

KLH-8 Protokol klinického hodnocení a dodatek(ky) k protokolu

Platnost: od 1.6.1998

Překlad kapitoly č.6 ze Směrnice správné klinické praxe vydané 1.5.1996 Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (Směrnice ICH E6), která stanoví požadavky na protokol klinického hodnocení a jeho dodatky. Text směrnice je pouze přeložen, není nikterak upravován a slouží jako pokyn SÚKL pro sestavování protokolu klinického hodnocení. Protokol klinického hodnocení je základní součástí dokumentace předkládané a posuzované SÚKL a etickými komisemi při žádosti o povolení klinického hodnocení.

6. Protokol klinického hodnocení a dodatek(ky) k protokolu

Protokol klinického hodnocení by měl zahrnovat dále uvedené položky. Informace specifické pro jednotlivá místa klinického hodnocení mohou být uvedeny na zvláštní(ch) stránce(kách) protokolu nebo obsaženy v samostatných přílohách a některé informace, uvedené níže, mohou být obsaženy v jiných dokumentech, jako je např. Soubor informací pro zkoušejícího, s odkazem na tyto dokumenty v protokolu.

6.1. Obecné informace

6.1.1. Název protokolu, identifikační číslo protokolu a datum dané verze. Všechny dodatky by měly být rovněž číslovány a datovány.

6.1.2. Jméno a adresa zadavatele a monitora (pokud není adresa monitora totožná se zadavatelem).

6.1.3. Jméno a titul osoby oprávněně podepsat protokol a dodatky k protokolu jménem zadavatele.

6.1.4. Jméno, titul, adresu a telefonní číslo(a) odborného lékaře včetně stomatologa zodpovědného za klinické hodnocení na straně zadavatele.

6.1.5. Jméno a titul zkoušejícího(cích), který(ří) je(jsou) odpovědný(i) za vedení klinického hodnocení, adresu a telefonní číslo místa provádění klinického hodnocení.

6.1.6. Jméno, titul, adresu a telefonní číslo(a) pověřeného lékaře (včetně stomatologa), který je zodpovědný za všechna lékařská (nebo stomatologická) rozhodnutí v místě klinického hodnocení (je-li jím někdo jiný než zkoušející).

6.1.7. Jméno(a) a adresu(y) klinické (ých) laboratoře(i) a jiných zdravotnických či technických oddělení a/nebo zařízení zapojených do klinického hodnocení.

6.2. Základní informace

6.2.1. Název a popis hodnoceného(ých) léčiva(čiv).

6.2.2. Souhrn nálezů z neklinických studií, které případně mohou mít klinický význam, a souhrn nálezů z klinických hodnocení, která mají vztah k dané studii.

6.2.3. Přehled známých a možných rizik i přínosů, pokud existují, pro lidské subjekty.

6.2.4. Popis a zdůvodnění způsobu podávání, dávky, dávkovacího schématu a trvání léčby.

6.2.5. Prohlášení, že studie bude prováděna v souladu s protokolem, Správnou klinickou praxí a právními předpisy.

6.2.6. Vymezení studované populace.

6.2.7. Literární odkazy a údaje, které se vztahují ke klinickému hodnocení, a které představují jeho teoretický základ.

6.3. Cíle a účel klinického hodnocení

Podrobný popis cílů a účelu klinického hodnocení.

6.4. Plán klinického hodnocení

Vědecké zdůvodnění klinického hodnocení a věrohodnost údajů z klinického hodnocení závisejí podstatně na plánu klinického hodnocení. Popis plánu klinického hodnocení by měl zahrnovat:

6.4.1. Konkrétní uvedení primárních a ev. sekundárních cílů, které budou v průběhu klinického hodnocení sledovány.

6.4.2. Popis typu/plánu klinického hodnocení, které má být prováděno (např. dvojitě slepé, placebem kontrolované, paralelní uspořádání) a jeho schematický náčrt (diagram) s uvedením fází klinického hodnocení a prováděných postupů.

6.4.3. Popis opatření přijatých k minimalizaci předpojatosti včetně:

- a) randomizace
- b) zaslepení

6.4.4. Popis léčby během klinického hodnocení, dávky a dávkovacího schématu hodnoceného léčiva/léčiv. Zahrnut je rovněž popis lékové formy, balení a označení hodnoceného léčiva/léčiv.

6.4.5. Očekávaná doba účasti subjektu v klinickém hodnocení, popis pořadí a trvání všech časových period klinického hodnocení včetně případného následného sledování.

6.4.6. Popis „pravidel pro ukončení“ a „kritérií pro přerušování“ pro jednotlivé subjekty hodnocení, části studie a celou studii.

6.4.7. Postupy vykazování spotřeby hodnoceného léčiva, včetně placeba a srovnávacího přípravku, pokud existují.

6.4.8. Postupy pro uchování randomizačních kódů klinického hodnocení a postupy při odslepení kódů.

6.4.9. Uvedení všech údajů, které se zaznamenávají přímo do záznamů subjektů hodnocení (tj. bez dřívějšího písemného nebo elektronického zaznamenání údajů) a které se považují za zdrojové údaje.

6.5. Výběr a vyřazení subjektů hodnocení

6.5.1. Kritéria pro zařazení subjektů do klinického hodnocení (vstupní kritéria).

6.5.2. Kritéria pro nezařazení subjektů do klinického hodnocení (vyklučující kritéria).

6.5.3. Kritéria pro předčasné ukončení účasti subjektů v klinickém hodnocení (tj. ukončení podávání hodnoceného léčiva/léčby v rámci klinického hodnocení) a postupy vymezující:

- a) kdy a jak předčasně vyřadit subjekt z klinického hodnocení/předčasně ukončit podávání hodnoceného léčiva.
- b) charakter a časový rozvrh údajů, které mají být zjišťovány u vyřazených subjektů.
- c) zda a jak mohou být subjekty nahrazovány.
- d) následné sledování subjektů, kteří byli vyřazeni z léčby hodnoceným přípravkem.

6.6. Léčba subjektů hodnocení

6.6.1. Léčba, která bude prováděna, včetně názvů všech léčiv, dávek, dávkovacího schématu, způsobu podání a doby léčby, včetně doby následného sledování subjektů pro každé hodnocené léčivo/skupinu či větev klinického hodnocení.

6.6.2. Další povolená medikace včetně nouzové/záchrané/únikové medikace a nepovolená medikace před a/nebo v průběhu klinického hodnocení.

6.6.3. Postupy sledující dodržování léčebných postupů/spolupráci subjektů hodnocení (compliance).

6.7. Hodnocení účinnosti

6.7.1. Vymezení parametrů účinnosti.

6.7.2. Metody a časové rozvržení pro zjišťování, zaznamenávání a vyhodnocování parametrů účinnosti.

6.8. Hodnocení bezpečnosti

6.8.1. Vymezení parametrů bezpečnosti.

6.8.2. Metody a časové rozvržení pro zjišťování, zaznamenávání a vyhodnocování parametrů bezpečnosti.

6.8.3. Postupy pro získávání zpráv o nežádoucích příhodách (v terminologii zákona č. 79/1997 Sb. pojmu „adverse event“ odpovídá neočekávaná příhoda) a interkurentních onemocněních včetně jejich zaznamenávání a hlášení.

6.8.4. Povaha a trvání následného sledování subjektů po nežádoucí příhodě.

6.9. Statistika

6.9.1. Popis statistických metod, které mají být použity, včetně načasování plánované(ých) průběžné(ých) analýzy(analýz).

6.9.2. Plánovaný počet subjektů, kteří se mají zúčastnit klinického hodnocení. V multicentrických studiích by měly být vymezeny počty zařazených subjektů předpokládané pro každé místo klinického hodnocení. Zdůvodnění pro volbu velikosti souboru včetně úvahy či výpočtu statistické průkaznosti závěrů klinického hodnocení a klinického odůvodnění jejich významu.

6.9.3. Hladina významnosti, která bude použita.

6.9.4. Kritéria pro ukončení klinického hodnocení.

6.9.5. Postupy pro vysvětlení chybějících, nepoužitých a nesprávných dat.

6.9.6. Postupy pro hlášení jakýchkoliv odchylek od původního statistického plánu (všechny odchylky od původního statistického plánu by měly být popsány a zdůvodněny v protokolu a /nebo v závěrečné zprávě o klinickém hodnocení).

6.9.7. Výběr subjektů, které mají být zahrnuty do analýzy (např. všechny randomizované subjekty, všechny subjekty, kterým bylo podáno hodnocené léčivo, všechny subjekty, které splňují kritéria pro vstup do studie, všechny hodnotitelné subjekty).

6.10. Přímý přístup ke zdrojovým údajům/dokumentům

Zadavatel by měl zajistit, že je v protokolu nebo v jiné písemné dohodě stanoveno, že zkoušející/zdravotnické zařízení umožní zabezpečením přímého přístupu ke zdrojovým údajům/dokumentům monitorování klinického hodnocení, audit, dohled etické komise, inspekce kontrolních úřadů.

6.11. Kontrola a zajištění jakosti

6.12. Etické otázky

Popis etických zásad souvisejících s klinickým hodnocením.

6.13. Zacházení s údaji a uchovávání záznamů

6.14. Financování a pojištění klinického hodnocení

Způsob financování a pojištění pokud není obsahem zvláštního prohlášení .

6.15. Publikáční činnost

Zásady publikační činnosti, nejsou-li popsány ve zvláštním prohlášení.

6.16. Doplnky

(Poznámka: Vzhledem k tomu, že protokol a souhrnná zpráva o klinickém hodnocení jsou v těsném vztahu, další významné informace mohou být nalezeny ve směrnících ICH pro strukturu a obsah souhrnné zprávy o klinickém hodnocení).