

Fórum etických komisí podzimní setkání

MUDr. Alice Němcová
OKH
SÚKL

Správná klinická praxe GCP ICH E6 R(2) z pohledu SÚKL

ICH E6 (R2) - dodatky

Zvýšení rozsahu, komplexnosti a nákladů KH

Vývoj techniky a rozsahu řízení rizik

Používání elektronické evidence a vykazování dat



Zavádění zlepšených a efektivnějších přístupů ke koncepci KH , jejich provádění, dozoru nad KH, evidenci a vykazování dat



Při zachování ochrany SH a spolehlivosti dat z KH

E2A Řízení/managment bezpečnostních dat; **E3** Zprávy z klinického hodnocení
E7 Geriatrická populace; **E8** obecná doporučení pro KH; **E9** statistické principy KH;
E11 pediatrická populace

ICH E6 R(2) Good Clinical Practice

- vydána 4. května 1996
- obsahuje 8 kapitol
 - 1) **Slovník pojmů - *doplnění***
 - 2) **Principy GCP (13 zlatých standardů) - *doplnění***
 - 3) **Schvalování, odpovědnost, procedurální náležitosti**
 - 4) **Zkoušející - *doplnění***
 - 5) **Zadavatel - *doplnění***
 - 6) **Protokol a dodatky k protokolu**
 - 7) **Příručka pro zkoušejícího (Investigator's Brochure)**
 - 8) **Dokumentace a uchování - *doplnění***

Direktiva 2001/20/EK
(pokyn International Conference on Harmonisation ICH E6 - Efficacy Guideline – GCP
vydaný Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) jako pokyn CPMP/ICH/135/95)

Nařízení 536/2014

18. 10. 2018

ICH E6 (R2) – z pohledu regulace KH SÚKL

Posuzování žádostí o povolení / ohlášení klinického hodnocení

- ✓ Využití obecných guidelines E2A, E3, E7, E8, E9 a E11
- ✓ Rozšíření ICH E6 R(2) – nemá dopad na iniciální posuzování KH

Průběh klinického hodnocení – OKH

- ✓ Dtto

Inspekce správné klinické praxe SÚKL

- ✓ Revize ICH E6 R(2) – zohledněna při přípravě a průběhu inspekcí správné klinické praxe

ICH E 6 (R2) – etická komise

Tato část doplněna nebyla, zůstává v původním znění

ICH E 6 (R2) – z pohledu regulace KH SÚKL

Ověřená kopie = kopie původního záznamu jakéhokoli typu použitého média – ověřena datovaným podpisem nebo vygenerováním prostřednictvím validovaného procesu obsahující stejné informace jako původní záznam.

Validace počítačových systémů = Proces stanovení a zdokumentování toho, že specifikované požadavky počítačového systému lze důsledně plnit od návržení až po vyřazení systému z provozu nebo přechodu na nový systém.

ICH E 6 (R2) – z pohledu regulace KH SÚKL

Z pohledu SÚKL a nálezů při inspekcích GCP:

Centra KH – elektronické systémy – pracovní verze dokumentů = nejde o zdrojová data

Vytištěný a podepsaný a datovaný dokument = zdrojová data

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

ICH E 6 (R2) – zkoušející - dodatky

Zkoušející odpovědný za

- ✓ **dohled nad všemi účastníky KH** v daném centru, na které přenesse úkoly či povinnosti

- ✓ **výběr členů i spolupracujících pracovišť**
 - musí mít odpovídající kvalifikaci
 - **zavede SP k zajištění povinností a provádění úkonů** souvisejících s KH a veškerých vytvořených dat

ICH E 6 (R2) – z pohledu regulace KH SÚKL

SÚKL – na co se zaměřují inspekce a nejčastější nedostatky:

- ✓ 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.)

ICH E 6 (R2) – zkoušející - dodatky

Zkoušející – vedení záznamů a hlášení

- ✓ vede odpovídající a přesné zdrojové dokumenty a záznamy z KH, které budou zahrnovat všechna relevantní pozorování o každém SH v místě hodnocení
- ✓ zdrojová data = vysvětlující, čitelná, pocházející ze stejného období, původní, přesná a úplná
- ✓ změny ve zdrojových datech = dohledatelné, nesmí skrývat původní záznam a v případě potřeby by měly být vysvětleny (např. prostřednictvím auditní stopy)

ICH E 6 (R2) – z pohledu regulace KH SÚKL

SÚKL – nejčastější nedostatky zdrojové dokumentace:

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.*)

ICH E 6 (R2) – z pohledu regulace KH SÚKL

Plán monitorování = strategie, metody, odpovědnosti a požadavky monitorování KH - měl by **popisovat**

- **strategii monitorování**, včetně jejího zdůvodnění
- **odpovědnosti všech zúčastněných stran**
- **různé metody monitorování a odůvodnění jejich použití**

- ✓ Plán - **důraz na monitorování kritických dat a procesů**
- ✓ **Zvláštní pozornost** - aspektům, které nepředstavují běžnou klinickou praxi a které vyžadují dodatečné vyškolení

Z pohledu SÚKL - plán monitorování – není součástí inspekčních kontrol v centru KH, jen se na něj dotazují. Kontrola při GCP inspekci zadavatele či CRO.

Monitoring KH- dodatek ICH E6 R(2)

- ✓ **Založen na rizicích při stanovení priorit**
- ✓ Různé druhy monitoringu
 - ✓ **V centru**
 - ✓ **Kombinovaný = v centru + centralizovaný**
 - ✓ **Centralizovaný**

Z pohledu SÚKL

- ✓ zajištění monitoringu ve smlouvě mezi zadavatelem a CRO

ICH E 6 (R2) – zadavatel - dodatky

- ✓ **Veškeré povinnosti a úkoly** související s KH, které jsou **převáděny na CRO** a které CRO přejímá, by měly být **popsány v písemné formě**.
- ✓ Zadavatel zajistí **dohled nad plněním povinností a úkonů** souvisejících s KH, které jsou prováděny jeho jménem, včetně povinností a úkonů souvisejících s KH, které pro zadavatelovu smluvní CRO subdodavately zajišťuje jiná strana.

Monitoring KH- dodatek ICH E6 R2

- ✓ Centralizovaný monitoring = vyhodnocování kumulovaných dat na dálku za podpory data manažéru a biostatistiků
- ✓ Lze využít pro:
 - a) Identifikaci chybějících či nekonzistentních dat
 - b) Variabilita dat jednoho místa či mezi centry
 - c) Vyhodnocování systematických a významných chyb ve sběru dat a jejich vykazování
 - d) Analýza charakteristiky centra
 - e) Výběr centra pro cílené monitorování

ICH E 6 (R2) – zadavatel - dodatky

Řízení jakosti

- ✓ Zaměřeno na **zásadní činnosti** pro zajištění **ochrany SH a spolehlivosti výsledků KH** (*efektivní protokoly, postupy pro sběr a zpracování dat a shromažďování informací zásadních pro KH*).
- ✓ **Zvolené metody** řízení jakosti - **úměrné rizikům** KH a významu shromažďovaných informací
- ✓ **Protokoly, záznamy SH** a další provozní **dokumenty** musí být **jednoznačné, výstižné a konzistentní**.

ICH E 6 (R2) – zadavatel - dodatky

Pro **elektronické zpracování dat z KH a/nebo vzdálených elektronických systémů** pro zpracování dat z KH –

- ✓ **Validace systémů** založena na posouzení **rizik**, která mohou ovlivnit ochranu SH nebo validitu dat z KH
- ✓ **SP** k těmto systémům by měly obsahovat:
 - **popisovat validaci systému**
 - **testování funkčností,**
 - **sběr dat a nakládání s daty,**
 - **údržbu systému,**
 - **bezpečnostní opatření pro systém,**
 - **kontrolu změn,**
 - **zálohování dat, obnovu, plánování pro stav nouze a vyřazení z provozu**

ICH E 6 (R2) – základní dokumenty - dodatky

Zadavatel a zkoušející/ZZ vedou evidenci umístění základních dokumentů, včetně zdrojových dokumentů.

System uchování - během hodnocení a pro archivaci (bez ohledu na typ použitého média) umožňovat **identifikaci dokumentů, historii verzí a vyhledání.**

Zlaté pravidlo GCP č. 10:

Všechny informace o KH by měly být zaznamenávány, zpracovávány a uchovávány tak, aby bylo umožněno jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování. Platí pro všechny použité média.

ICH E 6 (R2) – základní dokumenty - dodatky

- 👁️ **Zadavatel zajistí, aby zkoušející měl kontrolu nad daty z CRF hlášenými zadavateli a nepřetržitý přístup k nim. Zadavatel by neměl mít výlučnou kontrolu nad těmito daty.**
- 👁️ **V případě náhrady původního dokumentu (např. zdrojových dokumentů, CRF) se použije ověřená kopie.**
- 👁️ **Zkoušející/ZZ - mají kontrolu nad všemi základními dokumenty a záznamy vytvářenými zkoušejícím/ZZ před KH, v jeho průběhu a po jeho skončení.**

Očkování – klinická hodnocení s vaccínami z pohledu SÚKL

Očkování – KH s vakcínami – z pohledu SÚKL

Obecně:

- ✓ Cíle - průkaz účinnosti, bezpečnosti nebo vlivu souběžného podávání více vakcín
- ✓ Výběr populace / subjektů hodnocení:
 - Zejména **pediatrická populace** (Pozn. – v Protokolu kojenci s min. hmotností 2,5 kg a porod \geq 37.gestační týden)
 - Populace **nad 65 let** - pro stanovení výše dávky u starší populace je doporučena stratifikace např. po 10 letech)
 - Jedná-li se o zcela novou vakcínu – fáze I – populace 18 – 65 let

Očkování – KH s vakcínami – z pohledu SÚKL

Obecně:

- ✓ Výběr populace – nelze zařazovat:
 - Imunosuprimované pacienty
 - Pacienty na imunosupresivní léčbě
 - Pacienti s akutním infekčním onemocněním

- ✓ Příprava doporučení „Guideline on Clinical evaluation of vaccines“

Očkování – KH s vakcínami – z pohledu SÚKL

ČR – přístup k vakcinačním studiím:

- ✓ U dětské populace **nelze jako komparátor placebo**
- ✓ **Placebo lze zvolit u dospělé populace**
- ✓ Musí být respektován **očkovací kalendář** (povinné očkování)

Očkování – KH s vakcínami – z pohledu SÚKL

Vakcíny vs. jiná klinická hodnocení:

Živé vakcíny nelze podávat: :

- ✓ 3 týdny před zahájením KH a v průběhu KH s biologickou léčbou
- ✓ Po ukončení KH - u většiny imunosupresivních biologických LP je třeba odstup 3 měsíce (výjimka např. rituximab 12 měsíců)
- ✓ V průběhu léčby – vysokými dávkami kortikosteroidů, metotrexátu, azathioprinu...

Aktuality v oblasti klinických hodnocení léčiv

Přístup SÚKL k ochraně osobních údajů

✓ **GDPR vs KH**

- ✓ 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>

- ✓ Žádost etickým komisím
- ✓ Aktualizace pokynu KLH-22

GDPR – Obecné nařízení o ochraně osobních údajů

Upozornění pro zadavatele klinických hodnocení, že SÚKL nebude posuzovat ani schvalovat dokumenty týkající se zpracování a zajištění ochrany osobních údajů.

V souvislosti s Obecným nařízením o ochraně osobních údajů (angl. General Data Protection Regulation neboli GDPR (dále jen „GDPR“) žádáme zadavatele, kteří předkládají žádost o povolení/ohlášení klinického hodnocení, aby na SÚKL nepředkládali dokumenty týkající se zpracování a zajištění ochrany osobních údajů. Zároveň žádáme, aby byly dané dokumenty týkající se zpracování a zajištění ochrany osobních údajů samostatnými dokumenty předávanými subjektům hodnocení a předkládanými etické komisi (u multicentrických klinických hodnocení pouze etické komisi pro multicentrická klinická hodnocení, v případě monocentrických klinických hodnocení příslušné etické komisi, která dané klinické hodnocení schvaluje).

Etické komisi by měl zadavatel předložit samostatné dokumenty týkající se zpracování a zajištění ochrany osobních údajů v souladu s nařízením GDPR spolu s prohlášením, že při předávání dat bude zajištěna ochrana osobních údajů požadovaná nařízením GDPR. Je odpovědností zadavatele (správce osobních údajů), aby dokumenty týkající se zpracování a zajištění ochrany osobních údajů, včetně případných souhlasů a informací předávaných subjektům hodnocení, splňovaly požadavky GDPR a příslušné právní úpravy zpracování osobních údajů v České republice. Etická komise se nebude k těmto dokumentům vyjadřovat., nebude do textu zasahovat. Soulad s GDPR a platnou právní úpravou v České republice je tedy povinností a odpovědností zadavatele.

Vyjádření ÚOOÚ ze dne 31. května 2018:

Nelze směřovat souhlas k provedení klinické studie na pacientech nebo zdravých dobrovolnících a souhlas ke zpracování osobních údajů, neboť se jedná o dva rozdílné souhlasy. Subjekt hodnocení má právo na informace od správce údajů dle článku 13 až 15 oddílu 2 Obecného nařízení o ochraně osobních údajů (GDPR), i pokud je zpracování založeno na zákonném důvodu.

K otázce případných kompetencí regulační autority, případně etické komise, v oblasti ochrany osobních údajů, ÚOOÚ uvedl: „Zpracování osobních údajů při klinickém hodnocení musí být v souladu s platnou legislativou České republiky i s GDPR. **Odpovědnost za správné zpracování osobních údajů a dodržení platné legislativy leží na správcích a zpracovatelích osobních údajů využitých při klinickém hodnocení.**“

Inspektoři GCP budou dle doporučení pracovní skupiny kontrolovat, zda byla subjektu hodnocení předána informace o právním základu zpracování osobních údajů; zákonnost zpracování může vycházet pravděpodobně zejména z čl. 6 odst. 1 písm. c), e) nebo f) GDPR, pokud jde o obecné zpracování osobních údajů, ve spojení s z čl. 9 odst. 2 písm. i) nebo j) GDPR, pokud jde o právní titul zpracování zvláštních kategorií osobních údajů. Výběr právního titulu zpracování je na odpovědnosti správce osobních údajů, musí však být jednoznačně určený.

Z výše uvedeného vyplývá, že osobní údaje v klinických hodnoceních lze zpracovávat zejména na základě výše uvedených právních titulů, nikoliv výlučně z titulu souhlasu subjektu údajů.

Forma dokumentů týkajících se zpracování a zajištění ochrany osobních údajů je na rozhodnutí zadavatele, přípustná je forma souhlasu i forma informace subjektu hodnocení.

Pro více informací uvádíme odkaz na revidovaný text Pracovní skupiny zřízené podle článku 29 „Pokyny pro souhlas podle nařízení 216/679, ze dne 10. dubna 2018:

http://ec.europa.eu/newsroom/article29/item-detail.cfm?item_id=623051

Vzhledem ke skutečnosti, že jediný kompetentní orgán, který může kontrolovat zajištění ochrany osobních údajů je ÚOOÚ a odpovědnost je na zadavatelích (správcích osobních údajů), tato kontrola nepřísluší ani SÚKL, ani etické komisi, nebude etická komise dokument posuzovat, ani se k němu vyjadřovat. Na případnou žádost zadavatele u běžících klinických hodnocení pouze potvrdí „obdržení dokumentu“. Při předložení nové žádosti o schválení klinického hodnocení bude etická komise uvádět dokument v seznamu předložených dokumentů s poznámkou neposuzován.

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

VHP plus

VHP = Voluntary Harmonisation Procedure – dobrovolný harmonizační proces společného posuzování KH dotčenými členskými státy = regulačními autoritami

Dokumentace: Protokol, Investigator´s Brochure, FD

VHP-plus = zapojení etických komisí – v ČR zapojeny MEK

- ✓ společné posouzení Protokolu a Investigator´s Brochure
- ✓ SP – proškolení zástupců MEK
- ✓ AR (hodnotící zpráva) pro etickou komisi
- ✓ Koordinace SÚKL

V ČR – zahájeno v únoru 2018

VHP plus

Zadavatel - cover letter - uvede VHP-plus + navrhne etickou komisi

VHP-plus - pouze iniciální podání žádosti (*dodržení časů daných HVP procedurou*)

- netýká se dodatků

Vytíženost etických komisí:

<http://www.sukl.cz/leciva/dulezita-informace-pro-zadatele-o-klinicke-hodnoceni-vhp-1>

Pro transparentnost a přehlednost stávající situace budeme pravidelně (nejméně 1x týdně) aktualizovat tabulku vytíženosti etické komise pro multicentrická klinická hodnocení v rámci VHP procedur. **Stav ke dni 15.10.2018.**

Vytížení etických komisí pro multicentrická klinická hodnocení (MEK):

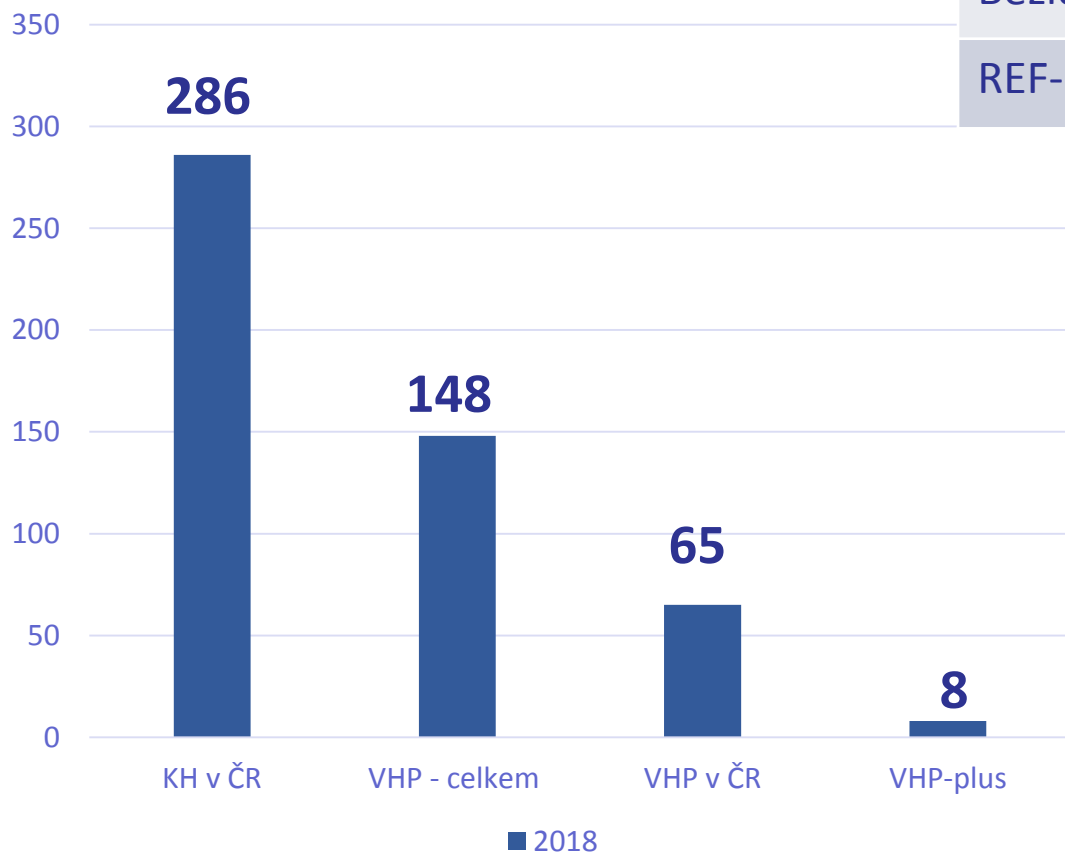
MEK FN Motol Praha 5	X	
MEK Všeobecné fakultní nemocnice, Praha 2		
MEK IKEM a TN, Praha 4	X	X
MEK FN Královské Vinohrady, Praha 10		
MEK FN Hradec Králové	X	
MEK FN, Jihlavská, Brno - Bohunice		
MEK FN, u sv. Anny, Brno		
MEK FN Olomouc	X	
MEK FN Ostrava - Poruba	X	
MEK Krajská nemocnice Liberec		
MEK Vítkovická nemocnice Ostrava		

Vysvětlivky

plná kapacita	X
volná kapacita	

statistika VHP 2018

2018



Celkový počet žádostí	10
Vyřízené procedury	2
Běžící procedury	6
REF-NCA ČR	3

Účast MEK ve VHP-plus	
TN+IKEM	3
FNKV	1
FN Motol	1
FN Olomouc	1
FN HK	1
FN Ostrava	1

Brexit

BREXIT - upozornění pro zadavatele klinických hodnocení léčiv.

- ☉ Upozorňujeme a připomínáme zadavatelům skutečnost, že oznámením Spojeného Království (dále jen „UK“) ze dne 29.3.2017 o záměru vystoupit z EU, se stane UK od 30.3.2019 „třetí zemí“ z pohledu platné legislativy Evropské Unie (dále jen „EU“) a je třeba mít na mysli právní důsledky a dopady, které v oblasti klinických hodnocení léčivých přípravků budou následovat. I pro oblast klinických hodnocení budou platit podmínky, jaké do té doby dojedná UK s EU.
- ☉ **Dopad vystoupení UK z EU v oblasti klinických hodnocení:**
- ☉ **Hodnocené léčivé přípravky**
 - Upozorňujeme, že místo zodpovědné za finální propouštění šarží hodnocených léčivých přípravků musí být na území EU. S ohledem na odchod UK z EU lze předpokládat, že po termínu 30.3.2019 nebude možné finálně propouštět žádnou šarží hodnoceného léčivého přípravku do EU kvalifikovanou osobou z místa v UK. Upozorňujeme, že nejpozději do března 2019 je nutné informovat SÚKL o způsobu, jakým bude s ohledem na podmínky Brexitu zajištěna kontinuita dodávek hodnoceného léčivého přípravku pacientům po uvedeném datu. Změnu místa zodpovědného za finální propouštění je nutné doplnit formou podstatného dodatku ke klinickému hodnocení a je třeba zohlednit lhůtu 30 dnů, jež má SÚKL na posouzení k dispozici.
- ☉ **Zadavatel / legal representative**
 - Pokud bude zadavatel klinického hodnocení z UK, bude muset ustanovit a zplnomocnit zástupce respekt. „legal representative“, který bude splňovat podmínku, že bude usazen na území EU.
 - Pokud má zadavatel ze 3. země legal representative z UK, bude muset změnit a zplnomocnit nového legal representative, který splní podmínku, že bude usazen na území EU.
 - Nového Legal representative nebo změnu legal representative je nutné předložit formou podstatného dodatku ke klinickému hodnocení a je třeba zohlednit lhůtu 30 dnů, jež má SÚKL na posouzení k dispozici.
- ☉ Více viz informace Evropské komise:
https://ec.europa.eu/info/files/clinical-trials_en