Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Standardní operační postup

Název:	**Realizace projektů výzkumu - grantů**			
Evid. značka:	**SOP-ÚNVV-01**			
Identifikace:	**Nahrazuje:**	PR-05-03 Opatření k uzavírání a hodnocení smluv o poskytování grantů a dotací		
	Revize číslo:	**09**	**účinnost od:**	21 -03- 2017
Identifikace výtisku:	Výtisk jediný – originál výtisku (výtisk z elektronické podoby má informativní charakter)			
Rozdělovník:	- ředitel FN Ostrava - vedoucí zaměstnanci přímo podřízení řediteli FNO a jim přímo podřízení vedoucí zaměstnanci			

Zpracoval:	**Přezkoumal:**	**Schválil:**
datum: 14.3.2017	datum: 14 -03- 2017	datum: 15 -03- 2017
RNDr. Kateřina Vítková, Ph.D. koordinační a projektový pracovník Útvaru náměstka ředitele pro vědu a výzkum	**Ing. Patrik Kapias** vedoucí Oddělení řízení kvality	**MUDr. Svatopluk Němeček, MBA** ředitel FN Ostrava
MVDr. Jana Jurčíková, Ph.D. projektový manažer Útvaru náměstka ředitele pro vědu a výzkum	**MUDr. Václav Procházka, Ph.D., MSc.** náměstek ředitele pro vědu a výzkum	

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Účel

Standardní operační postup definuje odpovědnosti a procesy v průběhu realizace projektů klinického výzkumu financovaných z grantových prostředků. Poskytovatelem podpory může být některá z grantových agentur, státních a komunálních institucí či privátní subjekt. SOP rovněž definuje pravidla pro čerpání institucionální podpory poskytované organizační složkou státu nebo územním samosprávným celkem v souladu se zákonem č. 130/2002 Sb., ve znění pozdějších předpisů. Veškeré získané prostředky z vědecko-výzkumné činnosti budou zpětně reinvestovány do vědecko-výzkumných aktivit nebo do výuky.

Tento standardní operační postup stanoví rovněž pravidla pro realizaci vlastních projektů klinického výzkumu financovaných z prostředků institucionální podpory nebo zcela bez externího financování. Pro tyto případy platí povinnost hlavního řešitele předkládat náměstku ředitele pro vědu a výzkum průběžné zprávy o realizaci schváleného projektu a závěrečnou zprávu po jeho ukončení.

Rozsah platnosti

Dokument je platný pro všechny zaměstnance podílející se na přípravě a realizaci projektů financovaných z prostředků dotací (včetně institucionální podpory) a grantů. Může se jednat o projekty investičního charakteru (např. rekonstrukce, pořízení přístrojové techniky, softwaru), jakož i o projekty klinického výzkumu realizované v průběhu poskytování léčebné, diagnostické a preventivní péče ve FNO.
Dokument je dále platný pro zaměstnance podílející se na procesu schvalování vlastních projektů klinického výzkumu bez externího financování.

Použité zkratky, definice a pojmy

Zkratky

FNO	Fakultní nemocnice Ostrava
NEF	náměstek ředitele pro ekonomiku a finance
NTP	náměstek ředitele pro techniku a provoz
NPŘ	náměstek ředitele pro personální řízení
NVV	náměstek ředitele pro vědu a výzkum
NLP	náměstek ředitele pro léčebnou péči
NIT	náměstek ředitele pro informační technologie
NOP	náměstek ředitele pro ošetřovatelskou péči
SOP	standardní operační postup
PASS	Post-Authorisation Safety Study (viz obr. 1)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (viz obr. 1)
POCT	Point-of-care-testing – Laboratorní diagnostika u lůžka pacienta

Grant / Dotace

Dotace je formou poskytnutí určitého množství finančních prostředků. Může a nemusí být stanovena na konkrétní účel.
Grant se vyznačuje přesnější specifikací účelovosti poskytnutých finančních prostředků. Může být poskytnut na pokrytí investičních i neinvestičních nákladů spojených s realizací projektu (včetně osobních nákladů řešitelského týmu).

Grantový / Dotační projekt

Jedná se o předem definovaný projekt zpracovaný formou grantové přihlášky, na jehož realizaci byla poskytnuta finanční podpora formou grantu / dotace.

Řešitelský tým

Soubor osob podílejících se na praktické realizaci grantového / dotačního projektu.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Hlavní řešitel

Osoba odpovědná za celkovou koordinaci a realizaci schváleného projektu v praxi.

Poskytovatel

Organizace, z jejíchž prostředků je alokována částka určená pro realizaci projektu.

Příjemce

Organizace, jíž je částka určená pro realizaci projektu určena, zpravidla FNO.

Odpovědnosti a pravomoci

Hlavní řešitel projektu (spoluřešitel) ve FNO

Je povinen ohlásit zaměstnancům Útvaru NVV záměr realizovat, podat nebo se spolupodílet partnersky na výzkumném projektu, grantu či klinickém hodnocení v rámci grantového projektu, které bude prováděno ve spolupráci s jinými výzkumnými subjekty. V případě povinné finanční spoluúčasti FNO je hlavní řešitel povinen písemně doložit popis zdroje spolufinancování.

Hlavní řešitel je povinen neprodleně informovat zaměstnance Útvaru NVV o záměru zpracovat grantový projekt nejpozději 14 dnů před podáním projektové přihlášky.

Spolupracovat se zaměstnanci příslušných útvarů FNO při přípravě grantové přihlášky:

- Útvar NVV – formální náležitosti přihlášky, vyjádření Etické komise FNO, zajištění podpisu ředitele, případně NLP nebo NVV.
- Útvar NEF – Odbor ekonomických informací – příprava rozpočtu grantového projektu.
- Útvar NTP – příprava investiční části grantového projektu.
- Útvar NIT – příprava investiční/neinvestiční části grantového projektu v oblasti informačních technologií.
- Útvar NPŘ – Odbor personální práce a mezd – příprava personální části grantového projektu.

Supervize nad realizací grantového projektu, odpovědnost za dodržení smlouvy a včasné vypracování průběžných a závěrečných zpráv.
Označovat hospitalizované pacienty zařazené do projektu klinického výzkumu identifikačním náramkem žluté barvy a vyplňovat údaje o zařazení pacienta do klinického hodnocení, realizovaného v rámci projektu, do nemocničního informačního systému FNO. Klinické hodnocení realizované v rámci grantového projektu je součástí evidence na intranetu FNO. Realizovat projekty klinického výzkumu v souladu s ustanoveními Správné klinické praxe a protokolu konkrétního výzkumného projektu, hlásit odpovídajícím způsobem nežádoucí příhody, k nimž dojde v průběhu realizace výzkumného projetu na humánních subjektech.

Ředitel FNO

Schvalovat grantové projekty v souladu s PSJ-05.04 Podpisová oprávnění ve FNO.

Náměstek ředitele pro léčebnou péči

Posuzovat vlastní projekty klinického výzkumu bez externího financování z hlediska odborného, v případě potřeby spolupracuje se zaměstnanci dalších útvarů FNO.

Náměstek ředitele pro vědu a výzkum

Předkládat Poradě vedení ke schválení záměry realizovat, podat nebo se spolupodílet partnersky na výzkumném projektu, grantu či klinickém hodnocení, které bude prováděno ve spolupráci s jinými výzkumnými subjekty.
Metodicky vést zástupce přednostů a primářů pro výchovnou a vědeckou činnost při přípravě a realizaci projektů klinického výzkumu.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Spolupracovat s Vědeckou radou Lékařské fakulty Ostravské university při schvalování grantových projektů před jejich odesláním, je-li vyjádření této rady poskytovatelem vyžadováno.
Zabezpečovat prokazatelný dohled nad realizací projektů a nad čerpáním prostředků z institucionální podpory ve FNO.
Kontrolovat dodržování ustanovení a naplňování tohoto SOP v praxi.
Komunikovat s poskytovateli v případě problémů při přijetí/řešení projektu.
~~Kontrolovat naplňování tohoto SOP v praxi.~~
Podílet se na posuzování vlastních projektů klinického výzkumu bez externího financování.

Náměstek ředitele pro informační technologie

Spolupracovat s hlavním řešitelem na přípravě investiční a provozní části projektu v oblasti informačních technologií, příprava a realizace výběrových řízení, oslovení dodavatelů.
Garantovat správnost investiční části projektu v oblasti informačních technologií podpisem v příslušné části projektové dokumentace.

Náměstek ředitele pro ošetřovatelskou péči

Posuzuje vlastní nelékařské projekty klinického výzkumu z hlediska odborného a spolupracuje se zaměstnanci útvaru NVV.

~~Hlavní řešitel~~

~~Neprodleně informovat zaměstnance Útvaru NVV o záměru zpracovat grantový projekt nejpozději 14 dnů před podáním projektové přihlášky.~~

~~Spolupracovat se zaměstnanci příslušných útvarů FNO při přípravě grantové přihlášky:~~

- ~~Útvar NVV – formální náležitosti přihlášky, vyjádření Etické komise FNO, zajištění podpisu ředitele, případně NLP nebo NVV.~~
- ~~Útvar NEF – Odbor ekonomických informací – příprava rozpočtu grantového projektu.~~
- ~~Útvar NTP – příprava investiční části grantového projektu.~~
- ~~Útvar NIT – příprava investiční části grantového projektu v oblasti informačních technologií.~~
- ~~Útvar NPŘ – Odbor personální práce a mezd – příprava personální části grantového projektu.~~

~~Supervize nad realizací grantového projektu, odpovědnost za dodržení smlouvy a včasné vypracování průběžných a závěrečných zpráv.~~
~~Označovat hospitalizované pacienty zařazené do projektu klinického výzkumu identifikačním náramkem žluté barvy a vyplňovat údaje o zařazení pacienta do klinického hodnocení, realizovaného v rámci projektu, do CareContra FNO. Klinické hodnocení realizované v rámci grantového projektu je součástí evidence na intranetu FNO. Realizovat projekty klinického výzkumu v souladu s ustanoveními Správné klinické praxe a protokolu konkrétního výzkumného projektu, hlásit odpovídajícím způsobem nežádoucí příhody, k nimž dojde v průběhu realizace výzkumného projetu na humánních subjektech.~~

Zaměstnanci Útvaru náměstka ředitele pro vědu a výzkum

Vyhledávat a monitorovat vyhlášené výzvy k předkládání grantových projektů.
Předávat informace o otevřených výzvách členům Sboru přednostů a primářů FNO a zástupcům přednostů a primářů pro výchovnou a vědeckou činnost na jednotlivých klinických pracovištích, včetně formulářů pro zpracování grantové přihlášky. Informace o vyhlášených projektových výzvách zaměstnanci NVV rovněž zveřejňují na intranetu FNO a rozesílají prostřednictvím elektronické pošty na všechny zaměstnance FNO.
Kontrolovat formální správnost grantové přihlášky po jejím převzetí v kompletním stavu od hlavního řešitele.
Spolupracovat s Etickou komisí FNO při schvalování grantových projektů před jejich odesláním či zahájením realizace (v případě vlastních projektů bez externího financování), je-li vyjádření Etické komise poskytovatelem vyžadováno.
Zabezpečovat hromadné odeslání všech grantových přihlášek na adresu poskytovatele podpory v řádném termínu (v případě, že je zadavatelem požadováno, odesílání grantových projektů formou datové schránky).
Spolupracovat na přípravě přihlášky grantových projektů a průběžných a závěrečných zpráv v průběhu jejich realizace.
Organizovat průběžné kontroly realizace grantových projektů ve spolupráci s útvary NEF, NLP, NOP, NTP, NPŘ a NIT.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Uchovávat dokumentaci související s granty.
Vést evidenci grantů ve FNO a předkládat Poradě vedení jednou ročně přehled projektů řešených ve FNO v rámci přezkoumání systému managementu kvality vedením FNO.
Sledovat a zpracovávat evidenci a přehled týkající se trendů vývoje objemu řešených projektů klinického výzkumu. Finalizovat a zasílat průběžné a závěrečné zprávy grantových projektů v souladu s pravidly a podmínkami pro konkrétní projekt.
Zajištění výstupu významných grantových projektů do užitných vzorů a patentových přihlášek, splní-li kriteria o zajištění významnosti institucionální podpory.

Vedoucí odboru ekonomických informací

Spolupracovat s řešitelem na přípravě rozpočtu projektu, popř. kontrola návrhu rozpočtu řešitele.
Garantovat správnost rozpočtu projektu podpisem v příslušné části projektové dokumentace.

Vedoucí odboru technicko-provozního

Spolupracovat s řešitelem na přípravě investiční části projektu, příprava a realizace výběrových řízení, oslovení dodavatelů.
Garantovat správnost investiční části projektu podpisem v příslušné části projektové dokumentace.

Vedoucí odboru personální práce a mezd

Spolupracovat s řešitelem na přípravě personální části grantového projektu (osobní náklady, personální údaje).
Garantovat správnost personální části podpisem v příslušné části projektové dokumentace.
Odpovídat za uzavření pracovních smluv nebo dohod o provedení práce / o pracovní činnosti s jednotlivými členy řešitelského týmu.

Vedoucí Oddělení obchodně-právního

Spolupracovat na procesu schvalování a podpisu smlouvy mezi poskytovatelem a příjemcem.
Garantovat právní správnost smlouvy mezi poskytovatelem a příjemcem jejím parafováním. Je-li to poskytovatelem vyžadováno, též garantovat právní správnost návrhu smlouvy o použití výsledků grantového projektu.

Popis

Příprava grantové přihlášky

Monitoring otevřených výzev k předkládání projektů je odpovědností Útvaru NVV, na základě zjištěné otevřené výzvy informuje o této skutečnosti Sbor přednostů a primářů a zástupce přednostů a primářů pro výchovnou a vědeckou činnost. Veškeré otevřené výzvy jsou rovněž uveřejněny na Intranetu FNO a rozesílány na adresy všech zaměstnanců FNO.
Součástí informace o otevřené výzvě je rovněž zaslání příslušných formulářů pro zpracování grantové přihlášky a pravidel grantové soutěže, jsou-li tyto k disposici.

Potenciální hlavní řešitel, který je připraven zareagovat na výzvu a předložit projekt do grantové soutěže o této skutečnosti neprodleně uvědomí zaměstnance Útvaru NVV.

Příprava grantové přihlášky je zcela v kompetenci hlavního řešitele, který spolupracuje s příslušnými útvary FNO. V procesu přípravy přihlášky je hlavní řešitel povinen konzultovat jednotlivé části grantové přihlášky s jednotlivými útvary dle jejich odpovědností a kompetencí.

Každý jednotlivý odpovědný zaměstnanec příslušných útvarů stvrdí správnost příslušné části přihlášky grantového projektu svým podpisem přímo na formuláři grantové přihlášky.

Přihlášku odevzdává hlavní řešitel zaměstnanci Útvaru NVV, a to v kompletním stavu, připravenu ke kontrole formální správnosti a dalšímu zabezpečení schválení ~~Vědeckou radou Lékařské fakulty Ostravské university a~~ Etickou komisí FNO, je-li zapotřebí, v dostatečném časovém předstihu před oficiálním termínem odevzdání

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

přihlášky poskytovateli dotace. Následně předloží přihlášku k podpisu řediteli FNO, v případě jeho nepřítomnosti NLP nebo NVV, v souladu s PSJ-05.04 Podpisová oprávnění ve FNO.

Řešitel grantového projektu musí specifikovat další využití investičního i neinvestičního majetku, zakoupeného v rámci vědecko-výzkumného projektu, pro další využití ve Fakultní nemocnici Ostrava.

Nákup a používání POCT zařízení se řídí SOP-ÚNLP-02 Provozování POCT.

Přihlášky v rámci jedné výzvy jsou zaměstnancem Útvaru NVV odesílány hromadně za celou organizaci.

V případě úspěšného získání grantového projektu informuje NVV Poradu vedení FNO o této skutečnosti.

Uzavírání smluvního vztahu s poskytovatelem dotace

Návrh smlouvy o poskytnutí grantu nebo dotace zpracovává výhradně poskytovatel grantu, který může požádat o připomínky ke smlouvě ředitele FNO (statutární orgán FNO).

Návrh smlouvy o poskytnutí grantu nebo dotace je nutno s dostatečnou časovou reservou předložit zaměstnancem Útvaru NVV k posouzení vedoucímu Odboru ekonomických informací k odsouhlasení správnosti „ekonomické části“ smlouvy a poté vedoucímu Oddělení obchodně-právního, spolu s kopií přihlášky projektu do výběrového řízení na poskytnutí grantu nebo dotace.

Vedoucí Oddělení obchodně-právního zabezpečí posouzení a upřesnění obsahu návrhu smlouvy po právní stránce. Odsouhlasený návrh smlouvy postoupí ke schválení řediteli FNO (statutárnímu orgánu FNO).

Vedoucí Oddělení obchodně-právního zabezpečí na základě požadavku zaměstnance Útvaru NVV rovněž přípravu a odeslání návrhu smluvního vztahu s případnými spoluřešitelskými organizacemi.

Vedoucí Oddělení obchodně-právního zajistí následnou distribuci kopií podepsané smlouvy o poskytnutí grantu nebo dotace, a to v elektronické podobě. Kopie smlouvy je adresována zaměstnanci Útvaru NVV, vedoucímu Odboru ekonomických informací, vedoucímu Odboru personální práce a mezd, kteří dále zabezpečí administrativní ošetření ekonomické a personální oblasti realizace grantového projektu nebo dotace.

Za plnění podmínek stanovených smlouvou o poskytnutí grantu nebo dotace je odpovědný řešitel projektu.

Zaměstnanec Útvaru NVV předá fotokopii uzavřené smlouvy o poskytnutí grantu nebo dotace řešiteli. ~~a vyhotoví „*Záznam o seznámení se smlouvou a podmínkami o poskytnutí grantu nebo dotace*“, který řešitel podepíše.~~

Řešitel je povinen seznámit se s obsahem uzavřené smlouvy o poskytnutí grantu nebo dotace, zejména s podmínkami a termíny průběžného či závěrečného vyhodnocení a vyúčtování projektu.

Shora uvedený postup je aplikován rovněž při uzavírání dodatků ke smlouvě o řešení již dříve schválených a realizovaných grantových projektů.

Poruší-li řešitel povinnosti stanovené smlouvou o poskytnutí grantu nebo dotace, případně povinnosti stanovené obecně závaznými právními předpisy, které mají za následek finanční postih ze strany poskytovatele finančních prostředků, je odpovědný za vzniklou škodu.

Vzniklou škodu dle předcházejícího odstavce řeší Škodní komise FNO v souladu s PSJ-08.04 Řešení škod ve FNO (dle ustanovení zákona č. 262/2006 Sb., zákoník práce, ve znění pozdějších předpisů).

Je-li poskytovatelem požadována smlouva o použití výsledků grantového projektu, zpracuje Oddělení obchodně-právní na základě podkladů zaměstnance Útvaru NVV návrh smlouvy. Za věcnou správnost návrhu smlouvy odpovídá NVV. Za jeho odeslání na adresu poskytovatele finančních prostředků odpovídá vedoucí Oddělení obchodně-právního. Za soulad návrhu smlouvy s právními předpisy je odpovědný vedoucí Oddělení obchodně-právního. Smlouva bude obsahovat požadavky vyplývající z přílohy 1.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Realizace a ukončení projektu

Zahájení realizace projektu je řešitel povinen nahlásit Etické komisi (v případech, kdy byl projekt EK schválen).
Řešitel projektu je odpovědný za vypracování a odeslání průběžných a závěrečných zpráv grantového projektu na útvar NVV, a rovněž na EK. V případě jde li o intervenční studii, podléhající regulaci SUKL, zasílá rovněž řešitel projektu zprávu na Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Řešitel projektu je povinen zasílat kopie všech průběžných zpráv, jakož i závěrečné zprávy o řešení na adresu zaměstnance Útvaru NVV, který následně podle potřeby zajistí další komunikaci s vedoucím Odboru ekonomických informací, vedoucím Odboru personální práce a mezd, NVV s cílem průběžně sledovat, upravovat a vést administrativní stránku projektů.

V případě odevzdávání elektronických průběžných a závěrečných zpráv je řešitel povinen provést finalizaci všech zpráv a následně kontaktovat zaměstnance NVV za účelem odeslání elektronických zpráv do datových schránek grantových agentur a to nejpozději 2 pracovní dny před stanoveným termínem.

Čerpání účelových prostředků na grant probíhá v souladu s Pravidly příslušné grantové agentury a s PSJ-07.04 Oběh, schvalování a přezkušování účetních dokladů. Nákupy z účelových grantových prostředků (včetně odborné literatury a odborných periodik) mohou být realizovány pouze prostřednictvím objednacích míst FNO (Lékařská knihovna, technický úsek, apod.) uvedených v příloze PSJ-07.04 Oběh, schvalování a přezkušování účetních dokladů.

V průběhu řešení projektu provádí zaměstnanci Útvaru NVV dohled nad realizovanými projekty ve FNO. Průběžný dozor nad realizovanými projekty je dokumentován prostřednictvím zápisů z řídících kontrol Útvaru NVV.

Vedení agendy a další využití grantových projektů

Dokumentace týkající se řešení grantového projektu je uchovávána u řešitele projektu a na Útvaru NVV.
Zaměstnanci Útvaru NVV zpracovávají 1x ročně souhrnnou zprávu o řešení grantových projektů ve FNO, kterou předkládá NVV Poradě vedení FNO.
Proces řešení grantových projektů je jedním z parametrů pro vyhodnocování vědecko-výzkumné činnosti klinických pracovišť a jednotlivých zaměstnanců FNO.

Pravidla pro řešení projektů v relaci klinického hodnocení ve FNO

Pro základní a jednoduché rozlišení, kdy návrh projektu **neodpovídá** klinickému hodnocení léčiv (viz obrázek 1), je nezbytné zodpovědět následující otázky:

1. Je pro cíl/účel projektu důležité použití léčivého přípravku (k léčbě, prevenci či diagnostice)?
2. Je návrh projektu prováděn na lidských subjektech? Tzn., že při zkoumání je důležitá účast pacienta či zdravých dobrovolníků?
3. Je pro účel projektu provedena jakákoliv intervence, která je nad rámec běžné lékařské praxe?

Pokud odpovíte na všechny tři otázky ano, **jedná se klinické hodnocení regulované Státním ústavem pro kontrolu léčiv**.

V případě, že si uchazeč/řešitel projektu přesto není jist, zda se jedná o klinické hodnocení či nikoliv vznese dotaz přímo na pracovníky oddělení klinického hodnocení SÚKL. Komunikaci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv si zajišťuje uchazeč/řešitel sám formou průvodního dopisu a dalších informací o projektu (např. text projektu, stručný souhrn protokolu). Veškerou kopii komunikace se SÚKLem, týkající se realizace projektu předkládá řešitel paralelně na útvar NVV. Pokud projekt podléhá regulaci SÚKLu, je nutné podat žádost o povolení/ohlášení klinického hodnocení, která je řízena předpisem SÚKL KLH-20.

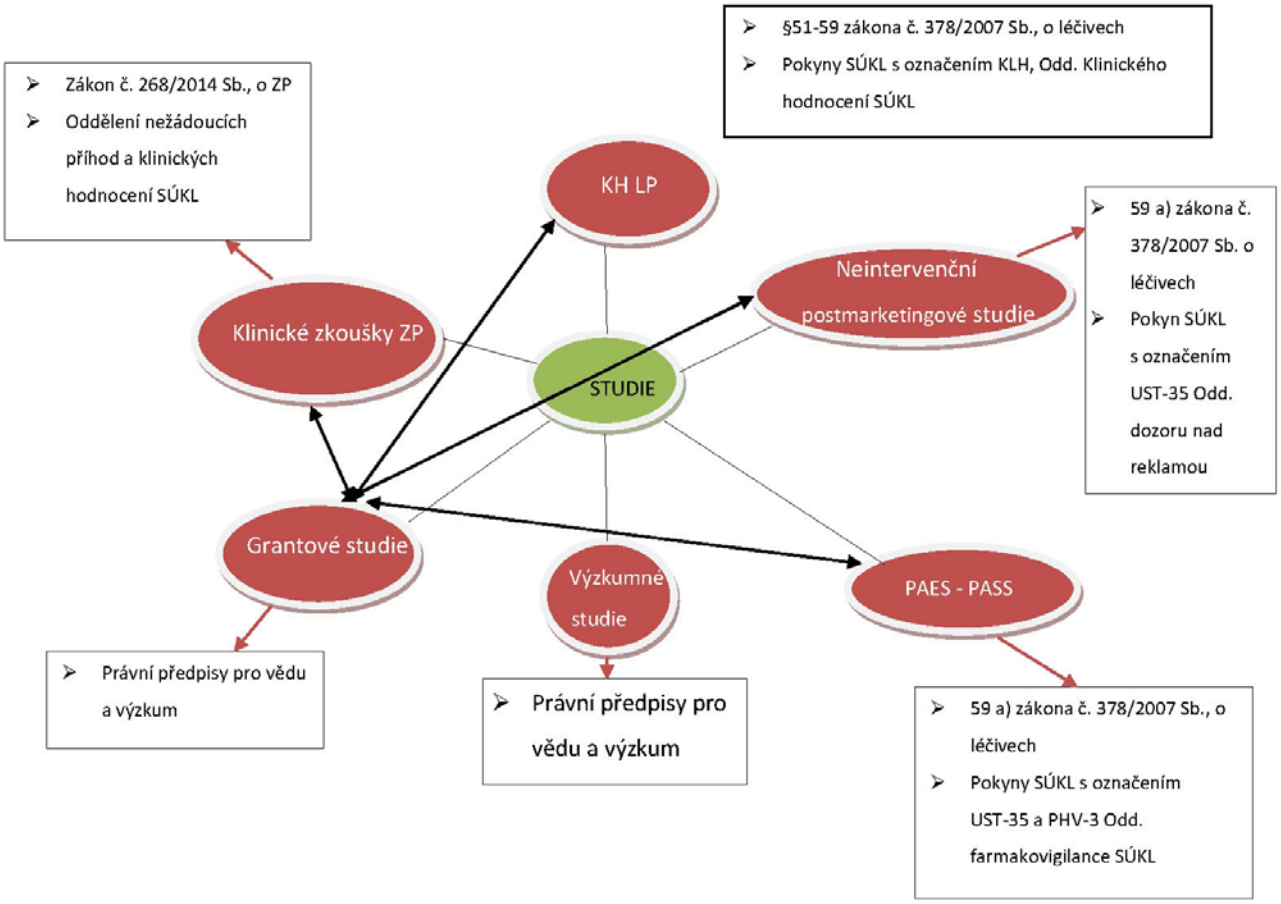
Hlavní řešitel a všichni členové řešitelského týmu projektu, který podléhá režimu klinického hodnocení, musí absolvovat školení Správné klinické praxe (GCP).

Veškeré projekty realizované ve FNO v rámci klinického hodnocení musí být monitorovány. Monitoring musí provádět certifikovaný monitor klinických studií, jehož činnost je v souladu přílohou č. 10, Vyhlášky

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

č. 226/2008 Sb. S certifikovanými monitory klinických hodnocení na grantové projekty musí mít FNO uzavřen smluvní vztah. Pravidla pro monitorování klinických hodnocení jsou uvedena v příloze 2.

Realizace klinických hodnocení ve FNO je přesně definována v SOP-ÚŘ-02 Klinické studie ve FNO.



Obrázek 1: Typy klinických hodnocení v ČR

Příprava, schvalování a realizace vlastních projektů klinického výzkumu

V případě zájmu připravit vlastní projekt klinického hodnocení financovaného z prostředků institucionální podpory nebo zcela bez externího financování je hlavní řešitel povinen neprodleně informovat o záměru NLP, NOP (v případě nelékařských projektů) a NVV Pokud se jedná o investiční projekty je nutné hodnocení NEF a NTP.
Podklady pro hodnotící komisi ke každému vlastnímu projektu zpracovává NVV na tiskopise „*Posudek k žádosti institucionální podpory*“. Posouzení vlastního projektu klinického výzkumu ve FNO provádí hodnotící komise, kterou tvoří NLP, NVV, NEF, NTP (pouze u projektů s investičními náklady), NPŘ, NOP (pouze pro nelékařské projekty klinického výzkumu) a předseda Etické komise FNO.

Kritéria odborného hodnocení Žádostí:

- vědecká a výzkumná kvalita projektu, jeho význam pro zdravotnictví včetně odborné úrovně a aktuálnosti navrženého projektu,
- udržitelnost projektu po celou dobu trvání,
- odborná úroveň řešitelského týmu,
- zapojení mladých výzkumníků do 35 let do projektu,
- zapojení nelékařských pracovníků do projektu,
- důraz na podporu vědy a výzkumu na daném pracovišti,
- předpoklad publikačních výstupů z projektu.

Hlavní řešitel dále předkládá prostřednictvím NLP, NOP nebo NVV návrh přihlášky projektu a návrh rozpočtu tištěného výstupu z elektronické verze projektové přihlášky ke schválení Poradě vedení FNO. Součástí

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

návrhu projektového záměru je rovněž souhlas vedoucího pracoviště s realizací projektu klinického výzkumu, který bude přílohou elektronické projektové přihlášky.
Zaměstnanci Útvaru NVV konzultují projektový záměr s pověřenými zaměstnanci Odboru ekonomických informací, Oddělení obchodně-právního, Odboru personální práce a mezd, Odboru technicko-provozního a Útvaru náměstka ředitele pro informační technologie.

Dokumentace projektů výzkumu

Zaměstnanec Útvaru NVV uchovává ke každému grantu následující dokumentaci:

- kopie kompletní grantové přihlášky,
- doklad o odeslání grantových přihlášek,
- kopie smlouvy mezi poskytovatelem a příjemcem,
- ~~„Záznamy o seznámení se smlouvou a podmínkami o poskytnutí grantu nebo dotace“,~~
- kopie návrhu smlouvy o použití výsledků grantového projektu, je-li vyžadována,
- záznam o odeslání návrhu smlouvy o použití výsledků grantového projektu.

Zaměstnanec Útvaru NVV uchovává ke každému vlastnímu projektu klinického výzkumu následující dokumentaci:

- originál kompletní „*Projektové přihlášky vlastního projektu klinického výzkumu*“ u projektů schválených do roku 2016 U projektů realizovaných od roku 2017 bude probíhat veškeré uchovávání projektových přihlášek v úložišti datových informací na intranetu FNO.

Pravidla pro čerpání institucionální podpory ve FNO

FNO je Radou pro výzkum, vývoj a inovace klasifikována jako výzkumná organizace splňující znaky příjemce institucionální podpory. O poskytnutí či odepření institucionální podpory, a o její případné výši rozhoduje výhradně poskytovatel v souladu se zákonem č. 130/2002 Sb., ve znění pozdějších předpisů a výše podpory je dána Rozhodnutím poskytovatele RVO-FNOs/xxxx, kde xxxx je příslušný rok (např. pro rok 2012 Rozhodnutí č. 1 RVO-FNOs/2012). Projekty budou posuzovány s ohledem na strategii v oblasti vědy a výzkumu ve FN Ostrava.

Z podpory na rozvoj výzkumné organizace může příjemce hradit způsobilé náklady na činnosti ve výzkumu (především vlastní projekty klinického výzkumu), vývoji a inovacích jiné výzkumné organizace pokud jsou tyto činnosti předmětem spolupráce ve výzkumu, vývoji a inovacích mezi výzkumnými organizacemi na základě písemné smlouvy.

Doba realizace vlastního projektu klinického výzkumu je maximálně 3 roky. O termínu zahájení projektu je řešitel informován písemně. Ukončení projektu je stanoveno na 31. prosince. Na základě písemné žádosti adresované NVV je možné tuto dobu zkrátit nebo podat pokračující projekt.

Způsobilými náklady ve výzkumu, vývoji a inovacích jsou náklady nebo výdaje:

- osobní,
- na pořízení hmotného nebo nehmotného majetku,
- na služby,
- na další provozní náklady nebo výdaje, doplňkové,
- vynaložené na výzkum, vývoj nebo inovace nebo na šíření jejich výsledků nebo na ochranu jejich výsledků podle zákonů upravujících ochranu výsledků autorské, vynálezecké nebo odborné činnosti.

Limity pro finanční prostředky na grantové projekty:

- U pokračujících projektů budou hrazeny pouze ostatní náklady projektů (spotřební materiál, služby, labodiagnostika). Veškeré ostatní náklady musí být přesně položkově vyspecifikovány a s doložením nabídek na odhad požadované ceny. V případě požadavku na ostatní náklady projektu musí být tyto náklady při podávání projektové přihlášky vyspecifikovány na všechny roky řešení projektu.
- ~~Osobní~~ Mzdové náklady u nových projektů mohou činit maximálně 50.000,- Kč bez odvodů na zdravotní a sociální pojištění na 1 projekt a 1 osobu. Veškeré mzdové náklady budou vyplaceny řešitelům projektů formou DPP nebo DPČ.
- Celková výše ~~personálních (~~osobních~~)~~ nákladů (tj. včetně odvodů na sociální a zdravotní pojištění) všech členů řešitelského týmu je limitována částkou 300.000,- Kč na jeden projekt na celou dobu

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

řešení projektu. Řešitelem nebo spoluřešitelem projektu muže být zaměstnanec FNO mající úvazek 0,5 a větší. Maximální výše ~~osobních~~ mzdových nákladů na jednu osobu na jeden kalendářní rok z institucionální podpory může být maximálně do výše 100.000,- Kč.

- Maximální počet 2 nových podaných projektů na 1 pracoviště na celou institucionální podporu v daném roce.
- Kapitálové (Investiční) náklady jsou limitovány částkou 1.000.000,- Kč včetně DPH na 1 investiční projekt. Na každém pracovišti FNO, tzn. na klinice, oddělení či centru, může být realizován v daném roce pouze jeden nový investiční projekt. Součástí projektové přihlášky musí být také cenové nabídky investičních nákladů.
- Nákup literatury přímo související s řešením projektu maximálně do výše 5.000,- Kč včetně DPH.
- Z projektu nelze financovat náklady na cestovné.
- Z projektu nelze financovat nákup výpočetní techniky. Výjimku tvoří počítačové vybavení, které je určeno pro přímé napojení na přístroj pořízený z projektu. Posouzení vhodnosti IT vybavení je nutné předem konzultovat s NIT.

Hmotný i nehmotný majetek pořízený z prostředků institucionální podpory je majetkem FNO. Při pořízení hmotného nebo nehmotného majetku lze do způsobilých nákladů zahrnout pouze takovou část nákladů na jeho pořízení, která odpovídá jeho předpokládanému využití pro činnost ve výzkumu, vývoji a inovacích.
Pro investiční výdaje přesahující 500.000,- Kč je nutné provést výběrové řízení ve spolupráci s obchodně-právním oddělením FNO. Pro investiční výdaje do 500.000,- Kč provádí výběrové řízení řešitel samostatně ve spolupráci s odpovědnými zaměstnanci útvaru NTP, NEF apod.) s podmínkou získání minimálně dvou cenových nabídek.

Institucionální podporu lze užít výlučně k úhradě způsobilých nákladů v příslušném roce, na který byla tato podpora poskytnuta, a nelze ji převést do následujícího roku, pokud zvláštní právní předpis nestanoví jinak (§18 odstavec 9 a 10 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách, ve znění pozdějších předpisů; §26 zákona č. 341/2005 Sb., o veřejných výzkumných institucích, ve znění pozdějších předpisů).

Postup pro řešení vlastních projektů klinického výzkumu financovaných z prostředků institucionální podpory je uveden v příslušných kapitolách tohoto SOP.

Čerpání finančních prostředků z institucionální podpory probíhá v souladu s PSJ-07.04 Oběh, schvalování a přezkušování účetních dokladů. Zaměstnanci Odboru ekonomických informací vedou oddělenou účetní evidenci o čerpání institucionální podpory. Nákupy z prostředků institucionální podpory mohou být realizovány pouze prostřednictvím objednacích míst FNO uvedených v příloze PSJ-07.04 Oběh, schvalování a přezkušování účetních dokladů.

Práva k výsledkům, jejich ochrana a využití jsou upravena ve smlouvě mezi FNO a hlavním řešitelem a v RPa-11 Patentový řád FN Ostrava.

Dohled a průběžný dozor nad čerpáním prostředků institucionální podpory zabezpečují zaměstnanci ÚNVV. Změny v průběhu realizace projektu jsou možné pouze na základě písemné žádosti podané na NVV. Veškeré laboratorní analýzy týkající se realizace projektu musí být prováděny výhradně v laboratořích Fakultní nemocnice Ostrava.

FNO poskytuje pravdivé a včasné informace o výzkumu, vývoji a inovacích podporovaných z podpory na rozvoj výzkumné organizace a o jejich výsledcích prostřednictvím:

- údajů předávaných vedoucí Lékařské knihovny FNO do Rejstříku informací o výsledcích (RIV), které následně vyhodnocuje Rada pro výzkum, vývoj a inovace (RVVI),
- výroční zprávy Útvaru NVV a výroční zprávy FNO.

Práva Útvaru náměstka ředitele pro vědu a výzkum:

- prověřit údaje o uchazeči v žádosti,
- nevracet uchazečům předložené žádosti,
- upravit ekonomické a personální části projektů v elektronické podobě projektové přihlášky umístěné na intranetu FNO. ~~(dokumentováno v „Projektová přihláška vlastního projektu klinického výzkumu“,~~
- *poskytnout uchazečům rozhodnutí ve věci* udělení/zamítnutí Žádostí *předložených do této grantové soutěže, pouze na vyžádání* uchazeče.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Ukončení projektu z Institucionální podpory ve FNO

Nejpozději měsíc po ukončení pro*jektu z Institucionální podpory odevzdá řešitel závěrečno*u zprávu na předepsaném formuláři v jednom tištěném originále s vlastním podpisem a také v editovatelné verzi na CD nebo prostřednictvím elektronické pošty na útvar NVV. Řešitel projektu bude odborné výsledky prezentovat formou desetiminutového sdělení před oponentní komisí složenou z NLP, NVV, NEF, NPŘ, NOP, NIT a předsedy Etické komise FNO.

Oponentní komise bude zasedat 1x ročně. Termín oponentního řízení bude řešiteli projektu oznámen písemně pracovníky útvaru náměstka ředitele pro vědu a výzkum. Z každého oponentního řízení projektu je protokol k závěrečnému oponentnímu řízení. V případě, že oponentní komise vyhodnotí projekt jako nedostatečný, resp. nesplňující projektové zadání, nebude moci hlavní řešitel získat projekt z Institucionální podpory FNO po dobu 10-ti let.

Související dokumenty

Evidenční značka	Název dokumentu
RPa-11	Patentový řád FN Ostrava
PSJ-08.04	Řešení škod ve FN Ostrava
PSJ-05.04	Podpisová oprávnění ve FN Ostrava
PSJ-07.04	Oběh, schvalování a přezkušování účetních dokladů
PSJ-07.08	Uzavírání smluv ve FN Ostrava
SOP-ÚNLP-02	Provozování POCT
Zákon č. 262/2006 Sb.	Zákoník práce, ve znění pozdějších předpisů
Zákon č. 130/2002 Sb.	Zákon o podpoře výzkumu, experimentálního vývoje a inovací z veřejných prostředků a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (zákon o podpoře výzkumu, experimentálního vývoje a inovací)
Zákon č. 111/1998 Sb.	Zákon o vysokých školách, ve znění pozdějších předpisů
Zákon č. 341/2005 Sb.	Zákon o veřejných výzkumných institucích, ve znění pozdějších předpisů
Zákon č. č. 378/2007 Sb.	Zákon o léčivech, ve znění pozdějších předpisů
Příloha č. 10 Vyhlášky č. 226/2008 Sb.	Vyhláška o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, příloha č. 10 – činnost monitora klinického hodnocení
KLH-20 (zdroj: www.sukl.cz)	Žádost o povolení/ohlášení klinického hodnocení

Související tiskopisy

Název tiskopisu	Složka Katalogu tiskopisů FNO
~~Projektová přihláška vlastního projektu klinického výzkumu~~	~~tiskopisy útvaru NVV~~
Projektová přihláška	Intranet FNO / Odkazy / Věda a výzkum
Záznam o seznámení se smlouvou a podmínkami o poskytnutí grantu nebo dotace	tiskopisy útvaru NVV
Posudek k žádosti institucionální podpory	tiskopisy útvaru NVV
Závěrečná zpráva o stavu řešení projektu Institucionální podpory	tiskopisy útvaru NVV

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Název tiskopisu	**Složka Katalogu tiskopisů FNO**
Protokol z jednání komise k závěrečnému oponentnímu řízení projektů Institucionální podpory	tiskopisy útvaru NVV
Kontrolní list pro monitorování klinických hodnocení	tiskopisy útvaru NVV

Přílohy

1. Práva k výsledkům a jejich využití
2. Pravidla pro monitorování klinických hodnocení
3. Etické aspekty klinických studií léčivých přípravků prováděných na pediatrické populaci

Příloha 1

Práva k výsledkům a jejich využití

(1) Jde-li o výsledek veřejné zakázky, který nelze chránit podle zákonů upravujících ochranu výsledků autorské, vynálezecké nebo obdobné tvůrčí činnosti, je vlastníkem výsledků poskytovatel a jejich zveřejnění a využití je možné pouze s předchozím písemným souhlasem poskytovatele **výukou nebo veřejným šířením výsledků výzkumu na nevýlučném a nediskriminačním základě**.

(2) Jde-li o výsledek veřejné zakázky, který lze chránit podle zákonů upravujících ochranu výsledků autorské, vynálezecké nebo obdobné tvůrčí činnosti, potom příjemce, pokud poskytovatel nestanoví jinak, musí uplatnit právo k výsledkům, zajistit jejich právní ochranu a po jejím udělení **poskytnout poskytovateli neomezený bezplatný přístup k tomuto výsledku a nediskriminační přístup třetím stranám za tržních podmínek.** Ke zveřejnění výsledků před podáním přihlášky k průmyslové právní ochraně je nutný písemný souhlas poskytovatele.

(3) Práva k výsledkům činnosti ve výzkumu, vývoji a inovacích, která není veřejnou zakázkou, patří příjemci. Příjemce, který není fyzickou osobou, upraví způsob nakládání s výsledky svým vnitřním předpisem.

(4) Pro využití výsledků, s výjimkou ustanovení podle odstavců 1 a 2, platí, že:

a) **je-li příjemcem výzkumná organizace nebo výzkumná infrastruktura a má-li výlučná práva k výsledku plně financovaného z veřejných prostředků, je využití výsledků možné pouze výukou, veřejným šířením výsledků výzkumu na nevýlučném a nediskriminačním základě nebo transferem znalostí,**

b) **je-li příjemcem účelové podpory projektu podnik spolu s výzkumnou organizací, pak:**

   1. **výsledky této spolupráce, které nelze chránit podle zákonů upravujících ochranu výsledků autorské, vynálezecké nebo obdobné tvůrčí činnosti, mohou být volně šířeny a práva k výsledkům vycházejícím z činnosti výzkumné organizace plně náleží těmto subjektům, nebo**

   2. **jakákoliv práva k výsledkům projektu, jakož i související přístupová práva, náleží všem spolupracujícím subjektům v míře odpovídající rozsahu jejich účasti na řešení projektu, nebo**

   3. **výzkumná organizace obdrží od spolupracujícího podniku náhradu odpovídající tržním cenám za práva k výsledkům projektu, jež vznikla v důsledku její činnosti a jsou postoupena spolupracujícímu podniku, nebo k nim získal tento podnik přístupová práva.**

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Příloha 2

Pravidla pro monitorování klinických hodnocení

Cíl

Základním požadavkem FNO je, aby v souvislosti s realizací klinické studie navštěvoval studijní centrum monitor, jehož úkolem je zajistit, aby byla studie prováděna v souladu s protokolem/ dodatky k protokolu, pravidly ICH GCP, standardními operačními postupy (SOP) zadavatele a příslušnými regulatorními požadavky a nařízeními. Cílem je dále zajistit ochranu práv a blaha humánních subjektů hodnocení.

Pravidla ICH GCP (1996) uvádí, že „Zadavatel" by měl určit odpovídající rozsah a charakter monitorovacích aktivit. Určení rozsahu a charakteru monitorovacích aktivit by mělo být založeno na zvážení cílů, účelu, designu, komplexnosti, zaslepení, velikosti a koncových ukazatelů dané studie. Všeobecně je možno říci, že existuje požadavek na provádění monitorovacích aktivit ve studijním centru před, v průběhu a po ukončení studie: ve výjimečných případech však může zadavatel určit, že odpovídající provedení klinické studie v souladu s pravidly ICH GCP je možno zajistit pomocí centrálního způsobu monitorování, společně s postupy jako jsou setkání pro zkoušející, školení a písemné postupy.
Velmi důležitou součástí monitorovací návštěvy je porovnání záznamů uvedených ve formulářích pro záznam subjektů hodnocení (CRF) s původními zdrojovými dokumenty (např. laboratorními výsledky, zdravotnickou dokumentací pacienta, výtisky EKG vyšetření). Tento postup je označován jako ověřování zdrojových dat (Source Data Verification – SDV).

Provádění monitoringu nekomerční výzkumnou organizací je v současné době velice vzácné. Je tudíž odpovědností zdravotnických pracovníků a zejména pak „Zkoušejícího" a dalších členů týmu zajistit za všech okolností a po celou dobu vysokou úroveň sběru dat a ověřování zdrojových dat.

Tato pravidla popisují přípravu a postup, který musí být dodržován v průběhu monitorovacích návštěv a po jejich ukončení.

Zkratky

CRF Formulář pro záznam subjektů hodnocení *(Case Report Form)*
CTO Kancelář klinických studií *(Clinical Trials Office)*
CV Životopis *(Curriculum Vitae)*
GCP Správná klinická praxe *(Good Clinical Practice)*
ICH Mezinárodní konference pro harmonizaci technických požadavků na registraci léčiv pro humánní použití
ISF Hlavní studijní spis v centru *(Investigator Site File)*
MVR Zpráva z monitorovací návštěvy *(Monitor Visit Report)*
PI Hlavní zkoušející *(Principal Investigator)*
PIL Informační letáček pro pacienta *(Patient Information Leaflet)*
SAE Závažná nežádoucí příhoda *(Serious Adverse Event)*
SDV Ověření zdrojových dat *(Source Document Verification)*
TMF Hlavní spis studie *(Trial Master File)*

Odpovědnosti

Monitorovací aktivity mohou být prováděny vyhrazenými klinickými výzkumnými pracovníky, jejichž primární úlohou je provádět monitorování studií, popř. dalšími pracovníky odpovědnými za správu realizace klinických studií, jejichž dalším úkolem je provádět některé nebo veškeré monitorovací aktivity, nebo se může jednat o statistické zaměstnance postupující podle plánu pro vzdálený monitoring. Alokace monitorovacích povinností může být ovlivněna zdroji, které jsou dostupné pro podporu studie a může se v průběhu realizace klinické studie měnit. Pravidlem však zůstává, že každá osoba, která převezme úlohu monitora musí mít pro provádění této činnosti dostatečné relevantní zkušenosti, školení a certifikát monitora klinického hodnocení.

Popis

Monitoring je vyžadován u všech klinických studií a zvolený způsob provádění monitorovacích aktivit musí odpovídat příslušnému stupni rizika. Před zahájením realizace studie v určité organizaci je nejprve nutno dané centrum (pracoviště) iniciovat.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Po celou dobu, kdy je klinická studie prováděna v dané „Instituci“, je povinností Zadavatele provádět monitorovací návštěvy za účelem přezkoumání studijních dat a zajištění, aby byla klinická studie prováděna v souladu se schváleným protokolem, pravidly ICH-GCP a příslušnými zákonnými nařízeními. Četnost monitorovacích návštěv bude specifikována v každém jednotlivém protokolu, avšak bude nastavena tak, aby byla v souladu nejméně s pravidly stanovenými zákonnými normami. Počet a častost monitorovacích návštěv bude řešit hlavní investigátor.

Rozsah a charakter monitorovacích aktivit je stanoven před zahájením realizace klinické studie a je založen na parametrech, jako jsou primární a sekundární cíle studie a jejich související koncové ukazatele, design studie, plán léčby, bezpečnostní otázky a dostupné zdroje. Kromě toho mohou být monitorovací aktivity ovlivněny dřívějšími zkušenostmi zkoušejícího/instituce s realizací klinických studií.

Každá monitorovací návštěva musí být dokumentována a veškerá dokumentace obsahující důkazy a informace o monitorovacích postupech a aktivitách musí být archivována na místě vyhrazeném pro danou studii. Cíle monitorovacích návštěv je ověřit, že:

- Jsou ochráněna práva a blaho humánních subjektů hodnocení.
- Studie je prováděna v souladu s aktuální a schválenou verzí protokolu/dodatky k protokolu, v souladu s principy ICH-GCP a příslušnými legislativními nařízeními specifickými pro danou zemi, v níž je klinické hodnocení prováděno.
- Uváděná data jsou přesná, kompletní a je možno je ověřit ve zdrojové dokumentaci.
- Identifikovat jakékoli problémy související s prováděním klinické studie a implementovat projektový plán pro jejich vyřešení.
- Vyjasnit jakékoli dotazy.
- Hlavní zkoušející v daném centru provedl veškeré administrativní kroky nezbytné pro dosažení souladu s regulatorními a etickými požadavky a získal veškerá příslušná místní schválení před zahájením náboru subjektů hodnocení do klinické studie.

Postup

Postup je možno rozdělit do tří fází: tj. příprava, monitorovací návštěva a navazující aktivity.

1. fáze - Příprava na návštěvu studijního centra

- Naplánujte návštěvu, včetně očekávané doby trvání, společně s řešitelem studie a studijními pracovníky, v odůvodněných případech rovněž s pracovníkem lékárny.
- Zašlete potvrzovací dopis nebo email zkoušejícímu lékaři, s uvedením času, data a délky trvání návštěvy, uveďte rovněž účel návštěvy a hlavní body k prodiskutování.
- Uveďte materiály nebo informace které očekáváte od zkoušejícího lékaře, uveďte, kteří členové studijního týmu by se měli jednání osobně zúčastnit. Stejným postupem kontaktujte pracovníka lékárny, pokud je to pro danou studii relevantní.
- Přezkoumejte veškeré základní dokumenty související s registrací studie a regulatorním/etickým schválením daného klinického hodnocení. Identifikujte jakékoli dokumenty, které dosud nejsou založeny v centrálním spise studie a je nutno je získat z centra, společně s veškerými dokumenty, které bude nutno distribuovat do studijního centra (např. na základě požadavku Zadavatele).
- Přezkoumejte zprávy z dříve provedených monitorovacích návštěv, pokud je to relevantní (nebo zprávu o iniciaci centra, pokud se jedná o první monitorovací návštěvu), nedávné záznamy o telefonickém kontaktu s centrem nebo emaily vyměněné s daným centrem a určete případné nezbytné oblasti k dořešení.
- Přezkoumejte stávající stav studie.
- Počet pacientů zařazených do studie.
- Identifikujte CRF, které by měly být předmětem monitorovacích aktivit a sběru.
- Přezkoumejte případné SAE související s daným studijním centrem.
- Zkontrolujte případné nevyřešené dotazy pro dané centrum.
- Sesbírejte dokumenty nezbytné pro vykonání monitorovací návštěvy (např. Zprávy o monitorovací návštěvě (MVR), náhradní výtisky všech záznamů (např. screening, zařazení pacienta, informovaný souhlas) v případě, že je nutná jejich aktualizace.

2. fáze - Monitorovací návštěva

- Podepište záznam o návštěvě centra.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

- Sesbírejte veškerou požadovanou dokumentaci související se studií:
  - Hlavní studijní spis v centru (ISF),
  - Vyplněné CRF,
  - Vyplněné CRF editované zkoušejícím v období od poslední návštěvy.
- Přezkoumejte ISF: ISF je hlavní uložiště dokumentů v daném centru, do nějž jsou ukládány dokumenty nezbytné pro provedení klinické studie. Přehled dokumentů, které je nutno založit v ISF je specifikován v dokumentu Hlavní spis studie *(Trial Master File)*.
- Zajistěte, aby byl ISF kompletní a aktuální, přidejte dokumenty ze stávající monitorovací návštěvy a zaznamenejte případné nedostatky.
- Zkontrolujte, zda byly do studijního spisu přidány nějaké dokumenty v období od poslední monitorovací návštěvy a pokud je nutné jejich založení do spisu v koordinačním centru klinické studie, pořiďte jejich fotokopie.
- Zkontrolujte, zda došlo k jakýmkoli změnám ve studijním týmu, aktualizujte záznamy o úlohách a odpovědnostech členů týmu a pokud je to nutné rovněž podpisovou stránku. Získejte CV pro všechny nové členy týmu a aktualizujte Souhlas zkoušejícího nebo podpisovou stránku protokolu, pokud je to nutné vzhledem ke změnám ve studijním týmu.
- Přezkoumejte veškeré záznamy související se subjekty hodnocení. Proveďte monitoring vyplněných CRF pomocí verifikace uvedených dat oproti zdrojové dokumentaci ve zdravotnické dokumentaci pacienta (SDV).
- Zkontrolujte, zda byla splněna veškerá vstupní/vyřazovací kritéria pro nové subjekty hodnocení, které byly do studie zařazeny, a to prostřednictvím kontroly dat uvedených na příslušných stranách CRF oproti informacím uvedeným ve zdravotnické dokumentaci daných subjektů hodnocení.
- Zaznamenejte jakýkoli nesoulad se vstupními kritérii, který by měl být prodiskutován se zkoušejícím.
- Ověřte, zda byl od každého subjektu hodnocení před vstupem do studie získán písemný informovaný souhlas, zkontrolujte aktuálnost verze informovaného souhlasu, která byla v platnosti v době zařazení daného subjektu hodnocení. Pokud byl vydán dodatek k Informacím pro pacienta/Informovanému souhlasu, zajistěte, aby všechny subjekty hodnocení, které jsou zařazeny ve studii v době, kdy byla revidovaná verze informovaného souhlasu schválena, podepsaly rovněž tento nový formulář.
- Ověřte, že subjekty hodnocení byly léčeny v souladu s protokolem, pokud se jedná o randomizovanou studii, zkontrolujte, zda byl subjekt hodnocení léčen v souladu s daným ramenem studie. Ověřte procento nežádoucích příhod zaznamenaných v CRF předpokládaných v protokolu studie.
- Ověřte u zdroje 100% koncových ukazatelů studie, např. odpověď na léčbu, doba přežití do relapsu onemocnění.
- Zkontrolujte CRF z pohledu konzistentnosti administrativních údajů, např. iniciály subjektu hodnocení, unikátní identifikační číslo.
- Zaznamenejte jakékoli diskrepance nebo porušení protokolu pro pozdější diskusi se zkoušejícím lékařem nebo jiným pracovníkem ve studii.
- Navštivte lékárnu, pokud je to pro danou studii relevantní a zkontrolujte údaje týkající se evidence léčivých přípravků.
- Proveďte inventuru zásob pomocí Záznamu o klinických zásobách/Záznamu o vydaných léčivých přípravcích.
- Potvrďte, že jsou splněny podmínky skladování (např. uložení v lednici).
  - Zajistěte odpovídající zásoby.
  - Zkontrolujte data exspirace a dokumentujte je.
  - Zkontrolujte, zda jsou všichni pacienti jimž bylo vydáno studijní léčivo zařazeni ve studii.
- Přezkoumejte monitorované CRF společně se studijní sestrou a/nebo data manažerem. Pokud je to možné, zajistěte, aby pracovníci provedli nezbytné opravy v průběhu monitorovací návštěvy.
- Přezkoumejte veškeré nevyřešené opravy z dřívějších monitorovacích návštěv.
- **Monitorům není za žádných okolností dovoleno provádět opravy v CRF.**
- Zkontrolujte zásoby a dodávky veškerých materiálů souvisejících s danou klinickou studií a zaznamenejte jakékoli nedostatky, které musí být vyřešeny.
- Setkejte se se zkoušejícím lékařem ve studii a zhodnoťte postup studie, zejména nábor pacientů, prodiskutujte veškeré nezbytné problémy a otázky.
- Zajistěte, aby si byl zkoušející ve studii vědom všech dat pro hlášení/podání informací, které nastanou v blízké budoucnosti.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

- Předejte zkoušejícímu aktualizované informace týkající se celkového postupu studie.
- Dohodněte se na prozatímních okolnostech pro příští monitorovací návštěvu.
- Připravte jakékoli Poznámky do spisu, které je nutno dokumentovat.

3. fáze - Následné kroky

- V průběhu dvou týdnů od ukončení monitorovací návštěvy vyplňte MVR a zašlete tento dokument Supervizorovi klinické studie ke schválení. Tato osoba následně zašle podepsaný výtisk MVR do studijního centra.
- Zašlete zkoušejícímu ve studii/pracovníkovi studie následný dopis s uvedením všeobecných zjištění, a to v průběhu dvou týdnů od ukončení monitorovací návštěvy. Uveďte informace pro následné kroky a/nebo si vyžádejte veškerou potřebnou dokumentaci, která má být zaslána z daného centra.
- Založte zprávu z monitorovací návštěvy a následný dopis do centrálního spisu studie.

Reference

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (GCP) 1996
2. EU Clinical Trials Directives2001/20/EC and 2004/28/EC

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Příloha 3

ETICKÉ ASPEKTY KLINICKÝCH STUDIÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ PROVÁDĚNÝCH NA PEDIATRICKÉ POPULACI

Doporučení ad hoc skupiny pro rozvoj implementačních pokynů pro Směrnici 2001/20/EC vztahující se ke správné klinické praxi při provádění klinických studií léčivých přípravků pro humánní použití

DRAFT ODSOUHLASENÝ AD HOC PRACOVNÍ SKUPINOU	12. září 2006
UVOLNĚNÍ K PŘIPOMÍNKÁM	4. října 2006
KONEC PŘIPOMÍNKOVÉHO ŘÍZENÍ (TERMÍN PRO ZASLÁNÍ PŘIPOMÍNEK)	31. ledna 2007
ODSOUHASENO PRACOVNÍ SKUPINOU	

Připomínky je možno zaslat na adresu entr-pharmaceuticals@ec.europa.eu, nebo faxem na číslo +33-2-29-98046

KLÍČOVÁ SLOVA	Etika, Klinické studie, Dítě, Novorozenec, Směrnice, Souhlas, Etická komise, Vyjádření souhlasu (u subjektů neschopných vyjádřit právně závazný souhlas – nezletilí, atd.)

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

ETICKÉ ASPEKTY KLINICKÝCH STUDIÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ PROVÁDĚNÝCH NA PEDIATRICKÉ POPULACI

Doporučení ad hoc skupiny pro rozvoj implementačních pokynů pro Směrnici 2001/20/EC vztahující se ke správné klinické praxi při provádění klinických studií léčivých přípravků pro humánní použití

OBSAH

SOUHRN 20
1. ÚVOD – ZDŮVODNĚNÍ PRO TVORBU DOPORUČENÍ 20
2. ZAMĚŘENÍ 21
3. ETICKÉ PRINCIPY 21
4.1 Právní kontext 21
4.2 Relevantní obecné pokyny 22
5. DEFINICE/POJMY 22
5.1 Etická komise 22
5.2 Zákonný zástupce nezletilé osoby 23
5.3 Nezletilý 23
5.4 Informovaný souhlas 23
5.6 Věkové skupiny 24
6. Informovaný souhlas 24
6.2 Specifika informovaného souhlasu pro zákonného zástupce v různých členských státech 24
6.3 Informovaný souhlas (a vyjádření souhlasu dětí) pro rodiny s odlišným kulturním pozadím 24
6.4 Informovaný souhlas (a vyjádření souhlasu) se zahájením studie a trvalý souhlas a vyjádření souhlasu v průběhu klinického hodnocení 25
6.5 Odvolání informovaného souhlasu 25
6.6 Informovaný souhlas v klinických studiích zkoumajících akutní zdravotní stav 25
7. Vyjádření souhlasu od dětí 25
7.1 Vyjádření souhlasu podle věkových skupin 26
7.1.1 Novorozenci (nezralí a fyziologičtí), kojenci a předškolní děti 26
7.1.2 Děti školního věku (přibližně od 6 let věku) 26
7.1.3 Informovaný souhlas a vyjádření souhlasu u dospívajících jedinců 26
7.2 Vyjádření souhlasu v akutních studiích 27
7.3 Rozdílné názory dítěte a rodičů/zákonného zástupce 27
8. Složení Etické komise s ohledem na klinické hodnocení prováděné na dětských subjektech 27
8.1.1 Příklady odborností v pediatrii 27
8.1.2 Názor na protokol 27
9. Design klinických studií prováděných na pediatrické populaci 28
9.1 Design a analýza 28
9.2 Pediatrické kontrolní skupiny 29
9.2.1 Použití placeba 29
9.2.2 Studie superiority versus non-inferiority 29
9.2.3 Kontrolované klinické studie používající (reference) léčivé přípravky bez registrace u dětských pacientů 29
9.2.4 Klinické studie používající léčivé přípravky s obsahem radioizotopů 30
10. Minimalizace bolesti, úzkosti a strachu 30
11. Posouzení a sledování rizik 31
11.1 Hodnocení rizika 31
11.2 Monitorování úrovně rizika 32
12. Přínos a jeho měření 32
12.1 Přímý přínos 32
12.2 Přímý přínos pro skupinu 32
13. Vyšetření ve vztahu k věku/tělesné hmotnosti a odběr vzorků krve 33
13.1 Typy vyšetření 33
13.2 Objem krve 33
14. Klinická hodnocení s novorozenci (nezralými a fyziologickými) 33

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

15. Klinická hodnocení se zdravými dětmi 33
16. Očkování 34
17. Pediatrické formy léčivých přípravků pro použití v klinických studiích 34
18. Ochrana osobních údajů 34
19. Zbytečná duplicita klinických hodnocení 34
19.1 Publikace klinických studií prováděných na dětech a jejich výsledků 34
19.2 Mezinárodní databáze a dostupnost pro veřejnost 35
20. Nežádoucí účinky a hlášení 35
21. Pobídky versus kompenzace pro děti 35
22. Otázky pojištění 35
25. PŘÍLOHA 1: Odpovědi na dotazník 36
26. PŘÍLOHA 2 41
27. REFERENCE (vědecké a/nebo právní) 42
27.1 Všeobecné dokumenty 42
27.2 Předpisy v Severní Americe 42
27.3 Národní doporučené postupy pro etické otázky v klinických studiích s dětskými subjekty hodnocení 42
27.4 Relevantní publikace týkající se výzkumu a klinických studií prováděných na pediatrické populaci .. 43
27.5 Informovaný souhlas a vyjádření souhlasu – Rozhodnutí rodičů 43
27.6 Novorozenci 44
27.7 Použití placeba 44
27.8 Publikace o vývoji léčivých přípravků a sledování u dětí 44

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

SOUHRN

Tento dokument byl vytvořen ad hoc skupinou pro vývoj implementačních pokynů pro Směrnici 2001/20/EC[1] vztahující se ke správné klinické praxi při provádění klinických studií léčivých přípravků pro humánní použití, v jejímž předsednictvu je Evropská komise. Dokument přináší doporučení týkající se různých etických aspektů klinických studií prováděných na dětech od narození do věku 18 let. To přispěje k ochraně všech dětí, které jsou účastníky klinických studií v EU. Jelikož je schvalování klinických studií, včetně schválení z etického hlediska, primárně v kompetenci členských států, usnadní veškerá doporučení týkající se etických aspektů klinických studií prováděných na dětech harmonizovaný přístup k aplikaci direktivy o provádění klinických hodnocení napříč EU, čímž celkově usnadní provádění klinických studií v EU. Ochrana proti rizikům souvisejících s výzkumem v této zranitelné populaci je zcela zásadní, neměla by však vést k odpírání výhod souvisejících s výzkumem. Děti nejsou malými dospělými a je proto nezbytné provádět specifické studie, které není možno provést na dospělých subjektech. Všeobecně je možno říci, že děti (nezletilí) nejsou schopni vyjádřit svůj souhlas (v právním slova smyslu), mělo by však od nich získáno vyjádření souhlasu za pomoci věkově odpovídajících informací. Etické komise potřebují zkušenosti v pediatrické oblasti proto, aby dokázaly zvážit výhody a rizika pro dětské subjekty hodnocení. Absence možnosti vyjádřit právně závazný souhlas u dětí má dopady na design, analýzu a výběr komparátorů používaných v klinických studiích, které by měly být prováděny pouze zkoušejícími s odpovídajícím vzděláváním a se zkušenostmi s prací s pediatrickou populací. Bolesti, strachu, nepohodlí a oddělení od rodičů by mělo být pokud možno zabráněno, nebo by měly být minimalizovány, pokud se jim není možno zcela vyhnout. Novorozenci představují nejzranitelnější skupinu ze všech dětských pacientů a věkových skupin a vyžadují proto ještě pozornější posouzení. V neposlední řadě jsou v dokumentu prodiskutovány různé aspekty související s prováděním klinických studií u dětí.

1. ÚVOD – ZDŮVODNĚNÍ PRO TVORBU DOPORUČENÍ

Tento dokument byl vytvořen ad hoc skupinou pro vývoj implementačních pokynů pro Směrnici 2001/20/EC vztahující se ke správné klinické praxi při provádění klinických studií léčivých přípravků pro humánní použití, v jejímž předsednictvu je Evropská komise. Dokument přináší doporučení týkající se různých etických aspektů klinických studií prováděných na dětech od narození do věku 18 let. To přispěje k ochraně všech dětí, které jsou účastníky klinických studií v EU. Jelikož je schvalování klinických studií, včetně schválení z etického hlediska, primárně v kompetenci členských států, usnadní veškerá doporučení týkající se etických aspektů klinických studií prováděných na dětech harmonizovaný přístup k aplikaci direktivy o provádění klinických hodnocení napříč EU, čímž celkově usnadní provádění klinických studií v EU.

Provádění studií je nezbytné, tyto by však měly být zaměřeny na blaho a léčbu, prevenci a diagnostiku zdravotních obtíží (definice WHO), včetně studií prováděných na dětských pacientech. Stejné etické principy platí pro veškeré věkové skupiny pacientů, od dětského do seniorského věku. Zejména třetí bod Direktivy 2001/20 EC (dále uváděno jako Direktiva o klinických hodnoceních) uznává nezbytnost zkoumání léčivých přípravků na zranitelné dětské populaci (tj. nezletilých ve smyslu Direktivy o klinickém hodnocení), a tím uvádí specifická opatření zajišťující jejich ochranu: „Existuje však potřeba provádět klinické studie na pediatrické populaci s cílem zlepšit léčbu, která je pro ně dostupná. Děti představují zranitelnou populaci, s vývojovými, fyziologickými a psychologickými odlišnostmi od dospělých, které činí výzkum upravený podle jejich věku a stupně vývoje velice důležitým pro jejich prospěch. Léčivé přípravky, včetně očkovacích látek, určené pro děti je nutno vědecky testovat před jejich širokým použitím. Toho je možno dosáhnout pouze zajištěním, aby léčivé přípravky, u nichž se předpokládá významná klinická hodnota pro děti byly v plné míře prostudovány. Klinické studie, jejichž provedení je proto nezbytné, by měly být prováděny za podmínek, které umožňují nejlepší možnou ochranu subjektů hodnocení. Z tohoto důvodu je nezbytné stanovit kritéria pro ochranu dětí v klinických studiích.“ Pro výzkum prováděný na dětských pacientech by měla být specifikována příslušná ochrana, ve všech fázích jejich vývoje a všech věkových kategoriích.

Důvody, proč je nutno studovat léčivé přípravky na dětech byly podrobně popsány v celé řadě publikací. Souhrnně je možno říci, že děti nejsou malými dospělými, rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice

[1] SMĚRNICE 2001/20/EC Evropského parlamentu a Rady ze dne 4. dubna 2001 o sbližování zákonů, nařízení a administrativních ustanovení členských států vztahující se k implementaci správné klinické praxe při realizaci klinických studií léčivých přípravků pro humánní použití.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

a spektru nežádoucích reakcí jsou však u dětí v porovnání s dospělou populací podobné. Růst a proces dospívaní, společně s určitými specifickými onemocněními, jsou pro děti unikátní. U dětí je možno pozorovat specifické dopady léčebných intervencí, které se mohou projevit po dlouhodobém vystavení. Bohužel, tato skutečnost byla prokázána dřívějšími katastrofami souvisejícími s použitím netestovaných léčebných přípravků, z nichž se nejvíce vyskytlo právě u dětí.

Vzhledem ke speciální ochraně, kterou si děti zaslouží, by se nezletilí neměli stávat subjekty hodnocení v klinických studiích, pokud je možno výzkum provést na méně zranitelných subjektech (tj. dospělých jedincích).

Pakliže se výzkum prováděný na dětských pacientech ukáže jako nezbytný, měly by do něj být zařazeny nejméně zranitelné subjekty (tj. starší děti). Tento dokument navrhuje použití etických principů v podobě, v jaké jsou v současné době vnímány, postupem času však může vyvstat nutnost provedení revize tohoto dokumentu.

2. ZAMĚŘENÍ

Úkolem tohoto dokumentu je přinést doporučení týkající se různých etických aspektů při provádění intervenčních klinických studií spadajících pod ustanovení Směrnice 2001/20/EC a jejích implementačních textů. Léčivé přípravky je možno použít s ohledem na léčbu, prevenci nebo diagnostiku onemocnění nebo zdravotního stavu.

Dokument je určen zadavatelům klinických studií, etickým komisím a zkoušejícím klinických studií prováděných na dětských subjektech všech věkových kategorií (nezletilí). Dokument není v rozporu s povinnostmi stanovenými Směrnicí 2001/20/EC ani nezbytností postupovat podle doporučených postupů EMEA (Článek 4 stejné Směrnice).

Dokument je zaměřen na specifické oblasti klinických studií prováděných na dětských pacientech a měl by proto být čten ve spojitosti s příslušnými právními texty a doporučenými postupy.

Doporučení uvedená v tomto dokumentu mají za cíl přispět k ochraně práv dětí (nezletilých), které jsou zranitelné a nejsou schopny udělit informovaný souhlas. Klinické studie prováděné na dětech by měly být prováděny za podmínek poskytujících nejlepší možnou ochranu této zranitelné populace, při uznání skutečnosti, že děti mají právo mít z prováděného výzkumu prospěch.

3. ETICKÉ PRINCIPY

Etické principy na něž je odkazováno v tomto dokumentu jsou ty vyjádřené např. v následujících dokumentech: Helsinská deklarace, Úmluva Organizace spojených národů o právech dítěte a Úmluva o ochraně lidských práv a lidské důstojnosti s ohledem na aplikaci v biologii a medicíně: Úmluva o lidských právech a biomedicíně. Tyto principy jsou rovněž zmiňovány v pokynu ICH E6 pro správnou klinickou praxi.

Uvedené principy byly vypracovány na základě např. „Belmontových principů“. Pro účely výzkumu by měly být dodrženy tři principy beneficience, spravedlnosti a respektu k osobám. Pojem beneficience je definován jako etický závazek konat dobro a zabránit postižení, pojem spravedlnost představuje spravedlivé rozdělení zátěže a prospěchu výzkumu. Tyto principy je možno v plné míře aplikovat na klinické studie prováděné na dětech.

4. PRÁVNÍ KONTEXT

4.1 Právní kontext

- Směrnice 2001/20/EC Evropského parlamentu a Rady ze dne 4. dubna 2001 o sbližování zákonů, nařízení a administrativních ustanovení členských států vztahujících se k implementaci správné klinické praxe při realizaci klinických studií léčivých přípravků pro humánní použití (dále „Směrnice o klinických studiích).
- Směrnice 2001/83/EC Evropského parlamentu a Rady ze dne 6. listopadu 2001

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

o kodexu Společenství vztahujícím se k léčivým přípravkům pro humánní použití, ve znění pozdějších předpisů.

- Směrnice 2005/28/EC Evropské komise ze dne 8. dubna 2005 stanovící principy a detailní obecné zásady pro správnou klinickou praxi pokud se jedná o zkoumané léčivé přípravky pro humánní použití a požadavky na autorizaci výroby nebo dovozu těchto výrobků.
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady č. xxx/200x o léčivých přípravcích pro použití v pediatrii (dále „Pediatrické nařízení").

4.2 Relevantní obecné pokyny

- Klinické zkoušení léčivých přípravků na pediatrické populaci (E11), CPMP/ICH/2711/99.
- Obecné zásady Správné klinické praxe (E 6), CPMP/ICH/135/95.
- Výběr kontrolní skupiny v klinických studiích (E 10), CPMP/ICH/364/96.
- Detailní obecné zásady o sběru, ověřování a prezentaci nežádoucích příhod souvisejících s realizací klinických studií léčivých přípravků pro humánní použití (revize 1), jak je požadováno v Článku 8 Směrnice 2001/20/EC.
- Detailní obecné zásady týkající se Evropské databáze závažných neočekávaných nežádoucích účinků (EudraVigilance – Modul klinických hodnocení) (revize 1), jak je požadováno v Článku 11, Článku 17 a Článku 18 Směrnice 2001/20/EC.
- Detailní obecné zásady týkající se formátu žádosti a dokumentace, které jsou podávány společně s žádostí o vyjádření Etické komise ke klinickému hodnocení léčivého přípravku pro humánní použití (revize 1), jak je vyžadováno v Článku 8 Směrnice 2001/20/EC.
- Detailní obecné zásady týkající se žádosti o autorizaci klinického hodnocení léčivého přípravku pro humánní použití předkládané kompetentním autoritám, oznámení podstatných dodatků a prohlášení o ukončení klinického hodnocení (revize 2), jak je vyžadováno v Článku 9 (8) Směrnice 2001/20/EC.
- Detailní obecné zásady související se Evropskou databází klinických hodnocení (databáze EUDRACT), jak je vyžadováno v Článku 11 a Článku 17 směrnice 2001/20/EC, CT 5.1 Dodatek popisující vývoj EudraCT Lot 1 z 1. května 2004 a CT 5.2 soubor klíčových dat EudraCT.
- Revidované otázky a odpovědi související s prováděním klinického hodnocení (Oznámení žadatelům, Svazek 10, duben 2006).
- Doporučený postup CHMP týkající se klinických studií prováděných na malém počtu subjektů hodnocení, CHMP/EWP/83561/2005.
- Doporučený postup CHMP týkající se provádění farmakovigilance pro léčivé přípravky používané v pediatrické populaci (červen 2006) EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005.
- Světová zdravotnická organizace, Operační doporučení postupy pro Etické komise posuzující projekty biomedicínského výzkumu (Ženeva, 2000).
- Rada pro mezinárodní organizaci lékařských věd (CIOMS) ve spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací (WHO). *Mezinárodní obecné etické zásady pro biomedicínský výzkum zahrnující humánní subjekty (Ženeva 2002, nyní revidováno)*. http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm
- Nakládání s bezpečnostními informacemi z klinických hodnocení. Zpráva pracovní skupiny CIOMS VI.
- Doporučené postupy Konfederace evropských specialistů na dětské lékařství (CESP)[2].

5. DEFINICE/POJMY

Definice uvedené níže se v odůvodněných případech vztahují ke Směrnici o klinickém hodnocení.

5.1 Etická komise

Článek 2 (k) Směrnice o klinickém hodnocení uvádí:

„Nezávislý orgán v členském státě, skládající se ze zdravotnických profesionálů a laiků, jejichž odpovědností je chránit práva, bezpečnost a blaho lidských subjektů podílejících se na klinických výzkumných projektech a poskytnout veřejné ubezpečení o této ochraně tím, že mezi jinými vyjadřuje názor na protokol dané

[2] Viz reference v kapitole 27

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

klinické studie, vhodnost zkoušejících lékařů a vhodnost zdravotnických zařízení kde bude studie probíhat jakož i metod a dokumentů, které mají být použity pro informování subjektů hodnocení a pro získání jejich informovaného souhlasu.“

5.2 Zákonný zástupce nezletilé osoby

Směrnice o klinickém hodnocení neuvádí definici zákonného zástupce, jelikož tato se v jednotlivých členských státech liší, v návaznosti na národní legislativu. Pro podrobnosti o jednotlivých členských státech se prosím podívejte do Přílohy č. 1. Ve většině případů klinických studií prováděných na dětech budou zákonnými zástupci jeden nebo oba rodiče.

V tomto dokumentu je nutno termín zákonný zástupce chápat jako rodič(e) nebo zákonný zástupce(i), v souladu s definicí uvedenou v legislativně jednotlivých členských států.

Na rozdíl od pokynu ICH E11, který hovoří o dětech jako o jedincích ve věku mezi 2 a 11 lety, kdy je v těchto doporučeních používán pojem „dítě“, je tento pojem používán konzistentně s ustanoveními Směrnice o klinickém hodnocení pro označení nezletilých.

5.3 Nezletilý

Články Směrnice o klinickém hodnocení hovoří spíše o nezletilých než o dětech. Definice nezletilé osoby se může lišit dle legislativy jednotlivých členských států. Všeobecně se vztahuje k osobě, která nedosáhla právního věku dospělosti (obvykle 18 let a výše, ve výjimečných případech 16 let). Pokyn ICH E11 definuje děti jako jedince ve věku od 0 do 18 let. Pro účely těchto doporučení je termín nezletilý vykládán jako děti ve věku od 0 do 18 let.

5.4 Informovaný souhlas

Článek 2(j) Směrnice o klinickém hodnocení definuje informovaný souhlas následovně:

„Rozhodnutí o účasti v klinickém hodnocení, které musí být vyhotoveno v písemné formě, datované a podepsané, učiněné svobodně poté, co byl subjekt řádně informován o povaze klinického hodnocení, jeho významu, dopadech a rizicích a řádně dokumentované, učiněné osobou schopnou vyjádřit souhlas nebo, v případech kdy daná osoba není schopna souhlas vyjádřit, je tento učiněn zákonným zástupcem; pokud není osoba schopna psát, je ve výjimečných případech přípustné ústní vyjádření souhlasu za přítomnosti nejméně jednoho svědka, dle ustanovení národní legislativy.“

Svědek dle této definice by neměl být nezletilou osobou a měl by být formálně nezávislý na zadavateli nebo zkoušejícím.

5.5 Vyjádření souhlasu u subjektů neschopných vyjádřit právně závazný souhlas

U klinických studií prováděných na nezletilých osobách vyžaduje Směrnice o klinickém hodnocení informovaný souhlas právního zástupce. Článek 4 Směrnice o klinickém hodnocení uvádí: „Kromě jakýchkoli dalších relevantních omezení je možno provádět klinický výzkum na nezletilých subjektech pouze za předpokladu, že: (a) byl získán informovaný souhlas rodičů nebo zákonného zástupce; souhlas musí reprezentovat předpokládanou vůli nezletilé osoby a je možno jej kdykoli odvolat, bez jakýchkoli následných nevýhod pro nezletilou osobu; (b) nezletilá osoba získala informace související s klinickým hodnocením, v návaznosti na svou míru porozumění od pracovníků se zkušenostmi s prací s nezletilými subjekty, včetně informací o rizicích a výhodách plynoucích z účasti v klinickém hodnocení; (c) zkoušející lékař nebo hlavní zkoušející respektuje explicitní přání nezletilé osoby, které je schopna vytvoření názoru a posouzení daných informací odmítnout účast v klinickém hodnocení nebo z něj kdykoli vystoupit;“

Pojem vyjádření souhlasu není ve Směrnici o klinickém hodnocení výslovně uveden, je však zanesen v Helsinské deklaraci. V tomto dokumentu by měl být pojem „vyjádření souhlasu u subjektů neschopných vyjádřit právně závazný souhlas“ chápán jako vyjádření vůle nezletilé osoby podílet se na klinickém hodnocení. Někteří autoři používají termín „vědomý souhlas“ pro vyjádření výstupu procesu poskytování věkově přiměřených informací, získání vyjádření souhlasu a kdykoli je to možné, rovněž získání písemného stvrzení od dítěte. Schopnost dítěte činit dobrovolná, informovaná rozhodnutí, tj. vyjádřit souhlas, se vyvíjí s věkem, zralostí a předcházejícími životními zkušenostmi.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

5.6 Věkové skupiny

Věkové skupiny uvedené v tomto dokumentu odpovídají skupinám uvedeným v pokynu ICH E11: tj. novorozenci od 0 do 27 dnů, kojenci od 1 do 23 měsíců, děti ve věku od 2 do 11 let a dospívající jedinci od věku 12 let výše, až do dosažení 18 let (viz. Nezletilí).

Je nutno míti na zřeteli, že tyto věkové skupiny nedobře korelují se zralostí, zejména z pohledu jejich vývoje a klinická hodnocení mohou být prováděna napříč věkovými skupinami, s důsledky pro etické aspekty jejich provádění.

V tomto dokumentu pojem „dítě“ zahrnuje všeobecně všechny věkové skupiny.

6. Informovaný souhlas

6.1 Informovaný souhlas zákonného zástupce

Jelikož dítě (nezletilý) není schopno poskytnout právně závazný souhlas, mají rodiče/zákonný zástupce (viz definice výše uvedená) právo vyjádřit souhlas ve jménu dítěte. Pojmy informovaný souhlas a zákonný zástupce jsou dále všeobecně definovány v národní legislativě. Pokud již není dospívající osoba ve věku od 16 do 18 let nezletilá, je nezbytné získat informovaný souhlas od této osoby schopné udělit právně závazný souhlas.

Článek 4(a) Směrnice o klinickém hodnocení požaduje, aby byl získán specifický a písemný informovaný souhlas rodiče/zákonného zástupce před zařazením dítěte do klinického hodnocení.

Rodič(e) / zákonný zástupce by měl mít dostatečný čas a nezbytné informace, aby mohl zvážit přínosy a rizika související s účastí dítěte v klinickém hodnocení. Informace by měl poskytovat zkušený zkoušející lékař každému z rodičů nebo zákonnému zástupci, a to o účelu klinického hodnocení a jeho povaze, potenciálních přínosech a rizicích a jménech zkoušejících lékařů, kteří jsou odpovědni za realizaci klinické studie, společně s informacemi o jejich profesním pozadí (jako je vzdělání, pracovní zkušenosti); je nutno rovněž sdělit přímé kontaktní informace (telefon, adresa, email).

Zkoušející lékař by při získávání informovaného souhlasu neměl na rodiče/zákonné zástupce klást nadměrný tlak. Například:

- Podle Článku 4(d) Směrnice o klinickém hodnocení nesmí existovat finanční pobídky pro zařazení dítěte do klinického hodnocení; neměly by být nabízeny žádné finanční pobídky (s výjimkou kompenzace a úhrady nákladů).
- Rodiče/zákonný zástupce by měli být informováni o možnosti odvolat informovaný souhlas, a to i přesto, že byl vyhotoven písemně, v souladu s Článkem 4(d) Směrnice o klinickém hodnocení.
- Rodič(e)/zákonný zástupce by měli být ubezpečeni, že léčba dítěte nebude žádným způsobem ovlivněna pokud se rozhodnou klinického hodnocení nezúčastnit, nebo pokud z klinického hodnocení odstoupí, v souladu s Článkem 4(d) Směrnice o klinickém hodnocení.

Souhlas v souladu s Článkem 4(a), (b) a (c) Směrnice o klinickém hodnocení by měl být získán od rodiče(ů) / zákonného zástupce ve stejnou dobu, kdy je získáváno vyjádření souhlasu od dítěte.

6.2 Specifika informovaného souhlasu pro zákonného zástupce v různých členských státech

Viz Příloha 1.

6.3 Informovaný souhlas (a vyjádření souhlasu dětí) pro rodiny s odlišným kulturním pozadím

Kdykoli je to opodstatněné, měl by být v průběhu procesu získávání informovaného souhlasu dostupný kulturní mediátor, obeznámený s medicínskou terminologií, nezávislý na zadavateli a zkoušejícím lékaři, se zkušenostmi v jazyce, sociálních zvycích, kultuře, tradicích, náboženství a zvláštních etnických problémech.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

6.4 Informovaný souhlas (a vyjádření souhlasu) se zahájením studie a trvalý souhlas a vyjádření souhlasu v průběhu klinického hodnocení

Jak bylo uvedeno výše, zkoušející lékaři by měli věnovat dostatečný čas na poskytnutí informací a získání souhlasu zákonných zástupců i vyjádření souhlasu u dětí, v souladu s legislativními nařízeními.

Je důležité si uvědomit, že souhlas je dynamický a trvalý proces, měl by být získán za počátku realizace klinické studie a udržován v průběhu celého klinického hodnocení. Jedná se o součást trvalého dialogu mezi dětmi, rodiči a zkoušejícími lékaři. V případě dlouhodobých studií, kdy se může změnit úroveň vyzrálosti dítěte je zejména nutné zkontrolovat trvání platnosti vyjádřeného souhlasu.

Ve vzácných případech, kdy dojde ke změně zákonného zástupce v průběhu řešení klinického hodnocení by měl být opakovaně získán informovaný souhlas, a to co možná nejdříve.

6.5 Odvolání informovaného souhlasu

Rodiče/zákonný zástupce by si měli za všech okolností být vědomi práva odmítnout účast v klinickém hodnocení a svého práva kdykoli odvolat informovaný souhlas, a to i bez udání důvodu. Rodiče/zákonný zástupce by měli být opakovaně ujišťováni, že odvolání souhlasu s účastí ve studii nebude mít negativní vliv na dítě.

Zákonní zástupci, kteří udělili informovaný souhlas s účastí dítěte v klinickém hodnocení by měli mít možnost sledovat postup výzkumu (pakliže to není klinicky nevhodné, např. v průběhu chirurgického výkonu v celkové anestezii), aby byli schopni kdykoli rozhodnout o odvolání souhlasu dítěte s účastí ve studii.

Pokud zákonný zástupce odvolá udělený informovaný souhlas v průběhu klinické studie, mělo by být toto rozhodnutí respektováno.

Dítě by následkem odvolání souhlasu nemělo utrpět žádnou újmu z pohledu poskytování léčebné péče. V průběhu léčby nebo zkoumání by měla bát zachovávána stejná úroveň poskytované péče a informací.

6.6 Informovaný souhlas v klinických studiích zkoumajících akutní zdravotní stav

Směrnice o klinickém hodnocení neuvádí ustanovení pro zařazování pacientů do klinických studií před získáním informovaného souhlasu. V akutních situacích (např. status epielpticus) nemusí být možné získat předchozí informovaný souhlas od zákonného zástupce. Pokud se jedná o neakutní situace, bylo by neetické odpírat dětem výhody výzkumu v těchto situacích. Některé případy zdravotního stavu nebo onemocnění může být možno pozorovat pouze (nebo většinou) u dětí, a proto bude nutné získávat data od dětí.

V těchto situacích by měl být souhlas získán v souladu s národní legislativou. Bylo navrhováno získat souhlas od několika designovaných jednotlivců, kteří jsou si vědomi účelu výzkumu, avšak zcela nezávislých na výzkumném týmu v případech, kdy to národní legislativa umožňuje. Etické komise by měly posuzovat ochranu v daných klinických studiích.

7. Vyjádření souhlasu od dětí

Zahrnutí dětí do diskuzí a procesu rozhodování respektuje jejich rozvíjející se zralost. Tento proces by měl být prováděn pouze po získání informovaného souhlasu od rodičů nebo zákonného zástupce, v odůvodněných případech by měla být uznána ústřední role rodičů. Směrnice o klinickém hodnocení pouze vyžaduje, aby byl nezletilý jedinec „brán v potaz“, nicméně, ačkoliv se nejedná o právní požadavek (viz oddíl 5.5 pro relevantní ustanovení Směrnice o klinickém hodnocení), tento dokument doporučuje, aby zkoušející lékař získal vyjádření souhlasu nezletilého, návdavkem k informovaného souhlasu zákonného zástupce. Pokud není vyjádření souhlasu dítěte získáno, je doporučeno dokumentovat tuto skutečnost s odůvodněním ve formuláři informovaného souhlasu, který je podepisován rodiči/zákonným zástupcem a zkoušejícím lékařem. Vyjádření souhlasu nezletilé osoby není dostatečné pro umožnění participace na výzkumném projektu pokud není doplněno informovaným souhlasem zákonného zástupce.

Měly by být používány samostatné dokumenty s informacemi pro dospělé a pro děti a samostatné formuláře pro vyjádření informovaného souhlasu a vyjádření souhlasu nezletilé osoby, aby bylo možno poskytnout

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

věkově odpovídající informace. Formuláře pro vyjádření souhlasu nezletilého pacienta by měly odpovídat věku a měly by zahrnovat poskytnutí informací o účelu klinického hodnocení, potenciálních přínosech a rizicích, při použití pojmů které jsou upřímné, nikoli však vyvolávající strach.

Jak bylo uvedeno výše, vyjádření souhlasu nezletilé osoby, stejně tak jako informovaný souhlas, je trvalý proces a měly by tak být získávány v průběhu realizace klinického hodnocení. Námitky dítěte vyjádřené kdykoli v průběhu klinického hodnocení je nutno brát v potaz. Měla by být respektována vůle dítěte, za předpokladu, že přání dítěte není v rozporu se zájmy jeho zdraví. Dítě by nemělo být nuceno k tomu, aby uvádělo důvody pro své rozhodnutí. Dítě by mělo být informováno o možnosti kdykoli odstoupit od účasti v klinickém hodnocení, a to kdykoli a z jakéhokoli důvodu, bez žádných nevýhod nebo předsudků.

Proces informování dítěte a získávání vyjádření souhlasu by měl být jasně definován před zahájením výzkumu a měl by být dokumentován pro každé dítě. Přestože vyjádření souhlasu nemusí být možné u všech věkových skupin (např. novorozenci), nebo za všech výzkumných podmínek (např. výzkum v akutních situacích), měl by být proces předávání informací dítěti a jeho odpověď dokumentovány.

7.1 Vyjádření souhlasu podle věkových skupin

7.1.1 Novorozenci (nezralí a fyziologičtí), kojenci a předškolní děti

V této věkové skupině není možné získat vyjádření souhlasu a není očekáváno, že subjekty hodnocení výzkumu porozumí. V případech, kdy má dítě určitou kapacitu porozumět (děti předškolního věku), je nezbytné podat jim informace přiměřené jejich zralosti a věku, i když po předání této informace nemusí být možno vyjádření souhlasu získat.

7.1.2 Děti školního věku (přibližně od 6 let věku)

V této věkové skupině se objevuje schopnost vyjádřit souhlas.

Výzkum kognitivních funkcí ukazuje, že mladší děti mají významnou schopnost vyjádřit souhlas. Bylo rozpoznáno, že děti od věku 3-4 let dokáží porozumět některým vyjádřením altruismu. Od věku 9 let mohou být děti schopny porozumět výhodám a rizikům výzkumu, mají však menší schopnost porozumět rozporuplným nebo abstraktním informacím. Tato skutečnost by měla být brána v potaz při psaní informovaných souhlasů určených pro děti. Většina dětí pravděpodobně nebude rozumět pojmu randomizace, stejně tak jako někteří rodiče. Ukázalo se však, že u dětí s chronickým onemocněním dochází k nutnosti rozvoje zvýšené schopnosti pro činění samostatných úsudků na základě dřívějších životních zkušeností.

V každém případě je velmi důležité informovat dítě a získat vyjádření souhlasu způsobem popsaným výše, nejlépe v písemné podobě, pokud se jedná o dítě školního věku, tj. dítě, které je schopno číst a psát a následně toto vyjádření souhlasu dále sledovat.

7.1.3 Informovaný souhlas a vyjádření souhlasu u dospívajících jedinců

Možnost provádět výzkum u této věkové skupiny zůstává obtížná, ačkoli je nadále zjevná celá řada ohrožení souvisejících se zdravím dospívajícího jedince. Dospívající jedinci patří k pediatrické věkové skupině, mají však schopnost provádět dospělá rozhodnutí v mnoha oblastech svého života. Získávání vyjádření souhlasu by mělo být vyváženo oproti rozvíjejícím se schopnostem dospívajícího jedince přijímat nezávislá rozhodnutí, s potřebou trvalé speciální ochrany poskytnuté rodiči nebo zákonnými zástupci. Většina doporučených postupů a publikací uznává, že dospívající jedinci jsou, za určitých okolností, schopni provádět samostatné úvahy a tato skutečnost by měla být respektována, tj. jedinci mají objevující se schopnost vyjádřit samostatný informovaný souhlas a rovněž tato skutečnost by měla být respektována. Individuální schopnost je spojena s vývojem kognitivních funkcí a předcházejícím životními zkušenostmi.

Bez ohledu na to, zda je vyžadován souhlas dospívajícího jedince, Směrnice o klinickém hodnocení vyžaduje vyjádření souhlasu rodičů nebo zákonných zástupců (viz Článek 4(a)). Dospívajícímu jedinci je nutno poskytnout informace o klinickém hodnocení v souladu s úrovní jejich porozumění a vyspělosti.

Dalším aspektem klinických hodnocení prováděných na dospívajících subjektech hodnocení je ochrana důvěrnosti, zejména při výzkumu zaměřeném na společensky citlivá témata, jako jsou nelegální drogy, sexualita a násilí. Jelikož Směrnice o klinickém hodnocení nevyžaduje nezávislý souhlas dospívajícího jedince, stává se získání vyjádření souhlasu ještě důležitějším.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

V některých členských státech mohou být diskrétnost a profesionální tajemství ve vztahu k rodičům při jednání s dospívajícími osobami pro zdravotnické pracovníky závazné. Tyto specifické aspekty vyjevení informací o dospívajících osobách rodičům by tudíž měly být brány v potaz při klinických studiích prováděných v této věkové skupině a měly by být transparentní pro zainteresované dospívající osoby, společně se stavem nabytí zletilosti a věku k udělení souhlasu k poskytování léčebné péče.

Kromě požadavku na získání informovaného souhlasu od rodičů nebo zákonných zástupců mohou dospívající jedinci, kteří již nabyli zletilosti vyjádřit další informovaný souhlas s účastí ve studii (pokud je to v souladu s národní legislativou). Pokud je požadován souhlas od dospívající osoby, která je zároveň rodičem dítěte, které má býti zařazeno do klinického hodnocení (zpravidla se jedná o nedonošené novorozence), je nutno přijmout opatření proto, aby poskytnuté informace byly dostatečně pochopeny.

Pokud dospívající osoba dosáhne zletilosti, měl by od ní být získán informovaný souhlas.

7.2 Vyjádření souhlasu v akutních studiích

Viz Kapitola 6.6 Souhlas v akutních studiích. Je doporučeno získat vyjádření souhlasu, jakmile byl získán informovaný souhlas v souladu s národní legislativou, a to co možná nejdříve.

7.3 Rozdílné názory dítěte a rodičů/zákonného zástupce

Je nutno vyvinout veškeré úsilí pro porozumění a respektování rozdílných názorů dětí a jejich rodičů nebo zákonných zástupců. V těchto případech je nutno postupovat v souladu s ustanoveními místní legislativy, pakliže taková existují.

8. Složení Etické komise s ohledem na klinické hodnocení prováděné na dětských subjektech

Směrnice o klinickém hodnocení zahrnuje nutnost odpovídající odbornosti Etické komise při poskytování vyjádření ke klinickému hodnocení, které má být prováděno na dětských subjektech jakékoli věkové skupiny (Článek 4(h)). „Etická komise s odborností v pediatrii nebo poté, co získala poradenství v oblasti klinických, etických a psychosomatických problémů v pediatrii schválila protokol;“ Odborník(ci) mohou být trvalými členy Etické komise, nebo se může jednat o odborníky poskytující poradenství, kteří jsou konzultováni *ad-hoc*. Všichni členové etické komise, včetně odborníků v oblasti pediatrie, kteří byli konzultování *ad-hoc* by měli být nezávislí na zadavateli studie, zkoušejícím lékaři a navrhovaném výzkumu. Kvalifikace a odbornost expertů jejichž služby byly využity a členů Etické komise by měla být dokumentována ve stanovisku Etické komise.

Odbornost Etické komise v pediatrii by měla být dostupná při přezkoumávání úvodního protokolu studie, jakož i při projednávání jakýchkoli následných podstatných dodatků.

8.1.1 Příklady odborností v pediatrii

Odbornost v pediatrii přesahuje skutečnost, že osoba profesně pracovala s dětmi. Je možno ji definovat na základě vzdělání, výcviku a zkušeností s různými aspekty vývoje dítěte, etikou a psychologickými aspekty. Odbornost v pediatrii zpravidla zahrnuje i) lékaře s pediatrickou kvalifikací; ii) etiky v oblasti pediatrie; iii) kvalifikované dětské sestry nebo psychology, apod. Je doporučeno, aby kromě odbornosti měli experti alespoň několik let zkušeností s prací v pediatrické péči a přímou zkušenost s klinickými studiemi prováděnými na dětech v podobné věkové skupině, např. se může jednat o zkoušejícího v několika klinických studiích prováděných na dětech v podobných věkových skupinách.

Pokud není možno tuto kvalifikaci nalézt v jedné osobě odborníka, je možné, aby k požadovaným odborným znalostem přispěli dva nebo více expertů v oblasti pediatrie.

Odbornost by měla být Etickou komisí dokumentována.

8.1.2 Názor na protokol

Při zvažování nutnosti další ochrany dětí zahrnutých do klinických studií a s ohledem na poskytování stanoviska k protokolu studie by Etická komise měla rovněž zkontrolovat obsah protokolu z pohledu ochrany dětských subjektů. Pakliže Etická komise není v souladu s národní legislativou pověřena úkolem vědeckého přezkoumání dokumentace, měla by alespoň zkontrolovat, zda byl protokol recenzován odborníky v dané

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

specializaci, nebo zda kompetentní vědecký orgán potvrdil, že výzkum je vědecky opodstatněný. To je posuzováno národními kompetentními autoritami v průběhu procesu autorizace klinické studie. Přezkoumány by měly být zejména následující body:

- Je zabezpečena ochrana a bezpečnost dětí (včetně minimalizace rizik, strachu, bolesti a úzkosti) a ve všech centrech, kde bude studie prováděna je dostupný odborník v pediatrii.
- Je poskytnuto opodstatnění pro zahrnutí dětských subjektů pro dosažení cílů studie a pro výběr věkových skupin.
- Jsou dostupná odpovídající neklinická data před použitím zkoumané látky u dětí. Tato data jsou definována např. v pokynu ICH E11. Data mohou zahrnovat údaje z testů prováděných na mláďatech pokusných zvířat, modelech nebo další prediktivní studie.
- Mělo by být dostupné rozsáhlé a komprehensivní přezkoumání dostupných důkazů (včetně relevantních publikací) a experimentálních prací ohledně zkoumaného léčivého přípravku pro opodstatnění hypotézy klinické studie, posouzení bezpečnosti a očekávaného přínosu a věkové rozmezí dětských subjektů, které mají být do klinického hodnocení zařazeny. Měl by být popsán rozdíl mezi očekávanými výsledky a komparátory. Opakování podobných studií založených na identických hypotézách je nutno zabránit.
- Kvalita provádění klinického hodnocení je taková, že je pravděpodobné, že výsledky bude možno interpretovat; je popsán způsob monitorování a zabezpečení kvality.
- Klinické hodnocení využívá věkově odpovídající formy léčivých přípravků.
- V protokolu je určena nezávislá komise pro monitorování dat a bezpečnosti, s odpovídající odborností pro provádění klinických studií na dětských subjektech hodnocení, pokud není odůvodněna její absence.
- V protokolu jsou uvedena ustanovení pro systémovou a nezávislou publikaci výsledků v rámci rozumného časového rozmezí včetně případů, kdy jsou výsledky nepříznivé.
- Protokol v odůvodněných případech obsahuje ustanovení o poskytování léčivých přípravků pacientům podílejícím se na klinickém hodnocení po ukončení klinického hodnocení, pakliže se analýza přínosů a rizik testovaného léčivého přípravku neukáže jako negativní.
- Etické komise a kompetentní autority by měly zajistit, aby zadavatel pravidelně monitoroval a přehodnocoval rovnováhu rizik a přínosů výzkumu, aby bylo zachováno blaho a bezpečí dětí zařazených do projektu klinického výzkumu.
- U randomizovaných klinických studií, zejména těch užívajících placebo, by měla na začátku klinické studie existovat rovnováha („upřímná nejistota“) a žádní účastníci by neměli dostávat léčbu, kterou je možno považovat za podřadnější než existující způsoby léčby.

Pro pomoc Etickým komisím při přezkoumávání pediatrických klinických hodnocení je v Příloze 2 uveden seznam aspektů, které je nutno vzít v potaz při posuzování klinických studií, které mají být prováděny na dětských subjektech.

9. Design klinických studií prováděných na pediatrické populaci

9.1 Design a analýza

Design klinické studie závisí na cíli (cílech) daného klinického hodnocení a vědeckých otázkách, které mají být zodpovězeny. Pakliže je klinická studie prováděna s cílem poskytnout údaje pro regulatorní účely, měl by design obsahovat odkazy na vědecké doporučené postupy pro vývoj léčivých přípravků u dětí, včetně doporučených postupů EMEA.

Pro zajištění proveditelnosti studií které mají být realizovány u starších dětí nebo dospívajících je doporučeno, aby byl design studie vyhotoven po konzultaci s pacienty z věkových skupin, které mají být v klinickém hodnocení zahrnuty.

Stejně tak jako v případě klinických studií prováděných u dospělých pacientů by měla být u studií prováděných u dětských pacientů zahrnuta veškerá opatření s cílem vyhnout se zkreslení. Například odslepené a/nebo nekontrolované studie určené pro prokázání efektivity jsou předmětem zvýšeného

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

zkreslení a jejich provádění by mělo být pokud možno omezeno.

- Kdykoli je to možné (např. pokud rozdílnosti ve způsobu podávání zkoumaného produktu neumožňují maskování) měly by otevřené studie zahrnovat ustanovení pro zaslepení hodnocení. Posouzení, tj. systematické hodnocení a dokumentace budou v mnoha případech založeny na hodnocení prováděném rodiči nebo ostatními pečujícími osobami. Kdykoli je to možné, mělo by být zahrnuto rovněž hodnocení provedené samotnými dětmi.
- Nekontrolované studie pro prokázání účinnosti (viz ICH E6) by v principu neměly být prováděny. Mají omezenou užitečnost pro prokázání bezpečnosti, pokud nejsou používány sledování a kohorty, v předem definovaných podskupinách. Klinická hodnocení prováděná na dětech postižených vzácnými onemocněními by měla postupovat podle stejných metodologických standardů jako ta, která jsou prováděna v případech běžnějších onemocnění. Alternativní (méně konvenční) designy a/nebo analýzy by měly být odůvodněny a je doporučeno, aby byly odsouhlaseny kompetentními autoritami v případech, kdy jsou prováděny za účelem získání dat pro regulatorní účely.
- Velikost studie prováděné na dětských subjektech hodnocení by měla být co možná nejmenší, avšak dostatečně velká, aby dokázala prokázat odpovídající efektivitu s dostatečnou statistickou silou. Pro minimalizaci velikosti klinické studie je možno použít Bayesovský, adaptivní či jiný design.

9.2 Pediatrické kontrolní skupiny

9.2.1 Použití placeba

Použití placeba u dětí je více omezeno než u dospělých, jelikož děti nemohou vyjádřit informovaný souhlas. Placebo by nemělo být používáno v případech, kdy by to znamenalo odebrání efektivní léčby, zejména pro závažné a život ohrožující stavy. Použití placeba je často nezbytné z vědeckých důvodů, včetně klinických studií prováděných na dětských subjektech hodnocení. Použití placeba může být opodstatněné u dětí stejně jako u dospělých, pokud chybí důkazy o určitém druhu léčby. Se zvyšující se úrovní důkazů ve prospěch efektivní léčby klesá etické odůvodnění použití placeba. Použití placeba není ekvivalentní k nepodání léčby, placebo může být použito např. nad rámec standardní péče. Ve všech případech by jeho použití mělo být spojeno s opatřeními pro omezení expozice a zabránění nezvratnému poškození, zejména u závažných nebo rychle se rozvíjejících onemocnění. Měla by být nastavena záchranná léčba[3] a únikové postupy[4].

V odůvodněných případech by měly být zvažovány jiné designy studií. Studie s aktivní kontrolní skupinou mohou být obtížnější pro interpretaci než je tomu u placebem kontrolovaných studií, přináší však užitečné informace o srovnání přínosů a rizik. Čtenář je zde odkazován na pokyn ICH E6 a další relevantní pokyny. Je rovněž možno se opřít o prohlášení CPMP[5] o placebem kontrolovaných studiích ve vztahu k revidované Helsinské deklaraci.

Je tudíž důležité prodiskutovat a zvážit vyloučení placeba, stejně tak jako prodiskutovat a zvážit jeho použití v klinických studiích prováděných na dětských pacientech.

9.2.2 Studie superiority versus non-inferiority

Ekvivalenční a non-inferiority klinická hodnocení a zejména výběr hranice ekvivalence nebo non-inferiority mohou vznést určité problémy, jelikož jakékoli snížení kvality provádění klinické studie smazává rozdíly mezi jednotlivými způsoby léčby, což zvyšuje pravděpodobnost toho, že výzkumníci dospějí k závěru, že produkty jsou ekvivalentní i v případech, kdy tomu tak není. Je nutno konzultovat existující doporučené metodologické postupy a/nebo specifické doporučené postupy EMEA dle příslušné oblasti léčby.

9.2.3 Kontrolované klinické studie používající (reference) léčivé přípravky bez registrace u dětských pacientů

Vzhledem k tomu, že celá řada léčivých přípravků používaných u dětských pacientů nebyla plně posouzena a autorizována, měl by být výběr aktivních kontrolních léčivých přípravků pečlivě zvážen. Léčivé přípravky bez registrace k uvedení na trh mohou být považovány za vhodné jako kontrolní, pokud představují standard

[3] Pojem záchranná se vztahuje k léčbě, kterou je možno podat nad rámec studijní medikace pro omezení nebezpečí nebo úzkosti, např. při léčbě bolesti, ve chvíli, kdy pacient dosáhne určité úrovně

[4] Únikový postup označuje rychlé vyřazení subjektů hodnocení jejichž zdravotní stav se zhorší nebo nedojde k jeho zlepšení na úroveň definovanou v klinické studii

[5] http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/1742401en.pdf

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

péče založený na důkazech.

9.2.4 Klinické studie používající léčivé přípravky s obsahem radioizotopů

Vyjma případů, kdy jsou radioizotopy vyžadovány pro léčbu by mělo být použití radioizotopů pečlivě zváženo pro zamezení ozáření.

10. Minimalizace bolesti, úzkosti a strachu

Je nutno v maximální možné míře zabránit fyzické a emocionální bolesti a v případech, kdy je bolest nevyhnutelná je nutno ji efektivně léčit. To vyžaduje hodnocení intenzity bolesti a úzkosti, které musí být pravidelně monitorovány v souladu s doporučenými postupy a škálami odpovídajícími věku a charakteru onemocnění. Měla by být zavedena efektivní léčba s ohledem na intenzitu bolesti, tato by měla být pravidelně přehodnocována na základě provedených vyšetření. V odůvodněných případech je možno použít pacientem kontrolovanou analgezii, např. u dětí s dostatečnou mírou porozumění. Bolest může být způsobena zdravotním stavem pacienta a přímo či nepřímo se může vztahovat k léčebným intervencím. Provádění bolestivých výkonů by mělo být minimalizováno. Toho je možno dosáhnout např. používáním permanentních katétrů zavedených v lokální anestezii, v případech, kdy je nutné provádět opakované odběry krve. Přednost by měla být dávána neinvazivním výkonům, pokud jsou validované. Populační přístup a zdrženlivý odběr vzorků pro farmakokinetické sledování může snížit počet odběrů krve u každého dítěte.

Rodiče/zákonný zástupce by měli být informováni o tom, který výkon je součástí standardní péče a který je prováděn pro účely klinické studie. Příklady bolestivých výkonů zahrnují mimo jiné tělesné nepohodlí (vystavení chladu, horku, světlu nebo hluku), polohování a imobilizaci, invazivní výkony, jako je odběr vzorků krve (kapilární, venózní a zejména arteriální) a cévní přístup, biopsie, lumbální punkce, odběr vzorků, opakované vyšetření poraněných nebo traumatizovaných končetin nebo částí těla, endotracheální intubace a uvolňování dýchacích cest, ústní nebo nosní intubace. Kromě toho, pokud je zapotřebí sedace je nutno vždy zajistit odpovídající monitoring a je nezbytné udržovat úroveň sedace vyžadovanou pro provedení daného výkonu.

Aby bylo možno v maximální míře omezit bolest, úzkost a strach, měla by být zdravotnická zařízení vybavena odpovídajícím způsobem pro poskytování péče dětem a pracovníci by měli být proškoleni v péči o děti a měli by být pod dohledem zkušených zdravotnických pracovníků. Zaměstnanci by měli být proškoleni, aby komunikovali jak s rodiči (nebo zákonným zástupcem) tak s dětmi. Děti zařazené do klinické studie by měly být umístěny ve známém prostředí, včetně odpovídajícího vybavení nábytkem, hračkami, aktivitami a v opodstatněných případech rovněž se školním vzděláváním poskytovaným zkušeným personálem.

Pokud je to možné, je nutno zabránit strachu, pokud to možné není, je nutno jej minimalizovat; je nutno mít na paměti potřebu komfortu a uklidňování dítěte. Změny v léčebném postupu by měly být dítěti oznámeny. Oddělení děti od rodičů a známých osob je nutno pokud možno zamezit, kdykoli je to možné. Pokud není možno se oddělení vyhnout, dítě by vždy mělo být doprovázeno pracovníkem vztahujícím se ke studii, který je může uklidňovat kdykoli je to nutné. Při známkách úzkosti a/nebo nesouhlasu by měl být výkon přerušen; je možné, že bude nutno udělat krátkou přestávku, kdy dítě cítí, že má situaci pod kontrolou, nebo podat krátké vysvětlení a zhodnocení situace. V některých případech může být učiněno rozhodnutí o ukončení výkonu.

V potaz je nutno vzít rovněž variabilitu reakcí na bolest, úzkost a strach u dětí. Je možno očekávat různé reakce u dětí trpících chronickým a akutním onemocněním. Tolerance bolesti se zvyšuje s věkem a zralostí, kdy nejsou zdravotnické výkony považovány za „trest“.

Za všech okolností by měly být vyšetření/intervence omezeny na minimum nezbytné pro získání validních údajů a měly by být prováděny pomocí velikostně odpovídajícího materiálu a nástrojů, včetně předem omezeného počtu pokusů o odběr vzorku.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

11. Posouzení a sledování rizik

11.1 Hodnocení rizika

Hodnocení rizika je klíčovým krokem při posuzování protokolu (a provádění klinického hodnocení). Riziko je definováno jako potenciální poškození (skutečné nebo teoretické) nebo potenciální konsekvence určitého činu. Může se jednat o riziko tělesné, psychologické nebo sociální, dále může být bezprostřední nebo opožděné. Rizika se mohou v jednotlivých věkových skupinách lišit. Rizika je nutno posuzovat s ohledem na jejich pravděpodobnost, sílu a dobu trvání.

Posouzení rizik zahrnuje hodnocení rizik testovaného léčivého přípravku nebo kontrolní medikace, riziko pozastavení aktivní léčby v určitých případech, riziko onemocnění jako takového. Potenciální poškození zahrnují invazivitu výzkumu, míru závažnosti potenciálního poškození, možnost zvrácení nežádoucích účinků a reakcí a možnosti jak jim předcházet. Dalším potenciálním poškozením je akumulace výzkumných projektů prováděných na identické populaci pacientů (nadměrně studovaná populace).

Načasování pediatrických studií ve vztahu k informacím získaným z preklinických dat a studií provedených u dospělých se rovněž může vztahovat k míře rizika, buď v případech, kdy jsou studie prováděny „příliš časně“, nebo pokud je zpoždění provádění studie potenciálně efektivních léčebných přípravků u dětí spojeno se získáváním dat od dospělých pacientů.

Riziko může představovat rovněž nedostupnost věkově odpovídajících forem léčivých přípravků pro děti.

Je nutno mít na paměti, že např. pre-symptomatická diagnóza (např. genetická diagnóza) může rovněž představovat riziko, jako je omezení možností a svobody volby. Podobně je také porušení důvěrnosti považováno za potenciální poškození.

V případě záležitostí objevujících se v průběhu řešení klinické studie, které představují potenciální konflikt mezi zájmy dětí a zájmy výzkumu by měl protokol obsahovat postup pro řešení těchto záležitostí, např. poškození při podávání léčby versus poškození při nepodávání léčby. Zájmy dítěte by měly vždy převýšit zájmy výzkumu (jak je požadováno v Článku 4(i) Směrnice o klinickém hodnocení).

Kromě rizik bezprostředně souvisejících s klinickou studií existuje potřeba provádět posouzení externích rizik, např. rizik spojených se studijními centry s různou úrovní odbornosti a/nebo zkušeností.

Posouzení rizik je v praxi velmi obtížné, jelikož nejsou známy pravděpodobnosti; prvky zahrnující rizika by měly být identifikovány v protokolu.

A konečně, identifikované riziko by mělo být spojeno s opatřeními pro prevenci, minimalizaci a monitorování těchto rizik v co možná největší míře.

Určení úrovně rizik souvisejících s realizací klinického hodnocení je navrženo v doporučených postupech užívaných v některých členských státech. Následující příklady doporučených postupů jsou zde uvedeny pro informaci:

- Management rizik navržený ve Velké Británii.

  Rizika by měla být i) minimalizována a ii) odpovídající vzhledem k očekávanému přínosu (včetně získaných znalostí). Analýza by měla vzít v potaz rizika krátkodobá i dlouhodobá, včetně opožděného výskytu těchto rizik.

- Management rizik ve Francouzské legislativě
  - Buď je očekáván přímý přínos, který odůvodňuje známá rizika.
  - Nebo existuje očekávaný přínos pro další nezletilé jedince a následně by měla být rizika předvídatelná a nepříjemnosti minimální.

- Příklady úrovní rizika v legislativě USA
  - Ne více než minimální riziko.
  - Více než minimální riziko, avšak s potenciálním přínosem.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

- Mírné navýšení nad minimální riziko bez přímého přínosu, prostřednictvím výzkumu budou pravděpodobně získány znalosti o onemocnění subjektů hodnocení nebo jejich zdravotním stavu, které je možno zevšeobecnit.
- Rizika za žádných jiných okolností neschválitelná, avšak představující příležitost porozumět, předejít nebo zmírnit závažný problém ovlivňující zdraví nebo blaho dětí.

Minimální riziko je definováno jako „pravděpodobnost poškození nebo diskomfortu ne větší, než ty, které je možno zažít v běžném životě nebo při provádění rutinních tělesných nebo fyziologických cvičení nebo testů“.

11.2 Monitorování úrovně rizika

Úroveň rizika se v průběhu času může vyvíjet, v průběhu realizace klinické studie a s rozvíjejícími se znalostmi. Rizika by měla být trvale sledována. Pro tento účel je doporučeno využít služeb Komise pro monitorování bezpečnosti a dat (DSMB). Pakliže jsou plánovány průběžné analýzy, měla by být stanovena pravidla pro zastavení další realizace studie.

V souladu se Směrnicí o klinickém hodnoceních by měl zadavatel klinického hodnocení identifikovat a posoudit rizika (skutečná a teoretická) a možná poškození způsobená zkoumanými léčivými přípravky v bezpečnostní zprávě předkládané každoročně v průběhu realizace klinického hodnocení, nebo na vyžádání kompetentní autority nebo Etické komise příslušného členského státu. V této zprávě by měl zadavatel provést specifickou analýzu bezpečnosti subjektů hodnocení v pediatrické populaci zařazených do klinického hodnocení a uvést aktualizované posouzení přínosů a rizik pro pediatrickou populaci, ve světle vývoje vědeckých poznatků nebo událostí, k nimž došlo v průběhu řešení klinické studie.

12. Přínos a jeho měření

12.1 Přímý přínos

Přínos je možno definovat jako pokrok v léčbě, diagnostice nebo prevenci pro dotčené dítě nebo skupinu dětí. Jedná se o movitý výstup, který může subjekt pociťovat. Je možno jej získat buď prostřednictvím zvýšené efektivity nebo bezpečnosti vycházející z lepšího poměru mezi přínosy a riziky, nebo prostřednictvím poskytování alternativ k existující léčbě s nejméně podobnou očekávanou rovnováhou mezi přínosy a riziky. Přínosu je možno dosáhnout rovněž prostřednictvím přínosu k péči o pacienty (např. lepší cesta podání, snížená četnost dávkování). Přínos, ať již přímý nebo nepřímý, by měl být očekáván v kterémkoli klinickém hodnocení prováděném na dětech.

Definování potenciálních přínosů se může zdát snadnější než určení rizik. Přínosy výzkumu by měl být posouzeny, zejména pro určení, zda bude či nebude existovat potenciální přímý přínos pro děti zařazené v klinické studii.

Kromě toho by čestné rozdělení přínosů výzkumu mělo zahrnovat kontrolu toho, aby byla dodržena rovnováha mezi jednotlivými pohlavími a etnickými skupinami a aby nebyly určité minority nebo děti z určitých kulturních pozadí z účasti v klinických hodnoceních vyřazeny.

12.2 Přímý přínos pro skupinu

Evropská Úmluva o lidských právech a biomedicíně ve svém článku 17.2 uvádí „Výjimečně a za ochranných podmínek popsaných v zákoně, kde výzkum nemá potenciál poskytnout výsledky s přímým prospěchem pro zdraví dotčené osoby, je možno takovýto výzkum autorizovat za podmínek uvedených v odstavci 1, sub-paragrafech i, iii, iv a v uvedených výše a za následujících dodatečných podmínek:

1. Výzkum má za cíl přispět prostřednictvím významných zlepšení ve vědeckém porozumění zdravotnímu stavu jedince, jeho onemocnění nebo poruše ke konečným výsledkům, které jsou schopny přinést přínos dotčené osobě nebo osobám ve stejné věkové kategorii, nebo osobám postiženým stejným onemocněním, majícím stejnou poruchu nebo stejný zdravotní problém;
2. Výzkum představuje pouze minimální riziko a minimální zátěž pro dotčené osoby.“

Pokud se jedná o právní požadavky, Článek 4(e) Směrnice o klinickém hodnocení uvádí „Určitý přímý přínos pro skupinu pacientů je možno získat z klinické studie a pouze za předpokladu, že je tento výzkum nezbytný pro validaci údajů získaných v průběhu klinických studií provedených na osobách schopných udělit

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

informovaný souhlas nebo provedených jinými výzkumnými metodami; kromě toho, takovýto výzkum by se měl přímo vztahovat ke zdravotnímu stavu nebo onemocnění, jímž nezletilá osoba trpí, nebo by měl být takové povahy, že je možno jej provést pouze na nezletilých osobách; Článek 4(i) uvádí, že zájmy pacienta vždy převažují nad zájmy vědy a společnosti“.

Přínos pro skupinu, tj. děti postižené stejným onemocněním nebo onemocněním, které vykazuje podobné charakteristiky pro něž by mohl být léčivý přípravek přínosem je možno jako definovat zvýšení znalostí o daném onemocnění a/nebo léčbě, což by v konečném důsledku mělo za následek zlepšení diagnostiky, léčby a prevence.

Měřítka takovéhoto přínosu by zahrnovala význam získaných znalostí, závažnost problému, který má být řešen, běžnost výskytu daného problému, pravděpodobnost získání výsledků z navrhovaného výzkumu a užitečnost získaných přínosů.

13. Vyšetření ve vztahu k věku/tělesné hmotnosti a odběr vzorků krve

Vyšetření a objemy odběrů vzorků krve vztahujících se k realizaci klinického hodnocení by měly být popsány a odůvodněny v protokolu.

13.1 Typy vyšetření

V potaz by měl být brán počet a typ vyšetření, věk pacienta a/nebo jeho tělesná hmotnost (v odůvodněných případech povrch těla) dětí, které mají být zahrnuty do klinického hodnocení. Měly by být používány odpovídající zařízení a materiální vybavení. Odběr vzorků by měl být prováděn proškoleným personálem. Pro vyšetření krve a tkání by měly být používány mikro-objemy a mikro-vyšetření kdykoli je to jen možné. Podle potřeby by pro plánované bolestivé a/nebo invazivní výkony měla být používána místní nebo celková anestezie.

13.2 Objem krve

Předčasně narození i fyziologičtí novorozenci mají velice omezený objem krve a jsou velmi často anemičtí, z důvodu věku a častého odběru krevních vzorků v souvislosti s patologickým stavem. V rámci jedné studie by neměla krevní ztráta přesáhnout 3 procenta celkového objemu krve, který je odhadován na 80ml/kg tělesné hmotnosti a při jedné epizodě by neměla převýšit 1 procento. Tuto skutečnost je nutno brát v potaz při definování objemu odběru vzorků krve a tkání a jeho načasování.

Sledování aktuální krevní ztráty je rutinně vyžadováno u předčasně narozených a fyziologických novorozenců.

14. Klinická hodnocení s novorozenci (nezralými a fyziologickými)

Novorozenci, ať již předčasně narození nebo fyziologičtí, představují nejvíce zranitelnou pediatrickou populaci. Pokud jsou postiženi závažnými onemocněními, jsou uživateli celé řady léčivých přípravků, kdy je nutno brát v potaz riziko potenciálních interakcí. Protokoly klinických hodnocení prováděných na této skupině by měly respektovat složitost situace a potenciál pro dlouhodobý charakter situace, včetně vlivu na vývoj dítěte. Pečlivý dohled etických komisí je v tomto případě obzvláště nutný.

15. Klinická hodnocení se zdravými dětmi

Všeobecně je možno říci, že zdravé děti by neměly být zařazovány do klinických studií jako zdraví dobrovolníci, jelikož nejsou schopny udělit souhlas a jsou zranitelné. Studie by neměly být prováděny na dětech v případech, že je možno je provést na dospělých subjektech. V některých situacích je nutno provést studie u dětí, které jsou v době realizace klinického hodnocení zdravé. Do této kategorie budou spadat studie prevence nebo studie očkování u dětí, včetně studií imunogenicity. Kdykoli je to možné, měly by být preferovány starší děti před dětmi mladšími.

Koncept studie by měl být nejprve potvrzen na relevantních zvířecích modelech a/nebo

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

u dospělých jedinců, kdykoli je to možné. Studie, jako jsou farmakokinetické studie, které není možno provést u dospělých by měly být prováděny na zamýšlené populaci, tzn. na populaci postižené nemocí, ačkoliv je uznáváno, že data získaná od nemocných dětí mohou vykazovat zvýšenou variabilitu. Studie zkoumající očkovací látky jsou prováděny na zdravých dětech, které však představují cílovou populaci.

16. Očkování

Imunitní odpověď by měla být studována na cílové populaci, s přihlédnutím ke zralosti imunitního systému. Viz Kapitola 15.

17. Pediatrické formy léčivých přípravků pro použití v klinických studiích

Aby bylo možno minimalizovat rizika pro děti zahrnuté v klinických studiích, měly by být formy a dávkování léčivých přípravků uvedeny v protokolu. Údaje z nedávné doby ukazují, že formy léčivých přípravků nejsou uváděny v publikacích. Lékaři by měli používat věkem podmíněné dávkování pro vyhnutí se riziku nežádoucích příhod (např. malé děti dusící se tabletami) a riziku pochybení dávkování nebo nepřesnosti. Pokud existuje, měla by být používána pediatrická forma medikace. Pokud jsou používány extemporální přípravky jako důsledek nedostatku odpovídajícího dávkování, měly by být uvedeny podmínky pro jejich přípravu a informace o dávce, které by rovněž měly odpovídat principům Správné výrobní praxe, dle požadavků Směrnice Evropské komise č. 2005/28/EC. Pomocné látky použité pro vytvoření léčivého přípravku by měly respektovat věk dětí zahrnutých do klinické studie (např. použití benzyl alkoholu je kontraindikováno u novorozenců). Podmínky pro zamezení bakteriální kontaminaci nebo degradaci léčivého přípravku by měly být specifikovány v protokolu. Podívejte se prosím do pokynu společenství pro pomocné látky a diskuzního dokumentu o formách pediatrické medikace.

18. Ochrana osobních údajů

Specifičnost ochrany dat u dětí se vztahuje rovněž k budoucímu (neznámému) použití dat získaných od dětských subjektů hodnocení. Popis uchovávání vzorků v biobance a nutnost získat souhlas pro tento druh použití by měly být popsány v protokolu studie. Dokumentace ke klinickému hodnocení by měla být archivována po dobu nezbytnou pro zvážení potenciální potřeby přezkoumání klinických studií provedených na dětských subjektech v delším časovém horizontu (dlouhodobá bezpečnost).

U dětí existuje menší pravděpodobnost, že budou vůči záznamům vznášet námitky osobně. Existuje proto dodatečná povinnost zkoušejících chránit důvěrnost a přístup k získaným údajům. Protokoly by měly specifikovat úroveň ochrany záznamů o výkonnosti při vzdělávání, pokud jsou studie prováděny ve školách (přístup, dodatky a uvolnění dat) a informace, které budou poskytnuty rodičům nebo zákonnému zástupci. To je rovněž velmi důležité v případech, kdy klinické hodnocení zahrnuje dospívající jedince a týká se problematiky sexuality, užívání nelegálních drog nebo násilí.

V místě, kde jsou informace o dítěti sbírány, uchovávány, je k nim přistupováno a jsou používány či likvidovány musí zkoušející zajistit, aby byly soukromí, důvěrnost a kulturní citlivost subjektu hodnocení a komunity respektovány.

19. Zbytečná duplicita klinických hodnocení

Opakování klinických studií na dětských subjektech je považováno za neetické. Tomuto je možno se vyhnout pouze tím, že bude zabezpečeno, aby informace získané v kterémkoli klinickém hodnocení byly přístupné výzkumníkům a veřejnosti, jak je uvedeno v Článku 41 Nařízení (EC) č. xxx/2006 týkajícím se léčivých přípravků pro použití na dětech (viz níže).

19.1 Publikace klinických studií prováděných na dětech a jejich výsledků

Systémová registrace pediatrických klinických studií a publikace výsledků, včetně těch nepříznivých, společně s pečlivou analýzou literárních zdrojů, by měla umožnit detekci podobných klinických hodnocení, s podobnými cíli.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Publikovány by měly být studie fáze 2, 3 a studie fáze 1 by měly být publikovány zejména z důvodu toho, že přispívají ke všeobecným znalostem, zejména pokud se jedná o bezpečnost. Etické komise by neměly přijímat protokoly pediatrických klinických studií, které brání nezávislé publikaci výsledků zkoušejícími lékaři.

Pediatrické nařízení obsahuje rovněž odkaz na Článek 11 Směrnice o klinickém hodnoceních, který zajišťuje, že část informací souvisejících s provedenou klinickou studií s výhledem na vývoj léčivých přípravků pro pediatrickou populaci je publikována (Článek 41 Nařízení (EK) č. xxx/2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití).

19.2 Mezinárodní databáze a dostupnost pro veřejnost

Existuje etická povinnost zkontrolovat, zda jsou dostupné již existující poznatky pro modifikaci úvodní hypotézy klinické studie. Veřejný přístup k probíhajícím a ukončeným klinickým hodnocením prostřednictvím existujících databází usnadní omezení zbytečného duplikování klinického zkoušení na dětech.

20. Nežádoucí účinky a hlášení

Pravidla a závazky pro hlášení nežádoucích účinků v pediatrických klinických hodnoceních jsou shodná s těmi, které platí pro studie prováděné na dospělých subjektech hodnocení, zejména, nikoli však výlučně notifikace o závažných nežádoucích účincích zpozorovaných v průběhu realizace klinické studie, pokud se vztahují k pediatrickým klinickým hodnocením (článek 17 Směrnice o klinickém hodnocení).

Jelikož údaje od dospělých pacientů mají nedobrou predikční hodnotu pro děti, může hlášení zahrnovat cílové orgány a typy závažnosti reakcí odlišné od těch, které jsou očekávány u dospělých. Specifické posouzení nežádoucích účinků souvisejících s podáváním zkoumaného léčivého přípravku u dětí by mělo být provedeno v každoroční zprávě o bezpečnosti.

Rodiče/zákonný zástupce a pečovatelé by měli být upozorněni a pečlivě proškoleni pro hlášení nežádoucích účinků a událostí zkoušejícím lékařům, toto hlášení by mělo být prováděno vždy včas. To je zejména důležité u mladších dětí, které nemusí být schopné tyto nežádoucí účinky zaznamenat.

21. Pobídky versus kompenzace pro děti

Článek 4(d) Směrnice o klinickém hodnocení stanoví, že nesmí existovat žádné pobídky pro vstup do studie, a to ani pro rodiče, zákonné zástupce nebo děti. Rodiče/zákonný zástupce mohou být kompenzováni pouze za strávený čas a skutečné náklady.

22. Otázky pojištění

Pojištění je povinné v souladu se Směrnicí o klinickém hodnocení (Článek 3(f)). Sjednání pojistné smlouvy pro klinické hodnocení prováděné na dětech, zejména novorozených, může být obtížné, jelikož pojišťovací společnosti často uplatňují princip dlouhodobé odpovědnosti. Etické komise by měly věnovat obzvláštní pozornost pojistným smlouvám, zejména pokud se jedná o dlouhodobé vlivy na vývoj dítěte. Nerozpoznané vrozené vady jsou všeobecně z pojistného vyloučeny.

23. Klinická hodnocení prováděná na dětech v zemích mimo EU

V souladu se Směrnicí 2001/83/EC ve znění pozdější Směrnice 2004/27/EC by měly klinické studie podané v žádosti o registraci v EU, které byly provedeny ve třetích zemích (země mimo EU) provedeny v souladu s principy správné klinické praxe a etickými požadavky ekvivalentními k ustanovení Směrnice o klinickém hodnocení a měly by odpovídat správné výrobní praxi uplatňované v členských státech EU. Pokyny CIOMS[6] uvádí, že etické standardy by neměly být méně přísné, než jsou ty pro studie prováděné v členských státech EU. Klinické hodnocení by mělo zajistit, aby odpovídalo potřebám veřejného zdraví a prioritám země, v níž je klinické hodnocení prováděno. Je odpovědností všech zúčastněných stran zajistit, aby byly tyto principy respektovány a aby specifika pediatrických studií, včetně získání vyjádření souhlasu byla definována pro

[6] viz kapitola 4.2

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

dětské subjekty hodnocení.

24. Porušení etických pravidel a nedodržení správné klinické praxe

Ačkoliv nejsou přesně stanoveny pro klinické studie prováděné na dětech, etická porušení a nedodržení pravidel správné klinické praxe jsou obzvláště významné, jelikož děti představují zranitelnou populaci. V případě porušení a nedodržení pravidel správné klinické praxe nastupuje role Etické komise a kompetentních autorit. Porušení spadají do oblasti kritických, zásadních a menších problémů, podle toho zda a do jaké míry byla kompromitována bezpečnost pacientů a vědecká hodnota výzkumu. Preferovaným způsobem jak se těmto porušením vyhnout je vzdělávání, školení a konzultační činnost. Etické komise by měly vstoupit v kontakt s kompetentními autoritami pakliže jsou informovány o takovémto porušení nebo nedodržení pravidel.

Soulad s pravidly správné klinické praxe by měl být explicitně uveden v publikacích a výsledky studií provedených neetickým způsobem by měly být uveřejněny, s explicitním varováním specifikujícím neetické aspekty takovéhoto chování. Informace o těchto klinických studiích jsou nezbytné pro zabránění zbytečnému opakování studií a pro ochranu budoucích subjektů hodnocení.

Pokud jsou údaje získané v rozporu s pravidly správné klinické praxe předloženy jako součást žádosti o registraci, měla by být kvalita údajů, studijní výsledky a následně rovněž validita registrace přezkoumány. Je možno provést analýzu senzitivity v rámci plného datového souboru, který je v souladu s pravidly správné klinické praxe a v některých případech rovněž srovnání se všemi údaji, které jsou v rozporu s pravidly správné klinické praxe. V těchto případech je nutno zpochybnit celkovou spolehlivost provedené klinické studie. Následná opatření (včetně iniciálního přezkoumání) je nutno provést v souladu s národní legislativou.

25. PŘÍLOHA 1: Odpovědi na dotazník

Pro vysvětlení a legendu se prosím podívejte na konec tabulky. V místech, kde nebyly informace získány, byly ponechány volné mezery.

Obsah dotazníku:

1) Národní ustanovení týkající se získávání souhlasu[7] (zákonný zástupce) v členských státech

Existuje zákon pokrývající získávání souhlasu v klinických studiích?
Existuje právní definice „zákonného zástupce“?
Existují národní doporučené postup[8] pokrývající získávání vyjádření souhlasu v klinických studiích?
Existují národní doporučené postupy definující „zákonného zástupce“?
Jaké jsou požadavky na národní úrovni:
- Souhlas by měl být získán od jednoho rodiče?
- Souhlas by měl být získán od obou rodičů?

V případě neshody mezi dvěma rodiči, existují specifická ustanovení (zákony nebo doporučené postupy) pro řešení těchto neshod?
Jaká jsou tato ustanovení?

2) Specifická národní ustanovení pro získávání <u>vyjádření souhlasu dítěte</u>

Existuje zákon pokrývající vyjádření souhlasu dítěte zařazeného ve studii?
Existují národní doporučené postupy pokrývající vyjádření souhlasu dítěte zařazeného ve studii?
Je vyjádření souhlasu nezbytné?
Pokud ano, od jakého věku?
Ve vztahu k určitému vývojovému milníku (např. od školního věku)?

[7] Termín souhlas se vztahuje k zákonným zástupcům, oproti pojmu vyjádření souhlasu, který se vztahuje k nezletilým osobám.
[8] Pojem doporučený postup znamená dokument implementovaný na celonárodní úrovni, vyloučena jsou lokální doporučení.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Je potřeba písemná forma vyjádření souhlasu dítěte?
Pokud ano, od jakého věku?

3) Novorozenci
Existují ve vaší zemi zákony nebo národní doporučené postupy pro ochranu novorozenců?

4) Dospívající jedinci

Existuje u vás zákon stanovící, že dospívající jedinci mohou udělit souhlas nezávisle?
Pokud ano, od jakého věku?
Existuje možnost, že adolescenti „přehlasují“ rozhodnutí rodičů (nebo rozhodnutí zákonného zástupce)?
Má zkoušející lékař povinnost uposlechnout rozhodnutí rodičů?
Má zkoušející lékař povinnost uposlechnout rozhodnutí dospívajícího jedince?
Existuje právo na důvěrnost ve vztahu k rodičům (nebo zákonným zástupcům) pokud se jedná o klinickou studii (např. pro použití antikoncepce nebo zkoumající sexuálně přenosné nemoci)?

5) Klinické studie akutních stavů

Existuje ve vaší zemi zákon stanovící pravidla pro získávání souhlasu v klinických studiích zaměřených na zkoumání akutních stavů?
Existuje doporučený postup pro získávání souhlasu v klinických studiích zaměřených na zkoumání akutních stavů?
Existují specifická ustanovení pro souhlas v pediatrických studiích?

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

6) Další otázky

Mohou rodiče kontaktovat přímo Etickou komisi pro získání informací?
Existuje role pro národní autority v případech, kdy se vyskytne nesoulad mezi rodiči a zkoušejícími lékaři?
Je požadováno, aby zkoušející lékař poskytnul informace rodičům v případě negativního stanoviska Etické komise v průběhu realizace klinické studie?

MS	AT	BE	BG	CY	CZ	DK	ES	FI	FR	GE	GR	HU	IS	IE	IT	LV	LT	LU	MA	NO	PL	PT	RO	SL	SP	SV	NL	UK	CH
Zákon souhlas					A	A	A	A	A	A		A				A	A		A		A				A	A		A	
Zákon definice zák. zástupce					N	A	A	A	A	A		A				A	A		A		A				A	N		A	
Dop. postupy – souhlas					A	A	A	A	A	A		A				N	A		A		N				N	A		A	
Dop. postup – zák. zástupce					A	A	-	A	A	N		A				A	A		N		N				N	N		A	
Souhlas - 1 rodič					A	N	A	A[9]	A[10]	A		A				A	N		-		A				A	N		A	
Souhlas – 2 rodiče					-	A	-	A	A	N		N				N	A		A		- A?				-	A		N	

[9] Speciální podmínky (charakteristika studie) pro souhlas pouze jednoho rodiče
[10] Speciální podmínky pro souhlas pouze jednoho rodiče

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Souhlas dospívajících v zákoně	Novorozenci	Od věku	Písemné vyj. souhlasu	Od věku	Vyj. souhlasu vyžadováno	Dop. post. vyj. souhl. dítě	Zákon-vyj. souhl. dítě	Rozpor mezi rodiči – dop. postup
N	N	NS	A	NS	A	N	A	-
A	N	-	N	NS	A	A	A	N
N	N	7	A	7	A	N	A	N
A	A	15	A	15	A	A	A	A
N	N	-	N	NS	A	A	A	N
A	N	NS	A	NS	A	N	A	N
N	N	-	N	NS	A	A	A	N
N	N	7	A	7	A	N	A	A
N	N	NS	A	NS	A	A	N	N
N	N	-	N	NS	N	A	A	A Soud
N	N	16	A	16	A	N	A	A soud
-	A[11]	12	A	12	A	-	A	A
N	N	NS	A	NS	A	A	A	A
N	N	NS	A	NS	A	A	A	soud

[11] Pro kojící matky

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Souhlas v ped. akutních studiích	Dop. postup pro souhlas v akutních studiích	Zákon o souhlasu v akutních studiích	Soukromí pro dospívajícího před rodiči	Zkoušející poslechne dospívajícího	Zkoušející poslechne rodiče	Adolescent „přehlasuje" rodiče	Od věku	Dop. postup – souhlas dospívající
N	N	A	A	A	N	A	-	N
N	A	A	A	A	-	+/-	15	A
N	N	A	N	N	A	N	-	N
A	A	A	A	A	A	A	15	A
N	A	A	N	A	A	N	-	N
A	A	A	N	-	-	N	-	N
						-	-	
N	N	N	N	A	A	N	-	N
N	N	N	N	N	N	N	-	N
N	N	N	N	A	A	A soud	-	N
N	N	A/N	N	A	A	N	-	N
N	N	A	-	A	N	-	-	N
N	N	A	A	A	A	A	-	N
N	N	N	N	N	N	N	- /16	A

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Rodiče kontakt EK					A	-	A	A	N	N		A				A	A		A		A				-	A		N	
NCA rozpor rodiče/zkoušející					A insp	N	A	N	N	N		A				A	N		A soud		N				N	N		N	
Negativní stanovisko EK rodičům					A	-	A	A	A	A		A				A	A		A		A				A	A		N	

A: ano; N: ne; NS: není stanoveno

26. PŘÍLOHA 2

Seznam oblastí, které je nutno brát v potaz při plánování pediatrické studie:

- Identifikace a vědecká validita studijní otázky na níž je hledána odpověď.
- Odůvodnění provedení studie na dětských subjektech hodnocení a v navrhovaných věkových skupinách.
- Důkaz o přímém prospěchu pro dítě nebo prospěchu pro skupinu.
- Potenciální rizika (reálná a teoretická) byla zvážena oproti očekávaným přínosům pro děti zařazené do klinické studie. Poměr rizik a očekávaných přínosů by měl být v klinické studii pozitivní.
- Kompetence odpovědného zkoušejícího lékaře a jeho týmu a infrastruktura instituce nebo ambulance, která by měla být zkušená při provádění pediatrického výzkumu všeobecně a zejména v oblasti, do níž je zaměřen daný výzkumný projekt.
- Preklinická data a údaje o bezpečnosti a efektivitě (příručka zkoušejícího, dostupná literatura) které jsou podmínkou pro realizaci pediatrické klinické studie.
- Klinické výsledky získané ze studií provedených na dospělé populaci (literatura, příručka zkoušejícího), pokud existují.
- Typ a fáze studie.
- Použití placeba nebo aktivního komparátoru.
- Věkově odpovídající škály nebo měřítka koncových ukazatelů (např. škála bolesti).
- Design studie a biometrické plánování ve vztahu ke studijní otázce.
- Vstupní a vyřazovací kritéria.
- Statistické metody.
- Kritéria pro ukončení studie.
- Bezpečností opatření.
- Rizika ve studii, bolest, strach a nepohodlí.
- Souhrnný a srozumitelný Informovaný souhlas a Informace pro zákonné zástupce.
- Srozumitelné a věkově specifické Informované vyjádření souhlasu a Informace pro dětské pacienty.
- Anonymita dat.
- Přibližné farmakovigilanční postupy zavedené ze strany zadavatele.
- Pojištění dětských účastníků klinické studie, pokud je to v dané zemi relevantní.
- Pokud jsou dostupná, stanoviska dalších etických komisí pro mezinárodní multicentrické studie.
- Publikace výsledků studie.
- Pokračování v podávání studijní medikace v odůvodněných případech.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

27. REFERENCE (vědecké a/nebo právní)

27.1 Všeobecné dokumenty

Světová zdravotnická asociace. Helsinská deklarace: Etické principy lékařského výzkumu zahrnujícího humánní subjekty. Revize 20.

- Úmluva o ochraně lidských práv a důstojnosti lidské bytosti s ohledem na aplikaci biologie a medicíny: úmluva o lidských právech a biomedicíně. European Treaty Series – No 164.Oviedo, 4 IV 1997.

- Dodatečný protokol k Úmluvě o lidských právech a biomedicíně týkající se biomedicínského výzkumu Strasbourg, 25.I.2005.

- Klinické zkoušení léčivých přípravků v pediatrické populaci. ICH E11. CPMP/ICH/2711/99. ~~http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199EN.pdf.~~

- Doporučené postupy CIOMS (Pracovní skupina CIOMS IV).

- Konvence Organizace spojených národů o právech dítěte (20/11/1989). ~~http://www.ohchr.org/english/law/pdf/crc.pdf.~~

Doporučené postupy CESP

- Gill D. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). Eur J Pediatr 2004; 163: 53-57.
- De Lourdes Levy M, Larcher V, Kurz R: Informed consent/assent in children. Statement of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). Eur J Pediatr 2003;162:629-633.
- Mason S, Megone C. European Neonatal Research Consent Ethics Committtees and law. Ashgate, Aldershot 2001.
- MRC Ethics Guide. Medical research involving children. November 2004.

27.2 Předpisy v Severní Americe

- FDA Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biologicals products in pediatric patients. Fed Reg 1998;63:66631-72.
- FDA. Additional safeguards for children in clinical investigation of FDA-regulated products (21 CFR 50.53). Federal Register 2001; 66: 20589-20600.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. Pediatrics 1995; 95: 286-294.
- Ethical conduct of clinical research involving Children. MJ Field and R Behrman Ed. Institute of Medicine. 2004. The National Academies Press.
- Health Canada Therapeutic products Directorate. Draft Guideline on “Inclusion of pediatric subjects in clinical trials”. http://www.hc-sc.gc.ca.

27.3 Národní doporučené postupy pro etické otázky v klinických studiích s dětskými subjekty hodnocení

Velká Británie

- Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. Arch Dis Child 2000; 82: 177-182.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Finsko

- Perspectives on medical research conducted in children. Final report on the Working Group appointed by the National Advisory Board on Health care Ethics. http://www.etene.org/dokumentit/ChresEN3.pdf.
- Lötjönen S. The regulation of Neonatal Research in Finland.

27.4 Relevantní publikace týkající se výzkumu a klinických studií prováděných na pediatrické populaci

- Steinbrook R. Testing medications in children. N Engl J Med 2002; 347: 1462-1470.
- Steinbrook R. Registration of clinical trials – Voluntary or Mandatory. N Engl J Med.2004;351:1820-2.
- Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. N Engl J Med 1987;317:141-145.
- Koski G, Nightingale SL. Research involving human subjects in developing countries. N Engl J Med 2001;345:136-138.
- Phillips B. Towards evidence based medicine for paediatricians. Arch Dis Child 2004;89:286-290 - Schreiner M. Paediatric clinical trials: redressing the imbalance. Nature Reviews 2003; 2:949-961.
- Emmanuel E J, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283: 2701-2711.
- Smyth R L, Weindling A M. Research in children: ethical and scientific aspects. Lancet 1999; 354 S2: 2124.
- Thompson L. Human gene therapy. Harsh lessons, high hopes. FDA consumer magazine. www.fda.gov/fdac/features/2000/500_gene.html. Accessed 26/9/2004.
- Glantz LH Research with children. Am J Law 1998;24:213-44.
- Wendler D. Forster H. Why we need legal standards for pediatric research. J Pediatr 2004;150-3.
- Kopelman L. Pediatric research regulations under legal scrutiny L Law Med Ethics 2002;30:38-49.
- Helms P J. 'Real world' pragmatic clinical trials: what are they and what do they tell us. Pediatr Allergy Immunol 2002; 13: 4-9.
- Braunholtz D A, Edwards S J, Lilford R J. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence of a "trial effect". J Clin Epidemiol 2001; 54: 217-224.
- Ware J H, Antmann E M. Equivalence trials. N Engl J Med 1997; 337: 1159-1161. - Coppola G. Treatment of partial seizures in childhood: an overview. CNS Drugs 2004;18:133-156.
- Whitfield MF. Psychosocial effects of intensive care on infants and families after discharge. Semin Neonatol 2003;8:185-193.
- Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet. 2004;364 :365-367.
- Shah S. Globalization of clinical research by the pharmaceutical industry. Int J Health Serv 2003; 33: 29-36.
- Shirkey HC. Therapeutic orphans. J Pediatr1968;72:119-20.

27.5 Informovaný souhlas a vyjádření souhlasu – Rozhodnutí rodičů

- Susman EJ, Dorn LD, Fletcher JC. Participation in biomedical research: the consent process as viewed by children, adolescents, young adults, and physicians. J Pediatr 1992;121:547-552.
- Rossi WC, Reynolds W, Nelson RM. Child assent and parental permission in pediatric research. Theor Med Bioeth 2003;24:131-148.
- Harth S C, Thong Y H. Parental perceptions and attitudes about informed consent in clinical research involving children. Soc Sci Med 1995; 41: 1647-1651.
- Singhal N, Oberle K, Burgess E, Huber-Okrainec J. Parents' perception of research with newborns. J Perinatol 2002; 22: 57-63.
- Van Stuijvenberg M, Suur M H, de Vos S et al. Informed consent, parental awareness and reasons for participating in a randomised controlled study. Arch Dis Child 1998; 79: 120-125.
- Rothmier J D, Lasley M V, Shapiro G G. Factors influencing parental consent in pediatric clinical research. Pediatrics 2003; 111: 1037-1041.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

- Zupancic JA, Gillie P, Streiner DL, Watts JL, Schmidt B. Determinants of parental authorization for involvement of newborn infants in clinical trials. Pediatrics 1997;99:E6.
- Coulibaly-Traore D, Msellati P, Vidal L, Ekra CW, Dabis F. The Ditrame (ANRS049) clinical trial aimed at reducing the mother-child transmission of HIV in Abidjan. Participants' understanding of the trial principles. Presse Med 2003;32:343-350.
- Devereux JA, Jones DP, Dickenson DL. Can children withhold consent to treatment? BMJ 1993; 306:1459-61.
- Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Factors that influence parents' assessments of the risks and benefits of research involving their children. Pediatrics 2004; 113:727-32.
- Weithorn LA. Children's capacities to decide about participation in research. IRB;1983;5:1-5.
- Leikin. An ethical issue in biomedical research: The involvement of minors in informed and third party consent. Clin Res 1983;31:34-40.
- Weithorn LA, Scherer DG. Children involevement in research participation decisions: Psychological considerations. In: Grodin MA, Glanz LH (eds) Children as research subjects: Science Ethics and Law. New York: Oxford University Press 1994;133-79.

27.6 Novorozenci

- Stenson B J, Becher J-C and McIntosh N. Neonatal research: the parental perspective. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed., Jul 2004; 89: F321 - F324.
- Allmark P, Mason S, Gill AB, Megone C. Obtaining consent for neonatal research. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003 88:F166-7.
- Allmark P, Mason S, Gill AB, Megone C. Is it in a neonate's best interest to enter a randomised controlled trial? J Med Ethics. 2001 Apr;27(2):110-3.
- Dalla-Vorgia P, Mason S, Megone C, Allmark P, Bratlid D, Gill AB, Morrogh P, Plomer A, Reiter-Theil S. Overview of European legislation on informed consent for neonatal research. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F70-3.
- Schmidt B, Gillie P, Cano C, Roberts J, Roberts R. do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? J Pediatr 1999;134:130-1.

27.7 Použití placeba

- March J, Kratochvil C, Clarke G, Beardslee W, Derivan A, Emslie G, et al. AACAP 2002 Research Forum: Placebo and alternatives to placebo in randomized controlled trials in pediatric psychopharmacology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43: 1046-1056.
- EMEA/CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki. ~~http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/1742401en.pdf~~

27.8 Publikace o vývoji léčivých přípravků a sledování u dětí

- 't Jong GW, Stricker BH, Choonara I, van den Anker JN. Lack of effect of European guidance on clinical investigation of medicines in children. Acta Paediatr. 2002;91:1233-8.
- Alexander D. The PPRU network of the NIHCH HD. Drug Information Journal 1999;33:385-91.
- Turner S, Nunn A J, Fielding K et al. Adverse drug reactions to unlicensed and off label drugs on paediatric wards: a prospective study. Acta Paediatr 1999; 88: 965-968.
- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European Countries. Europeans Network for Drug Investigation in Children. BMJ 2000; 320:79-82.
- Horen B, Montastruc J L, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off label drug use in paediatric outpatients. Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 665-670.
- McIntyre J Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off-label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child 2000; 83: 498-501.
- 't Jong G W, van den Linden P D, Bakker E M, van der Lely n, Eland I A, Stricker B H van den Anker J N. Unlicensed and off label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 293-297.
- Conroy S, Newman c, Gudka S. Unlicensed and off-label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. Ann Oncol 2003;14:1-5.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

- ‘t Jong G W, Eland I A, Sturkenboom M C, van den Anker J N, Strickerf B H. Unlicensed and off-label prescription of respriatory drugs to children. Eur Resp J 2004; 23: 310-313.
- Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: problems and the way forward. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 93-97.
- Lietman PS. Chloramphenicol and the neonate – 1979 view. Clin Perinatol 1979 : 6:151-162.
- Bartels H. Drug therapy in childhood: what has been done and what has to be done? Pediatr Pharmacol 1983;3:131-143.
- Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. JAMA 2003; 290: 905-911.
- Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banati P Kozlak M et al. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. Toxicol Sci 2002;66:185-200.
- Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1995: 332:848-854.
- Arranz I, Martin-Suarez A, Lanao JM, Mora F, Vasquez C, Escribano A, et al. Population pharmacokinetics of high does ibuprofen in cystic fibrosis. Arch Dis Child 2003;88:1128-1130.
- Knorr B, Larson P, Nguyen HH, Holland S, Reiss TF, Chervinsky P, et al. Montelukast dose selection in children 6 to 14 year-olds: comparison of single-dose pharmacokinetics in children and adults. J Clin Pharmacol 1999;39:786-793.
- Knorr B, Nguyen HH, Kearns GL, Villaran C, Boza ML, Reiss TF, et al. Montelukast dose selection in children ages 2 to 5 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. J Clin Pharmacol 2001;41:612-619.
- Cresteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. Food Addit Contam 1998:15S:45-51.
- International Pharmaceutical Federation. FIP statement of principle: Pharmaceutical research in paediatric patients. Date unknown.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Standardní operační postup

Název:	**Publikační činnost v oblasti vědy a výzkumu a její hodnocení**			
Evid. značka:	**SOP-ÚNVV-02**			
Identifikace:	**Nahrazuje:**	SOP-ÚNVV-02 Uniformní požadavky pro publikace v biomedicínských časopisech		
	Revize číslo:	**03**	**účinnost od:**	21-03-2017
Identifikace výtisku:	Výtisk jediný – originál výtisku (výtisk z elektronické podoby má informativní charakter)			
Rozdělovník:	- ředitel FN Ostrava - vedoucí zaměstnanci přímo podřízení řediteli FNO a jim podřízení vedoucí zaměstnanci			

Zpracoval:	**Přezkoumal:**	**Schválil:**
datum: 13.3.2017	datum: 13.03.2017	datum: 14-03-2017
RNDr. Kateřina Vítková, Ph.D. koordinační a projektový pracovník Útvaru náměstka ředitele pro vědu a výzkum	**MUDr. Václav Procházka, Ph.D., MSc.** náměstek ředitele pro vědu a výzkum	**MUDr. Svatopluk Němeček, MBA** ředitel FN Ostrava
Bc. Ludmila Stuchlá vedoucí Lékařské knihovny		

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Účel

Standardní operační postup definuje odpovědnosti a procesy v průběhu přípravy, tvorby, připomínkování a vydávání odborných vědeckých publikací ve FNO. Cílem tohoto dokumentu jsou zejména následující oblasti:

1. standardizace přípravy vědeckých publikací,
2. definice pravidel a postupů pro vykazování výsledků VaV činnosti,
3. definice pravidel a postupů pro vyhodnocení výsledků VaV ve FNO,
4. přidělování ISBN publikacím vydaným ve FNO.

Jedná se o publikační činnost ve formě vědeckých článků, kapitol v odborné knize či abstrakt ve sbornících, zmíněna jsou taktéž pravidla pro citování odborných pramenů. Odborné vědecké publikace vznikají ve FNO zejména na základě vlastních projektů klinického výzkumu financovaných prostřednictvím dotací a grantů, či bez externího zdroje financování, realizace komerčních klinických studií a realizace klinického hodnocení zdravotnických prostředků. Veškeré získané prostředky z vědecko-výzkumné činnosti budou zpětně reinvestovány do vědecko-výzkumných aktivit nebo do výuky.
FNO je vzhledem k objemu vydávaných publikací zařazena mezi vydavatele, kterému je přidělena vlastní řada ISBN. Za veškerou agendu, spojenou s přidělování ISBN, je zodpovědný vedoucí Lékařské knihovny.

Rozsah platnosti

Dokument je platný pro všechny zaměstnance podílející se na přípravě, realizaci a organizaci publikační činnosti ve FNO, jmenovitě taktéž pro pracovníky Lékařské knihovny FNO a Útvaru náměstka ředitele pro vědu a výzkum.

Použité zkratky, definice a pojmy

Zkratky

FNO	Fakultní nemocnice Ostrava
RIV	Rejstřík informací o výsledcích (vědecko-výzkumné činnosti)
NVV	Náměstek ředitele pro vědu a výzkum
NLP	Náměstek ředitele pro léčebnou péči
NLM	Národní knihovna medicíny
ICMJE	Mezinárodní výbor editorů lékařských časopisů
EBM	Evidence-Based Medicine (Medicína založená na důkazech)
IF	Impakt faktor
RVVI	Rada pro výzkum, vývoj a inovace
ISBN	Mezinárodní standardní číslo knihy (International Standard Book Number)
ISSN	Mezinárodní standardní číslo seriálové publikace (International Standard Serial Number)
VaV	věda a výzkum
VaVaI	výzkum, vývoj a inovace
VO	výzkumná organizace

Autor

Za "autora" je obecně považován ten, kdo provedl zásadní intelektuální příspěvek do publikované studie a toto biomedicínské autorství nese následně významné akademické, sociální a finanční důsledky.

Spolupracovníci

Všichni spolupracovníci, kteří nesplňují kritéria pro autorství a mají vztah k publikaci; obvykle jsou uváděni v sekci poděkování.

Domácí tvůrce

Tvůrce, který výsledku dosáhl při řešení aktivit VaVaI v rámci pracovně-právního vztahu k předkladateli.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Předkladatel

Výzkumná organizace, v níž výsledek vznikl, jejíž pracovníci nebo studenti se na jeho vzniku podíleli a jsou uvedeni jako jeho tvůrci a s předložením výsledku danou výzkumnou organizací souhlasí.

Výzkumná organizace

Organizace splňující podmínky definice výzkumné organizace uvedené v §2 odst. 2 písm. b) zákona č.130/2002 Sb. o podpoře výzkumu, experimentálního vývoje a inovací z veřejných prostředků a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

Institucionální podpora

Finanční prostředky poskytované výzkumným organizacím ve výši odvíjející se od výsledků VaV činnosti vykázaných v minulém relevantním období, primárně učeny pro další rozvoj VaV činnosti dané organizace.

Editor

Osoba odpovědná za obsah odborného časopisu.

Peer Review

Proces nestranného, nezávislého a kritického posouzení rukopisu odborníky před uveřejněním.

Citovanost

Počet citací dané odborné publikace za určité období.

Citační index

Citační index (citační ohlas) určitého odborného článku je dán počtem prací v odborných vědeckých časopisech, které na daný článek odkazují. Citační index také slouží ke stanovení impakt faktoru vědeckých časopisů, který udává průměrný počet citací průměrného článku v daném médiu.

Impakt faktor

IF představuje *průměrný* počet citací *průměrné* publikace v daném vědeckém či odborném časopisu. V jiném smyslu bývá impakt faktor někdy užíván jako míra "významu" či "kvality" odborných vědeckých časopisů. Impakt faktor je každý rok znovu vyhodnocován americkým Institutem pro vědecké informace (ISI).

Odpovědnosti a pravomoci

Náměstek ředitele pro vědu a výzkum

Definuje koncepci odborné publikační činnosti ve FNO, je odpovědný za nestranné a spravedlivé vyhodnocení publikační činnosti realizované zaměstnanci FNO.

Vedoucí Lékařské knihovny FNO

Je odpovědný za řádnou průběžnou evidenci ~~přednáškové a~~ publikační činnosti autorů z FNO. Na vyžádání vyhotovuje přehledy publikační činnosti pro jednotlivé autory, včetně přehledů o citovanosti jednotlivých publikací. Spolupracuje s NVV na procesu vyhodnocení publikační činnosti FNO, čtvrtletně vyhotovuje průběžné přehledy o publikační činnosti autorů FNO.
Je odpovědný za přidělování ISBN publikacím, vydaným ve FNO, podle normy ČSN ISO 2108 (Informace a dokumentace – Mezinárodní standardní číslo knihy (ISBN)). Jeho povinností je ohlašovat přidělená ISBN Národní knihovně ČR dříve než je publikace dána do tisku. Dále je odpovědný za rozesílání povinných výtisků těchto vydaných publikací příslušným knihovnám podle zákona č. 37/1995 Sb. o neperiodických publikacích a nabídkovou povinnost podle vyhlášky MK ČR č. 156/2003 Sb.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Autor

Autor nese primární odpovědnost za informace uváděné ve vědecké publikaci, je dále odpovědný za správné uvedení všech spoluautorů a spolupracujících osob v sekci „Poděkování“ včetně přesného názvu pracoviště autorů, v souladu s RO-04 Organizační řád Fakultní nemocnice Ostrava.
Autor je odpovědný za dedikování výsledků publikačního charakteru (výsledek typu J: článek v časopise; B: odborná kniha; C: kapitola v odborné knize) formou tiskopisu „*Prohlášení o dedikaci publikace*“ (viz kapitola Související tiskopisy).
Pokud autor chystá vydání publikace, které náleží ISBN podle normy ČSN ISO 2108 (Informace a dokumentace – Mezinárodní standardní číslo knihy (ISBN)), jeho povinností je podat žádost o přidělení ISBN v elektronické podobě vedoucímu Lékařské knihovny a to dříve než předá publikaci do tisku – viz Katalog tiskopisů FNO „*Žádost o přidělení ISBN*“. Dále je odpovědný dodat 6 ks výtisků publikace do Lékařské knihovny, která zajistí rozesílání povinných výtisků těchto vydaných publikací příslušným knihovnám podle zákona č. 37/1995 Sb.

Organizátor odborné konference, semináře, workshopu

Pokud organizátor pořádané akce chystá vydání sborníku z této akce, je jeho povinností podat žádost o přidělení ISBN v elektronické podobě vedoucímu Lékařské knihovny a to dříve než předá publikaci do tisku – viz Katalog tiskopisů FNO „*Žádost o přidělení ISBN*“. Dále je odpovědný dodat 6 ks výtisků publikace do Lékařské knihovny, která zajistí rozesílání povinných výtisků těchto vydaných publikací příslušným knihovnám podle zákona č. 37/1995 Sb.

Popis

I. Zaměření požadavků na publikaci:

A. O jednotných požadavcích

Malá skupina redaktorů všeobecných lékařských časopisů se setkala neformálně ve Vancouveru, Britské Kolumbii, v roce 1978 při stanovení hlavních směrů pro stanovení formátu rukopisů k publikacím v časopisech. Tato skupina se stala známá jako Vancouver Group. Vancouverská skupina se rozšířila a přeměnila do Mezinárodního výboru editorů lékařských časopisů (ICMJE), který se schází jednou ročně. ICMJE postupně rozšiřuje své oblasti tak, aby zahrnovaly všechny etické zásady vztahující se k zveřejnění výsledků výzkumu v biomedicínských časopisech.

B. Potenciální uživatelé jednotných požadavků

ICMJE vytvořil jednotné požadavky primárně určené k pomoci autorům a redaktorům, ve vzájemných úkolech vytvářet a distribuovat přesné, jasné, snadno dostupné zprávy a výsledky biomedicínských studií. Kapitoly řeší etické zásady vztahující se k procesu hodnocení, zlepšování a publikování rukopisů v biomedicínských časopisech a vztahy mezi redaktory, autory, recenzenty a médii. Dokument je relevantní pro zájmy obou skupin autorů i editorů. Jednotné požadavky mohou poskytnout informace pro mnoho dalších zúčastněných stran, peer recenzentům, vydavatelům, médiím, pacientům a jejich rodinám, z hlediska vlastního editačního procesu a autorských práv.

C. Jak používat jednotné požadavky

Jednotné požadavky předkládají základní etické principy při psaní a podávání zpráv o výsledcích výzkumu a poskytují doporučení týkající se konkrétních prvků editace a psaní textu. Tato doporučení jsou z velké části založena na sdílené zkušenosti množství editorů a autorů, shromážděné v průběhu mnoha let, spíše než výsledkem metodického, plánovaného šetření, které se snaží být "evidence-based".

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

II. Etické souvislosti při předkládání výsledků výzkumu:

A. Autorství a spoluautorství

A.1. Jednotliví autoři

Autor musí převzít odpovědnost za alespoň jednu část práce, měl by být schopen určit, kdo je odpovědným za každou další jednotlivou část publikace, a měl by být v ideálním případě schopen určit podíl jednotlivých spoluautorů. Některé časopisy dnes vyžadují a publikují informace o příspěvcích každého člověka jmenovaného za spoluautora předložené publikace. Editoři důrazně doporučují vytvořit a zavést politiku odpovědnosti za spoluautorství, stejně jako strategii pro identifikaci osoby, která je odpovědná za integritu díla jako celku.

A.2. Spolupracovníci uvedeni v poděkování

Jedná se například o osoby, které poskytly čistě technickou pomoc při psaní nebo vedoucí oddělení, který poskytoval pouze obecnou podporu. Editoři by se měli ptát korespondujících autorů, zda tyto osoby pomáhali při designu studie, sběru dat, analýze dat, nebo přípravy rukopisu. Pokud taková pomoc byla poskytnuta, měli by autoři sdělit totožnost osoby, která pomoc poskytovala a ve zveřejněném článku uvést rovněž finanční a materiální podporu dané publikace.
Skupiny osob, kteří přispěli pracovně při publikaci, ale jejichž příspěvky nejsou důvodem k autorství, mohou být uvedeny jako "investigátoři" nebo "participující investigátoři" a jejich funkce nebo příspěvek by měl být popsán - například, "sloužil jako vědecký poradce", "kriticky zhodnotil studii" apod. Tyto osoby musí dát písemný souhlas k tomu, aby byly uvedeny v publikaci.

B. Redakce

Role editora

Editor časopisu je osoba odpovědná za jeho celý obsah. Vlastníci a editoři lékařských časopisů mají společné úsilí, zveřejnění spolehlivých, čtivých a kvalitních periodik s náležitým ohledem na vlastní cíle časopisu a cenu periodika. Vlastníci mají právo jmenovat a odvolávat editory. Editoři musí mít plnou moc pro stanovení redakčního obsahu časopisu. Redakce lékařských časopisů musí mít smlouvu, která jasně uvádí, jejich práva a povinnosti, obecné podmínky jmenování, a mechanismy pro řešení konfliktů. Časopis by měl mít vytvořen svůj nezávislý redakční poradní sbor a udržovat jednotnou koncepci redakční politiky.

C. Peer Review

Nestranné, nezávislé a kritické hodnocení je nedílnou součástí veškeré vědecké práce, včetně vědeckého procesu. Peer-review je kritické zhodnocení rukopisu předložené odborníkům časopisu, kteří nejsou součástí redakce. Peer-review lze proto považovat za důležitou součást vědeckého procesu. Ačkoli jeho skutečná hodnota byla široce diskutována, peer-review pomáhá rozhodnout, které rukopisy jsou vhodné pro publikaci v daném časopise a pomáhá rovněž autorům a redaktorům ke zlepšení kvality předkládaných publikací.

D. Střety zájmů

D.1. Potenciální střety zájmů týkající se závazků jednotlivých autorů

Autoři předkládající rukopis článku nebo dopis redakci, musí nést plnou zodpovědnost za zveřejňování všech finančních a osobních vztahů, které by mohly vest k podjatosti v jejich publikaci. Aby se zabránilo nejednoznačnosti, musí autoři explicitně sdělit, že neexistuje potenciální konflikt zájmu. Autoři by tak měli učinit ve formuláři o střetu zájmu či v průvodním dopise, který doprovází manuskript. Autoři by měli identifikovat osoby, které poskytly pomoc při psaní textu nebo jinou pomoc, resp. prozradit zdroj financování. Autoři musí zveřejnit případné konflikty účastníků studie a tyto by měly být rovněž deklarovány v rukopise.

D.2. Potenciální střety zájmů týkající se podpory projektu

Stále více individuálních studií dostává finanční prostředky z komerčních zdrojů, firemních zdrojů, soukromých nadací a vlády. Podmínky tohoto financování mají určitý potenciál ke střetu zájmů a možné riziko jinak zdiskreditovat výzkum. Vědci mají etickou povinnost poskytnout důvěryhodné výsledky výzkumu k publikaci. Výzkumní pracovníci by neměli uzavírat takové dohody a smlouvy, které by umožnili zasahovat a otevřít přístup ke všem zdrojovým datům a znemožnit tak nezávislou analýzu dat a nezávislé vypracování a zveřejnění rukopisu. Autoři by měli popsat roli sponzora studie, design studie, sběr, analýzu a interpretaci dat.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

D3. Potenciální střety zájmů týkající se závazků editorů, redakční rady nebo recenzentů

Editoři by se měli vyhnout výběru externích recenzentů se zřejmými střety zájmů, například těch, kteří pracují na stejném oddělení nebo ve stejné instituci, jako kterýkoli z autorů. Autoři mohou poskytnout editorům jména těch osob, mají-li pocit, že by neměli být požádáni, o to aby recenzovali rukopis, vzhledem k možnosti profesionálního konfliktu zájmu. Recenzenti musí editorům deklarovat, že nemají žádný konflikt a zájem, které by mohly být ve střetu s názory rukopisu, a měli by event. sami odstoupit od recenze konkrétních rukopisů v případě, že existuje potenciál pro zaujatost vůči rukopisu. Recenzenti nesmí využít znalosti obsahu rukopisu, před jeho publikováním pro své vlastní zájmy.

E. Soukromí a důvěrnost

E.1. Pacienti a účastníci studie

Pacienti mají právo na soukromí, které by nemělo být porušeno bez informovaného souhlasu. Identifikující informace, včetně jména, iniciál nebo nemocniční identifikující čísla, by neměly být zveřejněny, např. v popisech fotografií, pokud tyto informace nejsou nezbytné pro vědecké účely a pacient (nebo rodič nebo zákonný zástupce) nedal informovaný souhlas ke zveřejnění. Autoři by měli sdělit informace pacientům, že informace a obrazový materiál, mohou být k dispozici na internetu nebo v tisku po zveřejnění publikace. Pacient by měl dát písemný souhlas a tento souhlas by měl být archivován s jedním výtiskem publikace nebo časopisu. Nepodstatné identifikační údaje by měly být vynechány. Mělo by být provedeno maskování oblasti očí na fotografiích pacientů a dostatečně tak chráněna anonymita pacienta.

E.2. Autoři a recenzenti

Rukopisy musí být recenzovány s patřičným ohledem na důvěrnost autorů. Při předkládání svých rukopisů k recenzi, autoři svěřují editorům své výsledky vědecké práce a tvůrčího úsilí, na kterých může záviset jejich reputace a kariéra. Autorská práva mohou být poškozena zveřejněním důvěrných informací při recenzi rukopisů. Recenzenti mají také právo na důvěrnost, které musí být respektováno editory. Editoři nesmí zveřejnit informace o manuskriptu (včetně jeho obsahu, kritiky recenzentů nebo konečného výsledku) nikomu jinému než autorům a recenzentům.

Doporučená struktura vědecké biomedicínské publikace

- základní doporučená struktura vědecké publikace je dle členění do následujících kapitol: Úvod, Metody, Výsledky a Diskuse (Introduction, Methods, Results, and Discussion – „IMRAD“),
- stránky rukopisu musí být číslovány a to včetně titulní strany,
- doporučeno je použití dvojitého řádkování, které umožňuje vepisovat poznámky a komentáře recenzentů přímo k aktuálním řádkům.

Podrobnější rozpracování základní struktury:

1. Titulní strana
2. Prohlášení o střetu zájmů
3. Abstrakt
4. Úvod
5. Metody
6. Kritéria pro výběr účastníků studie a jejich popis
7. Technické informace
8. Statistické informace a jejich vyhodnocení
9. Výsledky
10. Diskuse
11. Reference
12. Tabulky
13. Ilustrace (Obrázky)
14. Legendy k obrázkům
15. Jednotky měření (délkové, objemové, teplotní, tlakové, apod.)
16. Zkratky a symboly

Bližší podrobnosti týkající se jednotlivých částí odborné publikace jsou uvedeny v souvisejícím textu „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication„ Je zejména nutné vzít v potaz požadovanou strukturu a rozsah Abstraktu publikace pro případ jeho zanesení do RIV. V případě pochybností či nejasností poskytují metodické vedení zaměstnanci Útvaru náměstka ředitele pro vědu a výzkum.

U publikací vznikajících na základě vlastních výzkumných projektů řešitelů z FNO může při podávání k publikaci v odborném časopise s IF vyvstat požadavek na uvedení registračního čísla předmětné studie na stránkách Národní lékařské knihovny USA – „www.clinicaltrials.gov“.
Registrace vlastních výzkumných projektů na uvedených stránkách výrazně zvyšuje pravděpodobnost

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

publikace v kvalitním odborném periodiku. Při procesu registrace poskytují poradenství a odborné vedení zaměstnanci Útvaru náměstka ředitele pro vědu a výzkum.

Evidence publikační činnosti

Publikující zaměstnanec je odpovědný za dodání kopie publikace včetně její elektronické podoby do Lékařské knihovny FNO. Pracovnice Lékařské knihovny provedou zaevidování publikací do automatizovaného knihovního systému, vystavení plných textů publikací v on-line katalogu knihovny (pouze z PC FNO) a archivaci papírových kopií publikací. Na vyžádání vyhotoví přehled publikační činnosti podle požadovaných kritérií.

Hodnocení výsledků publikační činnosti

(a) do hodnocení výsledků výzkumných organizací (dále jen „VO“) jsou zařazeny pouze VO, které mohou být příjemci institucionální podpory podle vládou schváleného návrhu výdajů státního rozpočtu České republiky na výzkum, experimentální vývoj a inovace na rok, ve kterém hodnocení probíhá s případným doplněním VO podle výsledků jednání Rady pro výzkum, vývoj a inovace (dále jen „RVVI“) s poskytovateli o návrhu rozpočtu na rok následující,
(b) hodnotí se výsledky uplatněné za posledních 5 let, ale hodnocení výsledků VO dle této Metodiky není retroaktivní - výsledky, které byly již v uplynulých letech hodnoceny, se znovu nehodnotí,
(c) do hodnocení VO budou zahrnuty všechny záznamy o uplatněných výsledcích VO obsažených v Rejstříku informací o výsledcích (dále jen „RIV“) za posledních 5 let bez ohledu na to, z jakého zdroje finančních podpor takové výsledky vznikly.

Výsledky výzkumu, experimentálního vývoje a inovací

Jako zdroj údajů o výsledcích bude využit RIV. Do hodnocení výsledků budou zahrnuty všechny záznamy o výsledcích, zařazené v RIV, bez ohledu na typ výzkumné aktivity nebo zdroj financování. Platné definice jednotlivých druhů výsledků, evidovaných v RIV, jsou zveřejněny na www.vyzkum.cz.

Výsledek bude zahrnut do hodnocení výsledků té VO, která je jeho předkladatelem. Předkladatelem je VO, v níž výsledek vznikl, jejíž pracovníci nebo studenti se na jeho vzniku podíleli a jsou uvedeni jako jeho tvůrci a s předložením výsledku danou VO souhlasí; má-li výsledek např. čtyři tvůrce ze tří různých výzkumných organizací, výsledek předkládají všechny tři VO.

Jako domácí tvůrce nemůže být uveden stejný tvůrce současně u dvou a více organizací případě jednoho a toho samého výsledku, s výjimkou činností, kdy se jedná o smluvní spolupráci dvou a více VO mezi sebou. Tzv. „domácím“ tvůrcem výsledku v RIV je tvůrce, který výsledku dosáhnul při řešení aktivit VaVaI v rámci pracovněprávního vztahu k předkladateli výsledku, který s uplatněním výsledků souhlasil.

Jednotliví předkladatelé výsledků předkládají údaje do RIV prostřednictvím příslušných poskytovatelů podpory, kteří za správnost předaných údajů odpovídají.

Výsledky s bodovým hodnocením

Jedná se o takové výsledky, které jsou definovány v příloze č. 1 aktuálního vydání Metodiky hodnocení výsledků výzkumu a vývoje (daný dokument je průběžně aktualizován a jeho platná verze je vždy umístěna na stránkách www.vyzkum.cz) a kterým je přiděleno bodové hodnocení podle této přílohy (tj. počet bodů je vyšší než nula). Bližší specifikace jednotlivých druhů výsledků je uvedena v tabulce níže.

Bodové hodnocení jednotlivých druhů výsledků

	SKUPINA OBORŮ	**Procentní limity pro jednotlivé druhy publikačních výsledků**						**Pilíř III** [bodů]	**Celkový limit** [bodů]
		Jimp	**Jsc**	**Jneimp**	**Jrec**	**BC**	**D**		
1	Společenské, humanitní a umělecké vědy - SHVa	30%			13%	55%	2%	A1	43920
2	Společenské vědy - SHVb	30%			15%	53%	2%	A2	32460
3	Společenské vědy - SHVc	55%			0%	40%	5%	A3	17220
4	Tech. a informatické vědy	65%		0%		9%	26%	A4	101700
5	Zemědělské vědy	93%		0%		5%	2%	A5	29760

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

6	Vědy o zemi	95%	0%	5%	0%	A6	30360
7	Matematické vědy	92%	0%	3%	5%	A7	22860
8	Fyzikální vědy	100%	0%			A8	90480
9	Chemické vědy	100%	0%			A9	94800
10	Biologické vědy	100%	0%			A10	72000
11	**Lékařské vědy**	**100%**	0%			A11	64440
CELKEM						**105000**	**600000**

Otevřený přístup (Open Access) k publikovaným výsledkům výzkumu financovaného z veřejných zdrojů

V případě financování projektu z veřejných zdrojů (např. projektů grantových agentur, Institucionální podpory), musí řešitel zajistit otevřený přístup k publikovaným výsledkům výzkumu, do veřejně přístupných recenzovaných vědeckých článků souvisejících s projektovými výsledky v souladu se Sdělením evropské komise – Rámec pro státní podporu výzkumu, vývoje a inovací.

Zajištění otevřeného přístupu je možné zajistit dvěma způsoby:

1) „zelená cesta“ – předmětná publikace musí být otevřeně přístupná v repozitáři po uplynutí šesti měsíců od publikování (dvanácti měsíců v případě publikací vytvořených v projektech v oblasti společenských a humanitních věd),
2) „zlatá cesta“ – publikování v časopisech, které poskytují okamžitý otevřený přístup k článkům (otevřené časopisy nebo hybridní časopisy); tento způsob zahrnuje zpravidla jednorázovou platbu autora článku, která se obvykle pohybuje mezi 1 500 až 2 500 euro Tyto náklady jsou nazývány Article Processing Charges (APCs) a jsou uznatelnými náklady v rozpočtech grantových projektů (např. Horizont 2020 nebo projektech grantové agentury MZČR), pokud byly vynaloženy po dobu trvání projektu, jehož výstupem je předmětná publikace.

Náklady určené na zveřejnění výsledků výzkumu financovaného z veřejných zdrojů musí být zahrnuty do rozpočtu grantových projektů včetně projektů financovaných z Institucionální podpory pro Fakultní nemocnici Ostrava.

Postup

Vyhodnocení vědeckých publikací

Vedoucí Lékařské knihovny FNO

Jedenkrát za tři měsíce předkládá NVV v elektronické podobě aktualizovaný přehled vykázaných výstupů publikační činnosti, v členění dle požadavků RIV. NVV pracuje s uvedenými informacemi s vědomím, že se jedná o výsledky průběžného vyhodnocení, z nichž některé nebudou v konečném důsledku uplatněny v dávkovém souboru pro RIV. V souladu s aktuálně platnou „Metodikou hodnocení výsledků výzkumných organizací a hodnocení výsledků ukončených programů“ vykazuje vždy v požadovaném termínu prostřednictvím zřizovatele výsledky VaV jichž bylo dosaženo ve FNO; dané výsledky se následně stávají zdrojem institucionální podpory.

NVV

Jedenkrát za rok provádí vyhodnocení publikační činnosti pracovníků FNO; definuje motivační systém pro podporu publikační činnosti ~~(klinická pracoviště, jednotlivci [± 35 let, nezdravotničtí zaměstnanci], paušálně / za jednotlivé publikace)~~. Jednou ročně se provádí vyplacení odměny za publikační činnost ze získané institucionální podpory na dlouhodobý koncepční rozvoj výzkumné organizace. Výše částky, určená na odměny, je stanovena na základě výše poskytnuté podpory pro Fakultní nemocnici Ostrava. Jednotlivé rozdělení odměn se provádí na základě vyhodnocení publikační činnosti pracovníků FNO dle vykázaných RIV bodů. RIV body za publikace z klinických studií rozdělují přednostové/primáři příslušných klinik/oddělení/ústavů. RIV body za autorské publikace jsou rozděleny mezi jednotlivé publikující – body za publikaci se dělí počtem autorů FNO.

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.

Související dokumenty

Evidenční značka	Název dokumentu
SOP-ÚNVV-01	Realizace projektů výzkumu - grantů
RO-04	Organizační řád FNO
www.vyzkum.cz	Metodika hodnocení výsledků výzkumných organizací a hodnocení výsledků ukončených programů
Zákon č. 130/2002 Sb.	Zákon o podpoře výzkumu, experimentálního vývoje a inovací z veřejných prostředků a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů
www.icmje.org	Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)
ČSN ISO 2108	Norma ČSN ISO 2108 (Informace a dokumentace – Mezinárodní standardní číslo knihy (ISBN)
Zákon č. 37/1995 Sb.	Zákon o neperiodických publikacích, ve znění pozdějších předpisů (odkaz: http://www.nkp.cz/sluzby/sluzby-pro/povinne-vytisky/zakonpv-neper)
Vyhláška MK ČR č. 156/2003 Sb.	Vyhláška, kterou se mění vyhláška č. 252/1995 Sb., kterou se provádí některá ustanovení zákona č. 37/1995 Sb. o neperiodických publikacích (odkaz: http://www.nkp.cz/soubory/weba/mvcr-sb-2003-156.pdf)
Vyhláška MK ČR č. 252/1995 Sb.	Vyhláška, kterou se provádí některá ustanovení zákona č. 37/1995 Sb., o neperiodických publikacích, ve znění pozdějších předpisů
Úřední věstník Evropské unie C198	Sdělení evropské komise - Rámec pro státní podporu výzkumu, vývoje a inovací.

Související tiskopisy

Název tiskopisu	Složka Katalogu tiskopisů FNO
Prohlášení o dedikaci publikace	tiskopisy útvaru NVV
Žádost o přidělení ISBN pro publikace vydávané FNO	tiskopisy útvaru NVV

Dokument je duševním vlastnictvím FN Ostrava a je určen výhradně pro potřebu zaměstnanců FN Ostrava.