

KLH-17 verze 1 ZKOUŠEJÍCÍ

Tento pokyn nahrazuje KLH-17 s platností od 10.6.2011.

Obsahem pokynu je překlad textu kapitoly 4 ze Směrnice správné klinické praxe vydané 1.5.1996 Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (Směrnice ICH E6), která stanoví povinnosti a práva zkoušejícího v klinickém hodnocení. Text směrnice je přeložen a porovnán se současnými platnými právními předpisy (vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (dále jen „vyhláška o správné klinické praxi“), zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“). Poznámky pod čarou jsou uvedeny tam, kde jsme považovali za nezbytné upřesnit či objasnit výklad textu. Tento pokyn slouží především ke zlepšení informovanosti zkoušejících o jejich úloze v klinickém hodnocení.

Často volený podmiňovací výraz "zkoušející by měl" je překladem anglických výrazů "should" a "shall" a znamená velmi výrazné doporučení, které je v kontextu správné klinické praxe chápáno jako povinnost zkoušejícího či zdravotnického zařízení. Pokud nejsou výslovně uvedeny jiné alternativy (např. "pouze v případě, kdy je vyžadováno; pokud existuje"), odpovídá významově toto vyjádření výrazu "zkoušející musí". Protože povinnost takto striktně označenou výrazem "musí" zatím rezervujeme raději pro situace konkrétně vymezené českou legislativou, vyznívá text poněkud neurčitě. Pokud však zkoušející podmínky deklarované pokynem nedodrží, odchyluje se od pravidel správné klinické praxe s příslušnými důsledky pro etiku provádění studie, bezpečnost pacientů i věrohodnost závěrů. Odchyly od ustanovení správné klinické praxe jsou přirozeně sledovány příslušnými monitory, auditory či inspektory, musí být dokumentovány a posuzují se s ohledem na jejich závažnost, četnost a odstranitelnost.

Tam, kde jsou některé povinnosti zkoušejícího vymezeny v právních předpisech ČR odlišně od zásad ICH, je vhodné zakotvit provádění příslušných činností do smlouvy uzavřené mezi zadavatelem a zkoušejícím.

4.1. Kvalifikace a odpovědnost zkoušejícího

- 4.1.1 Zkoušející by měl být svým vzděláním, praxí a zkušenostmi kvalifikován k převzetí odpovědnosti za správné vedení klinického hodnocení, měl by splňovat všechny příslušné právní předpisy na kvalifikaci¹ a měl by doložit tuto kvalifikaci formou aktuálního životopisu a/nebo jiných odpovídajících údajů vyžadovaných zadavatelem, nezávislou etickou komisí a/nebo kontrolními úřady.
- 4.1.2 Zkoušející by měl být dokonale obeznámen se správným používáním hodnoceného léčiva/léčiv tak, jak je popsáno v protokolu, ve stávajícím souboru informací pro zkoušejícího, v informacích o léčivu a v dalších informačních zdrojích poskytnutých zadavatelem.
- 4.1.3 Zkoušející by měl znát a dodržovat zásady správné klinické praxe a příslušné právní předpisy.
- 4.1.4 Zkoušející/ zdravotnické zařízení by měl umožnit monitoring a audit zadavateli a inspekci příslušným kontrolním úřadům.
- 4.1.5 Zkoušející by měl vést seznam vhodně kvalifikovaných osob, které pověřil prováděním významných úkolů souvisejících s klinickým hodnocením.

4.2. Přiměřené zdroje

- 4.2.1 Zkoušející by měl být schopen doložit kapacitu pro nábor požadovaného počtu vhodných subjektů ve stanoveném náborovém období (např. na základě retrospektivních údajů).
- 4.2.2 Zkoušející by měl mít dostatek času na správné vedení a dokončení klinického hodnocení ve stanoveném období.
- 4.2.3 Zkoušející by měl mít k dispozici dostatečný počet kvalifikovaných pracovníků a vhodné vybavení po předpokládanou dobu trvání hodnocení tak, aby mohlo být klinické hodnocení vedeno správně a bezpečně.
- 4.2.4 Zkoušející by měl zajistit, aby všechny osoby spolupracující na klinickém hodnocení byly přiměřeně informovány o protokolu, o hodnoceném léčivu/léčivech a o svých úkolech a funkcích souvisejících s hodnocením.

4.3. Lékařská péče o subjekty hodnocení

- 4.3.1 Kvalifikovaný lékař (nebo stomatolog, hodí-li se), který je zkoušejícím nebo spoluzkoušejícím v klinickém hodnocení, by měl být zodpovědný za všechna lékařská (nebo stomatologická) rozhodnutí související s hodnocením.
- 4.3.2 V průběhu klinického hodnocení a v následném období by měl zkoušející/ zdravotnické zařízení zajistit, že zúčastněnému subjektu je poskytnuta přiměřená lékařská péče při jakýchkoliv nežádoucích

¹ Podle § 21 odst. 1 zákona o léčivech je odborným předpokladem pro klinické hodnocení humánních léčivých přípravků je u zkoušejícího ukončení studia v akreditovaném zdravotnickém magisterském studijním programu všeobecné lékařství.

příhodách, včetně klinicky významných laboratorních hodnot souvisejících s klinickým hodnocením. Zkoušející/ zařízení by měl informovat subjekt hodnocení, pokud je třeba léčit průvodní onemocnění, o kterém se zkoušející dozví.

4.3.3 Je vhodné, aby zkoušející informoval ošetřujícího lékaře subjektu hodnocení o účasti subjektu v klinickém hodnocení, pokud subjekt hodnocení ošetřujícího lékaře má a s jeho informováním souhlasí.

4.3.4 Přestože subjekt není povinen uvádět důvody pro předčasné odstoupení z klinického hodnocení, zkoušející by měl vyvinout přiměřené úsilí ke zjištění těchto důvodů, při plném respektování práv subjektu.

4.4 Komunikace s nezávislou etickou komisí

4.4.1 Před zahájením klinického hodnocení by měl mít zkoušející/ zařízení písemné a datem opatřené kladné vyjádření nezávislé etické komise k protokolu, k formulářům písemného informovaného souhlasu, jeho aktualizacím, k postupům získávání subjektů (např. inzeráty) a k jakýmkoli jiným písemným informacím poskytovaným subjektům hodnocení.

4.4.2 Jako součást písemné žádosti o souhlas s klinickým hodnocením by měl zkoušející/ zdravotnické zařízení poskytnout nezávislé etické komisi platný výtisk souboru informací pro zkoušejícího. Pokud je soubor informací pro zkoušejícího aktualizován v průběhu hodnocení, zkoušející/ zdravotnické zařízení by měl kopii tohoto aktualizovaného souboru informací pro zkoušející poskytnout nezávislé etické komisi.

4.4.3 V průběhu klinického hodnocení by měl zkoušející poskytovat nezávislé etické komisi všechny dokumenty, které jsou předmětem jejího posuzování.

4.5 Soulad s protokolem

4.5.1 Zkoušející/ zdravotnické zařízení by měl vést klinické hodnocení v souladu s protokolem schváleným zadavatelem a, pokud je to vyžadováno, kontrolním úřadem, a odsouhlaseným nezávislou etickou komisí. Zkoušející/ zdravotnické zařízení a zadavatel by měli podepsat protokol nebo jiný dokument potvrzující jejich souhlas s protokolem.

4.5.2 Zkoušející by neměl provádět žádné odchylky nebo změny protokolu bez souhlasu zadavatele a předběžného posouzení a doložení kladného vyjádření nezávislé etické komise k příslušnému dodatku, s výjimkou nutnosti vyloučení okamžitého rizika pro subjekty hodnocení nebo tehdy, zahrnuje-li změna organizační nebo administrativní aspekty klinického hodnocení (tzn. např. změny monitorů, změny telefonních čísel).

4.5.3 Zkoušející nebo osoba jím určená by měl zdokumentovat a vysvětlit jakoukoliv odchylku od schváleného protokolu.

4.5.4 Zkoušející může provést odchylku nebo změnu protokolu k vyloučení okamžitého rizika pro subjekty hodnocení bez předchozího povolení/ odsouhlasení nezávislé etické komise. Navrhované změny protokolu (přichází-li to v úvahu), provedené odchylky či změny a důvody pro ně by měly být ihned, jak je to možné, předloženy:

- a) nezávislé etické komisi k posouzení a schválení,
- b) zadavateli k odsouhlasení a, pokud je vyžadováno,
- c) příslušným kontrolním úřadům.

4.6 Hodnocené léčivo/a

4.6.1 Zodpovědnost za hodnocené léčivo/a v místě klinického hodnocení má zkoušející/ zdravotnické zařízení².

4.6.2 Pokud je povoleno/ vyžadováno, zkoušející/ zdravotnické zařízení může/ měl by některé nebo všechny své povinnosti týkající se odpovědnosti za hodnocené léčivo/a v místě provádění klinického hodnocení převést na vhodného farmaceuta nebo jinou vhodnou osobu, která je pod dohledem zkoušejícího/ zdravotnického zařízení.

4.6.3 Zkoušející/ zdravotnické zařízení a/nebo farmaceut nebo jiná vhodná osoba, která je určena zkoušejícím/ zdravotnickým zařízením, by měl vést záznamy o dodávání hodnoceného léčiva na místo provádění klinického hodnocení, o stavu zásob v místě hodnocení, o užívání každým ze subjektů a o vrácení nevyužívaného hodnoceného léčiva zadavateli anebo o jiném způsobu jeho likvidace. Tyto záznamy by měly obsahovat údaje, množství, šarže, dobu použitelnosti (pokud existuje) a kódová čísla přiřazená hodnocenému léčivu a subjektům hodnocení. Zkoušející by měli vést záznamy prokazatelně dokumentující, že subjektům byly poskytnuty dávky léčiva uvedené v protokolu, a vykazující nakládání se všemi hodnocenými léčivy převzatými od zadavatele.

² Podle § 7 odst. 5 a 6 vyhlášky o správné klinické praxi zkoušející vede záznamy o hodnoceném léčivém přípravku a zajistí, aby byl hodnocený léčivý přípravek užíván výhradně v souladu s protokolem.

- 4.6.4** Hodnocené léčivo/a by mělo být uchováváno podle upřesnění zadavatele (viz kapitoly 5.13.2 a 5.13.3) a v souladu s příslušnými právními předpisy.
- 4.6.5** Zkoušející by měl zajistit, aby hodnocená léčiva byla užívána pouze v souladu se schváleným protokolem.
- 4.6.6** Zkoušející nebo osoba určená zkoušejícím/ zdravotnickým zařízením by měl vysvětlit správný způsob používání hodnoceného léčiva/léčiv každému subjektu a v intervalech vhodných pro dané klinické hodnocení by měl kontrolovat, že každý subjekt postupuje správně podle pokynů.

4.7 Postupy při randomizaci a odslepení

Zkoušející by měl dodržovat postupy randomizace v klinickém hodnocení, pokud existují, a měl by zajistit, že kód bude odhalen pouze v souladu s protokolem. Je-li klinické hodnocení zaslepeno, zkoušející by měl neprodleně zdokumentovat a vysvětlit zadavateli jakékoliv předčasné odslepení hodnoceného léčiva (tzn. náhodné odslepení, odslepení pro závažnou nežádoucí příhodu).

4.8 Informovaný souhlas subjektů hodnocení

- 4.8.1** Při získávání a dokládání informovaného souhlasu by měl zkoušející postupovat v souladu s příslušnými právními předpisy a měl by dodržovat zásady správné klinické praxe a etické zásady vycházející z Helsinské deklarace. Před zahájením klinického hodnocení by měl zkoušející mít písemné kladné vyjádření nezávislé etické komise k formuláři písemného informovaného souhlasu a k jakýmkoliv jiným písemným informacím poskytovaným subjektům hodnocení.
- 4.8.2** Formulář písemného informovaného souhlasu a jakékoliv jiné písemné informace poskytované subjektům hodnocení by měly být revidovány, kdykoli jsou k dispozici nové informace, které mohou být významné pro souhlas subjektu hodnocení. Jakýkoliv revidovaný formulář písemného informovaného souhlasu a písemná informace by měly být schváleny nezávislou etickou komisí dříve, než jsou použity. Subjekty hodnocení nebo jejich pověřený zákonný zástupce by měli být informováni vhodným způsobem, jakmile je nová informace k dispozici a může se vztahovat k ochotě subjektu pokračovat v účasti v klinickém hodnocení. Sdělení této informace by mělo být dokumentováno.
- 4.8.3** Ani zkoušející ani ostatní pracovníci provádějící klinické hodnocení by neměli nutit ani nepatřičně ovlivňovat subjekt k účasti nebo pokračování v klinickém hodnocení.
- 4.8.4** V žádné z ústních ani písemných informací souvisejících s hodnocením včetně formuláře písemného informovaného souhlasu by neměl být použit takový jazyk, který by měl za následek, že by subjekt anebo jeho pověřený zákonný zástupce byl anebo mohl být krácen na svých zákonných právech, anebo který by zbavil či mohl zbavit zkoušejícího, zdravotnické zařízení, zadavatele či jejich zástupce zodpovědnosti za nedbalost.
- 4.8.5** Zkoušející nebo osoba jím pověřená by měl plně informovat subjekt nebo, pokud subjekt není schopen poskytnout informovaný souhlas, pověřeného zákonného zástupce subjektu o všech aspektech souvisejících s klinickým hodnocením, včetně písemných informací povolených/odsouhlasených nezávislou etickou komisí.
- 4.8.6** Jazyk použitý pro ústní a písemné informování o klinickém hodnocení, včetně formuláře písemného informovaného souhlasu, by měl být pokud možno bez odborných termínů a měl by být srozumitelný subjektu či pověřenému zákonnému zástupci subjektu a nestrannému svědkovi (pokud je požadován).
- 4.8.7** Před získáním informovaného souhlasu by měl zkoušející nebo osoba jím pověřená poskytnout subjektu či pověřenému zákonnému zástupci subjektu dostatek času a příležitosti k vznesení dotazů ohledně podrobností klinického hodnocení a rozhodnutí o jeho účasti v klinickém hodnocení. Všechny dotazy ohledně klinického hodnocení by měly být zodpovězeny ke spokojenosti subjektu či jeho pověřeného zákonného zástupce.
- 4.8.8** Před zahájením účasti subjektu v klinickém hodnocení by měl být formulář písemného informovaného souhlasu podepsán a osobně datován subjektem nebo jeho pověřeným zákonným zástupcem a osobou, která vedla jednání ohledně informovaného souhlasu.
- 4.8.9** Není-li subjekt hodnocení nebo jeho pověřený zákonný zástupce schopen číst, měl by být jednání ohledně získání informovaného souhlasu přítomen nestranný svědek. Po přečtení a objasnění formuláře písemného informovaného souhlasu a jakýchkoliv jiných písemných informací poskytovaných subjektům a po získání jeho ústního souhlasu nebo ústního souhlasu jeho pověřeného zákonného zástupce, musí být formulář podepsán a osobně datován subjektem, pokud je toho schopen, nebo jeho pověřeným zákonným zástupcem. Nestranný svědek by měl podepsat a osobně datovat formulář informovaného souhlasu a dosvědčit tak, že jakékoliv jiné písemné informace byly správně objasněny a zjevně pochopeny subjektem nebo jeho pověřeným zákonným zástupcem a že informovaný souhlas byl dán dobrovolně.
- 4.8.10** Jednání ohledně informovaného souhlasu a formulář písemného informovaného souhlasu a jakékoliv jiné písemné informace poskytované subjektu by měly obsahovat následující vysvětlení:

- a) Skutečnost, že klinické hodnocení zahrnuje výzkum.
- b) Cíle klinického hodnocení.
- c) Léčbu v průběhu hodnocení a pravděpodobnost randomizace do určité léčebné skupiny.
- d) Postupy v průběhu klinického hodnocení včetně všech invazivních výkonů.
- e) Odpovědnosti subjektu.
- f) Aspekty klinického hodnocení, které jsou výzkumné.
- g) Přiměřená předvídatelná rizika či nepříjemnosti pro subjekt, a pokud je požadováno, pro embryo, plod a kojené dítě.
- h) Přiměřené očekávané přínosy. Pokud není předpokládán žádný klinický přínos pro subjekt, měl by být o tom subjekt informován.
- i) Alternativní postup/y či průběh/y léčby, které by mohly být dostupné pro subjekt, a jejich významné možné výhody a rizika.
- j) Náhradu a/nebo léčbu dostupnou subjektu v případě jeho poškození v souvislosti s hodnocením.
- k) Předpokládanou předem stanovenou úhradu, pokud nějaká existuje, ve prospěch subjektu za jeho účast v klinickém hodnocení.
- l) Předpokládané náklady subjektu, pokud jsou nějaké, v souvislosti s jeho účastí v klinickém hodnocení.
- m) Prohlášení, že účast subjektu v klinickém hodnocení je dobrovolná a že subjekt může odmítnout účast nebo odstoupit od účasti v klinickém hodnocení kdykoliv bez potrestání či ztráty výhod, na něž má jinak subjekt nárok.
- n) Prohlášení, že monitor (monitoři), auditor (auditoři), nezávislá etická komise a kontrolní úřady budou mít umožněn přímý přístup k původní klinické dokumentaci za účelem ověření průběhu klinického hodnocení a/nebo údajů bez porušení důvěrnosti informací o subjektech, v míře povolené příslušnými zákony a předpisy, a že podepsáním formuláře písemného informovaného souhlasu subjekt či jeho pověřený zákonný zástupce souhlasí s tímto přístupem.
- o) Prohlášení, že důvěrnost záznamů identifikujících subjekt zůstane zachována a že v míře zaručené platnými zákony a/nebo předpisy nebude poskytnuta veřejně k dispozici. Pokud budou publikovány výsledky hodnocení, bude zachována důvěrnost záznamů subjektu.
- p) Prohlášení, že subjekt nebo jeho pověřený zákonný zástupce budou včas informováni, pokud se vyskytne informace, která by se mohla vztahovat k ochotě subjektu pokračovat v klinickém hodnocení.
- q) Kontaktní osoby pro další informace vztahující se ke klinickému hodnocení a právům subjektů hodnocení a koho kontaktovat v případě poškození zdraví v souvislosti s klinickým hodnocením.
- r) Předvídatelné okolnosti a/nebo důvody, za nichž může být ukončena účast subjektu v klinickém hodnocení.
- s) Předpokládaná doba trvání účasti subjektu v klinickém hodnocení.
- t) Přibližný počet subjektů zařazených do klinického hodnocení.

4.8.11 Před zahájením účasti v klinickém hodnocení by měl subjekt nebo jeho pověřený zákonný zástupce obdržet kopii podepsaného a datem opatřeného formuláře písemného informovaného souhlasu a jakékoliv jiné písemné informace poskytované subjektům hodnocení. V průběhu klinického hodnocení by měl získat subjekt nebo jeho pověřený zákonný zástupce kopii podepsaných a datem opatřených aktualizovaných formulářů souhlasu a kopii jakýchkoli dodatků písemných informací poskytovaných subjektům.

4.8.12 Pokud klinické hodnocení (terapeutické nebo neterapeutické) zahrnuje subjekty, které mohou být zařazeny do hodnocení pouze prostřednictvím souhlasu svého pověřeného zákonného zástupce (tzn. nezletilé osoby nebo pacienti s těžkou demencí), měly by být tyto subjekty informovány o klinickém hodnocení v rozsahu schopnosti porozumět a subjekt by měl, pokud je toho schopen, podepsat a osobně datovat písemný informovaný souhlas.

4.8.13 S výjimkou toho, co je popsáno v bodě 4.8.14, do neterapeutického klinického hodnocení (tzn. hodnocení, u kterého se nepředpokládá přímý klinický přínos pro subjekt), by měli být zařazeni pouze ti, kteří osobně dali souhlas a podepsali a datovali formulář písemného informovaného souhlasu.

4.8.14 Neterapeutická klinická hodnocení mohou být prováděna na subjektech se souhlasem jejich pověřeného zákonného zástupce, pokud jsou dodrženy následující podmínky:

- a) Cíle klinického hodnocení nemohou být dosaženy u pacienta, který je schopen dát informovaný souhlas osobně.
- b) Předpokládaná rizika pro subjekty jsou nízká.
- c) Negativní působení na zdraví subjektů je minimální a nízké.
- d) Hodnocení není zakázáno zákonem.
- e) Povolení/ souhlas nezávislé etické komise výslovně požaduje zařazení těchto subjektů a písemné povolení/ souhlasné stanovisko pokrývá tento aspekt.

Taková hodnocení, kromě povolených výjimek, by měla být prováděna u pacientů, kteří mají onemocnění nebo příznaky, pro které je hodnocené léčivo určeno. Subjekty v těchto hodnoceních by měly být zvláště přísně monitorovány a měly by být vyřazeny, pokud by je to příliš zatěžovalo.

- 4.8.15** V akutních situacích, kde není předem možno získat souhlas subjektu, by měl být požadován souhlas jeho pověřeného zákonného zástupce, pokud je přítomen. Pokud není možno získat předem souhlas subjektu a jeho pověřený zákonný zástupce není dosažitelný, zařazení subjektu by mělo být popsáno v protokolu a/nebo jiným způsobem s dokumentovaným povolením/ souhlasem nezávislé etické komise k ochraně práv, bezpečnosti a zdraví subjektů a k zajištění souladu s příslušnými právními předpisy. Subjekt klinického hodnocení nebo jeho pověřený zákonný zástupce by měl být informován o klinickém hodnocení, co nejdříve jakmile je to možné a měl by být vyžádán souhlas s pokračováním a jiný příslušný souhlas (viz 4.8.10)³.

4.9 Záznamy a zprávy

- 4.9.1** Zkoušející by měl zajistit přesnost, úplnost a čitelnost a včasné zaznamenávání údajů hlášených zadavateli v záznamech subjektů hodnocení (CRF) a ve všech vyžadovaných zprávách.
- 4.9.2** Údaje uváděné v záznamech subjektů hodnocení (CRF), které vycházejí ze zdrojových údajů, by měly být identické se zdrojovými dokumenty, odchylky by měly být vysvětleny.
- 4.9.3** Jakákoliv změna či oprava v záznamech subjektů hodnocení by měla být datována, podepsána iniciálami a vysvětlena (pokud je to nutné) a neměla by znemožnit čitelnost původního záznamu (měla by být zachována možnost auditu). To platí jak pro písemné, tak pro elektronicky prováděné opravy (viz kapitola 5.18.5 n). Zadavatelé by měli poskytnout zkoušejícím a/nebo jejich jmenovaným zástupcům návod k provádění takovýchto oprav. Zadavatelé by měli mít k dispozici písemné postupy zaručující, že změny nebo opravy učiněné v záznamech subjektů hodnocení svými určenými zástupci jsou dokumentované, nutné a schválené zkoušejícím. Zkoušející by měl uchovávat záznamy o změnách a opravách.
- 4.9.4** Zkoušející/ zdravotnické zařízení by měl uchovávat dokumentaci ke klinickému hodnocení tak, jak je specifikováno v základních dokumentech pro vedení klinického hodnocení (viz kapitola 8.) a jak je vyžadováno příslušnými právními předpisy. Zkoušející/ zdravotnické zařízení by měl přijmout příslušná opatření k zabránění náhodného či předčasného zničení těchto dokumentů.
- 4.9.5** Základní dokumenty by měly být uchovány po dobu minimálně dvou let od posledního schválení žádosti o registraci v ICH oblasti a do doby, kdy nejsou v ICH oblasti žádné nevyřešené nebo posuzované žádosti o registraci nebo minimálně po dobu dvou let od formálního přerušení klinického vývoje hodnoceného léčiva. Tyto dokumenty by však měly být uchovávány delší dobu podle příslušných právních předpisů nebo se souhlasem zadavatele. Zadavatel je odpovědný za to, že informuje zkoušejícího/ zdravotnické zařízení o tom, kdy není nutné tyto dokumenty uchovávat déle (viz kapitola 5.5.12).
- 4.9.6** Finanční stránka klinického hodnocení by měla být dokumentována v dohodě mezi zadavatelem a zkoušejícím/ zdravotnickým zařízením.
- 4.9.7** Na základě vyžádání monitora, auditora, nezávislé etické komise nebo kontrolního úřadu by měl zkoušející/ zdravotnické zařízení umožnit přímý přístup ke všem požadovaným záznamům souvisejícím s klinickým hodnocením.

4.10 Průběžné zprávy

- 4.10.1** Zkoušející by měl předkládat nezávislé etické komisi každoročně nebo častěji, pokud to komise vyžaduje, písemné souhrny o stavu klinického hodnocení.
- 4.10.2** Zkoušející by měl neprodleně poskytnout písemné zprávy zadavateli, nezávislé etické komisi (viz 3.3.8) a pokud je požadováno, i zdravotnickému zařízení, o jakýchkoliv změnách významně ovlivňujících vedení klinického hodnocení a/nebo zvyšujících riziko subjektů hodnocení.

4.11 Zprávy o bezpečnosti

- 4.11.1** Všechny závažné nežádoucí příhody (SAEs) by měly být hlášeny zkoušejícím neprodleně zadavateli, kromě těch závažných nežádoucích příhod, které protokol či jiný dokument (např. soubor informací pro zkoušejícího) neoznačuje jako takové, které vyžadují neprodlené hlášení. Neprodlená hlášení by měla být okamžitě následována podrobnými písemnými zprávami. Neprodlené a následné zprávy by měly identifikovat subjekty spíše podle jednoznačných kódových čísel přidělených subjektům než podle jejich jmen, osobních identifikačních čísel a/nebo adres. Zkoušející by měl dodržovat příslušné

³ Zahájení klinického hodnocení, aniž byl poskytnut předem písemný informovaný souhlas subjektem hodnocení nebo jeho zákonným zástupcem není v ČR zákonem povoleno.

právní předpisy související s hlášením neočekávaných závažných nežádoucích účinků léčiva kontrolním úřadům⁴ a nezávislým etickým komisím.

4.11.2 Nežádoucí příhody a/nebo laboratorní odchylky, které jsou uvedeny v protokolu jako kritické z hlediska hodnocení bezpečnosti, by měly být hlášeny zadavateli v souladu s požadavky na hlášení a v časových termínech upřesněných zadavatelem v protokolu.

4.11.3 U hlášených úmrtí by měl zkoušející dodat zadavateli a nezávislé etické komisi jakékoliv doplňující požadované informace (tzn. pitevní protokoly a konečné lékařské zprávy).

4.12 Předčasné ukončení nebo pozastavení klinického hodnocení

Je-li klinické hodnocení předčasně ukončeno nebo pozastaveno z jakýchkoliv důvodů, měl by zkoušející/ zdravotnické zařízení neprodleně informovat subjekty hodnocení, zajistit vhodnou a následnou léčbu pro subjekty a, pokud je to požadováno příslušnými právními předpisy, měl by informovat kontrolní úřady.

A dále:

4.12.1 Je-li klinické hodnocení předčasně ukončeno nebo pozastaveno zkoušejícím bez předchozího souhlasu zadavatele, měl by zkoušející informovat zdravotnické zařízení, pokud se to požaduje, a zkoušející/ zdravotnické zařízení by měl okamžitě informovat zadavatele a nezávislou etickou komisi a poskytnout oběma podrobné písemné vysvětlení ukončení nebo pozastavení.

4.12.2 Pokud zadavatel předčasně ukončí nebo pozastaví klinické hodnocení (viz kapitola 5.21), měl by zkoušející neprodleně informovat zdravotnické zařízení, pokud je to požadováno, a zkoušející/ zdravotnické zařízení by měl neprodleně informovat nezávislou etickou komisi a poskytnout podrobné písemné vysvětlení ukončení nebo pozastavení.

4.12.3 Pokud nezávislá etická komise ukončí nebo pozastaví svoje povolení/ odsouhlasení klinického hodnocení (viz kapitola 3.1.2 a 3.3.9), měl by o tom zkoušející okamžitě informovat zdravotnické zařízení, pokud je požadováno, a zkoušející/ zdravotnické zařízení by to měl neprodleně oznámit zadavateli a podat mu podrobné písemné vysvětlení ukončení nebo pozastavení.

4.13 Závěrečná zpráva od zkoušejícího

O ukončení klinického hodnocení by měl zkoušející, pokud je vyžadováno, informovat zdravotnické zařízení. Zkoušející/ zdravotnické zařízení by měl poskytnout nezávislé etické komisi souhrn o výsledcích klinického hodnocení a kontrolním úřadům jakékoliv požadované zprávy⁵.

⁴ Podle § 58 odst. 1 zákona o léčivech je zkoušející povinen neprodleně hlásit zadavateli závažné nežádoucí příhody, podle § 58 odst. 4 a 5 zákona o léčivech hlášení o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky na SÚKL oznamuje zadavatel.

⁵ Podle § 56 odst. 5 zákona o léčivech oznámí zadavatel SÚKL, že bylo klinické hodnocení ukončeno.