

## **Q & A - ze semináře 11. 11. 2019**

1)

**Q:** Je přijatelné, aby v rámci žádosti o povolení KH fáze 2 zadavatel předložil dosud získaná data o bezpečnosti neregistrovaného IMP, která pochází převážně z klinických hodnocení u pacientů v jiné indikaci, než je předmětem plánovaného KH?

**A:** Fáze II klinického hodnocení (dále jen „KH“) – první podání pacientům v nové indikaci

Z fáze I KH musí být předložena data k bezpečnosti a snášenlivosti léčivého přípravku (dále jen „LP“), která nemusí být vázána na onemocnění, za předpokladu, že se jedná o stejný LP (stejný výrobce, stejný výrobní postup, stejná léková forma, stejná cesta podání).

2)

**Q:** Je přijatelné plánování zahájení KH fáze III pro nádorová onemocnění s neregistrovaným hodnoceným léčivým přípravkem (dále jen „IMP“) prakticky paralelně s prováděním jeho KH fáze II (separátní protokoly, nikoliv adaptivní design zahrnující více fází pod jedním protokolem). Při podávání CTA (žádosti o KH) k takovému KH by pak mohly být k dispozici pouze výsledky ze studií fáze I.

**A:** NE – bez dat z fáze II do fáze III KH nepovolíme, výjimkou jsou KH s biosimilars, kde fáze II není vyžadována.

3)

**Q:** Je povinností zadavatele hradit AMP (nehodnocený léčivý přípravek), který je dán protokolem, když je brát z trhu v ČR, jde o běžně dostupnou léčbu, ale v praxi existují i jiné alternativní léky?

**A:** V případě AMP registrovaného v ČR a použitého z trhu v ČR není povinnost zadavatele tento AMP, byť je dán protokolem KH, hradit. Zajištění a hrazení léčivých přípravků v KH by měla, mimo jiné, řešit smlouva – zadavatel/poskytovatel zdravotních služeb.

4)

**Q:** Pokud je srovnávací léčba dle protokolu na výběru hlavního zkoušejícího a jedná se např. o kortikosteroidy – musí být toto uvedeno do žádosti Annex 1 a jakým způsobem, pokud není určena konkrétní účinná látka? Nebo stačí napsat do průvodního dopisu, že tyto léky budou odebírány z lokálního trhu?

**A:** Informace v průvodním dopise, že tyto léky budou odebírány z lokálního trhu, je nedostačující. Zadavatel musí v žádosti uvést alespoň léčivou látku/ léčivé látky, pokud nejsou uvedeny konkrétní léčivé přípravky. Bude-li uvedena možnost použít více léčivých látek, pak musí být všechny tyto látky uvedeny v CTA formuláři. Dále musí být u každé skupiny přípravků se stejnou léčivou látkou vybrán jeden, jehož SmPC (Souhrn údajů o přípravku) bude předložen a jímž se budou zkoušející řídit při hlášení nežádoucích účinků.

5)

**Q:** Pokud náhle dojde studijní medikace (registrované léčivo dodávané centrálně) a je nutné ho okamžitě nahradit z lokálního trhu, je nutné toto hlásit okamžitě SÚKL a EK, nebo stačí info do průběžné zprávy?

**A:** SÚKL musí mít vždy aktuální informace o tom, jaký LP je používán v KH.

Vyžadovaný postup:

- Centralizovaně registrovaný LP nově odebíraný z trhu v rámci ČR – notifikace
- Alternativní přípravek z trhu v rámci ČR – podstatný dodatek, SmPC

6)

**Q:** Podle české legislativy IMP (hodnocený léčivý přípravek) vydává lékař nebo lékárník, kteří jsou delegováni na roli „IMP Dispensing“ v Delegation logu, a tedy vydávají IMP pacientům / subjektům hodnocení oni. Vyplňují Dispensing log a lékař uvede do karty pacienta.

Může být tato role „IMP Dispensing“ přiřazena i sestře či studijní koordinátorce, když by vydávala lék na základě instrukcí od zkoušejícího? Může sestra/koordinátorka vyplňovat a podepisovat Dispensing log jako administrativní úkon (na základě informací od zkoušejícího) „IMP management (receipt, storage, return, destruction)“ s tím, že základní informace o vydání, vrácení medikace, poučení pacienta a compliance jsou zapsány v kartě pacienta lékařem?

**A:** Hodnocené léčivé přípravky (IMP) – může vydávat pouze farmaceut nebo poskytovat subjektu hodnocení lékař. Ti mohou jako jediní pacienta / subjekt hodnocení poučit, jak má lék užívat, uchovávat aj.

Příjem zbylé, nevyužívané medikace – může i zdravotní sestra, pokud k tomu bude patřičně proškolená, bude záznam o jejich proškoleních a v Delegation logu bude uvedeno, že tuto činnost bude vykonávat a je za ni zodpovědná.

Zápisy do Dispensing log – osoba určená lékařem/zkoušejícím, proškolená + záznam o jejím proškolení.

Koordinátorka KH, která nemá zdravotnické vzdělání, s léky nemůže zacházet (výdej, poučení pacienta aj.).

7)

**Q:** Můžeme s implementací nařízení pro KH očekávat i umožnění elektronického informovaného souhlasu?

**A:** Ano, SÚKL se zástupci etických komisí pro multicentrická klinická hodnocení (MEK) a právníky připravuje pokyn, který by možnost elektronického informovaného souhlasu, event. elektronického podpisu informovaného souhlasu umožnil ještě před nabytím účinnosti nařízení.

8)

**Q:** Požadavky na schválení dokumentů MEK, LEK (místní etická komise);\_

Stačí v případě amendmentů k protokolu a aktualizací ICF (informace pro pacienta / informovaný souhlas) pouze schválení MEK bez schválení LEK? Pokud ano, je to někde podloženo legislativně?

**A:** Ano, je to dostačující. MEK (etická komise pro multicentrická klinická hodnocení) posuzuje a schvaluje veškerou dokumentaci a podklady ke KH, vyjma centra / místa klinického hodnocení a zkoušejícího, které schvaluje LEK (místní etická komise). LEK tyto dokumenty neschvaluje, ale může na základě nesouhlasu s amendmentem či ICF odvolat svůj souhlas se schválením centra či zkoušejícího.

**Odkazy**

**Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů,**

## § 53. Etická komise

- (7) Při přípravě svého stanoviska etická komise posoudí
- a) opodstatnění klinického hodnocení a jeho uspořádání,
  - b) zda je hodnocení předpokládaných přínosů a rizik podle § 52 odst. 3 písm. a) přijatelné a zda jsou jeho závěry odůvodněné,
  - c) protokol,
  - d) vhodnost zkoušejícího a spolupracovníků,
  - e) soubor informací pro zkoušejícího,
  - f) vhodnost zdravotnického zařízení,
  - g) vhodnost a úplnost písemné informace pro subjekty hodnocení a postupu, který má být uplatněn za účelem získání informovaného souhlasu, a odůvodnění výzkumu na osobách neschopných udělit informovaný souhlas vzhledem ke specifickým omezením stanoveným v § 52 odst. 2 až 5,
  - h) zajištění odškodnění nebo pojištění pro případ smrti či škody vzniklé na zdraví v důsledku klinického hodnocení,
  - i) všechna pojištění odpovědnosti za škodu uzavřená pro zkoušejícího a zadavatele, jehož prostřednictvím je zajištěno i odškodnění v případě smrti subjektu hodnocení nebo v případě škody vzniklé na zdraví subjektu hodnocení v důsledku provádění klinického hodnocení,
  - j) výši a případně zajištění odměn či kompenzace zkoušejícím a subjektům hodnocení a relevantní aspekty všech dohod uzavřených mezi zadavatelem a místem hodnocení,
  - k) způsob náboru subjektů hodnocení.

## § 54 Stanoviska etických komisí k multicentrickým klinickým hodnocením

(1) V případě multicentrických klinických hodnocení, která mají být provedena v České republice, předkládá zadavatel žádost o stanovisko jen 1 etické komisi pro multicentrická hodnocení; současně předloží žádost o stanovisko etickým komisím ustaveným poskytovateli zdravotních služeb v plánovaných místech daného klinického hodnocení (dále jen "místní etická komise") a tyto etické komise informuje, které etické komisi pro multicentrická klinická hodnocení byla předložena žádost o stanovisko k danému klinickému hodnocení. Žádost o stanovisko musí obsahovat údaje o zadavateli, dále údaje upřesňující předmět žádosti a jeho odůvodnění. Prováděcí právní předpis stanoví rozsah údajů uváděných v žádosti o stanovisko a v související dokumentaci, které jsou předkládány etickým komisím, podrobnosti o jejich hodnocení, předávání zpráv a stanovisek, vzájemnou součinnost etických komisí a součinnost s Ústavem.

(2) **Ve svém stanovisku etická komise pro multicentrická hodnocení posoudí skutečnosti podle § 53 odst. 7 písm. a) až c), e), g) až k).**

(3) **Místní etická komise poskytne zadavateli své stanovisko ke skutečnostem podle § 53 odst. 7 písm. d) a f) a vyjádří své konečné stanovisko k provádění klinického hodnocení v daném místě hodnocení. Místní etická komise není oprávněna vyžadovat změny návrhu klinického hodnocení a příslušné dokumentace, k nimž etická komise pro multicentrická hodnocení vydala souhlasné stanovisko, je však oprávněna k provádění klinického hodnocení v daném místě vyslovit nesouhlasné stanovisko, které je konečné. Souhlasné stanovisko ke klinickému hodnocení vydané místní etickou komisí je platné pouze v případě souhlasného stanoviska etické komise pro multicentrická hodnocení.**

9)

**Q:** *Separátní informované souhlasy pro sub-studie (např. volitelné biopsie, léčbu po progresi). Je z vašeho pohledu akceptovatelné, že pacient podepíše souhlas na začátku studie a přitom k*

*samotné proceduře dojde až někdy v budoucnu v průběhu studie? Nebo je akceptovatelný podpis udělený pouze těsně před danou procedurou, aby bylo zřejmé, že to byla pacientova svobodná vůle a volba v době procedury?*

**A:** Volitelné informované souhlasy posuzují a schvalují pouze etické komise, proto záleží na nich, jaké mají požadavky.

**10)**

**Q:** *Když podle GCP pacienti mají být informováni o nových informacích ve studii „in a timely manner“, znamená to, že by měli podepisovat informovaný souhlas v průběhu studie na začátku návštěvy jako první proceduru? Nebo by se mohlo dít kdykoliv během návštěvy, pokud informace není nijak zásadní, bezpečnostní, spíše informativní? Když by pacienti nepodepsali informovaný souhlas v průběhu studie na první návštěvě po schválení SÚKL a etické komise, je bráno jako GCP odchylka, nebo záleží na nastavení zadavatele?*

**A:** Pokud informace pro pacienta / informovaný souhlas (dále jen „IP/IS“) obsahují bezpečnostní informace, měl by je zkoušející poskytnout co nejdříve.

Pokud IP/IS obsahuje informace, které mohou změnit názor pacienta na další účast v KH, měl by je SH podepsat před jakýmkoli zákrokem na nejbližší návštěvě.

Pokud jsou to nové informace, ale pouze doplňující, nezáleží na tom, zda je pacient podepíše na začátku vizity či v jejím průběhu.

**11)**

**Q:** *Má při změně zadavatele KH podávat podstatný dodatek s touto změnou správně zástupce současného nebo nového zadavatele? Které dokumenty je nutné předložit neprodleně a které je možné aktualizovat až s další změnou?*

**A:** Žádost podává původní zadavatel, je majitelem KH, žádost nemůže podat nikdo jiný. Žádost (podstatný dodatek) je třeba předložit ještě před změnou zadavatele. Změna zadavatele se řídí § 59 zákona o léčivech č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů. Spolu s žádostí je třeba předložit aktualizovaný formulář žádosti (CTA form v PDF + xml.formát), plné moci a pověření, seznam dokumentace včetně verzí a data vzniku (všechny, které novému zadavateli předává).

**12)**

**Q:** *Je lokálně nějaký předpis/ustanovení, kde je stanoveno, že by životopisy členů týmu mimo hlavního zkoušejícího musely být uloženy v šanonu zadavatele?*

**A:** Ano, požadavek je uveden v příloze č. 3 vyhlášky 226/2008 Sb., stejně tak by to mělo být v GCP ICH E6 (R2); vždy se jedná pouze o životopisy zkoušejících nebo spoluzkoušejících, nikoli dalších členů týmu.

Příloha č. 3 k vyhlášce č. 226/2008 Sb.

Základní dokumenty, které slouží k prokázání dodržování zásad správné klinické praxe a požadavků právních předpisů

číslo	Název dokumentu	Účel uchování dokumentu	Uloženo u zkoušejícího či zdravotnického zařízení	Uloženo u zadavatele

I/ 10.	Životopisy a údaje o kvalifikaci zkoušejícího/zkoušejících a případných spoluzkoušejících	doložení kvalifikace a způsobilosti k provádění klinického hodnocení	X	X
-----------	---	--	---	---

**13)**

**Q:** *Je možné, aby zdravotnické zařízení odmítalo monitorům nahlížet do elektronického systému s odůvodněním, že systém je určen pouze pro interní potřeby zdravotnického zařízení? Monitor tedy neuvidí data v elektronickém systému.*

**A:** Ano, zdravotnické zařízení nemusí povolit nahlížení do počítačového záznamu, jestliže tento není zdrojovým datem a zdrojovými daty jsou tištěné, podepsané a datované listy. Je třeba na to myslet při sepisování smlouvy zadavatel / poskytovatel zdravotních služeb a ve smlouvě tuto možnost ošetřit.

Oddělení klinického hodnocení 6.3.2020