

NEINTERVENČNÍ STUDIE VÝZKUMNÉ STUDIE A ÚLOHA ETICKÉ KOMISE,

MUDR. ALICE NĚMCOVÁ
SÚKL

Co je klinické hodnocení humánních LP ?

systematické testování prováděné na lidských subjektech (pacienti, zdraví dobrovolníci) za účelem

- zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo farmakodynamické účinky
- stanovit nežádoucí účinky
- studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování jednoho nebo více léčivých přípravků

s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost LP

Co je intervence ?

Intervence

- jakýkoli způsob zásahu **do užití LP** (předem striktně Protokolem daný způsob podávání, dávky, úprava dávek); **do vyšetřovacích postupů** (vyšetření mimo běžnou praxi pro účely KH) či **ošetřovacích postupů** (vizity nad rámec běžné praxe – předem dáno Protokolem“)

Prvky intervence:

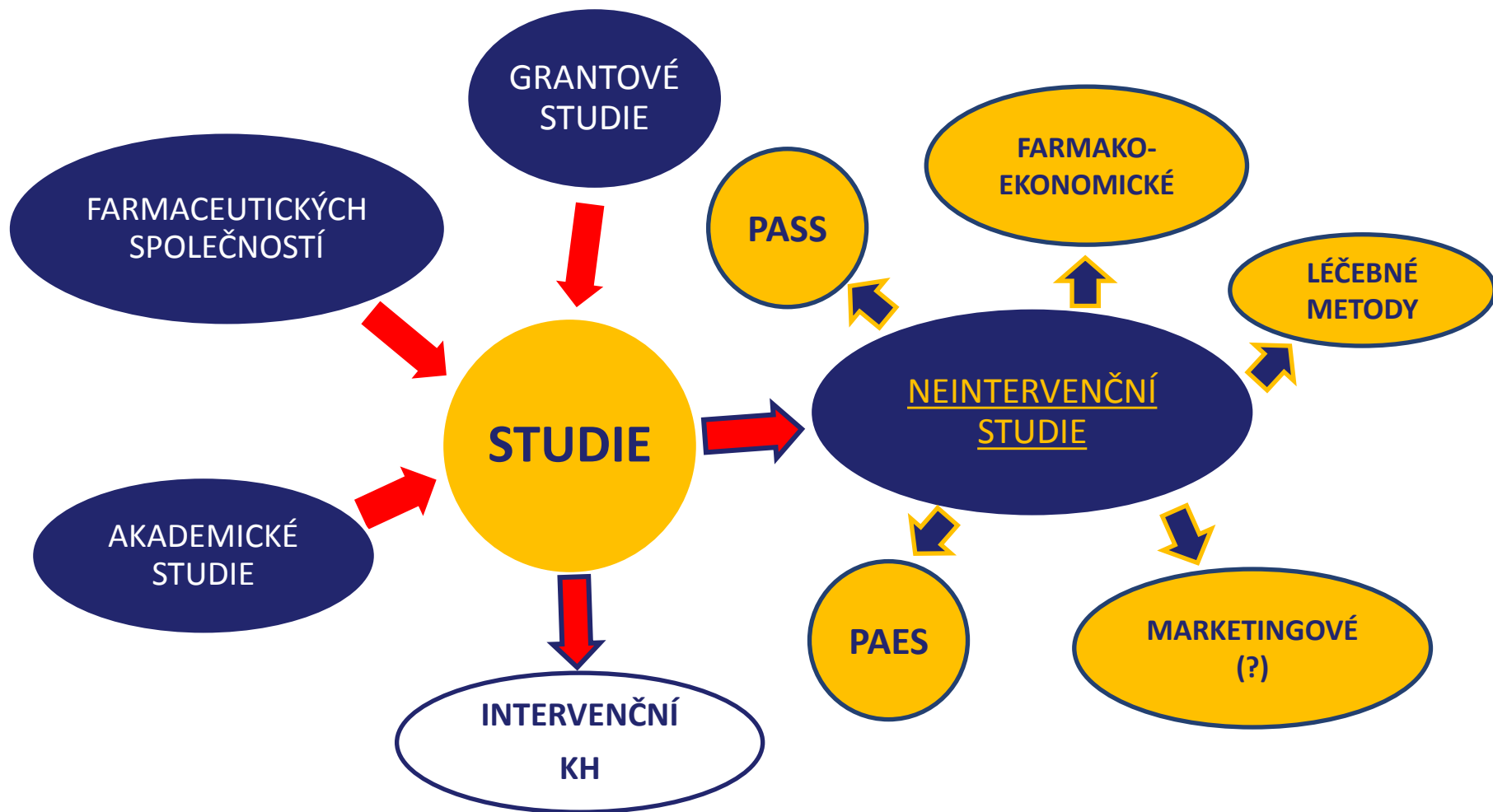
Randomizace do léčebných ramen

Zaslepení léčby

Použití placeba

Změna dávky, jiná cesta podání, jiná dg., jiná věková populace

Není intervence – vyplnění dotazníku pacientem



Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů

 § 3a, odst. (1) + § 93j - Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti

 § 3a, odst. (2) + § 59a - Neintervenční poregistrační studie

 § 31a - Neintervenční poregistrační studie účinnosti

Poregistrační studie bezpečnosti

- jakákoli studie, týkající se registrovaného LP prováděná za účelem zjištění, popsání nebo kvantifikace bezpečnostního rizika, potvrzení bezpečnostního profilu tohoto LP nebo zjištění míry účinnosti opatření prováděných v rámci řízení rizik. (§ 3a, odst. 1 zákona o léčivech)

Neintervenční poregistrační studie

- jakákoli studie, při níž je registrovaný LP používán běžným způsobem v souladu s podmínkami jeho registrace + použití LP není určeno zařazením pacienta do studie, nýbrž rozhodnutím ošetřujícího lékaře + žádné dodatečné diagnostické nebo monitorovací postupy + použití epidemiologických metod pro analýzu údajů (§ 3a, odst. 2 zákona o léčivech)

Poregistrační neintervenční studie § 59a

- ☉ Řešitel **neintervenční poregistrační studie (NPS)** je povinen neprodleně oznámit SÚKL:
 - **Zahájení a ukončení NPS**
 - Předložit **závěrečnou zprávu** – do 180 dnů od ukončení NPS
- ☉ **Řešitel** = osoba, která odpovídá za navržení, zahájení, provádění a vyhodnocení NPS
 - **MAH *nebo* CRO *nebo* lékař *nebo* poskytovatel zdrav.služeb *nebo* odborná společnost *nebo* lékařská fakulta *nebo* farmaceutická fakulta**

**PASS = POST-AUTHORISATION SAFETY
STUDY**

**NPSB = NEINTERVENČNÍ POREGISTRAČNÍ
STUDIE BEZPEČNOSTI**

PASS – Post-Authorisation Safety Study (NPSB)

 Jakákoli **studie** týkající se **registrovaného humánního LP** prováděná za **účelem zjištění, popsání nebo kvantifikace bezpečnostního rizika, potvrzení bezpečnostního profilu** tohoto LP nebo **zjištění míry účinnosti opatření prováděných v rámci řízení rizik.**

PASS

- je jedním z nástrojů aktivní farmakovigilance pro získání aktivních dat
- má přínos pro hodnocení bezpečnostního profilu LP v podmínkách běžné praxe

PASS – Post-Authorisation Safety Study (NPSB)

PASS – typy:

1. Prováděna MAH na základě vlastního rozhodnutí
2. Rozhodnutí lékové agentury (SÚKL, EMA, jiná léková agentura v EU) - uloženo jako povinnost v průběhu procesu registrace
3. Rozhodnutí lékové agentury (SÚKL, EMA, jiná léková agentura v EU) - uloženo po registraci – v případě pochybností týkajících se bezpečnostních rizik registrovaného LP

Právní předpisy

- Zákon č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „ZoL“)
- Vyhláška č. 228 /2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška“)
- Směrnice 2001/83/ES (ve znění Směrnice 2010/84/EU)
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VIII – Post-authorisation safety studies
- Prováděcí nařízení Evropské Komise č. 520/2012
- **Pokyn PHV-3**, verze 4 - aktualizace s platností od 11.1.2016

PASS – musí splňovat všechny následující podmínky:

1. Studie je **prováděna za účelem zjištění, popsání nebo kvantifikace bezpečnostního rizika, potvrzení bezpečnostního profilu tohoto LP nebo zjištění míry účinnosti opatření prováděných v rámci řízení rizik.**
2. Studie **nesmí propagovat používání konkrétního LP.**
3. Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) **nesmí zdravotnickým pracovníkům poskytovat za účast na studiích finanční náhrady přesahující náhrady jejich času a vzniklých výdajů.**
4. Ve studii **se používají pouze registrované LP** v souladu s podmínkami jejich registrace.
5. Podmínky **používání LP** ve studii jsou zcela **v souladu** s příslušnými současně **platnými SmPC**. Případné změny SmPC či jiná regulační opatření týkající se bezpečného používání přípravků se musí ihned zohlednit i v prováděných studiích.

PASS – musí splňovat všechny následující podmínky:

6. **Všechny LP** užívané ve studii již musí být **vedeny na trh v ČR** a být **dostupné v obvyklé distribuční síti**.
7. LP jsou **předepisovány a vydávány běžným způsobem**, tj. předepsány lékařem a vydány na základě lékařského předpisu lékárníkem. V žádném případě **nelze využít reklamní vzorky**.
8. **LP nesmí být poskytovány zdarma či se slevou** oproti jejich běžné dostupnosti na trhu. To se týká i výše doplatků pacientů v lékárně.
9. **Výběr pacientů nesmí být nijak předem ovlivněn** a musí být **ponechán výhradně na rozhodnutí ošetřujícího lékaře v rámci běžné praxe**. Lékař musí v průběhu studie respektovat výzkumný plán a schválené SmPC.
10. U pacientů se **nepoužijí žádné dodatečné diagnostické či monitorovací postupy a pro analýzu shromážděných údajů se použijí epidemiologické metody**. Všechny diagnostické a terapeutické výkony, které jsou prováděny na pacientech zařazených lékařem do studie, musí být hrazeny pouze běžným způsobem, tj. bez podpory organizátora studie. Výjimkou jsou situace, kdy diagnostické výkony doporučené v SmPC nejsou v běžné praxi dostatečně prováděny a tyto výkony mají význam pro sledování bezpečnosti léčby.

PASS – Post-Authorisation Safety Study (NPSB)

- 👁 **Protokol** (výzkumný plán) – doporučený obsah je uveden v „Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorisation safety studies“
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133174.pdf).
- 👁 **Souhrn o protokolu** (dle Annex III Prováděcího nařízení Evropské Komise č. 520/2012)
- 👁 **Závěrečná zpráva** (dle Annex III Prováděcího nařízení Evropské Komise č. 520/2012)

PASS – Post-Authorisation Safety Study (NPSB)

- 👁 Hlášení na SÚKL – elektronicky (pokyn UST-35)
- 👁 Studie ve více ČS – předložit **Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC)** – uděluje souhlas
- 👁 **Všechny NSPB musí být uvedeny v Plánu pro řízení rizik léčivého přípravku (RMP)**, podle GVP Module V-RMP Part III Pharmacovigilance plan
- 👁 **Výsledky všech NSPB (i negativní výsledky) musí být uvedeny v PSUR** (Periodicky aktualizované zprávě o bezpečnosti přípravku) v příslušné části (III-8 “Findings from non-interventional studies”), navíc je přílohou k PSUR i seznam neintervenčních studií v příslušném období
- 👁 **Etická komise** – nikde není samostatně zmíněna, ale požadavek vychází z GCP ICH E6 a Helsinské deklarace

**PAES = POST-AUTHORISATION
EFFICACY STUDY
NEINTERVENČNÍ POREGISTRAČNÍ
STUDIE ÚČINNOSTI**

PAES – Post-Authorisation Efficacy Study

- ☞ § 31a, v rozhodnutí o registraci může Ústav uložit, aby žadatel o registraci ve stanovené lhůtě písm. e) **provedl poregistrační studie účinnosti**, pokud pochybnosti týkající se některých aspektů účinnosti LP nelze odstranit před jeho uvedením na trh,
- ☞ Připravuje se guideline pro PAES
- ☞ **Intervenční vs. neintervenční**

PAES – Post-Authorisation Efficacy Study

🕒 § 17, vyhlášky 228/2008 Sb., o registraci LP

🕒 MAH - informuje SÚKL - elektronickou formou o záměru provést NPS a poskytne následující údaje:

- a) **Identifikaci MAH** -jméno, příjmení a místo podnikání, jde-li o fyzickou osobu, *nebo* obchodní firmu a sídlo, jde-li o právnickou osobu,
- b) **Identifikaci přípravku**, který má být předmětem studie, kódem, který je přidělený přípravku Ústavem (§ 32 odst. 5 zákona),
- c) **Název studie**,
- d) **Identifikační číslo studie**, pod kterým jsou vedeny dokumenty MAH vztahující se ke studii,
- e) **Protokol studie**, který obsahuje minimálně informace o účelu, uspořádání, zaslepení, rozsahu, sledované populaci a cíle studie a způsobu zpracování údajů, a
- f) **datum zahájení studie, předpokládané datum ukončení sběru dat, dokončení analýz a předání závěrečné zprávy.**

PAES – Post-Authorisation Efficacy Study

👁 § 17, vyhlášky 228/2008 Sb., o registraci LP

👁 **MAH** - informuje SÚKL - elektronickou formou **o ukončení** NPS a poskytne následující údaje:

- a) **Identifikační číslo studie**, které se oznámení týká,
- b) **Identifikaci místa poskytování zdravotní péče** -jméno, příjmení a adresu včetně telefonního čísla lékaře, který byl odpovědný za lékařská rozhodnutí v místě provádění studie,
- c) **Způsob a výši úhrady nákladů zkoušejícího** (§ 52 odst. 2 zákona) spojených s prováděním studie,
- d) **Závěrečnou zprávu**

PAES – Post-Authorisation Efficacy Study

- ☞ **Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 357/2014**, kterým se doplňuje směrnice 2001/83/ES a nařízení č. 726/2004, pokud jde o situace, kdy mohou být vyžadovány **poregistrační studie účinnosti**
- ☞ **Registrace LP – pouze na datech dokládajících jakost, bezpečnost a účinnost LP → na trh uvádění LP vysoce kvalitních**
- ☞ **Na základě provedených předregistračních klinických hodnocení účinnosti**

PAES – Post-Authorisation Efficacy Study

Ve zvláštních situacích

- V době registrace nejsou dostatečné informace o účinnosti nebo jsou **pochybnosti o účinnosti**, které nelze před registrací odstranit či rozptýlit
- Po registraci - nové informace, které mohou vyžadovat podstatnou revizi předchozího hodnocení účinnosti či další nové údaje o účinnosti, registrace zůstává zachována
- **Vnitrostátní orgány** nebo **EMA** nebo **Komise** – mohou uložit MAH povinnost provést poregistrační studii účinnosti

PAES – Post-Authorisation Efficacy Study

Provedení PAES

- Nemělo by být záminkou k udělení registrace
- Pouze řešením jasných a vědecky podložených obav

V zájmu transparentnosti – seznam zvláštních situací (EU Komisí), které mohou vést k nařízení provést PAES

- Nové parametry – např. biomarkery
- Dopad nových intervencí na výsledky léčby
- Kombinovaná léčba, která by měla být užívána běžně v lékařské praxi
- Chronické dlouhodobé užívání LP – pochybnosti o ztrátě či změně účinnosti
- Prospěch léčby může být výrazně ovlivněn reálnými podmínkami použití LP (jiné než u randomizovaných předregistračních studií)
- Nové poznatky v medicíně, nové úrovně léčby, diagnostiky....

PAES – Post-Authorisation Efficacy Study

Provedení PAES

- Navrženy tak, aby byly získány validní údaje/data

Povinnost MAH – provést PAES vždy:

- a) Podmínečná registrace dle čl. 14 odst. 7 nařízení č. 726/2004
- b) Registrace udělena za výjimečných okolností čl. 14 odst. 8 nařízení č. 726/2004 nebo čl. 22 směrnice 2001/83/ES
- c) Registrace **LPMT** čl. 14 nařízení č. 1394/2007
- d) Registrace **LP pro pediatrické použití** čl. 34 odst. 2 nařízení č. 1901/2006
- e) Postup zahájený v souladu s čl. 31 nebo 107i směrnice 2001/83/ES

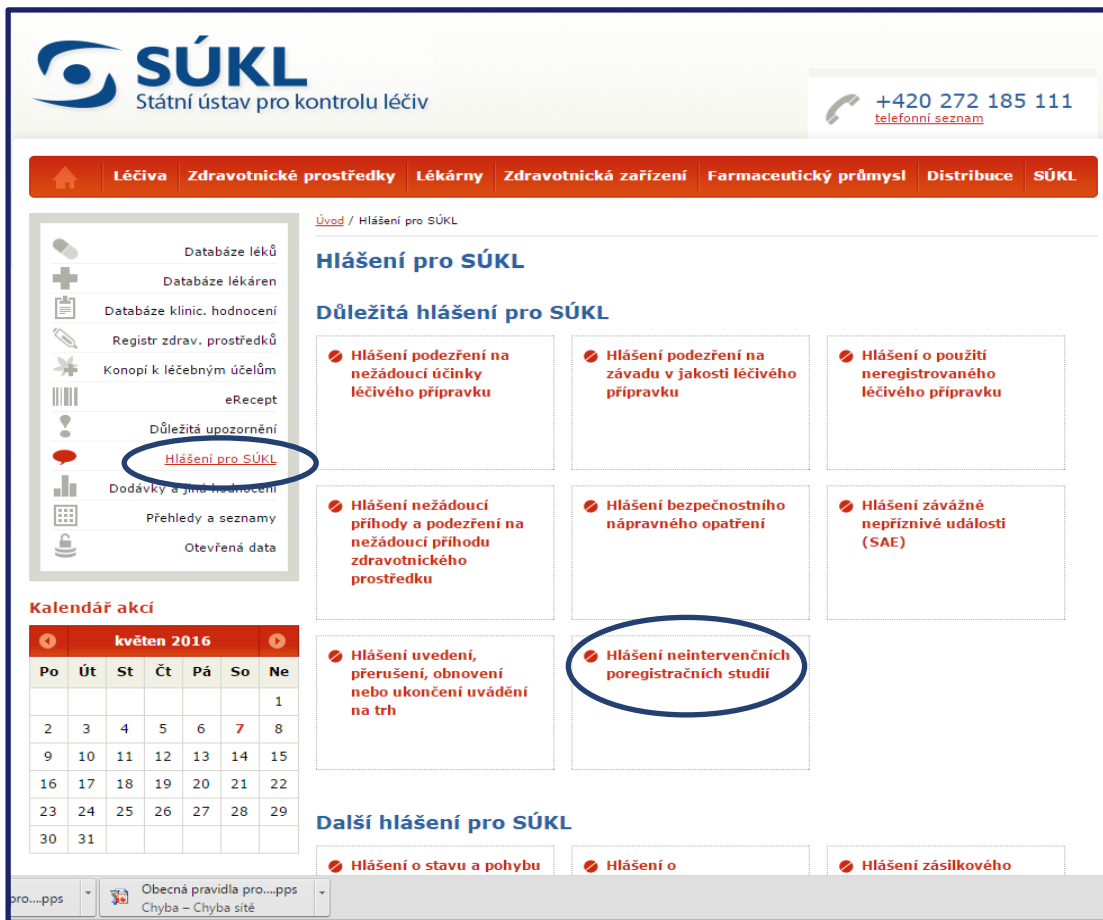
PAES – Post-Authorisation Efficacy Study

Požadavky na PAES

- **Protokol** – měl by být po konzultacích s regul. autoritou; nastaven tak, aby odpovídal požadavkům stanoveným v registraci či požadovaných po registraci
- **SÚKL** oznamován záměr provést PAES; SÚKL neschvaluje, ale může mít výhrady
- **Etická komise** – nikde není samostatně zmíněna, ale požadavek vychází z GCP ICH E6 a Helsinské deklarace

NEINTERVENČNÍ STUDIE - hlášení SÚKL

Pokyn UST - 35



SÚKL
Státní ústav pro kontrolu léčiv

+420 272 185 111
[telefonní seznam](#)

Léčiva Zdravotnické prostředky Lékárny Zdravotnická zařízení Farmaceutický průmysl Distribuce SÚKL

Hlášení pro SÚKL

Důležitá hlášení pro SÚKL

- Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku
- Hlášení podezření na závadu v jakosti léčivého přípravku
- Hlášení o použití neregistrovaného léčivého přípravku
- Hlášení nežádoucí příhody a podezření na nežádoucí příhodu zdravotnického prostředku
- Hlášení bezpečnostního nápravného opatření
- Hlášení závažné nepříznivé události (SAE)
- Hlášení uvedení, přerušení, obnovení nebo ukončení uvádění na trh
- Hlášení neinterventionálních peregistračních studií

Další hlášení pro SÚKL

- Hlášení o stavu a pohybu
- Hlášení o
- Hlášení zásilkového

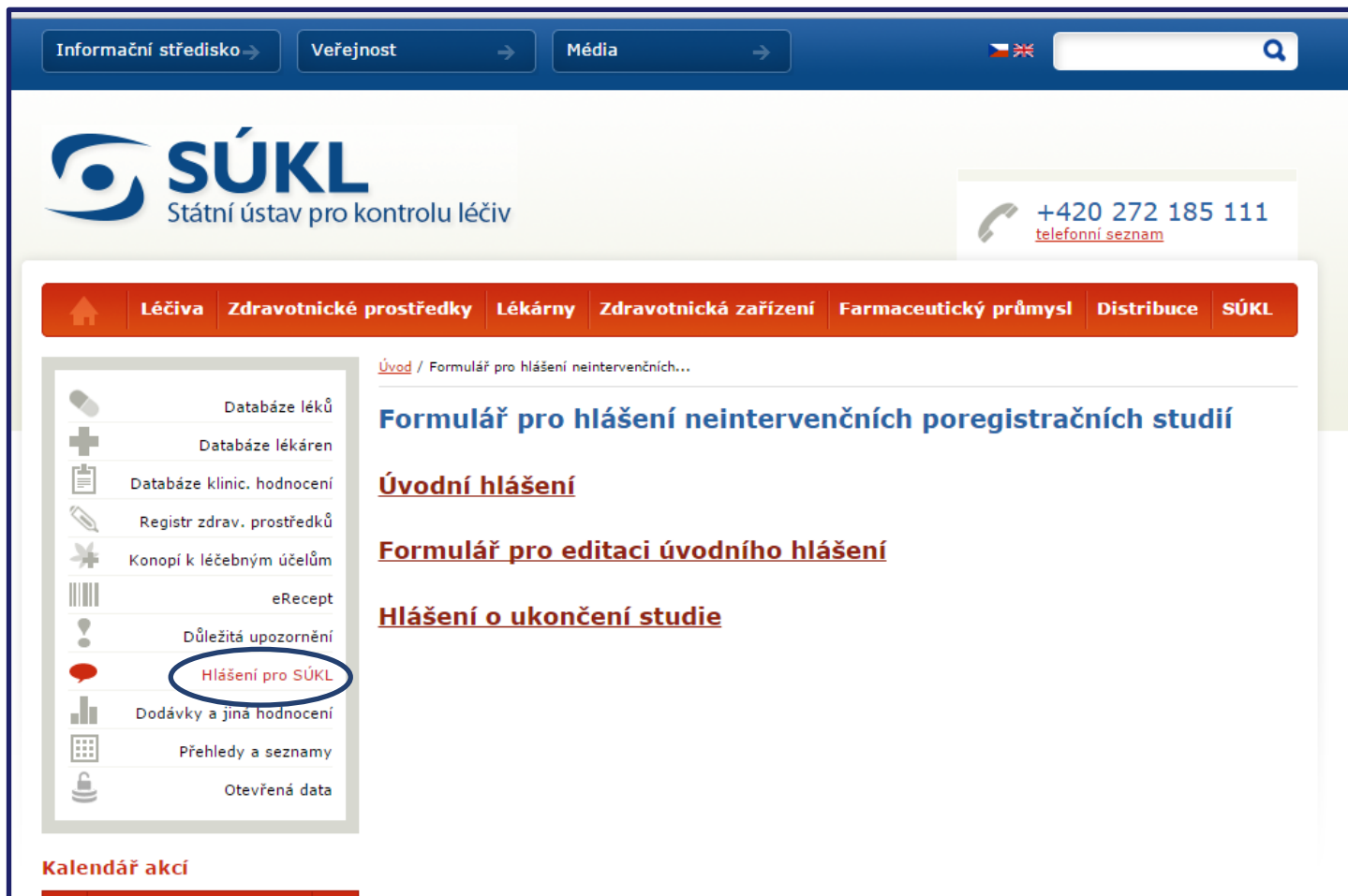
Kalendář akcí

květen 2016

Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

pro...pps Obecná pravidla pro...pps
Chyba – Chyba sítě

NEINTERVENČNÍ STUDIE - hlášení SÚKL



The screenshot shows the SÚKL website interface. At the top, there is a navigation bar with links: Informační středisko, Veřejnost, Média, and a search bar. Below this is the SÚKL logo and the text 'Státní ústav pro kontrolu léčiv'. To the right, there is a phone number +420 272 185 111 and a link to 'telefonní seznam'. A red navigation bar contains links: Léčiva, Zdravotnické prostředky, Lékárny, Zdravotnická zařízení, Farmaceutický průmysl, Distribuce, and SÚKL. On the left, a sidebar menu lists various services: Databáze léků, Databáze lékáren, Databáze klinic. hodnocení, Registr zdrav. prostředků, Konopí k léčebným účelům, eRecept, Důležitá upozornění, **Hlášení pro SÚKL** (highlighted with a red circle), Dodávky a jiná hodnocení, Přehledy a seznamy, and Otevřená data. The main content area shows the breadcrumb 'Úvod / Formulář pro hlášení neintervenčních...' and the title 'Formulář pro hlášení neintervenčních poregistračních studií'. Below the title are three links: 'Úvodní hlášení', 'Formulář pro editaci úvodního hlášení', and 'Hlášení o ukončení studie'. At the bottom left, there is a link to 'Kalendář akcí'.

NEINTERVENČNÍ STUDIE - hlášení SÚKL

Léčiva |
 Zdravotnické prostředky |
 Lékárny |
 Zdravotnická zařízení |
 Farmaceutický průmysl |
 Distribuce |
 SÚKL

Databáze léků
 Databáze lékáren
 Databáze klinic, hodnocení
 Registr zdrav. prostředků
 Konopí k léčebným účelům
 eRecept
 Důležitá upozornění
 Hlášení pro SÚKL
 Dodávky a jiná hodnocení
 Přehledy a seznamy
 Otevřená data

[Úvod](#) / [Formulář pro hlášení neintervenčních...](#) / Úvodní hlášení

Formulář pro hlášení neintervenčních poregistračních studií

Položky označené * jsou povinné a je třeba je vyplnit.

Informace o léčivém přípravku

Kód SÚKL: Připojit údaje o přípravku

Pro zahrnutí více léčivých přípravků do studie použijte opakovaně

Studie

Informace o studii

Typ studie: *

- ☐ Marketingová poregistrační studie
- ☐ Neintervenční studie bezpečnosti (PASS)
- ☐ Studie účinnosti (PAES)
- ☐ Jiný typ studie

Název studie: *

Identifikační číslo studie, pod kterým jsou vedeny dokumenty držitele vztahující se ke studii: *

Cíl studie: *

Maximálně 500 znaků včetně mezer a oddělovačů

Termíny

Data zahájení sběru dat: *

Předpokládané datum ukončení sběru dat: *

Předpokládané datum dokončení analýz: *

Předpokládané datum předání závěrečné zprávy: *

Datum schválení protokolu (pro vyžádané studie):

Dokumentace ke studii

NEINTERVENČNÍ STUDIE - hlášení SÚKL

Předpokládané datum ukončení analýz:

Předpokládané datum předání závěrečné zprávy:

Datum schválení protokolu (pro vyžádané studie):

Dokumentace ke studii

Protokol: Vybrat soubor Soubor nevybrán Připojit

Další dokumentace: Vybrat soubor Soubor nevybrán Připojit

Příloha: Vybrat soubor Soubor nevybrán Připojit

Poznámka

Osoba odpovědná za údaje v tomto formuláři

Název společnosti: *

Jméno: *

Příjmení: *

Telefon: *

Email: *

Upozornění

Po kliknutí na "Elektronicky podepsat a odeslat" a po elektronickém podepsání formuláře se Vámi vyplněné údaje zanesou do databáze a vytvoří se nová stránka - "Potvrzení o přijetí údajů k neintervenci peregistrační studii". Na této stránce jsou uvedeny potřebné údaje týkající se Vašeho hlášení a dále je zde vygenerováno identifikační číslo, které později použijete pro Hlášení ukončení studie.

Elektronicky podepsat a odeslat

Neintervenční studie účinnosti a bezpečnosti **jiné**

👁 **Řešitelem = zadavatelem – odborná společnost, lékař, grantové studie.....**

👁 **Musí splňovat podmínky pro neintervenční studie:**

- Žádná intervence
- LP registrované a plně v souladu s SmPC nebo doporučenými postupy
- LP jako v běžné praxi (nesmí být poskytovány zdarma)
- Ohlásit SÚKL – (protokol, informovaný souhlas...)

Neintervenční studie účinnosti a bezpečnosti **jiné**

- 👁 **Etická komise** – nikde není samostatně zmíněna, ale požadavek vychází z GCP ICH E6 a Helsinské deklarace
- 👁 **LP – bez doznačování!**
- 👁 **Pojištění** – není vyžadováno, léčba je jako v běžné praxi
- 👁 **Informace pro pacienta/informovaný souhlas - ANO**

Nezavedené metody

 **MZ – Sekce zdravotní péče – Odbor zdravotních služeb**

 **Ověření nezavedené metody - **nevyžaduje se:****

- metoda zavedená do klinické praxe v jiném ČS EU, EHS či ve Švýcarsku
- modifikace již zavedené metody, která nemá nepříznivé účinky na zdravotní stav pacienta

Nezavedené metody

Podmínky pro ověření nezavedené metody:

- Písemný souhlas pacienta nebo zákonného zástupce
- Předpokládaný příznivý výsledek pro pacienta
- Nelze ověřit jiným způsobem
- Nehrozí pro pacienta nepřiměřené nebezpečné ohrožení zdraví

Nelze provádět :

- Na osobách ve výkonu trestu
- Trestu odnětí svobody
- Osoby v zabezpečovací detenci

Klinické zkoušky zdravotnických prostředků

- ☞ Zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů.
- ☞ **Klinická zkouška ZP** – z trhu EU, má CE značku a je v KZ používán v souladu s návodem výrobce ➡ není třeba hlásit SÚKL
- ☞ Návod k použití musí být v č.j.
- ☞ Schválení protokolu etickou komisí (Helsinská deklarace)



Ostatní intervenční – studie:

- 🌀 Srovnávající nezavedené léčebné metody
- 🌀 Srovnávající operační výkony
- 🌀 S doplňky stravy
- 🌀 S potravinami
- 🌀 Pro registry nemocí – genetická vyšetření
- 🌀 Diagnostické aj.

Helsinská deklarace (1964 – 2013 posl. aktualizace)

☉ Lékařský výzkum podléhá etickým normám, jež prosazují a zajišťují respekt vůči lidským bytostem a chrání jejich zdraví a práva.

☉ Etická komise ve výzkumu

- Schvaluje a připomínkuje protokol a provádí dohled
- EK – musí fungovat transparentně; být **nezávislá na výzkumnících, sponzorech a jakémkoli jiném nepatřičném vlivu** a musí být řádně kvalifikovaná
- EK – musí brát v úvahu **zákony a vyhlášky země, kde má výzkum probíhat, jakož i příslušné mezinárodní normy a standardy.**
- EK musí mít právo monitorovat probíhající studie. Výzkumník = lékař – předkládá EK informace o monitoringu, zejména vážných nežádoucích účincích; a předkládá EK závěrečnou zprávu.
- Změny protokolu – po odsouhlasení EK

Helsinská deklarace (1964 – 2013 posl. aktualizace)

- ☉ **Povinností lékařů, kteří se účastní lékařského výzkumu, je chránit život, zdraví a důstojnost, integritu, právo na sebeurčení, soukromí a osobní data zkoumaných subjektů.**
- ☉ **Odpovědnost za tuto ochranu nesou vždy lékaři jiní zdravotničtí profesionálové, nikdy ne subjekt, který dal souhlas**
- ☉ **Lékaři - dodržovat etické, právní a regulační normy a standardy výzkumu na lidských subjektech, které platí v jejich zemi i mezinárodně. Nelze snížit ochranu subjektu stanovenou touto Deklarací.**

Helsinská deklarace (1964 – 2013 posl. aktualizace)

👁 Lékařský výzkum – musí být jasně popsán a zdůvodněn v protokolu o výzkumu

👁 Protokol –

- Etické prohlášení
- Uvést, jak jsou dodržovány zásady deklarace
- Informace o financování, sponzorech, institucionální příslušnosti, potenciálních konfliktech zájmů, podnětů pro účastníky a informace o způsobu zacházení a/nebo kompenzací při újmě v důsledku účasti ve výzkumné studii
- Opatření po skončení studie

Helsinská deklarace

- 👁 Lékařský výzkum využívající identifikovatelný lidský materiál či data, např. výzkum materiálu nebo dat v biologických bankách aj. – lékaři musí získat informovaný souhlas k jejich shromažďování, ukládání a/nebo opakovanému použití.
- 👁 **Výjimečně** – je-li získání takového souhlasu nemožné nebo neproveditelné - **musí být souhlas etické komise**

Nezávislá etická komise (IEC) – ICH E 6 - Guideline for Good Clinical Trial Practice

- ☉ Odpovídá - zajištění ochrany práv, bezpečnosti a zdraví lidských subjektů zařazených do KH
- ☉ Poskytuje veřejnou záruku této ochrany, mimo jiné prostřednictvím **posuzování, schválení/poskytnutí souhlasného stanoviska k protokolu klinického hodnocení**, vhodnosti zkoušejících i zařízení, postupů a podkladů použitých při získávání a dokumentování informovaného souhlasu SH.

