

STANDARDNÍ OPERAČNÍ POSTUP č. 6

**Způsob posuzování studie
k vydání stanoviska**

Oddělení

Etická komise
Institutu klinické a experimentální medicíny
a Thomayerovy nemocnice,
Praha 4

Datum platnosti

od: 1.1.2020

do: 31.12.2020

Perioda revizí:

1 rok nebo

legislativní změna

Účel

SOP popisuje postup Etické komise
IKEM+TN
při posuzování klinického hodnocení

Připravil/ revidoval:

Datum:

Podpis:

MUDr. Tom Philipp, Ph.D., MBA a Mgr. Petr Baum

Kontroloval:

Prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc., předseda EK.....

Rozdělovník:

členové EK

sekretariát

ředitel IKEM

ředitel TN

ZPŮSOB POSUZOVÁNÍ STUDIE K VYDÁNÍ STANOVISKA

1. Stanovisko ke klinickému hodnocení vydává etická komise (dále jen „EK“) po projednání na řádném nebo mimořádném jednání EK, kterému je přítomen zástupce zadavatelské firmy (monitor), hlavní řešitel nebo jím pověřený spoluřešitel klinického hodnocení referující o všech aspektech studie a člen EK pověřený prostudováním a posouzením klinického hodnocení.

2. Člen EK pověřený posouzením klinického hodnocení provede zápis obsahující: název studie, jméno posuzujícího člena EK, datum posouzení, připomínky a komentáře, vyjádření (doporučení/ nedoporučení) ke schválení, podpis. (Viz příloha P3 – Posudek klinického hodnocení/klinické zkoušky).

3. Při přípravě svého stanoviska postupuje multicentrická EK podle § 53 odst. 7 zákona č.378/2007 Sb. (v případě klinického hodnocení humánních léčivých přípravků) a podle § 17 zákona č. 268/2014 Sb. (v případě klinické zkoušky zdravotnického prostředku).

4. Pokud vydává stanovisko ke klinickému hodnocení prováděnému ve zdravotnickém zařízení, které nemá místní EK, vydává stanovisko i k § 53 odst. 7 písm. d) a f) zákona č.378/2007 Sb.

5. Při přípravě stanoviska EK posuzuje:

a) **opodstatnění klinického hodnocení a jeho uspořádání,**

Obhajuje hlavní řešitel nebo jím pověřený spoluřešitel (příp. monitor) v rámci jednání EK, které posuzuje klinické hodnocení).

b) **zda je hodnocení předpokládaných přínosů a rizik přijatelné a zda jsou jeho závěry odůvodněné,**

Předpokládaný přínos a rizika jsou posuzovány a referovány pověřeným členem EK (obvykle profesně vhodný člen EK) a obhajovány hlavním řešitelem nebo jím pověřeným spoluřešitelem v rámci jednání EK, které posuzuje klinické hodnocení.

c) **protokol a souhrn protokolu**

Protokol je dokument, který popisuje cíl, uspořádání, metodiku, statistické rozvahy a organizaci klinického hodnocení. Je koncipován minimálně podle přílohy č. 1 vyhlášky č. 226/2008 Sb.v platném znění.

Základní údaje

1. *název protokolu, identifikační číslo, datum vydání*
2. *jméno a adresa zadavatele a monitora*
3. *osoby oprávněné podepsat protokol a jeho dodatky jménem zadavatele*
4. *jméno, adresa a telefonní číslo kvalifikovaného poradce pro konsultace o zdr. problémech*
5. *jména zkoušejících, kteří odpovídají za provádění klin. hodnocení, adresy a telefonní čísla míst hodnocení*
6. *jméno, adresa, telef. číslo zkoušejícího či lékaře, který je zodpovědný za lékařská rozhodnutí v místě provádění klin. hodnocení*

7. *název a adresa testovacích zařízení provádějících laboratorní zkoušky a ostatních zdravotnických či technických oddělení zapojených do klinického hodnocení*

Dále protokol obsahuje: základní informace, cíl klin. hodnocení, plán klin. hodnocení, výběr subjektů hodnocení a jejich vyřazování, léčbu subjektů hodnocení, hodnocení účinnosti, použitou statistiku, přístup ke zdrojové dokumentaci, zabezpečení a řízení jakosti, etické otázky, zacházení s údaji a uchovávání záznamů, financování a pojištění, zásady publikační činnosti.

Náležitosti protokolu jsou posuzovány a referovány pověřeným členem EK (obvykle profesně vhodný člen EK) a hlavním řešitelem nebo jím pověřeným spoluřešitelem v rámci jednání EK, které posuzuje klinické hodnocení.

- d) **vhodnost zkoušejícího a spolupracovníků** (v případě stanoviska místní EK)

Vhodnost zkoušejícího a spolupracovníků posuzuje EK na podkladě životopisu či jiných dokumentů potvrzujících jeho kvalifikaci. Další doplňující informace může podat člen EK s osobní zkušeností s prací zkoušejícího a jeho spolupracovníků, případně může být zkoušející pozván na jednání EK k ústnímu pohovoru.

- e) **soubor informací pro zkoušejícího**

Soubor informací je koncipován minimálně podle přílohy č.4 vyhlášky č. 226/2008 Sb. v platném znění. Titulní strana obsahuje přesné identifikační údaje klin. hodnocení, dále soubor informací obsahuje souhrn údajů obsahující základní informace o vlastnostech zkoumaného přípravku, popis fyzikálních, chemických a farmaceutických vlastností a složení, informace o neklinických studiích (preklin. farmakologie, farmakokinetika a metabolismus u zvířet, toxikologie) a účincích na člověka (farmakokinetika a metabolismus léčiva u člověka, bezpečnost a účinnost, zkušenosti z používání léčiva v praxi)

Náležitosti souboru informací jsou posuzovány pověřeným členem EK (obvykle profesně vhodný člen EK) a referovány pověřeným členem EK a hlavním řešitelem nebo jím pověřeným spoluřešitelem v rámci jednání EK, které posuzuje klinické hodnocení.

- f) **vhodnost zdravotnického zařízení** (v případě stanoviska místní EK)

Vhodnost zdravotnického zařízení posuzuje EK na podkladě dokumentů potvrzujících materiálně technické předpoklady k provádění klinického hodnocení, případně na podkladě zápisu z kontroly pracoviště (zdravotnického zařízení) provedené pověřenými členy EK.

- g) **vhodnost a úplnost písemné informace pro subjekty hodnocení**

*- vhodnost postupu, který má být uplatněn za účelem získání informovaného souhlasu,
- odůvodnění výzkumu na osobách neschopných udělit informovaný souhlas vzhledem ke specifickým omezením stanoveným podle § 52 odst. 2 až 5 zákona č. 378/2007 Sb.*

Náležitosti informovaného souhlasu – podle § 51 odst. 2 písm. h) zák.č. 378/2007 Sb. a § 2 vyhl. č. 226/2008 Sb.)

Informace pro pacienta (poučení) musí obsahovat:

1. upozornění, že klinické hodnocení je výzkumnou činností,
2. cíl výzkumu
3. léčebné postupy a upozornění na náhodné zařazení do skupin lišících se léčbou
4. všechny léčebné postupy s důrazem na invazivní
5. odpovědnost subjektu hodnocení
6. zdůraznění prvků výzkumu v klin. hodnocení
7. předvídatelná rizika a nepříjemnosti (zde se komise zaměřuje také na otázku gravidity a srozumitelného vysvětlení prevence gravidity)
8. očekávané přínosy
9. alternativní léčebné postupy
10. léčba a podmínky odškodnění v případě ujmy
11. předpokl. výše odměn subjektu hodnocení
12. předpokládané výdaje subjektu hodnocení
13. informace o dobrovolnosti, možnosti odmítnutí účasti v klin. hodnocení a předčasného ukončení
14. souhlas s volným přístupem ke zdrojové dokumentaci pro monitory, auditory, etickou komisi, SÚKL za účelem kontroly průběhu klin. hodnocení
15. zajištění utajení totožnosti subjektu hodnocení
16. zajištění včasného informování subj. hodnocení o nových skutečnostech důležitých pro rozhodnutí o pokračování v klin. hodnocení
17. informace o osobách, od kterých subj. hodnocení může získat další informace o klin. hodnocení
18. předvídatelné okolnosti a důvody, pro které může být ukončena účast
19. předpokládaná doba trvání
20. přibližný počet subjektů.

Shodu klinického hodnocení s § 52 zák. č. 378/2007 Sb. posuzuje pověřený člen EK (obvykle profesně vhodný člen EK). Je referována pověřeným členem EK a hlavním řešitelem nebo jím pověřeným spoluřešitelem v rámci jednání EK, které posuzuje klinické hodnocení. Musí být tedy mimo jiné zajištěny tyto předpoklady:

1. pokud nelze předpokládat preventivní nebo léčebný přínos se klinické hodnocení neprovádí na osobách s omezenou nebo zbavenou způsobilostí k právním úkonům; u osob jejichž informovaný souhlas nelze zajistit vzhledem k zdravotnímu stavu; u osob které nejsou občany ČR; u osob mladších 18 let; u těhotných a kojících žen; u osob ve vazbě nebo ve výkonu trestu odnětí svobody nebo jimž je poskytována zdravotní péče bez jejich souhlasu,
2. předpokládaná rizika a obtíže pro subj. hodnocení jsou vyvážena předpokládanými přínosy pro subj. hodnocení i pro další potencionální pacienty, subjekt hodnocení nebo jeho zákonný zástupce měl možnost porozumět cílům, rizikům a obtížím klin. hodnocení i podmínkám za nichž má hodnocení probíhat,
3. jsou zajištěna práva subjektu hodnocení na soukromí, ochranu údajů, fyzickou i psychickou nedotknutelnost, byla před zahájením klin. hodnocení uzavřena potřebná pojištění,
4. lékařská péče a rozhodnutí musí být poskytována kvalifikovaným lékařem.

Při posuzování je kladen zvláštní důraz především na klinická hodnocení konaná na nezletilých osobách. Na **nezletilých osobách** lze provádět klinické hodnocení pouze tehdy, pokud:

1. byl získán informovaný souhlas rodičů, popřípadě jiného zákonného zástupce; tento souhlas musí vyjadřovat předpokládanou vůli nezletilé osoby účastnit se klinického hodnocení, je-li to vzhledem k jejímu věku a popřípadě rozumovým schopnostem možné; lze jej kdykoli odvolat, aniž by tím byla nezletilé osobě způsobena újma,
2. nezletilá osoba obdržela od zkoušejícího nebo jím pověřené osoby, která má zkušenosti s prací s nezletilými osobami, informace o klinickém hodnocení, jeho rizicích a přínosech na úrovni odpovídající schopnosti porozumění této nezletilé osoby,
3. zkoušející, případně hlavní zkoušející respektuje výslovné přání nezletilé osoby, která je schopna utvořit si vlastní názor a posoudit informace uvedené v písmenu b), odmítnout účast nebo kdykoli odstoupit od klinického hodnocení,
4. není poskytnuta žádná pobídka nebo finanční částka kromě kompenzace,
5. dané klinické hodnocení přináší přímý přínos více pacientům a pouze pokud je takovýto výzkum zásadně důležitý pro ověření údajů získaných z klinických hodnocení na osobách schopných udělit informovaný souhlas nebo údajů získaných jinými výzkumnými metodami; takovýto výzkum by se měl vztahovat přímo ke klinickému stavu, jímž nezletilá osoba trpí, nebo by měl být takové povahy, že jej lze provádět pouze na nezletilých osobách,
6. klinické hodnocení je v souladu s příslušnými pokyny Komise a agentury,
7. je navrženo tak, aby se minimalizovala bolest, nepohodlí, strach a veškerá další předvídatelná rizika vztahující se k danému onemocnění a vývoji subjektu hodnocení; práh rizika a stupeň stresu musí být vymezeny protokolem a trvale sledovány,
8. protokol odsouhlasila etická komise, která má zkušenosti v oblasti dětského lékařství nebo která si pro klinické, etické a psychosociální otázky z oblasti dětského lékařství vyžádala kvalifikované stanovisko.

Výše uvedené se přiměřeně vztahuje i na **zletilé osoby právně nezpůsobilé k vydání informovaného souhlasu** ke klinickému hodnocení. Jejich účast na klinickém hodnocení je povolena jen pokud

1. byl získán informovaný souhlas jejich zákonného zástupce; tento souhlas musí vyjadřovat předpokládanou vůli subjektu hodnocení účastnit se klinického hodnocení a může být kdykoli odvolán, aniž by tím byla způsobena subjektu hodnocení újma,

2. osoba, která není schopna udělit informovaný souhlas, byla seznámena s klinickým hodnocením, jeho riziky a přínosy na úrovni odpovídající jejím schopnostem porozumění,
3. zkoušející, případně hlavní zkoušející, respektuje výslovné přání subjektu hodnocení, který je schopen utvořit si vlastní názor a vyhodnotit podané informace, odmítnout účast či kdykoli odstoupit od klinického hodnocení,
4. není poskytnuta žádná pobídka či finanční částka kromě kompenzace,
5. má takovýto výzkum zásadní význam pro ověření údajů získaných z klinických hodnocení na osobách způsobilých udělit informovaný souhlas nebo údajů získaných jinými výzkumnými metodami a vztahuje se přímo ke klinickému stavu, kterým je subjekt hodnocení ohrožen na životě nebo podstatně omezuje jeho schopnosti,
6. je klinické hodnocení navrženo tak, aby se minimalizovala bolest, nepohodlí, strach a veškerá další předvídatelná rizika vztahující se k danému onemocnění a vývoji subjektu hodnocení; práh rizika a stupeň stresu musí být vymezeny protokolem a trvale sledovány,
7. protokol odsouhlasila etická komise, která má zkušenost s příslušnou chorobou a postiženou skupinou pacientů nebo po konzultaci klinické, etické a psychosociální problematiky v oblasti dané choroby a postižené skupiny pacientů. Toto je možno řešit přizváním příslušného odborníka ke konzultaci.

V případě akutních situací, kdy není možné předem získat souhlas subjektu, se žádá souhlas zákonného zástupce. Pokud není stanoven a nebo není dostupný, je možné zařadit pacienta, jen pokud je tento postup popsán v protokolu a EK s ním výslovně souhlasí. EK si v těchto případech může vymínit vyjádření ke každému zařazenému subjektu.

h) zajištění odškodnění nebo pojištění pro případ smrti či škody vzniklé na zdraví v důsledku klinického hodnocení

Náležitosti zajištění odškodnění nebo pojištění pro případ škody vzniklé na zdraví či smrti jsou posuzovány pověřeným členem EK (obvykle profesně vhodný člen EK) a referovány pověřeným členem EK a hlavním řešitelem nebo jím pověřeným spoluřešitelem v rámci jednání EK, které posuzuje klinické hodnocení. Pokud je zajištěno pojištění jen do konce kalendářního roku, vymíní si EK písemnou informaci o včasném prodloužení tohoto pojištění po dobu probíhajícího klin. hodnocení

i) všechna pojištění odpovědnosti za škodu uzavřená pro zkoušejícího a zadavatele

Náležitosti pojištění odpovědnosti za škodu jsou posuzovány pověřeným členem EK (obvykle profesně vhodný člen EK) a referovány pověřeným členem EK a hlavním řešitelem nebo jím pověřeným spoluřešitelem v rámci jednání EK, které posuzuje klinické hodnocení.

Pokud je zajištěno pojištění jen do konce kalendářního roku, vymáhá si EK písemnou informaci o včasném prodloužení tohoto pojištění po dobu probíhajícího klinického hodnocení.

Zadavatel předkládá certifikát o pojištění a/nebo pojistnou smlouvu a pojistné podmínky.

j) výši a případně zajištění odměn či kompenzace zkoušejícím a subjektům hodnocení a relevantní aspekty všech dohod uzavřených mezi zadavatelem a místem hodnocení

Náležitosti zajištění odměn či kompenzace zkoušejícím a subjektům hodnocení a aspekty všech dohod jsou posuzovány pověřeným členem EK a referovány pověřeným členem EK a hlavním řešitelem nebo jím pověřeným spoluřešitelem v rámci jednání EK, které posuzuje klinické hodnocení.

k) způsob náběru subjektů hodnocení

Vhodný způsob náběru subjektů klinického hodnocení a výběru zkoušejícího a spolupracovníků podle zákona č. 378/2007 Sb.

6. V případě, že EK má připomínku, jejíž vyřešení podmiňuje schválení studie, pak stačí změnu zaslat a po schválení opraveného dokumentu bude souhlasné stanovisko vystaveno na základě souhlasu jednoho z posuzovatelů studie nebo předsedy komise, formální změny může odsouhlasit vedoucí sekretariátu.