Stanovisko odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL k probíhajícím klinickým hodnocením a k ještě nezahájeným klinickým hodnocením v souvislosti s COVID-19 ze dne ~~25. 6. 2020, aktualizace~~ 6. 11. 2020~~28. 8. 2020~~

(plně nahrazuje stanoviska z~~e~~ 28. 8.~~14. 5.~~ 2020)~~, doplnění 1. 7. 2020~~

V souvislosti se současnou epidemiologickou situací s koronavirem týkající se probíhajících anebo ještě nezahájených klinických hodnocení, nepředvídatelnosti dalšího vývoje, vyhlašování ~~a uvolňování~~ mimořádných opatření vlády a jejich následnému uvolňování uvádíme aktualizovaná obecná doporučení SÚKL. Vzhledem k~~e~~ vývoji situace v ČR ~~skutečnosti, že jsou v ČR stále ještě lokality se zvýšeným výskytem koronavirových infekcí (k dnešnímu dni např. Karviná, Praha…) odsouváme pro lokality s vyšším výskytem COVID-19 ukončení~~ lze uplatňovat mimořádn~~ých~~áých opatření povolen~~ých~~áých SÚKL na celém území ČR do 31. 12. 2020. ~~Aby bylo prokazatelné, že se v dané době jednalo o místo s vyšším výskytem COVID-19, měl by zadavatel tuto skutečnost PROKAZATELNĚ zdokumentovat v dokumentaci daného centra, např. z webu MZ ČR: COVID-19: Přehled aktuální situace v ČR - Přehled výskytu laboratorně prokázaného onemocnění COVID-19 podle regionu.~~

~~(Lokalitu se zvýšeným výskyt COVID-19, kde lze i nadále uplatňovat mimořádná opatření, považujeme místo s výskyte 10 a více nemocných na 100 000 obyvatel; výjimka je Praha, vzhledem k velkému počtu obyvatel a dalším lidem dojíždějícím sem denně za prací, kde lze uplatňovat mimořádná opatření i při výskytu 3 a více nemocných na 100 000 obyvatel).~~

~~Pro klinická hodnocení v ostatních lokalitách platí ukončení mimořádných opatření ke dni 30. 6. 2020, jak bylo stanoveno v předchozím stanovisku SÚKL ze dne 14. 5. 2020.~~ Zadavatelé mohou přejít na běžný režim v lokalitách, kde to epidemiologická situace s koronavirem a personální situace v místech klinického hodnocení umožní. ~~by zde měli přejít na běžný režim bez využití mimořádných opatření.~~ V průběhu inspekcí správné klinické praxe může být dodržení opatření i jejich ukončení kontrolováno.

Aktualizace doporučení SÚKL platná po 30. 6. 2020 i nadále:

Pro všechna klinická hodnocení stále platí doporučení vždy předem telefonicky nebo e-mailem zjistit situaci u subjektu hodnocení:

- zda není v karanténě, protože navštívil rizikovou oblast či nebyl v kontaktu s člověkem, který má potvrzenou infekci koronavirem nebo nečeká na výsledky testu
- zda u něho není potvrzena infekce koronavirem (tuto informaci zapsat do zdravotnické dokumentace a CRF)
- zda není v domácnosti s osobou, která je v karanténě
- koronavirovou anamnézu doplnit do zdrojové dokumentace i CRF
    - prokázané onemocnění COVID-19 (v takovém případě doplnit i další podrobnosti týkající se hospitalizace/léčby doma/ léčby…, jejího trvání, vyléčení…)
    - karanténa z důvodu…
    - COVID-19 prokázán u osoby blízké, žijící ve stejné domácnosti
- Výše uvedené je naprosto nezbytné pro centra klinických hodnocení v oblastech s vyšším výskytem COVID-19. Pokud zde zadavatel z důvodu bezpečnosti subjektu hodnocení bude uplatňovat některá mimořádná opatření, doporučujeme zjistit a zdokumentovat, že subjekt hodnocení souhlasí s navrženým postupem (např. vizita telefonicky, zaslání studijní medikace kurýrem nebo vyzvednutí příbuzným s potvrzeným přijetím zásilky telefonicky a ověřením správnosti údajů, provedení kontrolních laboratorních odběrů…).

Žádosti o nová klinická hodnocení

Žádosti o schválení ohlášeného/povolení klinického hodnocení na COVID-19 budou posuzována i nadále přednostně ve zkrácených časech. Rovněž etické komise pro multicentrická klinická hodnocení přislíbily posuzování těchto žádostí ve zkráceném čase.

Jsme plně zapojeni do VHP procedur, přijímáme účast ve všech, kde jsme či budeme osloveni. Do odvolání nepřijímáme účast ~~Účastníme se i~~ jako referenční stát. ~~Pro přijetí účasti jako referenčního státu se rozhodujeme dle aktuálních možností a vytížení všech zúčastněných posuzovatelů SÚKL v době podání žádosti.~~

Všechny ostatní žádosti o povolení/schválení ohlášeného klinického hodnocení posuzujeme v běžném režimu.

Doporučení pro běžící či schválená klinická hodnocení kde lze přejít na běžný režim:~~po 30. 6. 2020~~

Kontrolní návštěvy:

Zadavatelé mohou přejít na~~by měli přejít na~~ běžný režim kontrolních návštěv v centrech, kde to epidemiologická situace a personální stav studijního týmu dovolí. ~~v souladu se schváleným protokolem klinického hodnocení již bez mimořádných opatření zavedených v době pandemie koronavirem.~~ V případě, že mimořádná opatření zadavatel zpracoval do dodatku ke klinickému hodnocení a dodatek byl SÚKL a etickou komisí schválen, je uplatnitelný neomezeně do konce roku 2020.~~pouze v době zvýšeného výskytu koronavirových infekcí v lokalitě centra, což musí být doloženo v dokumentaci (např. z webu MZ – viz výše). V případě, že by došlo k novému vzplanutí infekce v dané lokalitě centra, je možné znovu začít uplatňovat mimořádná opatření dle schváleného dodatku. Nové vzplanutí infekce je třeba zdokumentovat.~~

Pro běžný režim realizace klinického hodnocení vydává SÚKL následující doporučení:

1) **Návštěvy** subjektu hodnocení v centru domluvit předem telefonicky, aby nedocházelo ke kumulaci pacientů a aby měl zdravotnický personál vyčleněnu dobu na kontrolní vizity. Rovněž je vhodné se subjektem hodnocení vyplnit COVID-19 dotazník *(*(měl by to být jako dotazník nebo čestné prohlášení o jeho zdravotním stavu v posledních 14 dnech a o COVID-19 anamnéze) a dle toho zvolit termín návštěvy.
2) V souladu s opatřením vydaným Ministerstvem zdravotnictví ČR, po dobu jeho trvání až do odvolání platí povinnost zajistit pro zdravotnický personál i pro subjekty hodnocení ochranné pomůcky (roušky, respirátory či ochranné štíty). Zajistit ochranné pomůcky by měl zadavatel.
3) **Zahajování klinických hodnocení a zařazování nových subjektů hodnocení** může probíhat dle schválené dokumentace bez dalších omezení, pokud to epidemiologická situace dovolí. Zadavatel by se měl vždy řídit situací u daného poskytovatele zdravotních služeb (personální kapacity), celkovou situací ve zdravotnickém zařízení a aktuálním usnesením vlády pro poskytovatele zdravotních služeb (t.č. platné usnesení vlády č. 1101 ze dne 26. října 2020, které se může měnit). Výjimkou budou klinická hodnocení, kde by odložení léčby znamenalo zhoršení prognózy onemocnění a léčbu je třeba zahájit neprodleně.
4) **Studijní medikace** (hodnocené přípravky a nehodnocené přípravky dané protokolem klinického hodnocení) budou vydávány zkoušejícím či jím pověřenou osobou (např. spolu-zkoušejících či farmaceutem) v centru při návštěvě subjektu hodnocení. Zasílání studijní medikace kurýrní službou dle uvážení zkoušejícího a situace v centru. ~~po 30. 6. 2020 již není povoleno vyjme center, která se prokazatelně nachází v oblastech s vyšším výskytem COVID-19 (viz níže).~~ Vracení nespotřebované či zbylé medikace subjektem hodnocení bude probíhat na centru.
5) **Kontrolní laboratorní vyšetření** budou zajištěna na centru dle původního plánu klinického hodnocení.
6) **Bezpečnostní hlášení** zajistí zadavatel s původním plánem v souladu s pokynem KHL-21 a guidelinou CT-3. Na SÚKL také oznámí úmrtí subjektu hodnocení, které nesplňuje definici SUSAR. Zkoušející hlásí nežádoucí účinky rovněž dle původního plánu.
   Bezpečnostní hlášení by měla zahrnovat i informace v souvislosti s koronavirem a COVID-19. Od 4.5.2020 jsou zavedeny nové kódy v terminologii MedDRA, které lze využít pro hlášení SAE – nové kódy (seznam kódů je uveden pod článkem v samostatných přílohách). Koronavirová anamnéza by měla být doplněna u všech zařazených subjektů hodnocení v běžících klinických hodnocení a měla by být i součástí vstupního vyšetření pro nově zařazované subjekty hodnocení (pacienty i zdravé dobrovolníky).
7) **Informace pro pacienty/ informované souhlasy**

Poskytnutí Informací pro pacienty/informovaných souhlasů by mělo probíhat v běžném režimu, na centru, kde by měl subjekt hodnocení možnost se s textem dokumentu seznámit. Následovat by měl pohovor s lékařem či určeným členem týmu (např. spolu-zkoušejícím) a v jejich přítomnosti podpis dokumentu jak subjektem hodnocení, tak i zkoušejícím.

8) **Monitoring klinických hodnocení**

Pokud to situace v centru dovolí, měl by m~~M~~onitoring klinického hodnocení ~~by měl~~ probíhat dle původního plánu, případně upraveného v souvislosti s mimořádnými opatřeními. Povolené způsoby monitoringu jsou 1 monitoring přímo na centru, 2, centralizovaný monitoring či kombinace předchozích. V souvislosti s nepříznivým vývojem epidemiologické situace lze kombinovat i s ~~centrech, kde již není v dané oblasti zvýšený výskyt koronaviru, by neměl zadavatel využívat~~ telekonferenčním či videokonferenčním monitoringem ~~povolený v rámci mimořádných opatření~~.

9) **Provádění klinických hodnocení s účastí zdravých dobrovolníků či „zdravých pacientů“**, tzn. klinických hodnocení, která nemají léčebný přínos pro zařazené subjekty hodnocení, např. bioekvivalence či studií farmakokinetiky, je možné za podmínky zajištění bezpečnostních opatření pro subjekty hodnocení. Doporučená bezpečnostní opatření při zahájení klinických hodnocení se zdravými dobrovolníky či klinických hodnocení, která nemají léčebný přínos pro zařazované subjekty:
    a. Odebrání covidové anamnézy potenciálního subjektu hodnocení max. 4 dny před pozváním do centra
    b. Provedení RT-PCR testu na průkaz SARS-CoV-2 a vyhodnocení jeho výsledku před zařazením subjektu hodnocení, povinně pouze pro dobrovolníky, kteří žijí nebo pracují v lokalitě s vyšším výskytem onemocnění. Pro ostatní dobrovolníky není RT-PCR test povinný.
    c. Bezpečnostní opatření při provádění klinického hodnocení
        i. Při hospitalizaci snížit počet subjektů na pokoji na co nejnižší, max. 4 osoby
        ii. Zajištění ochranných pomůcek pro personál – jednorázové roušky; v průběhu odběrů jednorázové pláště, respirátory nebo jednorázové roušky + ochranné štíty, rukavice, které budou pracovníci po každém odběru subjektu hodnocení měnit
        iii. Minimalizovat shlukování subjektů hodnocení na centru, pro volný pohyb po centru povinnost nošení roušek
        iv. Při stravování určit skupiny subjektů hodnocení, které zůstanou po celou dobu trvání klinického hodnocení stejné (např. dle pokojů). U jednoho stolu subjekty ze stejného pokoje.
        v. Zajištění dezinfekce na chodbách a na pokojích
        vi. Zvýšená hygienická a dezinfekční pravidla zejména sociálních zařízení a společných prostor

10) Možnost **zapojení „Home care“** do provádění klinického hodnocení ~~i v oblastech, kde již není zvýšený výskyt koronaviru a mimo období COVID-19 pandemie~~.

Zapojení „Home care“ je možné za splnění následujících podmínek:

- Využití „Home care“ je odůvodněno diagnózou nebo stavem pacienta
- Musí s tím souhlasit zkoušející/hlavní zkoušející, který za průběh KH v daném centru odpovídá
- Subjekty hodnocení nesmí být vystaveny vyššímu riziku, než které by podstupovali při absolvování stejných úkonů v místě provádění KH (je očekávána dokumentovaná analýza rizik)
- Využití „Home care“ musí být jednoznačně popsáno v protokolu klinického hodnocení a informovaném souhlasu, které byly schváleny SÚKL a EK
- S využitím „Home care“ musí souhlasit i pacient, neboť to je dost velký zásah do jeho soukromí.
- Lékařská rozhodnutí zůstávají v odpovědnosti zkoušejícího/spoluzkoušejícího – např. změny medikace, hodnocení AE/SAE
- V protokolu KH (nebo související dokumentaci) musí být předem zaveden a popsán efektivní systém včasné komunikace mezi zkoušejícím/spoluzkoušejícími a pracovníky „Home care“ zajišťující, že je

zkoušející průběžně a včas informován o proběhlých návštěvách (zejména ve vztahu k bezpečnosti subjektů hodnocení – např. výskyt SAE a včasné hlášení zkoušejícím zadavateli)

- Úkony provedené v rámci „Home care“ musí být odpovídajícím způsobem dokumentovány a související zdrojové dokumenty musí být uchovávány jako součást dokumentace klinického hodnocení vedené u zkoušejícího v místě provádění klinického hodnocení a musí být dokumentován dohled zkoušejícího (zkoušející neprodleně vyhodnocuje záznamy z návštěv „Home care“, což stvrzuje svým podpisem na zdrojových dokumentech)
- Pracovníci „Home care“, kteří se budou na daném klinickém hodnocení podílet, musí být vedeni jako externí spolupracovníci studijního týmu, tzn. musí být na Delegation log včetně odpovědnosti a kompetencí, doložené kvalifikace, proškolení hlavním zkoušejícím / zkoušejícím k činnostem, které budou vykonávat
- Home care musí být zahrnuta v pojištění KH
- Nemůže ji „najmout“ zadavatel, ten ji bude hradit, ale musí být písemná smlouva mezi poskytovatelem zdravotních služeb, kde je dané centrum KH a Home care. Tato smlouva musí obsahovat, jaké odpovědnosti a kompetence Home care v rámci KH má, také musí obsahovat jmenný seznam (může být formou přílohy) pracovníků Home Care, kteří se na KH budou podílet. Tito jsou i v Delegation log zkoušejícího na centru.
- (Poznámka: *„Home care“ nelze využít pro podání přípravku, který má být aplikován pod dohledem lékaře nebo lékařem a následně po aplikaci má být pacient ještě určitou dobu (dáno protokolem nebo SmPC, např. 1-2 hodiny) sledován. Rovněž nelze využít pro případy aplikace přípravku fáze II, kdy se jedná o studii s prvním podáním přípravku pacientům.)*

Pro všechna centra v ČR~~, která se prokazatelně nachází v oblasti s vyšším výskytem COVID-19~~ ~~(nutné zdokumentovat v dokumentaci KH),~~ **lze i nadále uplatňovat níže uvedená mimořádná opatření platná do 31. 12.2020**:

1) I nadále je možné změnit ~~v odůvodněných případech~~ fyzické kontrolní návštěvy subjektu hodnocení z důvodu zajištění jeho bezpečnosti či uzavření zdravotnických zařízení na kontrolu telefonickou. Telefonickou vizitu je nutné zdokumentovat včetně zdůvodnění současnou situací. V případě, že bude kontrolní návštěva zcela vynechána s ohledem na zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení, je třeba zdokumentovat a následně zhodnotit dopad na validitu a kvalitu dat z klinického hodnocení.

2) V případě návštěvy subjektu hodnocení v centru je nezbytné:
   - Návštěvu domluvit telefonicky předem, aby nedocházelo ke kumulaci pacientů, aby měl zdravotnický personál vyčleněnu dobu na kontrolní vizity. Rovněž je vhodné se subjektem hodnocení vyplnit COVID-19 dotazník *(*(měl by to být jako dotazník nebo čestné prohlášení o jeho zdravotním stavu v posledních 14 dnech a o COVID-19 anamnéze) a dle toho zvolit termín návštěvy
   - Zajistit pro zdravotnický personál i pro subjekty hodnocení ochranné pomůcky Zajistit ochranné pomůcky by měl zadavatel.

3) Iniciační návštěvy pro nově zařazované subjekty hodnocení do běžících klinických hodnocení
   - V případech, kdy zadavatel vyhodnotí risk/benefit pro nově zařazované pacienty v prospěch zařazení do studie a situace v centru klinického hodnocení to umožníje ~~příznivá~~ (dostatečná kapacita studijního personálu), je třeba iniciační návštěvu zajistit na centru při zohlednění všech podmínek výše uvedených (COVID-19 anamnéze, telefonicky domluvený čas návštěvy, zajištění ochranných pomůcek pro pacienta a zdravotníky…). V průběhu iniciační návštěvy na centru zkoušející při rozhovoru s pacientem vysvětlí vše, co se klinického hodnocení týká, a získá podepsaný informovaný souhlas pacienta. Lze zaslat

informovaný souhlas předem (např. e-mailem) a provést pohovor se zkoušejícím telekonferenčně, aby vlastní návštěva v centru byla zkrácena na nezbytně nutnou dobu.

4) Zahajování klinických hodnocení na COVID-19 a zařazování nových subjektů hodnocení u těchto klinických hodnocení probíhá dle schválené dokumentace bez dalších omezení.

Hodnocené léčivé přípravky – studijní medikace (tzn. i nehodnocené přípravky, dané protokolem, pokud je zajišťuje zadavatel) – níže uvedené alternativní způsoby zajištění studijní medikace pro subjekty hodnocení mohou být uplatňovány do 31. 12. 2020:

1) **Hodnocené léčivé přípravky (dále jen „IMP“) – uchovávané při pokojové teplotě, všechny lékové formy vyjma parenterálně podávaných IMP (např. tablety, kapsle, tobolky, aj.)**:
   - Možnost poskytnout studijní přípravek pacientům v rámci nadcházející vizity na delší časový úsek, než byl původně plánovaný.
   - V případě, že nebude možno zajistit poskytnutí studijního přípravku přímo pacientovi v rámci nadcházející vizity, je možné mimořádné zaslání studijního přípravku kurýrní službou. Kurýrní služba by vyzvedla léky v centru u zkoušejícího, který za hodnocené léčivé přípravky odpovídá a tuto skutečnost zaznamená do dokumentace subjektu hodnocení. Kurýrní služba doveze studijní medikaci domů pacientovi = subjektu hodnocení, tedy na adresu, kterou jí poskytne zkoušející. Zkoušející se následně telefonicky přesvědčí / ujistí, že pacient studijní medikaci obdržel a zaznamená tuto skutečnost do dokumentace subjektu hodnocení.
   - V případě, že kurýrní služba poveze více medikací současně, musí se zkoušející ujistit i v tom, že subjekt hodnocení obdržel správnou medikaci (dle kódu IMP či kódu subjektu hodnocení), neboť u zaslepených klinických hodnocení je více léčivých přípravků, telefonická kontrola je hlavně z důvodu, aby nedošlo k záměně medikace. Teprve po schválení zkoušejícím o správné zásilce by pacient měl léčbu začít užívat.
   - Zajištění kurýrní služby by měl sjednat zadavatel, případně po domluvě se zadavatelem může zajistit člen studijního týmu. Využití kurýrní služby musí být ošetřeno smluvně a smlouva je součástí dokumentace klinického hodnocení. Další možností je vést kurýrní službu v Delegation logu jako součást týmu (nelze opomenout ošetřit mlčenlivost). Náklady na kurýrní službu hradí zadavatel.
   - Při zasílání hodnocených léčivých přípravků obsahujících omamné či psychotropní látky kurýrní služnou doporučujeme každou zásilku pro subjekt hodnocení zabalit do krabičky či jiného obalu, který člen studijního týmu přelepí lepící páskou, kterou orazítkuje či podepíše. Potvrzení o převzetí zásilky subjektem hodnocení si nechá potvrdit, že zásilka byla uzavřena a neporušená.
   - Další možností je vyzvednutí studijní medikace příbuzným, který je při telefonickém rozhovoru se zkoušejícím subjektem hodnocení určen a zaznamenání této změny vydání IMP do zdrojové dokumentace a CRF.

2) **IMP – sterilní lékové formy (kromě IMP podávaných i.v.) např. parenterální podání s.c., oční kapky aj., které si subjekty hodnocení aplikují doma sami:**
   - Platí totéž, co v bodě 1)
   - V tomto případě je třeba zohlednit i požadavky na uchovávání studijní medikace, většinou se jedná o přípravky, které mají být uchovávány při teplotě 2 – 8 st. C. V takovém případě je třeba nezbytně zajistit transport přípravků v chladících boxech, které tento požadavek zajistí. Po celou dobu transportu musí být zajištěno kontinuální měření teploty, které bude zdokumentované v dokumentaci klinického hodnocení. Organizaci kurýrní služby by měl zajistit zadavatel, který nese odpovědnost za kvalitu IMP, rovněž by měl tuto službu hradit. Je však nezbytné, aby zkoušející, který má za subjekty hodnocení v centru plnou zodpovědnost, s tímto postupem souhlasil.
   - Zajištění kurýrní služby by měl sjednat zadavatel, případně po domluvě se zadavatelem může zajistit člen studijního týmu. Využití kurýrní služby musí být ošetřeno smluvně a smlouva je součástí dokumentace

klinického hodnocení. Další možností je vést kurýrní službu v Delegation logu jako součást týmu (nelze opomenout ošetřit -mlčenlivost. Náklady na kurýrní službu hradí zadavatel.

- Při zasílání hodnocených léčivých přípravků obsahujících omamné či psychotropní látky kurýrní služnou doporučujeme každou zásilku pro subjekt hodnocení zabalit do krabičky či jiného obalu, který člen studijního týmu přelepí lepící páskou, kterou orazítkuje či podepíše. Potvrzení o převzetí zásilky subjektem hodnocení si nechá potvrdit, že zásilka byla uzavřena a neporušená.

3) **IMP – parenterální podání – i.v. – bolusem či infuzí, které v centru aplikuje lékař:**
   - Pokud to protokol a zdravotní stav pacienta umožňuje, doporučujeme odložit vizitu i aplikaci IMP. V protokolech bývá možnost odložení podání přípravku i o 14 dnů.
   - Pokud nelze odložit podání přípravku nebo již bylo odloženo na max. možnou dobu, pak lze zajistit
     - Podání na centru za dodržování bezpečnostních hygienických pravidel (viz výše).
     - V případě nouze a nezbytnosti podání IMP doma u pacienta, zajištění takového podání zdravotnickým personálem, který má patřičnou kvalifikaci a je k tomuto vyškolen.
     - Pokud by zadavatel zvažoval využití specializované společnosti, licencované k provádění zdravotní domácí péče na území ČR prostřednictvím kvalifikovaných a řádně vyškolených SZP (střední zdravotnický personál), je nezbytné, aby s tímto postupem souhlasil zkoušející centra, který nese plnou zodpovědnost za subjekt hodnocení včetně zajištění léčby. Měl by s tímto postupem souhlasit poskytovatel zdravotních služeb daného centra. Je otázkou, jak zahrne pojištění klinického hodnocení tuto službu. Jak by bylo řešeno odškodnění v případě újmy na zdraví způsobené výkonem provedeným pracovníkem „zdravotní domácí péče“. IMP musí v takovém případě vydat studijní personál v centru. Pokud by se jednalo o infuze, které musí být připraveny lékárnou, pak by byly vydány pracovníkovi centra na žádanku a následně zkoušejícím či pověřeným pracovníkem centra vydány pracovníkovi zdravotní domácí péče.
     - Injekce, které lze naředit před podáním, postupovat dle pokynů výrobce a je-li to přípustné, naředit přímo před podáním u pacienta za dodržení všech postupů daných manuálem pro farmaceuty.
     - Infuze, které byly připraveny lékárnou, je třeba převážet za přísného dodržení podmínek pro uchovávání naředěného přípravku – tzn. za kontinuálního měření teploty během transportu a eventuelně dalších podmínek daných Protokolem či manuálem.
     - V případě podání IMP, kde je riziko anafylaktické reakce, měly být tyto IMP podány pouze na centru, kde je možnost zajištění intenzivní a resuscitační péče.

4) Zasílání studijní medikace subjektu hodnocení přímo od zadavatele není přípustné ani prostřednictvím třetí strany (zadavatel nemůže znát identifikaci subjektu hodnocení, jeho adresu…).

5) Co se týká navracení studijní medikace pacientem na centrum zkoušejícímu lékaři za pomoci kurýrní služby: v tomto případě považujeme zaslání nespotřebované studijní medikace kurýrní službou za nevhodné a požadujeme, aby pacient uschoval nespotřebovanou studijní medikaci a až po odvolání bezpečnostních opatření vrátil veškerou, tj. pro kontrolu spotřebovanou i nespotřebovanou medikaci při své další osobní návštěvě na centru přímo zkoušejícímu lékaři, který vše zaznamená v dokumentaci subjektu hodnocení.
   Pro případ, že bude účast subjektu hodnocení v klinickém hodnocení ukončena (předčasně či normálně) a pacient již nepřijde do centra, je možné zajistit vrácení nespotřebované studijní medikace od subjektu hodnocení kurýrní službou. Vše řádně v dokumentaci klinického hodnocení zaznamenat.

Kontrolní laboratorní vyšetření:

Pokud mají subjekty hodnocení před podáním IMP podstoupit nezbytné kontrolní vyšetření – krevní obraz, biochemické vyšetření, vyšetření moče, a podání hodnoceného přípravku nelze odložit, je třeba postupovat následovně:

a. Předem telefonicky domluvit přesný termín návštěvy (i časový) v centru a provedení odběrů.
b. Zajištění odběrů v domácnosti subjektu hodnocení buď personálem nasmlouvané laboratoře, či smluvně zajištěné zdravotní domácí péče, které k tomu mají vyškolený a kvalifikovaný personál a prostředky a při dodržení všech dalších bezpečnostních opatření výše uvedených (respirátory pro zdravotnický personál, roušky pro subjekty hodnocení, …) a vyloučení pacientů, kteří jsou v karanténě či žijí s osobou v karanténě nebo u nich byla potvrzena infekce koronavirem.
c. Zajištění odběrů v místně blízké laboratoři nebo u praktického lékaře, pokud s tím budou souhlasit. Náklady za vyšetření v takovém případě nese zadavatel, nelze je vykazovat zdravotní pojišťovně.

Zajištění kontrolních laboratorních vyšetření v rozporu s původním protokolem způsobem uvedeným v bodě b) a c) lze uplatňovat **do 31. 12. 2020.**

Bezpečnostní hlášení

Zadavatel zajistí zasílání bezpečnostních hlášení z klinických hodnocení (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (dále jen „SUSAR“) do EudraVigilance databáze a Development Safety Update Report (dále jen „DSUR) předkládá na SÚKL průběžně dle původního plánu v souladu s pokynem KHL-21 a guidelinou CT-3. Na SÚKL také oznámí úmrtí subjektu hodnocení, které nesplňuje definici SUSAR.
Zkoušející hlásí nežádoucí účinky rovněž dle původního plánu.
Bezpečnostní hlášení by měla zahrnovat i informace v souvislosti s koronavirem a COVID-19. Od 4.5.2020 jsou zavedeny nové kódy v terminologii MedDRA, které lze využít pro hlášení SAE – nové kódy. Koronavirová anamnéza by měla být doplněna u všech zařazených subjektů hodnocení v běžících klinických hodnocení a měla by být i součástí vstupního vyšetření pro nově zařazované subjekty hodnocení (pacienty i zdravé dobrovolníky).

Informace pro pacienty/ informované souhlasy

V případě potřeby informování subjektů hodnocení je možné stále ještě využít i jiné možnosti než „přímého kontaktu“, např.

- Informace předaná telefonicky a její zdokumentování ve zdrojové dokumentaci a v CRF;
- Písemná e-mailová informace, potvrzení přijetí emailu subjektem hodnocení a zdokumentování v CRF a zdrojové dokumentaci;
- V případě vydání **dodatku k informacím pro pacienta/informovanému souhlasu** (dále jen „dodatek IP/IS“) nebo **aktualizované verze informací pro pacienta/informovaného souhlasu** (dále jen „IP/IS“), je třeba tento dodatek IP/IS nebo aktualizovanou verzi IP/IS předložit SÚKL a etické komisi ke schválení před jejím použití v klinickém hodnocení. Výjimku tvoří dodatky IP/IS nebo aktualizované verze IP/IS s bezpečnostními informacemi, které je třeba oznámit subjektům hodnocení co nejdříve. V takovém případě jsou dodatky IP/IS či aktualizované verze IP/IS předloženy subjektům hodnocení co nejdříve a následně jsou notifikovány SÚKL a etické komisi.
- Dodatek IP/IS či aktualizovanou verzi lze poslat subjektu hodnocení e-mailem či poštou, nelze ale vyžadovat podepsání takto doručeného dokumentu a zaslání podepsaného dokumentu poštou či sken podepsaného dokumentu zpět. V případě emailu požádá zkoušející/člen studijního týmu subjekt hodnocení o potvrzení přijetí dokumentu a zaznamená tuto skutečnost do CRF, e-mail přidá do zdrojové dokumentace. V případě zaslání dokumentu poštou ověří obdržení dokumentu telefonicky a zaznamená do CRF a zdrojové dokumentace. Při další návštěvě subjekt hodnocení podepíše dodatek IP/IS nebo aktualizovanou verzi IP/IS, uvede datum dne návštěvy a potvrdí, že byl s tímto dokumentem dříve seznámen.

Zkoušející – změny zkoušejících:

V případě onemocnění zkoušejícího / hlavního zkoušejícího může jeho povinnosti dočasně převzít jeho zástupce (spoluzkoušející). Pokud ani zástupce zkoušejícího nemůže převzít povinnosti zkoušejícího, může jeho povinnosti

dočasně převzít a činnost koordinovat zkoušející jiného centra. Další možností je schválení nového zkoušejícího, což je v kompetenci etické komise.

Uzavření centra / otevření nového náhradního centra

V případě uzavření centra v souvislosti se současnou mimořádnou situací (všichni pracovníci v karanténě aj…), lze:

- na nezbytnou dobu pozastavit činnost daného centra a po dohodě zadavatele se zkoušejícími např. převést subjekty hodnocení dočasně do jiného centra. S touto změnou musí subjekt hodnocení souhlasit.
- nebo umožňuje-li to design klinického hodnocení, dočasně klinické hodnocení přerušit.
- nebo není-li jiná možnost, ukončit klinické hodnocení v daném centru a subjekty hodnocení s jejich souhlasem převést na dokončení studie do jiného centra nebo jejich účast v klinickém hodnocení ukončit. V tom případě je třeba je i informovat, jak má pokračovat léčba onemocnění, jedná-li se o chronické či stále trvající onemocnění.

V případě potřeby otevřít nové, náhradní centrum, musí být splněny všechny požadavky GCP a platné legislativy (např. schválení místní etickou komisí, smlouva mezi zadavatelem a poskytovatelem zdravotních služeb aj.). SÚKL a MEK (etická komise pro multicentrická klinická hodnocení) se pouze oznamuje (aktualizace CTA form), není bráno jako podstatný dodatek, nepodléhá na SÚKL náhradě výdajů.

Monitoring klinických hodnocení

Změnu plánu monitoringu z návštěvy v centru na vzdálený monitoring či posun termínů monitoringu nemusí zadavatel SÚKL ani etické komisi hlásit, je třeba vše zdokumentovat a zdůvodnit v dokumentaci klinického hodnocení. K zajištění monitoringu se SÚKL nevyjadřuje ani při schvalování klinických hodnocení, není třeba uvádět do roční zprávy o průběhu klinického hodnocení.

Na četné dotazy k možnosti alternativního zajištění monitoringu uvádíme stanovisko SÚKL (odboru klinických hodnocení a inspektorů správné klinické praxe:

1) Centralizovaný monitoring je povolen.
2) Remote monitoring - Zdrojová data jsou v současné době v papírové podobě. **Remote monitoring** formou **kopírování či skenování zpráv či zdravotnické dokumentace, pořizování a použití deidentifikovaných certifikovaných kopií nebo certifikovaných kopií deidientifikovaných zdrojový dokumentů je nepřijatelné.** Stanovisko SÚKL jak našeho odboru klinických hodnocení léčiv, tak inspektorů správné klinické praxe je shodné, takto zajištěný monitoring bychom posuzovali jako porušení GCP a právních předpisů.
3) V případě, kdy by snížení frekvence monitoringu mohlo znamenat ohrožení určitého KH, akceptovali bychom alternativní přístup, např. centrální monitoring + monitoring telekonferenční, pokud by ho bylo z vytížení zdravotnických pracovníků v centru možné zajistit, tzn. určený pracovník studijního týmu by četl zdrojová data a monitor je v rámci TC kontroloval v CRF. Takto ověřené údaje by bylo nicméně nutné po skončení mimořádné situace podrobit verifikaci standardním způsobem, proto by se tento alternativní postup měl použít pouze v odůvodněných případech identifikovaných na základě analýzy rizik.
4) Kombinace centralizovaného + telekonferenčně zajištěného monitoringu je povolena.
5) V případě videokonferenčního monitoringu není přípustné zástupci zadavatele/CRO pořizovat jakékoli fotokopie dokumentů (fotografie, printscreeny…). Videokonferenční monitoring musí být zajištěn prostřednictvím zabezpečeného přenosu. Dále musí být prokazatelně zajištěno, že do dokumentace bude nahlížet pouze k tomu určená osoba (monitor) a nebude mít přístup v průběhu videokonference žádná neoprávněná osoba. K tomuto způsobu zajištění monitoringu musí mít zadavatel SP. Je třeba dodržet požadavky GDPR a zákona 110/2019 na zpracování osobních údajů.

V souvislosti s uvolňováním mimořádných opatření je vhodné se vracet k původnímu plánu monitorace klinických hodnocení a tam kde to je možné s ohledem na kapacitu studijního týmu, příznivou epidemiologickou situaci v dané lokalitě a u daného poskytovatele zdravotních služeb.

Zahajování klinických hodnocení a zařazování subjektů hodnocení do běžících klinických hodnocení:

Vždy předem zjistit (telefonicky, emailem) u hlavního zkoušejícího/zkoušejícího současnou situaci v daném centru klinického hodnocení:

- Jaká je situace v daném zdravotnickém zařízení, nejsou-li v něm zavedena nějaká limitující opatření v souvislosti se situací s COVID-19
- Jaká je personální situace ve studijním týmu provádějícího klinické hodnocení či plánovaného k provádění daného klinického hodnocení

Z důvodu zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení:

- Při zahajování nových klinických hodnocení či zařazování nových pacientů / subjektů hodnocení do běžících klinických hodnocení je nezbytné vyhodnotit epidemiologickou situaci v daném zdravotnickém zařízení (zdravotní stav pracovníků týmu klinického hodnocení, jejich volné kapacity pro realizaci klinického hodnocení, případně nařízená omezení v daném zdravotnickém zařízení).
- Zahájení nového klinického hodnocení zadavatel neprodleně oznámí dopisem SÚKL a etickým komisím (§ 55 odst. (6) zákona 378/2007 Sb., o léčivech v aktuálním znění; § 15 odst. (1) vyhlášky 226/2008 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe). Na SÚKL lze posílat elektronicky, vždy s identifikací klinického hodnocení EudraCT číslem nebo sp.zn. sukls. (DS nebo emailem: posta@sukl.cz)
- V případě obnovení zařazování nových pacientů do klinických hodnocení je zadavatel povinen tuto informaci zaslat SÚKL a etické komisi. Oznámení nepodléhá úhradě za odborné činnosti. SÚKL přijetí této informace bude potvrzovat (brát na vědomí).

Upozorňujeme zadavatele, aby si ověřili u nezahájených klinických hodnocení platnost povolení/schválení SÚKL. V případě, že se blíží konec platnosti povolení/schválení ohlášeného klinického hodnocení (tj. 1 rok od data vydání povolení nebo schválení klinického hodnocení), je třeba před datem propadnutí žádosti požádat o znovuvydání povolení/schválení ohlášeného klinického hodnocení SÚKL. Vyřízení takové žádosti se posuzuje jako podstatný dodatek a je třeba uhradit poplatek.
V případě propadnutí povolení/ohlášení nebudeme vydávat nové povolení/souhlas s ohlášením klinického hodnocení se zpětným datem a zadavatel bude muset předložit žádost o vydání nového povolení/schválení ohlášeného klinického hodnocení (resubmission) s uhrazením plné výše poplatku za odborné úkony.

Vzhledem k variabilitě klinických hodnocení není reálně postihnout všechny možnosti. **Bezpečnost subjektů hodnocení při zajištění validity dat, a tedy kvality průběhu klinického hodnocení je na zodpovědnosti zadavatele, bezpečnost subjektu hodnocení v centru je na zodpovědnosti zkoušejícího či hlavního zkoušejícího, který zodpovídá i za celý studijní tým.**

Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb.
§ 56, odst. (3):
Vyskytne-li se v souvislosti s prováděním klinického hodnocení nebo vývojem hodnoceného léčivého přípravku nová skutečnost, která může ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení, jsou zadavatel a zkoušející povinni

přijmout okamžitá opatření k ochraně subjektů hodnocení před bezprostředním nebezpečím. Ustanovení odstavců 1 a 2 nejsou tímto dotčena. Zadavatel neprodleně informuje o těchto nových skutečnostech a přijatých opatřeních Ústav a příslušné etické komise.

~~Způsob zajištění hodnocených přípravků subjektům hodnocení SÚKL nebude schvalovat (nevyjadřujeme se), zadavatel je pouze povinen SÚKL a EK o tom informovat (viz citace zákona o léčivech výše). Žádáme zadavatele, aby jakákoliv navržená mimořádná opatření provedená u běžících či schválených a nezahájených klinických hodnocení SÚKL a etickým komisím oznamovali. Tato opatření evidujeme a vkládáme do dokumentace klinických hodnocení. Oznámení mimořádných opatření nebereme jako podstatný dodatek, nepodléhá náhradě výdajů.~~

V případě, že zadavatel předkládá na SÚKL dodatky ke klinickému hodnocení (zahrnuje to i dokumenty nazvané Dear Doctor Letter (DDL) či Dear Investigator Letter (DIL)) s uvedením mimořádných opatření, která budou či jsou v daném KH zavedena, pro sjednocení přístupu jsou tyto dokumenty posuzovány jako podstatný dodatek podléhající náhradě výdajů. ~~požaduje mít zdokumentováno, že byl o mimořádných opatřeních vyrozuměn SÚKL, budeme na žádost elektronicky potvrzovat přijetí dokumentu či informace (e-mailem nebo scan přiloženého potvrzení zadavatelem).~~ **Mimořádná opatření ~~pro oblasti se zvýšeným výskytem COVID-19~~ nemají neomezenou platnost, ukončení možnosti uplatňování těchto mimořádných opatření SÚKL stanovuje na 31. prosince 2020 nebo do vyhlášení nových mimořádných opatření. Po tomto datu již nebude možné uplatňovat výše uvedená mimořádná opatření.**

V případě dalších dotazů se obracejte na MUDr. Alici Němcovou, ředitelku odboru klinických hodnocení léčivých přípravků (272 185 817, alice.nemcova@sukl.cz) nebo MUDr. Evu Hruškovou Reinovou~~Ondřeje Palána~~, vedoucího oddělení klinických hodnocení léčiv (272 185 3~~2~~17, ~~ondrej.palan@sukl.cz~~ eva.hruskovareinova@sukl.cz).

Odbor klinických hodnocení léčivých přípravků
Dne ~~25. 6. 2020, doplněno 1. 7. 2020, aktualizace 28. 8. 2020~~ …11.2020