



# Možnosti zapojení center do přípravy akademických studií

Martina Lojová

Úsek akademických studií, Oddělení klinických studií, Masarykův onkologický ústav

# Akademické studie - typy

## 1. INTERVENČNÍ

Intervence = jakýkoliv rozdíl oproti běžné praxi:

- KH LP
- Klinická zkouška zdravotnického prostředku
- Ověřování nezavedené/modifikované metody
- zásah do použití LP (způsob podávání, úprava dávky)
- zásah do vyšetřovacích postupů (nové vyšetřovací postupy, vyšetření/vizity nad rámec běžné praxe)
- randomizace
- vyplnění dotazníku NENÍ intervence

## 2. NEINTERVENČNÍ

Sběr dat, retrospektivní i prospektivní

## 3. NÍZKOINTERVENČNÍ

Definovány novým zařízením

# Akademické studie – proč vůbec?

Investigators-initiated

Zadavatel: nemocnice, vědecko-výzkumná instituce, univerzita...

**Nezávislost** výzkumu, zpracována témata nezajímavá pro komerční zadavatele

**Evidence-based medicine**

- ⇒ zlepšení lékařské péče
- ⇒ zavedení nových postupů
- ⇒ nové údaje o bezpečnosti u definovaných subpopulací pacientů
- ⇒ nové údaje o účinnosti dávkovacích režimů, kombinace, sekvence
- ⇒ rozšíření indikací – histology agnostic přístupy

# Akademické vs. Komerční studie

Stejná pravidla a požadavky jako u komerčních:

- GCP (SOP, QA/QC)
- Regulatorní aspekty
- Monitoring
- Data-management / statistika
- Farmakovigilance
- Zabezpečení HLP
- Pojištění

**NAVÍC:**

- Ekonomicky náročné – omezené zdroje
- Kompletní projektový management: příprava dokumentace  
nastavení QA/QC  
výběr center a komunikace s nimi  
podání na RA  
smluvní agenda

# Design KH / rozvaha

- Investigator initiated intent** ⇒ meeting / primární feasibility: počty pacientů v dané dg. za určité období zpětně uvažovaná vyšetření (NGS, panely genů...)  
externí laboratoře/vyšetření  
spolupráce s centry
- ⇒ investigátor + zástupce Odd. klinických studií + **statistik**
- Typ / kategorie projektu** ⇒ míra regulace ~ SÚKL, MZ ČR, EK...  
⇒ KH LP, klinická zkouška zdravotnického prostředku, nezavedená vs. zavedená metoda, grantový projekt s účastí lidských subjektů (ne KH LP), „in house“ projekt...
- Rozsah projektu** ⇒ monocentrické / multicentrické / s centrem v zahraničí
- Tým** ⇒ zastupitelnost, odbornosti: PI, coPI, radiolog, patolog, laboratoře, farmaceut, **koordinátor**, stacionář...
- Definice primárního cíle** **STATISTIK**
- Příprava dokumentace** ⇒ draft protokolu + ostatní dokumentace: participace jednotlivých odborností v týmu a zkušeného koordinátora (**měsíc až rok!**)

# Studijní dokumentace - PROTOKOL

**Zainteresované osoby/instituce:**

- zadavatel
- medical advisor
- osoba zodpovědná za KH a oprávněná k podpisu protokolu jménem zadavatele (↔ plná moc)
- vedoucí týmu autorů protokolu
- vedoucí výzkumné skupiny

**Historie dokumentu:** verze, datum, popis změn

<b>Protocol_v.4.0</b>	07.02.2022	<i>Adapted study design - redefinition of primary and secondary end-points, recalculation of study population, study duration modified, BRAF wt status as an inclusion criterium added, time tolerance of visits added, study schedule regarding application of chemotherapy modified. <u>For details see the appendix 1 of Protocol_v.4.0.</u></i>
-----------------------	------------	---

History of the document

Version	Date	changes
Protocol_v1.0	1.5.2018	-
Protocol_v2.0	06.11.2018	<p><b>3.1 Inclusion criteria:</b>  <b>Added:</b> Subject (men and women) of childbearing potential must agree to use adequate contraception beginning at the signing of the ICF and to continue for at least 6 months following last dose of Avastin/at least 2 months following last dose of Erlotinib/Vectibix.                      (As an effective method of contraception is considered abstinence and highly effective methods of birth control (i.e. IUD, oral contraceptives)).</p> <p><b>3.2 Exclusion criteria:</b>  <b>Added:</b> 6. The subject has any of the following serum chemistry abnormalities: ALT, AST <math>\geq 2.5 \times</math> UIM (<math>\geq 5 \times</math> UIN for subjects with liver metastases)</p> <p><b>3.2 Exclusion criteria:</b>  <b>Added:</b> 13. Patient meets any of the targeted therapy contraindications as defined in SPC: ...</p> <p><b>4.2 Study procedures:</b>  <b>Added:</b> Validation of the mini-31, 5p kit</p> <p><b>4.2 Study procedures:</b>  <b>Added:</b> PATIENT COUNSELING INFORMATION</p> <p><b>5.2 Concomitant therapy:</b>  <b>Added:</b></p> <p><b>7.4 Pregnancy:</b>  <b>Added:</b> As an effective method of contraception is considered abstinence and highly effective methods of birth control (i.e. IUD, oral contraceptives, vasectomy of the male partner). Subject (men and women) of childbearing potential must agree to use adequate contraception beginning at the signing of the ICF and to continue for at least 6 months following last dose of Avastin/at least 2 months following last dose of Erlotinib/Vectibix.</p>
Protocol_v3.0	08.08.2019	3.1 Inclusion criteria:

**Účel a cíle:**

- primární, sekundární
- hodnocení účinnosti/bezpečnosti a parametry účinnosti/bezpečnosti

# Studijní dokumentace - PROTOKOL

## Populace:

I/E – důkladně definovat, „nezavírat sobě (sponzor) ani pacientovi vrátka“

*odlišovat kritéria: pro ukončení podávání HLP*

*pro ukončení sledování SH v KH*

*pro ukončení účasti v KH*

*pro ukončení/přerušeni celého KH*

definovat předpokládaný screening failure, intended-to-treat populaci a drop-out

**Design:** typ KH, fáze, počet ramen, cíle (typ), design, zaslepení, trvání (nábor+FU), počet SH

flow chart: definice jednotlivých vizit (**časová tolerance!**)

odchyly a doplnění definovat \*

odkaz na popis procedur číslu + detailní popis procedur

definovat periody (screening, treatment, EoT, FU, EoS)

složitější protokol: slovní popis flow-chartu v čase

pozor na nadbytečně sbíraná data – **nevedou k cíli = NESBÍRÁM**

# Studijní dokumentace - PROTOKOL

**Léčba:** administrace – režim, cesta podání, dávka + redukce/modifikace (dle SPC, dle institucionálních zvyklostí...)  
konkomitantní terapie – „nezavírat vrátka“ (výjimka pro podpůrnou terapii, paliativní RT, chirurgii, hormonoterapii ... )  
zakázaná terapie

**Hodnocení účinnosti:** end-points heslovitě + definice pojmů

**Hodnocení bezpečnosti:** definice pojmů + výjimky (příklady):

**Abnormal laboratory values that existed during screening** (and were not a reason for not including the patient in the trial) **will not be considered as an AE** unless there is a clinically relevant increase in their intensity.

**Hematologic toxicities** with grade 1-4, which are **associated with the use of standard chemotherapy, will not be considered as an ADR.** Cardiotoxicity, neurotoxicity, skin toxicity and other organ **toxicity expected under standard FOLFOX treatment regimen will not be considered as an ADR.**

**Hospitalizations related to standard therapy** or caused by worsening of health **connected to progression of the primary disease will not be considered as SAE.**

**Hospitalizations** (or extension of hospitalization) **due to treatment of side effects associated with standard cancer therapies, will not be considered as SAE.**

**Death due to the progression of the primary disease will not be** (taking into account the poor prognosis of the patients) **considered as SAE.**

PhV kontakty s **back-up-em**, hlídat **průběh hlášeného AE/SAE**

důkladně pojednat kap. o **těhotenství a antikoncepci** (partner, x měs. po posledním podání HLP, dvoubariérová antikoncepce, testování WOCBP měsíčně)



# Studijní dokumentace - PROTOKOL

- Statistika:** úzká spolupráce se statistikem již v přípravné fázi  
**statistik = osoba No. 1**  
co počítá, jak počítá, na čem počítá: použité statistické testy, metodika, hladina významnosti, pilotní soubor pro stanovení velikosti populace, definice jednotlivých populací (full analysis set, per protocol set...), SAP: deviance, reporting
- Etické aspekty, IS:** podle jaké legislativy, proces získávání a ukládání IS
- Dokumentace:** nakládání, přístup/nahlížení/confidentiality, zdrojová dokumentace (elektronická/tištěná), CRF
- QA/QC:** Trial Management Group: adherence k protokolu, odchylky, bezpečnost SH, integrita dat, dodatky/změny
- Dodatky protokolu**  
**Financování (obecně) a pojištění KH** (při vkládání do Part II již celá smlouva vč. VPP)  
**Publikační činnost:** definovat publikační pravidla – kdo je vlastníkem dat, confidentiality, pořadí autorů

# Studijní dokumentace - CRF

- Podklady připravovat **v momentě prefinální verze protokolu**, i podklady verzovat (interně)
- Spolupráce **data manažera, PM, SC**
- Pozor na institucionální range u laboratorních vyšetření – nelze nastavit u multicentrických KH
- Laboratorní parametry předchystat v pořadí dle NIS
- U akademických zatím postačuje **draft CRF**
- Minimalizovat **free text**
- Nadefinovat **automatické queries** dle end-points
- Testové prostředí před finální validací
- Různé úrovně přístupů
- Zaškolení, certifikáty
- Exporty
- Niky tvořit ID pacienta začínající iniciály!**

		Version; Signed: Y/N; Date
3	Informed consent	Version; Signed: Y/N; Date
	Anamnesis/Medical History	arterial hypertension: Y/N; diabetes mellitus: Y/N/if yes, then specify type I/type II; hyperlipidemia: Y/N; ischemic heart disease: Y/N/heart attack: Y/N; stroke: Y/N; COPD: Y/N; hematopoietic disorders: Y/N/specify (free text); smoking: active/ex-smoker/non-smoker; allergy: Y/N/specify (free text); diagnosed psychiatric disorders: Y/N/specify (free text); neurological deficit: Y/N/specify (free text); other relevant comorbidities: Y/N/specify (free text); DOPLNIT: coagulation disorders/thromboembolism: Y/N/if yes, then specify (free text) Cole bude nafarmulováno trochu jinak, celkem 5 otázek/formulací. Does the subject have any medical history or baseline conditions? (e.g. arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, ischemic heart disease, heart attack, stroke, COPD, hematopoietic disorders, psychiatric disorders, other relevant comorbidities): Y/N/if yes, then specify (free text) + at je tam i pole s možností výběru "ongoing"/"resolved"; smoking: active/ex-smoker/non-smoker; allergy? Y/N/if yes, then specify (free text); neurological deficit: Y/N/if yes, then specify (free text) - tato je důležitá pro formulaci v následných výtazích pro stanovení případného shazení, tedy tento údaj je baseline!; coagulation disorders, thromboembolism: Y/N/if yes, then specify (free text)
4		
5	Surgery	Date; Extent: GTR (gross total resection)/STR (subtotal resection)/partial resection; DOPLNIT, zda se jedná o reoperaci: Y/N
6	Post-operative MRI (up to 72 hours post surgery)	Date; DOPLNIT automatické doplnění, zda splňuje podmínku provedení MRI do 72 h od operace - "fits the 72h interval after surgery?": Y/N
7	Pregnancy/sexum test	single choice
	Physical and laboratory examination	vital signs examination: date; height (cm) možná tedy nastavit upper limit třeba 225cm; weight (kg); blood pressure: systolic (mmHg); diastolic (mmHg); other: pulse (beats per minute); respiratory rate (breaths per minute); temperature (°C); Body Surface Area (BSA) (m <sup>2</sup> )
8		laboratory examination: date; hematology; biochemistry; urine biochemical tests - analogous to previous studies + parameters regarding inclusion criteria: total count of neutrophils: number per mm <sup>3</sup> (limit is 21500/mm <sup>3</sup> ); total count of platelets: number per mm <sup>3</sup> (limit is 210000/mm <sup>3</sup> ); hemoglobin: g/dL (limit is 2-9.0 g/dL); serum creatinin: number (limit is 1.5x ULN); total bilirubin: number (limit is 1.5x ULN, unless documented Gilbert's syndrome, for which bilirubin ≤ 3x ULN is permitted); AST/ALT: number (limit is ≤3x ULN)
9		
10	ECOG Performance status	single choice
	Planning MRI	date, single choice
		O-5 (with description) from previous CRFs - tzn. prosím nastavit tam ne jen stupnici 1 až 5, ale s popisem jednotlivých kategorií, necht' vyskakuje upozornění, že při PS 3-5 pacient není eligible
11		Date; REP: Y/N/if Y, specify the type of REP (multiple choice): increase of postsurgery residual disease /occurrence of new enhancing lesion/unambiguous progression of enhancing lesion, and localization of REP: progression of postsurgery residuum/new enhancing satellite/new enhancement in the wall of resection cavity /progression of tumor which was not operated in patients with multicentric tumors; MRI determined volume (cm <sup>3</sup> or ml), in the case of increase of postsurgery residual disease (T1 weighted post contrast MRI) for ≥ 25% in any dimension: Y/N; in the case of progression of tumor which was not operated inpatients with multicentric tumors≥ 25%: Y/N; DOPLNIT "multifocal REP (MRI)": Y/N/if yes, then specify (free text) AND, DOPLNIT, nutně pro následné hodnocení RANO kritérií
12	Arms	BUDE POUZE RAMENO A – PACIENT S PROKÁZANOU REP
	<sup>11</sup> C MET-PET/CT	multiple
		IMP administration: Date: Y/N/if no, then specify reason (AE/other free text); Localization of HLP application: left cubital vein/right cubital vein/right dorsal side of the hand/left dorsal side of the hand/central venous catheter/other (free text)
14	irrelevant only in Arm A	applied activity (MBq)
		dynamic scanning: SUV <sub>max</sub> (5-408 min, 4-5 min); SUV <sub>max</sub> (number, no unit); SUV <sub>background</sub> (5-408 min, 4-5 min); SUV <sub>max</sub> (number, no unit) - opravit, tedy: SUV <sub>max</sub> (5 min), SUV <sub>max</sub> (10 min), SUV <sub>max</sub> (15 min), SUV <sub>max</sub> (20 min), SUV <sub>max</sub> (25 min), SUV <sub>max</sub> (30 min), SUV <sub>max</sub> (35 min), SUV <sub>max</sub> (40 min), SUV <sub>max</sub> (45 min); SUV <sub>max</sub> MAX; SUV <sub>background</sub> (5 min), SUV <sub>background</sub> (10 min), SUV <sub>background</sub> (15 min), SUV <sub>background</sub> (20 min), SUV <sub>background</sub> (25 min), SUV <sub>background</sub> (30 min), SUV <sub>background</sub> (35 min), SUV <sub>background</sub> (40 min), SUV <sub>background</sub> (45 min); SUV <sub>background</sub> MAX
15		tumor-to-background (T/B) ratio (number, no unit; note: >1.3 is considered positive, automatic calculation)
16		PET determined volume (cm <sup>3</sup> or ml)
17		
18		new deposit determined DOPLNIT terminologi, že se jedná o "REP (PET)": Y/N/if yes, then specify type: increase of postsurgery residual disease /occurrence of new enhancing lesion/unambiguous progression of enhancing lesion, and localization of REP: progression of postsurgery residuum/new enhancing satellite/new enhancement in the wall of resection cavity /progression of tumor which was not operated in patients with multicentric tumors;
19		modification of radiotherapy planning based on <sup>11</sup> C MET-PET/CT: Y/N/if yes, then specify the reason: volume escalation/new lesion
20	Quality-of-life questionnaire	Date; performed: Y/N; please add EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BN20 Czech forms

# Studijní dokumentace - IS

- Podstata a účel KH
- Trvání KH od/do, **trvání pro pacienta** definovat jednotlivá období pro pacienta
- **Léčba** a související **vyšetření**: jaká, kdy, kolikrát nad rámec běžné praxe, **schéma/tabulka**
- **Rizika** spojená s účastí / **přínosy** účasti ve studii
- **Antikoncepce a těhotenství**
- Léčba a podmínky **odškodnění**
- **Výdaje a odměny** související s účastí v KH (šablona, Part II, forma kompenzace, ušlý zisk NELZE)
- **Dobrovolná účast** a předčasné ukončení účasti v KH, **závaznost termínů vizit**
- **Kontakty**: lékař (**24hod kontakt, ne na vrátnici**), studijní sestra, EK SÚKLu
- **Ochrana osobních údajů** samostatná kapitola, **konzultovat s Pro**  
popsat role správce a zpracovatele osobních údajů
- **Podpisy**: ALCOA+ pravidla
- **Budoucí výzkum** samostatný form, příp. možnost volby v rámci hlavního

# Podání Part I: klinika / preklinika / farma dokumentace

- **Průvodní dopis** nutno uvést všechny relevantní informace vč. toho, co je reference-safety-information (zda IB nebo SmPC)  
**nemusí být v ČJ**  
kompletní seznam předkládané dokumentace (verze, datace; NELZE scan bez možnosti vyhledávání)  
AKH: možnost **výjimky** v hlášení úmrtí SH, možnost zadávání SUSARs do Eudra Vigilance Clinical Trial Modul SÚKLeM, zproštění úhrady nákladů spojených s posouzením žádosti
- **Protokol** s aktuálními dodatky, pozor na verzování, lze uvést 2 verze (confidential / ke zveřejnění)
- **Synopse** **v ČJ, musí být uvedena všechna I/E**
- Investigators Brochure nebo SmpC, štítky v ČJ (jazycích členských států)
- Doplnující dokumentace (data monitoring committee, scientific advice...)
- Platba akademické zdarma, ale musí být v Průvodním dopise
- **Max. velikost: 10 Mb (IMPD!)** – lze dokument rozdělit, ale uvést v průvodním dopise / nelze nahrávat .zip

# Podání Part II

IS / GDPR / kompenzace / náborové materiály / zkoušející / centrum / pojištění / financování

IS

KLH22 (1.6.2022)

**ČJ**, resp. v jazyce všech členských států, pro cizince certifikované překlady

věk: 11-14, 15-17, dospělí – **POZOR na přechod do vyšší věkové kategorie**

pokud v elektronické verzi, pak poslat PrintScreeny s komentářem

neuvádět kontakt na EK apriori, příp. EK SÚKL (pouze práva SH v KH)

Materiály pro SH

kartičky, deníky, dotazníky vyplňované SH, návody k použití – **ČJ**

Náborové materiály

šablona „Nábor SH a získávání IS“ – není povinnost použít, ale jiný dokument musí mít všechny náležitosti

reklamy, letáčky...

pokud v Netištěné podobě, pak PrinScreeny s komentářem

Zkoušející

šablona „CV zkoušejícího“ a „Prohlášení o střetu zájmů zkoušejícího“

**CV v ČJ nebo EN, aktuální, datované, podepsané**, uvést termín GCP ne starší max. 4 M + při nové legislativě

CV týmu NE

přílohou **výpis KH** dle EudraCT No., kde byl PI v roli PI/SI – **běžící** (pokud jen 3, tak i ukončené v posl. 2 letech)

Centrum

šablona „Vhodnost studijního centra“ – **podepisuje vedoucí odd./kliniky**

# Máme schváleno – co dál... ?

- **Příprava manuálů:** kdy, co, jak, komu, kam  
zmapovat cestu HLP, vzorků: avízo (odběr, transport, zpracování, výsledek...)
- **Monitoring plán:** kdo, jak často, co, za kolik (smlouva/objednávka/bezúplatně)
- Komunikace s lékárnou, centrem klinických studií, laboratoří, koordinátorem v centru
- Podpora při finalizaci **smlouvy** s centrem/centry – dotazníky lékáren...
- Vytvoření **Trial Master File, Investigator Site File, Pharmacy Site File**
- Příprava **iniciační prezentace** pro centrum, pozvánky s předběžným programem, reminder
- Účast na **iniciaci** - all-in-one, dle odborností, logy

# Nástroje komunikace v průběhu KH

• **Monitoring** onsite/remote – konzultovat výstupy z MOV (s daným centrem/napříč)

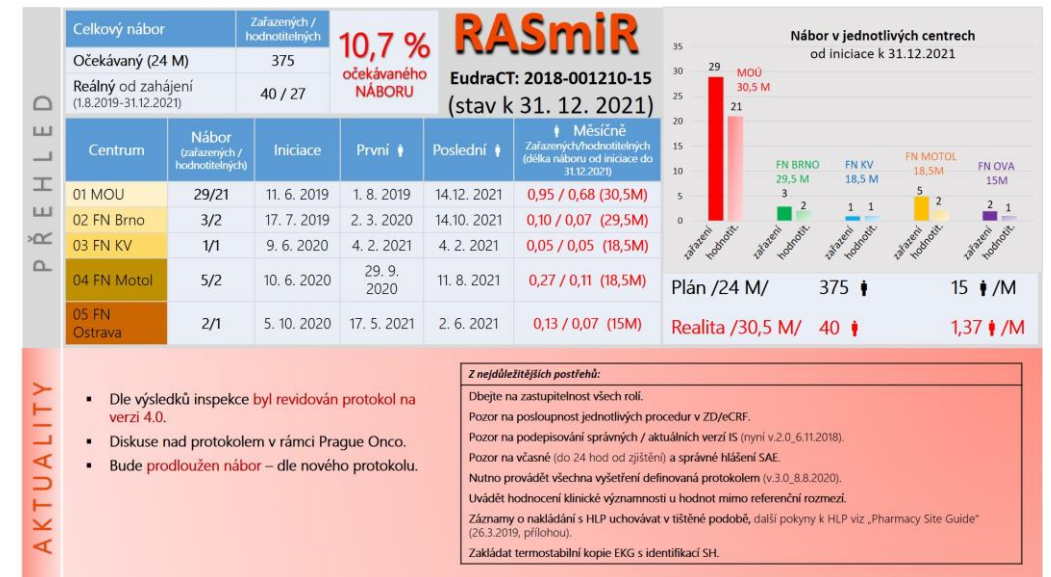
• **Global SC**

• **Newsletter** kvartálně, rozesílá global SC + PM

**stav náboru:** plán vs. realita (jednotlivá centra)

**PM aktuality:** verze protokolu, IS, plán podání nové verze

**hot issues**





# Děkuji za pozornost

Martina LOJOVÁ

[Martina.lojova@mou.cz](mailto:Martina.lojova@mou.cz)

Úsek akademických studií  
Oddělení klinických studií  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7, 656 53