

Provádění klinických hodnocení v MOÚ

Informace pro CRO a zadavatele

Úvod

Naším cílem je poskytovat zadavatelům i CRO profesionální, transparentní a efektivní spolupráci, která umožňuje rychlé zahájení studií, kvalitní nábor pacientů a bezpečné provádění klinického hodnocení. Hlavním kontaktním místem pro spolupráci je **Oddělení klinických studií MOÚ**.



Obsah

1. Charakteristika a vybavení centra
2. Řízení kvality
3. Feasibility
4. Selekční návštěva (PSSV)
5. Start-up fáze
6. Smlouva a rozpočet
7. Iniciační návštěva (SIV)
8. Monitoring klinického hodnocení
9. Platby
10. Kontakty a odkazy
11. Závěr



Charakteristika a vybavení centra

Masarykův onkologický ústav představuje největší specializované onkologické centrum v České republice. V rámci jedné instituce poskytujeme vysoce specializovanou diagnostickou, léčebnou, výzkumnou i vzdělávací činnost v oblasti prevence a léčby solidních nádorů.

MOÚ je přímo řízenou organizací **Ministerstva zdravotnictví České republiky** a současně plní roli hlavního koordinátora onkologické péče pro Jihomoravský kraj. Ve spolupráci s Fakultní nemocnicí Brno a Fakultní nemocnicí u sv. Anny získalo statut Národního onkologického centra. Mezinárodní význam pracoviště potvrzuje členství v evropských referenčních sítích **EURACAN** a **GENTURIS**. MOÚ je také jediným komplexním onkologickým centrem v České republice akreditovaným organizací **Organisation of European Cancer Institutes (OECI)**.

V oblasti klinických studií se zaměřujeme na **hodnocení léčiv fází I až III** u dospělých pacientů se solidními nádory. Součástí našeho pracoviště je také specializovaná Jednotka pro studie časných fází (<https://www.mou.cz/jednotka-casnych-fazi/t2055>), která je **certifikována SÚKL pro provádění first-in-human studií**. Každoročně zahajujeme přibližně 15 až 25 nových klinických hodnocení léčivých přípravků a další typy klinických studií, včetně velkého počtu akademických projektů.

OMS: 100029481
EORI: CZ00209805

Charakteristika a vybavení centra

Na realizaci klinických studií se podílí multidisciplinární tým zahrnující obvykle Klinikou komplexní onkologické péče, Oddělení klinických studií, Ústavní lékárnu, Oddělení radiologie, Oddělení nukleární medicíny, Oddělení laboratorní medicíny a Oddělení onkologické patologie. V případě vyšetření, která nelze zajistit interně, spolupracujeme s externími zdravotnickými zařízeními.

Seznam vyšetření, která nejsou dostupná v MOÚ:

- Oftalmologické vyšetření - *nutná separátní smlouva mezi zadavatelem a oftalmologií – (preferujeme Oftalpro)*
- DEXA - *nutná separátní smlouva mezi zadavatelem a DEXA pracovištěm*
- Audiometrie (*FN Brno*)
- Některá laboratorní vyšetření: HIV-1 antibody, HIV-1/2 antibody, HIV-2 antibody, HBcAb, HBV DNA test, HCV RNA test, Imunoglobuliny IgE, tryptáza, Anti-nuclear antibody (ANA), anti-double-stranded deoxyribonucleic acid (dsDNA), circulating anti-neutrophil cytoplasmic antibody (cANCA), perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (pANCA), Troponin I, CK-M (*FNUSA/FN Brno, na základě smlouvy o spolupráci mezi MOÚ a FN*)

Řízení kvality

Provádění klinických hodnocení v MOÚ se řídí interní směrnici 2/2018 upravující klinický výzkum a rozsáhlým souborem standardních operačních postupů, které pokrývají všechny fáze klinického hodnocení – od výběru studie až po archivaci dokumentace.

Dodržování těchto postupů je systematicky kontrolováno. Každoročně v MOÚ probíhá několik interních i externích auditů. Pracoviště rovněž absolvovalo několik inspekcí Státního ústavu pro kontrolu léčiv i inspekci FDA (2012), přičemž nebyly identifikovány kritické nálezy. Dokumenty týkající se řízení kvality poskytujeme zadavatelům na vyžádání.

Seznam SOP pro klinická hodnocení:

I-A1	Vytváření a aktualizace SOP	II-D1	Komunikace a edukace v rámci klinického hodnocení	II-E4	Kompenzace pro pacienty v klinickém hodnocení
I-A2	Vzdělávání zaměstnanců v oblasti SOP	II-D2	Iničiační návštěva	II-E5	Nežádoucí a závažná nežádoucí příhoda
I-A3	Vzdělávání zaměstnanců v oblasti KH	II-D3	Monitorovací návštěva	II-E6	Sběr, zpracování, skladování a odesílání biologických vzorků
I-A4	Nastavení a kontrola kvality - MOÚ jako centrum KH	II-D4	Screening	II-E7	EKG
I-A5	Řízená dokumentace	II-D5	Randomizace	II-E8	Měření fyziologických funkcí u pacientů v KH
I-A6	Legislativa pro klinická hodnocení a GCP	II-D6	Zaslepení a odslepení subjektu hodnocení	II-F2	Data management klinických hodnocení a Záznamové listy pacienta
I-A7	Uložení a správa dokumentů na OKS	II-D7	Hodnocený léčivý přípravek	II-F4	Poznámka STUDIE v NIS
I-B2	Personální management OKS	II-D8	Ambulance klinických hodnocení	II-F5	Zdrojová dokumentace
I-B3	Projektový manažer	II-D9	Klinická hodnocení a NIS SONIS	II-F6	Zajištění kvality přístrojů a laboratorních postupů v KH
I-B4	Start-up koordinátor	II-D10	Odchyly od protokolu	II-F7	Hodnocení laboratorních odchylek
I-B5	Studijní koordinátor	II-D11	Delegování činností v KH	II-G1	Ukončení klinického hodnocení a archivace
I-B6	Data manažer	II-D12	Dohled hlavního zkoušejícího v rámci KH	J1	Organizace a personální zajištění klinických hodnocení časných fází
I-B7	Platby za KH	II-E1	Výběr a zařazování pacienta do klinického hodnocení	J2	Prostorové a přístrojové vybavení v rámci KH časných fází
I-B9	Studijní sestra	II-E2	Informovaný souhlas	J3	Zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení v rámci KH časných fází
II-C1	Výběr klinického hodnocení	II-E3	Průběh účasti pacienta v klinickém hodnocení	N-1	Zajištění standardní péče o studiové pacienty NLZP (Memo to File)
II-C2	Postupy před zahájením klinického hodnocení				

Feasibility

Veškeré nabídky klinických hodnocení přijímá výhradně Oddělení klinických studií. Centralizace tohoto procesu umožňuje efektivní posouzení proveditelnosti studie a koordinaci napříč jednotlivými klinickými pracovišti.

Pokud je před zasláním podrobnější dokumentace nutné uzavřít **dohodu o mlčenlivosti (CDA)**, akceptujeme standardně pouze PI-only verzi vystavenou na jméno **doc. MUDr. Radka Lordick Obermannová** (primářka Oddělení klinických studií), ideálně formou „wet-ink“. Definitivní nominace hlavního zkoušejícího probíhá až po posouzení proveditelnosti studie.

Při hodnocení feasibility zohledňujeme zejména medicínský a vědecký přínos studie, charakter hodnoceného léčivého přípravku, dostupnost vhodné patientské populace, existenci konkurenčních studií a předchozí zkušenosti se zadavatelem nebo CRO. Pro kvalifikované posouzení je nezbytné poskytnout minimálně synopsi klinického hodnocení.

Velmi oceňujeme zpětnou vazbu ke každé nabídce studie, včetně případů, kdy studie není alokována do České republiky. Tato informace je důležitá pro plánování kapacit našeho centra.

Kontakt:

feasibility@mou.cz

Selekční návštěva (PSSV)

Selekční návštěva je organizována prostřednictvím Oddělení klinických studií a představuje klíčový krok při rozhodování o zapojení centra do studie. Hlavního zkoušejícího nominuje vedení příslušné kliniky a garantujeme, že tuto roli vykonává zkušený lékař s odpovídající kvalifikací a zkušenostmi s klinickým výzkumem.

Preferujeme osobní formu selekční návštěvy, která umožňuje detailní představení organizačního i technického zázemí centra (technické zázemí na vyžádání předem). Telekonference je taktéž možná. Před uskutečněním návštěvy žádáme o zaslání protokolu studie v elektronické i tištěné podobě (2 výtisky o rozměru A4). Výjimečně lze selekční návštěvu realizovat i na základě návrhu protokolu.

Od zástupců zadavatele či CRO očekáváme dobrou znalost studie, jejích organizačních aspektů i časového harmonogramu.

Kontakt:

Mgr. Hana Blahynková
Start-up koordinátorka
hana.blahynkova@mou.cz,
studie@mou.cz
tel. 543 136 233

Mgr. Alexandra Chomová
Start-up koordinátorka
alexandra.chomova@mou.cz
tel. 543 136 235

Start-up fáze

Start-up fáze začíná potvrzením výběru centra a končí iniciační návštěvou studie. V této fázi probíhá intenzivní příprava studie, která zahrnuje zapojení řady odborníků – právníků, ekonomů, koordinátorů studií i zdravotnického personálu.

Pro hladký průběh této fáze je zásadní otevřená komunikace a včasné informování o případných změnách studie. V průběhu start-up fáze je sestaven kompletní studijní tým, který obvykle zahrnuje:

Role	Přístupy/agenda
hlavní zkoušející	IWRS, CRF, SUSAR
spoluzkoušející (2-6)	1 SI - CRF
studijní koordinátor (zdravotnické vzdělání)	IWRS, CRF, SUSAR, laboratoře, dotazníky, nahrávání snímků, EKG apod.
studijní sestra (1-4 na Delegation Logu, ostatní standardně v rámci Memo to File)	Někdy centrální laboratoře
data manažer (1)	CRF, SAE, queries
laborant (1 na Delegation Logu, ostatní na seznamu)	n/a
radiolog (2)	n/a
farmaceut (2)	IWRS
patolog (1 na Delegation Logu, ostatní na seznamu)	n/a
internista – kardiolog (1 na Delegation Logu, ostatní na seznamu)	n/a

Start-up fáze

Dokumentaci studijního týmu poskytujeme zpravidla souhrnně pro celý tým. Nově požadovaný dokument vhodnosti centra v rámci CTIS preferujeme vyplňovaný zadavatelem na základě informací ze selekční návštěvy. Dokument podepisuje hlavní zkoušející.

Součástí přípravy studie je také dodání následujících studijních materiálů ze strany zadavatele/CRO, a to **před SIV**:

Dokument	forma
aktuální verze protokolu	elektronická a 3x tištěná formát A4
česká synopse	elektronická
vzorové ICF	elektronická
laboratorní manuál	elektronická a 2x barevně vytištěná
další manuály	elektronická
start-up dotazník	elektronická
dotazník pro lékárnu	elektronická
Investigator Site File	papírová
laboratorní kity, popř. další vybavení (tablety apod.)	fyzická

Kontakt:

Mgr. Hana Blahynková
Start-up koordinátorka
hana.blahynkova@mou.cz,
studie@mou.cz
tel. 543 136 233

Mgr. Alexandra Chomová
Start-up koordinátorka
alexandra.chomova@mou.cz
tel. 543 136 235

Smlouva a rozpočet

MOÚ uzavírá výhradně jednu třístrannou smlouvu. Jednotný smluvní model umožňuje transparentní řízení studie a administrativní efektivitu. Pro urychlení schvalovacího procesu preferujeme využívání standardizovaných smluvních templátů, zejména národního vzoru doporučeného Ministerstvem zdravotnictví.

Smlouva i rozpočet jsou posuzovány multidisciplinárně – hlavním zkoušejícím, právním oddělením, ekonomickým oddělením, ústavní lékárnou a Oddělením klinických studií. Iniciální vyjádření obdržíte přibližně do 8 týdnů. V kratším termínu jsme schopni poskytnout připomínky k rozpočtu. Akceptujeme elektronický podpis smlouvy (z naší strany nikoliv DocuSign).

Veškeré finanční prostředky jsou hrazeny výhradně MOÚ, které následně zajišťuje jejich rozdělení dle interních pravidel. Rozpočet by měl být strukturován co nejjednodušeji, ideálně s maximálním zahrnutím procedur do jednotlivých studijních návštěv.

V rámci připomínek se řídíme neveřejným interním ceníkem pro klinické studie.

Smlouva a rozpočet

Výběr z ceníku – start-up poplatky:

Start-up poplatek - splatný po podpisu smlouvy bez dalších podmínek – 40.000 Kč

Start-up lékárny - splatný po podpisu smlouvy bez dalších podmínek – 8-10.000 Kč

Archivační poplatek (25 let) – 35.000 Kč

Poplatek za dodatek ke smlouvě – 5.000 Kč

Poplatek za používání náročných systémů, vyžádaných CRO/zadavatelem – např. SIP: 20.000 Kč

Paušální poplatek za každý neúspěšný screening – 8.000 Kč

Paušální poplatek za každou neplánovanou návštěvu – 6.000 Kč

Smlouva a rozpočet

Statement on internal price list for clinical trials

We confirm the following items are according to the internal site price list for clinical trials:

Budget item	Price	Comment
Start-up Fee	40.000 CZK	To be paid after CTA signature
Document and archiving Fee (25 years)	35.000 CZK	To be paid after CTA signature
Pharmacy Start-up Fee	10.000 CZK	To be paid after CTA signature
CTA Amendment Fee	5.000 CZK	To be paid after CTA Amendment signature
Screen Failure Flat Fee	8.000 CZK	We require all SF to be paid at the flat fee (does not include biopsy and radiology procedures)
Unscheduled Visit Flat Fee	6.000 CZK	Per each UNSCH visit (does not include biopsy and radiology procedures)
Pharmacy Fee – i.v. therapy	2.500 CZK	Per 1 infusion
Pharmacy Fee – p.o. therapy	1.500 CZK	Per 1 patient/1 month on the therapy
Pharmacy Complex Fee	2.500 CZK	Per 1 month/study – since first IMP shipment, includes storage, preparation, accountability, destruction – if needed locally
Central Lab Complex Free – level 1	1.352 CZK	Applicable for visit with 1 sampling timepoint (includes sampling, processing, shipping, administration)
Central Lab Complex Free – level 2	2.354 CZK	Applicable for visit with multiple sampling timepoint or post infusion sampling (includes sampling, processing, shipping, administration)
Central Lab Complex Free – level 3	4.358 CZK	Applicable for visit with demanding sampling requirements (timed sampling for studies phase 1 or 2) (includes sampling, processing, shipping, administration)
Central Lab Complex Free – level 4	6.362 CZK	Applicable for first-in human trials, visits with high-level sampling with special requirements for processing (outside working hours etc.) (includes sampling, processing, shipping, administration)
Response Evaluation Criteria (RECIST)	2.500 CZK	Per 1 radiology assessment
Archived Tumor Sample	2.500 CZK	Preparation, handling, shipping and submission of tumor-related samples to central lab

All prices include overhead.
VAT is not included.

Některé další poplatky z ceníku poskytujeme ve formě prohlášení, viz vlevo:

V oblasti patientských kompenzací preferujeme hotovostní výplaty v rámci pokladny MOÚ nebo využití platebních vendorů pro zaslání kompenzací na účet pacienta. V případě hotovostních plateb požadujeme poskytnutí zálohy (ve výši 30-50.000 Kč), která slouží k plynulému vyplácení kompenzací pacientům. Čerpání cestovného je zdokumentováno ve složce pacienta a je k dispozici monitorovi během monitorovací návštěvy.

Kontakt:

Mgr. Michaela Hanáková
 Vedoucí úseku Start-up a data
 managementu
michaela.hanakova@mou.cz
 tel. 543 136 226 (po-čt)

Iniciační návštěva (SIV)

Termín iniciační návštěvy je plánován studijním koordinátorem ve spolupráci s hlavním zkoušejícím a monitorem studie. Návštěva je organizována v době, kdy se očekává zahájení studie v horizontu 4-6 týdnů.

Iniciační návštěva probíhá zpravidla během jednoho pracovního dne, v čase od 8 do 15 hodin, v prostorách Oddělení klinických studií. Harmonogram návštěvy připravuje studijní koordinátor a seznámí s ním studijní tým i monitora studie. Od tohoto okamžiku se studijní koordinátor stává hlavním kontaktem centra pro monitora i zadavatele.

Podmínkou realizace iniciační návštěvy je schválení studie regulačními orgány, dokončení smluvního procesu (smlouva je buď podepsaná nebo alespoň finalizována) a dodání všech požadovaných studijních materiálů. Zásadní součástí iniciační návštěvy je také proškolení studijního týmu, dokončení delegace činností a kontrola dokumentace Investigator Site File.

Na iniciační návštěvě požadujeme dodání Investigator Site Files včetně (oboustranně) vytištěných informovaných souhlasů, a to při zahájení KH v dostatečném počtu, i následně (další výtisky, nové verze apod.). CRO/zadavatel zodpovídá za to, že budou centru dodány plně schválené ICF.

Iniciační návštěva (SIV)

Informujeme vás, že **akceptujeme pouze Delegation Log na formuláři MOÚ**, který je požadován v souladu se SOP II-D11 a doporučením SÚKL. Jedná se o dokument hlavního zkoušejícího a centra. Delegation Log vyplňujeme před konáním SIV, během SIV je pouze doplněn o podpisy a iniciály studijního týmu, podpis a data hlavního zkoušejícího. Jiné templáty DL nejsou akceptovány.

MOU		Site Signature and Delegation of Responsibilities Log		TransCelerate BIOPHARMA INC.	
Study Sponsor:	Click or tap here to enter text.	Principal Investigator:	Click or tap here to enter text.		
Protocol Study Number:	Click or tap here to enter text.	Study Site Number:	Click or tap here to enter text.		
Country:	Click or tap here to enter text.				

STUDY TASKS:

Medically Qualified/Trained/Licensed Staff	Trained/Qualified Staff	Trained/Qualified Staff Continued
1. Conduct the process and obtain Informed Consent	15. Discuss non-medical content of Informed Consent Form	29. Receive safety notifications
2. Determine eligibility criteria (inclusion/exclusion)	16. Manage IRB/EC Communication	30. Manage IMP receipt/storage/temperature monitoring
3. Perform physical exam	17. Maintain essential documents (ISF)	31. Prepare/Dispense IMP
4. Make study-related medical decisions	18. Collect biological samples	32. Perform IMP Accountability
5. Evaluate and interpret study-related test results	19. Process biological samples	33. Maintain Pharmacy File
6. Assess AE/SAE	20. Ship biological samples	34. Administer IMP
7. Sign off (e)CRF	21. Make (e)CRF entries, corrections and queries	35. Administer non-IMP
8. Unblind/unmask decision	22. Use IWRS/IRT	36. Perform radiology procedures
9. Assess safety notifications	23. Collect demographic data	37. Upload/submit radiology scans
10. Review and interpret radiology procedures (RECIST etc.)	24. Measure vital signs	38. Perform tumor biopsy
11. Evaluate central lab results	25. Perform ECG	39. Archival tumor and pathology report
12. Interpret ECG	26. Administer/manage QoL and Patient Diaries/Tools	40. Train staff
13. Perform and interpret ECHO	27. Submit SAE	41.
14. Collect medical/medication history	28. Receive central lab and vendors results	42.

Monitoring klinického hodnocení

Monitoring klinických studií probíhá v dedikovaných prostorách MOÚ. Organizace monitorovacích návštěv je koordinována studijním koordinátorem, který zajišťuje dostupnost dokumentace a spolupráci studijního týmu. Termín je potřeba domluvit s dostatečným předstihem, minimálně 3 týdny. V případě monitorovací návštěvy, která je domluvena pouze v lékárně (např. odslepený monitor), je nutné si termín MV domluvit stejným způsobem, jak je popsáno výše. Taková návštěva probíhá zpravidla po 13. hodině.

Monitorovací návštěvy je nutné plánovat s dostatečným předstihem. Monitoring komerčních klinických hodnocení v MOÚ probíhá v prostorách 2. patra nově otevřeného pavilonu na Vaňkově náměstí. Maximální kapacita jsou 4 monitorovací místa denně. V případě, že je nezbytně nutná účast více osob (2) – např. při předávání studie, je nutné rezervovat 2 monitorovací místa. V souladu se smlouvou ke KH probíhá monitoring klinických studií v běžné pracovní době, a to **od pondělí do pátku od 7 do 15:30 hodin. Po této době není povoleno v prostoru bez přítomnosti zaměstnance MOÚ setrávat**, a to vzhledem k nutnosti prostor zabezpečit i kvůli přísnější kontrole přístupu k osobním údajům.

Monitoring klinického hodnocení

Seznam pacientů určených ke kontrole musí být zaslán minimálně jeden pracovní den před návštěvou. Monitor či auditor má plné právo nahlížet do zdravotnické dokumentace za účelem kontroly provádění KH. V souladu se Zákonem 372/2011 Sb. O zdravotních službách, § 66, písm. 6, platí však povinnost o každém nahlédnutí učinit záznam (kdo nahlédl a za jakým účelem) a založit jej do chorobopisu pacienta. Práce se zdravotnickou dokumentací podléhá přísným pravidlům ochrany osobních údajů a legislativním požadavkům. Je přísně zakázáno jakkoliv trvale zasahovat do zdravotnické dokumentace, pro komunikaci se studijním týmem prosím používejte odstranitelné lepíky. Chorobopisy je vždy nutné vrátit do původního stavu (nenechat listy volně mimo složky).

Snažíme se o maximálně vstřícnou spolupráci s monitory. Zároveň očekáváme jejich dostupnost v případě urgentních dotazů týkajících se bezpečnosti pacientů nebo průběhu studie.

Platby

Dodržování smluvních platebních podmínek je zásadní pro stabilní fungování klinických hodnocení. Jako státní zdravotnické zařízení jsme povinni postupovat dle legislativních pravidel, včetně uplatňování sankcí při prodlení plateb. V případě nedodržování podmínek ze strany CRO budeme také informovat sponzora studie.

Pro hladký průběh fakturace je důležité zasílání podkladů v dohodnutých termínech, správné označení plateb číslem faktury a aktivní komunikace při řešení případných nesrovnalostí. Velmi pomáhá také určení konkrétní kontaktní osoby odpovědné za finanční agendu studie.

Kontakt:

Mgr. Michaela Hanáková
Vedoucí úseku Start-up a data
managementu
michaela.hanakova@mou.cz,
fakturace-studie@mou.cz
tel. 543 136 226 (po-čt)

Ing. Kateřina Benešová
Finanční referent klinických
studií
katerina.benesova@mou.cz,
fakturace-studie@mou.cz
tel. 543 136 234 (út-čt)

Kontakty

Aktuální informace o klinických studiích a kontakty naleznete na webových stránkách MOÚ. Oddělení klinických studií je připraveno poskytovat podporu ve všech fázích spolupráce – od feasibility až po uzavření studie.

www.mou.cz

<https://www.mou.cz/klinicke-studie/t1520>

Mgr. Hana Blahynková
Start-up koordinátorka
hana.blahynkova@mou.cz
tel. 543 136 233

Mgr. Michaela Hanáková
Vedoucí úseku Start-up a data managementu
michaela.hanakova@mou.cz, fakturace-studie@mou.cz
tel. 543 136 226 (po-čt)

Mgr. Alexandra Chomová
Start-up koordinátorka
alexandra.chomova@mou.cz
tel. 543 136 235

Ing. Kateřina Benešová
Finanční referent klinických studií
katerina.benesova@mou.cz, fakturace-studie@mou.cz
tel. 543 136 234 (út-čt)

Závěr

Naším cílem je budovat dlouhodobé a partnerské vztahy se zadavateli klinických hodnocení a CRO. Usilujeme o to, aby spolupráce s MOÚ byla profesionální, efektivní a přispívala k rozvoji moderní onkologické léčby. Děkujeme za důvěru a spolupráci.