

Požadavky na provádění first-in human studií dle nové legislativy

Panelová diskuse III



Panelisté

Michaela Hanáková – MOÚ

Martina Lojová - MOÚ

Iva Knápková – FN Brno

Martina Robenková – FN Ostrava

Karin Cvikliková - *Country Clinical Quality Management Lead, MSD*

Beata Čečetková - *TWMA Clinical Research Director & SLOVACRIN Associate*

Právní rámec

§ 54 odst. 3 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů

§ 54

Zkoušející a místo klinického hodnocení

(1) Zkoušejícím a hlavním zkoušejícím může být pouze lékař splňující podmínky stanovené jiným právním předpisem²⁹⁾ pro výkon tohoto zdravotnického povolání, který má nezbytné vědecké znalosti a zkušenosti s péčí o pacienty s onemocněním nebo stavu, na jejichž léčbu se zaměřuje dané klinické hodnocení, a má znalosti správné klinické praxe.

(2) Klinické hodnocení lze provádět pouze u poskytovatele zdravotních služeb ve zdravotnickém zařízení.

(3) Poskytovatel zdravotních služeb, u něhož je prováděno klinické hodnocení, v němž dochází k prvnímu podání hodnoceného léčivého přípravku člověku, a poskytovatel zdravotních služeb, u něhož je prováděno klinické hodnocení bez léčebného nebo preventivního efektu pro subjekty hodnocení, a to zejména bioekvivalenční a farmakokinetická klinická hodnocení, musí být držitelem certifikátu správné klinické praxe vydaného Ústavem.

(4) Pro poskytovatele zdravotních služeb neuvedené v odstavci 3, u nichž jsou prováděna klinická hodnocení, není získání certifikátu správné klinické praxe povinné; mohou však o jeho vydání požádat.

Jaký je váš názor?

Co vás napadne, když se řekne studie first-in human? Jak ji poznáme?

Jaký má požadavek na certifikaci center pro first-in human studie smysl?

V čem se tyto studie z praktického pohledu centra liší od ostatních studií?

Co je podstatné?

Pokyn SÚKL SKP-1

- Stanoví bližší podmínky
- Přílohou je formulář žádosti
- Týká se pouze first-in human KH (ne všech fází I),
- Týká se pouze KH, schválených dle Nařízení 536/2014 (od 1.2.2023 všech nových)
- Certifikát SKP pro FIH studie zadavatel přikládá již k žádosti na SÚKL v rámci Part II
- Časová náročnost = nutno plánovat s předstihem

The screenshot shows the SÚKL website interface. At the top, the SÚKL logo is displayed with the text 'Státní ústav pro kontrolu léčiv'. To the right, a contact number '+420 272 185 111' is provided with the link 'Kontakty na útvary SÚKL'. Below the header is a navigation menu with categories: 'Léčiva', 'Zdravotnické prostředky', 'Lékárny', 'Zdravotnická zařízení', 'Farmaceutický průmysl', 'Distribuce', and 'SÚKL'. The main content area is titled 'SKP-1 verze 2' and includes the following information:

- Úvod / Léčiva / Klinické hodnocení léčiv / Podklady k oblasti klinických hodnocení / Pokyny a formuláře / SKP-1 verze 2
- SKP-1 verze 2**
- Vydávání certifikátů správné klinické praxe
- [SKP-1 verze2 Vydávání certifikátů správné klinické praxe.pdf, file type pdf, \(168,63 kB\)](#)
- Tento pokyn nahrazuje pokyn SKP-1 verze 1 s platností od 31.01.2022.**
- Pokyn je vydáván v souvislosti s ustanovením § 54 odst. 3 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“).
- Pokyn má doporučující charakter.
- Formuláře:**
- [SKP-1 verze2 Příloha 1.docx, file type docx, \(44,79 kB\)](#)

Cesta k certifikátu

1. Podání žádosti, úhrada správního poplatku
2. Akceptace žádosti, domluva termínu inspekce
3. Příprava centra, dodání dokumentů na SÚKL
4. Inspekce na místě (3 dny)
5. Předběžná inspekční zpráva – CAPA report
6. Závěrečná inspekční zpráva
7. Vydání certifikátu SKP s platností 3 roky

únor 2022

červen 2022

říjen 2022

6-9 měsíců

Žádost

- Uvádí se pracoviště, pro které má být certifikát vydán (např. klinika)
- Přílohy: zřizovací listina, seznam KH, doklad o úhradě správního poplatku
- Poplatek 50.850 Kč (položka I-043) dle Vyhlášky 427/2008 Sb. a podle pokynu SÚKL UST-29

I-043	Žádost o vydání certifikátu o osvědčení splnění podmínek správné klinické praxe podle § 13 odst. 2 písm. a) bodu 3 zákona o léčivech	prověření klinického pracoviště, zadavatele a laboratoří za účelem posouzení dodržování podmínek správné klinické praxe	50850 Kč
-------	--	---	----------

ŽÁDOST O VYDÁNÍ CERTIFIKÁTU SPRÁVNÉ KLINICKÉ PRAXE

Název žadatele (obchodní firma u právnické osoby, jméno a příjmení u fyzické osoby)	Masarykův onkologický ústav
Adresa žadatele (adresa sídla, žádá-li právnická osoba, nebo adresa místa trvalého pobytu, žádá-li fyzická osoba)	Žlutý kopec 7 Brno, 656 53
Identifikační číslo (IČO)	00209805
Statutární zástupce žadatele (jméno a příjmení)	prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
Kontaktní adresa žadatele (telefon, e-mail)	Ředitel Oddělení klinických studií studie@mou.cz, tel. 54313 6226
Adresy všech míst provádění klinického hodnocení / Kliniky či oddělení	Masarykův onkologický ústav Žlutý kopec 7, Brno 65653
Rozsah činnosti – typ studie (SKP-analytická část, SKP-klinická část, FIH)	FIH
Přílohy k žádosti – zaškrtněte přílohy předkládané společně s tímto formulářem	
a) výpis z obchodního rejstříku či živnostenské oprávnění	<input type="checkbox"/>
b) zřizovací listina nebo statut vydaný orgánem státní správy	<input checked="" type="checkbox"/>
c) oprávnění k provozování nestátního zdravotnického zařízení (rozhodnutí o registraci)	<input type="checkbox"/>
d) seznam klinických hodnocení prováděných v zařízení (místě provádění KH) za poslední dva roky	<input checked="" type="checkbox"/>
e) doklad o provedení náhrady výdajů podle vyhlášky č. 427/2008 Sb. a podle pokynu SÚKL UST-29 (v platné verzi)	<input checked="" type="checkbox"/>
f) jiné – uveďte	<input type="checkbox"/>

Prohlášení

1) Prohlašuji, že údaje v žádosti a příložené dokumentaci jsou pravdivé.

Státní ústav pro kontrolu léčiv zpracovává poskytnuté údaje za účelem vydání certifikátu správné klinické praxe žadatel, a to na základě § 13 odst. 2 písm. a) bod 3 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech. Bližší informace o zpracování osobních údajů, zejména o právech dotčených osob, jako je právo na přístup a na námitku, najdete na webu www.sukl.cz v sekci Ochrana osobních údajů.

2) Souhlasím s uvedením údajů v rozsahu této žádosti v certifikátu SKP

Datum 28. 07. 2022

Podpis žadatele (u právnické osoby statutárního zástupce)

Jméno, příjmení: prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav
656 53 Brno, Žlutý kopec
kancelář ředitele
tel. 543 131 111

SKP-1 verze 2/Příloha 1/str. 1 z 1/31.01.2022

Příprava: oblasti inspekce dle SKP-1

1. Organizační struktura
2. Dostatečný počet kompetentních osob
3. Systém školení pracovníků
4. Vhodné prostory, vybavení a vybavení dle požadavků, včetně uchovávání a archivaci dokumentů
5. Systém řízení dokumentace
6. Zajištění rychlé záchranné služby
7. Případně smluvně ošetřené služby
8. Zálohování a ochrana dat
9. Analytická a statistická část



- ří zastupitelnosti
- rutí první pomoci)
- (H (k zajištění lékařské první pomoci, a
- í neodkladné péče
- (auditoři, stravování, počítačové systémy)

Příprava v reálné praxi

- SÚKLeM předem (cca 1 měsíc před inspekcí) v MOÚ dodatečně vyžádáno: přehled KH 2017-2022 s vyznačenými FIH, Příručka kvality, Organogram společnosti, Seznam SOP + následně jejich zaslání
- Neexistence bližších guidelines, podrobnější definice toho, co má centrum pro FIH splnit
- Nutný proaktivní přístup centra, dedikovaný přípravný tým, kdo bude koordinovat?
- Reflexe současného stavu – procesy pro KH a KH fáze I
- **Jaká jsou specifika pro first-in human KH?**
- Analýza jednotlivých oblastí inspekce dle SKP-1
- Interní nastavení nových procesů a jejich popis v řízené dokumentaci (SOP, Směrnice) – revize, proškolení
- Schopnost během inspekce všechny popsané procesy ukázat a dokumentovat = mít reálné cíle



Co vás napadne, když se směrem k FIH studií řekne...

Organizační struktura?	Dostatečný počet kompetentních pracovníků?	Systém školení pracovníků?	Vhodné prostory, vybavení a zařízení pro provádění KH?	Systém řízení dokumentace?	Zajištění rychlé záchranné služby?	Zálohování a ochrana dat

Co by mělo centrum pro FIH splňovat? (MOÚ)

- Organizace KH
- Nastavení kvality (Příručka kvality, SOP, Směrnice)
- Dedikovaný tým pro FIH (lékaři - PI, SI, koordinátoři, sestry, data manažeři), stanovené (vyšší) požadavky na jejich kvalifikaci, proškolení (GCP, KPR, další odborná školení zaměstnavatele, doložení proškolení v SOP)
- Dedikované prostory (cesta pacienta, uložení dokumentace)
- Dokumentovaná zodpovědnost PI – osobní dohled, aktivní zapojení,
- Zajištění bezpečnosti pacienta (přítomnost zkoušejícího při podání hodnoceného LP, informace ARO, distribuce safety informací...)

Ukázka SOP MOÚ

- SOP

A	Administrativa a legislativa
I-A1	Vytváření a aktualizace SOP
I-A2	Vzdělávání zaměstnanců v oblasti SOP
I-A3	Vzdělávání zaměstnanců v oblasti KH
I-A4	Nastavení a kontrola kvality - MOÚ jako centrum KH
I-A5	Řízená dokumentace
I-A6	Legislativa pro klinická hodnocení a GCP
I-A7	Uložení a správa dokumentů na OKS
B	Management projektů klinického výzkumu
I-B2	Personální management OKS
I-B3	Projektový manažer
I-B4	Start-up koordinátor
I-B5	Studijní koordinátor
I-B6	Data manažer
I-B7	Platby za KH
I-B9	Studijní sestra
II. MOÚ jako centrum klinického hodnocení	
C	SOP před zahájením klinického hodnocení
II-C1	Výběr klinického hodnocení
II-C2	Postupy před zahájením klinického hodnocení
D	Průběh klinického hodnocení
II-D1	Komunikace a edukace v rámci klinického hodnocení
II-D2	Iniciační návštěva
II-D3	Monitorovací návštěva
II-D4	Screening
II-D5	Randomizace
II-D6	Zaslepení a odslepené subjektu hodnocení
II-D7	Hodnocení léčivý přípravek
II-D8	Ambulance klinických hodnocení
II-D9	Klinická hodnocení a NIS GreyFox
II-D10	Odchylky od protokolu
II-D11	Delegování činností v KH
II-D12	Dohled hlavního zkoušejícího v rámci KH

E	Subjekt hodnocení
II-E1	Výběr a zařazování pacienta do klinického hodnocení
II-E2	Informovaný souhlas
II-E3	Průběh účasti pacienta v klinickém hodnocení
II-E4	Kompenzace pro pacienty v klinickém hodnocení
II-E5	Nežádoucí a závažná nežádoucí příhoda
II-E6	Sběr, zpracování, skladování a odesílání biologických vzorků
II-E7	EKG
II-E8	Měření fyziologických funkcí u pacientů v KH
F	Management dat
II-F2	Data management klinických hodnocení a Záznamové listy pacienta
II-F4	Poznámka STUDIE v NIS
II-F5	Zdrojová dokumentace
II-F6	Zajištění kvality přístrojů a laboratorních postupů v KH
II-F7	Hodnocení laboratorních odchylek
G	Ukončení klinického hodnocení
II-G1	Ukončení klinického hodnocení a archivace
III. MOÚ jako zadavatel klinického hodnocení	
H	Základní dokumenty klinického hodnocení
H1	Základní dokumenty ke klinickému hodnocení
H2	Protokol klinického hodnocení
H3	Dodatek k protokolu klinického hodnocení
H4	Soubor informací pro zkoušejícího
H5	Poučení a Informovaný souhlas SH
H6	Smluvní zajištění KH

I	Průběh a ukončení klinického hodnocení
I1	Povolení/ohlášení KH
I2	Dohled nad hodnoceným léčivým přípravkem
I3	Hlášení nežádoucích účinků a příhod
I4	Porušení postupu KH
I5	Roční Zpráva o bezpečnosti a Zpráva o průběhu KH
I6	Souhrnná zpráva o KH a informace o ukončení KH
I7	Archivace dokumentace ke KH
IV: KH časných fází	
J1	Organizace a personální zajištění klinických hodnocení časných fází
J2	Prostorové a přístrojové vybavení v rámci KH časných fází
J3	Zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení v rámci KH časných fází

Všechny SOP jsou závazné pro OKS + žlutě označené pro lékaře v roli PI nebo SI

Inspekce (zkušenost MOÚ 6/2022)

- Kontrola SOP a nastavených procesů v praxi
- Zaměřeno na oblasti s nálezy z předchozí inspekce SÚKL (např. Delegation Log)
- Zahájení s ředitelem nemocnice
- Úvodní interview s vedoucí lékařkou Jednotky fáze I a zástupci OKS – popis procesů s KH
- Kontrola vybraných osobních složek
- Prohlídka lůžkové a ambulantní jednotky a administrativního zázemí, návštěva lékárny
- Kontrola vybavení dle SOP (Přístrojový deník)
- Uložení dokumentů v počítači
- Nehodnocena dostatečnost vybavení, pouze soulad s SOP

Nápravná a preventivní opatření

- Na základě předběžné inspekční zprávy
- Příklady nálezů:
 - *Nedoložení povinných školení studijní sestry v rámci adaptačního programu*
 - *Dokumentace uložena v otevřených policích*
 - *V SOP neuvvedena přítomnost lékaři při aplikaci HLP*
 - *Kompetence koordinátora v některých delegovaných oblastech (odslepení, koordinace procesu ICF, sběr informací pro AE/SAE, hlášení SAE)*
 - *Formální nálezy v SOP*
- Nutnost aktualizace některých SOP

	<p style="text-align: center;">MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV Žlutý kopec 7, 656 53 Brno</p>	<p style="text-align: center;">Systémová kontrola správné klinické praxe (SKP) na základě žádosti o certifikát SKP se zaměřením na provádění KH prvního podání člověku (FIH)</p>
---	--	--

V SOP „III-J-1 Organizační a personální zajištění KH časných fází“ v kapitole 1.2 „Organizace zajištění KH na ambulantní Jednotce fáze I“ a v SOP „II-E-03 Průběh účasti pacienta v klinickém hodnocení“ v bodě 3. „Ambulance, lůžkové oddělení – zkoušející lékař“ nebyla uvedena přítomnost zkoušejícího při aplikaci IMP v KH FIH. Dle sdělení je lékař přítomen jak na počátku, tak v průběhu podání.

Nápravná opatření:				
SOP III-J-1 bude aktualizován na verzi 2, s účinností od 1.9.2022. Přítomnost zkoušejícího lékaře bude doplněna.				
Zodpovědná osoba:	Mgr. Michaela Hanáková	Datum začátku:	9.8.2022	Datum dokončení:
				1.9.2022
Preventivní opatření:				
-				
Zodpovědná osoba:		Datum začátku:		Datum dokončení:

Definice odchylky:				
Ostatní nedostatek 2.3.3				
V SOP „III-J-3 Zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení v rámci KH časných fází“ v kapitole „Související legislativa a řízená dokumentace MOÚ:“ nebyl uveden odkaz na platnou legislativu (Zákon o léčivech, nařízení 536 a pravidla správné klinické praxe), v kapitole „Pracovní postup:“ bylo uvedeno „S ohledem na zajištění bezpečnosti pacienta v rámci KH nastaví zadavatel v součinnosti s hlavním zkoušejícím takový způsob komunikace...“. SOP nemůže stanovovat povinnosti zadavatele, ale měly by být nastaveny postupy komunikace zkoušejícího se zadavatelem pro zajištění bezpečnosti pacienta. Dále nebylo na úvodní stránce uvedeno číslo verze SOP.				
Nápravná opatření:				
SOP III-J-3 bude aktualizován na verzi 2, s účinností od 1.9.2022. Bude doplněno číslo verze, aktualizována platná legislativa a popsán způsob komunikace zkoušejícího se zadavatelem.				
Zodpovědná osoba:	Michaela Hanáková	Datum začátku:	9.8.2022	Datum dokončení:
				1.9.2022
Preventivní opatření:				
-				
Zodpovědná osoba:		Datum začátku:		Datum dokončení:

Vydání certifikátu – a jak dál?



**STÁTNÍ ÚSTAV
PRO KONTROLU LÉČIV**

Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Telefon: +420 272 185 111
Fax: +420 271 732 377

E-mail: posta@sukl.cz
Web: www.sukl.cz

Certifikát spisová zn.:
Certificate Ref. No.:

sukls43631/2022

CERTIFIKÁT SPRÁVNÉ KLINICKÉ PRAXE
CERTIFICATE OF GOOD CLINICAL PRACTICE

Vydáný v souladu s §13 odst. 2 písm. a) bod 3 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů

Issued following in accordance with Section 13, paragraph 2, letter a), point 3 of the Act No 378/2007 Coll., on Pharmaceuticals and on Amendments to Some Related Acts (Act on Pharmaceuticals), as amended

Příslušný orgán České republiky potvrzuje následující:

The competent authority of the Czech Republic confirms the following:

Společnost/instituce/organizace/zdravotnické zařízení
Masarykův onkologický ústav
Klinika komplexní onkologické péče

Company/Institution/Organization/Health establishment
Masarykův onkologický ústav
Klinika komplexní onkologické péče

Sídlo: Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno

Head office: Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno

Adresa zařízení: Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno

Site address: Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno

bylo inspektováno v souladu se článkem 78 Nařízení 536/2014 a § 101, odst. 3 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů a při této inspekci bylo provedeno posouzení souladu se správnou klinickou praxí podle směrnice CPMP/ICH/135/95.

has been inspected in accordance with Art 78 of Regulation 536/2014 and Section 101 paragraph 3 of the Act No 378/2007 Coll., on Pharmaceuticals and on Amendments to Some Related Acts (Act on Pharmaceuticals), as amended and during this inspection assessment of conformity with GCP according to Directive CPMP/ICH/135/95 was performed.

Na základě znalostí získaných během inspekce tohoto zařízení, která byla provedena ve dnech 07. – 09.06.2022, je toto zařízení považováno za subjekt splňující principy správné klinické praxe dané

From the knowledge gained during inspection of this facility, which was conducted on 07. – 09.06.2022, it is considered that it complies with the principles of good clinical practice given by

- o Zásadami správné klinické praxe podle CPMP/ICH/135/95
- o nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES
- o vyhláškou č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků

- o Principles of Good Clinical Practice the CPMP/ICH/135/95 Note for Guidance on Good Clinical Practice
- o Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC
- o Decree No 226/2008 Coll. on GCP principles

Tento certifikát odráží stav zařízení v čase výše zmíněné inspekce.
Pravost tohoto certifikátu může být ověřena u vydávajícího orgánu.

This certificate reflects the status of the test facility at the time of the inspection noted above.
The authenticity of this certificate may be verified with the issuing authority.

- Platnost 3 roky
- Nutnost dodržet všechny nastavené procesy (především pro FIH)
- Lze očekávat inspekci na konkrétní FIH KH
- Kontrola procesů za 3 roky – jiné inspektované oblasti dle SKP-1, než při vstupní inspekci
- Výhodou je nastavení kvality pro KH, tvorba a posouzení SOP, aktivní zapojení zkoušejících, příležitost k edukaci a změnám procesů

Jaký je váš názor?

- *Máte nyní (lepší) představu, co by centrum provádějící FIH KH mělo splňovat?*
- *Považovali byste za důležité/přínosné, aby byly požadavky pro FIH KH centrum definovány?*

Užitečné odkazy

- [2.2 Requirements for the first-in-human clinical trials - Dr David Jones \(europa.eu\)](#)
- [Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products \(europa.eu\)](#)
- [vpl10_an5_10-2008.doc \(europa.eu\)](#)
- https://www.norcrin.no/documents/2020/03/first-in-human-fih-and-early-phase-clinical-trials.pdf/?show_document