

KLH-EK-01 - ŽÁDOST O STANOVISKO ETICKÉ KOMISE K PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ V ČESKÉ REPUBLICE - požadavky na předkládanou dokumentaci

Tento pokyn se vydává za účelem harmonizace činnosti etických komisí na rozsah předkládané dokumentace při podání žádosti zadavatele/žadatele o vydání stanoviska etickou komisí. Pokyn je platný od 1.7.2009.

Zkratky použité v textu:

EK – etická komise

MEK – etická komise pro multicentrické klinické hodnocení

LEK – místní (dříve lokální) etická komise

KH – klinické hodnocení humánních léčivých přípravků

ZZ – zdravotnické zařízení

LP (IMPD) – léčivý přípravek

SH – subjekt hodnocení

KLH-.. – pokyny SÚKL pro oblast klinických hodnocení

GMO – geneticky modifikované organismy

Pokyny pro žadatele o stanovisko etické komise k provedení klinického hodnocení léčiv

Žádost o schválení povolovaného/ohlašovaného klinického hodnocení předkládá žadatel/zadavatel:

a) v případě multicentrického klinického hodnocení:

v písemné a současně i elektronické podobě jen jedné MEK. Současně předloží žádost v písemné a současně i elektronické podobě všem místním etickým komisím (dále jen LEK) v plánovaných centrech , kde má záměr klinické hodnocení provádět, a tyto informuje, které MEK byla žádost o stanovisko ke KH předložena. Příslušnou MEK informuje o všech dalších centrech a LEK, kam byla žádost předložena (či bude předložena).

b) v případě monocentrického klinického hodnocení: předkládá žadatel/zadavatel:

v písemné a současně v elektronické podobě jen LEK ustanovené v příslušném zdravotnickém zařízení (dále jen „ZZ“). Centra, která nemají vlastní LEK, žádají o posouzení územně nejbližší EK či MEK.

Přehled dokumentů předkládaných s evropským formulářem žádosti etickým komisím

s vyznačením dokumentů, které je třeba předložit s žádostí MEK a které LEK (oddíl K v evropském formuláři žádosti)

Dokument	Požadavek MEK	Počet kopií	Požadavek LEK	Počet kopií
Potvrzení o EudraCT	NE		NE	
Průvodní dopis v českém jazyce	ANO	1x	ANO	1x
Evropský formulář žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení v písemné formě	ANO	1 x	ANO	1 x
Disk s XML formátem formuláře žádosti EudraCT	NE		NE	
Protokol se všemi aktuálními dodatky (viz KLH-8)	ANO	*	ANO	1x
Soubor informací pro zkoušejícího (Investigator's	ANO	*	ANO	1x

Brochure) - preklinická a klinická data viz. KLH-9				
Formulář pro individuální záznamy subjektů hodnocení (Case Report Forms)	NE		NE	
Dokumentace o hodnoceném LP (IMPD) –	NE		NE	
Souhrn údajů o přípravku (SPC) je-li součástí předkládané dokumentace	ANO	1x	ANO	1x
Seznam kontrolních úřadů, jimž byla žádost předložena a údaje o rozhodnutí (např. SÚJB, MZ ČR...)	ANO	1X	NE	
Kopie stanoviska SÚKL, pokud je k dispozici	NE		NE	
Pokud žadatelem není zadavatel, pověření zmocňující žadatele jednat jménem zadavatele	NE		NE	
Kopie povolení použití či propuštění geneticky modifikovaných organismů (v případě, že přichází v úvahu a je k dispozici)	NE		NE	
Formulář informovaného souhlasu v českém jazyce s případnými dodatky	ANO	*	ANO	1x
Informace pro subjekty hodnocení v českém jazyce	ANO	*	ANO	1x
Organizace náboru subjektů (v případě, kdy zkoušející vybírá možné SH ze svých pacientů, je dostačující upozornit na tuto skutečnost v průvodním dopise)	ANO	1x	ANO	1x
Souhrn protokolu v českém jazyce – viz příloha č.2	ANO	*	ANO	1x
Přehled všech probíhajících klinických hodnocení se stejným testovaným LP	NE		NE	
Peer review klinického hodnocení, je-li k dispozici	NE		NE	
Etické posouzení provedené hlavním zkoušejícím nebo zkoušejícím-koordinátorem	NE		NE	
Studie virové bezpečnosti	NE		NE	
Příklady označení obalů v národním jazyce	NE		NE	
Příslušná povolení vydaná pro hodnocení či přípravky zvláštní povahy (jsou-li k dispozici), např. GMO, radiofarmaka	NE		NE	

Certifikát TSE, přichází-li v úvahu	NE		NE	
Prohlášení o SVP statutu léčivé látky biologického původu	NE		NE	
Kopie povolení k výrobě podle čl. 13.1 směrnice, v němž je uveden rozsah tohoto povolení, v případě, že je hodnocený LP vyráběn v EU a není v žádném členském státě EU registrován	NE		NE	
Prohlášení kvalifikované osoby dovozce ze třetích zemí o tom, že místo výroby splňuje požadavky SVP EU (případá-li v úvahu)	NE		NE	
Kopie povolení k výrobě pro dovozce ze třetích zemí podle čl. 13.1 směrnice. Pro dovozce ze třetích zemí je vyžadováno povolení k výrobě.	NE		NE	
Reprezentativní analytický certifikát pro testovaný přípravek	NE		NE	
Centra, kde bude KH probíhat (včetně uvedení plného jména a titulu zkoušejícího, plná adresa +kontaktní údaje)	ANO	1x	ANO	1x
Životopis zkoušejícího – koordinátora v zúčastněném členském státě pro multicentrická KH	ANO	1x	ANO	1x
Životopis zkoušejícího odpovědného za provádění KH v jednotlivých centrech (hlavní zkoušející)	ANO	1x	---	---
Životopisy všech zkoušejících provádějících KH v daném centru	----	-----	ANO	1x
Informace o pomocném personálu, včetně kvalifikace	----	----	ANO	1x
Informace o kontaktní osobě podle čl. 3.4 směrnice (uvádí se v Informacích pro pacienty)	ANO	1x	ANO	1x
Poskytnutí pojištění či náhrad v případě újmy na zdraví nebo smrti v důsledku účasti v KH – **	ANO	1x	ANO	1x
Pojištění odpovědnosti uzavřené pro zkoušejícího	ANO	1x	ANO	1x
Pojištění odpovědnosti uzavřené pro zadavatele	ANO	1x	ANO	1x
Kompenzace pro zkoušejícího	ANO	1x	ANO	1x
Kompenzace pro subjekty KH	ANO	1x	ANO	1x
Návrh dohody mezi zadavatelem a centry KH	ANO	1x	ANO	1x

Osvědčení o dohodě mezi zadavatelem a zkoušejícím, pokud není uvedeno v protokolu	NE		NE	
Návrh dohody mezi zkoušejícími a centry KH	NE		NE	
Dotazník EK ke klinickému hodnocení v č.j.	ANO	1x	ANO	1x
V případě, kdy žádáte EK o schválení centra v jiném zdravotnickém zařízení, než je EK ustavena, je třeba předložit následující dokumenty: 1. registraci nestátního zdrav. zařízení 2. prohlášení o vybavenosti pracoviště ve vztahu ke KH 3. doklad o kvalifikaci zkoušejících	ANO	1x	ANO	1x

* - počet požadovaných výtisků upřesní konkrétní etická komise

** - bude-li požadována smlouva o pojištění či certifikát nebo návrh smlouvy, upřesní etická komise

Doplňující a vysvětlující informace:

1. **Průvodní dopis** – je třeba předkládat ke každé žádosti, vždy v českém jazyce s uvedením následujících informací:

- a) zda žadatel žádá o stanovisko MEK nebo LEK;
- b) v případě žádosti na LEK s uvedením MEK, která KH posuzuje;
- c) v případě žádosti na MEK seznam všech center a příslušných LEK včetně adres;
- d) fakturační údaje (název firmy, adresu, IČO, DIČ...);
- e) seznam všech předkládaných dokumentů, včetně data vydání dokumentu a i čísla revize dokumentu, pokud je dokument revidován
- f) kontaktní osobu pro ČR, včetně kontaktních údajů

Pokud žadatel požaduje potvrzení přijetí předkládaných dokumentů, průvodní dopis předloží ve dvou vyhotoveních, aby na jednom vyhotovení mohlo být vyznačeno řádné převzetí dokumentů EK.

2. Podle § 53 odst. 1) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) je etická komise oprávněna vyžadovat **náhradu nákladů** vynaložených v souvislosti s vydáním stanoviska. Žadateli je povinen předložit fakturační údaje při podání žádosti, náhrada nákladů bude vyžadována fakturou, zaslanou po provedení posouzení žádosti. Výše náhrady nákladů jsou uvedeny na webových stránkách etických komisí nebo jsou žadateli poskytnuty na vyžádání etickou komisí či jejím zřizovatelem.

3. Žadatel předkládá stejnou verzi **Souhrnu protokolu v českém jazyce** jako na SÚKL + **Dotazník etických komisí** v českém jazyce (příloha č.1)

4. V případě žádosti o **posouzení centra** (pro LEK či MEK v pozici LEK či MEK posuzující současně i centrum) je třeba předložit: **životopis zkoušejících** (hlavního i spoluzkoušejících) v daném centru a **seznam spolupracovníků** s uvedením profesního zařazení a specifikace rozsahu úkonů, které bude v rámci daného klinického hodnocení provádět (nejlépe formou tabulky). V případě soukromého/nestátního zdravotnického zařízení předloží žadatel rovněž kopii registrace ZZ. V případě státního ZZ předloží žadatel souhlas vedení nemocnice a vedení pracoviště, kde bude studie prováděna.

5. Žadatel předloží všechny **náborové a informační materiály**, které budou v daném klinickém hodnocení použity, včetně dotazníků pro subjekty hodnocení či návodů pro použití léčivých přípravků či použitých zdravotnických prostředků v českém jazyce – budou-li použity.

6. **Pojištění** – žadatel předloží kopii pojistné smlouvy nebo návrh pojistné smlouvy – upřesní konkrétní etická komise.

7. **Kompensace subjektu hodnocení** – informaci o výši kompenzací pro subjekt hodnocení a další upřesnění uvede zadavatel/žadatel v dotazníku KH (viz příloha č. 3)

8. **Informace o odměnách či kompenzacích pro zkoušející** – zadavatel předloží spolu se žádostí **písemné sdělení o výši odměny pro zkoušejícího** (dle § 5, odst. 3 písm. c) vyhlášky č. 226/2008 Sb.)

Stanovisko ke KH vydá LEK i MEK do 60 dnů od převzetí kompletní žádosti, pokud se nejedná o typy studií, u nichž je zákonem upravena jiná lhůta (genová terapie, somatická buněčná terapie vč. xenogenní buněčné terapie, či obsahující geneticky modifikované organismy). Ve lhůtě, kdy je posuzována žádost za účelem vydání stanoviska, může EK zaslat jednou požadavek na informace, jimiž se doplní údaje, které žadatel předložil. Lhůta stanovená pro vydání stanoviska se pozastavuje až do doby doručení doplňujících údajů EK. Po předložení dokumentace nemůže žadatel doplňovat dokumenty, toto je považováno za nové podání, nejedná-li se o dodání dokumentů na vyžádání EK. Toto oprávnění má EK při všech způsobech posuzování. V případě zamítavého stanoviska EK k provedení KH, je žadatel povinen nově předložit žádost stejné EK, které předkládal žádost k prvotnímu posouzení.

Grantové projekty

Splňuje-li grantový projekt zákonné požadavky pro klinické hodnocení, žadatel předkládá EK stejnou dokumentaci, kterou předložil k posouzení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a platí pro něho stejné povinnosti jako pro jiné zadavatele – požadavky uvedené viz výše.

Metodické poznámky:

Doporučení obecné povahy k informaci pro pacienta a k informovanému souhlasu

- nepoužívat cizí terminologii,
- provést korekturu z hlediska odborného, jazykového a psychologického (etického),
- vysvětlit zkratky,
- vysvětlit prováděná vyšetření,
- informaci pro pacienta podat stručně a jasně,
- omezit rozsah stran, zejména v případě KH u subjektů hodnocení nacházejících se ve vážném zdravotním stavu
- dodržovat terminologii dle české resp. evropské právní úpravy (např. názvy: etická komise, Státní ústav pro kontrolu léčiv a zahraniční kontrolní úřady),
- pokud je užito placebo, uvést, jaká je pravděpodobnost zařazení do placebové skupiny, a řádně zdůvodnit, proč musí být užito placebo,
- jsou-li prováděny odběry biologického materiálu, uvést, k jakému výzkumu bude vzorek použit, místo, kde bude odebraný vzorek zpracováván, způsob anonymizace nebo zakódování vzorku, dobu uchování vzorku a pokud se zvažuje užití vzorku v budoucnu, pak uvést k jakému účelu bude použit a jak bude dlouho vzorek skladován,
- v části věnované pojištění např. zmínit, že klinické hodnocení bylo pojištěno v souladu s českou právní úpravou
- v části věnované možnému způsobení škody uvést, že subjekt hodnocení má právo žádat náhradu škody podle platné právní úpravy, pokud utrpěl újmu na zdraví v důsledku své účasti v klinickém hodnocení. Zmínit informaci, že pokud se subjekt hodnocení domnívá, že u něj došlo k poškození zdraví v důsledku jeho účasti ve studii, ať se obrátí na zkoušejícího, který mu zajistí kontakt se zadavatelem KH.

Přílohy

1. Žádost o vyjádření stanoviska EK s prováděním klinického hodnocení
2. Osnova pro Souhrn protokolu v českém jazyce
3. Dotazník k předkládanému klinickému hodnocení humánních léčivých přípravků

** formulář zašlete vytištěný a současně též e-mailem*

Seznam hodnocených dokumentů: název, verze, datum
 List of all submitted documents: Document title, version, date

	Počet výtisků
1.Protokol	
2.Soubor informací pro zkoušejícího /SPC	
3.Písemná informace pro subjekty hodnocení	
4.Text informovaného souhlasu subjektu hodnocení	
5.Popis způsobu náboru subjektů hodnocení	
6.Návrh případné odměny či kompenzace subjektům hodnocení	
7.Doklad o pojištění odpovědnosti zkoušejícího a zadavatele, jehož prostřednictvím je zajištěno i odškodnění subjektů hodnocení v případě škody vzniklé na zdraví nebo smrti v důsledku klinického hodnocení/klinického hodnocení zdravotnického prostředku se zkouškou, uvádějící také č. protokolu studie	
8.Návrh smlouvy zadavatele se zkoušejícím, příp. zdravotnickým zařízením	
9.Prohlášení zadavatele, že k hodnocení nebylo vydáno jinou multicentrickou etickou komisí nesouhlasné stanovisko	
10.Životopisy zkoušejícího a jeho spolupracovníků	
11.Údaje o zdravotnickém zařízení takového charakteru, aby etická komise mohla posoudit jeho vhodnost pro účast na klinickém hodnocení/klinického hodnocení zdravotnického prostředku se zkouškou	

Osnova pro Souhrn protokolu v českém jazyce

(Osnova, která má pomoci při psaní souhrnu; nejde o dokument k vyplňování, formát může zadavatel zvolit dle svých potřeb, ale měl by zohlednit uvedené požadavky.)

EudraCT number

Název studie

Číslo protokolu (datum, verze)

Fáze

Zdůvodnění navrženého klinického hodnocení (rationale)

Zhodnocení risk/benefit

Použité léčivé přípravky

- hodnocený (včetně léčivé látky, stavu registrace a mechanismu účinku)
- srovnávací
- placebo
- je-li nařízena záchranná nebo úlevová léčba, uveďte se

Počet subjektů hodnocení

- celkem
- plánovaných zařadit v ČR

Účel klinického hodnocení - zdůvodnění a opodstatnění předkládané studie

Plán studie (včetně popisu opatření přijatých k minimalizaci předpojatosti)

Indikace zvolená v daném klinickém hodnocení

Cíle

- hlavní cíle
- vedlejší cíle

Způsob hodnocení - sledované parametry

- pro účinnost
- pro bezpečnost
- pro snášenlivost
- jiné

Výběr populace

- zařazovací kritéria
- vyřazovací kritéria
- kritéria pro vyřazení ze studie

Léčba

- délka léčby, dávky a dávkovací schéma, max. denní dávka
- konkomitantní léčba
- zajištění další léčby po skončení studie, je-li aplikovatelné

Systém kontrol a vizit

Statistika – stručný popis metod použitých k vyhodnocení výsledků

Dotazník k předkládanému klinickému hodnocení humánních léčivých přípravků

DOTAZY VZTAHUJÍCÍ SE K PROTOKOLU:

Celý název klinického hodnocení v č.j., včetně akronymu:

Číslo protokolu:

EudraCT number:

Cíle klinického hodnocení:

Jak přispěje toto klinické hodnocení k v diagnostické a léčebné praxi, či k lékařskému poznání nebo jaký prospěch přinese individuálnímu subjektu hodnocení:

DOTAZY VZTAHUJÍCÍ SE K SUBJEKTŮM HODNOCENÍ:

- 1) Trvání klinického hodnocení pro jednotlivého účastníka studie:
- 2) Trvání klinického hodnocení pro řešitelský tým:
- 3) Byla provedena profesionální statistická konzultace o velikosti skupiny a plánu projektu:
- 4) Plánovaný počet subjektů hodnocení v ČR, event. v jednotlivých centrech.
 - v ČR:
 - celkem:
- 5) charakteristika SH – zaškrtněte:

věk:

In Utero		Children (2-11 years)	
Preterm Newborn Infants ≤ 37 w		Adolescent (12-17 years)	
Newborn (0-27 days)		Adult (18-65 years)	
Infant and toddler (28d-23m)		Elderly (> 65 years)	

muži		Zdraví dobrovolníci	
ženy		nemocní	

- 6) Jaká rizika pro subjekty hodnocení očekáváte? Jaké etické problémy přicházejí v úvahu?
V případě, že se etické problémy objeví, jakým způsobem se s nimi zkoušející vyrovná:
- 7) Jak dlouhá doba bude ponechána subjektu hodnocení pro zvážení účasti v klinickém hodnocení po obdržení textu informací pro subjekty hodnocení
- 8) Jaké nesnáze a obtíže vyplývající z účasti v klinickém hodnocení pro subjekty hodnocení předvídáte:

- 9) Jak bude získán informovaný souhlas subjektů hodnocení nebo jejich zákonných zástupců:
- pisemný informovaný souhlas: ANO – NE
 - pisemný informovaný souhlas zákonných zástupců subjektu hodnocení
 - ústní informovaný souhlas (není-li subjekt hodnocení schopen psát) za přítomnosti alespoň jednoho svědka: ANO – NE V tomto případě uvést přesný postup zařazování subjektů hodnocení.
 - nelze předem získat (akutní stavy/bezvědomí) – návrh popisu postupu zařazování:
- 10) Jaká informace bude dána ošetřujícímu (praktickému) lékaři subjektu hodnocení:
- 11) Jak budou pokryty výdaje subjektům hodnocení:
- 12) Budou poskytnuty jiné platby subjektům hodnocení:

DOTAZY VZTAHUJÍCÍ SE K LÉČIVÝM PŘÍPRAVKŮM:

- 13) Uvedte všechny léky, které budou v rámci klinického hodnocení podávány:
- 14) Vyžaduje klinické hodnocení aplikaci radioisotopu: ANO – NE
Jestliže ano, kterého:
- 15) Bylo vydáno povolení k aplikaci radioisotopů (SÚJB): ANO – NE
- 16) Vyžaduje klinické hodnocení podání antimikrobiálních látek: ANO – NE
Jestliže ano, kterých:
- 17) V případě, že v klinickém hodnocení jsou použity antimikrobiální látky, informoval předkladatel antibiotické centrum zdravotnického zařízení? ANO – NE
- 18) Vyžaduje klinické hodnocení, aby byly některé léky vysazeny? ANO – NE
Jestliže ano, jaké a na jak dlouhé období:

DOTAZY K VIZITÁM A VYŠETŘENÍM:

- 19) Které z následujících vyšetřovacích postupů klinické hodnocení zahrnuje:
- pouze klinické sledování – počet:
 - funkční testy – jaké, počet:
 - krevní vzorky: objem krve, počet venepunkcí, krevní ztráta v čase:
 - rentgenové nebo radioisotopové vyšetření? jaké, počet, radiační zátěž:
 - instrumentální invazivní metody: jaké, počet:
 - jiná vyšetření- uveďte jaká:
 - vzorky tkání:
 - Je součástí klinického hodnocení farmakokinetika? ANO - NE
 - Vyžaduje klinické hodnocení vyšetření DNA? ANO – NE
a. Jestliže ano, jaké?

DOTAZY K POJIŠTĚNÍ – pojištění odpovědnosti za škodu uzavřená pro zadavatele a zkoušejícího, jehož prostřednictvím je zajištěno i odškodnění v případě smrti subjektu hodnocení nebo škody vzniklé na zdraví v důsledku provádění klinického hodnocení:

- 20) Je uzavřeno pojištění pro zkoušejícího:
- 21) Je uzavřeno pojištění pro zadavatele:
- 22) Bude pojistná smlouva obsahovat výluky z pojistného krytí: pokud ANO, uveďte jaké nebo v případě, že předkládáte pojistnou smlouvu, uveďte odkaz na konkrétní část pojistné smlouvy
- 23) Bude pojistná smlouva obsahovat spoluúčast: pokud ANO, uveďte v jaké výši: Jak bude zajištěno odškodnění subjektu hodnocení, bude-li výše odškodnění nižší než spoluúčast zadavatele sjednaná v pojistné smlouvě:
- 24) Výše maximálního odškodnění sjednaného v pojistné smlouvě pro 1 subjekt hodnocení:

DOPLŇUJÍCÍ DOTAZY:

- 25) Budou v klinickém hodnocení použity zdravotnické prostředky? Pokud ANO, jaké:
- 26) Bude požadováno omezení publikace výsledků (např. pouze zadavatelem...)? Pokud ANO, tak jaké:
- 27) Kde bude klinické hodnocení probíhat:
- pouze v jednom centru ANO/NE:
- jde o multicentrické hodnocení se dvěma a více centry v ČR: ANO/NE
- jde o mezinárodní multicentrické hodnocení pouze s jedním centrem v ČR ANO/NE
- 28) **Jiné skutečnosti**, kterými chcete podpořit oprávněnost navrhovaného klinického hodnocení:

-----datum, jméno a podpis osoby, která dotazník vyplnila

----- datum, podpis zkoušejícího (požaduje-li to EK)