdy ve vztahu k subjektům hodnocení je proveden v ČR poslední úkon stanovený protokolem KH
- 👁 Většinou poslední návštěva posledního pacienta
- 👁 Ukončení KH by mělo být definováno v protokolu

Ukončení KH

- 👁 **Ukončení** – nahlásit do 90 dní SÚKL a EK
- 👁 **Předčasné ukončení** – nahlásit do 15 dnů
- 👁 **Dočasné pozastavení** – o dočasném pozastavení s uvedením důvodů informuje zadavatel neprodleně SÚKL a EK (viz Urgent Safety Restriction)

Ukončení KH

 **Ukončení KH v ČR** – formou průvodního dopisu, s uvedením data a místa ukončení KH v ČR, SÚKL tuto informaci zadá do EudraCT databáze a databáze KH

 Informace v rozsahu přílohy 8 Vyhlášky o SKP

Informace o ukončení KH (Příloha 8 Vyhlášky o SKP)

- 👁 Popis proběhlého KH, seznam míst hodnocení a zkoušejících v ČR, celkový počet subjektů hodnocení v ČR, stručný popis a celkové zhodnocení průběhu studie,
- 👁 Informace o předběžných závěrech KH, informace o bezpečnosti a sledovaných parametrech účinnosti, které jsou dostupné před definitivním vyhodnocením a vypracováním souhrnné zprávy o KH, včetně informace o místě, kde bude dostupná souhrnná zpráva po jejím vypracování,

Informace o ukončení KH (Příloha 8 Vyhlášky o SKP)

- 👁 Opatření přijatá v průběhu KH, informaci o zásazích etických komisí do průběhu KH, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele do průběhu KH,
- 👁 Prohlášení o vykonaných auditech zadavatele
- 👁 V případě přerušení či předčasného ukončení KH obsahuje informace navíc zdůvodnění a popis způsobu provedení, včetně zajištění další léčby subjektů hodnocení.

Ukončení KH (Příloha 8 Vyhlášky o SKP)

 **Celkové ukončení KH**– předkládá se vyplněný, datovaný a podepsaný Declaration of the End of Trial Form (do 90 dnů od globálního ukončení KH)³

Declaration of the End of Trial Form (cf. Section 4.2.1 of the *Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial*¹)

NOTIFICATION OF THE END OF A CLINICAL TRIAL OF A MEDICINE FOR HUMAN USE TO THE COMPETENT AUTHORITY AND THE ETHICS COMMITTEE

For official use

Date of receipt :	Competent authority registration number :
	Ethics committee registration number :

To be filled in by the applicant

A MEMBER STATE IN WHICH THE DECLARATION IS BEING MADE :

B TRIAL IDENTIFICATION

B.1 EudraCT number :	(-)
B.2 Sponsor's protocol code number :	(-)
B.3 Full title of the trial :	

C APPLICANT IDENTIFICATION (please tick the appropriate box)

C.1 DECLARATION FOR THE COMPETENT AUTHORITY	☐
C.1.1 Sponsor	☐
C.1.2 Legal representative of the sponsor	☐
C.1.3 Person or organisation authorised by the sponsor to make the application.	☐
C.1.4 Complete below:	
C.1.4.1 Organisation :	
C.1.4.2 Name of person to contact :	
C.1.4.3 Address :	
C.1.4.4 Telephone number :	
C.1.4.5 Fax number :	
C.1.4.6 E-mail :	

C.2 DECLARATION FOR THE ETHICS COMMITTEE	☐
C.2.1 Sponsor	☐
C.2.2 Legal representative of the sponsor	☐
C.2.3 Person or organisation authorised by the sponsor to make the application.	☐
C.2.4 Investigator in charge of the application if applicable ² :	
• Co-ordinating investigator (for multicentre trial):	☐
• Principal investigator (for single centre trial):	☐
C.2.5 Complete below :	
C.2.5.1 Organisation:	
C.2.5.2 Name :	
C.2.5.3 Address :	
C.2.5.4 Telephone number :	
C.2.5.5 Fax number :	
C.2.5.6 E-mail :	

D END OF TRIAL

D.1 Date of the end of the complete trial in all countries concerned by the trial?
D.1.1 (YYYY/MM/DD):
D.2 Is it an early termination? ³
yes ☐ no ☐

¹ OJ, C82, 30.3.2010, p. 1; hereinafter referred to as 'detailed guidance CT-1'.

² According to national legislation.

³ Cf. Section 4.2. of the detailed guidance CT-1.

D.2.1	If yes, give date (YYYY/MM/DD):
D.2.2	Briefly describe in an annex (free text):
D.2.2.1	The justification for early termination of the trial;
D.2.2.2	Number of patients still receiving treatment at time of early termination in the MS concerned by the declaration and their proposed management;
D.2.2.3	The consequences of early termination for the evaluation of the results and for overall risk benefit assessment of the investigational medicinal product.

E SIGNATURE OF THE APPLICANT IN THE MEMBER STATE

E.1	I hereby confirm that/confirm on behalf of the sponsor that (delete which is not applicable):
	- The above information given on this declaration is correct; and - That the clinical trial summary report will be submitted within the applicable deadlines in accordance with the applicable guidance by the Commission.⁴

E.2	APPLICANT TO THE COMPETENT AUTHORITY (as stated in C.1)	☐
E.2.1	Date :	
E.2.2	Signature :	
E.2.3	Print name:	

E.3	APPLICANT TO THE ETHICS COMMITTEE (as stated in C.2) :	☐
E.3.1	Date :	
E.3.2	Signature :	
E.3.3	Print name:	

⁴ Section 4.3. of the detailed guidance CT-1.

Závěrečná zpráva

- ☞ Předkládá se na SÚKL celá (nejen souhrn) v elektronické podobě na CD/DVD nebo Eudralinkem (zabezpečeným e-mailem) **do 12 měsíců od globálního ukončení KH**, u pediatrických KH do 6 měsíců⁴
- ☞ Rozsah dle přílohy 9 Vyhlášky o SKP
- ☞ Důležité uvést datum dokumentu (SÚKL toto datum zadává se do EudraCT, časem budou v EudraCT také zveřejňovány výsledky KH)

Úkon	Rozsah:	Lhůta:
Oznámení zahájení KH	Průvodní dopis, datum + místo zahájení KH	Do 60 dnů
Průběžná zpráva	Příloha 7 Vyhlášky o SKP	Každý rok (do 60 dnů)
Informace o ukončení	Příloha 8 Vyhlášky o SKP (+u globálního EoT Declaration Form)	Do 90 dnů
Informace o předčasném ukončení	Příloha 8 Vyhlášky o SKP (+u globálního EoT Declaration Form)	Do 15 dnů
Závady v jakosti; Pozastavení studie; Další bezpečnostní informace	Dle charakteru, v návaznosti na komunikaci s Ústavem	Neprodleně
DSUR	ICH E2F, kompletní v elektronické podobě	Do 60 dnů (od konce termínu sběru dat)
Závěrečná zpráva	Příloha 9 Vyhlášky o SKP, kompletní v elektronické podobě	Do 12 měsíců od ukončení KH (Do 6 měsíců u pediatrických)

Odkazy

¹ ICH guideline E2F on development safety update report,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500097061.pdf

² Frequently asked questions regarding the DSUR,
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2011_12_22_Q_A_DSUR.pdf

³ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/declaration_end_trial_form.pdf

⁴ Commission Guideline — Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006,
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012_302-03/2012_302-03_en.pdf