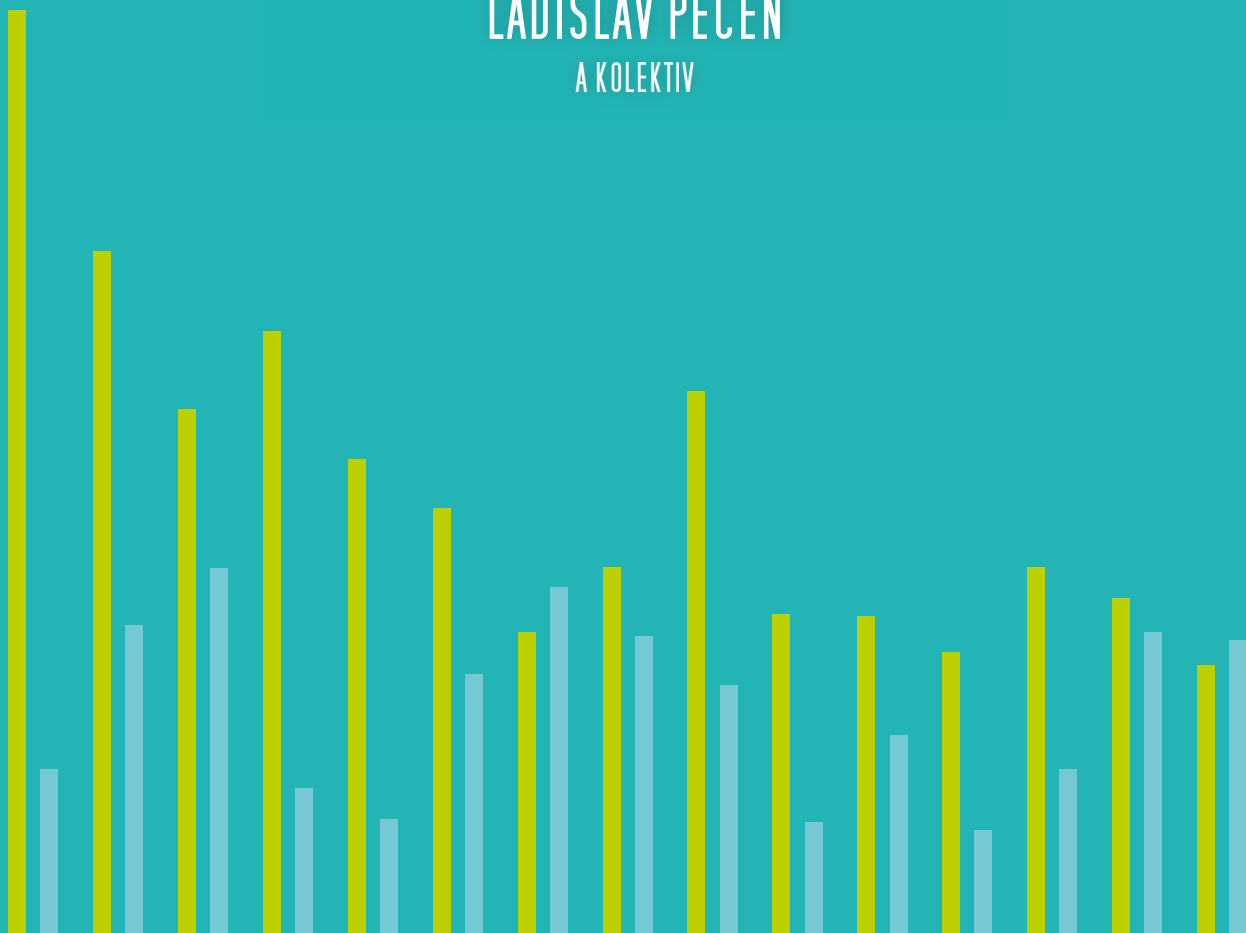


KLINICKÉ STUDIE V PRAXI



ADAM SVOBODNÍK / REGINA DEMLOVÁ
LADISLAV PECEN
A KOLEKTIV



Kniha Klinické studie v praxi vznikla v rámci projektu „FNUSA-ICRC Věda pro zdraví:
Podpora popularizace lékařského výzkumu“ (reg. č.: CZ.1.07/2.3.00/35.0038)
financovaného z prostředků Evropského sociálního fondu a státního rozpočtu ČR
prostřednictvím Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

KLINICKÉ STUDIE V PRAXI

ADAM SVOBODNÍK, REGINA DEMLOVÁ, LADISLAV PECEN
A KOLEKTIV



Brno, 2014

EDITOŘI

Mgr. Adam Svobodník, Ph.D.
MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
doc. RNDr. Ladislav Pecen, CSc.

AUTORSKÝ KOLEKTIV

MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
Mgr. Michaela Hanáková
Mgr. Pavla Kadlecová
Mgr. Jaroslav Koča
Mgr. Hana Kostková
Ing. Tomáš Machulka
doc. RNDr. Ladislav Pecen, CSc.
Mgr. Irena Součková
PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.
Mgr. Adam Svobodník, Ph.D.
PharmDr. Martin Šimíček
Mgr. Radka Štěpánová

Adam Svobodník, Regina Demlová, Ladislav Pecen a kolektiv

Klinické studie v praxi

© Facta Medica, s.r.o., 2014

© Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno,
Česká republika

Podpořeno Evropským fondem pro regionální rozvoj (ERDF), projektem FNUSA-ICRC
(No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123)

Vytiskla TISKÁRNA BÍLÝ SLON, s.r.o., Plzeň

Grafický návrh Artishock, s.r.o.

Grafické zpracování a sazba Artishock, s.r.o.

Cover Design © Artishock, s.r.o., 2014

Vydala společnost Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno

1. vydání

Počet stran 232

ISBN 978-80-904731-8-8

I ÚVOD

CO SE V TÉTO KNIZE DOVÍTE A K ČEMU VÁM TO BUDE

Adam Svobodník, Regina Demlová

Hlavní motivací autorů pro napsání této publikace bylo zvýšit zájem o uskutečňování klinických studií iniciovaných v akademickém prostředí. Pozitivní výsledky správně naplánovaných randomizovaných studií mohou změnit standardy v dosavadní léčbě. Současné standardy léčby a doporučené farmakoterapeutické postupy se totiž v dnešní době medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine – EBM) opírají především o výsledky multicentrických klinických studií.

Význam klinických studií pro rozvoj medicíny je zcela zásadní při vývoji nových léčiv. Každý nový léčivý přípravek podléhá před uvedením na trh registraci. V rámci registračního procesu se příslušnými úřady (tzv. regulačními orgány/autoritami) podrobně posuzuje dokumentace, kterou předkládá budoucí držitel registračního rozhodnutí a ve které prokazuje bezpečnost, účinnost a kvalitu hodnoceného přípravku. V průběhu registrace se posuzují také indikace, ve kterých je možno přípravek používat, kontraindikace, dávkování, klasifikace pro výdej, ale i tak detailní dokumenty, jako je příbalová informace pro pacienta a návrhy textů na obal léčivého přípravku. Součástí rozhodnutí o registraci je také souhrn údajů o přípravku (Summary of Product Characteristics – SPC), který slouží lékařům a zdravotnickým odborníkům jako klíčový zdroj informací o daném léčivém přípravku.

Aby mohl být registrační proces úspěšný, musí být účinnost a bezpečnost nového léčiva nebo nové léčebné kombinace před jeho/jejich uvedením do reálné klinické praxe prokázána v rozsáhlých kontrolovaných klinických studiích, které jsou naplánovány a prováděny v souladu s existujícími celosvětově uznávanými pravidly pro provádění klinických studií.

Výsledkem těchto studií, a tedy součástí podkladů k registraci, je jednoznačně definovaná cílová skupina pacientů, pro kterou má nová léčba největší přínos, a detailní zhodnocení bezpečnostního profilu včetně uvedení očekávaných nežádoucích účinků léčiva a vyhodnocení poměru přínosu a rizik při použití nového léčiva v klinické praxi. Konkrétní klinické studie jsou prováděny v souladu s Protokolem dané studie, v němž je definován primární cíl studie (s vhodnými cílovými parametry), kritéria pro zařazení vhodných pacientů (neboli subjektů studie) a detailně je definován léčebný plán. Požadavky na obsah Protokolu jsou dány legislativně a mezinárodně harmonizovanými pravidly Správné klinické praxe (Good Clinical Practice – GCP). Důležitou součástí Protokolu je také jeho statistická část, jejíž struktura a požadavky na obsah rovněž vychází z platné legislativy a mezinárodně pojatých pravidel Správné statistické praxe (Good Statistical Practice – GSP).

Ani po registraci léčivého přípravku a jeho uvedení na trh však jeho životní cyklus nekončí. Je nutné stanovit cenu léčivého přípravku na trhu a případnou výši úhrady ze zdravotního pojištění. V praxi se poté sleduje výskyt nežádoucích účinků v procesu dohledu nad bezpečností léčivého přípravku v reálné klinické praxi, pro který je zaveden pojem farmakovigilance. Farmakovigilance je v podstatě sledování rizik léčiv po jejich uvedení do klinické praxe a studium nežádoucích účinků (NÚ) a jiných problémů spojených s podáváním léčiv, jež má za účel snížení rizik spojených s podáním léků a také šíření informací o možných rizicích.

Na úrovni České republiky je nejvyšším regulačním orgánem, respektive autoritou (zodpovědnou za proces registrace nových léčivých

přípravků) Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Orgánem, který odpovídá za registraci léčivých přípravků na úrovni Evropské unie, je Evropská léková agentura (European Medicine Agency – EMA). Obdobnou roli jako EMA v Evropské Unii hraje ve Spojených státech amerických Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (US Food and Drug Administration – FDA).

V České republice je Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv každoročně předloženo přibližně 300 žádostí o povolení klinické studie (v terminologii SÚKL klinického hodnocení) léčivého přípravku, avšak asi jen 3 % z podaných žádostí pocházejí z akademického prostředí a ostatní jsou předkládány soukromými, převážně zahraničními společnostmi.

Je zjevné, že by bylo žádoucí pro rozvoj českého výzkumu a zvýšení mezinárodní konkurenceschopnosti tuto situaci změnit. Tomu může nejlépe napomoci, pokud budou potenciální zadavatelé akademických klinických studií dostatečně a fundovaně informováni o všech principech a náležitostech nezbytných pro uskutečnění klinických studií. Také je žádoucí vytvořit ve zdravotnických zařízeních a na univerzitách vhodné prostředí (podpůrné týmy) schopné poskytnout kvalifikovanou podporu pro přípravu a realizaci akademických klinických studií. Počet akademických klinických studií vzroste pouze tehdy, pokud budou potenciální iniciátoři a zadavatelé z řad lékařů výzkumníků a ostatních odborníků dostatečně informováni o tom, co všechno realizace klinické studie v souladu se všemi požadovanými náležitostmi vyžaduje, a tudíž budou moci fundovaně a zodpovědně zvážit, zda jsou schopni projekt organizačně a finančně zvládnout. Velmi důležité je, aby měli iniciátoři a zadavatelé ve své instituci kvalifikovaný tým, který je

schopen řadu činností ve studii zajistit, a tedy nezatěžovat výzkumníky zbytečně administrativní a rutinní činnostmi.

Cílem této knihy a záměrem autorů je, aby zde byly poskytnuty čtenářům z řad akademické obce základní informace o metodice provádění i administrativní stránce klinických studií a aby kniha plnila funkci jakéhosi „manuálu“, a tím usnadňovala přípravu i uskutečňování a vyhodnocování studie, a zvýšila tak zájem věnovat se výzkumu v rámci klinických studií. Snaha o zvýšení počtu akademických klinických studií iniciovaných v ČR musí být dlouhodobá, systematická a vycházet nezávisle z různých zdrojů. V této souvislosti je vynikající zprávou, že byl v ČR iniciován vznik výzkumné infrastruktury CZECRIN, jejíž cíle jsou synergické s výše uvedenými. Praktickým naplněním cílů výzkumné infrastruktury CZECRIN bude v průběhu několika let vybudovaná síť tzv. Univerzitních koordinačních center na univerzitách a Klinicko-výzkumných jednotek ve zdravotnických zařízeních, které budou vytvářet ony podpůrné týmy, na které se mohou iniciátoři a zadavatelé akademických klinických studií obracet pro podporu.

Při plánování akademických klinických studií se často setkáváme s mylným přesvědčením zadavatelů, že pro uskutečnění akademických studií platí jiná (výrazně jednodušší) pravidla než pro klinické studie organizované soukromými farmaceutickými společnostmi, které sice zadavatelé znají, ale většinou pouze z role zkoušejících lékařů. Skutečnost je však taková, že byt mohou být některé procesy akademické klinické studie jednodušší než u studií s komerčními zadavateli, pravidla daná Správnou klinickou praxí a dalšími předpisy i směrnicemi platí v naprosto stejné míře i pro akademické klinické studie.

Klinické studie, i ty iniciované z akademického prostředí, tedy představují mimořádně organizačně a finančně náročné projekty, jejichž realizaci je před zahájením nutné důkladně promyslet. Umožňuje to vyhnout se zřejmě nejhorší možné situaci, a to situaci, při níž je studie připravena a posléze zahájena, ale v jejím průběhu se ukáže, že ji zadavatel není schopen zvládnout a studie musí být předčasně ukončena. V takovém případě jsou všechno úsilí i finanční prostředky vložené do zahájení studie i do části jejího uskutečňování zmařeny.

Kniha je určena všem zájemcům o prohloubení znalostí z oblasti metodiky vedení klinic-

kých studií, a to ať se jedná o aspekty designování studií, zpracování dat nebo třeba farmakovigilance. Strukturována je tak, aby umožňovala čtenáři snadno najít (pod)kapitolu popisující tu oblast, která jej zajímá nejvíce. S ohledem na limitovaný rozsah nebylo možné, aby publikace poskytla úplné informace o všech metodických aspektech uskutečňování klinických studií. Může se stát, že u řady čtenářů tak kniha vyvolá více otázek na provádění studií, než jim poskytne odpovědí. I to je však jejím cílem a zájemci o podrobnější informace se mohou kdykoliv obrátit na autory.

2

KLINICKÉ STUDIE

K ČEMU SLOUŽÍ A PROČ SE VLASTNĚ POŘÁDAJÍ KLINICKÉ STUDIE?

Lenka Součková, Adam Svobodník

2.1 » DEFINICE POJMU KLINICKÁ STUDIE

Termínem **klinická studie** se v současnosti označují nejrůznější projekty klinického výzkumu. Nejčastěji se jedná o tzv. **klinické hodnocení humánních léčivých přípravků** (KHHLP) nebo **zkoušky zdravotnických prostředků** (ZPP). V poslední době se ale stále častěji setkáváme s klinickými studiemi, jejichž cílem je hodnocení účinnosti a bezpečnosti diagnostických, preventivních a léčebných metod. V této knize se budeme věnovat především klinickému hodnocení humánních léčivých přípravků, a to zejména proto, že tento typ studií představuje nejčastější klinický výzkum realizovaný v režimu tzv. **investigators-initiated trials (IIT)**, tedy studií iniciovaných z akademického prostředí.

Klinickou studii můžeme v nejširším slova smyslu chápat jako nástroj sloužící k co nejpresnějšímu zhodnocení účinnosti a bezpečnosti zkoumaného léčivého přípravku, zdravotnického prostředku, terapeutického postupu apod. Představuje systematické testování účinnosti, bezpečnosti a jakosti **léčivých přípravků (LP)** za účasti pacientů nebo zdravých dobrovolníků pod vedením ošetřujících, tzv. **zkoušejících lékařů**. Jedná se o nejdokonalejší způsob, jak získat data a důkazy o bezpečnosti a účinnosti LP u člověka předtím, než se tyto dostanou do klinické praxe. Proto mají klinické studie své nezastupitelné místo ve vývoji léčiv, prostředků a postupů. Vzhledem k tomu, že jsou však nejčastěji iniciovány a realizovány farmaceutickými společnostmi a výrobci zdravotnických technologií, pro které jsou prostředkem získání klinických dat nutných k udělení registrace a příležitosti dostat jejich produkt na farmaceutický trh, sledují tak výsledky takovýchto klinických studií

spíše komerční zájmy než reálnou potřebu zjistit, zda je hodnocený lék účinnější a bezpečnější než standardní lék dosavadně užívaný v terapii. Každý nově registrovaný lék, který se dnes běžně používá, prošel detailním systémem hodnocení v rámci klinických studií. I po zavedení nového přípravku nebo technologie do praxe však může existovat celá řada otázek, na které klinické studie provedené v době vlastního vývoje léčivého přípravku nemohou poskytnout uspokojivou odpověď. A právě v těchto oblastech (jako např. účinnost a bezpečnost použití přípravku u běžné populace pacientů v reálné klinické praxi, na specifických podskupinách pacientů, vliv interakce s jinými užívanými přípravky, modifikace dávkování v rámci povoleného rozmezí atd), které mohou být zásadní pro správné používání přípravků a technologií v klinické praxi, se otevírá prostor pro realizaci smysluplných a kvalitních klinických studií iniciovaných z akademického a lékařského prostředí nezávislých na potřebách farmaceutických společností a jejich komerčních zájmů.

2.2 » STŘÍPKY Z HISTORIE I ZE SOUČASNOSTI

Vývoj metodiky klinických studií historicky doprovázel vlastní vývoj nových léčiv a zdravotnických technologií. K nebývalému rozmachu v této oblasti došlo především ve druhé polovině 20. století, kdy bylo vyvinuto značné množství nových léčivých látek, které umožňují úspěšně léčit či zmírňovat průběh a dopady řady závažných onemocnění. Přestože nyní máme k dispozici velké množství léčiv, stále se hledají nová a vyvíjejí se také přípravky s vhodnějšími vlastnostmi pro paci-

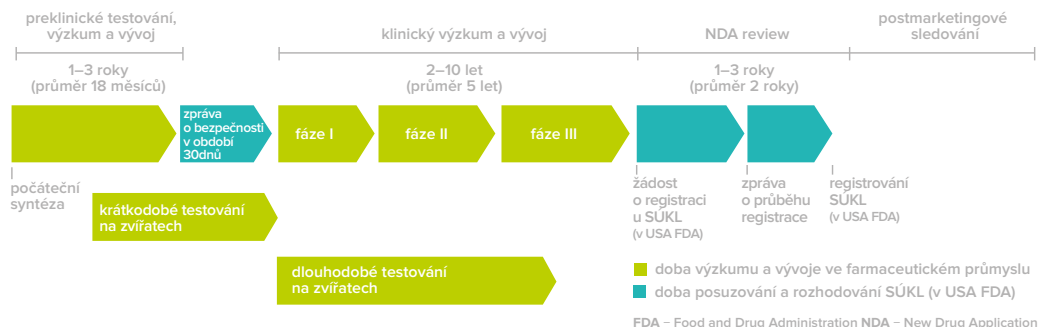


Schéma 2.1. Cesta nového léčivého přípravku od vlastního vývoje po registraci a užití v klinické praxi (upraveno podle [3])

enty, které by mohly nahradit ty méně účinné či bezpečné. Od moderního přípravku se očekává větší bezpečnost, zlepšení celkové kvality života pacienta a v neposlední řadě je důležitá i vlastní nákladnost léčby, tedy potenciální farmakoekonomický přínos.

Současná doba je charakteristická velmi systematickým a racionálním přístupem při vývoji nových léčiv. Existuje několik základních způsobů, které mohou potenciálně vést k objevu nové účinné léčivé látky [1] Mezi tyto patří:

- modifikace chemické struktury již známého léčiva
- využití nově objevených přírodních látek
- objevení nových vlastností již známých chemických látek
- cílená syntéza zcela nových chemických látek – lékový design
- systematický screening vybraných molekul s určitou biologickou aktivitou

Při hledání nových molekul s vhodnými biologickými vlastnostmi se často využívá moderních počítačových technologií, tzv. CADD (Computer Aided/Assisted Drug Design) neboli lékového designu pomocí počítače, který pomáhá při hledání a modelování nových molekul [2].

2.3 » DLOUHÁ CESTA K PACIENTOVI

Předtím než se nově vyvinutý přípravek dostane k pacientovi, musí projít dlouhým a náročným procesem hodnocení a řadou klinických studií. Úspěšná klinická studie završuje aplikovaný klinický výzkum nového LP a následně umožňuje jeho registraci a vstup na trh, tedy použití v běžné klinické praxi. (schéma 2.1) [3].

Při vývoji a výzkumu nových léčiv se využívají nejmodernější dostupné technologie a postupy. Stále se také rozšiřuje rozsah laboratorních a **preklinických zkoušek** prováděných na **zvířecích (animálních) modelech**, než dojde k prvnímu, byť experimentálnímu, podání lidem neboli lidským subjektům (First-in-Man Study) za přísně kontrolovaných podmínek zajišťujících maximální bezpečnost subjektů. Stále detailnější a preciznější přístup k provádění klinických studií zvyšuje na druhou stranu významně časovou i finanční náročnost, což lze dokumentovat i výrazným průměrným zvyšováním množství dat shromažďovaných v rámci jednotlivých studií, tedy rozsah údajů zjišťovaných o subjektech hodnocení zařazených do studií (**case report form/záznam o subjektu hodnocení**).

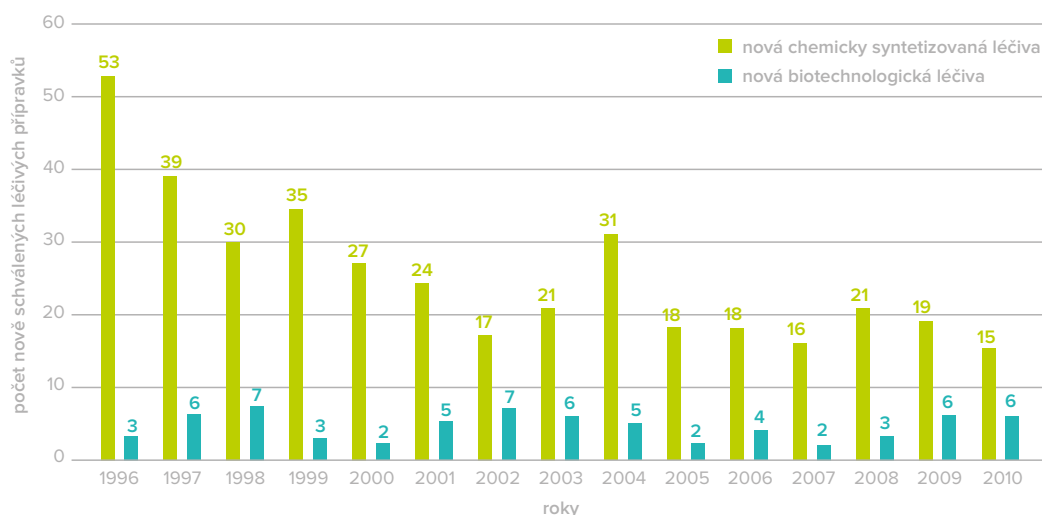
Účinnost a bezpečnost nově vyvíjeného LP se hodnotí postupně v průběhu několika fází klinické studie, přičemž každá má předem defino-

vané cíle a hypotézy. Vyvíjený LP postoupí do další fáze, jen pokud úspěšně projde tou předcházející. Nejčastějším cílem klinických studií pokročilejší fáze bývá průkaz účinnosti ve smyslu celkového vyléčení daného onemocnění (např. eradikace bakterií při infekci) nebo alespoň zlepšení klinického stavu u nevyléčitelných onemocnění (např. změny glykemie u diabetických pacientů, změna krevního tlaku u pacientů s hypertenzí apod) [4].

Jen těžko si lze celý proces dnes představit bez úzké spolupráce širokých mezioborových týmů vědeckých pracovníků s vysokou expertízou a specializací z jednotlivých oblastí medicíny, farmacie, biologie, technologie, statistiky, etiky, legislativy, ekonomie a dalších oborů. Vývoj nového LP tak představuje stále náročnější proces s rostoucími ekonomickými a technologickými nároky. Investice do farmaceutického vývoje jsou značně rizikové, neboť většina projektů je ukončena

(z důvodu, jako je např. zjištěný problematický bezpečnostní profil přípravku) ještě dříve, než se léčivo dostane na trh a generuje návrat investic vložených do jeho vývoje. Vložené prostředky jsou návratné ve většině případů až v dlouhodobém horizontu. A pokud se nové léčivo nedostane mezi 100 nejprodávanějších, náklady spojené s jeho vývojem se nevrátí. V posledních letech tedy i z těchto důvodů můžeme sledovat snížení počtu nově udělených registrací léčiv a celkové prodloužení doby jejich vývoje (graf 2.1) [5,6].

S rostoucími nároky na bezpečnost a účinnost LP se zvýšil také počet nově syntetizovaných a testovaných látek připadajících na jedno léčivo zavedené do klinické praxe. Do preklinické studie se dostane přibližně jen 500 z 50 000 testovaných molekul a následně pouze 5 těchto molekul postoupí do fáze klinické studie, ze kterého vzejde nako-



Graf 2.1. Počet schválených registrací nových LP v letech 1996-2010 v USA (upraveno podle [6])

nec jen jedna jediná molekula s dostatečně prokázanou účinností a bezpečností pro použití v klinické praxi. Proces vývoje jednoho léčiva až do jeho registrace a uvedení na trh trvá průměrně 10–15 let (schéma 2.2). Náklady na vývoj jednoho nového LP se pak pohybují okolo 800 mil. – 1 mld. USD [7,8].

2.4 » OD MOLEKULY PO NOVÝ LÉK

2.4.1 » PREKLINICKÉ STUDIE (VÝZKUM)

Vývoj nového léčiva dnes obvykle začíná testováním molekul s nadějným farmakologickým účinkem v laboratořích, kde se hledá ta

správná (vůdčí) molekula, která má dostatečný léčebný potenciál a současně nízkou předpokládanou toxicitu. Taková molekula následně prochází preklinickými studiemi, jejichž cílem je prokázat farmakologickou účinnost a shromáždit co nejpřesnější údaje o toxicitě, resp. tolerabilitě, a bezpečnosti u živých organismů. V této časné fázi vývoje ještě nehovoříme o léčivu. Preklinické studie probíhají na různých úrovních výzkumu a dělí se na dvě základní skupiny:

- in vitro experimenty (prováděné na izolovaných molekulách, buňkách, tkáních či orgánech)
- in vivo experimenty (prováděné za účasti experimentálních zvířat, tedy na animálních modelech)

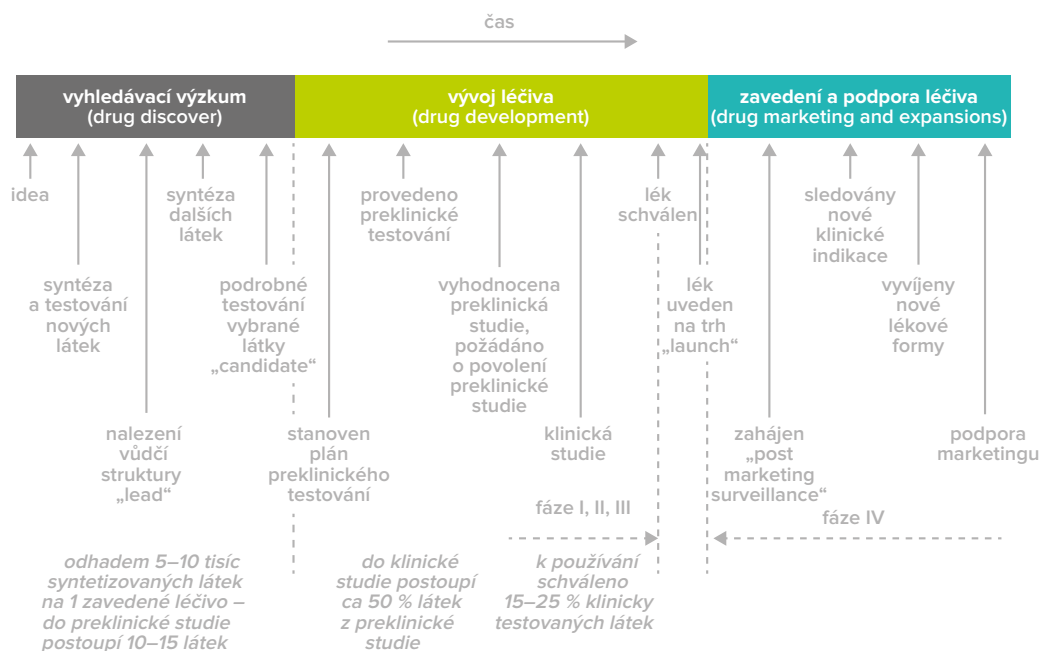


Schéma 2.2. Životní cyklus léčiva

Preklinický výzkum in vivo probíhá obvykle na vhodných zdravých zvířatech. Za významný pokrok v této oblasti je možné považovat stále častější využití geneticky modifikovaných zvířat s modelovým onemocněním, jejichž využití významně zpřesňuje výsledky experimentů a může vést i ke snížení počtu zvířat použitých k výzkumu. V této etapě se zkoumá především bezpečnost vyvíjené látky. Sleduje se, jakým způsobem ovlivňuje jednotlivé systémy v rámci organismu, jako např. kardiovaskulární, dýchací, nervový, vylučovací, reprodukční, trávicí a další. Testuje se, zda má hodnocená látka potenciál příznivě ovlivňovat určité onemocnění, a je zkoumán mechanismus tohoto účinku. Hledá se vhodná dávka a sleduje se vztah mezi velikostí dávky a výskytem nežádoucích účinků (dose-response relationship). Současně se vyhodnocuje nejvhodnější způsob podání látky s ohledem na lékovou formu, stabilitu a finanční náročnost její přípravy.

Přestože je snaha maximálně omezit testy na zvířecích modelech (a díky in vitro metodice se to částečně daří), má použití pokusných zvířat ve vývoji nových léčiv dosud nezastupitelnou roli. Zejména proto, že je nutné ověřit účinnost a bezpečnost potenciálního léčivého přípravku na orgánové systémy se všemi vazbami, které existují pouze v komplexním živém organismu. Na základě výsledků z preklinických testů in vivo se rozhoduje o tom, v jakých dávkách a jakým způsobem bude vyvíjený léčivý přípravek poprvé experimentálně podán lidským subjektům. Závěry z těchto studií mohou vést k nutnosti modifikace chemické struktury, která by měla vhodnější farmakologické vlastnosti nebo nižší toxicitu pro cílové tkáně a organismus.

Smyslem preklinických studií je tedy obecně zhodnotit, zda je nová látka dostatečně bezpečná a účinná a dá se u ní předpokládat kli-

nické využití. Pokud je to prokázáno, postupuje vývoj do 1. fáze klinické studie. K prvnímu podání nově vyvíjené látky člověku v této fázi dochází až po úspěšném ukončení preklinických studií. Jak už jsme uvedli, celkové množství molekul, které úspěšně postoupí do 1. fáze klinické studie, tvoří asi jen 10 % ze všech molekul testovaných na zvířecích modelech.

2.4.2 » KLINICKÉ STUDIE (HODNOCENÍ)

Vlastní klinická studie nových léčivých přípravků probíhá ve 4 fázích, z nichž každá je tvořena souborem klinických studií, které na sebe navazují. Platná legislativa v České republice vyžaduje, aby všechny klinické studie fáze I–III byly před zahájením povoleny **Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL)**, tedy orgánem státní správy, který je kontrolním úřadem v oblasti regulace léčiv, někdy se také označuje jako tzv. **regulační autorita**. Klinická studie fáze IV podléhá pouze povinnosti oznámení na SÚKL.

Pokud se však jedná o klinickou studii již registrovaného léčiva, při kterém je předmětem studie hodnocení možnosti využití tohoto léčiva v jiné (nové) indikaci, než pro jakou je léčivo již registrováno, je zapotřebí zajistit povolení SÚKL, protože se nejedná o fázi IV, ale o fázi III.

KLINICKÉ STUDIE FÁZE I

Fáze I představuje první podání hodnoceného LP člověku. V rámci této fáze se shromažďují informace o bezpečnosti LP, jeho toleranci, snášenlivosti, zjišťují se nežádoucí účinky zpravidla u zdravých dobrovolníků a hledá se vhodné dávkovací schéma. Klinická studie se provádí ve specializovaných tzv. **klinickofarmakologických jednotkách** pod pečlivým dohledem lékařů a klinických farmakologů. V ně-

kterých případech se i studie fáze I provádějí na pacientech, a ne na zdravých dobrovolnících. Je to v případech, pokud je vyvíjené léčivo samo o sobě pro lidský organizmus toxické (např. cytostatika pro použití k léčbě nádorových onemocnění).

Bioekvivalenční studie

Samostatnou skupinu studií potom představují tzv. bioekvivalenční studie, které se provádějí na zdravých dobrovolnících a jejichž cílem je srovnat farmakologické vlastnosti originálních a generických léčivých přípravků.

KLINICKÉ STUDIE FÁZE II

Ve fázi II klinické studie se provádí u pacientů tzv. **pilotní studie**, při níž se zjišťuje, jak na nový léčebný postup reaguje většinou málo početná skupina nemocných (nejčastěji se jedná o desítky pacientů). Ověřuje se bezpečnost a poprvé se v rámci vývoje hodnotí také účinnost.

Můžeme se také setkat s dělením studií fáze II na tzv. **fázi IIa**, ve které dochází k hledání nejvhodnějších indikací (daných např. typem a závažností onemocnění) a k identifikaci nežádoucích účinků, a na tzv. **fázi IIb**, která zahrnuje farmakodynamické a farmakokinetické studie při opakovaném podávání v základních indikacích.

KLINICKÉ STUDIE FÁZE III

Ve fázi III klinické studie se provádějí rozsáhlé prospektivní randomizované (subjekty studie jsou do ramen studie zařazeny náhodným výběrem, viz [podkap. 4.4.6](#), s. 68) klinické studie na velkých souborech pacientů hodnotící řadu nejen farmakologických vlastností daného léčiva. V těchto studiích se stanovuje především podrobná účinnost LP na dané onemocnění

(a to nejčastěji v přímém srovnání s jiným, již do praxe zavedeným účinným přípravkem), dále výskyt a četnost nežádoucích účinků, dlouhodobá snášenlivost a celkový bezpečnostní profil. Statisticky zpracované údaje a výsledky získané z fáze III i v všech předchozích fázích klinické studie jsou následně předkládány regulačním autoritám jako podklady pro tzv. **registrační řízení** s cílem získání povolení používat dané léčivo v klinické praxi.

KLINICKÉ STUDIE FÁZE IV

Fáze IV klinické studie probíhá až po vlastní registraci léčiva. V této fázi se ověřují vlastnosti přípravků v reálném prostředí klinické praxe u co nejširší populace pacientů, jež bývá méně selektována, než je tomu v předchozích fázích. V případě neintervennčních studií je dokonce požadováno, aby k žádné řízené selekci náběru subjektů nedocházelo a zařazená populace pacientů byla co nejrealističtějším obrazem populace reálné. V této fázi je také kladen velký důraz na sledování nežádoucích účinků LP, protože s ohledem na velký soubor pacientů a jejich relativní heterogenitu je možno zachytit řadu dosud nepopsaných nežádoucích účinků. Jejich ohlášení na relevantní státní orgány je důležité, neboť je nutné brát v úvahu všechna omezení klinických studií a limity přenosu (extrapolace) závěrů z klinických studií do běžné klinické praxe a praktické farmakoterapie ([schéma 2.3](#)) [9].

2.4.3 » SOUDOBÉ TRENDY V KLASIFIKACI KLINICKÝCH STUDIÍ

V dnešní době se však stále více opouští od tradičního dělení klinických studií na 4 fáze. Stále častěji se objevují označení klinických studií, která více odrážejí jejich primární cíl,

a často dochází (i v souvislosti s častějším využitím adaptivního designu) ke kombinaci jednotlivých fází studií. Můžeme se tedy setkat např. s farmakologickými, průzkumnými (exploračními), ověřovacími (konfirmačními), terapeutickými a jinými typy studií.

Klinické hodnocení (studie) léčiv je významně regulováno a standardizováno zavedením různých legislativních norem, které vycházejí především z tzv. Správné klinické praxe. Ta přispívá k objektivitě vědeckých informací a napomáhá k získání relevantních dat, jež

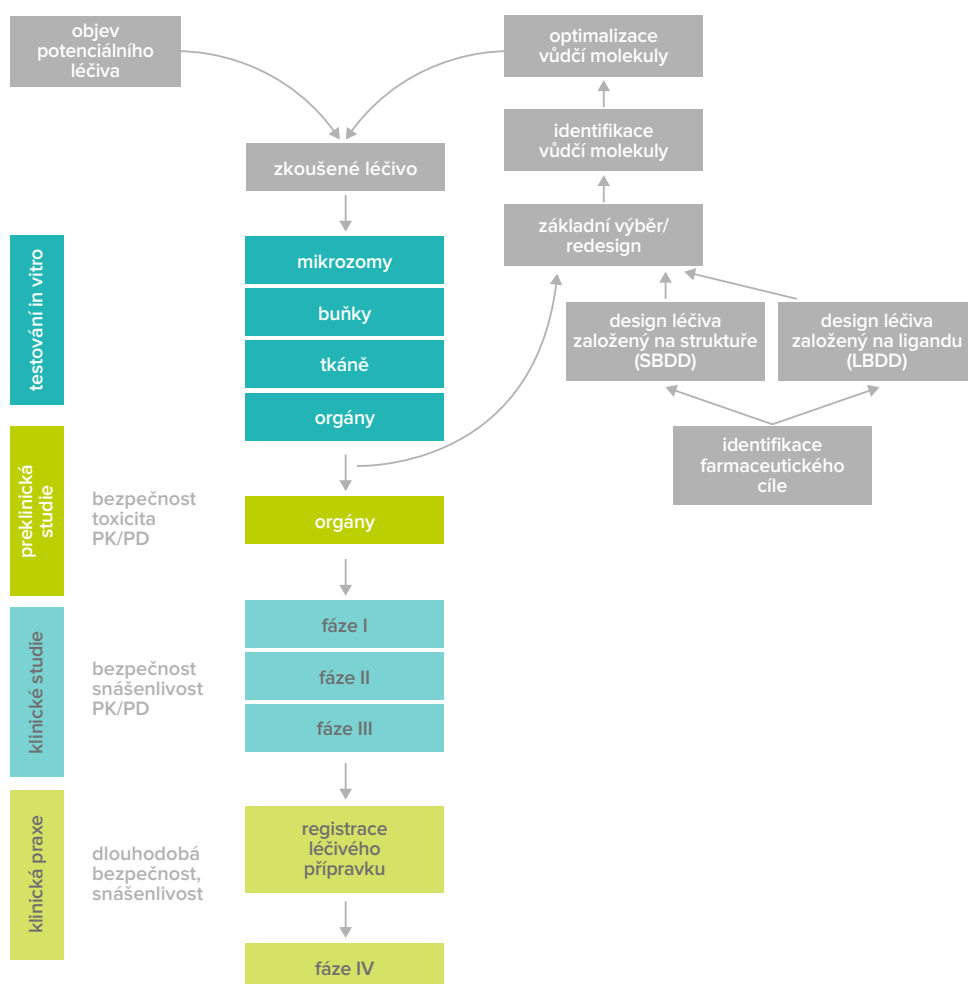


Schéma 2.3. Životní cyklus léčiva (upraveno podle [9])

jsou průkazem bezpečnosti a účinnosti vyvíjeného léčiva. Zásadám Správné klinické praxe je věnováno více prostoru v dalších kapitolách této knihy.

Regulace vývoje a výzkumu léčiv současně přispívá ke kvalitě výzkumu a hlavně zajišťuje bezpečnost pacientů a zdravých dobrovolníků, kteří se klinických studií účastní napříč všemi fázemi.

CITOVANÁ LITERATURA

1. Park BK, Boobis A, Clarke S et al. Managing the challenge of chemically reactive metabolites in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(4): 292–306.
2. Chodera JD, Mobley DL, Shirts MR et al. Alchemical free energy methods for drug discovery: progress and challenges. *Curr Opin Struct Biol* 2011; 21(2): 150–160.
3. Dickson M, Gagnon JP. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(5): 417–429.
4. Suchý D, Hora M, Fínek J. Vývoj a klinické hodnocení nových léčiv. *Ces Urol* 2009; 13(2): 141–148.
5. Malorye A., Reinventing clinical trials. *Nature Biotechnology* 2012; 30: 41–49.
6. Mullard A. 2010 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(2): 82–85.
7. DiMasi JA, Feldman L, Seckler A et al. Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(3): 272–277.
8. Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J et al. The cost of drug development: a systematic review. et al. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy* 2011; 100(1): 4–17.
9. Park BK, Boobis A, Clarke S et al. Managing the challenge of chemically reactive metabolites in drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2011; 10(4): 292–306. Dostupné z DOI: <<<http://doi:10.1038/nrd3408>>>.

3

ZÁKLADNÍ POJMY

TERMÍNY, BEZ KTERÝCH SE NEOBEJDEME

Adam Svobodník

NEJDŮLEŽITĚJŠÍ ZKRATKY A TERMÍNY

Akademická klinická studie (Investigator-Initiated Trial – IIT)	Klinická studie, jejíž zadavatel je z akademického sektoru, nejčastěji lékař pracující ve státním zdravotnickém zařízení, státní zdravotnické zařízení, vysoká škola, stát prostřednictvím své organizační složky, odborná lékařská společnost, Česká lékařská komora, Česká stomatologická komora nebo Česká lékárenská komora.
Audit	Systematické a nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinické studii (klinickému hodnocení), jež má určit, zdali byly realizovány činnosti vztahující se ke klinické studii a zdali byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny údaje podle Protokolu, standardních pracovních postupů zadavatele, Správné klinické praxe a právních předpisů.
CTA (Clinical Trial Application)	Evropský standardizovaný formát žádosti o povolení/ohlášení klinické studie
CZECRIN	Czech Clinical Research Infrastructure Network
DSUR (Development Safety Update Report)	Souhrnná zpráva o bezpečnosti vyvíjeného přípravku, obsahuje všechna doposud identifikovaná rizika a rizika potenciální, popisuje aktuální fázi vývoje přípravku.
EDC (Electronic Data Capture)	Systém pro plně elektronickou správu dat klinické studie umožňující tvorbu elektronického CRF (eCRF).
EMA (European Medicine Agency)	Evropská léková agentura, regulační autorita pro Evropu
EudraCT number	Jedinečné identifikační číslo klinické studie, které je nutné získat pro studii před jejím zahájením od EMA.
Farmakovigilance	Proces, který zahrnuje: – Sledování užívání léčivých přípravků v každodenní klinické praxi tak, aby bylo možné rozpoznat dříve nerozpoznané nežádoucí účinky nebo změnu charakteru nežádoucích účinků. – Zhodnocení poměru rizik a přínosů léčivých přípravků, které slouží pro rozhodnutí, jaká akce, pokud je nutná, je nezbytná k bezpečnějšímu používání léčivých přípravků. – Poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům pro zlepšení bezpečného a efektivního používání léčivých přípravků.
GCDMP (Good Clinical Data Management Practice)	Mezinárodní standard pro zacházení s daty klinické studie (management dat)
Hlavní zkoušející	Osoba, která vede tým osob v případě, že se na klinické studii v místě jejího uskutečnění podílí více osob.
Hodnocený léčivý přípravek (HLP)	Léková forma léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (placebo), které se testují nebo používají pro srovnání v klinické studii (klinickém hodnocení). HLP může být i již registrovaný LP, pokud se používá nebo zhotovuje (včetně změn složení lékové formy nebo obalu) způsobem, který se liší od registrované podoby LP, nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci nebo pro získání dalších informací o registrované variantě LP.
IMP	Investigational Medicinal Product – ekvivalent k termínům „hodnocený léčivý přípravek“ (viz HLP) a „studijní medikace“ (viz podkap. 5.3.1.1).
Informovaný souhlas (Inform Consent – IC)	Proces, ve kterém subjekt studie (hodnocení) dobrovolně potvrzuje svou ochotu podílet se na konkrétní klinické studii poté, co byl informován o všech aspektech klinické studie, které jsou důležité pro rozhodnutí subjektu se studie zúčastnit. Informovaný souhlas je dokumentován v písemné formě na zvláštním formuláři Informovaný souhlas opatřeném vlastnoručním podpisem a datem podepsání.
Inspekce	Činnost kontrolních úřadů spočívající v provádění úředních kontrol dokumentů, zařízení, záznamů a dalších zdrojů, o kterých úřad soudí, že se vztahují ke klinické studii. Tato činnost může být realizována v místě klinické studie, v zařízeních sponzora nebo smluvní výzkumné organizace nebo v jiných zařízeních, která kontrolní úřad považuje za vhodná.

NEJDŮLEŽITĚJŠÍ ZKRATKY A TERMÍNY	
Investigator Site File (ISF)	Soubor všech dokumentů vzniklých před, v průběhu a při ukončení klinické studie na straně zkoušejícího.
Koordinující zkoušející	Zkoušející odpovědný za koordinaci ostatních zkoušejících v různých centrech účastnících se multicentrické klinické studie.
Klinická studie	Pro účely této knihy je termín klinická studie užíván jako ekvivalentní termínu klinické hodnocení humánního léčivého přípravku.
Klinické hodnocení humánního léčivého přípravku (KHHLp)	Jakékoli systematické testování prováděné na subjektech hodnocení za účelem zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky nebo stanovit nežádoucí účinky nebo studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost tohoto léčivého přípravku nebo léčivých přípravků. Pro účely této knihy je termín KHHLp nahrazen ekvivalentním termínem klinická studie.
Klinické hodnocení zdravotnického prostředku (KHZP)	Klinickým hodnocením zdravotnického prostředku se rozumí jeho odborné hodnocení zkoušejícím podle dostupné odborné literatury, technické dokumentace a dalších písemností pro ověření jeho bezpečnosti pro používání při poskytování zdravotní péče při dodržení jeho určeného účelu použití daného výrobcem. Jedná se o hodnocení zdravotnického prostředku bez jeho aplikace na fyzické osoby.
Klinická zkouška zdravotnického prostředku (KZZP)	Plánované a systematické testování zdravotnického prostředku prováděné u fyzických osob s cílem: – Prokázat, zda zdravotnický prostředek je vhodný pro použití při poskytování zdravotní péče při dodržení určeného účelu použití, zejména z hlediska jeho bezpečnosti a účinnosti – Zjistit jeho vliv na subjekt hodnocení – Specifikovat jeho nežádoucí vedlejší účinky a zhodnotit, zda představují přijatelná rizika pro subjekt hodnocení
Léčivý přípravek (LP)	Léčivý přípravek je jakákoli látka nebo kombinace látek, které lze podat lidem nebo zvířatům za účelem: – léčby nebo předcházení nemocí – stanovení lékařské diagnózy – obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím svého účinku
MedDRA	Mezinárodní slovník využívaný ke kódování nežádoucích příhod.
Monitoring	Dohled nad průběhem klinické studie včetně zajištění, že je prováděno, zaznamenáváno a hlášeno v souladu s Protokolem, standardními pracovními postupy, Správnou klinickou praxí a právními předpisy.
Protokol	Dokument, který popisuje cíl(e), plán, metodologii, statistickou rozvahu a uspořádání studie. Protokol obvykle také obsahuje základní informace a logické zdůvodnění klinické studie, ale toto může být obsaženo v jiných dokumentech, které jsou zmíněny v Protokolu. V rámci ICH směrnice o Správné klinické praxi se termín Protokol týká Protokolu a jeho dodatků. Náležitosti Protokolu jsou uvedeny v příloze 1 vyhlášky o Správné klinické praxi.
QA/QC (Quality Assurance/Quality control)	Zabezpečování jakosti (QA): Všechny plánované a systematické postupy, které mají zajistit, že klinická studie je prováděna a údaje z klinické studie získávány, zaznamenávány a hlášeny v souladu se Správnou klinickou praxí a právními předpisy. Řízení jakosti (QC): Pracovní postupy a činnosti zajišťující v rámci systému zabezpečování jakosti ověření, že byly splněny požadavky kladené na jakost všech činností vztahujících se ke klinické studii.
Query	Dotaz na chybějící nebo na podezřelou hodnotu vznesený manažerem dat na zkoušejícího.
Screening	V klinické studii představuje proces ověřování, zda vybraní pacienti jsou vhodní k zařazení do dané klinické studie.

NEJDŮLEŽITĚJŠÍ ZKRATKY A TERMÍNY

Smluvní výzkumná organizace (Contract Research Organisation – CRO)	Osoba nebo organizace (obchodní, akademická nebo jiná) smluvně zavázaná zadavateli k zajištění jedné nebo více povinností nebo funkcí zadavatele, které se vztahují ke klinické studii.
Soubor informací pro zkoušejícího (Investigator's Brochure)	Souhrn klinických a neklinických údajů o hodnoceném léčivu/léčivech, který se vztahuje k hodnocení testovaného léčiva na lidských subjektech.
Spoluzkoušející	Každý člen týmu klinické studie, který je zkoušejícím určen a na kterého zkoušející dohlíží v místě uskutečňování klinické studie při vykonávání klíčových úkonů týkajících se klinické studie nebo při plnění důležitých rozhodnutí ve vztahu ke studii (např. neatestovaní lékaři, stážisté a vědečtí pracovníci).
Správná klinická praxe (Good Clinical Practice – GCP)	Standard pro plánování, provádění, vedení, monitorování, auditování, zapisování, analyzování a hlášení klinických studií, který zajišťuje, že údaje a nahlášené výsledky jsou věrohodné, přesné a že jsou chráněna práva a integrita subjektů studie i důvěrnost údajů o subjektech studie.
Standardní operační postup (Standard Operating Procedure – SOP)	Podrobný písemný návod, jak postupovat při určitých aktivitách v rámci klinické studie, jehož cílem je dosáhnout, aby se při těchto aktivitách postupovalo vždy jednotně.
Subjekt studie	Osoba, která se účastní klinické studie buď jako příjemce hodnoceného léčiva, nebo jako účastník kontrolní skupiny.
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv (regulační orgán pro Českou republiku)
SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)	Podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek
Trial Master File (TMF)	Soubor všech dokumentů zadavatele relevantních k dané klinické studii
WHO Drug dictionary	Mezinárodní slovník využívaný ke kódování medikace
Zadavatel (sponzor)	Osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přijímá odpovědnost za zahájení, vedení nebo i financování klinické studie.
Zaslepení	Postup, při kterém subjekt studie, popřípadě ani zkoušející nebo další osoby podílející se na klinické studii nemají přístup k informaci o přiřazení hodnoceného léčivého přípravku jednotlivým subjektům studie. Jednoduché zaslepení se obvykle týká subjektů účastnících se klinické studie, které nejsou informovány o začlenění do léčené skupiny, a dvojité zaslepení se obvykle týká subjektů, zkoušejícího/zkoušejících, monitora a v některých případech také analytika údajů.
Záznam o subjektu studie (Case Report Form – CRF)	Dokumenty v listinné, obrazové nebo elektronické podobě určené k zaznamenávání všech informací, které jsou podle Protokolu klinické studie předávány zadavateli o každém subjektu studie/ studii.
Zdrojová dokumentace	Původní dokumenty, údaje a záznamy (např. zprávy z hospitalizace, včetně teplotních tabulek, úřední záznamy, záznamy o laboratorních vyšetřeních, epikrízy, deníky subjektů studie, formuláře hodnotících škál či formuláře dotazníků, záznamy o výdeji léků z lékárny, údaje získané z automatických přístrojů, ověřené kopie nebo přepisy, mikrofiše, fotografické negativy, mikrofilmy, magnetická média, RTG-snímky, chorobopisy subjektů studie a záznamy uchovávané v lékárnách, laboratořích a medicínsko-technických odděleních, které se podílejí na klinické studii).
Zkoušející	Osoba zodpovědná za průběh klinické studie v místě jejího provádění.

4

ZODPOVĚDNÉ ROZHODNUTÍ

CO BYCHOM MĚLI ZVÁŽIT, NEŽ SE PUSTÍME DO PŘÍPRAVY STUDIE

4.1 » MOTIVACE

PROVEDENÍ STUDIE JE NÁKLADNÉ A ČASOVĚ I ADMINISTRATIVNĚ NÁROČNÉ. POTŘEBUJEME JI?

Adam Svobodník

4.1.1 » AKADEMICKÉ KLINICKÉ STUDIE JSOU FINANČNĚ A ORGANIZAČNĚ MIMOŘÁDNĚ NÁROČNÉ PROJEKTY

Rozhodnutí zadavatele provést klinickou studii je rozhodnutí závažné, a musí mu proto předcházet zodpovědná a podrobná rozvaha, zda na uskutečnění studie a její úspěšné dokončení má dostatek finančních prostředků, organizační zázemí a zkušený odborný i podpůrný pracovní tým.

Především u akademických klinických studií se často setkáváme se skutečností, že iniciátoři a zadavatelé (většinou zkušení odborníci lékaři) podcení právě organizační, administrativní a finanční náročnost projektu. A proto tak řada akademických klinických studií ani není dokončena. V jejich průběhu se totiž naplno ukáže, co bylo v přípravě podceněno. Nadto v průběhu (především dlouhodobých, několikaletých studií) iniciátorům obrazně řečeno „dojde dech“, entuziasmus a trpělivost řešit všechny každodenní nepředvídatelné nástrahy probíhající studie. Praxe uskutečňování klinických studií totiž ukazuje, že každá jednotlivá studie je zcela unikátní, a tak i pro zkušené organizátory je nakonec vlastní průběh vzhledem k výskytu nečekaných objektivních skutečností komplikovanější, než se při přípravě předpokládalo. Je tedy nutné mít dostatečnou rezervu v kapacitách pro řešení těchto nepředvídatelných okolností, aby iniciátoři, zadavatelé a organizátoři dokázali studii dokončit tak, jak je naplánováno v Protokolu. Platí zcela jednoduché pravidlo, že je lépe studii vůbec nezahájit, než zahájit studii, u níž byla podceněna příprava. Vždy musí mít za-

davatelé a organizátoři jistotu, že jsou schopni studii dokončit a že proto mají i objektivní data. Skutečná motivace a důvody pro uskutečnění klinické studie musí být tedy dostatečné, aby očekávané přínosy studie vyvážily její finanční a organizační náročnost.

V důsledku relativně nízké úrovně znalostí o metodice provádění klinických studií v lékařské veřejnosti je značně rozšířen mýtus, že pro provádění akademických studií platí „mírnější“ a „volnější“ pravidla než pro provádění studií organizovaných farmaceutickými společnostmi a smluvními výzkumnými organizacemi, které jsou zaměřeny na vývoj zcela nových léčivých přípravků určených pro široké cílové populace pacientů. Je nutné si uvědomit, že pro studie iniciované z akademického prostředí platí víceméně stejná pravidla jako pro studie „komerční“, a tedy většinu požadavků, především organizačního a administrativního charakteru, nelze nesplnit.

4.1.2 » CO NÁS MOTIVUJE PROVÁDĚT KLINICKÉ STUDIE

U klinických studií organizovaných soukromými farmaceutickými společnostmi a výrobci zdravotnických prostředků je motivace k jejich uskutečnění ve své podstatě komerční, ale samozřejmě nelze pominout přínos pro pokrok v diagnostice a léčbě. Bez úspěšných studií prokazujících jednoznačně bezpečnost a účinnost vyvíjených přípravků a technologií není tyto možné registrovat, zavést do klinické praxe a výnosy z prodeje tak kompenzovat náklady vložené do vývoje. Pro soukromé společnosti tak klinické studie

představují část investice do vývoje, která se někdy vrátí, jindy ne, podle toho jak technologie obstojí právě v klinických studiích a následně i na trhu. I pro soukromé společnosti je investice do klinického výzkumu značně riziková a jen několik málo vyvíjených přípravků a technologií je nakonec úspěšných, jak je diskutováno v [kap. 2](#), s. 15.

U akademických klinických studií může být motivace k jejich realizaci různá. Zřejmě nejméně častým, byť nejcennějším případem je případ, že je **v prostředí akademické instituce nebo zdravotnického zařízení vyvíjen zcela nový léčivý přípravek**, jehož vlastnosti z hlediska bezpečnosti a účinnosti potřebujeme právě prostřednictvím klinické studie ověřit. V tomto případě se jedná o typické pokračování vývoje nového přípravku nebo technologie po již provedené preklinické fázi výzkumu a vývoje, tedy úspěšného testování vlastností v laboratorních podmínkách a na zvířecích modelech. Klinická fáze vývoje zcela nového léčivého přípravku, kterou tedy představují klinické studie od úvodní fáze I až po předregistrační fázi III, je však finančně natolik nákladná, že je většinou mimo rozpočtové možnosti akademických institucí ji samostatně zajistit. I v České republice je tedy častější případ, že pokud dojde např. k objevení nebo syntéze nových nadějných účinných látek potenciálně využitelných jako léčiva, je zpravidla po ukončení základních laboratorních testů toto duševní vlastnictví řádně ochráněno a licencováno soukromým společností, které mají prostředky na financování dalšího vývoje těchto látek. Mít finanční prostředky na realizaci klinického vývoje látek, které prošly úspěšně preklinickými zkouškami, totiž znamená také to být schopen podstoupit riziko, že i po vložených inves-

ticích se daná látka v pozdější fázi vývoje (např. v pokročilé studii fáze III) ukáže jako v praxi nevyužitelná a všechny investice vložené do jejího vývoje tedy nebudou nikdy navraceny.

V posledních letech se stále častěji objevují akademické klinické studie, jejichž cílem je **hodnocení vlastností tzv. léčivých přípravků pro moderní terapii**. Tímto názvem se souhrnně označují prostředky především genové terapie, somatobuněčné terapie a tkáňového inženýrství. Řada těchto produktů byla vyvinuta na akademické půdě, a je tedy snahou těchto pracovišť pokračovat ve vývoji těchto produktů, nicméně i na tyto přípravky se vztahuje řada v akademickém prostředí náročně splnitelných omezení a regulací obdobně jako v případě běžných léčivých přípravků.

Mnohem častějším případem motivace pro realizaci akademické klinické studie je **záměr ověřit určité aspekty účinnosti a bezpečnosti již registrovaných léčivých přípravků ve schválené indikaci**, a pomoci tak bezpečnějšímu a efektivnějšímu používání přípravku v klinické praxi. V tomto případě se tedy jedná většinou o poregistrační studie fáze IV. I tyto studie mají velký význam pro pacienty, protože i v rámci např. schválené indikace a dávkování určitého přípravku je možné najít skupiny pacientů, kteří z léčby více nebo méně profitují, pokud je např. upraveno dávkování v rámci schváleného rozmezí, nebo je léčba kombinována s jinou schválenou apod.

U akademických klinických studií realizovaných v České republice se často setkáváme s tím, že jsou **finančně podporovány soukromými farmaceutickými společnostmi**, které mají zájem např. na vědeckých publikacích o zkušenostech s využíváním léčivých přípravků, jejichž jsou držitelem rozhodnutí o re-

gistraci. Pokud je cílem takto realizovaných studií ověření určité vědecké hypotézy a výsledkem kvalitní publikace v odborném tisku, jsou to příklady studií, které mají obrovský význam a zároveň vyšší pravděpodobnost úspěšného dokončení, než pokud tento zdroj financování chybí.

Samostatnou kapitolu klinického výzkumu tvoří projekty, jejichž cílem je **ověřování nových postupů v oblasti preventivní, diagnostické a léčebné péče nebo biomedicínského výzkumu spojeného se zdravím a jeho poruchami použitím metody, která dosud nebyla v klinické praxi zavedena**. Vzhledem k tomu, že provádění těchto typů projektů se řídí jinými právními úpravami (zákonem č. 373/2011 Sb, o specifických zdravotních službách) než běžné klinické studie, jejichž provádění je podřízeno především vyhlášce č. 226/2008 Sb o Správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, nezabýváme se jimi v této publikaci podrobněji. Motivací provést akademickou klinickou studii, respektive zkoušku zdravotnického prostředí, může být také **na akademické půdě iniciovaný vývoj zcela nového zdravotnického prostředí**. Na rozdíl od uskutečnění klinické studie zaměřené na vývoj nového léčivého přípravku, je uskutečnění zkoušky zdravotnického prostředí, na jejímž základě může být tento schválen pro použití v klinické praxi řádově jednodušší, a tedy i méně nákladné a realizovatelné i z prostředků akademické instituce. Vývoj nových zdravotnických prostředků zaznamenává v dnešní době obrovský rozmach a má větší dynamiku než vývoj nových léčivých přípravků. To je dáno jednak rozvojem nejrůznějších odvětví od vývoje nových materiálů využitelných ve zdravotnictví až po pokrok ve vývoji IT, ale také tím, že

uvedení na trh nového zdravotnického prostředku je jednodušší, levnější a vyžadující méně času, než je tomu u léčivých přípravků.

4.1.3 » CO NÁS DEMOTIVUJE PŘI PROVÁDĚNÍ STUDIÍ

V předchozím textu jsme shrnuli, jaké jsou nejčastější důvody, a tedy motivace pro iniciaci klinické studie v akademickém prostředí. S ohledem na to, jak malé množství těchto studií je ale v ČR uskutečněno a úspěšně dokončeno, je vhodné zmínit i nejčastější „demotivační“ faktory, které výzkumníky od provedení studie mohou odradit.

NEDOSTATEK ČASU VÝZKUMNÍKŮ

Především u výzkumníků lékařů, kteří mají kromě svého výzkumného úvazku většinou i úvazek klinický, je čas, který mohou věnovat vedení organizačně tak náročného projektu, jako je klinická studie, často limitující.

Řešení

Řešením tohoto stavu je vybudování servisních/podpůrných organizačních jednotek ve zdravotnických zařízeních a na univerzitách, které mohou většinu organizační a administrativní práce související se studií zajistit

ADMINISTRATIVNÍ NÁROČNOST A SLOŽITÉ REGULACE PRO PROVÁDĚNÍ STUDIÍ

Řada výzkumníků rozhodnutých iniciovat klinickou studii je často zaskočena, a někdy dokonce od svého záměru (na jehož přípravě již strávili množství času) odrazena při první konfrontaci se zjištěním, co vše administrativně a legislativně uskutečnění klinické studie znamená.

Řešení

Řešením není tuto stránku provádění studií podceňovat, ale vzdělávat potenciální iniciátory studií tak, aby při rozhodnutí provést klinickou studii již měli alespoň obecnou představu o tom, co to administrativně a legislativně znamená.

SLOŽITÉ SMLUVNÍ VZTAHY

Provádění každé klinické studie musí být podloženo řádně uzavřenými smluvními vztahy mezi jednotlivými účastníky studie (např. laboratoře provádějící speciální vyšetření, distributoři hodnocených léčivých přípravků apod), ale také mezi centry, v nichž se studie uskutečňují v případě multicentrických studií. Není výjimkou situace, při níž provedení kvalitně připravené studie významně prodlouží, nebo dokonce znemožní průtahy s uzavřením smluv mezi zadavatelem a jiným zdravotnickým zařízením, které má na studii participovat.

Řešení

Řešením je začít pracovat na návrhu smluv a jejich posuzováním hlavními účastníky studie co nejdříve a neodkládat je až na dobu těsně před zahájením studie.

LIMITOVANÝ POČET PACIENTŮ V ČR

V některých studiích se již ve fázi výpočtu potřebného počtu pacientů nutných k zařazení do studie dostaneme do situace, v níž je zjevné, že pokud náběr bude probíhat pouze v ČR, tak bude trvat neúměrně dlouhou dobu, a je tedy nutné zvážit spolupráci se zahraničními pracovišti.

Řešení

Řešením tohoto problému je využití infrastruktury CZECRIN, která prostřednictvím ECRIN má kontakty na organizace podporující provádění akademických klinických studií ve většině evropských zemí.

4.2 » STUDIJNÍ TÝM

KOHO BUDEME PRO PROVEDENÍ STUDIE POTŘEBOVAT?

Hana Kostková, Adam Svobodník

Příprava a uskutečnění klinické studie tak, aby poskytla kvalitní výsledky a závěry a proběhla v souladu se všemi aplikovatelnými regulačními požadavky, vyžaduje nezbytně týmovou spolupráci specialistů odlišných odborností. U klinických studií iniciovaných v akademickém prostředí (investigator Initiated Trials – IIT) se často setkáváme s podceněním této skutečnosti, což může mít přímý negativní dopad na kvalitu studie a někdy i na její vlastní proveditelnost. Soukromé společnosti zabývající se prováděním klinických studií, ať už se jedná o farmaceutické společnosti nebo tzv. smluvní výzkumné organizace (Contract Research Organization – CRO) mají rozdělení rolí jednotlivých členů týmu zajišťujícího přípravu a provedení studií detailně propracované a v zájmu zvýšení efektivity je specializace jednotlivých pracovníků velmi úzká. Na jedné klinické studii tak pracuje řada zaměstnanců, přičemž každý z nich řeší určitý úkol na několika odlišných studiích současně. Pro IIT studie je naopak typická kumulace funkcí, a také to, že se jednotliví zaměstnanci často věnují jen jednomu projektu.

Cílem této kapitoly je z požadavků na správné provedení klinické studie odvodit, jaké by mělo být minimální složení týmu zajišťujícího realizaci klinické studie, a to i v případě IIT projektů. Vedení klinické studie by mělo vycházet z obecných zásad projektového řízení. Vždy by tedy měla být určená jedna osoba, která je za celou realizaci projektu zodpovědná a má nejlepší přehled o celkovém stavu projektu. Běžně užívaným názvem pro tohoto člena týmu je **vedoucí (projektového) týmu**, nebo např. **team leader**. Tato osoba obvykle jmenuje projektového manažera (případně tuto funkci zastává sama). **Projektový manažer** úzce spolupracuje, případně shromažďuje informace od dalších členů týmu, které můžeme pro zjednodušení rozdělit do dvou skupin:

PROJEKTOVÝ TÝM – pracovníci na straně „**zadavatele studie**“, tedy iniciátora projektu
STUDIJNÍ (ŘEŠITELSKÝ TÝM) – pracovníci podílející se na realizaci studie v místě jejího provádění, tedy nejčastěji ve zdravotnickém zařízení

U studií IIT může být hranice mezi projektovým a studijním týmem velmi tenká. Je to proto, že iniciátoři hypotézy, kteří za klinickou studii odpovídají po „projektové“ stránce, jsou zároveň i těmi, kteří klinickou studii fakticky provádějí. Navíc je u těchto projektů běžné, že i vzhledem k omezeným finančním zdrojům a personálním možnostem se jednotlivé pozice/role jak v rámci projektového, tak studijního týmu mohou prolínat, takže jedna osoba v rámci projektového/studijního týmu může zastávat více pozic.

4.2.1 » PROJEKTOVÝ TÝM

Před zahájením každé klinické studie je potřeba vymezit a rozdělit všechny povinnosti a funkce, které je nutno pro zdárné provedení studie zajistit.

Na všech činnostech souvisejících s přípravou, prováděním, monitorováním, vyhodnocováním a auditu klinických studií by se měly podílet dostatečně kvalifikované a zkušené osoby. Pro úspěšný průběh a završení studie je to velmi významný faktor, neboť jako součást dokumentace klinické studie jsou nezbytně vyžadovány také životopisy všech osob, které se na realizaci dané studie podílely.

Osoby, které jsou součástí projektového týmu, mají především za úkol zajistit, aby klinická studie byla naplánována, provedena a nakonec i vyhodnocena v souladu se **Správnou klinickou praxí** a souvisejícími právními

předpisy. Dále je projektový tým zodpovědný za dodržení naplánovaného časového harmonogramu a efektivní čerpání rozpočtu.

Zadavatel studie může přenést některé, případně všechny aktivity projektového týmu na externí spolupracovníky, nebo na **Smluvní výzkumnou organizaci (CRO)**. Každé takové přenesení aktivit musí být dokumentováno písemnou smlouvou.

Je však nutné si uvědomit, že **konečná odpovědnost** za provedení studie a kvalitu údajů získaných ze studie **zůstává vždy na zadavateli a je nepřenosná**.

Složení projektového týmu je vhodné odvodit od zákonných povinností zadavatele vztahujících se ke klinickým studiím. Výčet těchto základních povinností uvádíme v [tab. 4.1](#).

JAKÉ BY Tedy MĚLO BÝT MINIMÁLNÍ SLOŽENÍ PROJEKTOVÉHO TÝMU?

Zastoupení by v něm měli být minimálně odborníci plnící funkce uvedené ve [schématu 4.1](#).

Vedoucí projektového týmu

Osoba, která je obvykle iniciátorem projektu, často autorem hypotézy a zodpovídá za realizaci projektu/klinické studie

Projektový manažer

Osoba koordinující všechny činnosti přípravy a provádění klinické studie přímo nebo prostřednictvím svých spolupracovníků. Dohlíží na dodržování všech požadavků Správné klinické praxe a legislativních požadavků:

- řídí a koordinuje veškeré činnosti projektového týmu zadavatele
- řídí a koordinuje případnou spolupráci s dalšími smluvními stranami (jako jsou např. subdodavatelé služeb, smluvní výzkumná organizace apod)
- obvykle zajišťuje komunikaci s regulačním úřadem a etickými komisemi (pokud není součástí projektového týmu konkrétní specialista na tuto oblast)
- zajišťuje dodržení časového harmonogramu a rozpočtu studie

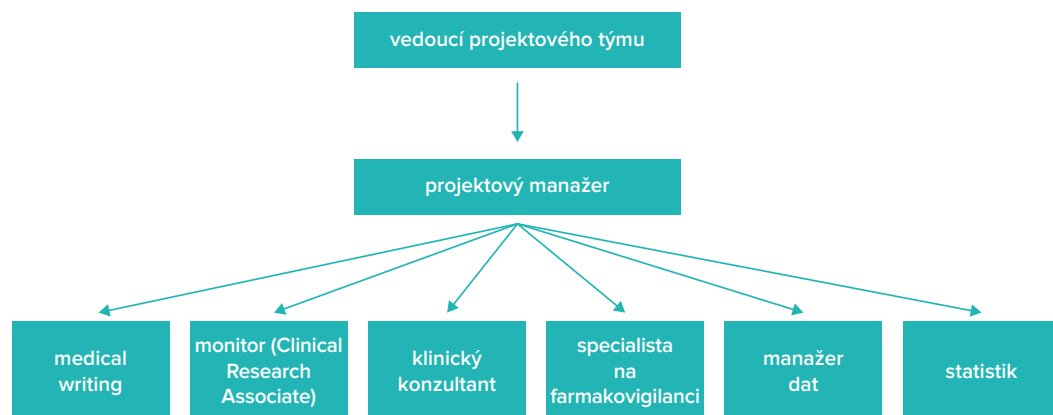


Schéma 4.1. Obecná základní struktura projektového týmu

Monitor (clinical research associate – CRA)

Osoba, která

- zajišťuje dohled nad prováděním klinické studie, tzv. monitoring
- pravidelně osobně navštěvuje místa provádění klinické studie a kontroluje dodržování základních zákonných norem a kvalitu shromažďovaných dat

Medical writer

Je to osoba zodpovědná za přípravu základních dokumentů klinické studie, jako je Protokol klinické studie, Investigator's Brochure, Informovaný souhlas apod. Na této činnosti se obvykle podílí větší počet osob. Po ukončení experimentální fáze klinické studie zpracovává závěrečnou zprávu ve spolupráci s ostatními odborníky.

Klinický konzultant

Tuto funkci zastává kvalifikovaný lékař, který zajišťuje lékařský dohled a

- v případě potřeby poskytuje konzultace a podává informace subjektům studie
- může se podílet na hodnocení kauzality nežádoucích příhod – tj. zhodnocení příčinné souvislosti s podáním hodnoceného léčivého přípravku

Specialista na farmakovigilanci

Osoba vykonávající činnosti související s povinností zadavatele sledovat bezpečnost hodnocených léčiv

- vyhodnocuje nežádoucí příhody nahlášené zkoušejícími – z hlediska závažnosti, kauzality a neočekávanosti
- zabezpečuje povinná hlášení na SÚKL, etické komise i směrem ke zkoušejícím

Manažer dat

Osoba, která zabezpečuje management dat z dané klinické studie, což zahrnuje mimo jiné vytvoření a aktualizaci CRF/eCRF, správu, validaci, kontrolu a export dat klinické studie v souladu s požadavky Správné klinické praxe.

Statistik

Je to specialista, který se podílí na plánování designu studie, analýze dat z něj získaných, interpretaci závěrů a výsledků, na přípravě souhrnné zprávy z klinické studie.

Na jednotlivých činnostech se v případě potřeby může podílet větší počet specialistů. Důležité je však mít zajištěny všechny role jednotlivých členů projektového týmu, včetně

Tab.4.1. Základní povinnosti zadavatele při přípravě a v průběhu klinické studie

POVINNOST	KOMENTÁŘ
zajištění financování projektu	U studií IIT jsou často využívány grantové prostředky. Tyto ovšem nejsou většinou postačující pro pokrytí všech nákladů a často neumožňují financování specifických položek (např. zákonné pojištění).
zavedení a udržování systému zabezpečování a kontroly jakosti	Pomocí písemně zpracovaných standardních operačních postupů zaručujících, že klinická studie je prováděna a údaje jsou získávány, dokumentovány (zaznamenávány) a zpracovány v souladu s Protokolem, Správnou klinickou praxí a příslušnými právními předpisy, aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost.
zabezpečení dostatečného lékařského dohledu	Zadavatel musí určit náležitě kvalifikovaného a snadno dostupného lékaře pro poskytování konzultací o zdravotních problémech a otázkách vzniklých v souvislosti s klinickou studií.

Tab.4.1. Základní povinnosti zadavatele při přípravě a v průběhu klinické studie

zajištění přípravy všech základních dokumentů a jejich případné aktualizace	Především příprava Protokolu, Informovaného souhlasu/Informací pro pacienty, Záznamu subjektu studie a další.
zabezpečení správného vedení klinické studie, sběru údajů a uchovávání záznamů	Zadavatel by měl využívat k doзору na průběh klinické studie, sběr a ověřování údajů, provádění statistických rozborů a přípravu zpráv o klinické studii vhodně kvalifikované osoby. Zadavatel nebo jiní vlastníci údajů by měli uchovávat všechny základní dokumenty příslušející zadavateli a vztahující se ke klinické studii.
výběr zkoušejícího	Zadavatel je odpovědný za výběr zkoušejícího/zdravotnického zařízení. Každý zkoušející by měl mít kvalifikaci získanou školením a praxí a přiměřené prostředky k řádnému provádění klinické studie, pro kterou byl vybrán.
uzavření smlouvy se zkoušejícím/zdravotnickým zařízením	Tímto zadavatel zajistí, aby zkoušející prováděl klinickou studii v souladu se Správnou klinickou praxí, příslušnými právními předpisy, podle Protokolu odsouhlaseného zadavatelem a v souladu se stanoviskem etické komise, dodržoval postupy pro zaznamenávání a hlášení údajů a také uchovávání základních dokumentů ke klinické studii, a umožní tzv. přímý přístup (tj. přístup do zdravotnického zařízení ke zdrojovým dokumentům a ke zprávám pro účely monitorování, auditů a inspekcí kontrolními úřady).
zajištění odpovídajícího pojištění odpovědnosti	Za škodu způsobenou zkoušejícím nebo zadavatelem. Toto pojištění se v souladu s právními předpisy vztahuje k úhradě nákladů na léčení subjektů v případě poškození zdraví v souvislosti s jejich účastí v klinické studii.
zajištění předložení klinické studie regulačnímu úřadu	Před zahájením klinické studie zadavatel předloží žádost příslušnému regulačnímu úřadu, a zajistí tak požadované posouzení, přijetí, případně povolení; v ČR Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.
zabezpečení posouzení etickou komisí	Klinickou studii není možné zahájit bez souhlasného stanoviska příslušné etické komise.
poskytování hodnocených léčiv a zabezpečení správného zacházení s nimi	Zadavatel je vždy odpovědný za poskytování hodnocených léčiv zkoušejícímu/zdravotnickému zařízení. V této oblasti ovšem v případě akademického výzkumu existují výjimky – pokud se jedná o čistě akademický výzkum, kterého se neúčastní žádný komerční zadavatel, jsou hodnoceny už registrované léčivé přípravky a zadavatel není zároveň držitelem rozhodnutí o registraci.
zajištění farmakovigilance – sledování bezpečnosti a hlášení nežádoucích účinků	Zadavatel je odpovědný za průběžné vyhodnocování bezpečnosti hodnocených léčiv. Je nutné neprodleně informovat všechny zúčastněné zkoušející/zdravotnická zařízení a kontrolní úřady o skutečnostech, které by mohly nepříznivě ovlivnit bezpečnost subjektů studie, mít vliv na provádění klinické studie nebo změnit povolení či souhlasné stanovisko etické komise s pokračováním klinické studie. Vždy musí být nastavený systém pro hlášení NÚ v souladu s aplikovatelnými regulačními požadavky.
zajištění monitoringu	Zadavatel musí zabezpečit dohled na průběh klinické studie. Tento dohled je uskutečňován prostřednictvím tzv. monitoringu/monitorování, jehož účelem je ověřit, že: • jsou chráněna práva a zdraví subjektů studie • zaznamenávané údaje jsou správné, úplné a ověřitelné na základě zdrojových dokumentů • klinická studie probíhá v souladu s poslední schválenou verzí Protokolu/ dodatků, Správnou klinickou praxí a právními předpisy
nastavení opatření v případě nesouladu	Jakýkoliv nesoulad činnosti zkoušejícího/zdravotnického zařízení nebo členů týmu zadavatele s Protokolem, standardními operačními postupy, Správnou klinickou praxí a právními předpisy by měl vést k neprodlenému zásahu zadavatele, aby byl zajištěn soulad.
zajištění reportingu	Hlášení požadovaných informací, jak regulačnímu úřadu/orgánu (Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv), tak relevantním etickým komisím.

odpovědností, které na ně byly delegovány. Seznam členů projektového týmu (tzv. Delegation log, nebo Responsibility log) by měl být neustále udržován v aktuální podobě.

4.2.2 » STUDIJNÍ (ŘEŠITELSKÝ) TÝM

Za realizaci klinické studie **v místě jejího provádění** (tzv. **trial site**) odpovídá **zkoušející**. Pokud to náročnost studie vyžaduje, pomáhá mu v zajištění potřebných činností tým dalších kvalifikovaných osob – studijní neboli řešitelský tým.

Na jednotlivé členy studijního týmu pak může hlavní zkoušející delegovat část ze svých povinností, uvedených v [tab. 4.2](#).

Delegování jednotlivých povinností musí být v souladu s odbornou kvalifikací členů studijního týmu. Na druhou stranu je delegování velice důležité pro zvýšení efektivity při uskutečňování studií, protože umožní lékařům soustředit se na vlastní „klinickou“ práci a vyhnout se tak jejich zahlcení administrativními činnostmi.

Studijní tým kromě zkoušejícího, který se v tom případě nazývá **hlavní zkoušející**, obvykle tvoří:

- jeden či více dalších zkoušejících (neboli **spoluzkoušejících**)
- **studijní sestry**
- **studijní koordinátoři/manažeři dat**
- **lékárníci**

V souladu se Správnou klinickou praxí musí být každé delegování odpovědností zkoušejícím řádně zaznamenáno (prostřednictvím tzv. **Delegation log** nebo **Responsibility log**). V tomto dokumentu nalezneme informaci o tom komu, od kdy a jakou povinnost hlavní

zkoušející deleguje. Tento formulář je potřeba neustále udržovat v aktuální podobě.

V případě multicentrické klinické studie, která probíhá současně na více místech, je třeba určit i tzv. **koordinujícího zkoušejícího**. Před zahájením studie musí být jednoznačně definovány jeho odpovědnosti, stejně tak jako odpovědnosti dalších zúčastněných zkoušejících. Navíc musí být zajištěna komunikace mezi jednotlivými zkoušejícími.

Tab. 4.2. Základní povinnosti zkoušejícího

1.	screening vhodných pacientů a ověření/potvrzení jejich vhodnosti k zařazení do studie (eligibility)
2.	informování pacientů o průběhu studie a získávání jejich Informovaného souhlasu
3.	enrollment, zařazení subjektů do studie
4.	randomizace a případné odslépování údajů o subjektech
5.	zadávaní dat do CRF, případná oprava těchto dat.
6.	koordinace harmonogramu návštěv subjektů a provedení vyšetření předepsaných Protokolem v rámci těchto návštěv
7.	zacházení s hodnocenými léčivými přípravky, kontrola accountability (dopočitatelnosti) hodnoceného léčivého přípravku a zhodnocení dodržování instrukcí k užívání přípravku subjektem (kompliance)
8.	vyhodnocování a hlášení nežádoucích příhod
9.	zacházení s laboratorními vzorky – jejich odběry, zpracování, značení a v případě potřeby i transport zadavateli
10.	uchovávání studijní dokumentace
11.	komunikace s etickou komisí

POUŽITÁ LITERATURA

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

Vyhláška č. 226/2008 Sb o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků

Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for Good Clinical Practice as regards investigational medicinal pro-

ducts for human use, as well as the requirements for authorization of the manufacturing or importation of such products

ICH Topic E6 Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) of July 2002

Strnadová V., Svobodník A., Křepelka F. Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků. 1. vyd. Praha: Grada 2007. ISBN 978-80-247-1917-7

4.3 » ROZPOČET

KOLIK NÁS BUDE STUDIE STÁT A MÁME NA TO?

Adam Svobodník

Jedním z nejdůležitějších podkladů potřebných pro zodpovědné rozhodnutí, zda námi zamýšlenou klinickou studii můžeme provést, je výpočet nákladů, tedy stanovení rozpočtu studie. Provedení klinické studie je finančně velmi nákladné a podrobnou přípravu rozpočtu se nevyplatí podceňovat. I když náklady na akademické klinické studie jsou ve většině případů řádově nižší než na studie realizované komerčními zadavateli, uvedme pro ilustraci náklady na studie organizované farmaceutickými společnostmi. Z publikovaných dat víme, že v období let 1997–2011 celkem 12 největších farmaceutických společností investovalo částku 802 miliard dolarů do klinického vývoje, jehož výsledkem byla registrace celkem 139 nových léčivých přípravků. Tedy náklady na vývoj jednoho z nich představovaly průměrně 5,8 miliardy dolarů. Nejzajímavější na těchto číslech je ovšem fakt, že 40 % těchto nákladů tvořily náklady na klinické studie fáze III.

V posledních letech se setkáváme s trendem obrovského nárůstu nákladů na klinické studie. Byly publikovány údaje, že v období let 1999–2005 byla průměrná délka trvání studií fáze III zvýšena o 70 %, počet provedených vyšetření v rámci těchto studií, a tedy i související náklady narostly o 65 %. Na druhé straně však přísnější vstupní a vylučující kritéria vedla ke snížení počtu pacientů, kteří projdou ověřováním vhodnosti jejich zařazení do studií o 21 % a o 30 % se zvýšil počet pacientů, kteří jsou do studie zařazeni, ale nakonec ji nedokončí [1].

I když je zřejmé, že náklady na uskutečnění jednotlivých klinických studií jsou velmi odlišné, a to především v závislosti na jejich délce, počtu zařazených subjektů, náročnosti prováděných vyšetření apod a mohou mezi nimi být i řádové rozdíly, existují aktivity, se kterými je nutno počítat při realizaci každé klinické studie bez

ohledu na její zaměření a náročnost (např. náklady na pojištění zodpovědnosti apod).

V této podkapitole jsou uvedeny obecné položky rozpočtu, které jsou součástí celkových nákladů u jakékoliv klinické studie bez ohledu na to, zda je akademická, nebo je zadavatelem soukromá společnost. Některé položky mohou být u části klinických studií nerelevantní (např. náklady na tisk CRF v případě použití eCRF). Součtem nákladů na jednotlivé níže uvedené položky relevantní pro naši studii tak dostaneme základní představu o celkových nákladech. Je evidentní, že u akademických klinických studií (IIT) bude tlak na minimalizaci nákladů studie, vyplývající z omezenějších možností zdrojů financování výrazně vyšší, než v případě studií realizovaných komerčními zadavateli. Položkou, ve které je možno výrazně snížit náklady, jsou především mzdové náklady na zaměstnance, kteří se podílejí na studii, a to jak členové realizačního týmu (zajištění organizace, administrace), tak členové týmu studijního (hlavně zkoušející lékaři). Je to proto, že na rozdíl od studií, jejichž zadavatelem je komerční subjekt a ve kterých může být osobní ohodnocení pro zkoušející výrazným motivačním faktorem, u studií akademických může být primární motivací pro účastníky studie např. získání dat pro vlastní publikaci v odborném časopise, což může nároky na osobní ohodnocení snížit.

Výši celkových nákladů na klinickou studii ovlivňuje také to, jakou část aktivit zajistíme interně, tedy týmem zadavatele a jeho spolupracovníků, a které činnosti budeme zajišťovat prostřednictvím externích subdodavatelů (outsourcing). Ve většině případů platí, že využití subdodavatelů náklady studie zvyšuje. Nicméně u profesně náročnějších činností, s jejichž prováděním chybí v týmu zadavatele

dostatek zkušeností, může být výběr vhodného subdodavatele naopak výraznou finanční úsporou.

Zdroje financování akademických klinických studií mohou být různé, nejčastěji jsou to však následující (nebo jejich kombinace):

- grant poskytnutý zadavateli farmaceutickou společností
- prostředky nadačních fondů a nadací
- grant z národních veřejných zdrojů
- grant z mezinárodních zdrojů (nejčastěji 7. rámcový program EU)

Hlavně u národních grantových zdrojů je důležité si dát pozor na to, že některé náklady související s realizací klinické studie však nemusí být uznatelné (např. náklady na pojištění).

V tab. 4.3 (s. 42–43) je uveden základní seznam činností, které jsou nutné pro přípravu a provedení každé klinické studie a na jejichž zajištění musí zadavatel obstarat finanční prostředky. U každé z položek je uvedeno, zda v případě akademických klinických studií bývá aktivita častěji zajišťována interními zdroji, nebo prostřednictvím subdodavatelů. V následujícím textu jsou diskutovány vybrané důležité položky rozpočtu studie, pokud jsou iniciovány v akademickém prostředí.

4.3.1 » PROJEKTOVÝ MANAGEMENT

MZDOVÝ NÁKLAD NA PROJEKTOVÉHO MANAŽERA

Projektový manažer zajišťuje koordinaci přípravy a realizaci studie a většinou také zajišťuje schválení studie a komunikaci s regulačními orgány (např. SÚKL), etickými komisemi, kontroluje činnost monitora studie a zodpo-

vídá za dodržení časového harmonogramu a rozpočtu studie. Ustavení projektového manažera a zajištění optimálních pracovních podmínek, především časových pro vedení studie není doporučeno podceňovat ani v případě akademických klinických studií. Výše mzdových nákladů na projektového manažera je dána jeho mzdou, délkou trvání studie a výší jeho úvazku potřebnou k vedení studie. U akademických klinických studií můžeme předpokládat, že jeden projektový manažer je schopen zvládnout vedení 1–4 studií souběžně dle jejich náročnosti.

Pro akademické klinické studie se nedoporučuje, aby činnosti projektového manažera zajišťoval přímo odborník lékař – iniciátor studie (autor záměru, hypotézy studie), a to především z kapacitních důvodů.

REŽIJNÍ NÁKLADY NA PROJEKTOVÉHO MANAŽERA

Na činnost projektového manažera je třeba počítat i s nemzdovými, režijními náklady (kancelářské prostory a vybavení, provozní náklady, cestovné apod).

4.3.2 » PŘÍPRAVA STUDIJNÍ DOKUMENTACE

Do výpočtu mzdových nákladů na tým odborníků zodpovědných za přípravu studijní dokumentace a jeho případných dodatků je třeba zahrnout i konzultanty a další (externí) odborníky. V případě akademických klinických studií je základní dokument studie (Protokol) většinou připravován výzkumníkem – iniciátorem studie, nicméně je vhodné mít zajištěnu i konzultaci s odborníkem znalým formálních náležitostí Protokolu. Do každého Protokolu je

také nutný vstup statistika zodpovědného za volbu designu studie, výpočet velikosti vzorku a návrh statistických metod. Příprava Protokolu profesionálním odborníkem zabere průměrně 100–200 hodin čistého času. Za tvorbu dalšího zásadního dokumentu – CRF, je většinou zodpovědný manažer dat, který vychází při přípravě CRF z Protokolu studie. Nemzdové náklady přípravy studijní dokumentace představují především náklady na tisk dokumentů a jejich distribuci do center, v nichž se studie uskutečňuje. Při využití eCRF podléhajícímu licenčnímu omezení je potřeba počítat s náklady na tuto licenci, případně využít nástroje poskytované pro akademické projekty bezplatně.

4.3.3 » SCHVÁLENÍ STUDIE REGULAČNÍM ORGÁNEM A ETICKÝMI KOMISEMI

Mzdové náklady na zaměstnance zodpovědného za přípravu podkladů vyžadovaných regulačními orgány a etickými komisemi pro povolení studie. V případě, že bude podklady potřebné pro schválení studie připravovat tým s nedostatkem zkušeností, je nutné zohlednit v časovém harmonogramu, že tato činnost může trvat týdny až měsíce v závislosti na kompletnosti studie a především povaze hodnoceného přípravku.

Nemzdové náklady zahrnují náklady na tisk dokumentů a náklady na poplatky za posouzení žádosti SÚKL a etickými komisemi. U akademických klinických studií je možno požádat o prominutí tohoto poplatku.

4.3.4 » POJIŠTĚNÍ

Zákonné pojištění zodpovědnosti pro klinické studie je možno i v ČR sjednat u několika poskytovatelů (pojišťoven). Pokud je v době sjednávání pojištění dostupná studijní dokumentace, sjednání pojištění není složité. Náklady na pojištění se v závislosti na délce studie, počtu zařazených subjektů a rizikovosti dané studie mohou lišit, nejčastěji jsou však v rozmezí 100–200 tis. Kč na studii.

4.3.5 » MONITORING

Zadavatel studie je ze zákona povinen zajistit monitoring prováděné klinické studie. Monitoringem rozumíme především průběžné fyzické návštěvy školeného monitora v centrech studie za účelem dodržování pravidel GCP a především kontroly souladu dat ve zdrojové dokumentaci (chorobopis pacienta) a údaji vyplněnými v CRF. Náklady na monitoring tak tvoří mzdové náklady na monitora studie a nemzdové na cestovní náklady v souvislosti s cestami do center studie. Náklady na jednu monitorovací návštěvu jsou nejčastěji v rozmezí 7–15 tis. Kč.

4.3.6 » REALIZACE STUDIE V CENTRECH

Mzdové náklady na činnost zkoušejících lékařů a jejich spolupracovníků. V případě akademických klinických studií bývají nižší než u studií s komerčními zadavateli.

Nemzdové náklady tvoří náklady zdravotnic-

kého zařízení související s prováděním klinické studie. Mezi tyto náklady patří všechny náklady na vyšetření prováděná v rámci Protokolu studie (tedy např. zobrazovací vyšetření, odběry biologických vzorků a jejich analýza), ale také náklady související s nakládáním se studijní medikací, tedy činnost zodpovědného farmaceuta a lékarny. Vyjednání finančních podmínek pro provádění studie v centrech mimo pracoviště zadavatele je často zcela klíčovým pro realizovatelnost studie z toho důvodu, že tyto náklady představují u akademických klinických studií zřejmě nejvýznamnější položku. Náklady na jeden subjekt studie jsou řádově desítky tisíc korun.

4.3.7 » DATA MANAGEMENT

Mzdové náklady na zajištění všech činností data managementu.

Nemzdové náklady u eCRF náklady na provoz EDC, pokud není využito „open source“ řešení. Většina pracovišť zadavatelů akademických klinických studií nemá vlastní oddělení managementu dat připravené zajistit tyto služby v podobě splňující požadavky stanovené patřičnými předpisy a směrnicemi, je tedy doporučeno využít subdodavatelů. Náklady na kompletní zajištění managementu dat ve studii jsou řádově stovky tisíc korun.

4.3.8 » STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT

Mzdové náklady na zajištění všech činností souvisejících se statistickým zpracováním dat. Nemzdové náklady na zakoupení licence statistického software. Při jednorázovém zakoupení licence pro potřeby zpracování dat studie mohou tyto náklady převážít celkové náklady na zpracování dat. V tomto případě je

Tab. 4.3. Přehled základních činností potřebných pro přípravu a provedení klinické studie jako podklad pro stanovení rozpočtu

činnost	komentář	kdo zajišťuje*
projektový management	Celkové řízení projektu, koordinace činností realizačního a studijního týmu, zodpovědnost za dodržení časového harmonogramu a rozpočtu. Koordinace a kontrola činností subdodavatelů (např. centrální laboratoř apod). Příprava a udržování Trial Master File (TMF) a Investigator Site File (ISF) ve spolupráci s monitorem studie.	interně
příprava studijní dokumentace	Tvorba všech studijních dokumentů, především tedy synopse, Protokolu, CRF, Informovaného souhlasu a Informací pro pacienta, souboru informací pro zkoušejícího (Investigator's brochure) a specifických instrukcí pro studii (např. pro zacházení se studijní medikací apod). Překlady dokumentů u mezinárodních studií.	většinou interně s využitím externích konzultantů
příprava studie (set-up)	Výběr center studie a realizačního týmu včetně ověření proveditelnosti studie na centrech (feasibility). Výběr a nastavení nástroje pro sledování průběhu studie (Clinical Trial Management System-CTMS).	interně + licence CTMS
zajištění povolení provedení studie regulačním orgánem a etickými komisemi	Zajištění EudraCT number, kompletace a předložení dokumentace na RA a EK, vypořádání připomínek k předložené dokumentaci.	interně s využitím externích konzultantů + poplatky RA a EK

Tab. 4.3. Přehled základních činností potřebných pro přípravu a provedení klinické studie jako podklad pro stanovení rozpočtu

pojištění studie	Pojištění odpovědnosti zadavatele a zkoušejících.	interně + cena pojištění
smluvní vztahy	Příprava a negociace smluv pro subjekty zapojené ve studii, zejména tedy: zkoušející lékaře, zdravotnická zařízení (centra studie) a subdodavatele.	většinou interně, případně s konzultací externího právníka
školení studijního a realizačního týmu	Školení zkoušejících a ostatních členů studijního týmu (nejčastěji formou tzv. "investigators meeting") a realizačního týmu (monitoři, projektový manažer, manažer dat a další).	interně
monitoring	Zajištění monitoringu studie. Příprava monitorovacího plánu, iniciačních návštěv, průběžných monitorovacích návštěv a závěrečných návštěv. Zpracování zpráv z monitoringu.	většinou interně
činnost odborných komisí	Zajištění činnosti odborných komisí v případě, že jsou ve studii využity, např. Data Safety and Monitoring Board (DMSB), případně zajištění externě provedené interim analýzy apod.	externě
farmakovigilance	Vytvoření instrukcí pro postupy při hlášení SAE v průběhu studie, kompletace pokladů pro průběžné a závěrečnou zprávu. Školení zodpovědných osob.	většinou interně s využitím externích konzultantů
realizace studie v centrech	Činnost zkoušejících lékařů a studijního týmu, náklady zdravotnického zařízení na provedení všech vyšetření subjektů studie dle Protokolu studie včetně činností lokálních laboratoří a lékárny.	interně/externě
kompensace subjektům studie	Kompensace výdajů souvisejících s účastí ve studii, např. cestovní výdaje apod.	externě
centrální laboratoř	Zpracování biologických vzorků centrální laboratoří včetně jejich transportu.	externě
studijní medikace	Zajištění studijní medikace a nakládání s ní (příprava, značení, distribuce do center) v souladu s platnými předpisy.	většinou externě
data management	Zajištění procesu správy dat studie. Tvorba plánu managementu dat, validačního plánu, vytvoření studijní databáze, provoz eCRF pokud využít. U tištěných CRF zajištění tisku, přepis dat do elektronické databáze, kódování dat, import dat, validace dat, data review, řešení queries a export dat pro statistické zpracování.	většinou externě + náklady na eCRF a licence slovníků (WHOD Drug a MedDRA)
statistika	Design studie, návrh statistických metod analýzy dat a jejich implementace. Tvorba plánu statistických analýz (SAP), programování a validace analýz, tvorba statistické zprávy.	většinou externě + licence statistického SW
souhrnná zpráva o studii	Vytvoření závěrečné zprávy v souladu s požadavky ICH GCP.	většinou interně s využitím externích konzultantů
archivace	Archivace potřebných dokumentů (CRF, TMF apod) v průběhu a po ukončení studie.	většinou interně
quality assurance	Příprava pro studii specifických SOP, dohled nad kvalitou provádění studie, interní audit.	interně

* interně = pracoviště a pracovní tým zadavatele externě = subdodavatel

doporučeno využít subdodavatelů. Náklady na statistické zpracování dat studie jsou většinou desítky až stovky tisíc korun.

POUŽITÁ LITERATURA

Avik SA Roy. Stifling New Cures: The True Cost of Lengthy Clinical Drug Trials. Dostupné z WWW: <http://www.manhattan-institute.org/html/fda_05.htm>.

4.4 » DESIGN

KLINICKÁ STUDIE JE EXPERIMENT, KTERÝ MUSÍ BÝT PEČLIVĚ NAPLÁNOVÁN. CO MÁ PLÁN STUDIE OBSAHOVAT, JAK PŘI PLÁNOVÁNÍ POSTUPOVAT A KOLIK PACIENTŮ ZAŘADIT, ABY STUDIE MĚLA SMYSL?

Pavla Kadlecová, Ladislav Pecen, Radka Štěpánová, Adam Svobodník

4.4.1 » ÚVOD DO PLÁNOVÁNÍ KLINICKÝCH STUDIÍ

Termín **design** klinické studie v širším slova smyslu zahrnuje všechny hlavní prvky plánu studie, jehož podrobný a závazný popis je nezbytnou součástí Protokolu. Účelem klinických studií v jednotlivých fázích vývoje léčivých přípravků je poskytnout takové informace, na základě kterých bude možné učinit správné a dostatečně přesné závěry o distribuci sledovaného přípravku v lidském organismu, jeho bezpečnosti, vhodném dávkování a o účinnosti v rámci cílové populace (tzv. **target population**). Do klinické studie nelze z praktických důvodů zahrnout celou cílovou populaci. Cílovou populaci totiž mohou představovat např. všichni pacienti s určitým typem onemocnění, pro které je prostřednictvím studie hledán nejvhodnější typ léčby. Do klinické studie je možné zařadit pouze část (vzorek) subjektů z cílové populace, a proto je interpretace výsledků studií (stejně jako řady dalších oblastí klinického výzkumu) založena na statistické analýze dat a jejich zobecnění. Za předpokladu, že vzorek subjektů hodnocení zařazených do konkrétní klinické studie tvoří

náhodný výběr z cílové populace (označované někdy také jako **sampled population**), lze výsledky klinické studie s určitou mírou spolehlivosti zobecnit (extrapolovat) na celou cílovou populaci. Tento základní princip interpretace výsledků klinických studií je schematicky znázorněn na [schéma 4.2](#).

Pro zajištění maximální správnosti zobecnění výsledků klinických studií na cílovou populaci je nutné minimalizovat riziko, že by byl výsledek provedené studie pouze náhodný, tedy neodpovídající realitě, a dále je nutné zajistit dostatečnou přesnost výsledků. Z těchto důvodů je nutné zajistit odpovídající **kvantitativní i kvalitativní reprezentativnost vzorku** subjektů. Dále je nutné zajistit správnost a adekvátní přesnost zaznamenávaných údajů (především o bezpečnosti a účinnosti léčby) a vyhnout se tzv. systematickým chybám (**bias**), které mohou výsledky celé studie nežádoucím způsobem zkreslit. Příkladem systematické chyby může být situace, při níž zkoušející lékař zařazující subjekty do studie může ovlivnit zařazení subjektu do určitého ramene studie (např. rameno s hodnocenou léčbou versus rameno s placebem). V takové situaci může zkoušející lékař možnosti využít a zařadit více subjektů, u kterých předpo-

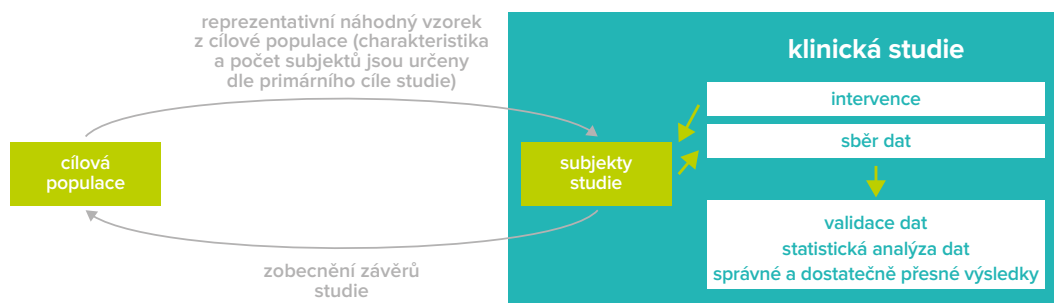


Schéma 4.2. Základní princip zobecnění výsledků klinické studie na cílovou populaci pacientů

kládá lepší léčebné odezvy, do ramene studie, které chce zvýhodnit (nebo naopak zařadí více subjektů s předpokladem horší odezvy na léčbu do ramene, které chce znevýhodnit).

Cílem správného plánování (designování) klinických studií je tedy v co nejvyšší možné míře minimalizovat vlivy, které mohou vést k chybným nebo zkresleným závěrům. Proces designování studií tak vyžaduje nejen odborné klinické znalosti, ale i znalost celého prostředí a procesů studií, především s ohledem na detaily toho, jak jsou jednotlivé údaje v průběhu studie získávány, zaznamenávány a následně analyzovány.

Aktivní spolupráce statistiků s odborníky z dané klinické oblasti je při plánování studií nezbytná. Součástí designování studie není pouze stanovení cíle (hypotézy), cílové populace a výběr hodnocených parametrů, ale také např. zhodnocení praktické proveditelnosti jednotlivých vyšetření v plánovaném čase, zhodnocení přesnosti a variability zaznamenávaných dat dle praktických zkušeností apod. Úkolem statistika je naplánovat vhodné statistické metody analýzy dat a podílet se na odhadu počtu subjektů, které budou do dané studie zařazeny.

4.4.2 » ZÁKLADNÍ PRVKY DESIGNU KLINICKÉ STUDIE

Základem designu každé studie je stanovení cíle (hypotézy), kterou experimentem (klinickou studií) prověřujeme, vymezení populace subjektů studie, na které bude hypotéza ověřována, a populace subjektů, na kterou budou získané výsledky zobecněny. Od těchto základních prvků se odvíjí další specifika de-

signu studie, která je nutné během plánování pevně stanovit:

- výběr sledovaných parametrů účinnosti a bezpečnosti
- uspořádání studie (např. paralelní, cross-over apod)
- určení statistických metod, které budou při analýze dat použity
- stanovení počtu subjektů studie potřebných k zařazení do studie a ke statistickému vyhodnocení
- stanovení délky sledování subjektů hodnocení ve studii
- přijetí opatření k minimalizaci možného zkreslení nebo ovlivnění výsledků studie (např. randomizace, zaslepení apod)
- vypracování podrobného plánu všech procedur plánovaných ve studii zahrnující časový harmonogram jednotlivých návštěv, specifikace prováděných vyšetření a údajů, které budou na jednotlivých návštěvách zjišťovány

Jednotlivé prvky designu studie spolu úzce souvisejí, a proto je třeba vnímat design jako funkční celek, ve kterém změna jedné části může ovlivnit i části ostatní.

Design studie je nutné v patřičné úrovni detailu popsat v Protokolu studie, který před zahájením studie schvaluje příslušný regulační orgán (v České republice SÚKL, v USA FDA). Povolení k zahájení studie regulačním orgánem, tedy schválení Protokolu však nevylučuje možnost, že regulační orgán vznesle námitky k některým prvkům designu (např. k volbě primárního parametru, nebo k výběru subjektů pro analýzu dat) až po ukončení studie, tedy při předložení závěrečné zprávy. Povolení realizace studie znamená, že riziko, kterému jsou subjekty hodnocení zařazené do studie vystaveny, je s ohledem

na cíle studie akceptovatelné. Ale to neznamená, že studie provedená v konkrétním designu bude dostačující např. pro schválení registrace hodnoceného přípravku. Ve výjimečných případech se může stát, že byť byla studie uskutečněna v souladu se schváleným Protokolem, výsledky studie budou regulační autoritou odmítnuty pro výhrady k jejímu Protokolu. Většinou je však vyžadováno pouze doplnění vybraných údajů, nebo realizace další klinické studie např. na odlišné populaci subjektů, nebo v jiném uspořádání.

4.4.2.1 » PRIMÁRNÍ CÍL

Plánování klinické studie se odvíjí od tzv. **primárního cíle studie**, který úzce souvisí s fází vývoje hodnoceného léčivého přípravku, ve které se v době realizace studie nachází. Cíle klinických studií, podle fáze vývoje přípravku jsou sumarizovány v [tab. 4.4](#). Při volbě primárního cíle studie je nutné brát ohled na výsledky předchozích skutečných studií a zvážit proveditelnost a etické as-

pekty plánované studie. Ve studiích srovnávacích dva a více léčivých přípravků (LP) nebo léčebných postupů odráží primární cíl předem stanovenou hypotézu o účinnosti nebo bezpečnosti hodnoceného LP v porovnání s jiným LP, který nazýváme nejčastěji kontrolní LP. Z hlediska definice cílů jsou specifické klinické studie v onkologii. Ve II. fázi onkologických studií se většinou posuzuje, zda má hodnocený LP nebo postup vůbec nějakou měřitelnou protinádorovou aktivitu. Do těchto studií se obvykle zařazují desítky subjektů studie. Již v této fázi studií (na rozdíl od studií u jiných onemocnění) se někdy provádějí randomizované studie srovnávající účinnost a bezpečnost s kontrolními přípravky, týká se to zejména studií zahrnujících pacienty s nádory s tak nízkou prevalencí, že by provedení rozsáhlejší studie bylo obtížně proveditelné, nebo se v jedné studii srovnává najednou více léčebných postupů. Nejlépe tolerovaný a potenciaálně účinnější léčebný postup je pak předmětem hodnocení studií fáze III.

Tab. 4.4. Cíle klinických studií dle fáze vývoje hodnoceného přípravku	
cíl studie (obecně)	cíl studie (obecně)
fáze I-II	stanovení bezpečnosti hodnoceného LP
	popis distribuce hodnoceného LP v lidském organismu a popis účinků LP, tedy určení tzv. farmakokinetického a farmakodynamického profilu
	stanovení vztahu mezi účinky hodnoceného LP a jeho dávkou. Určení maximální tolerovatelné dávky
fáze III	srovnání účinnosti LP ve srovnání s jiným (tzv. kontrolním) LP, např. placebem či standardně používaným LP
	srovnání bezpečnosti léčby s kontrolním LP
	zhodnocení celkového poměru přínosů a rizik léčby hodnoceným LP
fáze IV	ověření účinnosti léčby v běžné klinické praxi
	analýza nežádoucích účinků léčby vyskytujících se v běžné klinické praxi

LP – léčivý přípravek

Rozlišujeme 3 základní typy hypotéz, kterými jsou **(1) superiorita**, **(2) non-inferiorita** a **(3) ekvivalence**. Podrobněji jsou jednotlivé typy hypotéz a typy srovnání LP popsány ve směrnici Guidance for Industry E9 Statistical Principles for Clinical Trials ICH (Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků pro registraci léčivých přípravků pro humánní použití / The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, zkráceně ICH).

V každé klinické studii je standardně definován pouze **jeden primární cíl**, a takto je to vyžadováno i regulačními autoritami. Ve výjimečných případech je možné definovat primárních cílů více, musí však být předem specifikováno, jak bude výsledek studie interpretován, pokud bude dosaženo pouze jednoho z více stanovených cílů. Příkladem může být studie hodnotící účinky LP přidaného ke standardně podávanému LP, který je běžně aplikován ve formě injekcí a dávkování je upravováno dle potřeby. Cílem takovéto studie může být například prokázat, že standardně používaný LP v kombinaci s hodnoceným LP nemá horší účinnost než ten standardně používaný (hypotéza non-inferiority) a zároveň prokázat, že při léčbě kombinací obou LP není nutné aplikovat injekce tak často (hypotéza superiority). Z tohoto příkladu je zřejmé, že prokázala-li by se pouze hypotéza o non-inferioritě účinnosti nebo pouze hypotéza o superioritě počtu aplikací nesvědčilo by to o přínosu kombinované léčby pro pacienty. Požadovaný benefit pacientům hodnocený LP přinese pouze v případě, že budou prokázány obě hypotézy.

Data ze studií, které byly primárně určeny např. k prokázání superiority, je možné alternativně použít i k testování non-inferiority, pro

možnost takovéto změny hypotézy je však nutné dodržet pravidla popsána v směrnici Points to consider on switching between superiority and non-inferiority ICH (Doc. Ref.: CPMP/EWP/482/99).

SUPERIORITA

Pokud je cílem studie prokázat, že hodnocený léčivý přípravek je lepší než kontrolní, pak je cílem studie prokázat tzv. **superioritu**. Dle evropských směrnic zpravidla není přesně definována míra, o kolik má být hodnocený přípravek lepší než kontrolní. Pro přesnou interpretaci výsledků studie i pro výpočet potřebného počtu subjektů zařazených do studie je však nutné stanovit tzv. **klinicky významný (relevantní) rozdíl**, tedy rozdíl v účinnosti hodnoceného přípravku ve srovnání s kontrolním, který je smysluplný z hlediska použití v klinické praxi (např. za klinicky významný rozdíl může být považováno prodloužení mediánu přežití onkologických pacientů o několik měsíců, za klinicky významný rozdíl však nebude považováno prodloužení mediánu přežití o několik dnů). Vztah mezi klinicky a statisticky významným rozdílem je podrobněji popsán v kapitole věnované výpočtu velikosti vzorku ([podkap. 4.4.4](#), s. 57). Potřebný počet subjektů studie bývá nejčastěji stanoven tak, aby bylo možné prokázat statistickou významnost rozdílu za předpokladu, že v účincích hodnocených přípravků je minimálně klinicky významný rozdíl. Pokud je u subjektů zařazených do studie rozdíl ve skutečnosti menší, snižuje se při daném počtu subjektů ve studii pravděpodobnost, že rozdíl bude prokázán jako statisticky významný. I když evropské směrnice velikost klinicky relevantního rozdílu nedefinují, regulační orgány mají možnost se vyjádřit k proto-

kolu studie ještě před jejím zahájením a požadovat např. změnu v uvedeném klinicky významném rozdílu. Obvykle požadují regulační orgány předpoklad většího klinicky významného rozdílu a často je tedy navržený rozdíl považován za příliš malý pro aplikaci do klinické praxe. Situaci nám pomůže vysvětlit příklad placebem kontrolované studie, která hodnotí snížení diastolického krevního tlaku po 12 týdnech léčby, viz [podkap. 4.4.4](#), s. 57.

NON-INFERIORITA

Pokud je cílem studie prokázat, že hodnocený přípravek není horší než kontrolní, pak je cílem studie prokázat tzv. **non-inferioritu**. Při této hypotéze je nutné stanovit a v Protokolu studie jasně definovat hranici vyjádřenou primárním parametrem účinnosti, od které je možné prohlásit, že se srovnávané přípravky již liší (tzv. **non-inferiority margin**). Tato hranice může být definována např. dle klinické významnosti nebo jako určité procento z přirozené variability hodnot účinnosti. Pokud rozdíl mezi srovnávanými přípravky přesáhne tuto hranici (včetně intervalu spolehlivosti pro tento rozdíl) v neprospěch hodnoceného léčiva, pak je hypotéza o non-inferioritě zamítnuta. Stanovení této hranice bývá jedním z klíčových rozhodnutí v průběhu plánování studie. Principy, jak má být hranice pro non-inferioritu volena, a upozornění na možné problémy jsou popsány evropskými směrnici, a to především Guideline on the choice of the non-inferiority margin (Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99). Konkrétní doporučení, jak by hranice pro non-inferioritu měla být stanovena, ovšem ve směrnících obsažené nejsou. Volba hranice pro non-inferioritu zůstává na zodpovědnosti týmu, který studii plánuje. Regulační orgán má samozřejmě ná-

sledně možnost se k volbě hranice pro non-inferioritu vyjádřit ještě před zahájením studie.

Prokázat non-inferioritu hodnoceného přípravku v porovnání se standardně užívaným přípravkem má význam zejména v případech, v nichž nelze předpokládat, že má hodnocený přípravek vyšší účinnost, ovšem léčba tímto přípravkem může být pro pacienty prospěšná v jiném ohledu. Může to být například nižší výskyt nežádoucích účinků nebo výskyt méně závažných nežádoucích účinků, případně může přípravek lépe ovlivňovat celkovou kvalitu života pacientů anebo může být léčba levnější. Praktickým příkladem mohou být studie zaměřené na hodnocení přípravků na léčbu bolesti u pacientů s chronickou bolestí zad, ve kterých je nový léčivý přípravek podáván perorálně a jeho účinnost je srovnávána se standardní léčbou formou injekcí. Cílem takového studie je prokázat non-inferioritu perorálně podávané léčby ve srovnání s léčbou injekcemi. Prokázání non-inferiority je častým cílem studie v případech, v nichž je referenční léčbou intervenční chirurgický postup a nově hodnocený typ léčby představuje farmakoterapie.

EKVIVALENCE

Pokud je cílem studie prokázat, že hodnocený a kontrolní léčivý přípravek jsou srovnatelné, pak je cílem prokázat tzv. **ekvivalenci**. Potvrzení této hypotézy je zásadní např. při vývoji generických léků, vývoji substituční léčby nebo při vývoji nových lékových forem. Pokud je cílem studie prokázat rovnocenné terapeutické účinky mluvíme o **terapeutické ekvivalenci**. Pokud je cílem prokázat, že distribuce účinné látky kontrolního a hodnoceného přípravku v krvi (či jiných tělních tekuti-

nách, resp. tkáních) je v dané cílové populaci shodná, pak mluvíme o tzv. **bioekvivalenci**. V případě této hypotézy je nutné stanovit hranice, v rámci kterých budou srovnávané přípravky považovány za rovnocenné, tzv. **(bio) equivalence margins**. I v tomto případě se definice mezí řídí příslušnými evropskými směrnici. V případě bioekvivalence je to směrnice Guideline on the investigation of bioequivalence (Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98). Tato směrnice vyžaduje, aby poměr geometrických průměrů plochy pod křivkou koncentrací účinné látky originálního a generického léku byl v mezích 80–125 %, včetně 90% intervalu spolehlivosti. Aby byla bioekvivalence považována za prokázanou, musí být splněn stejný požadavek i pro maximální koncentraci v krvi.

KONTROLNÍ SKUPINA

Hlavním cílem začlenění tzv. kontrolní skupiny do designu studie je, aby bylo možné odlišit účinky hodnoceného přípravku od dalších faktorů ovlivňujících výsledky léčby, jako je například přirozená progresa onemocnění, očekávání účinků léčby zkoušejícím lékařem nebo subjektem samotným nebo účinnost další souběžné léčby. Zásady volby správné kontrolní skupiny v klinických studiích jsou popsány ve směrnici ICH E10 Choice of control group and related issues in clinical trials. Kontrolní skupina je zpravidla skupina subjektů léčených v rámci studie jiným přípravkem, tzv. **kontrolním (referenčním) přípravkem**. Kontrolní skupina obvykle pochází ze stejné populace pacientů jako skupina léčená v rámci studie hodnoceným, resp. vyvíjeným přípravkem. Ve výjimečných případech však může být kontrolní skupina určena i jinak. Např. u studií hodnotících farmakokinetické

účinky vyvíjeného přípravku u pacientů s určitou diagnózou, např. s poškozením jater, jsou kontrolní skupinou zdravé subjekty, aby bylo možné porovnat, zda se distribuce látky u pacientů a u zdravých osob liší. V tomto případě jsou však obě skupiny subjektů (zdravé i nemocné) v rámci studie léčeny stejným přípravkem.

Možnosti volby kontrolního přípravku jsou následující:

- placebo
- žádná léčba
- hodnocený přípravek v odlišné dávce, odlišném způsobu dávkování, odlišná léková forma
- jiná aktivní léčba, obvykle standardně používaná léčba

Referenční léčbou může být také jiný typ intervence, např. chirurgická léčba. Nejčastější metodou přiřazování subjektů ve studii do ramene s kontrolní léčbou nebo hodnoceným/vyvíjeným léčivým přípravkem je randomizace, jak je detailně popsáno v [kap. 4.4.6](#), s. 68.

4.4.2.2 » VÝBĚR SUBJEKTŮ STUDIE

S definicí primárního cíle studie úzce souvisí i vymezení cílové populace, která je v Protokolu specifikována prostřednictvím zařazovacích a vylučovacích kritérií. Výsledky studie mohou být tedy zobecněny pouze na takovou populaci, jejíž vzorek je zařazen do studie. Zařazovací a vylučovací kritéria jsou tedy ideálně nastavena tak, aby co nejvíce odpovídala cílové populaci hodnoceného léčivého přípravku. Pokud jsou kritéria pro zařazení dostatečně otevřená a vymezují širokou cílovou populaci, umožňuje to, aby mohly být výsledky studie zobecněny na tuto širokou populaci pacientů s ur-

čitou diagnózou. Na druhé straně však kvůli přirozené variabilitě a celkové heterogenitě šířeji definované populace je obtížnější vlastnosti nového přípravku dostatečně přesně prokázat. Naopak příliš přísná kritéria pro vstup subjektů do studie umožňují lepší přesnost průkazu vlastností přípravku ve studii, ale výsledky lze zobecnit pouze na užší populaci pacientů, např. na populaci pacientů s určitou specifickou diagnózou v definovaném stadiu onemocnění, s určitou předchozí léčbou apod. Při volbě vstupních a vylučujících kritérií pro zařazení subjektů do studie je také nutné zvažovat praktickou proveditelnost plánované studie s ohledem na praktické možnosti náběru subjektů. Pokud je cílovou populací skupina pacientů se vzácnou diagnózou, náběr potřebného počtu těchto pacientů nemusí být v reálném čase a s reálnými prostředky uskutečnitelný. Výběr subjektů studie a přístup k volbě zařazovacích kritérií se liší u různých fází studií:

- Do studií fáze I jsou obvykle zařazovány zdravé subjekty (výjimkou jsou onkologické studie), pokročilejší fáze studií již obvykle zahrnují pacienty.
- Ve studiích fáze I–II jsou obvykle volena velmi přísná kritéria hlavně z důvodu bezpečnosti. Zvláštností nejsou studie např. s 30 zařazujícími/vylučujícími kritérii (s převahou těch vylučujících).
- Cílem studií fáze IV je naopak zahrnout širokou cílovou populaci, a kritéria tak bývají mnohem volnější (obvykle počet zařazujících/vylučujících kritérií nepřesáhne 10).

Svá specifika mají i studie v onkologii a léčbě HIV/AIDS, v nichž na rozdíl od jiných onemocnění jsou i studie fáze I prováděny zásadně na pacientech s ohledem na výskyt očekávaných častých nežádoucích účinků.

Při plánování, jaké subjekty hodnocení budou do dané studie zařazeny, je nutné zajistit, aby výběr subjektů byl proveden pouze dle definovaných kritérií a nebyl žádným dalším způsobem ovlivněn, což by mohlo být zdrojem systematické chyby (bias). Pokud se studie uskutečňuje ve více centrech, je důležité zajistit jednotné posuzování vstupních kritérií ve všech těchto centrech.

S výběrem subjektů studie také souvisí výběr center studie. Například v určité geografické oblasti se mohou charakteristiky pacientů lišit od charakteristik celkové populace. V tomto případě je nutné do studie zařadit více center tak, aby subjekty zařazené do studie skutečně tvořily kvalitativně reprezentativní vzorek cílové populace. Také je možné specifikovat podskupiny subjektů, které mají být ve studii zařazeny v určitém definovaném počtu či poměru (tzv. **stratifikovaný náběr**) tak, aby se charakteristiky subjektů studie shodovaly s cílovou populací (např. v diabetologické studii řízený náběr zajišťující předem stanovený poměr pacientů s diagnózou diabetes mellitus 1. i 2. stupně).

4.4.2.3 » VÝBĚR PARAMETRŮ ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI

Výběr parametrů, jejichž prostřednictvím bude účinnost a bezpečnost léčivých přípravků hodnocena, je jedním z dalších zásadních rozhodnutí v průběhu plánování studie. Klíčový je především výběr tzv. **primárního parametru**, dle kterého bude hodnocen primární cíl studie a posléze konstatováno, zda byla testovaná hypotéza potvrzena nebo vyvrácena. Kromě primárního parametru jsou v každé studii definovány i tzv. **sekundární (popř. terciární) parametry** (určené obvykle

pro hodnocení sekundárních, popř. terciárních cílů studie) a **parametry pro hodnocení bezpečnosti**. Nezbytnou součástí každé studie je sledování nežádoucích příhod a účinků. Primární parametr musí být vhodně zvolen z klinického i statistického pohledu, a měl by splňovat následující vlastnosti:

- klinicky relevantní k cíli studie
- splňující požadavky příslušných mezinárodních nebo národních směrnic (které mohou být specifické pro daný typ studie nebo pro danou diagnózu cílové populace)
- hodnotitelný metodami statistické analýzy dat
- měřitelný standardními nebo standardizovatelnými metodami. Tato vlastnost zvoleného parametru je důležitá v případě multicentrických studií a umožňuje i vzájemné srovnání výsledků různých studií včetně již dříve provedených.

Výběr primárního parametru může zásadně ovlivnit počet subjektů potřebných k zařazení do studie. Obecná pravidla pro výběr primárního parametru jsou popsána v sekci Primary and Secondary Variables ve směrnici ICH

Guidance for Industry E9 Statistical Principles for Clinical Trials.

Nejčastější typy parametrů rozdělené ze statistického pohledu jsou uvedeny v [tab. 4.5](#).

Dalším typem využitelných parametrů jsou tzv. **kategoriální parametry** (což jsou parametry, které mohou nabývat dvou a více hodnot) a **ordinální parametry** (parametry, které mohou nabývat více hodnot a zároveň jednotlivé hodnoty vyjadřují stupeň či pořadí; např. závažnost onemocnění, intenzita bolesti, intenzita symptomů onemocnění apod). Tyto typy parametrů však nejsou jako primární parametry vhodné, protože zpravidla nevedou k jednoznačnému srovnání hodnoceného a kontrolního léčivého přípravku, a jsou za tímto účelem nahrazovány parametry binárními např. zlepšení stupně onemocnění (ano/ne), zlepšení nebo zhoršení stavu subjektu versus zhoršení stavu subjektu apod.

Obecně platí, že do studie s primárním binárním parametrem (např. dosažení cílové hodnoty celkového cholesterolu ano/ne) bude zapotřebí zařadit více subjektů, než pokud by primárním parametrem byl odpovídající spojitý parametr, tedy přesná hodnota celkového

Tab. 4.5. Typy primárních parametrů využitelných v klinických studiích ze statistického pohledu

typ parametru	popis/ definice	příklad
binární	Parametr, který může nabývat pouze dvou hodnot.	dosažení cílové hodnoty celkového cholesterolu (Ano/ Ne) úplná eradikace infekce (Ano/ Ne) odezva pacienta na léčbu (dostačující/ nedostačující dle daných kritérií)
spojitý (numerický)	Parametr, který může nabývat všech hodnot v určitém rozmezí.	krevní tlak v mm Hg hodnota glukózy v krvi v mmol/l hodnoty vizuální analogové škály v mm
cenzorovaný	Cenzorovaný parametr v sobě zahrnuje binární informaci, zda došlo k určitému jevu, a zároveň čas od začátku sledování, kdy k danému jevu došlo.	přežití pacienta po transplantaci výskyt relapsu onemocnění čas do odezvy pacienta na léčbu

cholesterolu nebo změna hodnoty cholesterolu oproti měření před zahájením léčby. Stejně tak při použití cenzorovaného parametru (např. čas do dosažení cílové hodnoty celkového cholesterolu) by bylo nutné zařadit více subjektů než v případě spojitého parametru, ale navýšení počtu subjektů by již nebylo tak výrazné, jako je tomu v případě binárního parametru.

Při výběru parametrů, které budou v rámci studie hodnoceny, je také nutné vzít v úvahu chyby, které mohou při měření těchto parametrů nastat, a naplánovat taková opatření, která budou tyto chyby minimalizovat. Systematických chyb je možné se vyvarovat randomizací, zaslepením studie, pečlivým naplánováním jednotlivých procedur v průběhu studie, zaškolením personálu, používáním standardních metod měření, kalibrovaných přístrojů a standardních dotazníků vyvinutých právě pro hodnocení daných parametrů.

Zejména v multicentrických studiích je třeba zajistit, aby hodnocení/měření primárního parametru stejně jako posouzení vstupních kritérií bylo v rámci celé studie jednotné. Z těchto důvodů se např. analyzují vzorky centrálními laboratořemi místo lokálními laboratořemi v jednotlivých cen-

trech nebo jsou výsledky vyšetření posuzovány centrálně. U randomizovaných studií osoba, která provádí toto centrální hodnocení, neví, jaká léčba byla danému subjektu přiřazena. Toto je standardní postup u zaslepených studií, často je ovšem také využíván ve studiích otevřených. Například ve studii srovnávající perorální léčbu s léčebným přípravkem podávaným injekčně musí zkoušející lékař znát rameno, do kterého byl subjekt zařazen. Ovšem, pokud to vzhledem k primárnímu parametru lze, je centrální zaslepené hodnocení výsledku léčby elegantním řešením, jak minimalizovat potencionální bias ze strany zkoušejícího lékaře.

4.4.3 » USPOŘÁDÁNÍ STUDIE

Design studie v užším slova smyslu označuje především uspořádání studií, ve kterých je účinnost a bezpečnost hodnoceného léčivého přípravku srovnávána s jiným (kontrolním) přípravkem (placebem nebo aktivní léčbou apod). V zásadě rozlišujeme dva typy uspořádání těchto tzv. kontrolovaných studií, a to **paralelní uspořádání** (jednoduché paralelní, ví-

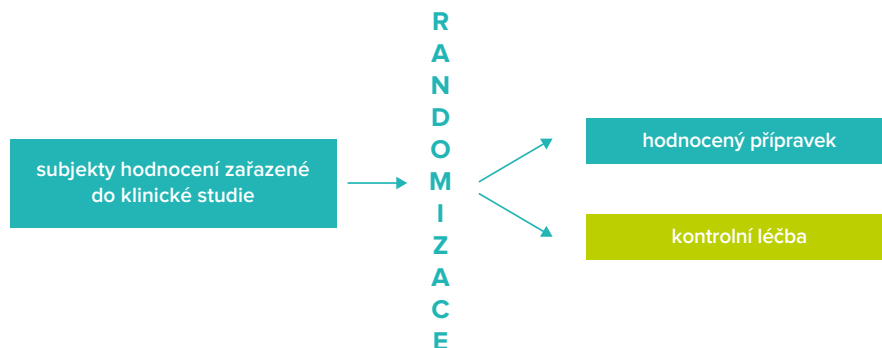


Schéma 4.3. Paralelně uspořádaná kontrolovaná studie

ceramenné, faktoriální, run-in) a **sekvenční uspořádání** (často označované jako **cross-over design**). V obou těchto případech uspořádání jsou subjekty studie náhodně rozděleny, a to buď do paralelních skupin, nebo do sekvencí. Tento proces náhodného rozdělení se nazývá **randomizace** (podrobněji viz [podkap. 6.2](#), s. 160).

Randomizované a kontrolované studie (Randomized Controlled Trial – RCT) s paralelním nebo cross-over uspořádáním tvoří většinu v současnosti realizovaných studií. Zlatým standardem jsou tzv. **dvojitě zaslepené** (double-blind) studie, ve kterých ani subjekt studie ani zkoušející lékař neví, který subjekt je léčen hodnoceným a který kontrolním léčivým přípravkem, a je tedy minimalizována možnost, že budou výsledky studie tímto ovlivněny.

4.4.3.1 » PARALELNÍ USPOŘÁDÁNÍ

Ve studii uspořádané **paralelně** jsou subjekty studie náhodně rozděleny do dvou nebo více skupin, každá skupina pak představuje tzv. **rameno studie** ([schéma 4.3](#), s. 53). Ve studii řízené paralelním designem je v každém rameni podávána jiná léčba, počet ramen je tedy shodný s počtem srovnávaných přípravků. Každému subjektu studie je podáván pouze jeden hodnocený přípravek po celou dobu trvání studie. V **jednoduchém paralelním uspořádání** jsou dvě ramena. Pokud je srovnáváno více léčivých přípravků, mluvíme o tzv. **víceramenné studii**. Podíl subjektů studie v jednotlivých ramenech studie bývá často stejný, ale subjekty mohou být do jednotlivých ramen také rozděleny v určitém předem stanoveném poměru, např. 1 : 2, 1 : 3 apod. Z etických důvodů může být např. pouze třetina subjektů randomizována do ramene s nově vyvíjeným přípravkem a dvě třetiny

do ramene se standardní léčbou, nebo naopak, pokud se dle výsledků předchozích studií dají očekávat výrazně lepší léčebné účinky u nové léčby a jedná se o závažné diagnózy či klinické stavy.

Jestliže je cílem studie srovnat účinky kombinace dvou nebo více přípravků, popřípadě zhodnotit účinky kombinace přípravků v různých dávkách, využívá se tzv. **faktoriální design**. Při tomto uspořádání je v každém rameni studie podávána jiná kombinace srovnávaných přípravků a počet ramen je odvozen od počtu všech srovnávaných kombinací. Od paralelního designu je odvozen také tzv. **run-in design**. Ten se liší od klasického paralelního uspořádání tím, že je nejprve během tzv. run-in periody/fáze podán všem subjektům stejný přípravek, a teprve potom jsou subjekty rozděleny do ramen, ve kterých se již podávané přípravky liší. Placebo run-in fáze může být použita k minimalizaci vlivu předchozí léčby nebo např. k identifikaci vedlejších efektů, které nejsou způsobeny účinnou látkou, ale jejím nosičem. Run-in fáze s aktivní léčbou může sloužit k vyloučení subjektů, kterým by dlouhodobě léčba nevyhovovala nebo by nebyly schopny dodržovat předepsanou léčbu (tzv. non-kompliance).

Příklad paralelně uspořádané studie

Dvojitě zaslepená studie fáze III, jejímž cílem je prokázat, že léčba standardně používaným přípravkem (přípravek A podávaný v obou ramenech studie ve stejném dávkování) v kombinaci s novým přípravkem (přípravek B) snižuje intenzitu bolesti při akutní artróze více než léčba pouze standardně používaným přípravkem. Cílem je tedy prokázat superioritu kombinace hodnoceného přípravku se standardně používanou léčbou vůči podání samotnému standardně podávanému přípravku (příklad

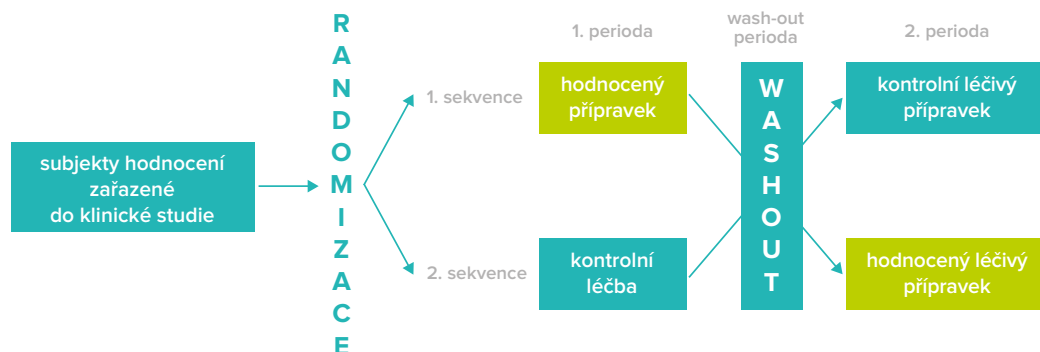


Schéma 4.4. Znárodnění 2 x 2 cross-over designu

tzv. add-on therapy). V této studii jsou subjekty hodnocení zařazené do studie randomizovány do dvou ramen: V jednom je subjektům podáván přípravek A a současně přípravek B. Ve druhém rameni je podáván přípravek A a vzhledem k zaslepení studie je podáváno také placebo přípravku B. V obou ramenech je sledováno snížení intenzity bolesti pomocí vizuální analogové škály (tzv. Visual Analog Scale – VAS), které je na závěr studie srovnáno odpovídajícími statistickými metodami.

4.4.3.2 » CROSS-OVER USPOŘÁDÁNÍ

Ve studii s **cross-over** uspořádáním jsou subjekty studie náhodně rozděleny do sekvencí. Každému subjektu studie jsou tedy podány alespoň dva srovnávané přípravky, ovšem v odlišných pořadích (schéma 4.4). Periody podávání přípravků (**léčebné periody**) jsou od sebe odděleny tzv. **wash-out periodou**, jejímž cílem je, aby odezněly účinky předchozího podávaného přípravku a nebyly chybně přizovány přípravku použitému ve druhé léčebné periodě.

Cross-over design je z metodického hlediska výhodnější než paralelní uspořádání, protože jednotlivé subjekty jsou „samy sobě kontro-

lou“, což významně snižuje variabilitu hodnocených dat. Počet subjektů potřebných k zařazení do studie s cross-over designem se dvěma periodami může být snížen až na polovinu či čtvrtinu v porovnání s paralelním uspořádáním se dvěma rameny (viz ilustrace v příloze v podkap. 4.4.9, s. 74). Použití cross-over uspořádání má však následující omezení:

- Podle charakteru srovnávaných typů léčby je někdy použití cross-over designu prakticky nemožné (např. při srovnávání medikamentózní léčby a chirurgického zákroku).
- Cross-over uspořádání není vhodné použít v takovém případě, ve kterém není možné zajistit, že bude zdravotní stav subjektu studie na začátku obou léčebných period klinicky stejný. Například pokud je subjekt/pacient po první periodě již vyléčen, není možné hodnotit efekt léčby na onemocnění ve druhé periodě. Podobě pokud je vývoj onemocnění natolik rychlý, že je stav subjektu/pacienta na začátku druhé periody nezvratně a významně horší než byl na počátku periody první.
- Každý subjekt absolvuje v sekvenci určenou randomizací více léčebných schémat za sebou. Čas, po který se subjekt účastní studie, se tedy násobí s počtem srovnávaných lé-

čebných period a k tomuto času je dále nutné přičíst i čas trvání wash-out periody.

- Z etických důvodů je problematické, zvláště u pacientů s vážným onemocněním, kteří zjevně pozitivně odpovídají na léčbu v 1. periodě, tuto léčbu vysadit a změnit za jinou ve 2. periodě.
- V některých případech (dle typu hodnoceného léčivého přípravku) jsou požadavky na délku trvání wash-out periody tak velké, že je není možné prakticky realizovat.

Cross-over uspořádání studie se velmi často využívá ve studiích fáze I, v níž jsou sledovány farmakokinetické a farmakodynamické profily hodnocených přípravků a zařazenými subjekty jsou zdraví dobrovolníci.

PŘÍKLAD STUDIE S CROSS-OVER USPOŘÁDÁNÍM

Zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III, jejímž cílem je prokázat účinnost hodnoceného přípravku na zlepšení neurokognitivních funkcí a snížení kognitivní únavy pacientů s roztroušenou sklerózou. Dle cross-over uspořádání jsou subjekty randomizovány do skupin dle sekvence, ve které jsou srovnávané léčebné přípravky podány. V tomto příkladu mohou být sekvence označeny např. jako PT (placebo → testovaný přípravek) a TP (testovaný přípravek → placebo).

Sekvence PT

Subjekty studie randomizované do sekvence PT jsou nejdříve léčeny placebem (1. léčebná perioda) a následně po týdenní wash-out periodě jsou léčeny testovaným přípravkem (2. léčebná perioda).

Sekvence TP

Subjekty studie randomizované do sekvence TP jsou naopak nejdříve léčeny testovaným

přípravkem (1. léčebná perioda) a léčba placebem (2. léčebná perioda) následuje po wash-out periodě.

V obou skupinách a obou léčebných periodách je sledována schopnost učení a paměť před a po podání přípravku pomocí adekvátních testů (např. Rey Auditory Verbal Learning Test, Brief Visuospatial Memory Test). Při vyhodnocení výsledků studie je spočítána změna skóre testu před a po podání přípravku a následně je statistickými metodami porovnáno, zda nastala větší změna při léčbě placebem nebo při léčbě hodnoceným přípravkem. Ve studii s cross-over uspořádáním je také statisticky hodnoceno, zda je efekt léčby ovlivněn pořadím, ve kterém byly hodnocené přípravky podávány, což může nastat, pokud efekt léčby přípravku podaného jako první přetrvává i v druhé léčebné periodě (tzv. **carry-over effect**). Pokud je délka wash-out periody správně nastavena a zdravotní stav subjektů je na začátku každé periody shodný, nemělo by pořadí, ve kterém byly přípravky podány, výsledky studie ovlivňovat.

Složitějším příkladem cross-over uspořádání je např. studie se 4 periodami a 2 typy hodnocené léčby (opět v randomizovaném pořadí). Tomuto uspořádání se říká **opakované cross-over uspořádání** (replicate cross-over design) a je vhodné především u diagnóz s velmi nízkou prevalencí (pokud je to akceptovatelné z etického hlediska).

Možností jak uspořádat konkrétní klinickou studii je mnoho, zde byla představena pouze dvě základní uspořádání využívaná hlavně v intervenčních klinických studiích. Existuje také celá řada dalších uspořádání, která jsou v podstatě odvozená od paralelního nebo cross-over designu, případně tato základní uspořádání vhodně kombinují, jak je uvedeno

v následujícím příkladu. Samostatnou skupinu uspořádání studií tvoří neintervenci, observační a epidemiologické studie, které bývají uspořádány např. jako case-control studie, kohortové studie (cohort study) nebo tzv. průřezové studie (cross-sectional study). Těmito studiemi se v tomto textu nezabýváme.

Příklad studie s kombinovaným uspořádáním

Dvojitě zaslepená studie fáze I, jejímž cílem je zhodnotit bezpečnost a farmakokinetický profil hodnocené látky při postupném zvyšování dávky. Taková studie může mít 5 ramen, ve kterých jsou subjekty léčeny postupně vyššími dávkami hodnoceného přípravku, a zároveň jedno rameno je srovnáno s jinou aktivní látkou v cross-over uspořádání.

4.4.4 » VÝPOČET VELIKOSTI VZORKU

Po definici cílové populace, tedy specifikace zařazovacích a vylučovacích kritérií, volbě uspořádání studie a výběru primárního parametru je pro designování studie nepostradatelný odhad počtu subjektů, které je do studie potřeba zařadit, aby byly splněny předpoklady pro naplnění

jejích cílů. Tento proces se často označuje jako výpočet velikosti vzorku, anglicky často jako **sample size calculation** nebo **power analysis**. Odhad velikosti vzorku je třeba chápat také jako proces, který je součástí časných fází plánování studie a zhodnocení její proveditelnosti, je to klíčový prvek pro výpočet nákladů a času potřebného k realizaci studie.

Cílem odhadu velikosti vzorku je tedy určit optimální počet subjektů hodnocení, které mají být do studie zařazeny. Optimální počet znamená počet dostatečný k tomu, aby výsledky studie odrážely realitu s dostatečnou přesností a v akceptovatelné míře pravděpodobnosti. Zároveň je však nutné zajistit, aby do studie nebylo zařazeno více subjektů, než je nezbytně nutné, a to nejen z důvodů časových a finančních, ale hlavně z důvodů etických a kvůli bezpečnosti pacientů. Uvažujme jako příklad klinickou studii, jejímž cílem je prokázat, že hodnocený léčivý přípravek je účinný (má prokazatelné účinky ve srovnání s placebem). Srovnání možných výsledků takové studie s reálnou účinností přípravku v celé cílové populaci je schematicky zobrazeno v tab. 4.6. Obdobnou tabulku lze ale vytvořit i pro jiné možné hypotézy využívané v klinických studiích. Tab. 4.6 tedy popisuje, jaké jsou možné výsledky studie ve srovnání

Tab. 4.6. Srovnání možných výsledků studie s realitou (chyba I. a II. druhu, síla testu)			
REALITA	VÝSLEDEK STUDIE	hodnocený přípravek JE účinný (hypotéza studie je potvrzena)	hodnocený přípravek NENÍ účinný (hypotézu studie nelze potvrdit)
	hodnocený přípravek JE účinný	správný výsledek studie pravděpodobnost výsledku = $1-\alpha$	chyba II. druhu pravděpodobnost chyby = β
	hodnocený přípravek NENÍ účinný	chyba I. druhu pravděpodobnost chyby = α^*	správný výsledek studie pravděpodobnost výsledku = $1-\beta^{**}$

* Pravděpodobnost α se nazývá hladina významnosti (level of significance)
** Pravděpodobnost $1-\beta$ se nazývá síla testu (power)

s realitou a jejich podmíněné pravděpodobnosti. Tedy např. za podmínky, že hodnocený přípravek je skutečně účinný, pravděpodobnost, že tuto účinnost prokážeme ve studii, je označována jako pravděpodobnost $1-\alpha$.

Z tabulky je patrné, že se při formulaci závěrů klinických studií můžeme dopustit dvou druhů chyb, a to tzv. chyby I. a II. druhu.

Jako **chybu I. druhu** označujeme situaci, při níž byla hypotéza studie např. o účinnosti hodnoceného přípravku potvrzena, ale ve skutečnosti daný přípravek není účinný. Pravděpodobnost chyby I. druhu se označuje jako α , a je to tedy pravděpodobnost, že statistický test ukáže, že účinnost hodnoceného přípravku v porovnání s kontrolním přípravkem je vyšší, ale hodnocený přípravek ve skutečnosti účinnější není. Klinickou studii můžeme přirovnat k jednoduchému klinickému diagnostickému testu, který s určitou pravděpodobností správně rozpozná diagnostikované onemocnění, ale může také s určitou pravděpodob-

ností vést k chybným závěrům. Chybu I. druhu pak můžeme při této analogii vnímat jako **falešně pozitivní výsledek** klinického testu.

Naproti tomu jako **chybu II. druhu** označujeme situaci, která nastane, pokud se hypotézu studie např. o účinnosti hodnoceného přípravku nepodaří prokázat, ale daný přípravek ve skutečnosti účinný je. Pravděpodobnost chyby II. druhu se označuje jako β , a je to tedy pravděpodobnost, že statistický test ukáže, že účinnost hodnoceného přípravku v porovnání s kontrolním není vyšší, i když ve skutečnosti vyšší je. Chyba II. druhu je tak analogií **falešně negativního výsledku** testu. Často používaný termín **síla testu** je definován jako pravděpodobnost, že nepotvrdíme hypotézu studie, pokud tato hypotéza skutečně v cílové populaci neplatí. Sílu testu můžeme přirovnat k pravděpodobnosti pravdivě negativního klinického testu.

V ideálním případě bychom chtěli znát skutečnost o účinnosti hodnoceného přípravku

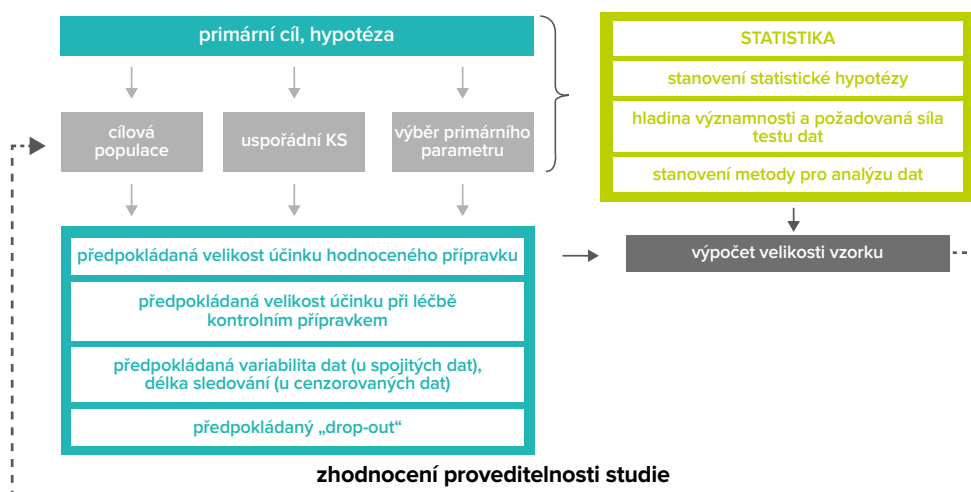


Schéma 4.5. Proces odhadu velikosti vzorku při plánování klinické studie

v praxi a mít tedy stoprocentní jistotu, že prokážeme účinnost přípravku tehdy, pokud je skutečně účinný, a naopak že neprokážeme účinnost, pokud přípravek skutečně účinný není. Této stoprocentní jistoty správného výsledku lze dosáhnout pouze tehdy, pokud bychom do naší studie zahrnuli celou cílovou populaci. Ve skutečnosti však do studie zařadíme vždy jen zlomek všech pacientů cílové populace a pravděpodobnost chyby I. i II. druhu tak není nulová. Pro chybu I. i II. druhu bylo (více méně arbitrárně) stanoveno, jaká pravděpodobnost jejich výskytu je v klinických studiích akceptovatelná. Celý proces výpočtu velikosti vzorku je tedy veden tak, aby pravděpodobnost chyby I. i II. druhu byla v souladu s těmito definovanými hranicemi. Pro chybu I. druhu, jejíž konečné důsledky pro klinickou praxi jsou závažnější než u chyby II. druhu, byla stanovena hranice 0,05 (neboli hranice 5%), výjimečně je používána hranice 1%. Pro chybu II. druhu se nejčastěji používá hranice 0,20 (neboli 20%), někdy je používána hranice 10%. Tímto akceptujeme chybu, že při opakování stejné studie provedené na 100 různých vzorcích z cílové populace v každé dvacáté studii prohlásíme, že hodnocené léčivo je účinné, i když ve skutečnosti není, a dále že v každé páté studii prohlásíme, že hodnocené léčivo není účinné, i když ve skutečnosti účinné je. Velikost vzorku ovlivňuje několik faktorů, z nichž nejvýznamnější jsou cíl studie (především definice primární hypotézy), dále typ primárního parametru (binární, spojitý apod) a vlastní uspořádání studie (paralelní, cross-over apod). Dalšími faktory ovlivňujícími počet subjektů potřebných k zařazení do konkrétní studie jsou např. zvolené metody statistické analýzy dat a také předpoklady o účinnosti hodnoceného přípravku (tedy jestli bude např.

účinný u 10 % nebo 50 % subjektů, nebo jaká bude variabilita účinnosti mezi všemi zařazenými subjekty apod). Dále je při stanovení velikosti vzorku nutné brát v úvahu podíl subjektů studie, které nebude možné zahrnout do statistické analýzy (tzv. **drop-out**) například proto, že předčasně ukončí účast ve studii, nedodrží časové intervaly plánovaných návštěv, nedodrží předepsané dávkování hodnoceného přípravku, nebo nebudou mít zaznamenány údaje nutné pro zhodnocení účinnosti.

Proces odhadu velikosti vzorku v klinické studii je znázorněn na [schématu 4.5](#).

INFORMACE O METODÁCH ANALÝZY DAT POTŘEBNÉ PRO ODHAD VELIKOSTI VZORKU

- Definice nulové hypotézy (H0) a alternativní hypotézy (H1) dle primárního cíle studie.
- Zvolená statistická metoda pro analýzu primárního parametru. Pokud je pro analýzu dat plánovaná komplexnější metoda analýzy, jako je statistický model nebo analýza s adjustací, pro účely odhadu velikosti vzorku je často použita odpovídající jednodušší varianta metody, jako je např. statistický test. Důvodem pro toto zjednodušení je skutečnost, že obvykle není možné určit všechny předpoklady o účinnosti hodnoceného přípravku, které jsou pro odhad velikosti vzorku pro komplexní metody analýzy nutné.
- Stanovení hladiny významnosti (standardně 5%).
- Stanovení síly testu (standardně 80%, eventuálně 90%).

PŘEDPOKLADY O ÚČINNOSTI HODNOCENÉHO PŘÍPRAVKU POTŘEBNÉ PRO VÝPOČET VELIKOSTI VZORKU

Předpoklad o rozdílu v účinnosti hodnoceného a kontrolního přípravku vyjádřený pomocí primárního parametru:

- rozdílem průměrů primárního parametru pro spojitý parametry
- procentem subjektů se sledovaným výskytem události (např. odezva na léčbu) ve srovnávaných skupinách pro binární parametry
- mediánem času do výskytu sledované události ve srovnávaných skupinách pro cenzorované parametry

Pokud je cílem studie prokázat **superioritu** hodnoceného léčivého přípravku ve srovnání s kontrolním, pak je pro účely odhadu velikosti vzorku většinou předpokládán alespoň takový rozdíl v účinnosti, který lze považovat za klinicky relevantní (významný). Předpokládat rozdíl menší než klinicky významný by nemělo pro aplikaci v klinické praxi smysl. I v případě, že je kontrolním přípravkem placebo, je nutné vzít v úvahu jeho efekt, tzv. **placebo efekt**.

Pro prokázání non-inferiority nebo ekvivalence je třeba pro výpočet velikosti vzorku definovat příslušné hranice (tzv. **non-inferiority/equivalence margins**), které mají zásadní vliv na velikost vzorku.

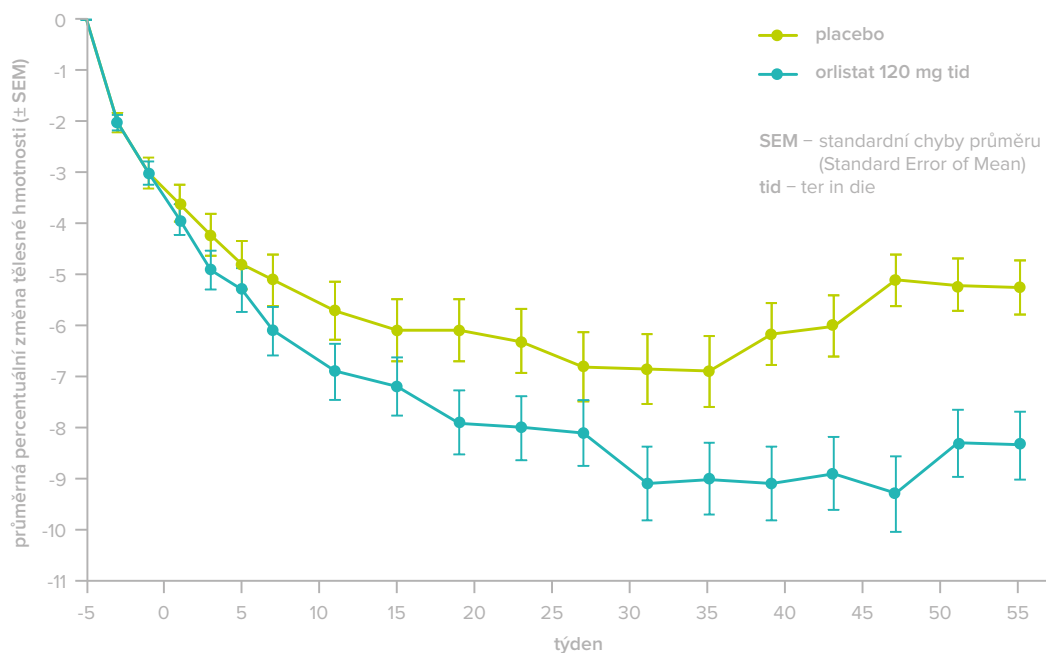
U spojitých (numerických) primárních parametrů je pro odhad velikosti vzorku nutné znát také jejich variabilitu (směrodatnou odchylku, koeficient variance), tento údaj má také přímý vliv na velikost vzorku. Čím větší je variabilita hodnot, tím více subjektů bude potřeba do studie zařadit.

Pro cenzorované primární parametry odhad velikosti vzorku závisí především na počtu událostí, které lze při léčbě hodnoceným a kontrolním přípravkem očekávat. Do odhadu velikosti vzorku tedy vstupuje faktor incidence, délky sledování, doby náběru subjektů do studie a předpokládaný **drop-out rate**, tedy podíl

subjektů, které nebudou zařazeny do vyhodnocení studie. Pokud sledovaná událost (např. relaps onemocnění) v průběhu studie nenastane, je subjekt tzv. cenzorován (přesněji cenzorován zprava) k poslednímu známému datu, že k této události nedošlo. Cenzorování se uplatňuje i pro subjekty, které předčasně ukončí účast ve studii nebo jsou od určitého okamžiku nevhodné pro hodnocení (např. změna závažnosti onemocnění). Na rozdíl od binárního nebo spojitého parametru, při nichž se drop-out připočítává k odhadnutému počtu subjektů a potřebný počet subjektů k zařazení do studie se o toto číslo navyšuje, u cenzorovaného parametru je nutné s určitou částí drop-out počítat již při samotném výpočtu velikosti vzorku. Počet událostí, které lze předpokládat v placebovém rameni, lze odhadnout např. na základě incidence událostí ve sledované populaci, ale zpravidla je nutné počítat s tím, že některé události nebudou v průběhu studie zaznamenány právě kvůli drop-out. Cenzorování je specifická statistická technika, jejíž podrobnější vysvětlení překračuje zaměření této knihy.

ZÁKLADNÍ OBECNÉ VZTAHY PLATNÉ MEZI SÍLOU TESTU, POČTEM SUBJEKTŮ VE STUDII A DALŠÍMI FAKTORY OVLIVNUJÍCÍMI POČET SUBJEKTŮ VE STUDII

- Vyšší počet subjektů ve studii zvyšuje sílu testu.
- Síla jednotlivých statistických testů se liší. Nejvyšší sílu mají testy spojitých parametrů, nejmenší sílu testy binárních parametrů. Vyšší sílu testu mají tzv. parametrické testy, které vyžadují předepsané rozložení dat (např. normální neboli Gaussovo rozložení), a naopak testy neparametrické, které nemají žádné nároky na rozložení dat, mají sílu menší.



Graf 4.1. Průměrná percentuální změna ($\pm$ SEM) z původní váhy v placebo rameni a v rameni s aktivní léčbou, upraveno podle Sjöström et al, 1998 [1].

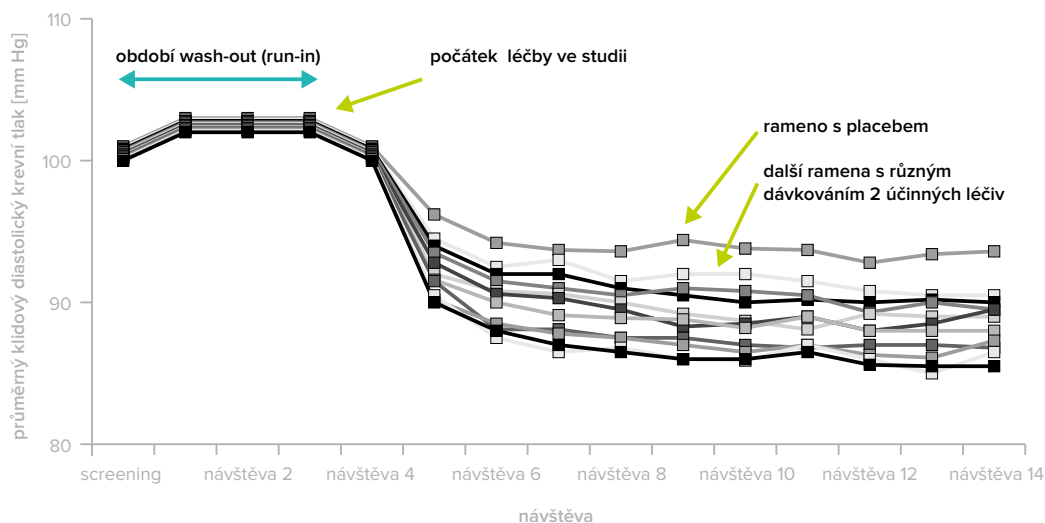
- K prokázání malého rozdílu v účinnosti hodnoceného a kontrolního léčivého přípravku je nutné zařadit více subjektů, než v případě velkého rozdílu v účinnosti.
- Variabilita dat snižuje sílu testu, a tedy v důsledku toho a s rostoucí variabilitou roste počet subjektů potřebných k zařazení do studie.
- Nestejný počet subjektů v ramenech studie snižuje sílu testu.

Praktické informace o odhadu velikosti vzorku včetně příkladů reálných či modelových studií jsou uvedeny v příloze v [kap. 4.4.4](#), s. 57.

PLACEBO EFEKT

Při výpočtu velikosti vzorku u placebem kontrolovaných studií nesmí být opomenut tzv. **placebo efekt**, se kterým je doporučováno vždy počítat. Placebo efekt je možné automaticky předpokládat např. ve studiích hodnotících antiobezitika. Placebo efekt v příkladové studii s antiobezitikem orlistat na snížení tělesné hmotnosti ukazuje [graf. 4.1](#).

S placebo efektem je ale nutné počítat i v méně zřejmých případech, jako jsou například studie hodnotící přípravky na snížení systolického tlaku krve, jak ukazují výsledky příkladové studie v [grafu 4.2](#), s. 62. Jak je vidět z uvedeného grafu, placebo významně snižuje systolický



Graf 4.2. Průměrný diastolický krevní tlak u 2 roky trvající studie léčby hypertenze s 12 rameny, z nichž jedno je placebové

krevní tlak, i když z klinického pohledu není jednoduché tento efekt vysvětlit.

Procesu odhadu velikosti vzorku pro klinickou studii se kromě statistika účastní i odborník na danou terapeutickou oblast a ideálně zároveň se zkušenostmi v plánování studií. Jeho úkolem je především určit, jak velkou účinnost lze u hodnocených přípravků předpokládat a jakou variabilitu dat lze očekávat, určit délku sledování subjektů a odhadnout, s jak velkým drop-out je nutno počítat. Pro správné stanovení těchto parametrů je nutná především znalost výsledků předchozích studií, případně i metaanalýz studií se stejným primárním parametrem, jaký byl vybrán v plánované studii. V řadě případů je získání relevantních dat z předchozích studií obtížné, nebo dokonce nemožné, a v tomto případě je nutné spoléhat na kvalifikovaný odhad a expertní úsudek. Dříve provedené studie je většinou možné využít pro stanovení předpokladů o účinnosti pří-

pravku v kontrolním rameni včetně očekávané variability dat. Pro odhad účinnosti nově vyvíjeného léčiva již bývá k dispozici podstatně méně podkladů, často je možné využít pouze informace z předcházejících fází studií s daným přípravkem.

V případě, že nelze jednoznačně určit, jak velkou účinnost hodnocených přípravků a jakou variabilitu dat lze očekávat, je odhad velikosti vzorku založen na sérii výpočtů pro různé kombinace předpokladů. Zodpovědný statistik bere ve výpočtech v úvahu všechny důležité faktory a jeho úlohou je navrhnout takové varianty, které jsou vzhledem k cíli studie optimální, a tyto diskutuje s klinickým expertem a zadavatelem studie. Po předběžných výpočtech velikosti vzorku je někdy nutné upravit i vlastní cíle studie nebo změnit primární parametr.

Specifickým případem pro stanovení velikosti vzorku jsou studie fáze I-II. Do těchto studií

jsou obvykle zařazovány malé počty subjektů (často 12 nebo 24 subjektů) a pro analýzu dat jsou použity často jen popisné (deskriptivní) metody. Počet subjektů pro tento typ studií časné fáze je často stanoven dle příslušných směrnic kvalifikovaným odhadem nebo zvolen na pragmatické bázi. Např. v Guideline on the investigation of bioequivalence (Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98) je stanoveno, že počet subjektů v bioekvivalenční studii musí být minimálně 12.

Oproti tomu ve studiích fáze IV je často hodnocen pouze jeden léčivý přípravek a cílem těchto studií je s určitou přesností stanovit účinnost a bezpečnost tohoto přípravku v podmínkách běžné klinické praxe. Cílem může být např. odhad změny glykovaného hemoglobinu u pacientů s diabetem nebo procento pacientů s hypertenzí, kteří dosáhli během léčby normálních hodnot krevního tlaku. Velikost vzorku je stanovena tak, aby byla dosažena dostatečná přesnost odhadu účinnosti hodnoceného přípravku. Přesnost odhadu se zpravidla určuje dle šířky 95% intervalu spolehlivosti (**confidence interval**), což je rozmezí hodnot vypočtené statistickými metodami, ve kterém se s 95% pravděpodobností v cílové populaci nachází hodnota sledovaného parametru. Například pokud pro podíl pacientů s dislipidemií, kteří dosáhnou během léčby statiny cílových hodnot celkového cholesterolu, je 95% interval spolehlivosti od 43 % do 47 % znamená to, že v cílové populaci bude s 95% pravděpodobností podíl těchto pacientů právě v rozmezí od 43 % do 47 %. Velikost vzorku je pak naplánována tak, aby interval spolehlivosti s 80% pravděpodobností nepřesáhl požadovanou šířku (například klinicky relevantní rozdíl).

Cílem studií fáze IV může být také zaznamenat méně často se vyskytující nežádoucí účinky

přípravku, např. nežádoucí účinky vyskytující se alespoň u jednoho ze 100 subjektů. V tomto případě je výpočet velikosti vzorku založen na výpočtu potřebné pravděpodobnosti zaznamenání takového nežádoucího účinku. Například ve vzorku o 2 000 subjektech je takřka 100% pravděpodobnost, že budou zaznamenány nežádoucí účinky s pravděpodobností výskytu 1/10 nebo 1/100. Pravděpodobnost, že budou zaznamenány nežádoucí účinky s výskytem 1/1 000 je 86,5 %. Dále lze s 95% pravděpodobností očekávat, že bude možné zaznamenat alespoň jeden nežádoucí účinek s pravděpodobností výskytu 1/668. Pravděpodobnost zaznamenání nežádoucího účinku ve studii s velikostí vzorku 200–10 000 subjektů jsou uvedeny v [tab. 4.7](#), s. 64. V tabulce jsou přehledně uvedeny pravděpodobnosti zaznamenání nežádoucího účinku ve studii pro nežádoucí účinky, které se v cílové populaci vyskytují u jednoho pacienta z 10, 100, 1 000 a z 10 000 pacientů. Dále je zde uvedena četnost výskytu takového nežádoucího účinku v populaci, který lze ve studii s danou velikostí vzorku zaznamenat s 95% pravděpodobností.

V jednoramenných klinických studiích je často cílem prokázat, že pozitivní léčebné odezvy na hodnocený přípravek je dosaženo u vyššího podílu subjektů, než je předem definovaná hranice (např. 60 %), nebo že procento nežádoucích účinků je menší než procenta udávaná v literatuře o jiných přípravcích. Pouhé porovnání procenta vypočteného dle údajů získaných ve studii s referenční hodnotnou ovšem není dostačující. Vždy je nutné počítat s určitou chybou v tomto odhadu, protože studie nám poskytuje údaje jen o jednom náhodném výběru z cílové populace. Z tohoto důvodu je i zde nutné použít

Tab. 4.7. Pravděpodobnost zaznamenání nežádoucího účinku ve studii s různým počtem subjektů

velikost vzorku	pravděpodobnost, že bude NÚ ve studii zaznamenán pro různé četnosti výskytu NÚ v cílové populaci				pravděpodobnost výskytu NÚ v populaci, který lze ve studii zaznamenat s 95% pravděpodobností
	1/10	1/100	1/1000	1/1 0000	
200	100,00 %	86,60 %	18,14 %	0,20 %	1/67
400	100,00 %	98,20 %	32,98 %	0,40 %	1/134
600	100,00 %	99,76 %	45,14 %	0,60 %	1/200
800	100,00 %	99,97 %	55,09 %	0,80 %	1/267
1 000	100,00 %	100,00 %	63,23 %	1,00 %	1/334
1 200	100,00 %	100,00 %	69,90 %	1,19 %	1/401
1 400	100,00 %	100,00 %	75,36 %	1,39 %	1/467
1 600	100,00 %	100,00 %	79,83 %	1,59 %	1/534
1 800	100,00 %	100,00 %	83,48 %	1,78 %	1/601
2 000	100,00 %	100,00 %	86,48 %	1,98 %	1/668
2 200	100,00 %	100,00 %	88,93 %	2,18 %	1/734
2 400	100,00 %	100,00 %	90,94 %	2,37 %	1/801
2 600	100,00 %	100,00 %	92,58 %	2,57 %	1/868
2 800	100,00 %	100,00 %	93,93 %	2,76 %	1/935
3 000	100,00 %	100,00 %	95,03 %	2,96 %	1/1001
4 000	100,00 %	100,00 %	98,17 %	3,92 %	1/1335
5 000	100,00 %	100,00 %	99,33 %	4,88 %	1/1669
6 000	100,00 %	100,00 %	99,75 %	5,82 %	1/2003
7 000	100,00 %	100,00 %	99,91 %	6,76 %	1/2337
8 000	100,00 %	100,00 %	99,97 %	7,69 %	1/2670
9 000	100,00 %	100,00 %	99,99 %	8,61 %	1/3004
10 000	100,00 %	100,00 %	100,00 %	9,52 %	1/3338
100 000	100,00 %	100,00 %	100,00 %	63,21 %	1/33381

statistický test, na základě kterého bude možné potvrdit, či vyvrátit, že léčebná odezva je větší než předem definované procento. I při plánování jednoramenných studií je tedy třeba provést odhad velikosti vzorku na základě předpokladů statistických metod

a předpokladů o účinnosti hodnoceného léčivého přípravku.

Počet subjektů hodnocení zařazených do studie a počet subjektů plánovaných pro analýzu musí být přesně definován v Protokolu studie. Nezbytnou součástí Protokolu studie

je i zdůvodnění velikosti vzorku, které zahrnuje všechny předpoklady použité při výpočtu velikosti vzorku, hypotézu a statistický test, pro který byl odhad velikosti vzorku proveden.

Počet subjektů plánovaných k zařazení do studie nelze v průběhu studie měnit, aniž by tato změna byla popsána, zdůvodněna a schválena příslušnými regulačními orgány v dodatku k Protokolu. V případě studie, do které je zařazeno méně subjektů, než je zapotřebí k prokázání platné hypotézy, říkáme, že byla daná studie podhodnocena (tzv. **Underpowered Clinical Trial**). Podhodnocení počtu subjektů může mít velmi negativní důsledky na celou studii. I když bude zjištěn jasný trend ve prospěch stanoveného cíle studie (např. průkaz účinnosti hodnoceného přípravku), počet subjektů s vysokou pravděpodobností nebude dostatečný k prokázání statistické významnosti. Takováto studie je v důsledku neefektivním vynaložením času a finančních prostředků a její provedení není ani etické, protože cíl studie se s vysokou pravděpodobností nepodaří prokázat. Naopak zařazení většího počtu subjektů, než je nutné k dosažení požadované síly testu, není etické a ani ekonomické (tzv. **overpowered clinical trial**). Další negativní stránkou studií s příliš velkým počtem subjektů je, že umožňují prokázat i klinicky naprosto nerelevantní rozdíl jako statisticky významný.

4.4.5 » STATISTICKÉ METODY ANALÝZY DAT

Součástí plánu designu klinické studie je i plán statistických metod, které budou pro

analýzu dat použity. Pokud je již definován primární cíl studie a cílová populace, je zvoleno vyhovující uspořádání studie a jsou zvoleny parametry, které budou v rámci studie hodnoceny, pak je možné přistoupit k popisu statistických analýz.

Pro danou studii může existovat několik variant statistických metod, jakými lze data z analyzovat. Různé statistické metody však mohou dávat odlišné výsledky, i když jsou pro tyto analýzy použita stejná data. Aby nebylo možné s výsledky studie nežádoucím způsobem manipulovat, je zcela zásadní, aby byly metody pro primární analýzu specifikovány ještě před vlastním zahájením studie. Proto je nutné v Protokolu studie jasně a jednoznačně specifikovat, jaká metoda analýzy bude použita pro analýzu primárního parametru. Metody pro ostatní analýzy by měly být v Protokolu alespoň obecně navrženy.

Během plánování studie je tedy nutné určit správné metody pro analýzu dat vzhledem k cíli a k primárnímu parametru studie, což zahrnuje také zvážení předpokladů, které musí data splňovat, aby mohla být daná metoda použita, a dále zvážit a vzít v úvahu další faktory, kterými by mohly být výsledky studie ovlivněny. Toto vše musí být provedeno ještě ve fázi plánování studie, tedy v době, v níž ještě nejsou data k dispozici. Zásadní změna v plánovaných statistických metodách může ohrozit důvěryhodnost výsledků studie a ovlivnit přijetí výsledků regulačními orgány. Ve statistických metodách není možné provést větší změny, aniž by byly tyto změny popsány, zdůvodněny a schváleny v dodatku k Protokolu. Navržení vhodných statistických metod a sepsání odpovídajících částí Protokolu studie je tedy úloha pro zkušeného statistika.

Klinické studie fáze I-II jsou často analyzovány pouze deskriptivně, v dalších fázích se již využívají statistické testy, metody umožňující adjustaci na vstupní charakteristiky subjektů, popřípadě komplexnější metody analýzy, jako je analýza dat s opakovaným měřením a modely se smíšenými efekty.

Popis statistických metod, který je nedílnou součástí Protokolu studie, v sobě zahrnuje také jasnou specifikaci hladiny významnosti (**level of significance**), specifikaci toho, na jaké skupině subjektů budou jednotlivé analýzy provedeny (např. na všech léčených, randomizovaných, u všech subjektů, které ukončily studii bez zásadních odchylek od Protokolu apod), metody zacházení s chybějícími údaji, analýzu různých podskupin a specifikaci průběžných analýz. Podrobně jsou potom všechny analýzy popsány ve statistickém plánu analýz (**Statistical Analysis Plan – SAP**), který je obvykle navržen na začátku studie a musí být schválen před zahájením vlastní analýzy (před tzv. uzamčením databáze, viz [podkap. 6.4.8](#), s. 192), aby nebylo možné statistické metody měnit v průběhu analýzy, a ovlivňovat tím výsledky studie.

4.4.5.1 » INFERENČNÍ ANALÝZA

V zásadě rozlišujeme dva základní způsoby statistické analýzy dat, když chceme výsledky studie zobecnit na celou populaci: klasickou (inferenční) analýzu a bayesovskou analýzu. V inferenční analýze definujeme tzv. nulovou a alternativní hypotézu. Chceme-li prokázat např. superioritu hodnoceného přípravku nad placebem, stanovíme hypotézy následovně: nulová hypotéza H_0 : hodnocený přípravek není účinný (tj. účinnost přípravku je shodná s účinností placeba), alternativní hypotéza H_1 : hodno-

cený přípravek je účinný (tj. jeho účinnost je vyšší než účinnost placeba). Statistický test inferenční analýzy testuje nulovou hypotézu. V případě, že test nulovou hypotézu zamítne, říkáme, že nulová hypotéza byla zamítnuta ve prospěch alternativní hypotézy. Tedy např. hypotéza, že hodnocený přípravek není účinný, je zamítnuta ve prospěch hypotézy, že hodnocený přípravek je účinnější než placebo.

Inferenční analýza zahrnuje metody založené na opakovaných pokusech. Celou klinickou studii můžeme přirovnat k jednomu z opakovaných pokusů. Inferenční analýza určuje pravděpodobnost shodného závěru (např. platnosti hypotézy účinnosti přípravku), pokud bychom studii opakovali na dalším náhodném výběru stejného rozsahu.

Platí-li nulová hypotéza, pravděpodobnost, že v náhodném výběru obdržíme právě takové výsledky, jako jsme získali v provedené studii, označujeme jako tzv. **p-hodnotu (p-value)**. Pokud je tato pravděpodobnost nižší než stanovená hladina významnosti 5 % (tj. 0,05) zamítáme nulovou hypotézu a konstatujeme, že výsledky jsou statisticky významné. Tedy pokud výsledky studie ukazují, že za platnosti nulové hypotézy je pravděpodobnost získání takových údajů menší než 5%, pak nulovou hypotézu zamítáme a za pravdivou považujeme hypotézu alternativní.

PŘÍKLAD INTERPRETACE VÝSLEDKŮ INFERENČNÍ ANALÝZY

Řekněme, že výsledky analýzy dat studie ukázaly, že léčba hodnoceným přípravkem vedla v průměru k většímu snížení intenzity bolesti (hodnocené dle VAS) v porovnání s kontrolním přípravkem. Pouhé porovnání průměrných hodnot však není dostačující. K prokázání superiority hodnoceného přípravku je nutné provést statistický test.

P-hodnota výsledku testu superiority srovnávajícího snížení intenzity bolesti při léčbě hodnoceným a kontrolním přípravkem vypovídá o tom, s jakou pravděpodobností je snížení intenzity bolesti v celé populaci shodné při léčbě srovnávanými léčebnými přípravky. Například p-hodnota testu 0,049 by prokázala, že léčba hodnoceným přípravkem má statisticky významně lepší účinnost než léčba přípravkem kontrolním, p-hodnota 0,050 nebo vyšší nikoli.

4.4.5.2 » BAYESOVSKÁ ANALÝZA

Bayesovská analýza zahrnuje metody zkoumající pravděpodobnost daného výsledku podmíněnou analyzovanými daty. Bayesovské metody určují, s jakou pravděpodobností je možné získat právě takové údaje zjištěné ve studii, pokud hypotéza účinnosti léčivého přípravku platí. Tato pravděpodobnost je vyjadřována tzv. bayesovským faktorem (**Bayes factor – BF**). Jedna z možných klasifikací hodnot BF je následující:

BF	KLASIFIKACE PODMÍNĚNÉ PRAVDĚPODOBNOSTI
1–3	neoficiální
3–10	podstatná
10–30	silná
30–99	velmi silná
>100	rozhodující

Pozn.: Nejčastěji se za statisticky významný považuje výsledek s $BF > 3$.

PŘÍKLAD INTERPRETACE VÝSLEDKŮ BAYESOVSKÉ ANALÝZY

BF testu srovnávajícího snížení intenzity bolesti (dle VAS) při léčbě hodnoceným a kontrolním přípravkem říká, s jakou pravděpodobností lze zaznamenat právě takové hodnoty

VAS jako ve studii, pokud je hodnocený přípravek účinnější než kontrolní. Například hodnota 3,5 BF říká, že je 3,5krát větší pravděpodobnost zaznamenat právě takové hodnoty VAS jako ve studii, pokud je hodnocený přípravek účinnější, než pokud by byl účinnější ten kontrolní. Výsledek $BF = 3,5$ by byl považován za dostatečný k prokázání vyšší účinnosti hodnoceného přípravku v porovnání s kontrolním.

Bayesovský test na rozdíl od inferenčního testu srovnává pravděpodobnost platnosti hypotézy o účinnosti hodnoceného přípravku s hypotézou opačnou (tedy hypotézou účinnosti kontrolního přípravku). P-hodnota a BF často nemají souhlasný výsledek. Uvádí se, že v 70 % případů test inferenční analýzy poskytne p-hodnotu v intervalu 0,01–0,05 (tedy test statisticky významně prokáže účinnost hodnoceného přípravku), ale hodnoty BF jsou pouze v rozsahu 1–3 (tedy účinnost hodnoceného přípravku není prokázána) [2]. Dokonce mohou nastat případy – označované jako tzv. **Lindleyův paradox**, při nichž p-hodnota vede k zamítnutí H_0 (a tedy k prokázání účinnosti), ale přitom BF je menší než 1 a podporuje H_0 (a tedy zamítnutí účinnosti).

Klasifikace hodnot BF nebyla zatím pevně stanovena, stejně tak jako hranice, pro prokázání testované hypotézy. Nejčastěji se jako hranice pro prokázání hypotézy stanovuje $BF = 3$, další používané hranice jsou $BF = 5/4$ nebo je hranice odvozena z hodnoty testové statistiky.

Bayesovské metody jsou zatím používány mnohem častěji v epidemiologických studiích než v klasických intervenčních studiích. V klinických studiích fáze III bayesovské metody nejsou používány vůbec nebo jsou použity jen jako aditivní analýza. Tyto metody jsou ale někdy využívány ve studiích fáze I k určení maximální tolerované dávky. Objevuje se i jejich použití ve studiích fáze II. Design studií při užití bayesov-

ských metod se nijak zásadně nemění ve srovnání s designem při použití klasických metod. Ovšem odhad počtu subjektů pro studii, která je primárně analyzována bayesovským postupem, je jiný. Tyto metody jsou i mnohem méně propracované a často se užívají simulace.

4.4.6 » RANDOMIZACE

Randomizace označuje proces náhodného rozdělení subjektů studie na dvě nebo více skupin (u víceraamenné studie nebo u cross-over uspořádání s více sekvencemi). Proces randomizace ve studii zajišťuje, že charakteristiky subjektů studie budou ve všech srovnávaných skupinách náhodně rozloženy. Bude tedy vyvážené např. zastoupení pohlaví, věku, stadií onemocnění, ale i neznámé či nesledované rušivé faktory budou díky procesu randomizace vyvážené rozděleny. Jakákoli disproporce mezi skupinami randomizovaného studie pak není vlivem systematické chyby, ale je pouze náhodná. Pravděpodobnost, že k takové náhodě dojde je obecně velmi malá a klesá s rostoucím počtem subjektů ve studii.

Ríkáme, že subjektům studie jsou přiřazeny (alokovány) léčivé přípravky dle tzv. **randomizačního schématu** nebo **randomizačního listu**, což je seznam, ve kterém je uvedeno, jaký přípravek bude jednotlivým subjektům přidělen. Především v zaslepených studiích nejsou v randomizačním schématu uvedeny přímo názvy přípravků, ale místo názvů jsou uvedeny kódy, tzv. **randomizační kódy**. Informace o tom, jaký kód odpovídá jednotlivým přípravkům, je uvedena odděleně. Příklady randomizačního schématu pro studie uspořádané paralelně a pro studii s cross-over uspořádáním jsou uvedeny v [tab. 4.8](#) a [tab. 4.9](#).

4.4.6.1 » BLOKOVÁ RANDOMIZACE

Zlatým standardem je tzv. bloková randomizace, která zajistí, že počet subjektů ve všech ramenech studie bude i v jejím průběhu vyrovnaný. Vezměme příklad studie se dvěma rameny a celkovým počtem 200 subjektů. Při použití **kompletní randomizace** (postup, který lze přirovnat k házení mincí) je pravděpodobnost shodného počtu subjektů ve dvou léčebných skupinách, tj. 100 subjektů v každém z nich, pouze 8%. Při blokové randomizaci tento problém nemůže nastat, protože je vždy randomizován celý blok subjektů najednou. Například, pokud máme blok o velikosti 4 a randomizujeme subjekty do dvou ramen, tak v každém bloku budou právě dva subjekty randomizovány do prvního ramene a zbývající dva subjekty do druhého ramene. Postup blokové randomizace je následující. Je zvolena velikost bloku, což je číslo dělitelné počtem skupin (přesněji řečeno počtem

Tab. 4.8. Příklad randomizačního schématu otevřené klinické studie s jednoduchým paralelním uspořádáním (velikost bloku 4, v příkladu jsou uvedeny 3 bloky)

randomizační číslo	rameno
101	PLACEBO
102	HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK
103	HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK
104	PLACEBO
105	HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK
106	PLACEBO
107	PLACEBO
108	HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK
109	HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK
110	HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK
111	PLACEBO
112	PLACEBO

Tab. 4.9. Příklad randomizačního schématu zaslepené studie s cross-over uspořádáním (velikost bloku 4, v příkladu jsou uvedeny 3 bloky)

randomizační číslo	sekvence	1. léčebná perioda	2. léčebná perioda
001	AB	A	B
002	AB	A	B
003	BA	B	A
004	BA	B	A
005	AB	A	B
006	AB	A	B
007	BA	B	A
008	BA	B	A
009	AB	A	B
010	AB	A	B
011	BA	B	A
012	BA	B	A

podílů, na které jsou subjekty studie rozděleny v daném poměru). Zároveň musí být toto číslo dělitelem počtu subjektů, které je plánováno randomizovat. Příklady správného určení velikosti bloku jsou následující:

- Pokud jsou subjekty randomizovány do skupin v poměru 1 : 1, pak musí být velikost bloku dělitelná 2.
- Pokud je poměr 1 : 2, pak musí být velikost bloku dělitelná 3.
- Pokud se jedná o vícera-mennou studii s poměrem subjektů v jednotlivých ramenech 1 : 2 : 3, pak musí být velikost bloku dělitelná 6.

Velikost bloku 2 se samostatně nepoužívá, protože umožňuje velmi jednoduše určit, do jakého ramene bude druhý subjekt v bloku randomizován (pokud je první subjekt randomizován do ramene A, pak druhý musí být randomizován do ramene B, a naopak). Pokud je blok naopak příliš velký, zvyšuje se mož-

nost, že v průběhu studie nebude počet plně odpovídat danému poměru počtu subjektů v jednotlivých ramenech. Maximální disproporce mezi počtem subjektů v jednotlivých ramenech a plánovaným poměrem subjektů ve studii je dána právě velikostí bloku. Aby byla velikost bloku dělitelem počtu subjektů, které je plánováno randomizovat, je možné velikost vzorku mírně navýšit např. o jeden, dva nebo tři subjekty. V našem příkladu můžeme zvolit např. blok velikosti 4. Označíme-li první rameno A a druhé B, pak v bloku 4 subjektů je 6 možností randomizace do dvou ramen: AABB, BBAA, ABAB, BABA, ABBA, BAAB.

Velikost bloku může být stejná pro randomizaci všech subjektů studie nebo se mohou střídat různé velikosti bloku. V otevřených studiích může zkoušející lékař poměrně snadno určit velikost bloku a následně určit, do jakého ramene bude následující subjekt randomizován. Například při velikosti bloku 4, lze po prv-

ních dvou nebo třech randomizovaných subjektech v daném bloku s jistotou určit, do jaké skupiny budou randomizovány další subjekty. Teoreticky by tedy bylo možné subjekty studie rozdělovat do ramen studie selektivně, a ovlivnit tak výsledky celé studie. Bloková randomizace s náhodným střídáním bloků minimalizuje možnost, že bude možné v případě otevřených studií předvídat, do jaké skupiny bude subjekt randomizován. V našem příkladu ve studii se dvěma rameny a celkovým počtem 200 subjektů připadají v úvahu velikosti bloku 2, 4, 6. Pro randomizaci může být použito např. 30 bloků o velikosti 2, 20 bloků o velikosti 4 a 10 bloků o velikosti 6.

Standardně je pro účely randomizace využíváno generování náhodných sekvencí, přesněji řečeno pseudonáhodných sekvencí, protože většina systémů používá pro generování náhodných čísel určitý algoritmus. Pro randomizaci 200 subjektů budeme potřebovat 50 bloků o fixní velikosti 4. Pomocí software lze vygenerovat 50 sekvencí o 4 číslech s náhodným pořadím např. 1234|2341|3412 atd. Každá vygenerovaná sekvence odpovídá jednomu bloku. Dále vybereme čísla, která budou znamenat přiřazení subjektu do ramene A a která budou znamenat přiřazení subjektu do ramene B, např. 1,2 = A; 3,4 = B. Získáme tak následující posloupnost, která je použita pro randomizaci AABBA|BBBA|BBAA atd.

Proces blokové randomizace je standardním prostředkem, který ve studii minimalizuje nebo zcela zabraňuje zkreslení výsledků hned několika způsoby:

- Zajišťuje náhodné rozdělení subjektů studie do skupin, a tím znemožňuje, aby byly do jednotlivých ramen cíleně zařazeny subjekty s potenciálně lepší, či horší prognó-

zou, což by vedlo k systematickému cílenému zkreslení výsledků ve prospěch jednoho hodnoceného přípravku.

- Zajišťuje, že všechny skupiny bude možné považovat za náhodné výběry z cílové populace. Minimalizuje možnost, že se tyto skupiny budou ve svých charakteristikách lišit, což by mohlo vést ke zkreslení výsledků studie, i když by to zkreslení nebylo záměrné.
- Zajišťuje, že počet subjektů zařazený do jednotlivých ramen bude plně odpovídat plánovanému poměru subjektů v jednotlivých ramenech ve studii, nebo se mu bude velmi blížit, a to nejen po zařazení všech subjektů, ale i v průběhu studie (což je důležité, např. pokud jsou plánovány průběžné analýzy). Na rozdíl od předchozích dvou bodů toho jednoduchou randomizací (např. házením mincí) nelze dosáhnout.

4.4.6.2 » STRATIFIKOVANÁ RANDOMIZACE

V cílové populaci se mohou vyskytovat určité faktory, které mají nebo by mohly mít úzký vztah k účinnosti hodnocených léčivých přípravků nebo úzký vztah k danému onemocnění. Může to být například pohlaví, věk, pokročilost onemocnění, předchozí léčba nebo nějaké souběžné onemocnění. Definované podskupiny pacientů z cílové populace nazýváme **strata** a faktory, které tyto skupiny definují, nazýváme **stratifikační faktory**. V případě více stratifikačních faktorů jsou strata definována kombinacemi jednotlivých faktorů. Například pro stratifikační faktor pohlaví a věk do 60 let jsou strata následující: muž mladší 60 let, muž starší 60 let, žena mladší 60 let, žena starší 60 let.

Při hodnocení výsledků studie je třeba tyto faktory vzít v úvahu (výsledky studie k nim

adjustovat), což je možné použitím vhodných statistických metod. Často je také jedním z cílů studie analyzovat vliv jednotlivých stratifikačních faktorů na účinnost hodnoceného přípravku, nebo se analyzuje účinnost hodnoceného přípravku přímo v jednotlivých podskupinách subjektů dle jednotlivých strat. Aby nedocházelo ke zkreslení výsledků vlivem stratifikačních faktorů, provádí se tzv. **stratifikovaná randomizace**, která zjišťuje, že v každém stratu budou subjekty rovnoměrně rozděleny do ramen v poměru dle uspořádání studie. Zjednodušeně můžeme říci, že stratifikovaná randomizace je provedena tak, že pro jednotlivá strata jsou vytvořena samostatná randomizační schémata. V multicentrických studiích se často provádí tzv. **stratifikace na centra**, která zajistí, že v jednotlivých centrech budou subjekty rovnoměrně rozděleny do ramen studie v poměru dle uspořádání studie. Tímto způsobem je tedy minimalizován vliv jednotlivých center na výsledky studie a zároveň je zajištěno, že výsledky analýzy adjustované na centrum budou validní.

4.4.6.3 » ADAPTIVNÍ RANDOMIZACE

Nevýhodou stratifikované blokované randomizace je nutnost vytvoření takového množství schémat, které bude odpovídat množství kombinací hodnot jednotlivých stratifikačních faktorů. Například pro 3 faktory se 4 možnými hodnotami v každém faktoru je to 64 kombinací. V tomto případě by bylo výhodnější použít tzv. **adaptivní (sekvenční) randomizaci**. Výhodou adaptivní randomizace je právě to, že není nutné generovat prospektivně randomizační schéma, ale subjekty jsou randomizovány adaptivně, dle aktuálního rozložení subjektů v jednotlivých ramenech studie v jejím

průběhu. Podrobněji jsou tyto metody popsány v [podkap. 6.2.2](#), s. 161.

Termíny adaptivní randomizace a adaptivní design by neměly být zaměňovány. Jedná se o dvě různé charakteristiky designu studie, které jsou na sobě navzájem nezávislé. U adaptivního designu se nemusí použít adaptivní randomizace a ani se obvykle neužívá. A naopak užití adaptivní randomizace neznamená, že daná studie má adaptivní design.

V Protokolu studie musí být způsob randomizace jasně popsán. Uvádí se typ randomizace (bloková, stratifikovaná), poměr subjektů v jednotlivých ramenech (v případě paralelního uspořádání), software, který bude pro randomizaci použit, stratifikační faktory. U zaslepených studií se uvádí také subjekt (společnost či instituce), který bude randomizaci provádět, aby bylo zřejmé, že tento proces je plánován zcela bez účasti stran, které mají být v rámci plánované studie zaslepeny.

4.4.7 » ZASLEPENÍ STUDIE

Dalším možným opatřením, jak zamezit zkreslení výsledků studie srovnávající dva nebo více léčivých přípravků, je zajistit, aby hodnocení výsledků léčby bylo zcela nezávislé na tom, jakým přípravkem je daný subjekt léčen. Takovým opatřením je tzv. **zaslepení studie** a v případě, že je použito, hovoříme o zaslepených studiích (**blinded clinical trial**).

V **jednoduše zaslepené studii (single-blinded)** subjekt studie nezná přípravek, kterým je v rámci studie léčen, ale zkoušející lékař tuto informaci zná.

Ve **dvojitě zaslepené studii (double-blinded)** neví ani subjekt ani zkoušející lékař, jakým pří-

pravkem je subjekt léčen. U dvojité zaslepených studií je velmi časté, že ani statistik v průběhu klinické fáze studie nezná přiřazení léčby jednotlivým subjektům. Někdy bývají tyto studie označovány jako trojitě zaslepené.

Opakem zaslepené je tzv. **otevřená studie (Open-Label Clinical Trial)**, v níž vědí všechny zúčastněné strany, jakým přípravkem jsou jednotlivé subjekty studie léčeny. Standardem jsou zaslepené studie. Studie je plánována jako otevřená, zpravidla jen pokud je k tomu závažný důvod nebo nelze zaslepenou studii technicky provést (například srovnání léčivého přípravku a chirurgického zákroku). Pokud jsou hodnoceny různé lékové formy (např. tablety a kapsle), pak se v zaslepené studii podávají tablety i kapsle, ovšem pouze jedna léková forma obsahuje aktivní látku, druhá je pouze placebem.

4.4.8 » ADAPTIVNÍ DESIGN

Zvláštním případem uspořádání studie je využití tzv. **adaptivního designu**, který je plánován především z etických nebo z ekonomických důvodů. Adaptivní design umožňuje za určitých, jednoznačně specifikovaných podmínek uvedených v Protokolu, měnit zásadní prvky designu studie (např. počet zařazených subjektů, ukončení náběru subjektů do některé stratifikační podskupiny, ukončení studie v některém rameni apod) v jejím průběhu. Adaptivní design také umožňuje ukončit studii, pokud je dosaženo jejího cíle dříve, nebo pokud v průběhu studie vyvstanou opodstatněné pochybnosti o přínosnosti léčby pro subjekty studie. Součástí adaptivního designu bývají průběžné analýzy dat a průběžná

hodnocení výsledků a bezpečnosti studie nezávislou komisí, nejčastěji označovanou jako DMC nebo DMSB (Data Monitoring Committee/Data Monitoring Safety Board).

Jako **průběžná** (neboli **interim**) analýza studie je dle směrnic ICH (International conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, což jsou směrnice přijaté v Evropě, Japonsku a USA) definována každá analýza provedená před plánovaným ukončením studie.

Obecně můžeme konstatovat, že účely interim analýzy/interim analýz jsou následující:

- Přinést informaci o účincích léčivých přípravků nebo o charakteristikách cílové populace, kterou nebylo možné získat v průběhu plánování studie, ale která by mohla ovlivnit design studie včetně počtu potřebných subjektů (např. variabilita dat).
- Ukončit studii dříve než budou zařazeny všechny plánované subjekty, pokud účinnost hodnoceného přípravku byla dostatečně prokázána již na menším počtu subjektů nebo pokud je účinnost hodnoceného přípravku nedostatečná.
- U cenzorovaných primárních parametrů může být účelem interim analýzy zkrátit dobu sledování pokud lze prokázat účinnost hodnoceného léčiva po kratší době sledování.

Popis každé interim analýzy obsahující následující informaci musí být součástí Protokolu studie, podrobnosti mohou být součástí samostatného dokumentu vytvářeného současně s Protokolem studie, tento dokument se nejčastěji označuje anglickým termínem **Charter**:

- cíle a důsledky, které z výsledků interim analýzy plynou

- typ analýzy: analýza zaslepených dat, analýza odslepených dat, analýza jednotlivých skupin, či souhrnná analýza celého souboru subjektů zařazených do studie
- analyzované parametry a statistické metody
- časový plán, nebo podmínky, za kterých bude interim analýza provedena
- komu budou výsledky interim analýzy dostupné

Adaptivní design může být pro určité typy studií velmi užitečným prostředkem, jak dosáhnout jejich cíle, ovšem plánování takové studie vyžaduje odpovídající zkušenosti. Často se jedná o poměrně inovativní designy, které však plně odpovídají potřebám plánované studie. Každá studie musí být před zahájením schválena příslušnými regulačními orgány a etickou komisí. Pokud s navrženým adaptivním designem nebude regulační orgán nebo etická komise souhlasit, může to zkomplikovat nebo znemožnit zahájení takové studie. V některých případech je však naopak adaptivní design přímo vyžadován z etických důvodů.

Analýza dat studií s adaptivním designem často vyžaduje specifické metody pro odhad velikosti vzorku, pro adaptaci (přepočítání) velikosti vzorku a pro metody analýzy. Chybné naplánování analýz může způsobit, že výsledky studie nebudou v závěru považovány za dostatečné k prokázání účinnosti hodnoceného přípravku, i když byl Protokol studie schválen příslušnými regulačními autoritami. Při plánování studie je tedy zcela nezbytná účast statistika se zkušenostmi s plánováním podobných takto koncipovaných studií.

Metody analýzy musí brát v úvahu možnost, že analýza primárního parametru bude v podstatě opakována v rámci jedné studie, což vyžaduje snížení hladiny významnosti pro jednotlivé analýzy a navýšení konečného počtu subjektů v celé studii. V literatuře lze základní metody nalézt pod pojmy mnohonásobné testování (**multiple testing**) a adjustace/korekce hladiny významnosti (**correction of level of significance**).

Konečná (maximální) velikost vzorku ve studii s adaptivním designem tedy může být vyšší než velikost vzorku ve studii bez adaptivního designu. Pokud tedy není prokázána účinnost hodnoceného přípravku interim analýzou, počet subjektů zařazených do studie může být v konečném důsledku vyšší a trvání studie delší. Vždy ovšem záleží, jak je konkrétní studie plánována, co je jejím cílem a co účelem adaptivního designu.

Příklady studie s adaptivním designem (tedy s interim analýzou a s možností předčasného ukončení) jsou popsány v [podkap. 6.7.4](#), s. 211.

CITOVANÁ LITERATURA

1. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9123): 167–172.
2. Wetzels R, Matzke D, Lee MD et al. Statistical evidence in experimental psychology. An empirical comparison using 855 t tests. *Perspectives on Psychological Science* 2011; 6(3): 291–298.

4.4.9 » PRAKTICKÉ PŘÍKLADY ODHADU VELIKOSTI VZORKU V KLINICKÝCH STUDIIÍCH

VÝPOČET VELIKOSTI VZORKU PRO KLINICKOU STUDII FÁZE IV S CÍLEM ODHADU SLEDOVANÉHO PARAMETRU S DOSTATEČNOU PŘESNOSTÍ

Dle současných standardů je i pro klinické studie fáze IV nutné exaktně stanovit potřebný počet subjektů ke splnění cílů těchto studií a tuto velikost vzorku dostatečně zdůvodnit. Cílem je, aby se do studií nezařazovalo zbytečně více subjektů, než je nutné, nebo se naopak neprováděly studie s tak nízkým počtem subjektů, že jejich provedení nemá praktický význam. Protože právě studie fáze IV jsou často organizovány zadavateli z akademických institucí, věnujeme se v následujícím textu tomuto tématu podrobněji.

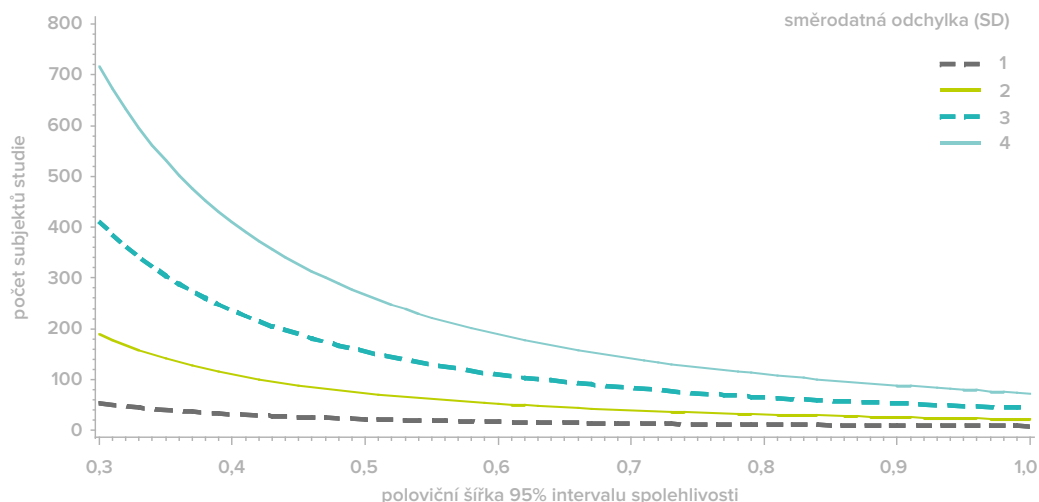
Klinické studie fáze IV hodnotí většinou léčivý přípravek, který je již řádně zaregistrován a používán v klinické praxi. Cílem těchto studií je nejčastěji analyzovat vlastnosti léčivého přípravku za podmínek běžné klinické praxe a sledovat výskyt nežádoucích účinků. V tomto typu studií bývá často hodnocena pouze jedna skupina subjektů. Cílem tedy není vlastnosti přípravku srovnávat mezi skupinami subjektů léčených v rámci studie odlišnými přípravky, ale určit např. podíl subjektů, u kterých bylo dosaženo požadované léčebné odezvy nebo např. odhadnout průměrnou hodnotu sledovaného parametru po léčbě (např. pokles krevního tlaku) s dostatečnou přesností. Přesnost je obvykle vyjadřována šířkou 95% intervalu spolehlivosti, který vyjadřuje rozmezí, ve kterém se s 95% pravděpodobností hodnota sledované veličiny ve skutečnosti (v cílové populaci) pohy-

buje. Interval spolehlivosti tedy vyjadřuje jakousi míru chybovosti v našem odhadu danou tím, že jsme do studie zařadili pouze vzorek cílové populace, ale výsledky extrapolujeme na celou cílovou populaci. Čím je interval spolehlivosti (tedy námi přiznaná chybovost odhadu) širší, tím je odhad méně přesný, naopak čím užší interval spolehlivosti je, tím je odhad přesnější.

Cílem odhadu velikosti vzorku u studií fáze IV je najít co nejlepší kompromis mezi dostatečnou přesností, tedy co nejúžším intervalem spolehlivosti a velikostí vzorku, tedy počtem pacientů, které do studie musíme zařadit. Čím vyšší přesnost vyžadujeme, tím více pacientů je nutné zařadit. Nicméně i v tomto typu studií může hrát důležitou roli velikost klinicky významného rozdílu, můžeme např. požadovat, aby šířka 95% intervalu spolehlivosti odhadovaného parametru (např. podíl výskytu určitého typu nežádoucích účinků) nepřesáhla klinicky akceptovatelnou hodnotu. To znamená, že např. budeme chtít zajistit, že výskyt určitého nežádoucího účinku s 95% pravděpodobností nepřesáhne určitou kritickou mez (třeba 10 %). Například pokud budeme předpokládat, že 5 % pacientů zaznamená nežádoucí účinek, pak budeme chtít zajistit, aby horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro odhad výskytu sledovaného účinku nepřesáhla hodnotu 10 %.

Výpočet velikosti vzorku vždy vyžaduje spolupráci několika specialistů, minimálně statistika a odborníka (lékaře) na sledované onemocnění. Pro výpočet je nutné znát určité vstupní údaje, pro odhad velikosti vzorku studie, jejímž cílem je odhadnout sledovaný parametr s dostatečnou přesností jsou to údaje následující:

- pro spojité parametry (např. hodnota krevního tlaku), **předpokládaná variabilita hod-**



Graf 4.3. Vztah mezi poloviční šířkou 95% intervalu spolehlivosti pro průměr a velikostí vzorku při různé variabilitě dat

not: směrodatná odchylka, rozptyl nebo koeficient variance (s rostoucí variabilitou roste velikost vzorku)

- pro binární parametry (např. podíl pacientů s výskytem nežádoucího účinku): **předpokládané procento výskytu sledovaného jevu** (pro 50 % je velikost vzorku největší, pro hodnoty nad nebo pod 50 % se velikost vzorku snižuje)
- **typ intervalu spolehlivosti**, který bude pro výpočet použit
- **šířka intervalu spolehlivosti**, které by mělo být dosaženo
- **hladina významnosti a pravděpodobnost, že se požadované šířky intervalu spolehlivosti podaří dosáhnout** (ekvivalent síly testu u komparativních studií)
- **drop-out rate** (podíl subjektů studie, u kterých předpokládáme, že studii nedokončí)

Vztah mezi poloviční šířkou 95% intervalu spolehlivosti (poloviční proto, že průměr odhadovaného parametru tvoří střed tohoto intervalu) pro průměr, variabilitou dat a počtem pacientů potřebných k tomu, aby bylo dané šířky intervalu spolehlivosti dosaženo, je zobrazen na [grafu 4.3](#). Na ose X je uvedena poloviční šířka intervalu spolehlivosti. Pro širší interval spolehlivosti, tedy méně přesný odhad, je zapotřebí méně subjektů, než pro užší interval spolehlivosti. Jednotlivé křivky grafu zobrazují vztah pro různé směrodatné odchylky, tedy ukazatel variability. Je-li předpokládána vysoká variabilita hodnot sledovaného parametru (tedy velká směrodatná odchylka), je nutné do studie zařadit větší počet pacientů, než v případě nízké variability. Jako praktický příklad výpočtu velikosti vzorku pro studii fáze IV s cílem odhadu sledovaného parametru s dostatečnou přesností, uveďme neintervenci studii fáze IV

s názvem STEP (Statin Therapy REsults in the Real World Practice in the Czech Republic), jejíž výsledky publikoval Hradec a kol. (2011) [1]. Cílem této studie bylo určit podíl pacientů, kteří po 12 měsících léčby statiny dosáhnou cílových hodnot LDL-cholesterolu. Odhad velikosti vzorku byl proveden tak, aby i při 50% drop-out (tedy za situace, za níž polovina subjektů nebude do vyhodnocení studie zařazena) bylo zajištěno, že šířka intervalu spolehlivosti pro odhad podílů pacientů nepřesáhne 5 %.

Zdůvodnění velikosti vzorku v této studii bylo následující

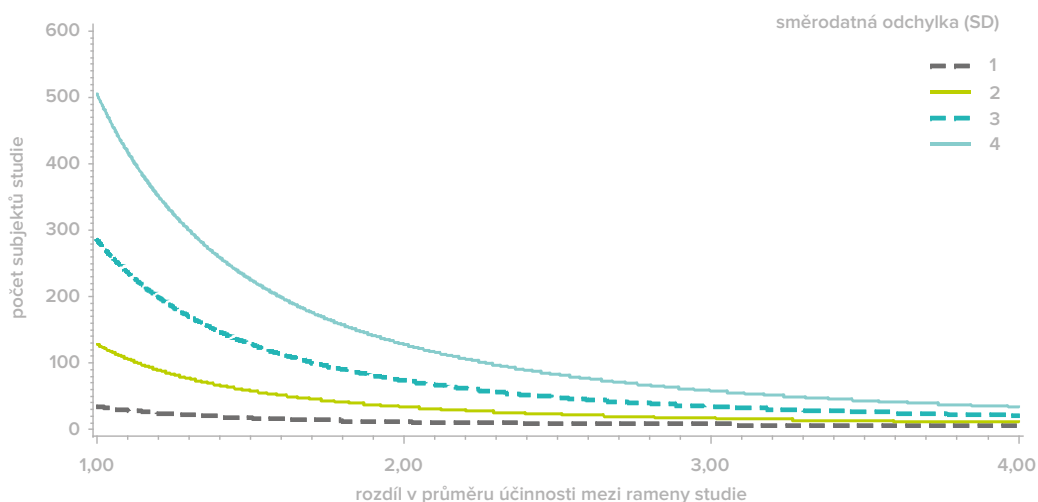
Analýza 3 400 pacientů umožní určit podíl pacientů s dosaženou cílovou hodnotou LDL-cholesterolu nejhůře s přesností 3,36%, tj. s šířkou 95% Waldova asymptotického intervalu spolehlivosti 3,36 % za předpokladu, že celkový podíl pacientů s dosaženou cílovou hodnotou bude 50%. Pokud by bylo nutné

z analýzy vyloučit 50 % pacientů bez údajů o hodnotách LDL-cholesterolu po 12 měsících léčby (drop-out), byla by stále zajištěna přesnost odhadu lepší než 5 %, šířka 95% Waldova asymptotického intervalu spolehlivosti by byla 4,74 %.

VÝPOČET VELIKOSTI VZORKU PRO SROVNÁVACÍ STUDIE S PRIMÁRNÍM SPOJITÝM PARAMETREM ÚČINNOSTI

Podklady potřebné pro odhad velikosti vzorku studie srovnávající léčivé přípravky prostřednictvím spojitého primárního parametru (např. hodnota krevního tlaku v mm Hg) jsou následující:

- **předpokládaný rozdíl v účinnosti mezi srovnávanými léčivými přípravky:** rozdíl průměrných hodnot v případě paralelního uspořádání nebo průměrný rozdíl v případě cross-over uspořádání
- **hranice pro non-inferioritu nebo ekvivalenci**
- **variabilita dat:** směrodatná odchylka, rozptyl nebo koeficient variance, popřípadě variabi-



Graf 4.4. Vztah mezi předpokládaným rozdílem v účinnosti mezi rameny studie, velikostí vzorku a variabilitou dat

lita dat v obou ramenech studie zvláště, pokud se liší

- **typ statistického testu:** jednostranný (pro prokázání non-inferiority), oboustranný, test předpokládající rovnost/nerovnost variability ve srovnávaných skupinách, dvouvýběrový test, párový test
- pro paralelní uspořádání **poměr subjektů studie ve srovnávaných ramenech**
- **hladina významnosti, síla testu**
- **drop-out**

Vztah mezi předpokládaným rozdílem v účinnosti, variabilitou dat a počtem pacientů potřebných k prokázání předpokládaného rozdílu v účinnosti mezi srovnávanými léčivými přípravky jako statisticky významného (tedy prokázání superiority) s 80% silou t-testu ilustruje [graf 4.4](#). Na ose X je uveden předpokládaný rozdíl v účinnosti ve formě rozdílu průměrů. Za předpokladu malého rozdílu v účinnosti je zapotřebí více subjektů než za předpokladu rozdílu většího. Jednotlivé křivky v grafu zobrazují vztah pro různé směrodatné odchylky, tedy různou variabilitu hodnot. Je-li předpokládána vysoká variabilita (tedy velká směrodatná odchylka), je nutné do studie zařadit větší počet pacientů, než případě nízké variability.

V našem příkladu v grafu se velikost vzorku pohybuje mezi 30 a 500 subjekty, tedy 15 a 250 subjekty v každém ze 2 srovnávaných ramen studie. Pokud bychom předpokládali, že rozdíl v účinnosti mezi hodnocenými přípravky bude v průměru 1 a že směrodatné odchylky budou v obou ramenech rovny 4, pak požadovaná velikost vzorku pro danou studii bude 500 subjektů. Při nižší variabilitě dat velikost vzorku výrazně klesá: pro $SD = 3$ je to přibližně 300 subjektů celkem, pro $SD = 2$ je to mírně nad 100 subjektů atd. Zároveň vidíme,

že pokud bychom předpokládali, že rozdíl mezi přípravky bude vyšší, např. roven 2, pak i pro vysokou variabilitu $SD = 4$ bude 150 subjektů dostačujících pro průkaz tohoto rozdílu jako statisticky významného, pokud bude ve studii potvrzen.

Praktický příklad určení velikosti vzorku pro studii se spojitým primárním parametrem účinnosti ukážeme na modelovém příkladu neintervenční studie s cílem prokázat, že snížení hodnot glykovaného hemoglobinu léčené skupiny diabetiků s těžkou obezitou není menší než snížení hodnot glykovaného hemoglobinu u léčených diabetiků s normální hmotností nebo s lehkou obezitou (tedy s cílem prokázat non-inferioritu).

Zdůvodnění velikosti vzorku pro tuto modelovou studii je následující: Pro test non-inferiority, že diabetici s těžkou obezitou nemají menší snížení hodnot glykovaného hemoglobinu než diabetici s normální hmotností nebo s lehkou obezitou, je potřebný celkový počet 410 pacientů. Hranice pro non-inferioritu byla stanovena jako klinicky významný rozdíl 1,5 %. Počet pacientů byl stanoven za předpokladu, že mezi skupinami pacientů je rozdíl 0,5 % a směrodatná odchylka je 3 %. S počtem 410 pacientů (205 pacientů v každém rameni) bude dosaženo 90% síly t-testu. Hladina významnosti je 5 %. Po započítání drop-out 10% je celkový počet pacientů k zařazení do studie stanoven na 456 pacientů (228 pacientů v každém rameni).

Pro ilustraci, jak velký vliv má směrodatná odchylka na velikost vzorku, ještě dodejme, že za předpokladu směrodatné odchylky 2 % by byl v případě této studie odhad velikosti vzorku 140 pacientů analyzovaných, a tedy 156 pacientů zařazených do studie (včetně drop-out).

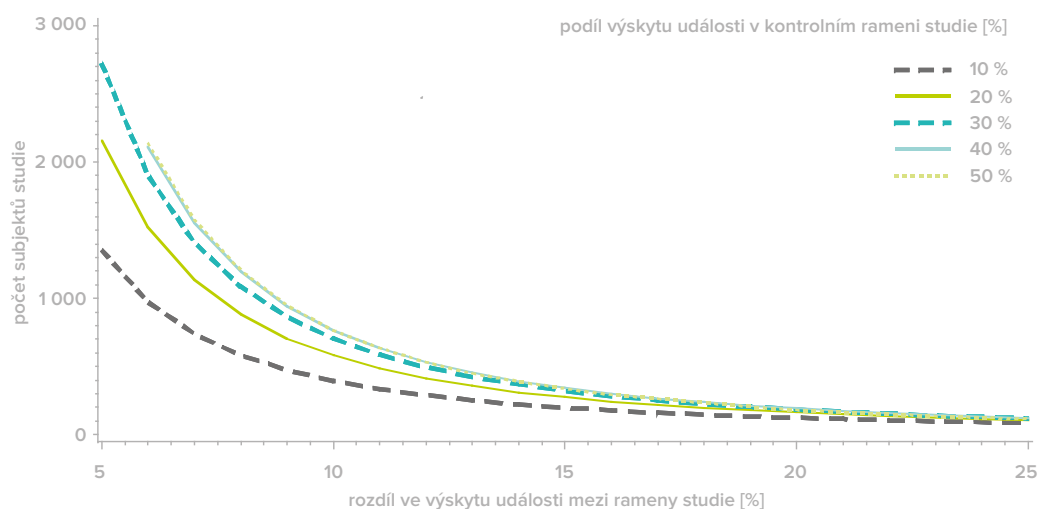
VÝPOČET VELIKOSTI VZORKU PRO SROVNÁVACÍ STUDIE S PRIMÁRNÍM BINÁRNÍM PARAMETREM ÚČINNOSTI

Potřebné podklady pro odhad velikosti vzorku studie srovnávající léčivé přípravky prostřednictvím binárního primárního parametru (např. podíl pacientů s výskytem určité události) jsou následující:

- **očekávaný podíl pacientů s výskytem sledované události** ve srovnávaných ramenech studie
- **hranice pro non-inferioritu nebo ekvivalenci**
- **typ statistického testu:** jednostranný (pro prokázání non-inferiority), oboustranný, konkrétní test (chí-kvadrát, Fisher, McNemarův test atd)
- pro paralelní uspořádání **poměr subjektů studie ve srovnávaných ramenech**
- **hladina významnosti, síla testu**
- **drop-out**

Zatímco počet pacientů potřebných pro zařazení do studie, ve které jsou ramena srovnávána prostřednictvím spojitého parametru, závisí především na velikosti rozdílu hodnot tohoto parametru mezi rameny studie, pro binární parametry počet pacientů nezávisí pouze na velikosti tohoto rozdílu, ale také na vlastních hodnotách parametru v jednotlivých ramenech studie. Předpokládanou velikost podílu pacientů, u kterých lze výskyt sledovaného jevu předpokládat, je tedy nutné znát v obou srovnávaných ramenech. Do výpočtu velikosti vzorku pak vstupuje nejen velikost předpokládaného rozdílu mezi srovnávanými rameny, ale také očekávaná hodnota tohoto podílu v kontrolním rameni.

Vztah mezi absolutním rozdílem podílu pacientů s výskytem sledovaného jevu a celkovým počtem pacientů potřebných pro zařazení do studie při použití nejčastěji používaného Chí-



Graf 4.5. Vztah mezi absolutním rozdílem podílů pacientů s výskytem sledovaného jevu mezi srovnávanými rameny studie, velikostí vzorku a podílem pacientů s výskytem daného jevu v kontrolním rameni

-kvadrát testu je ilustrován na [graf 4.5](#). Jednotlivé křivky v grafu zobrazují vztah pro různé předpokládané podíly pacientů s výskytem sledovaného jevu v kontrolním (referenčním) rameni. Počet potřebných pacientů klesá s rostoucím rozdílem mezi rameny studie, ale roste s rostoucí velikostí podílu pacientů v referenčním rameni až do hodnoty 50 %. Maximální je počet pacientů za předpokladu, že v referenčním rameni bude 50 % pacientů s výskytem sledovaného jevu. Pokud je tato hodnota menší nebo větší než 50 %, počet potřebných pacientů symetricky klesá.

Výpočet velikosti vzorku pro tento typ studie ukážeme na modelovém příkladu placebem kontrolované studie s cílem prokázat superiority hodnoceného přípravku v úspěšnosti zlepšení klinického stavu pacientů po 6 měsících léčby.

Zdůvodnění velikosti vzorku je následující: Celkový počet pacientů plánovaný pro analýzu dat je 712 pacientů. Tento počet pacientů umožní dosáhnout 80% síly chí-kvadrát testu za předpokladu, že ve skupině s hodnoceným léčivým přípravkem bude 40 % pacientů se zlepšením klinického stavu a v referenční skupině to bude 30 %. Předpokládaný drop-out je 20 %. Celkem je tedy plánováno zařadit 890 pacientů (445 pacientů v každém rameni). Hladina významnosti byla stanovena na 5 %.

Teoretické navýšení předpokládaného podílu pacientů se zlepšením stavu o 10% v obou skupinách (tedy z 40 % vs 30 % na 50 % vs 40 %) by znamenalo navýšení počtu potřebných pacientů na 776 analyzovaných a tedy 970 pacientů zařazených (včetně drop-out). I když je zachován rozdíl mezi podíly pacientů se sledovaným jevem v obou ramenech, změna, která přiblíží podíl v obou ramenech

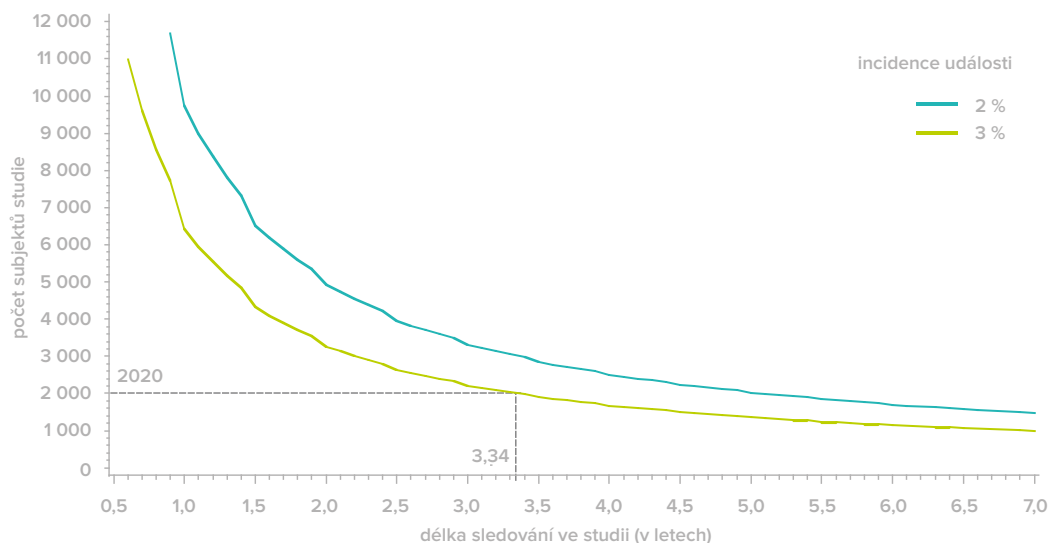
k 50 %, znamená navýšení počtu pacientů potřebných k zařazení do studie.

VÝPOČET VELIKOSTI VZORKU PRO SROVNÁVACÍ STUDIE S PRIMÁRNÍM CENZOROVANÝM PARAMETREM ÚČINNOSTI

Podklady potřebné pro odhad velikosti vzorku pro studie srovnávající léčivé přípravky prostřednictvím cenzorovaného primárního parametru (nejčastěji data typu přežití) jsou následující:

- **incidence sledované události ve srovnávaných ramenech** (nebo incidence v referenční skupině a předpokládaný rozdíl oproti srovnávanému rameni); alternativně lze použít medián času do sledované události (v obou ramenech)
- **délka sledování subjektů ve studii (follow-up time)**
- **délka období náběru subjektů do studie (accrual time)**
- **typ statistického testu:** jednostranný (pro prokázání non-inferiority), oboustranný, konkrétní test (např. log-rank test)
- pro paralelní uspořádání **poměr subjektů studie v ramenech**
- **hladina významnosti, síla testu**
- **drop-out**

Počet pacientů potřebných pro studie s cenzorovaným primárním parametrem nejvíce ovlivňuje počet sledovaných událostí, které se podaří v průběhu studie zaznamenat. Počet událostí je určen jejich incidencí a délkou sledování subjektů. S délkou sledování klesá počet subjektů potřebných k zařazení do studie, protože po dobu delšího sledování bude zaznamenáno více událostí. Obdobně pro incidenci, vyšší incidence události znamená vyšší počet zaznamenaných událostí během sledování a tedy menší počet subjektů potřebných k zařazení, jak ukazuje [graf 4.6](#), s. 80.



Graf 4.6. Vztah mezi délkou sledování subjektů ve studii a velikostí vzorku pro různé předpokládané incidence sledované události

Vztahy mezi počtem pacientů ve studii, délkou sledování a incidencí sledovaného jevu ukážeme na příkladu studie s názvem ROADMAP (The Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention study), jejíž výsledky publikoval Haller et al, 2006 [2]. Cílem této studie bylo prokázat snížený výskyt mikroalbuminurie při léčbě hodnoceným přípravkem v porovnání s placebem. Studie byla plánována na 5 let. Po 3 letech byla provedena naplánovaná interim analýza s cílem zjistit/ověřit incidenci mikroalbuminurie.

Zdůvodnění velikosti vzorku bylo následující:

Za předpokladu 2% incidence mikroalbuminurie, 30% snížení incidence mikroalbuminurie vlivem léčby a 5letého sledování bude 90% síly log-rank testu dosaženo při celkovém počtu 4 040 pacientů (2 020 pacientů v každém rameni). Hladina významnosti byla stanovena na 5 %.

Výsledky interim analýzy po 3 letech ukázaly, že incidence mikroalbuminurie je ve skutečnosti vyšší, a to 3 %. V době interim analýzy již bylo zařazeno všech 4 040 subjektů, počet subjektů tedy nebylo možné snížit, ale bylo možné zkrátit délku sledování, a to na 3,34 roku.

SROVNÁNÍ VELIKOSTI VZORKU PŘI POUŽITÍ SPOJITÝCH, BINÁRNÍCH NEBO CENZOROVANÝCH DAT JAKO PRIMÁRNÍHO PARAMETRU ÚČINNOSTI

Typ primárního parametru účinnosti může výrazně ovlivnit počet pacientů potřebných k zařazení do studie. Obecně platí, že při použití spojitého parametru je velikost vzorku nejnižší a při použití binárního parametru naopak nejvyšší.

Pro ilustraci, jak velké změny ve velikosti vzorku mohou být způsobeny výběrem typu primárního parametru, použijeme modelovou studii s cílem prokázat účinnost léčivého pří-

pravku na snížení BMI po 12 měsících léčby v porovnání s placebem. Pro účely tohoto příkladu určíme 3 následující teoretické primární parametry:

- **spojitý parametr:** snížení absolutní hodnoty BMI po léčbě oproti stavu před zahájením léčby (baseline)
- **binární parametr:** podíl pacientů, kteří dosáhli snížení BMI o 4 kg/m²
- **cenzorovaný parametr:** čas do změny BMI o 4 kg/m² oproti stavu před zahájením léčby (baseline)

Použitím dat z reálné studie byly spočítány následující výsledky pro srovnávaná ramena:

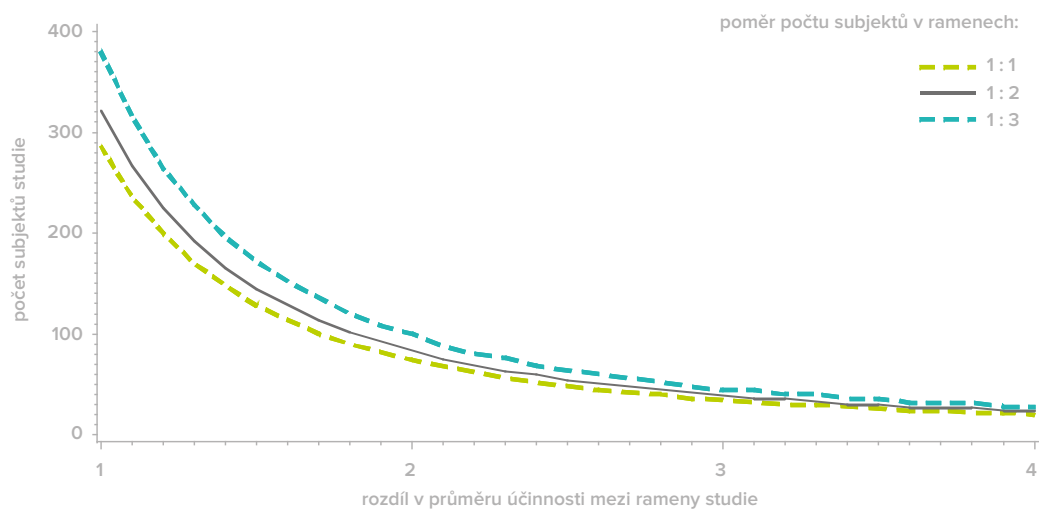
- spojité parametry: průměrné hodnoty snížení BMI byly 5,13 (± 2,69) ve skupině subjektů léčených hodnoceným přípravkem a 3,67 (± 1,73) ve skupině s placebem.
- binární parametr: podíl subjektů, které dosáhly snížení BMI o 4 kg/m² byl 69,39 % ve

skupině léčené hodnoceným přípravkem a 42,72 % ve skupině s placebem.

- cenzorovaný parametr: mediány času do snížení BMI o 4 kg/m² byly 166 dní ve skupině subjektů léčených hodnoceným přípravkem a 331 dní ve skupině, které bylo podáváno placebo.

Předpokládejme nyní, že stav v cílové populaci odpovídá výše uvedeným hodnotám. Počet subjektů potřebných pro prokázání statisticky významného rozdílu, a tedy potvrzení této skutečnosti v naší studii je následující:

- spojité parametry: 78 subjektů celkem (počítáno pro 80% sílu t-testu pro porovnání skupin s rozdílnou variabilitou dat)
- binární parametr: 108 subjektů celkem (počítáno pro 80% sílu chí-kvadrát testu)
- cenzorovaný parametr: 102 subjektů celkem (počítáno pro 80% sílu log-rank testu)

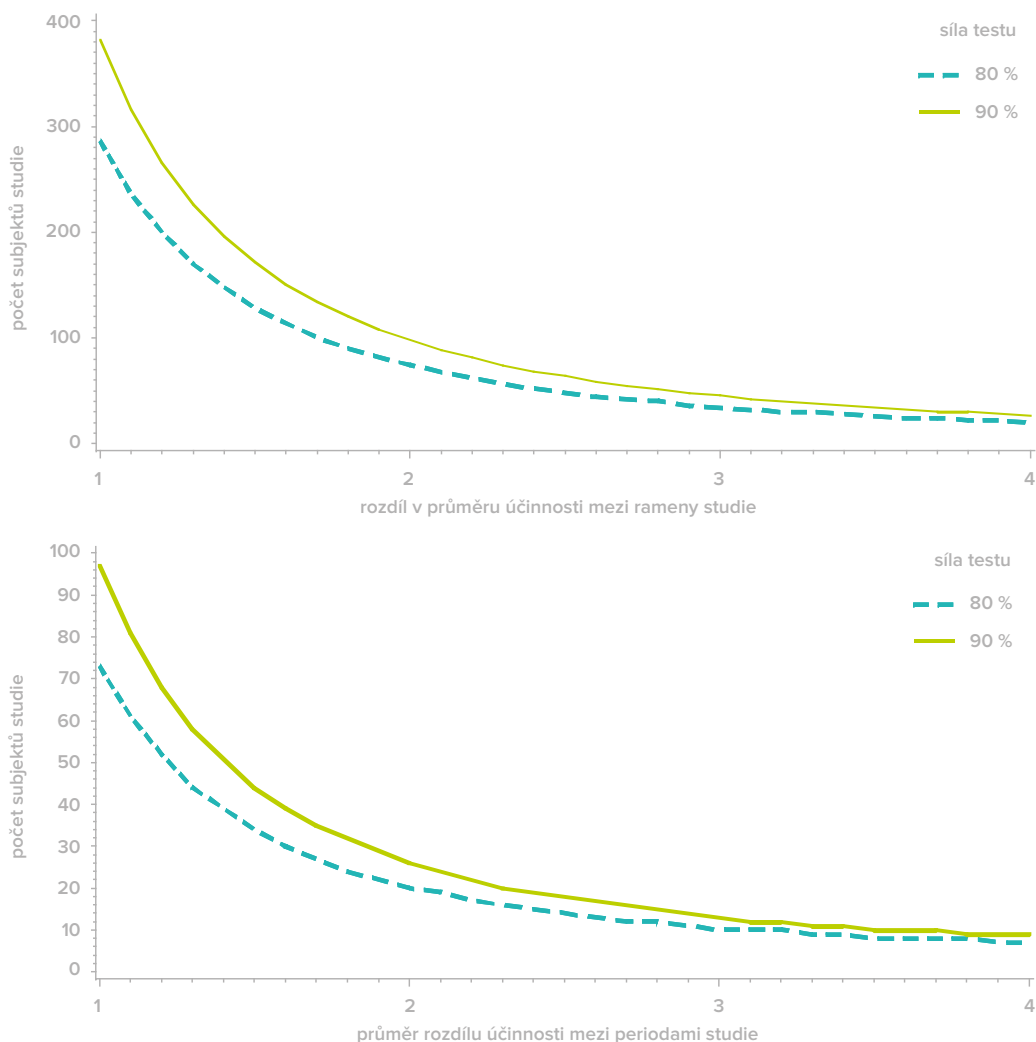


Graf 4.7. Vztah mezi předpokládaným rozdílem v účinnosti mezi rameny studie, velikostí vzorku a poměrem počtu subjektů v ramenech studie

SROVNÁNÍ VELIKOSTI VZORKU PRO STUDIE S RŮZNÝM POMĚREM POČTU SUBJEKTŮ V RAMENECH

Poměr subjektů studie ve srovnávaných ramenech studie nemusí být vždy 1 : 1. Je možné naplánovat studii např. s poměrem počtu sub-

jektů 1 : 2, 2 : 3 apod. Poměr 1 : 1 je vzhledem k celkovému počtu subjektů zařazených do studie nejvýhodnější. Design s poměrem subjektů ve skupinách jiným než 1 : 1 může být však vhodný, nebo dokonce vyžadován např.



Graf 4.8. Vztah mezi předpokládaným rozdílem v účinnosti a velikostí vzorku pro paralelní a cross-over uspořádání studie

z etických důvodů, pokud je do ramene s placebem zařazeno méně subjektů než do ramene s aktivní léčbou.

Rozdíly v celkovém počtu potřebných subjektů studie, pokud je poměr počtu subjektů ve skupinách 1 : 1, 1 : 2 a 1 : 3, ukazuje následující [graf 4.7](#), s. 81.

SROVNÁNÍ VELIKOSTI VZORKU PRO STUDIE S PARALELNÍM A CROSS-OVER USPOŘÁDÁNÍM

Studie s cross-over uspořádáním, popř. faktoriálním designem, umožňují získat tzv. párová data, což znamená, že pro jeden subjekt studie máme údaje o účinnosti/bezpečnosti alespoň dvou srovnávaných léčivých přípravků. Cross-over uspořádání (např. se dvěma léčebnými periodami) snižuje počet subjektů potřebných k zařazení do studie oproti paralelnímu uspořádání, protože není zapotřebí dvou samostatných skupin, a tedy počet subjektů je poloviční. Cross-over uspořádání je také výhodné z toho důvodu, že analýza párových dat vede k vyšší síle statistického testu. Snížení velikosti vzorku tedy není pouze o polovinu, ale může být dokonce až o čtvrtinu, jak ukazuje následující [graf 4.8](#), ve kterém je srovnán celkový počet pacientů potřebných k zařazení do studie k prokázání superiority pomocí t-testu v případě paralelního a v případě cross-over uspořádání. Předpokládaný rozdíl průměrů parametru účinnosti (průměr rozdílů v případě cross-over uspořádání) byl 1 až 4, směrodatná odchylka 3. V cross-over uspořádání byla předpokládána korelace mezi hodnotami v 1. a ve 2. periodě 0,5.

DŮSLEDKY ZMĚNY PŘEDPOKLÁDANÉ VELIKOSTI KLINICKY VÝZNAMNÉHO ROZDÍLU V ÚČINNOSTI MEZI RAMENY STUDIE NA VELIKOST VZORKU POŽADOVANÉ REGULAČNÍM ORGÁNEM

Velikost klinicky relevantního rozdílu v účinnosti mezi rameny studie přímo vstupuje do odhadu velikosti vzorku. Regulační orgány mají možnost se vyjádřit k Protokolu studie ještě před jejím zahájením a např. požadovat, aby byl pro výpočet velikosti vzorku použit jiný klinicky významný rozdíl. Pokud regulační orgány požadují změnit předpokládanou velikost klinicky relevantního rozdílu, obvykle to bývá ve smyslu jeho zvýšení tak, aby byl tento rozdíl, pokud je potvrzen ve studii, smysluplný s ohledem na klinickou praxi. Cílem je tedy zabránit realizaci studií, které prokáží jako statisticky významný velmi malý, klinicky nevýznamný benefit léčby.

Důsledky, které může takový požadavek regulačního orgánu mít, ukazuje následující příklad placebem kontrolované studie s primárním parametrem snížení diastolického krevního tlaku po 12 týdnech léčby. Původní odhad velikosti vzorku byl proveden za předpokladu, že průměrné snížení diastolického krevního tlaku oproti vstupním hodnotám se mezi srovnávanými rameny studie bude lišit o 3,5 mm Hg (a směrodatná odchylka bude 7 mm Hg). Za těchto předpokladů byl odhadnutý počet subjektů potřebných pro dosažení 90% síly testu celkem 172 subjektů. Regulační autorita ovšem požadovala předpoklad rozdílu mezi skupinami alespoň 5 mm Hg, což znamenalo snížení počtu subjektů potřebných pro analýzu dat na 86 subjektů celkem. Pokud je rozdíl průměrného snížení diastolického krevního tlaku mezi srovnávanými rameny studie 5 mm Hg nebo větší (a předpoklad směrodatné odchylky 7 mm Hg zůstane

zachován), pak je při 86 subjektech zařazených do analýzy s 90% pravděpodobností zajištěno, že rozdíl mezi skupinami bude prokázán jako statisticky významný.

Ovšem pokud předpoklad 5 mm Hg není reálný, pak je pravděpodobnost prokázání statisticky významného rozdílu menší. Při celkovém počtu 86 subjektů a rozdílu 3,5 mm Hg (tak jak byl původní předpoklad) je pravděpodobnost prokázání statisticky významného rozdílu pouze 63 %.

Při plánování této studie regulační autorita požadovala změnu v předpokladech o účinnosti léčivého přípravku, čímž snížila pravděpodobnost, že hodnocený přípravek bude prokázán jako účinnější než placebo, pokud nebude dosaženo klinicky relevantního roz-

dílu. Pokud je v době plánování studie zřejmé, že předpokladu rozdílu mezi rameny požadovaného regulační autoritou není reálné dosáhnout, pak je tato studie podhodnocena co do počtu subjektů potřebných k zařazení do studie. Provedení takovéto studie by bylo neetické a neekonomické.

CITOVANÁ LITERATURA

1. Hradec J, Bultas J, Kmínek A et al. Jak se léčí statiny v České republice? Výsledky průzkumu STEP. *Cor Vasa* 2011; 53(10): 527–534.
2. Haller H, Ito S, Izzo JL jr et al (ROADMAP Trial Investigators). Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364(10): 907–917.

4.5 » ZABEZPEČOVÁNÍ A KONTROLA JAKOSTI

CO JE TO QA/QC A K ČEMU JE POTŘEBA?

Hana Kostková, Adam Svobodník

Jedním z velice důležitých, ale zároveň i poměrně nepopulárních aspektů realizace klinických studií je povinnost zadavatele nastavit a dostatečně se věnovat oblasti zabezpečování a kontroly jakosti (tzv. QA/QC – quality assurance/quality control). Zabezpečování a kontrola jakosti klinických studií je jedním z legislativních požadavků kladených na osoby a organizace uskutečňující studie a týká se bez rozdílu jak zadavatelů ze soukromého, tak i akademického sektoru, tedy i zadavatelů realizujících projekty IIT. I v případě, že zadavatel deleguje část úkonů při provádění studií na jiný subjekt (například na CRO), musí mít tento subjekt také zaveden vlastní systém QA/QC, obdobně jako zadavatel. I tuto skutečnost je tedy nutné mít na zřeteli při výběru vhodného spolupracujícího subjektu.

Systém zabezpečování a kontroly jakosti je vhodné vnímat jako užitečný nástroj, který nám pomůže zajistit, aby v průběhu studií nedošlo k porušení základních etických principů, jako je ochrana práv a soukromí osob účastnících se klinického výzkumu, a také zabezpečit, aby údaje získané ze studií byly dostatečně přesné, kompletní a věrohodné.

4.5.1 » STANDARDNÍ OPERAČNÍ POSTUPY

Základ systému zabezpečování a kontroly jakosti vždy tvoří sada písemně zpracovaných pracovních postupů, nejčastěji nazývaných jako standardní operační postupy (SOP – standard operating procedure). Tyto pracovní postupy mají obecně za úkol zaručit, že klinická studie je prováděna a údaje jsou získávány, dokumentovány (zaznamenávány) a zpracovány v souladu s Protokolem, Správnou klinic-

kou praxí a příslušnými právními předpisy, a je tudíž zaručena jejich věrohodnost a správnost. Účelem SOP je nastavit pravidla, jak v souladu s aplikovatelnými regulačními požadavky postupovat při jednotlivých konkrétních činnostech prováděných v rámci klinických studií, a tyto činnosti standardizovat.

Prakticky představují SOP podrobné návody (manuály), které instruuují jednotlivé osoby podílející se na dané klinické studii, jak postupovat v jednotlivých krocích, např. při přípravě Protokolu, při ohlášení záměru uskutečnit klinickou studii příslušným úřadům a etickým komisím, při vypracování závěrečné zprávy o uskutečněné studii apod. V každém SOP je specifikováno na co při realizaci jednotlivého kroku nezapomenout a často jsou zařazeny i využitelné vzory (šablony), které usnadňují zpracování dokumentů. Obsah těchto dokumentů totiž bývá obdobný i u odlišných klinických studií (např. zpráva z monitorovací návštěvy v centru provádění studie apod).

ROZDÍLY V QA MEZI STUDIEMI IIT A KOMERČNÍMI

Rozsah základu systému zabezpečování a kontroly jakosti – tedy počet pracovních postupů a formulářů, které jej tvoří, se velmi liší u jednotlivých typů zadavatelů a organizací podílejících se na klinických studiích. Např. farmaceutické společnosti nebo velké smluvní výzkumné organizace mají objem vytvořených dokumentů a detail jejich zpracovanosti mnohem větší, než je tomu u nekomerčních akademických subjektů. Rovněž počty zaměstnanců, kteří se věnují oblasti QA/QC v institucích potýkajících se s klinickými studiemi, jsou velmi rozdílné, většinou v závislosti na počtu projektů, které daná instituce uskutečňuje. V podmínkách akademického prostředí, tedy především na univer-

zitách a v nemocnicích, v nichž se často oblasti nastavování QA/QC pro klinické studie věnuje pouze jedna osoba a nezáleží jen na částečný úvazek, je rozsah systému zabezpečování a kontroly kvality většinou značně redukován. I v těchto případech je ale potřeba dodržet alespoň určitý minimální rozsah SOP pokrývajících všechny základní aspekty klinických studií.

Nastavení a udržování systému zabezpečování a kontroly kvality je náročné jak z hlediska času, tak personálních zdrojů. V akademických institucích, ať už se jedná o nemocnice, univerzity nebo různé vědecko-výzkumné instituce tyto procesy běžně nastavené nebývají. V těchto institucích sice obvykle funguje oddělení, které má na starosti jištění kvality, ale odborníkům, kteří v nich pracují, je problematika klinických studií většinou cizí.

Tuto situaci se snaží zlepšit některé projekty na podporu realizace akademických klinických studií, jako je například projekt CZECRIN. Mezi aktivity tohoto projektu patří mimo jiné i pomoc při vytváření systémů zabezpečování a kontroly jakosti v akademických institucích.

4.5.2 » SYSTÉM ZABEZPEČOVÁNÍ JAKOSTI PŘI REALIZACI KLINICKÝCH STUDIÍ

Z hlediska časového průběhu studie a realizovaných aktivit můžeme odlišit následující fáze:

- činnosti před zahájením klinické studie
- činnosti v průběhu klinické studie
- činnosti po skončení klinické studie

Některé oblasti, jako je například oblast projektového managementu a velice zásadní ob-

last zajištění hodnocených léčivých přípravků a požadavky na zacházení s nimi, jsou průřezové a činnosti s nimi související se prolínají všemi výše uvedenými časovými etapami realizace klinických studií.

4.5.2.1 » ČINNOSTI PŘED ZAHÁJENÍM KLINICKÉ STUDIE

V rámci činností prováděných před zahájením klinické studie by měly být nastaveny a standardizovány postupy (SOP) zejména pro následující oblasti:

Procesy tvorby základních dokumentů ke klinické studii, jako jsou:

- Protokol klinické studie
- písemné informace pro pacienty a formulář Informovaného souhlasu
- soubor informací pro zkoušející (Investigator's Brochure)
- záznamy subjektů studie (Case Report Forms)

Činnosti týkající se předložení klinické studie k posouzení na SÚKL a etické komise

Uzavírání smluv, např.:

- se subdodavateli vybraných služeb
- s dalšími spolupracujícími institucemi a centry studie
- pojistné smlouvy

Činnosti spojené s výběrem míst provádění klinické studie, hlavních zkoušejících a jejich školení (tzv. selekční návštěvy, pre-study návštěvy, investigátorské mítinky apod).

Činnosti spojené s iniciací klinické studie na centrech (tzv. otevření, iniciace centra).

4.5.2.2 » ČINNOSTI V PRŮBĚHU KLINICKÉ STUDIE

V průběhu klinické studie je třeba mít v rámci SOP ošetřené zejména následující oblasti:

- činnosti spojené s monitorováním klinické studie:
 - postupy při provádění monitorovací návštěvy
 - pokyny pro zadávání a opravování údajů v CRF
 - ověřování záznamů subjektů studie oproti zdrojovým datům (tzv. Source Data Verification – SDV)
- činnosti týkající se správy studijní dokumentace – požadavky na uchovávání základních dokumentů (např. Trial Master File, Investigator's Site File apod)
- činnosti související se zaznamenáváním a hlášením nežádoucích příhod – farmakovigilanci
- předávání informací týkajících se provádění klinické studie na SÚKL a relevantní etické komise (tzv. reporting)

4.5.2.3 » ČINNOSTI PO SKONČENÍ KLINICKÉ STUDIE

Po skončení klinické studie je nutné pokrýt SOP následující oblasti:

- činnosti spojené s řádným uzavřením klinické studie v jednotlivých centrech (prostřednictvím tzv. close-out návštěvy monitorem)
- archivaci základní dokumentace k provedené klinické studii
- informování všech relevantních etických komisí a SÚKL o ukončení studie
- proces tvorby souhrnné závěrečné zprávy o provedené studii

Zvláštní kapitolu tvoří procesy související se zpracováním dat, tedy data management a statistická analýza.

4.5.3 » PRINCIPY SDÍLENÍ A DISTRIBUCE DOKUMENTŮ

Součástí správně nastaveného systému zabezpečování jakosti pro oblast klinických studií jsou také principy pro sdílení a distribuci všech dokumentů (pracovních postupů) zaměstnancům a jejich systematické proškolení. Mělo by být povinností všech zaměstnanců instituce, kteří se na realizaci klinických studií podílejí, aby se s danými pracovními postupy seznámili, a tuto skutečnost je nutné řádně dokumentovat. Vždy by měla být určena osoba, která za proces distribuce SOP a kontrolu seznámení se s nimi zodpovídá. V rámci systému zabezpečování jakosti by měly být též standardizovány požadavky na složení tzv. projektového týmu, tedy osob zodpovědných za realizaci jednotlivých projektů klinických studií a nastaveny procesy jejich jmenování. Ve většině pracovních postupů jsou definovány odpovědnosti jednotlivých členů projektového týmu a pro každý projekt je tedy nutné znát, kdo tuto pozici zastává. O složení projektového týmu pojednává podrobněji [podkap. 4.2.1](#), s. 33.

Jedním z důležitých principů Správné klinické praxe je požadavek, aby složení projektového týmu bylo vždy náležitě zdokumentováno. Samozřejmostí je i to, že se zaznamenává jakákoliv změna na všech pozicích v rámci týmu s přesným datem platnosti této změny. Všichni členové projektového týmu musí mít odpovídající kvalifikaci.

4.5.4 » SYSTÉM KONTROLY JAKOSTI PŘI REALIZACI KLINICKÝCH STUDIÍ

Vedle nastavení systému zabezpečování jakosti je neméně důležité zajistit i její kontrolu. V rámci systému kontroly jakosti mají instituce podílející se na realizaci studií nastaveny principy pro provádění pravidelných kontrol a auditů (interních nebo externích).

4.5.4.1 » PERIODICKÉ KONTROLY KVALITY

Základním nástrojem kontroly jakosti bývají tzv. periodické kontroly kvality, které provádí u každé probíhající studie pověřená osoba (například projektový manažer, případně ve spolupráci s monitorem).

Cílem každé takovéto kontroly je ověřit, že provádění studie probíhá v souladu s Protokolem, Správnou klinickou praxí a také standardními operačními postupy. Této kontrole podléhají zejména níže uvedené oblasti.

NÁBĚR PACIENTŮ DO STUDIE

Ověřujeme, zda probíhá podle plánu, nebo je potřeba přijmout některá opatření (např. otevření dalších center, prodloužení období náběru apod).

DOKUMENTACE KLINICKÉ STUDIE

Především je průběžná kontrola zaměřena na kompletnost TMF – tedy zda jsou všechny relevantní dokumenty aktuální, kompletní, v případě potřeby i revidované a schválené oprávněnými pracovníky apod.

SPLNĚNÍ REGULAČNÍCH POŽADAVKŮ

Ověřujeme, zda jsou splněny regulační požadavky, jako je informování SÚKL a relevant-

ních etických komisí o zahájení, průběhu, o změnách podmínek klinické studie, případně o jejím ukončení, předčasném ukončení či přerušení

ETICKÉ A BEZPEČNOSTNÍ POŽADAVKY

- kontrola, jestli byly subjekty plně informovány zkoušejícím lékařem, správně podepsaly a datovaly ICF před první studijní procedurou, případně zda všechny subjekty podepsaly aktualizované verze ICF
- kontrola, jestli se nevyskytly nové informace o bezpečnosti léčiva, které by měly být předány subjektům
- kontrola dodržení všech požadavků na hlášení nežádoucích příhod

STUDIJNÍ TÝM

- kontrola evidence členů studijního týmu a všech změn ve složení týmu
- kontrola zaškolení nových členů studijního týmu

DODRŽOVÁNÍ PROTOKOLU (PROTOCOL COMPLIANCE)

- kontrola dodržení vstupních a vyřazovacích kritérií
- kontrola procedur (vyšetření subjektů), zda byly provedeny dle Protokolu
- kontrola dostupnosti materiálu pro studii
- kontrola a zaznamenání jakékoliv odchylky od Protokolu

HODNOCENÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

- kontrola správného zacházení s hodnocenými léčivými přípravky
- kontrola jejich dopočitatelnosti a expirace
- kontrola dostatečných zásob

O každé provedené kontrole musí být vyhotoven písemný záznam. V případě potřeby je

třeba přijmout nápravná opatření, na jejichž implementaci dohlíží pověřená osoba (obvykle projektový manažer).

Pokud se jedná o systémový problém, může být nutná i úprava některého ze souvisejících pracovních postupů systému zabezpečování a kontroly jakosti. Je tedy potřeba informovat osobu (organizační jednotku), která za zavedení a udržování systému zabezpečování a kontroly jakosti v instituci odpovídá.

4.5.4.2 » INTERNÍ AUDITY

Dalším užitečným nástrojem sloužícím k zajištění kontroly kvality prováděné klinické studie jsou tzv. interní audity. V rámci těchto auditů bývají obvykle posuzovány stejné aspekty klinické studie jako při provádění periodické kontroly. Hlavní rozdíl spočívá v tom, že tyto audity provádí osoba, která je nezávislá na průběhu dané studie, tedy není součástí projektového týmu a není do realizace auditované klinické studie aktivně zapojena.

V případě, že je na provedení auditu najata třetí strana, hovoříme o **externím auditu**. Tato možnost je sice finančně nákladnější, ale zároveň i z hlediska odhalování nedostatků v provádění klinických studií či procesních nedostatků v systému QA/QC a z hlediska hledání jejich nápravy nejúčinnější.

Audit by měly vždy provádět osoby, které jsou nezávislé na auditované klinické studii

a které mají potřebnou kvalifikaci získanou především potřebným vzděláním a školeními a praxí.

Auditování klinických studií by mělo probíhat v souladu s písemnými postupy, které stanoví co a jak auditovat, frekvenci auditů a formu a obsah zpráv o auditu. Vždy by měla být zohledněna specifika dané klinické studie, jako je například její složitost, typ a rizikovost pro subjekty zařazené do studie.

Veškerá pozorování a nálezy auditora musí být následně dokumentovány ve **zprávě z auditu (audit report)**.

POUŽITÁ LITERATURA

Brosteanu O, Houben P, Ihrig K et al. Risk analysis and risk adapted on-site monitoring in noncommercial clinical trials. Clin Trials 2009; 6(6): 585-596.

Baigent C, Harrell FE, Buyse M et al. Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods. Clin Trials 2008; 5(1): 49-55.

Clinical Trials Networks Best Practices. SOPs. [Accessed 4 December 2009]. Dostupné z WWW: <<https://www.ctnbestpractices.org/sites/sops>>.

Quality Assurance and Educational Standards for Clinical Trial Sites. J Oncol Practice 2008; 4(6):280–282. Dostupné z WWW: <<http://jop.ascopubs.org/content/4/6/280.full?sidpa9e414cd-8327-47cc-87aa-89959172e375>>.

4.6 » DOKUMENTACE

CO VŠE MUSÍME SEPSAT A JAKÉ DOKUMENTY VYTVOŘIT?

Hana Kostková, Jaroslav Koča, Tomáš Machulka, Radka Štěpánová, Adam Svobodník

Vzhledem k tomu, že klinické studie slouží k získávání důležitých informací o účinnosti a bezpečnosti hodnocených léčivých přípravků a technologií, je nutné mít nejen všechny takto získané údaje, ale také přesné informace o tom, jakým způsobem byly tyto údaje získávány a dále zpracovávány, kvalitně zdokumentované. Z tohoto důvodu je nutné věnovat přípravě všech dokumentů souvisejících s přípravou a prováděním klinických studií patřičnou pozornost.

Jako tzv. Základní dokumenty (Essential Documents), bez kterých se žádná studie neobejde (a bez nichž nemůže být její provedení ani schváleno), jsou dle Správné klinické praxe definovány dokumenty, které „dovolují samostatně nebo jako celek hodnotit provedení klinické studie a kvalitu získaných údajů“. Jsou to dokumenty, které slouží k prokázání, že jsou při provádění klinické studie dodržovány zásady Správné klinické praxe a případně další regulační požadavky. Seznam Základních dokumentů jak je stanovuje Správná klinická praxe je uveden v [tab. 4.10](#). Z tabulky a množství uvedených dokumentů je zřejmé, že jejich pouhé vytvoření a průběžná aktualizace vyžaduje velké množství času zkušených zaměstnanců. Důležité je si uvědomit, že požadavek na vytvoření a dostupnost těchto dokumentů platí jak pro studie realizované komerčními zadavateli, tak pro IIT studie.

Detailní informace o požadavcích na Základní dokumenty lze nalézt v příloze 3 Vyhlášky č. 226/2008 Sb. o Správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve které jsou uvedeny kromě seznamu těchto dokumentů také informace o tom, k jakému účelu jednotlivé dokumenty slouží a kde mají být uchovávány, zda u zada-

vatele (v tzv. Trial Master File – TMF) nebo v místě provádění klinické studie u zkoušejícího (v tzv. Investigator's Site File – ISF).

Z časového hlediska rozlišujeme Základní dokumenty na:

1. Dokumenty, které musí být dostupné před zahájením klinické studie.
2. Dokumenty, které musí být dostupné v průběhu provádění klinické studie.
3. Dokumenty, které musí být k dispozici po ukončení klinické studie a musí být uchovávány pro případ inspekce regulačního úřadu.

Kromě Základních dokumentů musí zadavatel vytvořit i řadu dalších se studií souvisejících dokumentů, které slouží jako nástroj či pomůcka pro správné vedení studie a bez kterých si její realizaci nelze představit. Mezi tyto další důležité dokumenty patří např.:

1. Dokumenty, které umožní naplánování a provádění určitých dílčích aktivit v rámci studie:
 - a. Monitorovací plán
 - b. DMP – Plán managementu dat včetně Validačního plánu
 - c. SAP – Plán statistických analýz
2. Instrukce a postupy obsahující podrobné informace pro zajištění specifických procesů ve studii, jako např.:
 - a. Instrukce pro zacházení s hodnocenými léčivými přípravky
 - b. Instrukce pro provádění hlášení v rámci sledování bezpečnosti (farmakovigilance)
 - c. Instrukce pro zacházení se systémem pro elektronický sběr dat (eCRF)
 - d. Návod pro randomizaci subjektů a proces akutního odslepení
3. Formuláře a seznamy potřebné pro evidenci a záznamy specifických událostí, jako jsou např.:

Tab. 4.10. Seznam Základních dokumentů studie

1. Dokumenty vytvořené před zahájením studie

Soubor informací pro zkoušejícího

Protokol klinické studie včetně případných doplňků

Informace poskytnuté subjektu studie:

- písemný Informovaný souhlas,
- poučení a případné další informace,
- reklamní materiály

Finanční aspekty klinické studie

Doklad o pojištění zadavatele a zkoušejícího, jejichž prostřednictvím je zajištěno odškodnění subjektů studie

Podepsané smlouvy mezi zúčastněnými stranami:

- mezi zkoušejícím/zdravotnickým zařízením a zadavatelem či smluvní výzkumnou organizací
- mezi zadavatelem a smluvní výzkumnou organizací, případá-li v úvahu

Souhlas etické komise (opatřený datem) se všemi údaji o klinické studii, které jí byly sděleny a s předloženými dokumenty

Složení etické komise

Povolení SÚKL či doklad o ohlášení

Životopisy a údaje o kvalifikaci zkoušejícího/zkoušejících a případných spoluzkoušejících

Normální hodnoty/rozmezí pro výsledky vyšetření zahrnutých v Protokolu

Doklad o kvalitě provádění laboratorních postupů/zkoušek

(certifikát, akreditace, zavedená kontrola jakosti a/nebo externí posouzení jakosti nebo jiná validace)

Vzorek označení obalu hodnoceného přípravku

Instrukce pro zacházení s hodnocenými přípravky a dalšími materiály

Záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů

Atesty dodaných hodnocených přípravků

Postupy rozkódování pro zaslepené studie

Postup randomizace

Zpráva monitora před zahájením klinické studie

Zpráva monitora při zahájení klinické studie

2. Dokumenty vytvořené v průběhu studie

Dodatky a změny souboru informací pro zkoušejícího

Všechny změny Protokolu, případně jeho doplňků, záznamů subjektů studie, písemného Informovaného souhlasu, poučení a případných dalších informací a reklamních materiálů

Souhlas etické komise (opatřený datem) s doplňky Protokolu, se změnami písemného Informovaného souhlasu, poučení a případných dalších informací včetně reklamních materiálů, případnými dalšími předloženými dokumenty a zápis o prověření průběhu klinické studie etickou komisí

Ohlášení změn Protokolu a změn ostatních dokumentů Ústavu

Životopisy a údaje o kvalifikaci nových zkoušejících a spoluzkoušejících

Tab. 4.10. Seznam Základních dokumentů studie

Dodatky a změny normálních hodnot/rozměrů hodnot pro výsledky vyšetření zahrnutých v Protokolu
Dodatky a změny dokladu o kvalitě provádění laboratorních postupů/zkoušek
(certifikát, akreditace, zavedená kontrola jakosti a/nebo externí posouzení jakosti nebo jiná validace)
Záznamy o dodávkách hodnocených přípravků a dalších materiálů
Atesty nově dodaných šarží hodnocených přípravků
Zprávy monitora
Komunikace vztahující se ke klinické studii, tj. dopisy, zápisy z jednání, zápisy telefonních hovorů
Podepsané písemné Informované souhlasy subjektů studie
Zdrojové dokumenty
Záznamy subjektů studie, vyplněné, podepsané a opatřené datem
Dokumentování oprav v záznamech subjektů studie
Oznámení o závažné neočekávané příhodě zachycené zkoušejícím a další informace o bezpečnosti hodnocených léčivých přípravků poskytnuté zadavatelé
Oznámení závažných neočekávaných nežádoucích účinků zadavatelem nebo zkoušejícím Ústavu a etické komisi a další informace o bezpečnosti
Oznámení informací o bezpečnosti zadavatelem zkoušejícím
Zprávy o průběhu klinické studie, předkládané etické komisi a Ústavu
Postup zařazování subjektů studie do prvotního výběru
Seznam identifikačních kódů subjektů studie
Postup zařazování subjektů do klinické studie
Doklad o dopočitatelnosti/evidenci hodnocených přípravků v místě studie
Podpisové vzory
Záznamy o uchovávaných vzorcích tělních tekutin a tkání, pokud se uchovávají
3. Dokumenty vytvořené před ukončením studie
Doklad o dopočitatelnosti/evidenci hodnocených přípravků v místě studie
Dokumentace o likvidaci hodnocených přípravků
Úplný seznam identifikačních kódů subjektů studie
Potvrzení o vykonaném auditu
Závěrečná zpráva monitora o ukončení klinické studie
Identifikace způsobu léčby jednotlivých subjektů studie a dokumentace o rozkódování
Zprávy o ukončení klinické studie předkládané zkoušejícím etické komisi a zadavatelem Ústavu
Souhrnná zpráva o klinické studii

- a. Seznamy subjektů studie – zařazených do screeningu, do studie, seznam obsahující identifikační kódy subjektů, na základě kterého lze odhalit identitu subjektů v případě potřeby (např. z důvodu bezpečnosti)
- b. Seznamy členů studijního týmu – s informacemi o rozdělení jejich odpovědností, doklady o jejich proškolení (tzv. **Responsibility log**, **Training log**)
- c. Formuláře sloužící k hlášením v rámci sledování bezpečnosti (farmakovigilance)
- d. Formuláře pro vypracování zpráv z monitorovacích návštěv – z iniciační návštěvy, monitorovací návštěvy i návštěvy při uzavírání centra
- e. Formuláře pro evidenci vydané studijní medicíny (tzv. **Dispensing log**) a další

V následujícím textu se budeme podrobněji zabývat vybranými dokumenty potřebnými pro realizaci studie, a to Protokolem, Informovaným souhlasem/Informacemi pro pacienta, Záznamovým listem subjektu studie (CRF), Plánem managementu dat (DMP) a Plánem statistických analýz (SAP). Podrobnější popis všech Základních dokumentů a ostatních důležitých dokumentů pro přípravu a realizaci studie překračuje rozsahové možnosti této knihy.

4.6.1 » PROTOKOL

Zcela klíčovým a zřejmě nejdůležitějším dokumentem pro provádění klinické studie je Protokol. V něm jsou obsaženy všechny zásadní informace o studii včetně logického zdůvodnění, proč je studie realizována, jaké jsou její cíle, plán, uspořádání a metodika včetně

postupu sběru a statistického zpracování dat. Díky tomu je Protokol předmětem velmi důkladného posuzování zejména regulačními úřady, ale také etickými komisemi před tím, než je uděleno povolení studii provést.

Protokol musí respektovat všechny požadavky Správné klinické praxe, a proto je definováno, které povinné náležitosti by měl obsahovat. Pokud jsou některé z těchto informací obsaženy v jiných dokumentech studie, je potřeba v Protokolu uvést odkazy na tyto dokumenty.

Vzhledem ke komplexnosti Protokolu a rozsahu informací v něm uvedených, se na jeho tvorbě obvykle podílí celý tým odborníků, specializovaných na dané oblasti. Tento tým vždy zahrnuje minimálně lékaře – experta na danou lékařskou problematiku, dále odborníka na statistiku a data management a často i projektového manažera a není výjimkou (především u IIT studií), že je do tvorby zapojen i budoucí monitor dané studie. Velice důležité je, aby byl Protokol harmonizován i s ostatními Základními dokumenty, jako jsou např. Synopse Protokolu, Informovaný souhlas, Soubor informací pro zkoušejícího, CRF apod, aby informace uvedené ve všech těchto dokumentech byly zcela konzistentní. Při aktualizaci některého z těchto dokumentů je tedy potřeba kontrolovat souběžnou aktualizaci i všech ostatních souvisejících dokumentů a po vytvoření finálních verzí provést jejich křížovou kontrolu.

Protokol je závazný dokument, který musí být dodržován všemi osobami, které se na provádění dané studie podílejí – a to jak na straně zadavatele, tak v místě provádění studie. Součástí Protokolu proto bývá i samostatná podpisová strana obsahující prohlášení zkoušejícího (případně dalších členů studijního

týmu), ve kterém se zavazují, že studii budou provádět v souladu s Protokolem.

Vzhledem k tomu, že Protokol je velmi objemný dokument (celkový počet stran je jen výjimečně < 100), vytváří zadavatel také ještě podstatně stručnější dokument, který shrnuje nejdůležitější informace o studii, tento dokument se příznačně nazývá Souhrn Protokolu nebo také Synopse. Synopse je také povinnou součástí dokumentace předkládané k posouzení na Státní ústav pro kontrolu léčiv a etické komise. Formát a obsah Synopse se může u různých zadavatelů značně lišit a bývá definován v jejich Standardních operačních postupech, musí ale vždy obsahovat minimálně tyto základní údaje:

1. Identifikace studie:
 - a. název studie
 - b. číslo Protokolu (včetně data a verze)
 - c. EudraCT Number
 - d. fáze studie
2. Tzv. „rationale“ neboli zdůvodnění navržené studie
3. Zhodnocení poměru risk/benefit
4. Plán studie – stručná informace o designu studie včetně metod použitých k omezení bias (předpojatosti)
5. Indikace
6. Cíle – hlavní a vedlejší cíle studie
7. Parametry sledované a hodnocené v rámci studie – informace o tom, na základě čeho budou hodnoceny výsledky studie
 - a. parametry účinnosti
 - b. parametry bezpečnosti
 - c. jiné
8. Plánovaný počet subjektů studie
9. Výběr populace – vstupní a vylučovací kritéria, kritéria pro vyřazení ze studie
10. Informace o použitých léčivých přípravcích – zejména o hodnocených léčivých

přípravcích, ale také o srovnávacích přípravcích a placebu. Uvádí se zde též informace o záchranné či úlevové medikaci, pokud je stanovena v Protokolu.

11. Způsob léčby – informace o dávkování léčivých přípravků, délce léčby
12. Přehled jednotlivých kontrol (návštěv) subjektů prováděných v rámci studie
13. Statistika – souhrn metod plánovaných pro vyhodnocení dat

Údaje v Synopsi musí být zcela totožné s informacemi uvedenými v Protokolu. Definitivní podoba Synopse musí tedy vždy vycházet z finální verze Protokolu. Postup při tvorbě Synopse a Protokolu bývá obvykle takový, že se nejdříve vytvoří draft Synopse. Na základě tohoto draftu se posoudí proveditelnost studie – tedy např. zda existuje dostatečný počet vhodných pacientů k zařazení a teprve poté se přistoupí k přípravě vlastního Protokolu, jehož tvorba je časově značně náročnější. Tvorba Protokolu je několikafázový proces, na kterém se podílí více osob a obvykle vznikne několik verzí (návrhů), než je k dispozici finální verze předkládaná k posouzení regulačním úřadům a etickým komisím. Není proto praktické upravovat návrh Synopse při každé nové verzi Protokolu.

Protokol musí v souladu se Správnou klinikou praxí obsahovat následující kapitoly:

1. Titulní strana, jejíž součástí je:
 - název klinické studie, její identifikační číslo, datum vydání a číslo verze
 - jméno a adresa zadavatele a monitora
 - jméno osoby oprávněné podepsat Protokol a jeho dodatky jménem zadavatele
 - jméno, adresa a telefonní číslo kvalifikovaného poradce pro konzultace o zdravotních problémech a otázkách vzniklých v souvis-

losti se studií, ustaveného zadavatelem pro danou studii

- jména zkoušejících, kteří odpovídají za provádění studie, adresy a telefonní čísla míst studie
- jméno, adresa, telefonní číslo zkoušejícího, či lékaře, který je zodpovědný za lékařská rozhodnutí v místě provádění studie
- název a adresa testovacích zařízení provádějících laboratorní zkoušky a ostatních zdravotnických či technických oddělení, zapojených do studie

2. Základní informace o studii

V této kapitole jsou kromě názvu a základního popisu hodnocených léčivých přípravků uvedeny i nálezy z preklinických studií prováděných in vitro nebo na zvířatech, které mohou mít klinický význam, či nálezy z jiných studií, které se vztahují k dané studii. Jsou zde shrnuta i potenciální rizika a přínosy pro člověka. Kapitola slouží i k popisu a zdůvodnění zvoleného designu – způsobu podání, dávkování a doby podávání hodnoceného léčivého přípravku.

Uvede se charakteristika subjektů studie, na nichž bude studie prováděna, a odkazy na literaturu a údaje, které mají souvislost se studií a které představují základ pro tuto studii. Tato úvodní část obsahuje prohlášení, že studie bude prováděna v souladu s Protokolem, zásadami Správné klinické praxe a relevantními právními předpisy.

3. Cíle studie

Podrobný popis cílů a zdůvodnění studie.

4. Plán studie

Uvedou se primární a případné sekundární cíle, sledované v průběhu studie. Popíše se typ a uspořádání studie (např. studie dvojité slepá, placebem kontrolovaná, paralelní uspořádání)

a schéma postupů a jednotlivých kroků, včetně opatření přijatých pro vyloučení předpojatosti (např. způsob randomizace či zaslepení). Popíše se postup léčby subjektů studie, včetně dávek a dávkovacího schématu, lékové formy, obalů a označení hodnocených léčivých přípravků. Uvede se předpokládaná doba trvání účasti subjektu ve studii a popis pořadí a trvání jednotlivých částí studie, včetně případného následného sledování, a pravidla a kritéria pro ukončení a pro přerušení účasti jednotlivých subjektů studie, částí nebo celé studie. Popíší se postupy vykazování dopočitatelnosti hodnocených léčivých přípravků včetně případně používaných referenčních přípravků a placeba, postupy pro zacházení s randomizačními kódy a pro rozkódování. Uvedou se údaje, které se zapisují přímo do záznamů subjektů studie (tj. bez předchozího písemného či elektronického zaznamenání), a údaje, které se považují za zdrojové.

5. Výběr subjektů studie a jejich vyřazení

Uvedou se kritéria pro zařazení, nezařazení a předčasné ukončení účasti subjektů hodnocení v dané studii. Postupy pro předčasné ukončení účasti zahrnují údaje o tom, kdy a jak vyřadit subjekt ze studie či ukončit podávání hodnoceného léčivého přípravku, charakter a časování údajů shromažďovaných pro vyřazené subjekty, jejich následné sledování a údaje o tom, zda a jak jsou subjekty nahrazovány.

6. Léčba subjektů studie

Popíše se léčba, včetně názvů všech podávaných léčivých přípravků, jejich dávkování, dávkovacího schématu, způsobu podání a doby léčby zahrnující následné sledování subjektů pro každý podávaný hodnocený léčivý přípravek a skupinu. Uvede se léčba přípustná před anebo v průběhu studie (včetně léčby záchranné) a léčba, která je

v uvedené době nepřipustná. Popíše se postupy pro sledování dodržování všech předepsaných postupů subjekty studie.

7. Hodnocení účinnosti

Uvedou se parametry účinnosti a metody a časování posuzování, zaznamenávání a vyhodnocování parametrů účinnosti.

8. Hodnocení bezpečnosti

Uvedou se parametry bezpečnosti, metody a časování posuzování, zaznamenávání a vyhodnocování parametrů bezpečnosti, postupy pro zjišťování, zaznamenávání a hlášení nežádoucích příhod a interkurentních onemocnění a typ a doba následného sledování subjektů po nežádoucích příhodách.

9. Statistika

Popíše se statistické metody, které mají být při statistickém vyhodnocení dat použity, včetně podrobné specifikace průběžných (interim analýz), jak je uvedeno v [podkap. 6.7](#), s. 209. Uvede se plánovaný počet subjektů, které se mají zúčastnit studie, v případě multicentrických studií se specifikují počty subjektů předpokládané pro každé místo studie. Zdůvodní se volba velikosti souboru, včetně úvahy či výpočtu statistické průkaznosti studie. Definujete se hladina významnosti a podrobně se popíše analýza primárního parametru (včetně důležitých detailů, jako je třeba předpokládané rozložení dat nebo zacházení s chybějícími údaji).

Definují se populace subjektů pro analýzu dat (viz [podkap. 4.6.5](#), s. 101) a jasně se definuje skupina pacientů, která bude použita pro primární analýzu a interpretaci primárních výsledků studie. Pokud je během studie nutné provést zásadní změnu ve statistických metodách, jakou je např. změna týkající se primární

analýzy, musí být tato změna zdůvodněna a schválena v dodatku k Protokolu.

10. Přímý přístup ke zdrojovým dokumentům
Pokud není přímý přístup ke zdrojovým dokumentům zajištěn jinou písemnou smlouvou, uvede se, že zkoušející i zdravotnické zařízení umožní monitorování dané studie, audit, provádění dohledu etickou komisí, inspekce kontrolních úřadů a přístup ke zdrojovým dokumentům.

11. Zabezpečování a řízení jakosti

12. Etické otázky

Popíše se etické zásady a otázky zvažované v souvislosti se studií.

13. Zacházení s údaji a uchovávání záznamů

14. Financování a pojištění

Není-li popsán ve zvláštní smlouvě, uvede se způsob financování a pojištění.

15. Zásady publikační činnosti

Nejsou-li popsány ve zvláštní smlouvě, uvedou se zásady publikační činnosti.

Po zahájení studie je možné Protokol měnit pouze prostřednictvím dodatků. Tyto změny mohou být formálního charakteru (administrativní změny) nebo zasahovat do obsahu protokolu (tyto změny mohou být podstatné nebo nepodstatné). Za podstatný dodatek k protokolu je považována taková změna, která pozmění vědeckou hypotézu studie (například zásadní změny designu studie, změny v hodnocených parametrech nebo navýšení počtu subjektů ve studii o více než 10%), případně změna, u níž je pravděpodobné, že by mohla ovlivnit bezpečnost subjektů studie.

4.6.2 » POUČENÍ SUBJEKTU STUDIE A PÍSEMNÝ INFORMOVANÝ SOUHLAS

Jedním ze základních principů Správné klinické praxe je požadavek, že od každého subjektu studie musí být před jeho účastí ve studii (tedy před provedením prvního vyšetření požadovaného Protokolem) získán dobrovolný a písemný Informovaný souhlas.

Informovaný souhlas je definován jako projev svobodné vůle pacienta k účasti ve studii. Má vždy písemnou formu, je opatřen datem a vlastnoručním podpisem subjektu studie a také lékaře, který tento Informovaný souhlas předkládá.

Jeho text musí být pro pacienta srozumitelný, tedy v jazyce, kterému subjekt studie dobře rozumí (platí např. i pro národnostní menšiny, pokud jsou zařazeny do studie na území státu s úředním jazykem odlišným od jejich mateřského) a bez složitých odborných výrazů. Zároveň ale musí dostatečně podrobně popisovat průběh celé studie.

Každý pacient musí být lékařem před zařazením do studie srozumitelným způsobem informován o povaze, účelu a důležitosti dané studie. Je mu vysvětleno, co jeho účast ve studii obnáší a co se po něm bude požadovat tak, aby byla zajištěna maximální compliance (spolupráce) subjektů studie a nedocházelo ke zbytečným odchylkám od Protokolu.

Pacientovi musí být poskytnut dostatek času, aby si mohl důkladně pročíst Písemné informace pro pacienty (obsahující detaily o studii důležité pro pacienta) a Formulář Informovaného souhlasu (vlastní tiskopis pro písemné stvrzení dobrovolné účasti ve studii pacientem). Všechny případné otázky pacienta ke studii musí být uspokojivě zodpovězeny lékařem tak,

aby se pacient mohl zodpovědně rozhodnout, zda souhlasí se svojí účastí ve studii. Pokud je to časově možné, doporučuje se dát pacientovi možnost, aby si vzal potřebné dokumenty s informacemi ke studii s sebou domů, a účast ve studii tak důkladně promyslel, případně prodiskutoval se svými blízkými, s rodinou. Informovaný souhlas může udělit pouze osoba způsobilá k jeho udělení nebo její zákonný zástupce. Informovaný souhlas se vždy podepisuje ve dvou vyhotoveních, z nichž jedno obdrží subjekt zařazený do studie a druhé je uloženo v tzv. **Investigator's Site File**. Podpis Informovaného souhlasu musí být vždy také zdokumentován a uveden ve zdrojové dokumentaci (v pacientových lékařských záznamech).

V písemných Informacích pro subjekty studie a v písemném Informovaném souhlasu by měly být vždy uvedeny následující informace:

- upozornění, že klinická studie je výzkumnou činností
- vysvětlení cílů studie
- předpokládaná délka účasti subjektu ve studii a plánovaný počet subjektů studie
- všechny postupy a výkony požadované Protokolem, které budou prováděny v průběhu studie včetně všech invazivních výkonů – není nutné rozepisovat podrobně popis jednotlivých návštěv, stačí například uvést do přehledné tabulky a popsat jen zásadní vyšetření
- zdůraznění těch částí studie, které mají povahu výzkumu, odlišení běžné péče a toho, co je ve studii „navíc“
- informace o tom, jak se budou lišit léčebné postupy v jednotlivých léčebných skupinách (ramenech, větvích) a upozornění na pravděpodobnost náhodného zařazení do těchto jednotlivých skupin tam, kde jde o randomizovanou studii

- popis odpovědností subjektu studie a jaké požadavky jsou na něj kladeny – například povinné návštěvy centra, požadavky na užívání léků, dodržování stanoveného režimu, antikoncepce, hlášení újmy na zdraví apod.
- poučení o možných předvídatelných rizicích a nepříjemnostech v souvislosti s účastí ve studii a informace o očekávaných přínosech (včetně případného rizika pro plod nebo kojené dítě)
 - a. subjekt musí být upozorněn i na případy, ve kterých pro něj není očekáván žádný klinický přínos
 - b. možné nežádoucí účinky, stručně, ale srozumitelně, není vhodné zmiňovat výsledky výzkumu na zvířatech, případně podrobné výsledky z předchozích studií
 - c. informace o požadované antikoncepci
- alternativní léčebné postupy, které mohou být pro léčbu subjektu studie použity, jejich výhody a rizika
- léčba a podmínky odškodnění v případě újmy na zdraví vzniklé v souvislosti s účastí subjektu ve studii
 - a. informace o sjednání pojištění odpovědnosti pro zkoušejícího a zadavatele, jehož prostřednictvím je zajištěno i případné odškodnění subjektů v souladu s platnou legislativou
 - b. informace, že v případě újmy na zdraví v důsledku účasti ve studii bude zajištěna a uhrazena odpovídající lékařská péče
 - c. v případě újmy se pacient obrací vždy na zkoušejícího lékaře (musí být uveden kontakt), nikoliv přímo na pojišťovnu
- informace o opatřeních, která jsou učiněna z důvodu ochrany osobních údajů
- předpokládaná výše odměny (kompenzace) subjektu za jeho účast ve studii – odměna nesmí být poskytnuta tzv. zranitelným subjektům a nezletilým
- předpokládané výdaje subjektu v souvislosti s jeho účastí ve studii a informace o kompenzaci výdajů – náhrada musí být adekvátní (např. cestovné, stravné, ušlá mzda)
- zdůraznění, že účast subjektu ve studii je dobrovolná a že subjekt může odmítnout účast nebo může kdykoliv bez následků odstoupit od účasti ve studii, do níž už byl zařazen
- předvídatelné okolnosti a důvody, pro které může být účast subjektu ve studii předčasně ukončena
- souhlas s tím, že monitorům, auditorům, příslušné etické komisi a SÚKL bude umožněn přímý přístup k původní klinické dokumentaci (tzv. zdrojové dokumentaci) za účelem ověření průběhu studie anebo údajů, aniž dojde k porušení důvěrnosti informací o subjektech
- souhlas s tím, že záznamy, podle nichž lze identifikovat subjekt studie, budou uchovávány jako důvěrné a nebudou, v míře zaručené právními předpisy, veřejně zpřístupněny; budou-li výsledky studie publikovány, totožnost subjektu nebude zveřejněna
- souhlas s tím, že subjekt studie anebo jeho zákonný zástupce budou včas informováni, pokud by se vyskytla informace, která by mohla mít význam pro rozhodnutí subjektu pokračovat v účasti ve studii
- informace o osobách, od kterých bude možné získat další informace týkající se studie a informace o tom, koho je třeba kontaktovat v případě poškození zdraví v souvislosti se studií – kontaktní údaje na hlavního zkoušejícího, případně další členy týmu

Vzhledem k tomu, že se jedná o jeden ze stěžejních dokumentů týkajících se provedení klinické studie, je jeho text před zahájením studie vždy předem posuzován a schválen Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Etickou komisí. Velmi specifické jsou podmínky, za kterých je možné obdržet Informovaný souhlas od osob nezpůsobilých k jeho udělení (např. nezletilé osoby, osoby v bezvědomí a osoby zbavené způsobilosti k právním úkonům).

4.6.3 » ZÁZNAM SUBJEKTU STUDIE (CRF A ECRF)

Pro splnění cíle každé klinické studie (tedy zjištění údajů o účinnosti a bezpečnosti hodnocených přípravků, metod nebo technologií) je nutné získat kvalitní data, a to v podobě umožňující jejich následné statistické vyhodnocení. Nástrojem sloužícím ke sběru těchto dat, bez kterého se žádná klinická studie neobejde, je tzv. **záznam subjektu studie** (Case Report Form – **CRF**). Dle Správné klinické praxe (International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice – **ICH GCP**) je CRF definován jako **tištěný, optický nebo elektronický dokument navržený k zaznamenávání všech Protokolem vyžadovaných informací předaných sponzorovi (zadavateli) o každém subjektu studie**.

CRF může být v klasické tištěné podobě nebo v elektronické verzi (tzv. **electronic Case Report Form – eCRF**). CRF musí být vytvořen, řádně otestován a validován před zahájením klinické studie a vlastním sběrem dat. Úpravy CRF v průběhu studie jsou obtížně proveditelné a mohou narušit integritu shromažďova-

ných dat. Proto je důležité věnovat vývoji a testování CRF ještě před zahájením studie dostatečnou pozornost, aby riziko nutnosti úprav v průběhu studie bylo co nejmenší.

VÝHODY A NEVÝHODY ECRF VE SROVNÁNÍ S CRF

V současné době se ve většině klinických studií využívá elektronický CRF (eCRF) za použití některého ze systémů tzv. **EDC (Electronic Data Capture)**, což je v podstatě počítačový program a databáze umožňující vytvoření a správu eCRF pro jednotlivé konkrétní klinické studie. V rámci jednoho systému EDC je tedy možné vytvořit eCRF pro několik různých klinických studií a tyto souběžně spravovat. Využitelných systémů EDC je v současnosti celá řada, a to od nástrojů umožňujících bezplatné využití pro projekty akademického klinického výzkumu (IIT) až po sofistikované a finančně nákladné systémy využívané především velkými farmaceutickými společnostmi při vývoji nových léčiv. Systémy EDC odstraňují řadu nevýhod tištěných CRF jako např. ekonomicky i ekologicky nákladný tisk samopropisovacích formulářů, nutnost jejich řízené distribuce do míst provádění klinické studie, postupný sběr vyplněných CRF a jejich transport do místa jejich zpracování a s tím spojenou složitou administrativu kontroly kompletnosti dokumentů a požadavek na bezpečnou fyzickou archivaci velkého množství tištěných dokumentů apod.

Při použití eCRF odpadá nutnost pracného ručního přepisování dat z tištěných CRF do tzv. **DMS (Data Management System)**, tedy systému managementu dat, což je specializovaný software – databáze umožňující následné elektronické zpracování získaných dat. Tento proces ručního zadávání dat (digitalizace) je zdrojem řady chyb vyplývajících např. ze

špatné čitelnosti údajů uvedených v originálních CRF. Také proces kontroly a čištění dat je při využití elektronického CRF výrazně jednodušší a rychlejší. Zkoušející lékař nebo jiný člen týmu zodpovědný za provádění studie a zadávání dat do eCRF většinu možných chyb odhalí již přímo při zadávání údajů do EDC, neboť systém pomocí přednastavených kontrol obvykle uživatele automaticky upozorní na případné nesrovnalosti v zadávaných datech. Eventuální další dotazy a řešení nesrovnalostí je rovněž jednodušší při použití eCRF, protože probíhá elektronicky pomocí nástrojů dostupných přímo v EDC, a odpadá tak zdoluhavá komunikace prostřednictvím tištěných formulářů, jak je tomu v případě čištění dat při použití klasické tištěné verze CRF.

Na druhou stranu je však nutno konstatovat, že pro určitý typ projektů, především pro menší klinické studie prováděné v jednom nebo menším počtu center, může být i v současnosti jednodušší a vhodnější použití klasických tištěných CRF. Při rozhodování, jakou variantu CRF zvolíme, je vždy potřeba dobře uvážit všechny aspekty konkrétní klinické studie.

Kvalitně navržený a zpracovaný CRF je zcela zásadní pro úspěch každé klinické studie a má přímý dopad na kvalitu získaných dat. Proto by měla být pečlivě přípravě CRF věnována dostatečná pozornost. Kvalitní CRF a jeho ekvivalent eCRF v databázovém systému může výrazně redukovat chyby při zadávání dat, jejich kontrole, validaci a konečném vyhodnocení.

KDY CRF VZNIKÁ?

Proces tvorby a designu CRF začíná v ideálním případě souběžně s tvorbou Protokolu studie, respektive v pozdější fázi vývoje Pro-

toloku. Jedním z prvních kroků je identifikace všech dat, která budou v rámci klinické studie shromažďována, tedy dat, jež jsou nezbytná ke splnění cílů studie definovaných v Protokolu. Častým nežádoucím jevem při tvorbě CRF je snaha zahrnout do formulářů nadbytečné množství informací pro případ jejich možného pozdějšího vyhodnocení. Tento nesprávný přístup zvyšuje neúměrně nároky na pracnost kontroly správnosti dat, v důsledku čehož významně narůstá časová náročnost celé studie a může to vést dokonce i ke snížení kvality dat. Pro výběr vhodného rozsahu dat sbíraných ve studii je nutná úzká a konstruktivní spolupráce mezi klinickými odborníky, manažery dat a statistiky. Podrobnější informace a hlavní zásady správné tvorby CRF jsou popsány v [podkap. 5.1.1](#), s. 107.

4.6.4 » DATA MANAGEMENT PLAN (DMP)

Dokument, který uceleně popisuje systém zpracování dat v konkrétní klinické studii, se označuje jako **Data Management Plan (DMP)**, plán managementu dat. DMP může tvořit jeden celistvý obsáhlý dokument nebo se může skládat z několika dílčích dokumentů popisujících jednotlivé kroky zpracování dat studie. Tyto dokumenty jsou průběžně vytvářeny podle aktuální potřeby a v souladu s postupnou realizací studie. Hlavním účelem DMP je detailně dokumentovat všechny činnosti a procesy prováděné během zpracování dat studie, aby byla každá aktivita přesně naplánována a popsána v potřebné úrovni detailu a aby bylo z dokumentu patrné, co přesně jednotlivé aktivity a procesy obnášejí, kdo je za ně zodpovědný a kdy budou provedeny. Pokud je za

management dat klinické studie zodpovědná organizace, kterou si na tuto činnost najal zadavatel (nejčastěji CRO), pak je DMP v oblasti zpracování dat nejdůležitějším dokumentem komunikace mezi CRO a zadavatelem. Kroky naplánované a popsané v DMP podléhají schválení zadavatelem studie, a teprve po jejich schválení jsou organizací sjednanou na jejich zajištění realizovány.

KDY VZNIKÁ DATA MANAGEMENT PLAN?

Data Management Plan, nebo alespoň jeho první část, je nutno vytvořit bezprostředně na začátku studie ihned poté, co je k dispozici finální verze Protokolu a CRF. Pokud se DMP skládá z více částí, je potřeba před začátkem projektu vytvořit alespoň ty části dokumentu popisující časový harmonogram celé studie (tedy např. předpokládané datum zařazení prvního pacienta, datum ukončení sběru dat apod), seznam procedur a směrnic (včetně standardních operačních postupů), podle kterých se bude v průběhu studie při zpracování dat postupovat, a popsat kompletní plán toku dat, tedy jestli např. budou ke zpracování použita externí data z klinických laboratoří nebo jiných pracovišť a jak bude ošetřen jejich import apod.

KDO DATA MANAGEMENT PLAN VYTVÁŘÍ A KDO ZA NĚ NESE ZODPOVĚDNOST?

Data Management Plan vytváří **manažer dat** primárně zodpovědný za danou klinickou studii (**Project Data Manager**), který při tvorbě dokumentu úzce spolupracuje s **projektovým statistikem** a **projektovým manažerem** nebo jinou za studii zodpovědnou osobou pověřenou zadavatelem. V zájmu zajištění maximální kvality dokumentů vytvářených v rámci klinických studií je běžné, že většina dokumentů je

po vytvoření kompletně kontrolována a validována druhou nezávislou osobou. V případě DMP provádí validaci dokumentu nejčastěji jiný **manažer dat**, nebo přímo **projektový manažer**. I v tomto případě však nese primární zodpovědnost za DMP **projektový manažer dat**. Podrobnější informace k obsahu DMP jsou uvedeny v [podkap. 5.1.2](#), s. 115.

4.6.5 » PLÁN STATISTICKÝCH ANALÝZ (SAP)

Plán statistických analýz (Statistical Analysis Plan – SAP) je dokument, který vychází z Protokolu studie a obsahuje podrobnější popis plánovaných metod statistické analýzy studijních dat než ten uvedený v Protokolu. Součástí dokumentu je např. definice jednotlivých populací subjektů studie zařazených do studie, které budou pro analýzu dat použity (např. podskupina všech randomizovaných subjektů nebo všech subjektů, které absolvovaly všechny procedury naplánované v Protokolu apod), dále přesná definice analyzovaných parametrů bezpečnosti a účinnosti a hlavně popis metod plánovaných pro analýzu těchto parametrů (tedy především popis zvolených statistických testů). Součástí SAP je také seznam všech konkrétních výstupů (hlavně tabulek a grafů), které budou součástí závěrečné statistické zprávy a následně i celkové závěrečné zprávy o studii.

Hlavním smyslem přípravy podrobného SAP je zachovat integritu studie tím, že je postup statistické analýzy závazně naplánován před tím, než jsou dostupná studijní data. Pokud by nebyl postup stanoven předem a metody analýzy by byly vybírány až na základě zna-

losti dat, mohlo by dojít ke zkreslení výsledků, a hlavně zkreslení jejich interpretace tím, že různé metody analýzy mohou poskytnout různé výsledky (i na úrovni statistické významnosti testů), a zadavatel by tak měl možnost výběru metody poskytující pro něj výhodnější výsledky. Výsledky mohou být ovlivněny i např. zvolenými metodami pro zacházení s chybějícími studijními daty a metodami jejich imputace (nahrazování) i jinými specifickými operacemi s daty, proto je nutné věnovat přípravě SAP náležitou pozornost a metody zpracování dat naplánovat do patřičného detailu.

SAP musí být konzistentní s Protokolem studie (včetně jeho případných dodatků) a metodami analýzy dat plánovanými v Protokolu. Protože však musí reflektovat i všechny případné změny, ke kterým došlo v průběhu studie po vytvoření Protokolu (ale před dostupností studijních dat), je možné odůvodněně modifikovat prostřednictvím SAP statistický postup navržený v Protokolu a eventuálně ho doplnit. Například pokud jsou v Protokolu plánovány metody analýzy dat vyžadující určité předpoklady o studijních datech (např. určitý typ rozložení spojitých dat, v případě dat s normálním rozložením je např. plánováno použít metodu ANOVA), v SAP je možné specifikovat, že pokud data tyto předpoklady splňovat nebudou, bude použita alternativní metoda (v tomto případě např. neparametrická alternativa Kruskalův-Wallisův test). Ze SAP musí být ale zřejmé, podle jakých přesných kritérií se nakonec použije parametrický nebo neparametrický test.

Všechny změny (oproti Protokolu) v plánované metodice analýzy dat uvedené v SAP však musí být řádně popsány a adekvátně zdůvodněny. V některých případech je na zá-

kladě skutečností zjištěných při tvorbě SAP nutné vytvořit i dodatek k Protokolu. Například změna v analýze některého ze sekundárních parametrů studie naplánovaná v SAP může být akceptovatelná bez nutnosti vytvoření dodatku k Protokolu, ale změna v analýze primárního parametru může narušit integritu studie. Aby se toto riziko minimalizovalo, musí být tato změna zdůvodněna a schválena formou dodatku k Protokolu.

SAP detailně popisuje všechny analyzované parametry a oproti Protokolu podrobněji rozvíjí všechny statistické otázky týkající se sekundárních parametrů. Přesně popisuje, které parametry jsou přímo získávány, které odvozovány, a jakým způsobem. Příkladem odvozeného parametru může být body mass index (BMI). Parametry, které jsou přímo zaznamenávány do databáze (výška a hmotnost) jsou podle vzorce definovaného v SAP použity pro výpočet BMI, pokud tento není počítán přímo v eCRF.

V SAP musí být také uvedeno, jak pracovat s případnými chybějícími hodnotami, jak řešit otázku odlehlých měření (tzv. outliers), jestli budou analyzovány nějaké podskupiny dat (a případně tyto podskupiny přesně definovat) a mnohé další aspekty.

DEFINICE POPULACE SUBJEKTŮ

V SAP jsou podrobně definovány populace subjektů studie, které budou použity pro analýzu dat a také odchylky od Protokolu (např. porušení některého ze zařazovacích či vylučovacích kritérií), na základě jejichž naplnění jsou stanovena pravidla pro zařazování subjektů do jednotlivých populací. Hlavní standardní analytické populace používané pro analýzu studijních dat jsou (dle ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials) uvedeny níže.

Full Analysis Set (FAS)

Zahrnuje všechny subjekty studie randomizované do léčebných skupin bez ohledu na to, zda splnily vstupní kritéria, užívaly přípravek přidělený randomizačním kódem, dodržely Protokol či předčasně ukončily účast ve studii.

Intention-to-Treat Set (ITT)

Zahrnuje všechny subjekty randomizované do léčebných skupin bez ohledu na to, zda dodržely průběh léčby plánovaný Protokolem.

Per-Protocol Set (PP)

Zahrnuje pouze ty subjekty, u kterých nedošlo v průběhu celé studie k porušení Protokolu, a nebyla tedy zjištěna žádná závažná odchylka od Protokolu.

Je důležité, aby zařazování subjektů do analytických populací bylo prováděno dle jasné, konzistentně a předem specifikovaných pravidel. Vlastní rozhodnutí o tom, do které populace budou jednotlivé subjekty zařazeny, a především které subjekty tvoří Per-Protocol set, je buď obsahem zprávy z tzv. **data review meeting** (organizované setkání zástupců zadavatele, statistiků, případně dalších odborníků) anebo je obsaženo ve speciálním k tomu určeném dokumentu nazývaném obvykle **Protocol adherence report**. Je velmi důležité, aby celý proces rozřazování subjektů do jednotlivých analytických populací byl finalizován před uzavřením databáze a zahájením vlastní analýzy dat. V případě zaslepené studie se přiřazování subjektů k analytickým populacím provádí ještě na zaslepených datech, tedy bez znalosti toho, v jaké léčebné skupině (např. experimentální léčivý přípravek nebo placebo) konkrétní subjekty jsou. Definice analytických populací je důležitá, pro-

tože výsledek studie může vycházet i rozdílně v závislosti na tom, na jaké analytické populaci byl počítán. Např. hypotéza o superioritě experimentální léčby oproti srovnávací léčbě může být potvrzena na skupině subjektů, u kterých nebyla zjištěna odchylka od Protokolu studie (Per-Protocol set), ale nemusí být potvrzena na populaci Intention-to-Treat. V tomto případě (hypotéza superiority) je však pro regulační autority rozhodující výsledek na Intention-to-Treat populaci, a pokud ten superioritu nepotvrdil, výsledek studie je v tomto ohledu negativní.

Součástí SAP je také návrh plánovaných výstupů analýzy (tabulek a grafů), které budou obsahem Statistické zprávy. Někdy dokonce včetně ukázky těchto tabulek a grafů vytvořených na základě náhodně vygenerovaných dat, aby bylo zajištěno, že prezentace výsledků studie bude přehledná, nebude zavádějící a umožní jejich správnou interpretaci.

Vše musí být popsáno s takovou přesností, aby bylo možné celý proces analýzy dat zpětně zrekonstruovat a aby teoreticky dva nezávislí statistici došli na základě jednoho SAP ke stejným výsledkům a podobě statistické zprávy.

SAP musí být finalizován a podepsán zadavatelem studie a statistikem zodpovědným za jeho tvorbu před zahájením vlastní analýzy dat (před tzv. uzamčením databáze, viz [podkap. 5.1.2](#), s. 115), aby nebylo možné statistické metody měnit v průběhu analýzy, a ovlivňovat tím výsledky studie. Tím však není vyloučeno provedení neplánované do-datečné analýzy za explorativním účelem. Tato analýza ale musí být zcela zřetelně odlišena od plánované analýzy. Výsledky explorativních analýz nemohou nahradit výsledky primární analýzy, která je již od plánování stu-

die a tvorby Protokolu jasně daná, ale mohou přispět k jejich lepšímu vysvětlení.

Z pohledu zadavatele studie je SAP velmi důležitý dokument i z toho důvodu, že přesně definuje, které výstupy (a v jaké formě) budou poskytnuty pro sepsání celkové závěrečné zprávy o studii. Tím, že zadavatel studie SAP schvaluje, nese zodpovědnost za to, jak jsou metody a výstupy v SAP definovány. Pokud tedy zpracování SAP předá zadavatel jinému subjektu, měl by SAP revidovat, aby se ujistil o úplnosti výstupů potřebných pro závěrečnou zprávu.

Statistik zodpovědný za tvorbu SAP musí zajistit, aby byl dokument v souladu s příslušnými pokyny ICH, zejména se směrnicemi E9 (Statistical Principles for Clinical Trials) a E3 (Structure and Content of Clinical Study Reports). V souladu s těmito směrnicemi by součástí SAP měly být alespoň tyto kapitoly:

ÚVOD

Stručný popis toho, za jakým účelem je SAP vytvořen. Uvedení dokumentů, z nichž vychází.

1. PLÁNOVANÉ ZMĚNY OD PROTOKOLU

Popis všech změn metodiky analýzy dat a definic včetně adekvátního zdůvodnění.

2. CÍLE STUDIE

2.1. Primární cíl

2.2. Sekundární cíle

Definice primárního i sekundárních cílů, které budou sledovány, většínou převzato z Protokolu studie.

3. DESIGN STUDIE

3.1. Všeobecný design studie

Popis typu a uspořádání studie – zda

se jedná o otevřenou studii, zaslepenou či placebem kontrolovanou, paralelní či jiné uspořádání apod. Dále je uvedeno, kolik subjektů je plánováno do studie zařadit, délka účasti subjektu ve studii, opatření pro předčasné ukončení nebo přerušení účasti, eventuálně následné sledování.

3.2. Randomizace

Popis randomizačního procesu, případně podmínky pro rozkódování a odslepení.

4. POPIS PROMĚNNÝCH

4.1. Demografické údaje a charakteristika subjektů

4.2. Primární proměnná

4.3. Sekundární proměnné

4.4. Data hodnocení bezpečnosti

V této kapitole jsou blíže popsány analyzované proměnné, včetně odvozených proměnných s jejich přesnou definicí.

5. DEFINICE

5.1. Databáze a externí data

Specifikace toho, jaká data budou sbírána a validována v klinické databázi a jaká data budou poskytnuta externě (často se jedná např. o farmakokinetické parametry).

5.2. Termíny použité v SAP a ve výstupech analýzy

V této kapitole by měly být uvedeny všechny termíny, které budou používány v průběhu celé studie (v SAP, ve výstupech). Např. označení návštěv, testovaného a referenčního léčiva, analyzovaných skupin.

- 5.3. Výchozí (baseline) hodnoty
Mělo by být jasné definováno, které hodnoty budou pro jednotlivé parametry považovány za hodnoty výchozí (tj. poslední zíschaná hodnota před prvním podáním léčiva).

6. POPIS ANALYZOVANÝCH POPULACÍ

- 6.1. Full Analysis Set (FAS)
- 6.2. Intention-to-Treat Set (ITT)
- 6.3. Per-Protocol Set (PP)
- 6.4. Odchyly od Protokolu
- 6.5. Podskupiny subjektů pro analýzu dat

7. METODY STATISTICKÉ ANALÝZY

Podrobný popis metod analýzy dat tak, aby mohla být kdykoli zopakována bez možnosti zkreslení výsledků. Mělo by zde být i jasné popsáno, jak postupovat v případě jakýchkoli nesrovnalostí v datech (např. opakovaná měření, chybějící hodnoty apod)
Obvykle jsou zahrnuty následující podkapitoly:

- 7.1. Obecné metody analýzy dat
 - 7.1.1. Popisná statistika
 - 7.1.2. Pravidla pro zaokrouhlování
 - 7.1.3. Neplánovaná a opakovaná měření

- 7.1.4. Metody pro nakládání s chybějícími hodnotami

- 7.1.5. Metody pro nakládání s neúplnými časovými údaji (datum/čas)

- 7.1.6. Metody pro nakládání s odlehými hodnotami

- 7.1.7. Validace analýzy

- 7.2. Analýza demografických údajů a charakteristik subjektů studie

- 7.3. Analýza účinnosti

- 7.4. Analýza bezpečnosti

- 7.4.1. Nežádoucí účinky

- 7.4.2. Fyzikální vyšetření

- 7.4.3. Vitální funkce

- 7.4.4. Laboratorní data

- 7.5. Průběžná (interim) analýza

- 7.6. Stanovení velikosti vzorku

8. SEZNAM VÝSTUPŮ ANALÝZY

Obsahuje seznam výstupů (listingů, tabulek a grafů), které budou součástí statistického reportu a následně pak závěrečné zprávy studie.

9. REFERENCE

10. HISTORIE PROVEDENÝCH ZMĚN V DOKUMENTU

5

PŘÍPRAVA STUDIE

CO MUSÍME UDĚLAT, NEŽ ZAŘADÍME DO STUDIE
PRVNÍ SUBJEKT STUDIE

5.1 » DOKUMENTACE

VYBRANÉ PRAKTICKÉ ASPEKTY PŘÍPRAVY ZÁKLADNÍCH DOKUMENTŮ

Tomáš Machulka, Jaroslav Koča, Adam Svobodník

5.1.1 » TVORBA CRF (ECRF)

Kvalita CRF (Case Report Form) jakožto nástroje sběru dat o účinnosti a bezpečnosti léčiv nebo technologií hodnocených v klinické studii přímo ovlivňuje kvalitu těchto dat, a nepřímo tedy i kvalitu výstupů celé studie. Podcenění procesu tvorby CRF se zpravidla projevuje vyšší časovou náročností sběru a čištění shromažďovaných dat, v horším případě dokonce nemožností naplnění cílů studie, pokud se např. v CRF opomene shromažďování některých zásadních údajů. Naopak odměnou za pečlivě navržený CRF je jeho jednoduché a intuitivní vyplňování zkoušejícími lékaři nebo jimi pověřenými osobami, čímž se minimalizuje riziko chybovosti a zjednodušuje a zrychluje čištění dat.

Při tvorbě CRF by měly být brány v úvahu následující aspekty (Rondel et al, 2000 [1]):

1) Obsah CRF

- Potřebujeme dané informace skutečně shromažďovat?
- Nechybí naopak některé důležité údaje potřebné pro splnění cílů studie?

2) Formulace otázek v CRF

- Pokládáme otázky na zjišťované údaje správně, jednoduše a srozumitelně?

3) Forma CRF

- Existují alternativní varianty sběru dat, které minimalizují problémy uživatele s vyplněním CRF?

Každá klinická studie vyžaduje pro splnění svých cílů získání odlišných typů údajů. Výběr těchto údajů a jejich zakomponování do CRF velmi usnadňuje využití určité „šablony“ („předlohy“, „kostry“) vycházející ze zkušeností již dříve realizovaných obdobných stu-

dií. Využitím vhodné již existující „šablony“ se dá předejít jak opomenutí sběru některých zásadních dat, tak pomoci při výběru vhodné formy sběru těchto dat. Při uspořádávání jednotlivých otázek v CRF je třeba klást důraz na jednoduchost, jednoznačnost, srozumitelnost, logickou návaznost a seskupování jednotlivých otázek do logických celků.

Kromě údajů týkajících se subjektů studie obsahuje CRF i některé důležité administrativní informace. Jedním z klíčových administrativních údajů při tvorbě CRF je označení verze tohoto dokumentu. Paralelně s CRF se většinou vyvíjí také Protokol studie, proto je nutné přiřadit k dané verzi Protokolu odpovídající verzi CRF, aby bylo možno průběžně a synchronizovaně revidovat oba dokumenty. Tímto důsledným číslováním se vyhneme nežádoucí situaci, při níž například souběžně revidujeme starší neaktuální verzi CRF s aktuální verzí Protokolu. CRF se také může pro snadnější orientaci označit vývojovou fází, ve které se nachází. Obvykle jsou tyto fáze označovány jako **development/draft**, **final/production** a **amended**. Proces vývoje a schvalování CRF v čase je znázorněn na [schématu 5.1](#), s. 108.

V řadě konkrétních studií jsou shromažďovány údaje, které jsou ve stejné podobě zjišťovány i ve zcela odlišných typech studií (např. základní charakteristika subjektů, jako je pohlaví a věk, základní laboratorní nebo fyzikální vyšetření). V těchto případech je běžnou praxí využití sady již hotových formulářů nebo jejich částí z podobně zaměřených avšak již provedených studií.

Následující příklad uvádí **typický seznam údajů** shromažďovaných **ve většině klinických studií** (Rondel et al, 2000 [1]):

- 1) datum, fáze a identifikace studie
- 2) identifikace subjektu

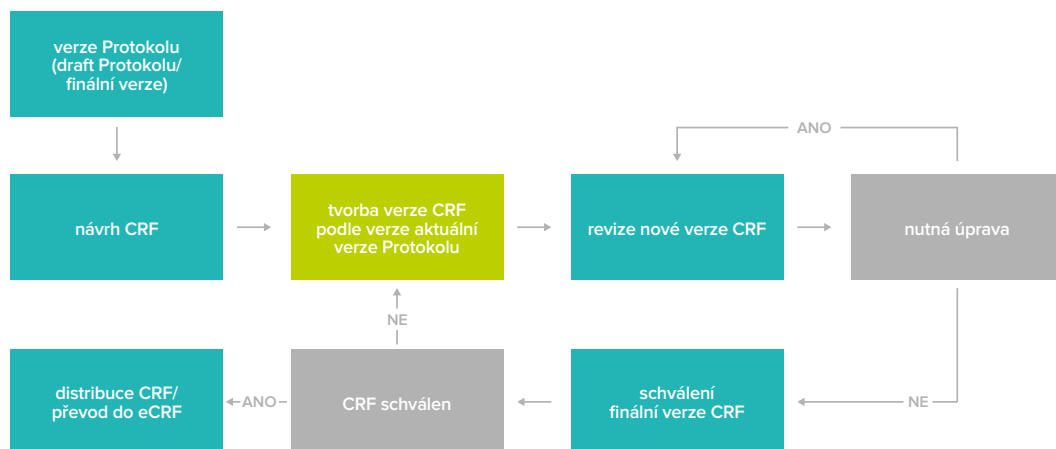


Schéma 5.1. Proces vývoje a schvalování CRF

- 3) základní demografické informace o subjektu: věk nebo rok narození, pohlaví, tělesná výška a hmotnost
- 4) charakteristika subjektu: informace o kouření, výživových zvyklostech, těhotenský test, farmakologická a osobní anamnéza
- 5) informace o diagnóze primárního onemocnění, indikace podávané studijní medikace v souladu s Protokolem
- 6) zařazovací a vyřazovací kritéria (vstupní a vylučovací)
- 7) dávkování, dávkovací rozvrh, administrativní informace o léčivém přípravku, dodržení dávkování (kompliance)
- 8) délka trvání léčby
- 9) souběžná medikace, terapie
- 10) záznam AE/SAE, typ, délka trvání, intenzita, následky a přijatá opatření
- 11) důvod případného předčasného ukončení účasti subjektu ve studii, odslepení

V řadě klinických studií se také využívají tzv. standardizované dotazníky a formuláře, které

mají za cíl shromáždit údaje o určitých vlastnostech subjektů, jako je např. kvalita života nebo aktuální stav symptomů zkoumaného onemocnění. Tyto dotazníky většinou podléhají autorskému právu, a byť je některé z nich možno využít bez licenčního omezení (např. dotazník International physical activity questionnaire – IPAQ), tak řada dotazníků podléhá licenčním omezením a i pro akademické klinické studie je nutné jejich využití a související finanční podmínky dohodnout s vlastníky autorských práv (např. Minnesota living with heart failure questionnaire).

GLOBÁLNÍ KNIHOVNA (GLOBAL LIBRARY)

V některých organizacích, které se zabývají zpracováním dat klinických studií, může oddělení managementu dat využívat tzv. globální knihovnu (Global library) obsahující sadu předem vytvořených modulů (šablon) s údaji shromažďovanými ve většině studií. Možnost využití takové knihovny výrazně usnadňuje práci

na formování obsahu CRF pro konkrétní studii. Manažer dat poskytne na počátku vytváření CRF osobě primárně zodpovědné za tvorbu CRF a ostatním členům studijního týmu vybrané formuláře z globální knihovny, a vytvoří tak základní kostru připravenou pro další zpracování a připomínkování. Nespornou výhodou využití globální knihovny může také být přítomnost již naprogramovaných a validovaných kontrol jednotlivých polí tzv. **edit checks**, sady **queries**, kódovaných **data dictionaries**, ale také například maker určených k analýze dat. Díky standardizovanému formátu globální knihovny lze také snadněji vyhodnocovat data napříč několika odlišnými studiemi využívajícími stejné formuláře pocházející z této globální knihovny.

DUPLICITNÍ ÚDAJE

Při využití globální knihovny je nutné se vyvarovat zaznamenávání duplicitních údajů. Za duplicitní údaje označujeme takové údaje, které lze odvodit nebo vypočítat z již existujících údajů v CRF. Při použití elektronické verze CRF (eCRF) může manažer dat v databázi nastavit automatický výpočet nebo odvození vybraných polí na základě jednoznačného vzorce. Jako příklad si uveďme formulář osobní anamnézy s údaji o výšce a hmotnosti pacienta a jeho BMI. Údaj o BMI je v tomto případě duplicitní informací, protože jej lze jednoduše vypočítat na základě znalosti výšky a hmotnosti. Nevyžadovat zadávání duplicitních informací šetří nejen čas při vyplňování formuláře, ale také zvyšuje výslednou kvalitu dat a efektivitu jejich zpracování. V situaci, kdy je např. v CRF vyplněna hodnota výšky, hmotnosti i BMI a manažer dat při kontrole zjistí nesoulad v těchto údajích, je potřeba jej zpětně řešit se zkoušejícím lékařem formou specifického dotazu (tzv. **query**).

ZÁKLADNÍ POŽADAVKY NA OBSAH CRF

Kromě duplicitních údajů se při tvorbě CRF snažíme omezit i tzv. otevřené otázky v podobě volného textu, u kterého není pevně stanoven formát odpovědi, neboť jsou tato data obtížně statisticky vyhodnotitelná. Shrňme-li si základní požadavky na obsah každého CRF, patří sem následující:

- identifikace a označení studie, identifikace místa provádění studie
- verze CRF
- označení fáze studie
- identifikace subjektu studie
- údaje vyžadované Protokolem studie – studijní data

5.1.1.1 » VZHLED CRF A ROZVRŽENÍ FORMULÁŘŮ

Definování obsahu CRF, tedy určení všech otázek a údajů, které v rámci klinické studie budeme shromažďovat, je pouze první krok v procesu tvorby CRF. Pro výslednou kvalitu dat je velmi důležité uspořádání a podoba, v jaké jsou otázky v CRF prezentovány koncovému uživateli – zadavateli dat. Správné rozvržení a formát jednotlivých otázek usnadňuje vyplňování formuláře a snižuje chybovost.

Osoba vyplňující data, ať už do tištěného nebo elektronického CRF (eCRF), by měla být schopna zodpovědět otázky efektivně, jednoznačně a s minimální pravděpodobností chyby. Při tvorbě CRF tedy klademe důraz na následující faktory:

- strukturování otázek a formulářů do logických, jednoduše identifikovatelných celků
- návaznost otázek, modulů a formulářů
- jednoznačnost a srozumitelnost pokládaných otázek

Otázky se snažíme formulovat krátce a výstižně při zachování jejich jednoznačného významu.

Pokud je to možné, používáme krátké fráze místo dlouhých vět. Je také velmi důležité se zamyslet nad použitou terminologií. Ta by měla být co nejvíce přizpůsobena osobám, které budou CRF vyplňovat. Přitom je vhodné odlišit formulačně i terminologicky otázky kladené přímo pacientovi od otázek kladených zkoušejícímu lékaři s ohledem na přínosnost odpovědí.

Formát otázek v CRF se může lišit v případě použití tištěné a elektronické verze (eCRF). V zájmu zajištění požadované kvality dat je u tištěné verze CRF nutné osobu vyplňující formulář navést a jednoznačně specifikovat očekávaný formát vyplňovaných dat. Součástí CRF jsou zpravidla instrukce pro způsob vyplnění odpovědí na zadané otázky. Dodržujeme vizuální jednotnost napříč celým CRF (jednotné hlavičky, nadpisy, apod) a nezapomínáme na základní typografická pravidla. Pokud je např. jako separátor desetinné části použita tečka, musí být použita i u všech zbývajících otázek podobného formátu.

TYPY ODPOVĚDÍ NA OTÁZKY V CRF

Základní typy odpovědí na otázky v CRF můžeme rozdělit do následujících kategorií:

- **otevřené** – obsahují text, čísla a alfanumerické znaky
- **uzavřené** – většinou výběr ze dvou a více možností
- **kombinace** otevřených a uzavřených odpovědí

Otázky s otevřenou odpovědí

Pro otázky s otevřenou odpovědí musí být ve formuláři vždy vyhrazen dostatečný prostor k pohodlnému vyplnění ručně psaného textu. Tento typ odpovědí se však snažíme co nejvíce eliminovat nebo v případech, v nichž je to možné, co nejvíce upřesnit požadovaný/očekávaný formát odpovědi. Na příkladu otázky

níže si uvedme možnou podobu pole pro zadání dvouciferného čísla ve specifickém formátu s jedním desetinným místem. Očekávaný formát je určen vizuálním oddělovačem v podobě rámečků a desetinným separátorem v podobě tečky. Dále je vhodné u všech polí, u nichž je to možné, upřesnit jednotku, ve které jsou data očekávána.

1) Rozměr nálezu:

		.		cm
----------------------	----------------------	---	----------------------	----

Otázky s uzavřenou odpovědí

V případě uzavřených odpovědí vždy vybíráme z předem známé konečné množiny předdefinovaných možností. Způsob označení správné odpovědi se však může lišit. Je proto nutné jej vždy jednoznačně určit a instruovat zadavatele dat, jakým způsobem odpověď správně vyplnit. Například zda se správná odpověď označí křížkem, kroužkem nebo se přeškrtně nehodící se možnost. Po zvolení jedné z vybraných metod se opět držíme pravidla dodržení jednotnosti napříč celým CRF a vyhneme se kombinování zmíněných metod. Nejvhodnější a nejprehlednější je metoda označení odpovědi pomocí křížku, jak je uvedeno na následujícím příkladu. Výhodou metody označování odpovědí pomocí křížku je také skutečnost, že ji lze použít pro elektronické zpracování tištěného formuláře s použitím softwarového nástroje OCR (Optical Character Recognition). Tento software dokáže po

2) Označte všechny rizikové faktory:

☒	arteriální hypertenze
☐	diabetes mellitus
☒	kouření
☐	fibrilace síní

naskenování tištěného formuláře automaticky rozpoznat a rozkódovat zvolené odpovědi a přenést je automaticky do elektronické databáze pro další zpracování (odpadá tedy potřeba manuální digitalizace formulářů). Osoba, která CRF vyplňuje, by měla být jasně instruována nejen o správném způsobu vyplnění odpovědi, ale také o způsobu, jakým opravit chybu při zadávání odpovědi nebo správně označit chybějící údaj.

Kombinace uzavřené a otevřené odpovědi

Poslední možnou variantou je využití kombinované metody uzavřené a otevřené odpovědi. Tímto způsobem můžeme vytvořit jistou formu navigace napříč CRF a větvení jednotlivých otázek a souvisejících odpovědí.

3) Vyberte typ zobrazení:

- ☐ PS
☐ LS
☒ jiné (specifikujte níže)

Jednotlivé otázky v CRF je doporučeno číslovat. Existuje několik variant číslování. U obsáhlého CRF není například vhodné číslovat každou otázku od 1 do celkového počtu otázek (jednourovňové číslování), ale raději volíme číslování začínající znovu po každé jednotlivé stránce, modulu nebo jiném logickém celku (víceúrovňové číslování). Kombinací čísla stránky/modulu a čísla otázky lze pak jednoznačně identifikovat každou otázku v CRF. Přehledné číslování otázek také dobře poslouží při navigaci ve formuláři, jak je uvedeno v následujícím příkladu (viz níže příklad polí 4–7 v CRF):

4) Byl pacient hospitalizován?

Pokud NE, přejděte na otázku č. 7

- ☐ ANO
☐ NE

5) Datum hospitalizace:

dd/mm/rrrr

6) Pacient hospitalizován na oddělení:

- ☐ JIP
☐ standardní péče
☐ jiné

7) Diagnostická skupina:

- ☐ kardiologie a kardiochirurgie
☐ neurologie a neurochirurgie
☐ traumatologie
☐ respirační selhání
☐ cirkulační selhání
☐ ostatní

OZNAČENÍ A OMEZENÍ CHYBĚJÍCÍCH ODPOVĚDÍ

Velmi důležitým aspektem při tvorbě CRF je **systém zacházení s prázdnou, chybějící odpovědí/hodnotou**, označovanou anglickým výrazem **missing value**. Obecně je pro statistické vyhodnocení vhodné minimalizovat počet odpovědí, u kterých není vyplněna žádná hodnota. Prázdné pole totiž můžeme chápat dvojím způsobem – jako žádnou odpověď, ale také jako opomenutí nebo přehlédnutí otázky zadavatelem dat. Tato situace je velmi častá a samozřejmě nežádoucí z pohledu výsledné kvality

dat. Řešením je vhodná eliminace odpovědí, které lze v CRF ponechat prázdné na úrovni samostatných polí nebo na úrovni skupiny logicky souvisejících otázek, tzv. modulů. V případě samostatné uzavřené otázky se často uplatňuje řešení doplnit možnosti o jednu z následujících variant:

NA – Not Applicable

ND – Not Done

UNK – Unknown

Jaká z výše uvedených odpovědí nebo jejich kombinací bude k odpovědi doplněna, se odvíjí od konkrétního významu otázky a posuzuje se případ od případu.

Další způsob omezení **missing values** využijeme v případě sady otázek, které spolu logicky souvisejí. Hovoříme o tzv. skupinách nebo častěji modulech. Takové otázky v rámci CRF vizuálně zařazujeme do jednoho bloku např. viditelným ohraničením. Na začátek takového bloku zařadíme uzavřenou otázku, která bude jednoznačně určovat, zda byl modul dokončen, nebo naopak že konkrétní modul nelze vyplnit.

IMPLEMENTACE ECRF A TYPY FORMÁTŮ ODPOVĚDÍ

Při implementaci eCRF můžeme formáty odpovědí rozdělit podobně jako u tištěné verze na otevřené, uzavřené a kombinované. Elektronický formulář nám oproti tištěné verzi poskytuje rozsáhlejší možnosti kontroly dodržování požadovaného formátu dat díky automatické validaci zpravidla v reálném čase. Základní typy formátů odpovědí používaných při tvorbě eCRF jsou následující:

- **Text field** (textové pole)
- **Note** (poznámka)
- **Radio button** (volba 0 až 1 odpovědí z N možností)
- **Drop-down list** (rolovací seznam)
- **Checkbox** (volba 0 až N odpovědí)
- **Analogová škála** (**Analog scale** nebo také **Slider scale**)
- **Log** (dynamické přidávání otázek).

Textové pole

Textové pole umožňuje zadat číslo, případně alfanumerické znaky v podobě kratšího textového řetězce. U textového pole nastavujeme zpravidla validační kontrolu pro očeká-

8) Systolický tlak	
	mmHg
9) Diastolický tlak	
	mmHg

Textové pole

10) Prosím specifikujte	
	Expand

Note box

vaný vstup (např. pomocí regulárních výrazů). Jednoznačně tak specifikujeme například požadavek na zadání desetinného čísla s přesností na setiny nebo zadání iniciál subjektu studie tím, že vyžadujeme pouze zadání maximálně tří znaků. Při nedodržení zadaného formátu je osoba vyplňující formulář obzvláště upozorněna systémem electronic data capture (EDC) o vzniklé chybě (viz níže příklad pole 8 a 9 v eCRF).

Note box

Note box je variantou textového pole pro zadání odpovědi ve formátu delšího řetězce. Typy těchto polí se snažíme v eCRF omezit, protože díky volnému formátu odpovědi nejsou vhodné pro statistické zpracování. Slouží pouze jako poznámka nebo pro bližší specifikaci v případech, v nichž není možno použít konečnou množinu výběru z odpovědí (viz příklad pole 10 v eCRF).

Radio button

Radio button je uzavřená varianta odpovědi, která se užívá, očekáváme-li jako odpověď pouze jednu možnost z výběru. Jednou z výhod eCRF je také možnost označit odpověď na otázku jako povinnou (v příkladu pole 11 v eCRF označeno jako *must provide value/ odpověď povinná). V případě nevyplnění odpovědi systém automaticky upozorní zadavatele dat (viz níže příklad pole 11 v eCRF).

Drop-down list

Drop-down list je speciální nástroj, který se svou funkcí podobá předchozímu příkladu Radio button. Respondent vybírá pouze jednu správnou odpověď z nabízených možností. Obě varianty jsou téměř ekvivalentní a vždy záleží na posouzení aktuální situace, kterou z nich je vhodné použít. Na rozdíl od Radio button rolovací seznam umožňuje zadat prázdnou hodnotu, a ponechat tak otázku bez odpovědi. Použití varianty rolovacího se-

11) Pohlaví

* must provide value

☒ muž
☐ žena

reset

Radio button

12) mRS před aktuální CMP



[Dropdown menu]

12) mRS před aktuální CMP



[Dropdown menu]

- 0 - žádné symptomy
- 1 - schopen všech aktivit
- 2 - lehké omezení, je plně soběstačný
- 3 - pacient vyžaduje pomoc, schopen chůze bez pomoci
- 4 - chůze jen s pomocí, sám nezvládne tělesné potřeby
- 5 - pacient upoután na lůžko, vyžaduje péči
- 6 - smrt

Drop-down list

znamu se hodí například v situaci, v níž máme delší seznam nabízených odpovědí, které se zobrazí až po kliknutí do daného pole. V opačném případě zůstávají skryty a šetří tak prostor v eCRF (viz příklad pole 12 v eCRF).

Checkbox

Checkbox je typ pole určený pro vyplnění 0 až N odpovědí. Nejvíce odpovídá klasickému typu uzavřených odpovědí, které se používají v tištěné variantě CRF (viz níže příklad pole 13 v eCRF).

13) Označte všechny rizikové faktory:

☒	arteriální hypertenze
☐	diabetes mellitus
☒	kouření
☐	fibrilace síní

Analogová škála

Analogová škála je speciálním typem pole s posuvníkem, které lze použít i v případě tištěné verze formuláře pro určitý typ otázek. Používá se například k subjektivnímu hodnocení stupně bolesti. Použití analogové škály se však obecně nedoporučuje pro nižší přesnost zaznamenávaných výsledků (viz níže příklad pole 14 v eCRF s analogovou škálou).

Sekvenční pole

Sekvenční pole je velmi praktickým nástrojem. Lze je chápat jako vícenásobný záznam

stejného typu odpovědí, u něž můžeme dynamicky přidávat řádky nebo sloupce. Počet dynamicky přidávaných položek můžeme limitovat maximální povolenou hodnotou. Sekvenční pole v sobě často kombinuje již zmíněné varianty odpovědí. Zaznamenáváme-li například opakovaně některou z anamnestických hodnot v čase, může sekvenční pole vypadat následovně (viz níže příklad sekvenčního pole 15 v eCRF).

15) Záznam měření tlaku

# měření	čas (hh:mm)	systolický TK/ diastolický TK	Metoda měření
1.	13 : 20	140 / 80	vleže ▾
2.	13 : 30	135 / 78	ve stoje ▾
3.	:	/	▾

Přidat

Obrázková mapa

Na závěr výčtu možných nástrojů používaných pro záznam odpovědí v eCRF/CRF si uvedme jednu velmi praktickou variantu, která pro zaznamenání odpovědi využívá tzv. obrázkové mapy. Namísto zaznamenávání odpovědí do několika samostatných textových otázek lze velmi rychle ve formuláři, který využívá obrázek, označit například místo bolesti (viz dále příklad pole 16).

14) Označte na stupnici 0-10 stupeň bolesti

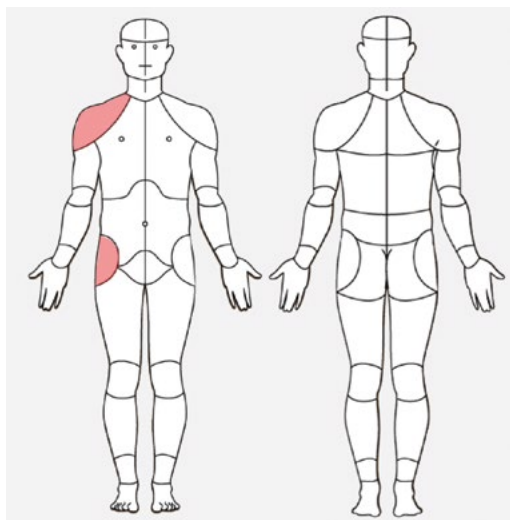
0 5 10



0 - Žádná bolest
10 - největší bolest

reset

16) Označte místo/místa bolesti



5.1.1.2 » OSTATNÍ DOPORUČENÍ PRO TVORBU CRF/ECRF

S ohledem na předpokládaný scénář průběhu studie a způsob vyplňování CRF nám při vytváření podoby formulářů může pomoci zodpovězení následujících otázek (McFadden, 2007 [2]):

- Kdy budou data k dispozici?
- Kde budou data zaznamenávána?
- Kdo bude vyplňovat formuláře?

V prvním případě můžeme otázky do jednotlivých formulářů/stránek rozdělit na základě časových intervalů, ve kterých jsou k dispozici konkrétní data. Například v intervalu, v němž pacient vstupuje do studie, potřebujeme znát demografické údaje, informace o osobní anamnéze, způsobilosti pro zařazení do studie (zařazovací, vylučovací kritéria) a vstupní vyšetření vyžadovaná Protokolem.

V dalším intervalu by mohla být např. shromažďována data ze všech fází léčby až po ukončení léčby apod. Tyto časové intervaly představují

logické úseky, a rozdělují tak otázky do jednotlivých bloků nebo samostatných formulářů.

Je dobré si uvědomit, kde a kým budou data zaznamenávána. Například údaje ze zdravotní dokumentace zadávané studijní sestrou a data ze vstupního vyšetření zadávaná přímo zkoušejícím lékařem lze vyplňovat paralelně, tedy nezávisle na sobě. Vhodně proto rozdělíme otázky do dvou samostatných formulářů, přičemž je každý formulář distribuován na určité místo či zpřístupněn konkrétnímu uživateli individuálně.

Nejen obsahu, ale i vizuální stránce CRF by mělo být věnováno dostatečné množství času a pozornosti. Nekvalitně navržená struktura CRF a potažmo eCRF, nejednoznačně zvolené otázky a špatná terminologie jsou faktory negativně ovlivňující průběh zadávání. Pro zvýraznění textu raději než barevné rozlišení používáme různé velikosti písma nebo různé styly písma (tučné, podtržené, nebo kurzívní).

5.1.2 » TVORBA PLÁNU MANAGEMENTU DAT (DATA MANAGEMENT PLAN)

Plán managementu dat (data management plan – DMP) je dokument popisující celý proces zacházení s daty ve studii. V této kapitole podrobněji popisujeme, z jakých částí se dokument skládá a jaké informace by měl obsahovat. DMP se obvykle skládá z následujících částí.

PŘEHLED RELEVANTNÍCH SMĚRNIC (STANDARDNÍCH OPERAČNÍCH POSTUPŮ A ŠABLON – SOP)

Celý proces správy dat studie musí být řešen v souladu s vnitřními směrnici (standardní operační postupy – SOP), jejichž vytvoření a používání je zodpovědností organizace provádějící

správu dat studie nebo zadavatele. V případě, že by správa dat studie byla prováděna bez předem řádně vytvořených standardních operačních postupů, dostali bychom se do rozporu s požadavky na kvalitní správu dat definovanou v GCDMP (Good Clinical Data Management Practice). Nesplnění těchto požadavků může vést k neuznání výsledků celé studie. Ještě před začátkem prací na vlastním managementu dat, je potřeba rozhodnout, podle jakých směrnic se při správě dat studie bude postupovat. Pokud na jednom projektu spolupracuje více subjektů, je třeba si dopředu vyjasnit, zda si jejich směrnice navzájem neodporují, a vybrat, které šablony budou v daném projektu použity na dokumentaci jednotlivých činností a procesů. Výběr zvolených SOP pro použití v jednotlivých fázích správy dat studie (např. tvorba databáze, import externích dat apod) je tedy nezbytnou součástí DMP.

POŽADAVKY NA TVORBU CRF (eCRF)

Kromě obecných pravidel a zásad pro tvorbu CRF je vhodné popsat v DMP specifické požadavky na CRF pro danou studii. Často se stává, že zadavatel klinické studie používá svoje specifické postupy a procesy při správě určitého typu dat (např. data pořizovaná ze speciálních přístrojů pro měření určitých fyziologických hodnot), nebo vyžaduje speciální formát dat pořizovaných ve studii. Tyto požadavky by měly být písemně zdokumentovány, aby je bylo možno v průběhu studie respektovat a řídit se jimi. Je vhodné v DMP definovat, kdo za tvorbu CRF bude nést zodpovědnost a kdo se na tvorbě bude podílet.

POPIS TOKU DAT

Aby bylo možné se na zpracování dat v průběhu studie dobře připravit a všechny kroky

a procesy správně naplánovat, je třeba znát předem přesný formát, četnost a objem všech dat, která si jednotlivé strany participující na studii budou v jejím průběhu předávat a sdílet (např. laboratoře, pracoviště provádějící vyšetření zobrazovacími metodami apod). Je to část dokumentu DMP, v níž se popisuje způsob předávání CRF, resp. dat v nich obsažených, u studií využívajících tištěného CRF od zkoušejících přes monitory do centra jejich elektronického zpracování. V části DMP popisujícím tok dat je tedy nutné upřesnit, jak často budou CRF z center transportovány, kolik jich může zásilka průměrně obsahovat a kontaktní údaje odesílatele i adresáta. Podobně se v dokumentu popisuje plánovaný tok případných externích dat (data neobsažená přímo v CRF), jakými mohou být např. tzv. patient diaries (tedy dotazníky, které pacienti vyplňují např. doma a následně je odevzdávají zkoušejícímu lékaři na další návštěvě), nebo data s výsledky laboratorních vyšetření, eventuálně obrazové informace jako RTG-snímky apod. U externích dat je nutné v DMP definovat jejich formát, způsob identifikace, plánovaný způsob importu do databáze studie a navržený způsob kontroly a validace správnosti provedeného importu.

DOKUMENTACE TVORBY DATABÁZE STUDIE

Tvorba klinické databáze může být v závislosti na množství shromažďovaných dat a její provázanosti poměrně složitý proces, a je proto nutné mít ho podrobně dokumentovaný v příslušné části DMP. Nejprve je potřeba určit, v jakém systému bude databáze vytvořena, což úzce souvisí s tím, zda bude využit elektronický sběr dat (eCRF) nebo tištěný CRF. Dále je třeba popsat, jaké atributy má daná databáze mít. Většinou se vytváří:

- **Primární klíč** (identifikační číslo ap) – základní údaj jednoznačně charakterizující daný subjekt v databázi. Pokud se v systému vyskytne jakýkoliv údaj s vazbou na daný primární klíč, je vždy jednoznačně svázán s jedním konkrétním subjektem. Primární klíč je důležitý zejména pro jednoznačnost zadaných údajů. Ve většině systémů se používá automaticky generovaný kód přiřazený danému subjektu, ale je možné používat např. i kombinaci čísla centra a pořadového čísla subjektu. Primární klíč je unikátní a v systému by mělo být možné vytvořit pouze jeden pro daný subjekt.
- **Tabulky** – tabulka je skupina několika logicky souvisejících shromažďovaných údajů, která se v CRF obvykle vyskytuje také ve formě tabulky. Příkladem tabulky může být např. Souběžná léčba (obsahuje všechny důležité údaje o konkomitanti léčbě včetně data aplikace, názvu přípravku, dávkování apod), Demografie (základní údaje o subjektu studie, jako je pohlaví, tělesná výška a hmotnost apod), Vstupní kritéria (daná Protokolem studie, např. stadium sledovaného onemocnění, přítomnost jiných souběžných onemocnění apod).
- **Proměnné** – každá tabulka obsahuje několik proměnných parametrů určujících podstatu databáze. K těmto parametrům jsou v průběhu klinické studie přidávány hodnoty, a vzniká tak databáze. Organizace proměnných je tvořena opět tak, aby logicky odpovídala struktuře dotazníku a zároveň zohledňovala hodnoty, které se v dané proměnné mohou vyskytnout. U každé proměnné se také definují její atributy, tedy zda k ní lze zadávat libovolné hodnoty, nebo pouze numerické, zda lze omezit množství znaků, které je možno zadat, zda je možné omezit výběr povolených hodnot pouze na několik (či jen na jednu, která je pouze potvrzována). Příkladem proměnné je tedy např. výška pacienta, stadium onemocnění apod. Každá proměnná musí být v DMP popisujícím databázi podrobně popsána z hlediska svých vlastností. Příklad popisu proměnné je uveden v [tab. 5.1](#), s. 118.
- **Odvozené proměnné** – odvozená proměnná je definována podobně jako standardní proměnná s tím rozdílem, že ji netvoří data zadaná do CRF, ale je získána z dat původních výpočtem nebo jiným typem odvození. K odvozené proměnné je tedy zpravidla přidán vzorec, který na základě původních dat z CRF spočítá hodnotu patřící této odvozené proměnné. Typickým příkladem odvozené proměnné může být parametr BMI, který dokážeme vypočítat pomocí hmotnosti a výšky. Kromě toho mohou být tyto proměnné použity pro převody jednotek, pro výpočet data v odpovídajícím formátu apod.
- **Návštěvy** – struktura návštěv definovaných v databázi obvykle rovněž odpovídá původnímu CRF. Jednotlivé návštěvy obsahují dříve vytvořené tabulky poskládané do těchto návštěv podle struktury CRF. Návštěvou rozumíme většinou fyzickou návštěvu subjektu studie u zkoušejícího lékaře v průběhu klinické studie, při níž je provedeno několik v Protokolu definovaných úkonů, např. provedení laboratorních testů, stanovení léčebné odezvy, aplikace studijní medikace apod.
- **Přístupové údaje** – každá databáze má po svém vytvoření sloužit uživatelům, kteří do ní budou vkládat a následně i upravovat hodnoty jednotlivých proměnných a subjektů.

Proto je potřeba založit přístupové údaje pro všechny uživatele, kteří budou do databáze vstupovat (v případě tištěného CRF zadavatelé dat, manažeři dat, v případě eCRF také lékaři, monitoři, koordinátoři atd).

Tab. 5.1. Příklad popisu proměnných

name	název proměnné, určuje manažer dat (text)
description	vysvětlující popis proměnné (text)
type	typ proměnné (např. numerická, alfanumerická apod)
length	maximální délka proměnné (počet znaků)
derived field	informace, zda se jedná o odvozenou proměnnou (ANO/NE)
code	informace, zda se jedná o kódovanou proměnnou (ANO/NE)
translation	informace, zda se jedná o překládanou proměnnou (ANO/NE)
null	informace, zda je povoleno proměnnou ponechat nevyplněnou (ANO/NE)
min	minimální přípustná hodnota proměnné
max	maximální přípustná hodnota proměnné
option	výčet všech přípustných hodnot proměnné (v případě kvalitativní proměnné)

VALIDAČNÍ PLÁN (DATA VALIDATION PLAN – DVP)

Validační plán je zcela zásadní dokument obsahující seznam a popis všech typů kontrol, které budou na datech studie v rámci procesu managementu dat provedeny v zájmu zajištění dostatečné kvality a čistoty dat. Všechny případné úpravy dat a podklady pro řešení zjištěných nesrovnalostí v datech se zkoušejícími lékaři by měly mít oporu právě ve schváleném validačním plánu. Dokument je zpravidla rozdělen na několik částí podle typu plánovaných kontrol:

- **První skupinou** kontrol jsou tzv. **kontroly formátu** naprogramované v systému, při kte-

rých se ověřuje, zda hodnota parametru splňuje rámec definovaný pro dané pole při tvorbě databáze (např. numerické pole, povolená délka pole, přednastavené možnosti atp). Příkladem může být kontrola dne u položky kalendářního data, předpokládající číselnou hodnotu v rozmezí 1 až 31, nebo např. kontrola věku subjektu studie, při níž věk nemůže být nižší než 18 let, pokud je jedním z kritérií pro vstup do studie plnoletost apod.

- Asi největší skupinou kontrol jsou tzv. **kontroly souvislostí (logické konzistence)**, které se rovněž programují v DMS jako kontroly formátu, ale jsou založeny na vzájemném porovnání více proměnných. Příkladem může být porovnání dat u jednotlivých návštěv v rámci studie – návštěva s vyšším pořadovým číslem musí mít pozdější datum než návštěva předchozí, která musí mít nižší pořadové číslo, ověřování, zda systolický tlak v rámci jednoho vyšetření je vyšší než diastolický, zda např. údaje o provedeném těhotenském testu nejsou uvedeny u subjektů mužského pohlaví apod. Tento typ kontrol bývá zpravidla nejpočetnější a tvoří základ kontroly správnosti dat. Množství kontrol souvislostí závisí většinou na kreativitě a pečlivosti zodpovědného manažera dat a na návrhu těchto kontrol se podílí více členů studijního týmu, přičemž každý podle své specializace dokáže navrhnout kontrolu postihující oblast dat, které nejlépe rozumí.
- Speciálním typem kontrol jsou tzv. **self evident correction (SEC)**, tedy kontroly, jejichž výstupem není dotaz odeslaný pro zodpovězení zkoušejícímu lékaři, ale opravu dat je možno provést automaticky např. manažerem dat. Může se např. stát, že část zkoušejících lékařů špatně pochopí otázku v CRF a odpovíjí sice pravdivě, ale jinak než povi-

luje připravená databáze, a tato skutečnost je evidentní. V těchto případech je možné v databázi vytvořit novou proměnnou a do ní kopírovat všechny hodnoty původní proměnné s vědomím, že problematické hodnoty budou opraveny. Tímto způsobem zůstanou zachována zdrojová data v původní proměnné, zároveň budeme mít data použitelná pro analýzu v nové proměnné a nebude přitom třeba jednotlivé hodnoty řešit přímo se zkoušejícími lékaři.

- Dalším typem často využívaných kontrol jsou tzv. **manuální kontroly**, které se využívají zejména v případech, v nichž je obtížné, či dokonce nemožné určitou kontrolu naprogramovat pro její automatické provedení počítačem (např. kontrola obsáhlých textových polí s popisem nežádoucího účinku). U tohoto typu kontrol je nutné provést manuální zhodnocení každého jednotlivého případu a jeho individuální posouzení, což je časově značně náročné. Množství potřebných manuálních kontrol se tedy snažíme minimalizovat např. vhodně strukturovaným CRF.
- Některé EDC systémy mají v sobě již implementovány určité typy rutinních kontrol pro specifická, ale opakující se data: tzv. **specifické kontroly**. Příkladem může být např. laboratorní modul přímo určený pro porovnání mezi zadaných laboratorních hodnot. Tento modul na základě předem importovaných mezi jednotlivých parametrů vyhodnotí, zda zadaná hodnota je normální či abnormální (mimo limit) a v případě abnormální hodnoty vyžaduje od lékaře potvrzení, zda je uvedená odchylka klinicky významná, či nikoliv.

UŽIVATELSKÝ NÁVOD K ZADÁVÁNÍ DAT (MANUÁL)

V každé klinické studii je nutné zajistit, aby všechny osoby, které budou zadávat data do

CRF, byly dostatečně proškoleny a věděly, jakým způsobem se systémem (CRF) pracovat. Proto je potřeba vytvořit podrobný, ale praktický manuál (uživatelskou příručku). Ten by měl obsahovat základní informace o systému, který byl pro sběr dat využit, a podrobné informace, jak se do systému přihlásit, jak manipulovat s uživatelským jménem a heslem, jak zadaná data správně uložit a jak se ze systému odhlásit. Důležité je rovněž popsat uživateli způsob práce se systémem, např. přepínání mezi jednotlivými obrazovkami, subjekty, návštěvami apod. Zcela zásadní je pak vysvětlit, jakým způsobem se nový subjekt v systému zakládá a jakým způsobem se získává primární klíč neboli základní identifikátor, který bude daný subjekt jednoznačně identifikovat po celou dobu studie, pro všechny zadávané údaje. Je vhodné se v tomto návodu věnovat i detailům a zdůraznit, jakým způsobem se zadávají například položky časových údajů (datum/čas), desetinná čísla, textová pole a další specifické parametry. V případě použití elektronického CRF bývá nezbytnou součástí manuálu i kontakt na telefonickou či emailovou podporu (helpdesk), na kterou se může uživatel v případě potřeby obrátit.

EXTERNÍ DATA

Za externí data považujeme data, která nejsou součástí vlastního CRF (tedy např. deníky pacientů, specifická měření prováděná na specializovaných pracovištích mimo místo provádění studie, obrazové informace, data pocházející z centrálních laboratoří apod). Na tato data se většinou vztahují jiná, specifická pravidla sběru, čištění a validace odpovídající charakteru externích dat. V části DMP věnované externím datům, je nutné popsat všechny relevantní informace o externích da-

tech ve smyslu toho, o jaká data se jedná, jakým způsobem se s nimi bude manipulovat a k jakému účelu se v dané studii využijí.

PŘEKLAD DAT

Zejména u mezinárodních klinických studií může vzniknout potřeba překladu určité části dat zadaných v databázi do jiného jazyka, než ve kterém byla data pořízena. Přestože struktura CRF bývá většinou natolik robustní, že není potřeba zohledňovat jednotlivé jazykové mutace (tedy např. CRF vytvořený v angličtině je možno vyplnit i českým zkoušejícím lékařem v ČR), obsah textových polí bývá často uveden v mateřském jazyce (v jazyce pořízení zdrojové dokumentace), zatímco výstupy mohou být požadovány v jazyce jiném (většinou v angličtině). Je tedy potřeba nastavit proces překladu vybraných proměnných. Důležité je opět určit, kdo je za překlad zodpovědný, a definovat, kolikrát za studii se budou data „v dávkách“ překládat, kterých proměnných se tento proces týká a také odhadované množství položek. V databázi jsou tyto proměnné řešeny podobně jako SEC, tedy jsou vytvořeny nové proměnné obsahující přeložené texty, ovšem zároveň jsou ponechány zdrojové (původní) texty pro možnost pozdější kontroly správnosti překladu.

KÓDOVÁNÍ

Kódování je proces standardizace odborných lékařských termínů (především popisu nežádoucích příhod, souběžné léčby a anamnézy), k němuž dochází rovněž v rámci procesu čištění a zpracování dat. V této části DMP je vhodné specifikovat podrobně celý proces kódování, tedy uvést seznam proměnných, které se budou kódovat a výčet slovníků, které budou ke kódování použity včetně pou-

žitých verzí. Nejčastějším typem používaných slovníků je **WHO Drug dictionary** pro kódování léčivých přípravků a **MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)** pro kódování nežádoucích účinků.

SAE RECONCILIATION

SAE reconciliation je proces porovnání dvou nezávislých, paralelně vzniklých databází závažných nežádoucích příhod (SAE – Serious Adverse Event) s cílem zjištění případných rozdílů mezi nimi. Jedna databáze SAE většinou pochází z databáze klinické, a tedy z údajů získaných z CRF a spravovaných oddělením managementu dat, které je odpovědné za správu dat studie. Druhá, nezávislá databáze SAE, je většinou tzv. safety databáze (safety database) spravovaná nezávisle osobami zodpovědnými za farmakovigilanci, většinou na straně zadavatele. Smyslem procesu rekonciliace je ověření, že počet hlášených závažných nežádoucích příhod je v obou databázích shodný a že se detaily o jednotlivých zjištěných SAE shodují v obou těchto nezávisle pořízených databázích (např. intenzita SAE, vztah k hodnocenému léčivu apod). Tento proces je třeba dopředu naplánovat a s předstihem určit, jaké položky se u jednotlivých SAE budou porovnávat, jaká úroveň shody je vyžadována a v jaké frekvenci se porovnání obou databází bude provádět.

UZAMČENÍ DATABÁZE (DATABASE LOCK)

Uzamčení databáze je proces, který znamená „zmrazení“ klinické databáze k určitému datu, a tedy znemožnění jakýchkoliv úprav dat v ní obsažených. Uzamčení databáze je prakticky posledním krokem zpracování dat z hlediska managementu dat před jejich předáním ke statistické analýze. Tato část DMP popisuje po-

drobně proces, který předchází vlastnímu uzamčení databáze a určuje, za jakých podmínek lze databázi uzamknout a co znamená v daném DMS, že je databáze uzamčená. Ve většině studií bývá před uzamčením databáze ověřováno, zda jsou splněny všechny následující podmínky:

- Databáze obsahuje data všech subjektů studie.
- V databázi jsou všechna požadovaná data včetně dat externích (tedy data z CRF, laboratorní data apod).
- Všechna data pořizovaná v tištěné podobě jsou v databázi digitalizována.
- Všechny plánované validace dat byly provedeny.
- Překlady relevantních proměnných jsou provedeny.
- Kódování relevantních proměnných je provedeno a validováno.
- Byla provedena kontrola dat za účasti klinických odborníků (tzv. medical review) a případné identifikované nesrovnalosti v datech jsou vyřešeny.
- Všechna queries jsou zodpovězena
- SAE rekonsiliace byla provedena a případné zjištěné rozdíly vyřešeny.
- Proběhla kontrola kvality dat na požadované úrovni přípustné chybovosti.
- Dokumentace všech procesů data managementu je zkompletována.
- Bylo provedeno data review a je vyhotoven zápis z tohoto review.
- Je vypracován a schválen plán statistických analýz (Statistical Analysis Plan – SAP).
- Zjištěné odchylky od Protokolu jsou zdokumentovány a odsouhlaseny.
- Zadavatel souhlasí s uzamčením databáze.

EXPORT DAT

Export dat z klinické databáze je klíčovým přechodovým procesem na pomezí data managementu a statistiky. Stejně jako je kontrolován transfer dat z tištěných CRF/zdrojové dokumentace do klinické databáze (eCRF), tak i transfer dat z klinické databáze do databáze analytické (použité pro statistickou analýzu) musí být pečlivě zkontrolován a je nutné dokumentovat, že tento proces proběhl úspěšně a bez chyby. Tato část DMP popisuje technické aspekty exportu dat a naplánovanou validaci úspěšnosti exportu.

ARCHIVACE DAT

V souladu s platnými legislativními normami je potřeba oficiální dokumenty z klinických studií archivovat po dobu několika let. Archivují se jak tištěné verze dokumentů (obvykle finální verze s originálními podpisy), tak i elektronické finální verze dokumentů včetně jednotlivých vývojových verzí. Je třeba vytvořit seznam všech dokumentů určených k archivaci, aby bylo zřejmé, které verze jakých dokumentů jsou archivovány a kde jsou uchovány. K samotnému procesu archivace dochází až po odevzdání závěrečné klinické zprávy, a tedy po formálním ukončení studie. Tato část DMP popisuje, jaké dokumenty týkající se procesu managementu dat budou archivovány, jakým způsobem a po jak dlouhou dobu.

CITOVANÁ LITERATURA

1. Rondel RK, Varley SA, Webb CF. Clinical data management. 2nd ed. Wiley 2000. ISBN 0471-98329-2 (print). ISBN 0470-84636-4 (electronic).
2. McFadden E. Management of data in clinical trials. 2nd ed. Wiley: New York 2007. ISBN 978-0-470-04608-1.

5.2 » POVOLENÍ STUDIE

KOHO A JAK MUSÍME POŽÁDAT O SCHVÁLENÍ STUDIE

Hana Kostková, Adam Svobodník

V této kapitole popíšeme, co je nutné učinit před vlastním zahájením klinické studie (zařazením prvního subjektu studie) z hlediska jejího oficiálního povolení příslušnými institucemi nebo úřady (označovanými často jako tzv. regulační autority). V souladu s platnou legislativou může být klinická studie zahájena zadavatelem pouze tehdy, pokud:

- k dané studii vydala souhlasné stanovisko příslušná etická komise (podrobněji viz [podkap. 5.2.2](#), s. 128)
- SÚKL vydal povolení k zahájení studie, nebo nezamítl studii, která podle příslušné legislativy podléhá pouze ohlášení, anebo oznámil zadavateli, že proti ohlašované studii nemá námitky.

Před zahájením studie tedy musí být v souladu s platnou legislativou a platnými pokyny SÚKL splněny následující požadavky:

- podání **žádosti** příslušné etické komisi(ím) o **vydání stanoviska** a získání souhlasu k uskutečnění studie
- **podání žádosti o povolení/ohlášení studie** na SÚKL a splnění podmínek pro zahájení studie dle platných pokynů SÚKL

5.2.1 » PODÁNÍ ŽÁDOSTI O POVOLENÍ/ OHLÁŠENÍ STUDIE NA SÚKL

Před vlastním podáním žádosti na SÚKL je nejprve nutno určit, jaký typ žádosti je v případě dané studie správný. Správně zvolený typ žádosti je rozhodující i pro termíny jejího posouzení ze strany SÚKL.

5.2.1.1 » TYPY ŽÁDOSTI O POVOLENÍ/OHLÁŠENÍ STUDIE

V závislosti na charakteru hodnoceného léčivého přípravku (případně i nehodnoceného LP

ale dodávaného zadavatelem – jako je např. nařízená záchranná medikace daná Protokolem apod) rozlišujeme následující typy žádosti:

ŽÁDOST O POVOLENÍ KLINICKÉ STUDIE S NEREGISTROVANÝMI LP

Žádost o povolení klinické studie, v níž jsou použity léčivé přípravky získané **biotechnologickými postupy** nebo **obsahující látky lidského nebo zvířecího původu, které nejsou registrovány** v České republice nebo v jiných státech EU.

K tomuto typu žádosti se SÚKL vyjádří ve lhůtě 60 dnů, u přípravků pro moderní terapie obvykle ve lhůtě 90 dnů.

OHŁÁŠENÍ KLINICKÉ STUDIE I

Ohlášení klinické studie, v níž jsou použity léčivé přípravky

a) získané **biotechnologickými postupy** nebo obsahující látky lidského či zvířecího původu registrované v ČR nebo v jiných státech EU, které však nejsou použity v souladu s rozhodnutím o registraci.

b) všechny **ostatní léčivé přípravky** (např. zejména chemického původu), které

- nejsou registrovány v ČR
- jsou, či nejsou registrovány ve státech EU nebo ve třetí zemi
- jsou registrovány v ČR, ale jsou použity mimo rozsah rozhodnutí o registraci

K tomuto typu žádosti se SÚKL vyjádří ve lhůtě 60 dnů.

OHŁÁŠENÍ INTERVENČNÍ KLINICKÉ STUDIE II

Ohlášení klinické studie týkající se každé **intervenční studie** s použitím léčivých přípravků, které **jsou registrované v ČR** a jsou užity **v souladu s rozhodnutím o registraci**, tj. v souladu se

schváleným souhrnem údajů o přípravku (stejně indikace, vymezená populace, dávkování). K tomuto typu žádosti se SÚKL vyjádří ve lhůtě 30 dnů.

5.2.1.2 » NÁLEŽITOSTI PRO PODÁNÍ ŽÁDOSTI NA SÚKL

Pro podání žádosti na SÚKL je třeba zkompletovat všechnu požadovanou dokumentaci uvedenou v příslušném pokynu SÚKL (pokyn KLH-20 v platné verzi). Přehled těchto dokumentů je uveden v [tab. 5.2](#).

Schématické znázornění posouzení žádosti o povolení/ohlášení studie ze strany SÚKL je

uvedeno na [schématu 5.2](#), s. 125. Požadavky na obsah konkrétních dokumentů (jako jsou např. synopse Protokolu, Protokol, Informace pro subjekty studie a Informovaný souhlas, Investigator's brochure apod), které se předkládají společně se žádostí o povolení studie a patří zároveň mezi tzv. základní dokumenty studie, jsou uvedeny v [podkap. 4.6](#), s. 90.

DOKUMENTACE

Je nutné si uvědomit, že i v případě akademického výzkumu, tedy IIT projektů, jejichž zadavatelé jsou zástupci odborné lékařské veřejnosti či odborné společnosti je nutné dodr-

Tab. 5.2. Seznam dokumentů požadovaných k předložení s žádostí o povolení/ohlášení klinické studie na SÚKL

název dokumentu	požadovaný formát dokumentů
potvrzení o EudraCT	elektronicky
průvodní dopis	1krát tištěný a podepsaný
dotazník SÚKL	elektronicky
Evropský formulář žádosti o povolení/ohlášení klinické studie v písemné formě (CTA)	1krát tištěný a podepsaný + elektronicky ve formátu .pdf
disk s formulářem žádosti EudraCT	elektronicky v xml.formátu
Protokol se všemi aktuálními dodatky	1krát tištěný + elektronicky
Soubor informací pro zkoušejícího (Investigator's Brochure)	1krát tištěný + elektronicky
formulář pro individuální záznamy subjektů studie (case report forms – CRF) – v případě elektronické formy CRF (eCRF) je nutné předložit alespoň 1 záznamový list	elektronicky
formulář Informovaného souhlasu v českém jazyce	1krát tištěný + elektronicky
Informace pro subjekty studie v českém jazyce	1krát tištěný + elektronicky
souhrn Protokolu v českém jazyce	1krát tištěný + elektronicky (ve formátu .doc)
údaje o centrech, v nichž bude klinická studie probíhat (včetně uvedení plného jména a titulu zkoušejícího, plná adresa + kontaktní údaje)	elektronicky
informace o kontaktní osobě podle čl. 3.4 směrnice (uvádí se v Informacích pro pacienty)	elektronicky
seznam kontrolních úřadů, jimž byla žádost předložena a údaje o rozhodnutí (např. Státní ústav pro jadernou bezpečnost, Ministerstvo zdravotnictví ČR atd)	elektronicky
pověření žadatele jednat jménem zadavatele (pouze pokud žadatelem není zadavatel klinické studie)	originál nebo ověřená kopie

Tab. 5.2. Seznam dokumentů požadovaných k předložení s žádostí o povolení/ohlášení klinické studie na SÚKL

Část týkající studijní medikace	
dokumentace o hodnoceném léčivém přípravku – rozsah dle pokynu KLH-19 (ke všem hodnoceným léčivým přípravkům – testovaný, srovnávací, placebo atd)	elektronicky (CTD formát)
zjednodušená dokumentace o hodnoceném léčivém přípravku u známých přípravků – dle pokynu KLH-19	elektronicky (CTD formát)
souhrn údajů o přípravku (SPC) je-li součástí předkládané dokumentace	elektronicky
značení štítků studijní medikace	elektronicky
kopie povolení použití či propuštění geneticky modifikovaných organizmů (v případě, že přichází v úvahu a je k dispozici)	elektronicky
přehled všech probíhajících klinických studií se stejným testovaným léčivým přípravkem	elektronicky
studie virové bezpečnosti	elektronicky
příslušná povolení vydaná pro hodnocení či přípravky zvláštní povahy (jsou-li k dispozici), např. geneticky modifikované organizmy, radiofarmaka	elektronicky
certifikát TSE (přenosná spongiformní encefalopatie)	elektronicky
prohlášení o statutu SVP (Správné výrobní praxe) léčivé látky biologického původu	elektronicky
kopie povolení k výrobě podle čl. 13.1 směrnice, v němž je uveden rozsah tohoto povolení, v případě, že je hodnocený léčivý přípravek vyráběn v Evropské unii a není v žádném členském státě Evropské unie registrován	elektronicky
prohlášení kvalifikované osoby dovozce ze třetích zemí o tom, že místo výroby splňuje požadavky Správné výrobní praxe Evropské unie	elektronicky
kopie povolení k výrobě pro dovozce ze třetích zemí podle čl. 13.1 směrnice	elektronicky
reprezentativní analytický certifikát pro testovaný přípravek	elektronicky

žet všechny náležitosti žádosti o povolení/ohlášení studie jako v případě studií zadávaných komerčními zadavateli. Na druhé straně je možné při vyplňování žádosti a předkládání dokumentace požádat o bezplatné konzultace SÚKL, které jsou velmi cenné pro správnou přípravu žádosti.

EudraCT number

Kromě výše uvedených, tzv. základních dokumentů studie je povinnou součástí žádosti o povolení/ohlášení klinické studie i jedinečné identifikační číslo, tzv. EudraCT number. Toto číslo,

které jednoznačně identifikuje každou jednotlivou klinickou studii lze získat na příslušné internetové adrese evropské lékové agentury: (<https://eudract.ema.europa.eu>). Proces získání EudraCT number je schematicky znázorněn na [schématu 5.3](#), s. 126. EudraCT number je distribuováno žadateli prostřednictvím e-mailu, který je následně přikládán k žádosti o povolení/ohlášení studie na SÚKL. EudraCT Number je velmi důležitý údaj, který musí být následně uváděn na všech dokumentech a používán při veškeré komunikaci k dané studii se SÚKL, např. při předkládání dodatků k Protokolu, při

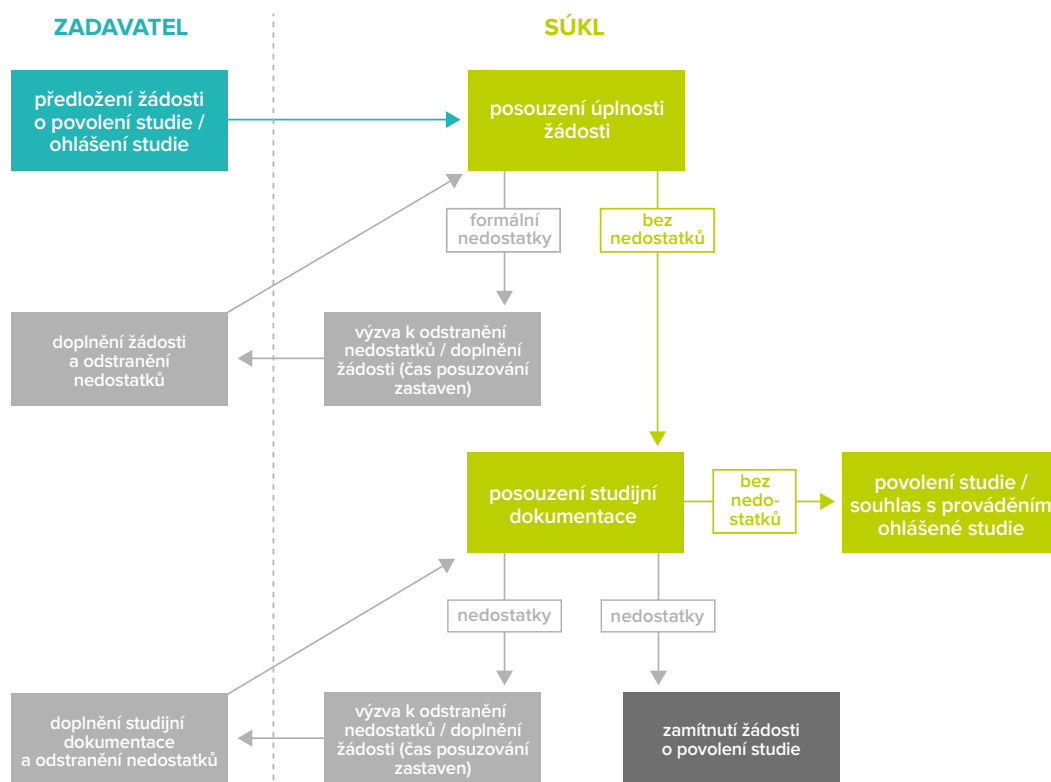


Schéma 5.2. Proces posouzení žádosti o povolení/ohlášení studie ze strany SÚKL

hlášení podezření na neočekávaný závažný nežádoucí účinek apod.

Clinical Trial Application

Mezi dokumenty požadované k povolení/ohlášení studie, jejichž kompletnost je především pro zadavatele z akademického prostředí často časově náročná, patří Evropský formulář žádosti o povolení/ohlášení klinické studie (Clinical Trial Application – CTA). Tento formulář je snadno dostupný na webové stránce Evropské lékové agentury EMA (<https://eudract.ema.eu->

[ropa.eu](https://eudract.ema.eu-)). Postup vyplnění formuláře je graficky znázorněn na [schématu 5.4](#), s. 127. Formulář je značně rozsáhlý a na jeho vyplnění je potřeba si vyhradit adekvátní čas. Jednotlivé části formuláře je možné vyplňovat postupně a tyto dílčí verze průběžně zálohovat ve formátu .xml a k dokončení vyplnění celého formuláře se v čase vracet. Údaje vyplněné v tomto dotazníku se vkládají do evropské databáze klinických studií (EudraCT), dotazník je proto vyplňován v anglickém jazyce, pouze některé části jsou dvojjazyčné a je nutné je vyplnit jak v češ-

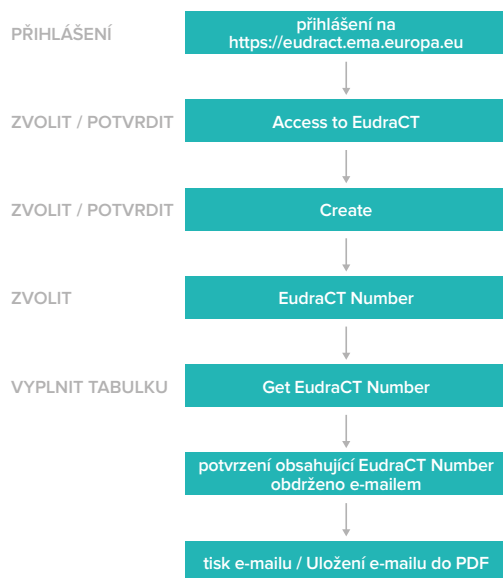


Schéma 5.3. Získání EudraCT Number

tině, tak v angličtině. Finální verze CTA se předkládá na SÚKL v elektronické i tištěné verzi.

Farmaceutická část dokumentace

Dalším, na přípravu časově náročným dokumentem vyžadovaným k doložení žádosti o povolení/ohlášení studie je tzv. farmaceutická část dokumentace. Tato dokumentace popisující základní vlastnosti hodnocených léčivých přípravků se předkládá jak pro testované, tak i pro srovnávací léčivé přípravky. Předkládá se i pro placebo, pokud je ve studii použito. Pokud je ve studii použit v ČR neregistrovaný léčivý přípravek jako standardní medikace, úlevová či záchranná medikace, je také pro tento přípravek nutné předložit farmaceutická data ve stejném rozsahu jako pro vlastní hodnocené léčivé přípravky.

Farmaceutická dokumentace musí být připravena v tzv. **formátu CTD** (Common Technical Document) odpovídající tzv. modulu 3 (modulu kvality). Modul 3 CTD je dokument vytvořený ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) a obsahuje závazné mezinárodně standardizované požadavky na formu a obsah farmaceutické dokumentace předkládané společně s žádostí o povolení/ohlášení klinické studie. Obsah farmaceutické části dokumentace je vždy třeba přizpůsobit konkrétnímu typu přípravku – záleží na tom, zda se jedná o přípravek chemického, či biologického/biotechnologického původu apod. Důležitou roli hraje také fakt, zda je, či není přípravek registrován v ČR (případně jiné zemi EU). V případě akademických klinických studií se většinou jedná o studie s použitím již registrovaných léčivých přípravků, takže v takovém případě by mělo stačit pouze předložení SPC daného přípravku. Požadovaný rozsah předkládané farmaceutické části dokumentace je každopádně dobré předem konzultovat se SÚKL. Se SÚKL je také možné (a vhodné) vyjednat i výjimku z požadavků na značení studijní medikace. V tom případě je možné značit hodnocené léčivé přípravky pouze na vnějším obalu a předem schváleným minimálním způsobem (například informací „Pouze pro účely klinického hodnocení“, EudraCT Number a jménem hlavního zkoušejícího). Vzor značení štítků studijní medikace je vždy součástí dokumentace předkládané také na SÚKL.

FINANČNÍ PODMÍNKY POSOUZENÍ ŽÁDOSTI ZE STRANY SÚKL

Posouzení žádosti o povolení/ohlášení klinické studie ze strany SÚKL je zpoplatněnou služ-

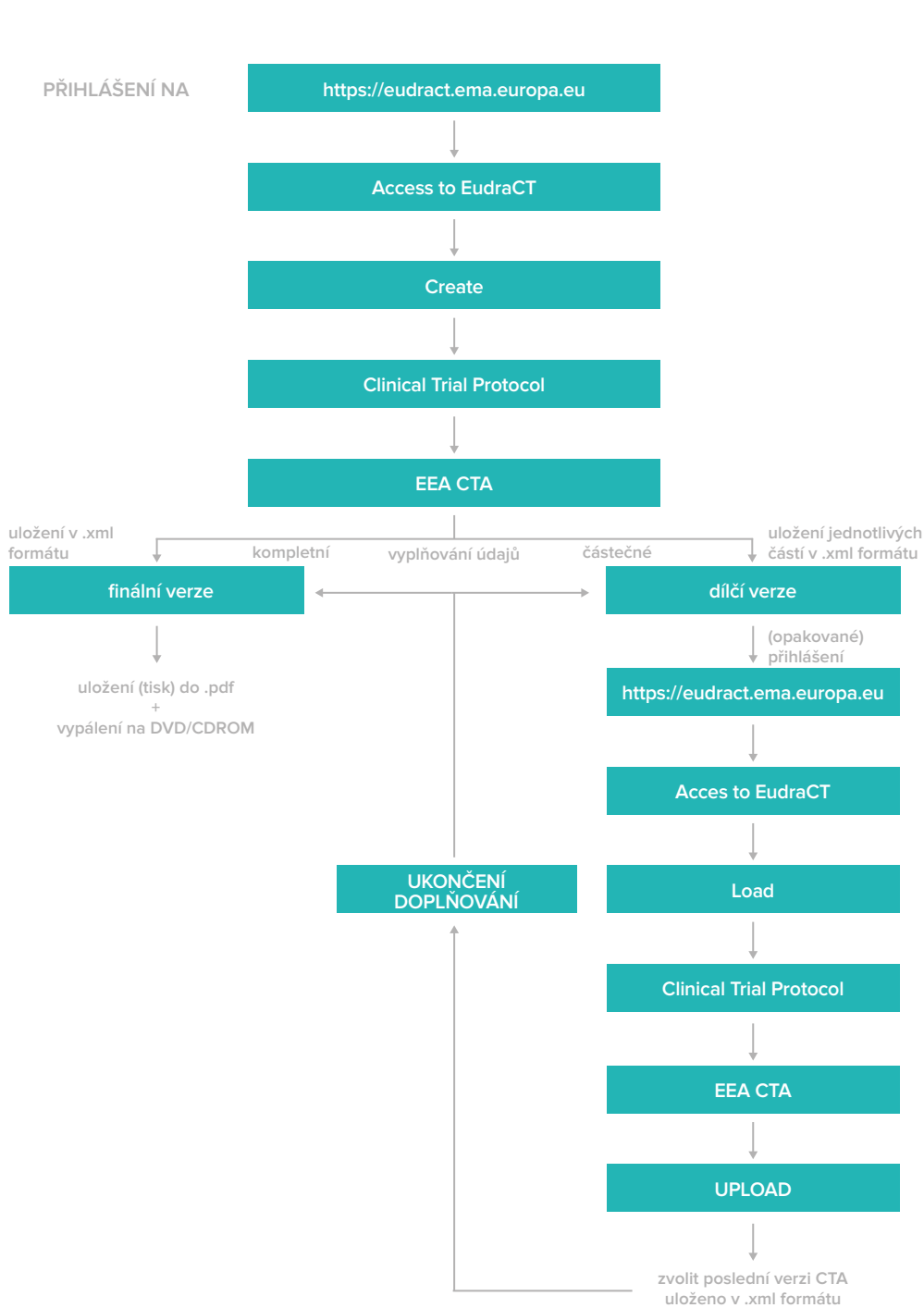


Schéma 5.4. Vyplnění Clinical Trial Application (CTA)

bou. Pro zadavatele z akademického sektoru (lékař pracující ve státním zdravotnickém zařízení, státní zdravotnické zařízení, vysoká škola, stát prostřednictvím své organizační složky, odborná lékařská společnost, Česká lékařská komora, Česká stomatologická komora nebo Česká lékárenská komora) je však možné požádat o prominutí nebo alespoň snížení tohoto poplatku. Žádost o prominutí náhrady výdajů musí být součástí předkládané dokumentace.

ALGORITMUS POSOUZENÍ ŽÁDOSTI ZE STRANY SÚKL

SÚKL předloženou žádost/ohlášení nejprve validuje a potvrdí její úplnost, případně si vyžádá doplnění. Následuje odborné posouzení žádosti a předložené dokumentace, jehož výstupem může být v ideálním případě přímo kladné stanovisko SÚKL (povolení studie, nebo informace, že SÚKL ohlašovanou studii nezamítá). V některých případech je nutné na výzvu SÚKL předkládanou dokumentaci doplnit. Součástí této výzvy k doplnění dokumentace bývá i informace o tom, kolik času na doplnění žádosti žadatel má. Na tuto dobu se řízení o povolení/ohlášení studie přerušuje a pokračuje až po doplnění vyžádaných informací žadatelem.

Žádost na SÚKL může podat i jiná osoba (fyzická, právnická), než je zadavatel studie, v tomto případě však musí být součástí žádosti i doklad o pověření (zplnomocnění) daného žadatele jednat se SÚKL jménem zadavatele.

5.2.2 » ZAJIŠTĚNÍ STANOVISKA ETICKÉ KOMISE

V případě, že se jedná o multicentrickou klinickou studii, požádá zadavatel o stanovisko

jednu z existujících multicentrických etických komisí (MEK), jejichž seznam je dostupný na stránkách SÚKL. Současně předloží žádost o stanovisko všem lokálním etickým komisím (LEK) ve všech plánovaných centrech, v nichž se bude studie realizovat. Pokud se jedná o monocentrickou klinickou studii (realizovanou pouze v jednom centru), předkládá zadavatel žádost o stanovisko pouze LEK v místě uskutečnění studie.

Osoba pověřená zadavatelem studie připraví kompletní dokumentaci potřebnou pro zajištění stanoviska etické komise a zajistí předání těchto materiálů k posouzení.

Je třeba zdůraznit, že jednotlivé etické komise mohou mít své specifické požadavky na posouzení žádosti, které se týkají zejména:

- termínů, do kterých mají být dokumenty předloženy před plánovanými zasedáními etické komise
- specifických dotazníků, které je potřeba společně s žádostí předložit

Seznam dokumentů, které se předkládají etickým komisím k posouzení, je uveden v [tab. 5.3](#). Jak je z tabulky zřejmé, existují drobné rozdíly mezi požadavky MEK a LEK například v počtu předkládaných výtisků. Etické komise se zaměřují zejména na etické aspekty prováděného výzkumu, velká pozornost je tedy věnována posuzování Informovaného souhlasu, podmínek pojištění, případně kompenzace subjektů studie za jejich účast ve studii. Ke vhodnosti účasti konkrétního centra ve studii se vyjadřuje zejména LEK a z toho důvodu je požadováno dodání i životopisů všech zkoušejících lékařů, kteří by měli na dané studii participovat. Naproti tomu MEK stačí předložit pouze životopisy hlavních zkoušejících ze všech plánovaných center.

Tab. 5.3. Seznam dokumentů a jejich pare vyžadovaných etickými komisemi k posouzení žádosti o stanovisko

název dokumentu	typ EK	
	MEK	LEK
průvodní dopis v českém jazyce	1×	1×
Evropský formulář žádosti o povolení/ohlášení klinické studie (CTA) v písemné formě	1×	1×
dotazník EK ke klinické studii	1×	1×
Protokol se všemi aktuálními dodatky	?	1×
soubor Informací pro zkoušejícího (Investigator's brochure)	?	1×
Souhrn údajů o přípravku (SPC), je-li součástí předkládané dokumentace	1×	1×
seznam kontrolních úřadů, jimž byla žádost předložena, a údaje o rozhodnutí (např. SÚJB, MZ ČR atd)	1×	—
formulář Informovaného souhlasu v českém jazyce	?	1×
Informace pro subjekty studie v českém jazyce	?	1×
souhrn Protokolu v českém jazyce	?	1×
údaje o centrech, v nichž bude klinická studie probíhat (včetně uvedení plného jména a titulu zkoušejícího, plná adresa včetně kontaktních údajů)	1×	1×
informace o kontaktní osobě podle čl. 3.4 směrnice (uvádí se v Informacích pro pacienty)	1×	1×
životopis zkoušejícího-koordinátora v zúčastněném členském státě pro multicentrické klinické studie	1×	1×
životopis zkoušejícího odpovědného za provádění klinické studie v jednotlivých centrech (hlavní zkoušející)	1×	—
životopisy všech zkoušejících provádějících klinickou studii v daném centru	—	1×
návrh smlouvy mezi zadavatelem a centrem	1×	1×
pojištění odpovědnosti uzavřené pro zkoušejícího	1×	1×
kompensace pro subjekty studie	1×	1×

LEK – lokální etická komise **MEK** – multicentrická etická komise ? – počet požadovaných výtisků upřesní konkrétní multicentrická etická komise

Na vlastním zasedání etické komise bývá standardně přítomen hlavní zkoušející (případně jiný lékař ze studijního týmu), který má za úkol představit danou klinickou studii, zdůvodnit, proč je uskutečňována a zodpovědět případné dotazy.

Podle zákona o léčivech by se etické komise měly ke klinické studii vyjádřit nejpozději do 60 dnů. V praxi ovšem bývá tento čas větší-

nou kratší a etické komise poskytují svoje stanovisko dříve.

Etické komise standardně požadují v souvislosti s posouzením žádosti úhradu poplatků s tím spojených. V případě akademických klinických studií je, obdobně jako v případě SÚKL, možné zažádat o odpuštění takového poplatku.

POUŽITÁ LITERATURA

Pokyny SÚKL:

UST-29 v platné verzi – Správní poplatky, náhrady výdajů za odborné úkony, náhrady za úkony spojené s poskytováním informací a náhrady za ostatní úkony

UST-24 v platné verzi – Promíjení a vracení náhrad výdajů za odborné úkony prováděné na žádost

KLH-20 v platné verzi – Žádost o povolení/ohlášení klinického hodnocení

KLH-11 v platné verzi – Etické komise

Zákony a vyhlášky:

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

Vyhláška 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků

Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

Directive 2005/28/EC laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products

Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use, únor 2006

5.3 » PŘÍPRAVA STUDIJNÍ MEDIKACE

CO JE POTŘEBA PŘIPRAVIT PRO SPRÁVNÉ ZACHÁZENÍ SE STUDIJNÍ MEDIKACÍ

Martin Šimíček

5.3.1 » ZACHÁZENÍ SE STUDIJNÍ MEDIKACÍ PŘI PŘÍPRAVĚ KLINICKÉ STUDIE

V této podkapitole souhrnně popisujeme, co vše je nutné provést před vlastním zahájením klinické studie s ohledem na správné zacházení se studijní medikací a jakou dokumentaci je potřeba připravit proto, aby zacházení se studijní medikací v průběhu studie splňovalo požadavky dané příslušnou legislativou, tedy především vyhláškou č. 226/2008 Sb. Termíny „klinické hodnocení“ a „hodnocený léčivý přípravek“ budeme v následujícím textu užívat pouze při citování legislativy, nebo dokumentů SÚKL, v ostatním textu používáme termíny „klinická studie“ a „studijní medikace“.

V kapitole také zmíníme jednotlivé paragrafy vyhlášky č. 226/2008 Sb. týkající se správného zacházení se studijní medikací, zejména pak pravidla pro její značení. Dále popíšeme nejdůležitější povinnosti zadavatele, zkoušejícího a dalších členů studijního týmu ve vztahu ke studijní medikaci, tedy všechny povinnosti, které je třeba si uvědomit ještě před zahájením klinické studie a které bezprostředně souvisejí s poskytováním, uchováváním, výdejem a likvidací studijní medikace v průběhu studie a dokumentací těchto postupů.

5.3.1.1 » ZÁKLADNÍ POJMY

V následujícím textu používáme termín „studijní medikace“ jako ekvivalentní termínu **investigational medicinal product** (dále pouze **IMP**). Definujeme, co je pod pojmem IMP rozuměno českou legislativou, a uvedeme, jaké druhy IMP existují (**schéma 5.5**) a jaké údaje týkající se IMP je nutné poskytnout SÚKL při podání žádosti o povolení (ohlášení) klinické studie.

HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK

Dle definice ze zákona o léčivech (378/2007 Sb) se pod pojmem IMP rozumí léková forma léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (placebo), které se testují nebo používají pro srovnání v klinické studii.

IMP tedy může být i již registrovaný léčivý přípravek (LP), pokud se v rámci klinické studie používá nebo zhotovuje (včetně změn složení lékové formy nebo obalu) způsobem, který se liší od registrované podoby LP, nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci nebo za účelem získání dalších informací o registrované variantě LP (Pokyn SÚKL LEK-12).

Za IMP je tedy v klinické studii považován jak testovaný léčivý přípravek, tak léčivý přípravek srovnávací, případně placebo (srovnávaný přípravek bez účinné látky).

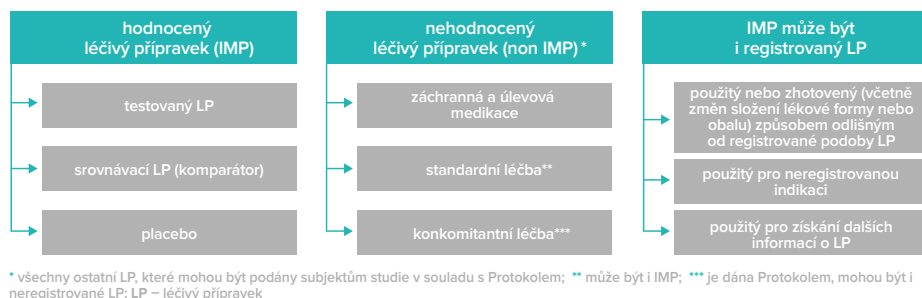


Schéma 5.5. Typy léčivých přípravků v klinických studiích

PODLE VÝZNAMU IMP VE STUDII ROZLIŠUJEME NÁSLEDUJÍCÍ TYPY LP:

Testovaný LP – jeho hodnocení je primárním cílem klinické studie – sleduje se jeho bezpečnost, účinnost a snášenlivost.

Srovnávací LP (komparátor) – slouží ke srovnávání testovaného LP – může se jednat i o standardně používanou léčbu, avšak s již prokázanou účinností.

LP bez účinné látky (placebo) – tedy i placebo je IMP.

NEHODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK

Pojem **nestudijní medikace (non-IMP)** zahrnuje všechny ostatní léčivé přípravky, které mohou být podány subjektům v rámci klinické studie a které jsou používány v souladu s plánem (Protokolem) studie, tedy:

- tzv. záchranná a úlevová medikace (rescue medication)
- standardní léčba (může být i IMP)
- souběžná (konkomitantní) léčba – je-li dána Protokolem a dodává ji zadavatel (může se jednat i o neregistrovaný LP)

5.3.1.2 » DRUHY STUDIJNÍ MEDIKACE A ZAJIŠTĚNÍ JEJICH DISTRIBUCE

Distribuce IMP v rámci studie je dána především jejím typem (tedy zda se jedná o již registrovaný nebo neregistrovaný LP, omamnou nebo psychotropní látku apod). Možnosti zajištění distribuce IMP ve studii jsou znázorněny ve [schématech 5.6 a 5.7](#).

Podmínky pro zacházení s IMP definuje **vyhláška 226/2008** a navazující **pokyny SÚKL KLH-11, KLH-16, KLH-17 a LEK-12**. V jednotlivých odstavcích vyhlášky jsou vyjmenovány podmínky, které musí zadavatel splnit, aby byla klinická studie ze strany SÚKL povolena.

5.3.1.3 » FARMACEUTICKÉ ÚDAJE V ŽÁDOSTI O POVOLENÍ/OHLÁŠENÍ KLINICKÉ STUDIE NA SÚKL

Souběžně s žádostí o povolení/ohlášení klinické studie se předkládají SÚKL i požadované farmaceutické údaje o IMP. Podrobnosti o požadovaných údajích jsou uvedeny ve vyhlášce č. 226/2008 Sb, § 13 bod h) Příloha 5 o Správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (plné znění textu vyhlášky viz [6.3.13 Přílohy](#), s. 180n)

5.3.1.4 » PRAVIDLA PRO SPRÁVNÉ ZACHÁZENÍ SE STUDIJNÍ MEDIKACÍ A JEJÍ SPRÁVNÉ OZNAČOVÁNÍ

Zadavatel je povinen zajistit správné zacházení s IMP v souladu se zněním § 19 Hodnocené léčivé přípravky a jejich označování vyhlášky 226/2008 (přesné znění textu viz [6.3.13 Přílohy](#), s. 180n)

ZNAČENÍ STUDIJNÍ MEDIKACE

Značení IMP používaných v rámci klinické studie musí být v souladu s požadavky Správné klinické praxe (GCP). Pravidla pro značení IMP podle vyhlášky 226/2008 Sb jsou následující: Označení vnějšího i vnitřního obalu IMP musí obsahovat:

- **název zadavatele** – zadavatele klinické studie, v rámci které je IMP používán
- **léková forma, cesta podání, množství dávky**, v případě otevřeného klinického hodnocení (tedy tehdy, pokud informace o tom, zda se jedná o testovaný, srovnávaný LP nebo placebo není zaslepena) i **název a síla léčivého přípravku**
- **číslo šarže** nebo kód pro identifikaci obsahu
- **referenční kód klinického hodnocení** umožňující identifikaci klinického hodnocení, místa klinického hodnocení, zkoušejícího a zadavatele (např. EudraCT Number, číslo Protokolu)

- **identifikační číslo subjektu hodnocení**, popřípadě číslo léčby a případně pořadové číslo návštěvy v rámci klinické studie, pro které je dané balení IMP určeno
- **jméno zkoušejícího, pokyny pro užívání** – je možné odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající hodnocený léčivý přípravek
- text **„Pouze pro účely klinického hodnocení“** nebo jiná obdobná formulace
- **podmínky uchovávání**
- **doba použitelnosti** ve formě spotřebujte do, datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení a to ve formátu měsíc a rok
- text **„Uchovávejte mimo dosah dětí“** s výjimkou IMP podávaných pod dohledem zkoušejícího

V odůvodněných případech se pro zajištění bezpečného užívání studijní medicíny subjektem hodnocení uvádějí **na vnitřním obalu ales-**

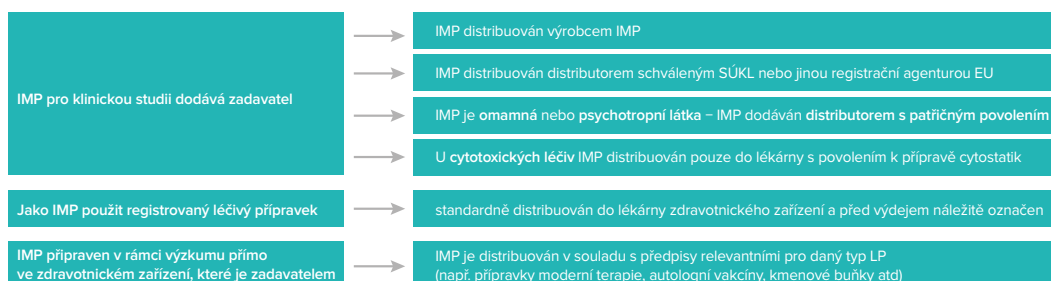


Schéma 5.6. Možnosti zajištění IMP zadavatelem

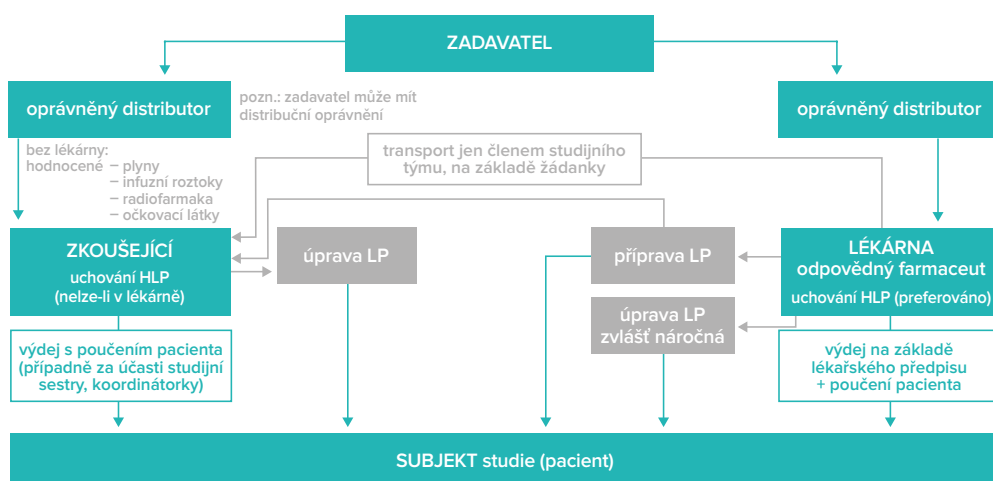


Schéma 5.7. Pohyb hodnocených LP v rámci klinické studie

poň údaje umožňující jednoznačnou identifikaci obsahu balení.

V případě **změny data určujícího dobu použitelnosti** se obal hodnocené studijní medikace označí dalším štítkem, na kterém se uvede **nové datum a zopakuje se číslo identifikující šarži**. Toto označení zajišťuje osoba určená zadavatelem v souladu se standardním pracovním postupem zadavatele.

Změnu doby použitelnosti smí provádět:

- **výrobce** studijní medikace
- **lékárna – vyškolený farmaceut**, člen studijního týmu (tedy nikoli zkoušející ani studijní sestra ani monitor)

5.3.1.5 » POVINNOSTI ZADAVATELE V SOUVISLOSTI S IMP – POKYN SÚKL KLH-16, LÉK-12

Následující přehled znázorňuje nejdůležitější povinnosti zadavatele v souvislosti se studijní medikací.

Zadavatel zajišťuje, že:

- pro IMP jsou stanoveny **vhodná doba, teplota a další podmínky uchovávání**
- v případě potřeby jsou určeny i **postupy pro přípravu nebo úpravu hodnocených léčivých přípravků** před podáním subjektům studie a pomůcky pro jejich aplikaci
- IMP jsou **stabilní po celou dobu jejich používání**
- IMP jsou **baleny, distribuovány a uchovávány v souladu se správnou distribuční praxí**
- IMP jsou **připravovány, upravovány, kontrolovány, uchovávány a vydávány v souladu se správnou lékárenskou praxí**
- IMP jsou **řádně označeny**
- v případě **zaslepené klinické studie** jsou IMP kódovány způsobem umožňujícím zaslepení a systém kódování umožňuje **rychlou identifikaci IMP** v případě, že to vyža-

duje zdravotní stav subjektu studie; každé porušení zaslepení musí být zjiitelné

VÝROBA, BALENÍ, OZNAČOVÁNÍ A KÓDOVÁNÍ STUDIJNÍ MEDIKACE

Zadavatel neposkytne zkoušejícímu nebo zdravotnickému zařízení IMP, dokud neobdržel **všechny dokumenty potřebné v daném místě pro zahájení klinické studie**, především souhlasné stanovisko etické komise a povolení SÚKL k provádění klinické studie.

Zadavatel by měl zajistit, aby studijní medikace (včetně případného srovnávacího přípravku a placebo) byla charakterizována přiměřeně ke stupni vývoje léčiva, byla vyrobena v souladu s příslušnou Správnou výrobní praxí a byla kódována a označena způsobem, který zajistí zaslepení, je-li třeba. **Označení by mělo být v souladu s příslušnými právními předpisy**. Zadavatel by měl stanovit pro studijní medikaci **vhodnou teplotu uchovávání, podmínky uchovávání (např. ochranu před světlem), dobu uchovávání, rozpouštědla a postupy pro ředění roztoků a prostředky pro podávání infuzí**, případá-li to v úvahu. Zadavatel by měl informovat všechny zúčastněné (např. monitory, zkoušející, lékárníky, skladníky) o těchto podmínkách.

Studijní medikace by měla být **balena tak, aby byla chráněna před kontaminací a znehodnocením** během dopravy a skladování.

Pokud dojde v průběhu klinického vývoje k významným změnám lékové formy IMP, měly by být před použitím nové lékové formy v klinických studiích dostupné výsledky doplňujících studií změněné lékové formy přípravku, resp. přípravků (např. stability, rozpustnosti, biologické dostupnosti), které jsou nutné k posouzení, zda tyto změny významně neovlivní farmakokinetický profil přípravku.

Zadavatel zajistí **dostatečné množství studijní medikace pro přezkoušení specifikací v případě potřeby** a uchovávání záznamů o analýzách a charakteristikách vzorků jednotlivých šarží; zadavatel zajistí uchovávání vzorků studijní medikace do vyhodnocení údajů získaných při klinické studii, pokud to umožňuje jejich stabilita.

POSKYTOVÁNÍ A ZACHÁZENÍ SE STUDIJNÍ MEDIKACÍ

Zadavatel je odpovědný za poskytování studijní medikace zkoušejícímu, resp. zdravotnickému zařízení. Zadavatel **poskytuje studijní medikaci zdarma** stejně jako případné pomůcky používané pro jejich podání. Zadavatel by měl zajistit včasné dodání studijní medikace zkoušejícímu.

Zadavatel by měl zajistit, že písemné postupy zahrnují pokyny, které by měl zkoušející dodržovat při zacházení se studijní medikací a při jejím uchovávání v průběhu studie, včetně dokumentování těchto činností. Postupy by měly řešit přiměřené a **bezpečné převzetí, zacházení, uchovávání, výdej, stahování nepoužitých léčiv od subjektů studie a vrácení nepoužitých léčiv zadavateli** (nebo jiný způsob zacházení v souladu s oprávněním zadavatele a právními předpisy).

UCHOVÁVÁNÍ

Zadavatel stanovuje podmínky uchovávání studijní medikace, u registrovaných přípravků pak vždy v souladu s údaji uvedenými v SPC. Je nutno průběžně kontrolovat dodržování stanovených podmínek (zejména dodržení předepsané teploty pro uchovávání) a vést záznamy o kontrole podmínek uchovávání.

VÝDEJ

Zadavatel předem určí:

- **způsob výdeje** – je možný buď na lékařský předpis, nebo na žádanku (tyto doklady obsahují údaje o IMP, oprávněném příjemci, identifikace klinické studie a označení „Pro účely klinického hodnocení“). V ČR se v případě výdeje na recept nevybírá regulační poplatek (platné v době vydání publikace).
- **oprávněné příjemce vydávaných IMP** – buď členové studijního týmu, nebo subjekt hodnocení
- **způsob evidence výdeje** – zahrnuje evidenci skladových zásob, příjmu a výdeje jednotlivých položek umožňujících rozlišit lékovou formu, sílu a velikost balení včetně data výdeje, čísla šarže nebo identifikačního kódu a doby použitelnosti studijní medikace.

LIKVIDACE STUDIJNÍ MEDIKACE

Nespotřebovaná studijní medikace musí být zkoušejícím nebo v lékárně uložena odděleně. Likvidaci takto shromážděných IMP zajistí zadavatel v souladu s platnými právními předpisy.

POVINNOSTI ZADAVATELE – DOKUMENTACE

Zadavatel zajišťuje

- **vedení záznamů** dokládajících přepravu, příjem, uchovávání, vrácení a likvidaci studijní medikace
- vytvoření a uplatnění systému **stahování studijní medikace** a dokumentování stahování, zejména stažení závadného IMP, vrácení studijní medikace po ukončení klinické studie a vrácení studijní medikace s ukončenou dobou použitelnosti
- vytvoření a uplatnění **systému zacházení s nepoužitými IMP**, včetně dokumentování tohoto zacházení.

5.3.1.6 » POVINNOSTI ZKOUŠEJÍCÍHO V SOUVISLOSTI S IMP – POKYN SÚKL KLH-17

Zodpovědnost za studijní medikaci v místě klinické studie má zkoušející/zdravotnické zařízení. Zkoušející by měl mít k dispozici dostatečný počet kvalifikovaných pracovníků a vhodné vybavení po předpokládanou dobu trvání studie tak, aby mohla být klinická studie vedena správně a bezpečně.

Zkoušející nebo zdravotnické zařízení nebo farmaceut, případně jiná vhodná osoba, která je určena zkoušejícím, by měl:

- vést záznamy o dodávání studijní medikace na místo provádění klinické studie
- vést záznamy o stavu zásob v místě studie, o užívání každým ze subjektů a o vrácení nevyužívaného IMP zadavateli anebo o jiném způsobu jeho likvidace

Tyto záznamy by měly obsahovat údaje, množství, šarže, dobu použitelnosti (pokud existuje) a kódová čísla přiřazená IMP a subjektům studie. Zkoušející by měl vést záznamy prokazatelně dokumentující, že subjektům byly poskytnuty dávky léčiva uvedené v Protokolu, a vykazující nakládání se všemi IMP převzatými od zadavatele.

Studijní medikace by měla být uchovávána podle upřesnění zadavatele a užívána pouze v souladu se schváleným Protokolem.

Zkoušející nebo osoba určená zkoušejícím/zdravotnickým zařízením by měl(a) vysvětlit **správný způsob používání** studijní medikace každému subjektu a v intervalech vhodných pro danou klinickou studii by měl(a) kontrolovat, zda každý subjekt postupuje správně podle pokynů.

5.3.1.7 » ODPOVĚDNOST FARMACEUTA V RÁMCI KLINICKÉ STUDIE

Vyhláška 226/2008 Sb, §19

Studijní medikace je balena, distribuována a uchovávána v souladu se správnou distribuční praxí tak, aby byla prokazatelně chráněna před kontaminací a znehodnocením během dopravy a uchovávání.

IMP jsou připravovány, upravovány, kontrolovány a vydávány v souladu se správnou lékárenskou praxí. Osoby, které zajišťují uvedené činnosti, musí splňovat odborné předpoklady. Z pohledu farmaceuta přináší novela vyhlášky č. 226/2008 Sb o Správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků zásadní změnu – v souladu se správnou lékárenskou praxí se farmaceut stává členem multidisciplinárního zdravotnického týmu účastnícího se klinické studie.

Pokyn SÚKL KLH-11 uvádí: Pokud je povoleno/vyžadováno, zkoušející, resp. zdravotnické zařízení může, případně by měl(o) některé nebo všechny své povinnosti týkající se odpovědnosti za hodnocené léčivo (léčiva) v místě provádění klinického hodnocení převést na vhodného farmaceuta nebo jinou vhodnou osobu, která je pod dohledem zkoušejícího, resp. zdravotnického zařízení. Měly by být zavedeny postupy jištění jakosti ve vztahu ke všem aspektům klinického hodnocení. Zkoušející by měl vést seznam vhodně kvalifikovaných osob, které pověřil prováděním významných úkolů souvisejících s klinickým hodnocením.

5.4 » FARMAKOVIGILANCE

CO JE POTŘEBA NASTAVIT PRO DODRŽENÍ PRAVIDEL HLÁŠENÍ (S)AE?

Regina Demlová, Irena Součková, Adam Svobodník

5.4.1 » ZÁKLADNÍ POJMY

Farmakovigilance je proces, který zahrnuje:

- Sledování užívání léčivých přípravků v průběhu klinických studií nebo v každodenní klinické praxi tak, aby bylo možné rozpoznat dříve nerozpoznané nežádoucí účinky nebo změnu charakteru již dříve zjištěných nežádoucích účinků.
- Zhodnocení poměru rizik a přínosů léčivých přípravků, které slouží pro rozhodnutí, jaká akce, pokud je nutná, je nezbytná k bezpečnějšímu používání léčivých přípravků.
- Poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům pro zlepšení bezpečného a efektivního používání léčivých přípravků.

JAK JSOU DEFINOVÁNY ZÁKLADNÍ POJMY, KTERÉ SE VZTAHUJÍ K SYSTÉMU FARMAKOVIGILANCE V KLINICKÉ STUDII?

V principu rozlišujeme nežádoucí příhody a nežádoucí účinky léčivých přípravků, které pak dále dělíme z hlediska jejich závažnosti a očekávanosti.

NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODA

Nežádoucí příhodou (Adverse Event – AE) se rozumí nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt studie, který je příjemcem léčivého přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem.

Nežádoucí příhoda tedy může být jakýkoli nepříznivý a nechtěný projev (včetně například odchylky laboratorních výsledků), příznak nebo onemocnění probíhající současně s užíváním léčivého přípravku, ať už se má za to, že souvisí s léčivým přípravkem či nikoli.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK

Nežádoucím účinkem léčivého přípravku (Adverse Drug Reaction – ADR) se rozumí odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená. Z definice vyplývá přiměřená pravděpodobnost, že mezi příhodou a hodnoceným léčivým přípravkem existuje příčinná souvislost. To znamená, že existují fakta (důkazy) či argumenty, které svědčí o příčinném vztahu.

ZÁVAŽNÁ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODA/ZÁVAŽNÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK

Závažnou nežádoucí příhodou (Serious Adverse Event – SAE) nebo závažným nežádoucím účinkem (Serious Adverse Drug Reaction – SADR) se pak rozumí taková nežádoucí příhoda nebo nežádoucí účinek, která má za následek smrt, ohrozí život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé nebo významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie nebo vrozená vada u potomků.

NEOČEKÁVANÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK

Neočekávaným nežádoucím účinkem léčivého přípravku (Unexpected Adverse Drug Reaction – UADR) se rozumí takový nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek je v rozporu s dostupnými informacemi, například se **Souborem informací pro zkoušejícího** u hodnoceného přípravku, který není registrován, nebo u registrovaného přípravku se **Souhrnem údajů o přípravku**.

ZÁVAŽNÝ NEOČEKÁVANÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK

Závažným neočekávaným nežádoucím účinkem (Unexpected Serious Adverse Reaction – USADR) se rozumí takový nežádoucí úči-

nek, který splňuje definici závažného a současně neočekávaného nežádoucího účinku.

5.4.2 » BEZPEČNOST LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ Z HISTORICKÉHO I SOUČASNÉHO POHLEDU

Sledování a vyhodnocování bezpečnosti hodnoceného léčiva je stejně důležitým parametrem jako hodnocení jeho účinnosti. Probíhá napříč všemi fázemi klinických studií I–III, případně IV, stejně tak i v rámci neinterventních poregistračních studií bezpečnosti.

Pro správné zabezpečení systému zaznamenávání, hlášení i vyhodnocování nežádoucích účinků hodnocených léčivých přípravků jsou povinnosti určeny jak zadavatelům, tak i zkoušejícím lékařům.

Již antičtí lékaři razili zásadu – *primum non nocere* – tedy především nepoškodit.

Jeden z prvních zásadních negativních bezpečnostních případů se datuje do roku 1937, v němž podání roztoku sulfanilamidu v dietylglykolu způsobilo fatální hepatopatie, jež zapříčinily zhruba 100 zaznamenaných úmrtí. První učebnice o nežádoucích účincích pak byla vydána v roce 1952.

Na přelomu 50. a 60. let pak propukl velmi známý případ tzv. talidomidové tragédie. Talidomid byl používán od roku 1956 jako lék k potlačení ranního zvracení u těhotných žen. Teprve v roce 1961 se objevily první zprávy o výskytu těžkých malformací (chybění celých končetin nebo jejich částí, malformace ucha a vnitřností) u mnohých novorozenců, jejichž matky užívaly talidomid během těhotenství.

Odhaduje se, že v období 1956–1961 bylo takto postiženo v různých zemích asi 10 000 dětí. USA zůstaly této tragédie ušetřeny, protože Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA, regulační orgán pro kontrolu léčiv a potravin v USA) používání talidomidu v této indikaci nepovolil. Na základě „talidomidové tragédie“ vydal kongres Spojených států nařízení vztahující se k testování léčivých přípravků v průběhu těhotenství. FDA zareagoval v roce 1962 přijetím **Kefauverova-Harrisova dodatku** (Kefauver-Harris Amendment) k Zákonu o potravinách, léčivech a kosmetice (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) přijatému kongresem roku 1938. V tomto dodatku poprvé nacházíme legislativní požadavek na použití **Informovaného souhlasu, hlášení nežádoucích účinků a prokazování účinnosti přípravku**. V roce 1968 byl pak publikován globální program WHO, vztahující se k monitorování nežádoucích účinků (NÚ).

Pokud bylo koncem 20. století sledování bezpečnosti jednou z mnoha oblastí, jimž se věnovala pozornost, v dnešní době v 21. století je klíčovou a velmi náročnou disciplínou s jasně popsanými principy a definicemi a dopady na existenční cyklus přípravků. To znamená samozřejmě čím dál tím větší nároky a náklady na tyto procesy.

Přestože se tato kapitola vztahuje k hodnocení bezpečnosti v rámci klinických studií, je potřeba zdůraznit, že bezpečnost léčivých přípravků je hodnocena v rámci celého existenčního cyklu léčiva, a to:

Před registrací léku

- v rámci preklinických studií
 - limitovaná vypovídací hodnota extrapolace výsledků experimentů na člověka

- v rámci klinických studií, ve všech fázích I–III
 - relativně malý počet pacientů
 - specifická populace
 - specifické podmínky
 - limitovaná výpovědní hodnota pro široké použití v reálné klinické praxi

Při registraci léku

- hodnocení poměru přínosu a rizika léčby

Po uvedení léku do praxe

- dohled nad léčivými přípravky po jejich registraci k zajištění maximální bezpečnosti (farmakovigilance v užším slova smyslu)

5.4.3 » NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV – SLEDOVÁNÍ V KLINICKÉ STUDII

Během klinické studie je třeba bezpečnost přípravku velmi pečlivě sledovat a všechny důležité informace zaznamenávat a předávat správným směrem – hlásit, vyhodnocovat a vyvozovat z nich závěry. Proč je to zásadně důležité? Zejména proto, aby byla zachována nejen bezpečnost subjektů zařazených do studie při vývoji léčivého přípravku, ale potažmo také pacientů, kteří, pokud bude klinická studie úspěšná, budou v budoucnu léčivý přípravek užívat v rámci reálné klinické praxe.

Smyslem neodkladných hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky v klinických studiích je poskytovat nové a závažné informace do **farmakovigilančního systému klinických studií**, zajišťujícího včasnou identifikaci signálů, které mohou představovat zdravotní riziko pro zařazené subjekty, případně mohou znamenat změnu bezpečnostního profilu klinicky hodnoceného přípravku (riziko převáží možný prospěch).

DOKUMENTY REGULUJÍCÍ FARMAKOVIGILANCI

Základní požadavky na zabezpečení farmakovigilance v klinických studiích jsou právně ukotveny zejména v **Zákonu o léčivech č. 378/2007 Sb.** ve znění pozdějších předpisů a **Vyhlášce o Správné klinické praxi č. 226/2008 Sb.** Dalšími důležitými dokumenty jsou pokyny Mezinárodní konference pro harmonizaci E6 o Správné klinické praxi, vydaného Evropskou lékovou agenturou (EMA) jako pokyn CPMP/ICH/135/95 (International Conference on Harmonisation – E 6 – Good Clinical Practice: Consolidated Guideline) a pokyny Evropské lékové agentury (EMA) a Evropské komise, vydaných podle směrnice 2001/20/ES.

5.4.4 » POVINNOSTI ZADAVATELE

Zadavatel klinické studie má dle legislativy plnou odpovědnost za provedení klinické studie a za bezpečnost všech zařazených subjektů. Je povinen vyhodnocovat záznamy o všech **nežádoucích příhodách** z pohledu závažnosti a kauzality (dle výše uvedených definic).

Všechny **nežádoucí příhody** posouzené zkoušejícím nebo zadavatelem jako podezřelé z kauzality k hodnocenému LP jsou vyhodnocovány jako **nežádoucí účinky**. **Očekávanost** nežádoucích účinků musí být vymezena zadavatelem s ohledem na dostupné informace o přípravku.

Zadavatel je povinen informovat zkoušející o všech jemu oznámených podezřeních na neočekávané závažné nežádoucí účinky hodnoceného LP. Ročně předkládá SÚKL a etické komisi **vývojovou zprávu o bezpečnosti (DSUR,**

Development Safety Update Report), která zohledňuje všechny nové dostupné informace získané v průběhu období, pro které je zpráva vypracována.

5.4.5 » POVINNOSTI ZKOUŠEJÍCÍHO

Zkoušející lékař je povinen hlásit neprodleně všechny závažné nežádoucí příhody (SAE) zadavateli, s výjimkou těch, které Protokol či soubor informací pro zkoušejícího určují jako příhody nevyžadující neprodlené hlášení. Po neprodleném hlášení následují podrobné písemné zprávy. Neprodleně se rozumí nejpozději do 24 hodin od okamžiku, kdy se zkoušející o skutečnosti dozvěděl.

5.4.6 » SYSTÉM HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH PŘÍHOD A NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ HODNOCENÝCH LÉČIV

Zkoušející má povinnost zaznamenávat všechny nežádoucí příhody a nežádoucí účinky hodnocených léčiv dle Protokolu klinické studie.

Nežádoucí účinky nebo příhody jsou zaznamenány do tzv. **Case Report Form (CRF) – Záznamových listů pacienta**. Tyto jsou vedeny v papírové, nebo dnes již nejčastěji

v elektronické formě. Za jejich vytvoření je odpovědný zadavatel, který také musí při zahájení klinické studie proškolit zkoušejícího, případně další členy studijního týmu, kteří mají delegovánu možnost provádět záznamy v CRF. Při zaznamenání nežádoucí příhody nebo nežádoucího účinku zkoušející zaznamená:

- typ nežádoucího účinku
- stupeň intenzity
- vztah k hodnocenému léčivu
- stupeň závažnosti
- datum vzniku a ukončení
- případné následky a jejich další sledování

V případě, že se jedná o závažnou nežádoucí příhodu, je zkoušející povinen nahlásit její vznik neprodleně zadavateli. Rozsah hlášení je dán Protokolem. V Protokolu jsou zároveň uvedeny i výjimky z hlášení, které nevyžadují neprodlené hlášení.

Zkoušející má povinnost závažné nežádoucí příhody hlásit neprodleně, tj. do 24 hodin od okamžiku, kdy se o této skutečnosti dozvěděl. Následně zadavateli poskytne podrobné písemné hlášení, opět formou formulářů, které připraví zadavatel před zahájením klinické studie. Zadavatel posoudí a vyhodnotí hlášení z pohledu závažnosti a kauzality. Příhody posouzené jako podezřelé z kauzality k hodnocenému léčivému přípravku jsou vedeny jako nežádoucí účinky. Další podrobnosti k hlášení závažných nežádoucích účinků jsou popsány v [podkap. 5.4](#), s. 137n a [podkap. 6.5.1](#), s. 199.

5.5 » DATA MANAGEMENT

CO POTŘEBUJI PŘIPRAVIT, NEŽ ZADÁM PRVNÍ DATA?

Tomáš Machulka, Jaroslav Koča, Adam Svobodník

Každá klinická studie generuje ve svém průběhu velké množství nejrůznějších typů dat, která je třeba řádně zaznamenávat, bezpečně uchovávat, validovat, připravit ke statistickému vyhodnocení ve vhodném formátu a nakonec archivovat. Spolu s vlastními studijními daty a informacemi o samotných účastnících studie (subjektech hodnocení) je třeba evidovat i řadu ostatních údajů včetně tzv. metadat (zjednodušeně řečeno „dat o datech“) spojených s jejich administrací (např. informace o tom, **jak** byla data pořízena a k čemu budou ve studii použita, **kdo**, **kde** a **v jaký okamžik** data zaznamenal apod). V současnosti se žádná klinická studie neobejde bez specializovaného softwarového vybavení určeného právě ke správě a zpracování dat. Systémů pro správu dat generovaných v klinických studiích existuje celá řada, a to od volně šiřitelných, tzv. Open Source nebo Freeware řešení poskytovaných zdarma, až po sofistikované a komplexní komerční systémy. Tato kapitola je věnována především základním informacím o těchto systémech pro správu dat ve studiích, o jejich funkcích a požadavcích, které musejí splňovat, aby bylo možno naplnit vlastní cíle studie a nebyla narušena požadovaná integrita shromažďovaných dat. Dále jsou v této kapitole popsány principy a jednotlivé kroky přípravy studijní databáze, které musí být provedeny před zahájením studie a sběru dat.

5.5.1 » ZÁKLADNÍ TERMINOLOGIE

Termín **Data Management System/Software (DMS)** nebo také **Clinical Data Management System (CDMS)** můžeme obecně chápat jako označení pro komplexní softwarový nástroj umožňující pokrytí všech nároků na funkcionality a management spojený se správou dat v klinické

studii. DMS umožňuje vytvoření studijní databáze a elektronické verze CRF (eCRF), zadávání a monitorování dat pomocí validačních nástrojů. Dále obsahuje modul pro management queries a možnost řízeného exportu dat k jejich dalšímu, především statistickému zpracování.

Termínem **Electronic Data Capture (EDC)** označujeme určitou podmnožinu systémů DMS/CDMS, sloužících z pohledu uživatele pouze pro zadávání dat v on-line nebo off-line režimu v elektronické podobě prostřednictvím počítače, tabletu nebo mobilního zařízení. Někdy se můžeme setkat i s termíny **Remote Data Entry (RDE)**, respektive **Remote Data Capture (RDC)**, které označují technologie vzdáleného zadávání dat do databáze, zpravidla prostřednictvím webového prohlížeče (např. zkoušejícím lékařem v místě provádění studie, které je odlišné od místa uložení studijní databáze). Termíny EDC a RDE/RDC jsou často považovány za ekvivalentní.

Dalším často používaným termínem z oblasti zpracování dat je **Electronic Diary (ED)**. Tento termín je používán pro technologii sloužící k subjektivnímu monitorování zdravotního stavu účastníka studie nebo k zadávání dat bez nutnosti fyzické přítomnosti pacienta v místě provádění klinické studie pomocí elektronického zařízení, kterým je pacient vybaven. Tato technologie je často využívána např. pro nejrůznější patientské dotazníky, dotazníky kvality života apod, u kterých je požadováno jejich průběžné a časté vyplňování (např. v týdenních, nebo dokonce denních intervalech).

5.5.2 » VÝBĚR VHDNÉHO DATABÁZOVÉHO SYSTÉMU PRO STUDII

Rozhodnutí o volbě nejvhodnějšího DMS pro konkrétní studii musí být učiněno po zvážení

všech aspektů studie, především pak na základě prvního návrhu CRF a v okamžiku, v němž definitivně známe cíle a uspořádání studie (počet center, délku trvání, typ, složitost a rozsah pořizovaných dat). Pečlivý a uvážený výběr vhodného DMS napomáhá zvyšovat kvalitu studijních dat při akceptovatelné časové a finanční náročnosti zvoleného systému. V případě akademických klinických studií (IIT) je ovšem právě pořizovací a provozní cena databázového systému významným a někdy i rozhodujícím faktorem, což může uskutečnění studie komplikovat. Při výběru vhodného DMS je také nutné nepodcenit požadavky jednotlivých systémů na technické vybavení, zahrnující architekturu počítačových systémů, konfiguraci sítě, systém zálohování dat a jejich archivace a vyžadované hardwarové vybavení, a to i v místech uskutečňování studie, v nichž se pořizuje většina studijních dat.

Při volbě vhodného systému bychom měli zvážit především následující skutečnosti:

- rozsah a složitost studie a CRF
- počet center zapojených do studie
- velikost datového úložiště
- splnění všech regulačních a legislativních požadavků a zabezpečení (21 CFR Compliance, GCP, FDA a další)
- nároky na zpracování externích dat

Nejdůležitější technické požadavky na vhodný DMS podle Rondela (Rondel, Clinical Data Management [1]) jsou především tyto:

- uživatelsky jednoduchý systém (User-friendly)
- přehledné uživatelské rozhraní
- plánování, vývoj a validace systému v souladu s aplikovatelnými standardy Správné klinické praxe (GCP)
- vyhovující jazykové možnosti (např. možnost užití diakritiky)

- podpora slovníků pro kódování dat
- možnost importu a zpracování laboratorních nebo jiných externích dat, transformace jednotlivých notek
- zabezpečení a nastavení uživatelských oprávnění
- randomizační modul
- možnost uzamčení databáze na několika úrovních (např. úroveň studie, subjektu, návštěvy, pole apod)
- možnost automatického generování databázové struktury a zadávacích obrazovek pro CRF/eCRF
- možnost jednoduchého (single data entry), i dvojitého (double data entry) zadávání dat
- snadný způsob korekce dat, audit trails
- možnost úpravy databáze i po spuštění studie v případě změny Protokolu
- systém pro reporting a export dat ve formátu SAS (Statistical Analysis System), případně jiném formátu vyhovujícím statistickému zpracování, jako CSV, XLS, R a jiné

Výše uvedený seznam zahrnuje základní požadavky na databázový systém vhodný pro využití v klinických studiích. K těm nejdůležitějším patří zejména podpora tzv. Audit trails. **Audit trails** je označení pro funkci (systém) zaznamenávání všech změn provedených v databázi v průběhu studie doplněných o tzv. „časové razítko“ (timestamp) určující datum a čas, kdy byla daná změna v databázi provedena. Jednou z hlavních zásad správy dat v klinických studiích je: „Co nebylo zdokumentováno, to se nestalo“. Systém Audit trails eviduje u každého údaje (hodnoty) v databázi informaci o tom **kdo**, **co**, **kdy** a z jakého důvodu v datech změnil. V každém okamžiku je tedy možné dohledat jakoukoliv změnu provedenou v databázi společně s časovým úda-

jem o tom, kdy byla tato změna provedena. Systém Audit trails je tak zásadní pro možnost případné zpětné rekonstrukce celé studie, což je jedním ze základních požadavků na transparentnost prováděných studií.

Další důležitou a nezbytnou vlastností každého DMS by měla být možnost jednoznačné restrikce přístupových práv a definování uživatelských rolí (tedy oprávnění pro čtení, zápis, změnu a uzamykání dat) pro zadávajícího (např. zkoušející lékař, studijní sestra, datový operátor apod), monitora, manažera dat a další osoby zapojené do studie.

V případě multicentrických studií je samozřejmostí, že mají osoby v rámci jednoho centra omezený přístup pouze k datům svého centra, a nikoliv k datům z celé studie, a tedy center ostatních. Vhodný systém by měl také podporovat export dat přímo do formátu určeného pro standardně používané statistické programy jako je SAS, IBM SPSS nebo R. Základním požadavkem je možnost exportu dat do textového formátu (tzv. formát CSV), ve kterém jsou jednotlivá data oddělena specifickým separátorem (např. středník, čárka apod). Tento formát je zpracovatelný základním tabulkovým procesorem MS Excel nebo pomocí OpenOffice Calc a lze jej dále importovat do pokročilejších statistických programů. Za každým databázovým systémem zpravidla stojí relační databáze, tedy soubor tabulek s příslušnými atributy a záznamy. Tabulky jsou vzájemně propojeny pomocí hodnot tzv. kandidátních, primárních a cizích klíčů, jsou konzistentní vůči definovaným pravidlům a dodržují integritní omezení.

5.5.3 » TVORBA DATABÁZE – DATA DICTIONARY

Bez ohledu na to, zda při klinické studii budeme využívat pouze tištěných nebo elektronických formulářů v systému zadávacích obrazovek EDC, princip tvorby databáze je totožný. Zjednodušeně můžeme říci, že příprava databáze v systému DMS znamená převod kompletního návrhu CRF a jeho objektů do elektronické podoby umožňující zadávání dat, a to v co možná nejvíce identické podobě. Každý databázový systém má však svá technická omezení a přesný vizuální obraz CRF nelze vždy podle navržené verze zcela identicky reprodukovat. Práce na převodu formulářů do elektronické podoby začíná po schválení finální verze CRF. Vstupním dokumentem pro přípravu databáze je tzv. **anotovaný CRF** (annotated CRF), což je okomentovaná prázdná (ve smyslu nevyplněná) podoba finální verze formuláře CRF, v níž jsou jasně definovány názvy jednotlivých proměnných (otázek), s nimi asociované kódování odpovědí a názvy událostí nebo návštěv.

Základem tvorby databáze, za kterou zodpovídá manažer dat, je tzv. Data Dictionary. Jedná se o určitou tabulku, datový slovník, který jednoznačně definuje všechny proměnné, objekty a jejich parametry/atributy. Používané principy, podoba a nástroje pro vytváření Data Dictionary se liší u jednotlivých systémů DMS. V moderních DMS lze vytvářet Data Dictionary přímo pomocí uživatelského rozhraní. Standardně je k dispozici také možnost definovat všechny objekty v tabulkovém procesoru (MS Excel, OpenOffice Calc) a do DMS tyto údaje importovat. Metody návrhu pomocí uživatelského rozhraní

nebo pomocí tabulkového procesoru lze libovolně kombinovat.

Praktický příklad ukázky části Data dictionary je uveden v následujícím formuláři (tab. 5.4)

Formulář (tab. 5.4) představuje názornou ukázkou možné podoby Data Dictionary pro několik vybraných proměnných. Význam jednotlivých sloupců je následující:

- **OID** – Object ID, jednoznačný identifikátor objektu v rámci celého CRF a celé databáze. Žádné dva objekty nemají stejné označení OID. Řetězec pro OID se běžně řídí zavedenými konvencemi pojmenování (tzv. naming conventions). Identifikátor je tvořen řetězcem s omezeným počtem alfa-numerických znaků spolu s vybranými spe-

Tab. 5.4. Ukázka části Data dictionary

OID	FORM_ID	FORM_NAME	TYPE	FORMAT	LABEL	NOTE	CODELIST	DERIVATION	REQUIRED_FIELD
sub_id					Subject ID			getSubId()	Y
dm_sex	demographic	Demografické údaje	radio		Pohlaví		1, Muž12, Žena		Y
dm_dob	demographic	Demografické údaje	text	date_dmy	Datum narození				Y
dm_vd	demographic	Demografické údaje	text	date_dmy	Datum návštěvy				Y
dm_age	demographic	Demografické údaje	derived		Věk			diff([dm_dob],[dm_vd],y)	
mh_weight	medical_history	Demografické údaje	text	integer	Váha	kg			Y
mh_height	medical_history	Osobní anamnéza	text	integer	Výška	cm			Y
mh_bmi	medical_history	Osobní anamnéza	derived		BMI			[mh_weight]/(sqrt([hm_height/100]))	
mh_riskfact	medical_history	Osobní anamnéza	checkbox		Rizikové faktory		1, Hypertenze2, Diabetes Mellitus3, Kouření4, Fibrilace síní5, Jiné		
mh_riskfact_other	medical_history	Osobní anamnéza	note		Specifikujte rizikové faktory				
mh_riskfact_other	medical_history	Osobní anamnéza	note		Specifikujte rizikové faktory				

ciálními znaky, jako je pomlčka nebo podtržítka. OID většinou nesmí začínat číslem a má omezenou délku počtu povolených znaků z důvodu možnosti použití ve statistických programech. Z řetězce OID by mělo být patrné, jaký objekt reprezentuje. Jak správně identifikátor pojmenovat a jakou konvencí se řídit, může být definováno v příslušném SOP pro data management.

- **FORM_ID** – Identifikátor formuláře, ve kterém jsou zařazeny objekty. Oproti OID se může FORM_ID v Data Dictionary vyskytovat opakovaně. Formuláře rozdělují CRF na logické celky jako například Demografické údaje, Osobní anamnéza, Souběžná medicína, Laboratorní vyšetření, EKG a další.
- **FORM_NAME** – Pojmenování daného formuláře, které se pojí s FORM_ID. Text v části FORM_NAME se zobrazuje v eCRF.
- **TYPE** – Typ objektu/pole představující specifický formát, v jakém je očekávána odpověď na otázku. Jaké existují typy těchto formátů a jaké jsou mezi nimi rozdíly, je podrobněji popsáno v [podkap. 5.1](#), s. 107
- **FORMAT** – Validace textového pole podle očekávaného formátu. DMS disponuje řadou předdefinovaných formátů implementovaných většinou pomocí regulárních výrazů. Typicky jsou naprogramovány kontroly pro datum, čas, celá nebo desetinná čísla.
- **LABEL** (nebo také **FIELD_LABEL**) – je stejně jako v případě FORM_NAME pole určené k zadání textového řetězce. Jedná se o samotnou otázku v CRF.
- **NOTE** – Libovolná poznámka uvedená u pole. Může se použít například pro specifikaci formátu odpovědi nebo použitých jednotek, jak je to uvedeno v našem příkladu ([tab. 5.4](#)).
- **CODELIST** – V tomto sloupci Data Dictionary jsou reprezentovány zakódované uzavřené odpovědi. Codelist je velmi důležitou částí databáze, která se pojí s dalšími nástroji a funkcionalitou databáze, jako je odvození hodnot, programování kontrol nebo queries. Princip kódování odpovědí se opět řídí příslušnou konvencí, kterou je potřeba striktně dodržovat. Jednotlivé odpovědi se zpravidla kódují pomocí čísla nebo několika znaků v závislosti na použitém systému a stanovených pravidlech. Při kódování dodržujeme hlavně jednotnost zavedené konvence. Vyskytuje-li se v Data Dictionary například několik otázek s odpovědí ANO/NE, vždy dodržujeme stejné označení/kódování odpovědí pro všechny tyto otázky, například číslo 1 pro ANO, číslo 2 pro NE. Nedodržení jednotného kódování může vést k častým chybám při další práci s databází, ale také při statistickém vyhodnocování dat. Dalším doporučením při vytváření Codelistu je speciální označení odpovědí pro chybějící hodnoty (NA – Not Applicable, ND – Not Done, UNK – Unknown). Tyto možnosti vždy řadíme na konec listu a označujeme na první pohled patrným, od zbytku listu rozdílným, zakódováním. Například pro možnost NA, zvolíme kód 99 apod. Neméně důležitou roli hraje kódování také při jazykových mutacích CRF. S ohledem na multicentrické a mezinárodní studie může existovat požadavek na několik jazykových variant CRF. Jednotné kódování odpovědí a pořadí otázek je proto nezbytné k bezproblémovému použití vícejazyčných verzí.
- **DERIVATION** – Definice odvozených hodnot a ostatních výpočtů. Použité konstrukce výpočetních formulí jsou závislé na použi-

tém DMS. Výpočty a odvozování hodnot se zpravidla vytváří za použití programovacího pseudojazyka a funkcí daného DMS nebo za použití některého známého programovacího jazyka, jako je např. C#, JavaScript apod. Funkcím se předávají objekty jako parametr v podobě OID.

- **REQUIRED_FIELD** – Otázky označené jako required budou při zadávání dat vždy vyžadovat odpověď. Jedná se o označení povinných údajů. Někdy se setkáváme také s variantou NULL namísto REQUIRED_FIELD. Označení povinné odpovědi se opět liší podle použitého systému. V našem případě je u vyžadovaných hodnot příznak Y (YES). Nepovinné položky jsou v Data Dictionary ponechány bez příznaku.

5.5.4 » IDENTIFIKACE SUBJEKTU STUDIE

Základní objekt, bez kterého se databáze neobejde, je unikátní identifikátor subjektu studie. Často bývá uveden na prvním místě v Data Dictionary. V našem případě se jedná o sub_id. Formát identifikátoru není pevně stanoven a vychází z požadavků konkrétní studie. Standardně se používá číselná kombinace kódu nebo označení centra a čísla subjektu, případně jej doplňujeme i o identifikační číslo studie. Číslování subjektu provádí systém automaticky při založení subjektu v databázi. Identifikátor je vždy unikátní a v dané studii a databázi neexistují dva subjekty se stejným označením. Při tvorbě identifikátoru dbáme na dodržení anonymity a ochrany osobních údajů subjektů zařazených do studie. V databázi nelze evidovat žádné z údajů vedoucích k jednoznačné identifikaci účastníka

studie (např. rodné číslo, jméno apod). Seznam těchto údajů se spravuje externě mimo databázi pomocí **identifikačního listu subjektů (Subject Identification List)**, do kterého zaznamenáváme identifikátor přiřazený systémem.

5.5.5 » DEFINICE UDÁLOSTÍ A RAMEN STUDIE

Studijní data mohou být v průběhu (dlouhodobé) studie spojená s určitou konkrétní návštěvou, případně událostí (např. Vstupní vyšetření, Randomizační návštěva, Follow-up, Předčasné ukončení studie apod). Některé z těchto událostí se v čase periodicky opakují a vytvářejí hierarchii formulářů. V systému je proto nutné správně implementovat logickou návaznost a principy přiřazení správných formulářů k těmto událostem. V určitém typu studií vytváříme i tzv. ramena studie (např. rameno s hodnoceným léčivým přípravkem a rameno s placebem), do kterých je subjekt zařazován, zpravidla náhodně na základě randomizace. Každé rameno pak může obsahovat jinou množinu a hierarchii událostí a formulářů.

Ve formuláři (tab. 5.5.) je prezentována možná podoba a definice jednotlivých událostí. První sloupec tabulky, stejně jako v případě Data Dictionary a OID, patří unikátnímu identifikátoru, který může být v celé tabulce použit pouze jednou. Označení identifikátoru se opět řídí konvencemi dané instituce. V dalším sloupci přiřazujeme událost do konkrétního ramene. Poslední tři údaje souvisejí s časovým rozmezím, ve kterém je očekáváno zadání dat do jednotlivých formulářů. Nulový čas, od kterého běží pomyslný čítač, je větší-

Tab. 5.5. Podoba a definice jednotlivých událostí

EVENT_ID	ARM	EVENT_NAME	DAYS_OFFSET	OFF_RANGE_MIN	OFF_RANGE_MAX
bsln		Baseline	0	0	0
rand		Randomizační návštěva	0	0	0
ae		Adverse Event	0	0	0
spec_collection		Sběr vzorků	7	0	1
drop_out		Ukončení studie	0	0	0
visit_1	arm_1	1. Vyšetření	90	-3	7
visit_2	arm_1	2. Vyšetření	120	-3	7
visit_3	arm_1	3. Vyšetření	150	-3	7

nou inicializován při založení subjektu nebo je nastaven libovolně podle zvolené události (od data randomizace, data vstupního vyšetření apod). Hodnoty ve sloupci DAYS_OFFSET jsou důležité pro dodržení pořadí jednotlivých událostí.

U některého typu událostí/formulářů je také podle požadavků konkrétní studie možné definovat minimální a maximální povolenou hodnotu, kterou lze do formulářů zadat. V závislosti na DMS lze například nastavit zpřístupnění formulářů pouze v určitém časovém úseku. K tomuto slouží konstanty ve sloupcích OFF_RANGE_MIN a OFF_RANGE_MAX. Princip si vysvětlíme na konkrétním příkladu události Sběr vzorků (spec_collection). Ten je podle tabulky naplánován od 7. dne po vstupním vyšetření a data týkající se sběru vzorků lze za-

dat do 1. dne (OFF_RANGE_MAX). Pravidla lze podrobněji nastavit tak, aby všechny formuláře zařazené do události Sběr vzorků nebyly přístupny až do uplynutí 7 dní od vstupního vyšetření, a naopak aby byly zpřístupněny pro zadávání od 7. dne + 1. Restrikce přístupu je však pouze jedna z možných variant. Události lze zpřístupnit neomezeně a podle zadaných rozsahů kontrolovat splnění podmínky například až při validaci. Bude-li hodnota vyplněna mimo povolený časový úsek, vygenerujeme příslušné query s požadavkem na vysvětlení zpoždění pořízení dat.

Posledním úkolem je propojení a přiřazení formulářů k příslušným událostem. K přehlednému schématu se využívá například matice, jak je uvedeno v [tab. 5.6](#), s. 148.

Tab. 5.6. Přiřazení formulářů k událostem

FORMS/ EVENTS	Demogra- fické údaje [demogra- phic]	Zařazo- vací a vy- řazovací kritéria	Osobní anamnéza [medical_ history]	Hematolo- gie [blood_ spec]	Laboratorní výsledky [lab]	EKG [ecg]	Souběžná medikace [con_med]	Vitální funkce [vitals]
Baseline [bsln]	x			x	x	x	x	x
Randomi- zační ná- vštěva [rand]		x	x		x	x	x	x
1. Vyšetření [visit_1]			x				x	x
1. Vyšetření [visit_1]			x				x	x
2. Vy- šetření [visit_2]				x	x	x	x	x
3. Vy- šetření [visit_3]							x	x
4. Vy- šetření [visit_4]			x	x			x	x
Drop-Out [drop_out]			x				x	x

5.5.6 » VALIDACE DAT

Jednou z hlavních úloh data managementu v procesu klinické studie je zajištění potřebné validity a konzistence nashromážděných dat, aby tak byla připravena k bezproblémovému statistickému vyhodnocení. Velký podíl práce data managementu spočívá v aktivitách souvisejících s validací dat a v kontrole chyb vzniklých při jejich pořizování v průběhu studie. Validace dat studie musí vycházet z předem připraveného plánu (tzv. validační plán), ve kterém je specifikováno, co budeme kont-

rolovat, jakým způsobem budeme kontroly provádět a jak budou procesy kontroly náležitě otestovány a zdokumentovány.

Všechny jednotlivé kontroly, které se budou v průběhu sběru dat ve studii provádět, jsou součástí validačního plánu a na jejich specifikaci se většinou podílí celý studijní tým. Samotná definice, programování a implementace těchto kontrol, nazývaných **edit checks**, začíná po schválení finální verze CRF a při tvorbě databáze. Způsob implementace automatických edit checks je závislý na použitém databázovém systému.

CHYBY PŘI VYPLŇOVÁNÍ CRF A EDIT CHECKS K JEJICH ODHALENÍ

Nejčastější chyby při vyplňování CRF a edit checks používané k jejich odhalení, můžeme rozdělit do následujících kategorií:

CHYBĚJÍCÍ HODNOTY (MISSING VALUES)

Do této kategorie spadají všechny povinné údaje, jako je například identifikace subjektu studie, pohlaví, zařazovací a vyřazovací kritéria, dávkování studijní medikace a další údaje, jejichž hodnota nesmí v CRF zůstat prázdná. V použité ukázce Data Dictionary je kontrola na chybějící hodnotu definována přímo ve sloupci REQUIRED_FIELD pomocí příznaku Y. Samotnou implementaci kontroly v tomto případě provede automaticky přímo databázový systém.

KONTROLA PŘEDEPSANÉHO FORMÁTU

U vybraných polí s textovým nebo numerickým formátem odpovědi je vyžadováno zadávání v předepsaném formátu. Typickým příkladem je datum. Jaký nejvhodnější formát zvolit může záležet i na místě provádění klinické studie. Zavedené konvence formátu data se od sebe liší v různých zemích. Například v Severní Americe se typicky setkáváme s formátem, ve kterém se datum zapisuje v pořadí: měsíc, den a rok – oproti evropskému formátu s obvyklým pořadím: den, měsíc a rok. Jako nejvhodnější a jednoznačný formát v mezinárodních studiích se proto doporučuje jednotně specifikovat formát na DD-MMM-YYYY. Místo čísla měsíce se zadávají anglické tříznakové zkratky názvu měsíce. Příklad zápisu vypadá následovně: 21-JAN-2014. Další typické formáty pro datum, které jsou akceptovatelné v eCRF, se liší pouze v použitém oddělovači:

- DD/MMM/YYYY

- DD-MMM-YYYY

- DD.MMM.YYYY

Pro zadání časových údajů používáme 24hodinový formát času. Další nejčastější kontroly formátu se provádějí u číselných hodnot z hlediska počtu desetinných míst a dále pak u textových řetězců, jako jsou iniciály nebo jiné složené textové řetězce. Všechny uvedené kontroly jsou v moderních DMS předdefinovány a lze je jednoduše přiřadit ke zvolenému objektu, viz sloupec FORMAT v uvedeném příkladu Data Dictionary (tab. 5.4, s. 144).

KONTROLA ROZSAHU A NUMERICKÝCH HODNOT (RANGE CHECK)

Údaje s numerickou hodnotou lze často omezit intervalem minimální a maximální hodnoty. Tento typ kontroly se využívá například u laboratorních hodnot, dodržení předepsaného dávkování studijní medikace (50–100 mg) nebo při kontrole věku účastníka dané klinické studie, který je specifikován v Protokolu. Všechny numerické hodnoty lze porovnávat mezi sebou (větší než/menší než), případně se zvolenou konstantou (např. referenční meze laboratorních hodnot).

LOGICKÉ INKONZISTENCE

Tato kategorie kontrol představuje kontrolu vzájemné kombinace proměnných, která je reálně velmi nepravděpodobná. Zjednodušeně můžeme říci, že logická kontrola porovnává vztahy mezi různými proměnnými a zjišťuje, zda dává daná kombinace smysl. Jako příklad si uveďme účastníka studie mužského pohlaví, u kterého je vyplněno pole s pozitivním těhotenským testem. Mezi logické inkonzistence můžeme zahrnout také kontroly polí, která obsahují datum. U těchto proměnných

s časovým údajem lze porovnávat souslednost jednotlivých událostí. K jednomu datu se často vztahuje více kontrol. Například kontrolujeme datum hospitalizace oproti datu narození, datu zákroku, podání medikace atd.

ODCHYLKA OD PROTOKOLU

Tento typ kontrol porovnává data uvedená v CRF s požadavky, které jsou definovány v Protokolu studie. Předmětem kontroly může být například čas odebrání krevního vzorku a kontrola, zda tento čas spadá do časového rámce odběru vzorku definovaného Protokolem.

Každý nesoulad zaznamenaný do CRF/eCRF je označován anglickým termínem **discrepancy**, tedy nesoulad. Všechny odhalené nesrovnalosti jsou podkladem pro generování tzv. **queries**, tedy strukturovaných dotazů na správnost dat zasílaných zkoušejí-

címu lékaři, k nimž je připojena informace o zjištěné inkonzistenci a žádost o vysvětlení/opravu údajů, které obsahují nesoulad. Jak již bylo zmíněno, implementace kontrol (edit checks) vychází vždy z předem připraveného validačního plánu. Příklad specifikace kontrol je uveden v [tab. 5.7](#):

- **CHECK_ID** – První sloupec definuje unikátní identifikátor kontroly.
- **FORM_ID** – Formulář, ve kterém je kontrolovaný objekt.
- **CHECK_NAME** – Krátký a stručný popis významu kontroly.
- **QUERY_MESSAGE** – Zpráva odesílaná zkoušejícímu lékaři, obsahuje popis nalezené nesrovnalosti. Text by měl být krátký, výstižný a lékaři srozumitelný.
- **LOGIC** – Samotná programová konstrukce edit check. Použitá logika je závislá na daném DMS.

Tab. 5.7. EDIT CHECK SPECIFICATION LIST #: 1

CHECK_ID	FORM_ID	CHECK_NAME	QUERY_MESSAGE	LOGIC	TARGET	TYPE	NOTE
DOB_MISSING	demographic	Chybějící datum narození	Datum narození subjektu není vyplněno nebo není kompletní. Prosím doplňte.	[dm_dob]=NULL	[dm_dob]	AUTO	
AGE_RANGE	demographic	Věk mimo povolený rozsah	Věk subjektu nesplňuje požadované kritéria 18–60 let. Prosím zkontrolujte.	[dm_age] < 18 or [dm_age] > 60	[dm_age]	AUTO	
WEIGHT_CHECK	demographic	Hmotnost vs výška	Hmotnost subjektu je větší nebo rovna výšce subjektu. Prosím zkontrolujte.	[dm_weight] >= [dm_height]	[dm_height]	AUTO	
VISIT_DATE_OFF_RANGE	demographic	Datum návštěvy dříve než datum narození	Datum vizity je nižší než datum narození subjektu. Prosím opravte.	diff([dm_dob], [dm_vd],d) < 0	[dm_vd]	AUTO	
PREG_TEST_ERR	pregnancy	Mužské pohlaví a provedený těhotenský test	Subjekt je mužského pohlaví a zároveň jsou vyplněny údaje o těhotenském testu. Prosím zkontrolujte.	[dm_sex]=2 and [preg]<>"	[preg]	AUTO	

- **TYPE** – Příznak typu kontroly. Rozlišujeme automatické, manuální a externí. Automatické kontroly jsou implementovány přímo v systému DMS a jejich spuštění probíhá buď v reálném čase při zadávání dat, nebo jsou spouštěny v případě potřeby. Manuální kontroly jsou takové, jejichž evaluace vyžaduje posouzení ze strany monitora nebo klinického či jiného odborníka. Poslední variantou jsou externí kontroly. Používají se pro komplexní kontroly, které nelze efektivně implementovat v rámci DMS. Pro vyhodnocení se používá externí systém, například SAS.
- **TARGET** – Proměnná, ke které se vztahuje daná kontrola a u které se objeví QUERY_MESSAGE v případě splnění logické podmínky
- **NOTE** – Libovolná poznámka ke kontrole.

5.5.7 » DEFINICE CENTER, TVORBA UŽIVATELSKÝCH ÚČTŮ A ROLÍ

Do procesu klinické studie je od počátku zapojeno mnoho osob s rozdílnými kompetencemi a odlišným vztahem ke studijním datům. Dalším ze stěžejních úkolů manažera dat před spuštěním klinické studie a zadáním prvních dat je proto příprava všech uživatelských účtů, definice rolí jednotlivých uživatelů a alokace účtů k příslušné studii a centru. Všichni uživatelé musejí mít jasně stanovená práva a přiřazen unikátní identifikátor, který je důležitý nejen pro systém Audit trail. Tvorba uživatelských účtů v DMS není tak triviální záležitostí, jak by se mohlo na první pohled zdát. Vyžaduje stejně jako v ostatních případech dodržení řádných postupů (SOP) a příslušnou podrobnou dokumentaci.

Jak je patrné ze [schématu 5.8](#), s. 152, rozlišujeme při tvorbě uživatelských účtů tři základní entity: **seznam studií**, **seznam uživatelů** a **seznam center** (míst provádění klinické studie). Každý uživatel v systému má v rámci konkrétní studie a centra přiřazenu uživatelskou roli (např. monitor, zadavatel dat, manažer dat, studijní koordinátor, zkoušející lékař apod). Je běžné, že jeden uživatel může participovat ve více klinických studiích s rozdílnými uživatelskými rolemi.

Před zadáním prvních dat do databáze (i v případě testovacího provozu) musí být proto provedeny následující kroky:

- založení uživatelských účtů
- nastavení uživatelských rolí
- založení center
- přiřazení uživatelů ke studii a centru

Základní rozdělení práv uživatelů se týká přístupů ke studijním datům a jednotlivým formulářům CRF. Rozlišujeme práva čtení a zápisu do příslušných formulářů nebo přístupy k různým modulům DMS (export dat, modul řešení queries, randomizační modul a jiné). Konkrétní uživatelské účty by měly být, například z důvodu testování a školení zadavatelů, připraveny s dostatečným předstihem.

5.5.8 » TESTOVÁNÍ A VALIDACE DATABÁZE

Závěrečným krokem před každým spuštěním databáze pro zadávání reálných studijních dat je její **otestování**. Testování a validace databáze je klíčový krok vedoucí k zajištění kvality a hladkému průběhu sběru dat ve studii. Neodhalené chyby při tvorbě databáze, např.

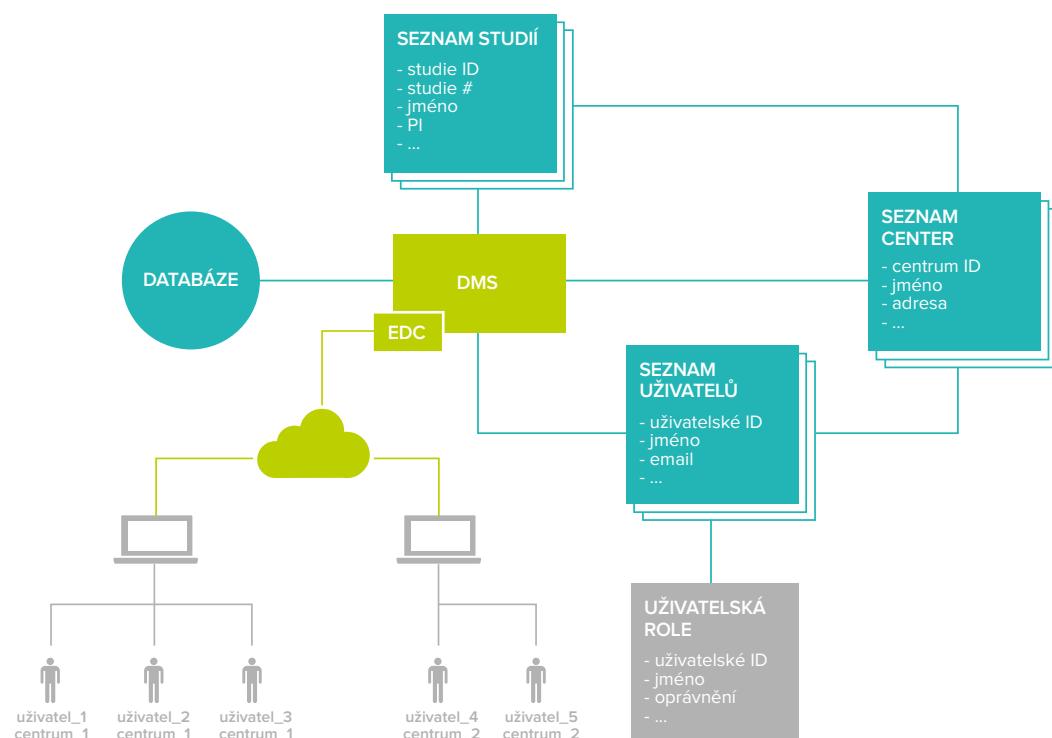


Schéma 5.8. Entity uživatelských účtů

nedostatečné množství nebo špatná implementace edit checks, mohou mít negativní dopad na průběh zadávání dat a výslednou statistickou analýzu. K odhalení chyb vytvořené databáze slouží detailně nastavené a zdokumentované postupy testování, které si kladou za cíl odhalit případné inkonzistence a jiné nesrovnalosti v databázi. Validace databáze zpravidla vyžaduje (dle příslušného SOP) řádnou dokumentaci všech kroků a výsledků provedených testů jako důkaz o provedení řádného procesu testování. Na základě výsledků testování jsou odhalené chyby a inkonzistence v databázi opraveny

a příslušné objekty, případně navazující logické celky, znovu otestovány.

Složitost testovacích procedur záleží na komplexnosti studie a rozsahu CRF a dělí se do několika kroků. Manažer dat ve spolupráci se členy studijního týmu nejprve připraví sadu testovacích dat a scénářů. Při přípravě těchto testovacích dat a scénářů je nutné si uvědomit, že každý subjekt může studií projít různým způsobem (a tedy jeho data jsou vyplňována do různých formulářů CRF nebo jejich částí) na základě okolností vzniklých v průběhu studie. Například pro rozdílné pohlaví subjektů se vyplňují rozdílná data, stejně jako v případě ran-

domizace do odlišných ramen (při které např. jsou jiná data vyplňována pro subjekty užívající hodnocený léčivý přípravek nebo placebo), nebo v případě předčasného ukončení studie či vzniku nežádoucí příhody. Všechny tyto možné kombinace a varianty by měly pokrýt právě zmíněné scénáře. Podle těch se postupuje při zadávání testovacích dat a kontroluje se hladký průběh a logická návaznost zadávání, přítomnost všech vyžadovaných objektů a událostí.

Po vyplnění testovacích dat zpravidla následuje spuštění všech edit checks, které kontrolují missing values, povolené rozsahy u numerických polí, logické inkonzistence, ale také odvozená pole a výpočty. Tento postup se může lišit s ohledem na použitý DMS. V případě zmíněných kontrol by měly být v připravených testovacích datech pokryty všechny možné kombinace vstupních hodnot. Tedy například pro kontrolu rozsahu testujeme pole s hodnotou pod hranicí povoleného rozsahu, s hodnotou v rozmezí povoleného rozsahu a nakonec s hodnotou nad povoleným rozsahem. Kontrolujeme očekávané chování systému v případě zadání povolené hodnoty, respektive nekonzistentních dat. Pro odvozené hodnoty kontrolujeme správnost výpočtu na

základě zadaných hodnot. Při testování databáze nezapomínáme ani na vyhodnocení externích kontrol.

CHECKLIST

V této kapitole byl uveden přehled nezbytných kroků, které musejí být provedeny před spuštěním databáze a zahájením zadávání dat. Nejdůležitější kroky (checklist) jsou následující:

- volba vhodného systému pro správu dat (DMS)
- tvorba databáze na základě anotovaného CRF
- definice událostí, studijních ramen a přiřazení příslušných formulářů
- implementace validací dat podle validačního plánu
- tvorba uživatelských účtů, přiřazení rolí a tvorba center
- testování a validace databáze.

CITOVANÁ LITERATURA

1. Rondel RK, Varley SA, Webb CF. Clinical data management. 2nd ed. Wiley 2000. ISBN 0471-98329-2 (print). ISBN 0470-84636-4 (electronic).

6

REALIZACE STUDIE

AKTIVITY REALIZOVANÉ V PRŮBĚHU STUDIE

6.1 » PRÁCE S PROTOKOLEM

CO NÁS ČEKÁ PŘI KONFRONTACI PROTOKOLU S PRAXÍ

Regina Demlová, Michaela Hanáková, Adam Svobodník

6.1.1 » VÝZNAM PROTOKOLU PŘI REALIZACI KLINICKÉ STUDIE

Protokol je základním dokumentem klinické studie a tvoří teoretické základy pro její realizaci. Detailně popisuje nejen důvody provádění klinické studie a její cíle, dosavadní poznatky o hodnoceném léčivém přípravku, plánovaný způsob zpracování dat (data management) nebo statistické metody, ale ve vztahu ke zkoušejícím lékařům obsahuje především informace k průběhu léčby. Klíčovými kapitolami Protokolu jsou v tomto ohledu zejména:

- **design (uspořádání) studie** s popisem jednotlivých částí studie (screening – vyšetření prováděná před zařazením subjektu do studie, léčebná fáze – období aplikace hodnocené léčby a follow-up – období sledování subjektu po ukončení léčebné fáze)
- **výběr subjektů studie** se vstupními a vylučujícími kritérii
- **léčebný plán klinické studie:** způsob přidělení léčby jednotlivým subjektům (např. randomizace) dle designu studie, dávkování léčby a její modifikace, souběžná a zakázaná medikace v průběhu studie apod.
- **procedury a vizity (návštěvy) v rámci klinické studie** včetně přehledného zobrazení v podobě tabulky (**flowchart**): časové rozvržení všech plánovaných vyšetření a procedur subjektů studie v rámci studie (např. podání léčby, zhodnocení léčebné odpovědi apod)

Důkladné seznámení studijního týmu s výše uvedenými částmi Protokolu je předpokladem bezchybného průběhu klinické studie, a to nejen po zahájení (iniciaci), ale již během její přípravy, při níž je vhodné věnovat pozornost ze-

jména požadavků Protokolu na podobu a rozsah všech požadovaných vyšetření a dalších procedur, aby se případně odhalily nároky, které jsou pro zdravotnické zařízení, ve kterém bude studie probíhat neproveditelné, ať již technicky, nebo organizačně (např. provedení vyšetření, pro které nemá pracoviště odpovídající přístrojové vybavení).

Protokol v tištěné nebo alespoň elektronické podobě by měli mít k dispozici všichni členové studijního týmu, a to s dostatečným předstihem před zahájením studie – tato doba je individuální dle zvyklostí instituce a míry zapojení daného člena do provádění studie.

6.1.2 » PROTOKOL Z POHLEDU ZKOUŠEJÍCÍCH LÉKAŘŮ

Hlavní zkoušející přijímá svou zákonem danou zodpovědnost za dodržování Protokolu prostřednictvím podpisu k tomu určené podpisové strany Protokolu (Protocol Signature Page), která je důležitou součástí Protokolu. Tímto podpisem a souhlasem s Protokolem zkoušející mimo jiné potvrzuje, že se bez předchozího písemného povolení zadavatele od Protokolu neodchýlí. Důkladná znalost celého Protokolu je tedy v případě hlavního zkoušejícího jasně daná, a to i v případě agendy, kterou v průběhu klinické studie deleguje na jiné členy týmu (např. farmaceuta, studijní sestru apod).

Hlavní zkoušející se v základních parametrech seznamuje s Protokolem již při přípravě klinické studie, posuzuje její proveditelnost z klinického pohledu, a dle zvyklostí instituce zpravidla oslovuje další spoluzkoušející.

Zkoušející by měli mít protokol k dispozici s předstihem před tzv. iniciační schůzkou, což

je schůzka v místě provádění klinické studie za účasti zadavatele nebo jím pověřené osoby (nejčastěji monitora) a která předchází vlastnímu zahájení studie, tedy zařazování subjektů studie. Zkoušející by měli svoji pozornost zaměřit zejména na kapitoly věnované léčebnému plánu a zařazovacím kritériím, dále pak samotné léčbě, možnostem její modifikace dle v Protokolu popsaných pravidel a nežádoucím příhodám. Je-li klinická studie zaměřena na úzkou populaci pacientů a předpokládá se obtížné zařazování (vhodných pacientů je málo), například ve vztahu k předchozí léčbě, umožňuje včasné nastudování kritérií připravit samostatnou databázi pacientů vhodných k zařazení s předstihem, případně vypracovat v rámci zdravotnického zařízení plán jejich zařazování (např. sdílením informace o probíhající studii se všemi lékaři daného zdravotnického zařízení, kteří mohou přijít s vhodnými pacienty do kontaktu.

Zkoušející musí být rovněž dobře připraveni na otázky, které jim budou klást pacienti, kterým byla nabídnuta účast v klinické studii a jejichž zodpovězení může rozhodnout o motivaci daného pacienta se studie zúčastnit. Pohovor s pacientem ulehčí nejen důkladná znalost Protokolu, ale i Informovaného souhlasu, ze kterého pacient vychází při svém rozhodování o účasti ve studii.

6.1.3 » PROTOKOL Z POHLEDU KOORDINÁTORA/STUDIJNÍ SESTRY A OSTATNÍCH ČLENŮ TÝMU

Spoluúčast Studijního koordinátora nebo studijní sestry na realizaci studie je již běžnou praxí ve většině zdravotnických zařízení, která

se klinických studií pravidelněji účastní. Ačkoliv se jejich náplň práce a konkrétní zodpovědnosti mohou mezi jednotlivými institucemi lišit, v ideálním případě tvoří koordinátor/sestra organizační, informační a administrativní zázemí celému studijnímu týmu. Do kompetence koordinátora/studijní sestry tedy může patřit i povinnost včas a správnou formou distribuovat příslušné informace z Protokolu dalším členům studijního týmu.

Obvyklé formy distribuce informací zahrnují například:

- **Český překlad** nejdůležitějších částí Protokolu (zařazovací kritéria, ramena léčby), který je součástí pracovního postupu koordinátora/studijní sestry pro případ její nepřítomnosti, případně je umístěn v elektronické formě na místě v instituci používaném pro sdílení informací,
- **Vytvoření plánu léčby** pro konkrétní pacienty formou individuálního flowchartu (tabulky), který již obsahuje identifikaci subjektu studie a data návštěv a procedur v souladu s Protokolem. Pokud se tento flowchart stane součástí např. zdravotnické dokumentace pacienta, usnadní to plánování a objednávání jednotlivých kontrolních návštěv (vizit) nebo vyšetření.

V závislosti na designu a náročnosti konkrétní klinické studie může studijní tým zahrnovat celou řadu osob různého profesního zaměření – zejména lékaře specialisty, zodpovědné pouze za určitou část péče o subjekt studie (např. radiolog, oftalmolog nebo kardiolog i v případě onkologických studií). Způsob předání informací by měl být nastaven hlavním zkoušejícím nebo interními předpisy dané instituce. V praxi se v tomto případě osvědčuje spíše distribuce cílených informací – například tedy zvýraznění

pouze té části Protokolu, která je pro dané specialisty relevantní.

6.1.4 » ZAŘAZOVÁNÍ PACIENTŮ DO STUDIE DLE PROTOKOLU A INFORMOVANÝ SOUHLAS

Již během zvažování proveditelnosti studie v daném zdravotnickém zařízení musí být vysvětleno, zda má zkoušející přístup k dostatečně velké populaci potenciálně vhodných subjektů studie podle definicí uvedených v Protokolu. Počet subjektů, které budou do studie zařazeny, upravuje většinou i smlouva o klinické studii a hlavní zkoušející musí zajistit, aby toto číslo odpovídalo realitě a příslušný počet pacientů byl skutečně zařazen. Proto je již během přípravy klinické studie potřeba vysvětlit způsob náboru subjektů/pacientů:

- Bude se jednat pouze o pacienty z databáze dané instituce?
- Mohou být do studie zařazeni i pacienti od referujících pracovišť?
- Počítá se i s osvětovou a náborovou činností mezi veřejností?

Vždy samozřejmě záleží na konkrétní klinické studii. Jedná-li se však o klinickou studii, u níž zkoušející předem očekává potíže se zařazováním pacientů, případně s vysokou mírou neúspěšně screenovaných pacientů (**screening failure**), měl by si vyčlenit dostatečně dlouhý čas na to, aby např. zajistil spolupráci s jinými pracovišti, popř. připravil náborovou kampaň. To je však v českých podmínkách zatím spíše neobvyklé. Není však výjimkou, že je studijní centrum kontaktováno přímo pacientem nebo jeho rodinným pří-

slušníkem, který našel o klinické studii základní informace na internetu či v jiném médiu. Vzhledem k rozsahu zařazovacích kritérií většinou takový pacient do studie vhodný není, je však žádoucí poskytnout mu další obecné informace o klinickém výzkumu a konkrétně ho nasměrovat např. na databázi klinických studií SÚKL.

Nejobvyklejším zdrojem pacientů pro zařazení do studií jsou vlastní databáze (kartotéky) lékařů či institucí. V době zahájení klinické studie je tedy potřeba bezodkladně začít databázi pacientů prověřovat a zvažovat, kterým pacientům by mohla být nabídnuta účast ve studii a podle požadavků Protokolu mohou být zařazeni do screeningu. Na této činnosti mohou participovat i koordinátoři/studijní sestry.

Před provedením jakékoliv procedury podle Protokolu klinické studie však musí pacient – subjekt studie – podepsat Informovaný souhlas. Nejedná se pouze o pouhé podepsání formuláře, ale o proces, na jehož konci subjekt stvrzuje ochotu se podílet na klinické studii poté, co byl informován o všech jejích aspektech včetně jejího výzkumného cíle. Zkoušející, případně další osoby podílející se na získání Informovaného souhlasu (většinou koordinátor/studijní sestra) tak musí být jednoznačně seznámeni s Protokolem a musí být schopni pacientovi vysvětlit srozumitelnou formou diagnostické a léčebné postupy během studie a zodpovědět všechny jeho otázky. Zálžitosti, které zkoušející vnímají jako samozřejmou součást klinického výzkumu, např. randomizaci nebo podání placeba, tak musí být připraveni vysvětlit pacientovi laickou formou, ale současně v plné šíři.

Po podpisu Informovaného souhlasu je během tzv. screeningu pomocí Protokolem daných vyšetření a procedur ověřováno, zda je pacient skutečně zařaditelný do klinické studie. Do kli-

nické studie může být zařazen pouze takový pacient, který jednoznačně splní všechna tzv. vstupní a žádné tzv. vylučující kritérium.

Vyhodnocení vhodnosti či nevhodnosti je velice citlivý okamžik pro pacienta i jeho lékaře (zkoušejícího). Pacient je svým podpisem na Informovaném souhlasu, což je často sám o sobě velice stresující a náročný proces, většinou pozitivně motivován, a tak nepočítá s tím, že by nakonec do klinické studie zařazen být nemohl. I pro zkoušejícího je někdy těžké akceptovat, že pacient nesplní např. jediné kritérium, a to ještě z momentálního pohledu zkoušejícího zcela minoritní. Není-li však zadavatelem učiněna výjimka, nelze jinak než tuto skutečnost přijmout a pacientovi nabídnout nejlepší možnou standardní léčbu ale do studie ho nezařadit. Společně se zadavatelem klinické studie je v tomto případě vhodné ověřit i možnost tzv. re-screeningu (opětovného screeningu), na základě něž může být např. po úpravě laboratorní hodnoty, pro kterou nemohl být do studie pacient původně zařazen, jeho zařazení znovu zvažováno.

6.1.5 » ODCHYLKY A PORUŠENÍ PROTOKOLU

Je-li pacient úspěšně zařazen do klinické studie, řídí se studijní tým touto částí Protokolu, která je věnována léčbě. Po organizační stránce usnadňuje plánování návštěv pacienta v rámci studie tzv. flowchart – tabulka vyšetření v Protokolu – přizpůsobená konkrétnímu subjektu studie. Důležité jsou zejména termíny jednotlivých léčebných cyklů a vyšetření. Vyšetření a procedury se v klinických studiích často časově rozcházejí s obvyklým schématem standardní zdravotní péče, a navíc jsou

zcela striktně svázané s pevnými intervaly s minimální tolerancí. Bohužel v praxi se někdy tyto požadavky Protokolu bagatelizují, a vznikají tak tzv. odchylky od Protokolu.

Odchylky od Protokolu nebo v horším případě jeho **porušení (protocol deviation/protocol violation)** jsou identifikovány monitorem klinické studie, který během kontroly ověřuje vzájemnou konzistenci Protokolu, zdrojové dokumentace a Záznamových listů pacienta (CRF), případně jsou zjištěny během auditu. V každém případě negativně ovlivňují kvalitu výsledku klinické studie, reputaci hlavního zkoušejícího/instituce, a především mohou ovlivnit bezpečnost subjektu studie. Odchylky od Protokolu (Protocol deviation) mohou být:

- **nezávažné:** jedná se o nezamýšlené odchýlení od Protokolu, které neohrozí hodnotitelnost daného subjektu studie. V praxi se jedná například o zmíněné posunutí termínu vyšetření mimo Protokolem povolený rámec, opomenutí provedení laboratorního vyšetření, nezměření fyziologické funkce apod.
- **závažné:** jedná se o porušení Protokolu, které může způsobit nehodnotitelnost subjektu studie (snižuje kvalitu nebo kompletnost dat a má vliv na bezpečnost nebo práva subjektů studie). Jedná se například o zařazení pacienta, který nesplní všechna zařazovací kritéria, nenahlášení SAE (závažné nežádoucí příhody), podání Protokolem zakázané medicíny, záměnu vzorků, nesprávně provedené odslepení u zaslepené studie apod.

Zodpovědnost za to, aby k odchylkám či porušování Protokolu nedocházelo, má hlavní zkoušející (stvrzuje podpisem Protocol Signature Page, viz 6.1.2, s. 155), který by měl společně s institucí nastavit taková systémová opatření, aby k výše popsaným situacím nedocházelo.

Jedná se například o lepší edukaci pracovníků při zahájení klinické studie, a to nejen v rámci základního týmu, který s Protokolem již delší dobu pracuje, ale i dalších spolupracujících pracovišť, např. recepce (objednávání pacientů), lůžkových oddělení, interních ambulancí apod. Tato pracoviště nepotřebují mít k dispozici celý Protokol studie, ale především informaci o odlišnostech studie od běžné praxe a povinnosti přesně dodržovat Protokol a jeho termíny.

6.1.6 » DODATKY K PROTOKOLU

Během konfrontace Protokolu s praxí může dojít ke zjištění, jejichž následkem je pře-

hodnocení některých parametrů klinické studie a vznik dodatku k Protokolu.

Dodatek k Protokolu je písemný popis změny Protokolu, která může být buď nepodstatná, nebo podstatná. Tzv. **Podstatný dodatek k Protokolu (Substantial Amendment)** obsahuje změnu, která může ovlivnit bezpečnost subjektů studie nebo změnit vědeckou hypotézu klinické studie (např. změna designu studie nebo navýšení počtu pacientů v klinické studii o více než 10 %).

Dodatky k Protokolu schvaluje Státní ústav pro kontrolu léčiv a etické komise, změny jsou implementovány rovněž do nové verze Informovaného souhlasu.

6.2 » RANDOMIZACE A ODSLEPENÍ

JAK PROBÍHÁ NEJČASTĚJI V PRAXI?

Pavla Kadlecová, Ladislav Pecen, Adam Svobodník

Cíl randomizace a typy randomizačních technik, které jsou nejčastěji v klinických studiích používány, jsou popsány v [podkap. 4.4.6](#), s. 68, věnované designu studií. V této podkapitole se zaměříme na praktické aspekty provádění randomizace v průběhu studie, a to u dvou nejčastějších typů randomizace – **blokové** a **adaptivní**.

Stěžejní informace potřebné pro realizaci randomizace jsou obsahem Protokolu studie. Zásadní je uspořádání studie a poměr počtu subjektů studie, které budou zařazeny do jednotlivých ramen studie (v případě paralelního uspořádání). Další podstatné informace uvedené v Protokolu jsou typ randomizace (např. bloková, stratifikovaná, adaptivní apod), stratifikační faktory a případně software, který bude pro randomizaci použit. Velikost bloku v případě blokové randomizace se stanovuje podle pravidel uvedených v [podkap. 4.4.6.1](#), s. 68. Velikost bloku může být v Protokolu také uvedena, ale většinou je určena právě v rámci procesu realizace randomizace. Všechny tyto výše uvedené informace jsou použity pro nastavení software nebo programu pro generování randomizačního listu.

6.2.1 » BLOKOVÁ RANDOMIZACE

Proces blokové randomizace a její realizace v průběhu studie se skládá z následujících kroků:

- vytvoření (vygenerování) randomizačního listu
- distribuce randomizačního listu
- vlastní randomizace v místech provádění studie

GENEROVÁNÍ RANDOMIZAČNÍHO LISTU

Randomizační list je seznam, který obsahuje posloupnost unikátních identifikačních čísel,

tzv. **randomizačních čísel**, z nichž každé je určeno pro jeden subjekt hodnocení zařazený do studie. U každého randomizačního čísla je uvedena informace o tom, do kterého ramene studie (v případě paralelního uspořádání) má být subjekt s tímto číslem zařazen (randomizován), např. do ramene s novým hodnoceným léčivým přípravkem nebo do ramene s placebem. Jedná-li se o cross-over uspořádání, pak randomizační číslo určuje pořadí léčivých přípravků, které mají být podány v jednotlivých periodách, např. zda je subjektu v 1. periodě podán hodnocený léčebný přípravek a ve 2. periodě placebo, nebo naopak.

Subjekty jsou randomizovány v pořadí, jak splňují podmínky pro randomizaci. Postupně jsou jim tedy přiřazována randomizační čísla a na základě randomizačních čísel je podána léčba. Pokud je studie zaslepená, pak je nutné zajistit, aby z balení ani z formy hodnoceného a referenčního léčivého přípravku nebylo možné poznat, který přípravek je který. Zpravidla jsou jednotlivá balení označena randomizačním číslem a periodou (v případě cross-over uspořádání). Jak zajistit správné označení léčivých přípravků je popsáno v [podkap. 5.3](#), s. 131, a [podkap. 6.3](#), s. 164.

Randomizační list generuje obvykle statistik klinické studie, a to podle informací důležitých pro randomizaci, které jsou uvedeny v Protokolu. Pokud se jedná o zaslepenou studii, randomizační list je generován jiným statistikem než statistikem zodpovědným za zpracování dat dané klinické studie, zpravidla tedy statistikem z jiné instituce nebo společnosti než té, která se podílí na vyhodnocení dat této studie. Statistik pověřený zpracováním dat má v průběhu studie přístup k datům. Pokud by měl zároveň také informaci o tom, jakým přípravkem byl subjekt léčen, mohl by potencionálně

ovlivnit výsledky hodnocení (např. výběrem pacientů do analýzy nebo úpravou statistických metod). Proto je u zaslepených studií nepřípustné, aby randomizační list generovala a studii vyhodnocovala tatáž osoba (a zpravidla ani tatáž instituce).

Bezchybné vygenerování randomizačního listu je zcela zásadní pro validní průběh studie a musí být pečlivě zkontrolováno. Případná chyba znamená velmi závažné narušení důvěryhodnosti výsledků studie a může vést až k odmítnutí všech výsledků studie regulačními úřady/autoritami. S ohledem na skutečnost, jak finančně a časově náročné je uskutečnění klinické studie, je zřejmé, že toto riziko si žádný zadavatel nemůže dovolit. Je tedy na zodpovědnosti zadavatele zajistit, že randomizační list bude vygenerován správně, což zahrnuje správné nastavení počítačového software/programu a dále kontrolu samotného generování randomizačního listu.

Nezbytná je důkladná dokumentace nastavení software/programu, především zvolená velikost bloků a definice stratifikačních faktorů. Toto nastavení je kontrolováno a schváleno zadavatelem před vygenerováním finálního randomizačního listu. U zaslepených studií zadavatel k finálnímu randomizačnímu listu nemá přístup, ale kontrola může být provedena využitím tzv. mock randomizačního listu. Mock randomizační list je generován s identickým nastavením/identickým programem jako je generován finální randomizační list s jediným rozdílem – sekvence náhodných čísel (viz [podkap. 4.4.6](#), s. 68) se liší. Je na zodpovědnosti zadavatele, zda kontroly provede sám, nebo zda kontrolu ponechá na instituci, která za generování randomizačních kódů zodpovídá.

Pro generování randomizačního listu musí být vždy zvolen takový software, který umožní

jeho opakovatelnou rekonstrukci, tj. **umožní vygenerování identické sekvence náhodných čísel**.

DISTRIBUCE RANDOMIZAČNÍHO LISTU

Randomizační list je v průběhu klinické studie distribuován výhradně předem určeným osobám, v předem určené podobě a přesně stanovenou formou.

V případě zaslepené studie je informace o přiřazení typu léčby (např. placebo nebo léčivý přípravek) subjektu studie s konkrétním randomizačním číslem distribuována v neprůhledných a zapečetěných obálkách. Jednotlivým centrům jsou dodány obálky, které vždy obsahují informaci o přiřazení typu léčby pouze jednomu subjektu studie. Tyto obálky zůstávají v místě provádění studie. Pokud je vzhledem ke zdravotnímu stavu subjektu nezbytně nutné znát léčbu pacienta v rámci studie, je tedy možné pohotově zjistit, jaký typ léčby byl subjektu v rámci studie podán. Protože je v každé obálce informace pouze o jednom subjektu, umožňuje tento postup odslepení pouze individuálních subjektů, bez nutnosti odslepení ostatních subjektů, nebo dokonce celé studie (tedy zpřístupnění zaslepené informace všem zúčastněným stranám – zkoušejícím, zadavateli, statistikovi).

6.2.2 » ADAPTIVNÍ RANDOMIZACE

Při použití adaptivní randomizace není nutné generovat prospektivně randomizační list, protože subjekty jsou randomizovány „adaptivně“, dle aktuálního rozložení počtů subjektů v jednotlivých ramenech studie v jejím prů-

běhu. Nejčastěji používanými typy adaptivní randomizace jsou metoda **minimalizace** a metoda „**Randomized Play-the-Winner**“ (RPW).

ADAPTIVNÍ RANDOMIZACE METODOU MINIMALIZACE

Adaptivní randomizace metodou minimalizace [1,2] zajišťuje stejně jako stratifikovaná randomizace rovnoměrnou distribuci vybraných prognostických faktorů (stratifikačních faktorů) v ramenech studie. Protože je však přiřazení léčby nově randomizovanému subjektu prováděno v průběhu studie na základě aktuálního rozdělení do ramen studie (a ne na základě předem vygenerovaného randomizačního listu), zkoušející nemůže „prohlédnout“ vlastní randomizační schéma, a tedy odhadnout, jaký typ léčby je danému subjektu podán. Možnou alternativou adaptivní randomizace je také možno regulovat počet subjektů v jednotlivých ramenech studie, např. dle dosavadních výsledků studie, to znamená, že např. více subjektů studie je randomizováno do toho ramene studie, které vykazuje v dosavadním průběhu větší účinnost nebo větší bezpečnost. Tento postup je využíván hlavně z etických důvodů u studií s nízkým počtem subjektů hodnocení a např. u dětských pacientů. Nevýhodou adaptivních randomizačních technik je nutnost kontinuální podpory ze strany randomizačního centra v průběhu celé studie a speciální softwarová podpora.

Metoda minimalizace spočívá v následujícím postupu: Před randomizací každého dalšího subjektu je zhodnoceno, do jakého ramene studie by měl být subjekt zařazen tak, aby byla minimalizována nerovnováha počtu subjektů v ramenech studie celkově i v jednotlivých stratifikačních skupinách. Před randomizací každého dalšího subjektu studie speciální počítačový softwarový program vy-

hodnotí rovnováhu počtu randomizovaných subjektů ve stratifikační skupině, do které nově randomizovaný subjekt náleží – a to pro varianty, že bude subjekt zařazen do ramene A, ramene B (popř. ramene C a dalších, podle celkového počtu srovnávaných ramen). Rameno studie, pro které bylo touto simulací dosaženo teoreticky nejlepší rovnováhy, je v randomizaci toho subjektu studie zvýhodněno, a proces randomizace je tedy nastaven tak, aby byl daný subjekt do tohoto ramene randomizován s vyšší pravděpodobností, než do ramen ostatních. Subjekt tak bude např. s více než 50% pravděpodobností randomizován právě do tohoto nyní „zvýhodněného“ ramene v případě, že jsou ve studii celkem 2 ramena. Při randomizaci např. do 3 ramen, mohou být pravděpodobnosti pro randomizaci daného subjektu do jednotlivých ramen nastaveny takto: 2/3 pro „zvýhodněné“ rameno a 1/6 pro ostatní dvě ramena. Součet pravděpodobností randomizace do všech ramen musí být roven 1.

ADAPTIVNÍ RANDOMIZACE METODOU RANDOMIZED PLAY-THE-WINNER

Adaptivní randomizace metodou „randomized play-the-winner“ RPW [3,4] představuje jednoduchý model randomizace vhodný především pro studie s binárním primárním parametrem (tedy např. s léčebnou odezvou hodnocenou pouze v kategoriích ANO/NE) a dvěma rameny (např. A a B). Tento model předpokládá, že každý nový subjekt studie bude randomizován až poté, co je znám výsledek léčby předchozího subjektu.

Metoda RPW zvýhodňuje léčivý přípravek s lepšími účinky a je založena na principu modelu losování míčků z osudí. První subjekt studie je ran-

domizován na základě vylosované léčebné skupiny z pomyslného osudí, v němž je počet „míčků“ pro obě ramena studie (A a B) v daném poměru, na počátku nejčastěji 1 : 1, a je tedy stejná pravděpodobnost zařazení subjektu do ramene A i B. „Míček“ randomizovaného subjektu je následně nahrazen „míčkem“ podle výsledku jeho léčby. Úspěšná léčba v rameni A nebo neúspěšná léčba v rameni B znamená, že „míček“ bude nahrazen „míčkem“ pro rameno A a v opačném případě bude nahrazen míčkem pro rameno B. Následující randomizace dalšího subjektu potom vychází z pomyslného losování z osudí, ve kterém je vyšší počet míčků pro rameno, které prokázalo v dosavadním průběhu studie lepší výsledky (např. vyšší účinnost léčby).

6.2.3 » ODSLEPENÍ

V průběhu zaslepených klinických studií dochází k odslepení pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné s ohledem na zdraví subjektů studie. Pokud tato situace v průběhu studie nenastane, provádí se odslepení až po ukončení celé studie. Do této doby nesmí být informace o typu léčby konkrétních subjektů studie zpřístupněna.

Před vlastním odslepením na konci studie musí být splněny následující podmínky:

- Všechny údaje potřebné pro vyhodnocení studie jsou shromážděny a zkontrolovány (v rámci procesu zpracování dat) a databáze s údaji o výsledcích léčby všech subjektů studie je uzavřena.
- Plánované analýzy a metody statistického zpracování dat jsou podrobně naplánovány a popsány v dokumentu Plán statistických analýz (Statistical Analysis Plan – SAP).
- Bylo provedeno rozdělení subjektů studie do jednotlivých analyzovaných skupin (např. intent-to-treat populace, per-protocol populace apod), viz [podkap. 4.4.6](#), s. 68.

POUŽITÁ LITERATURA

- Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975; 31(1): 103–115.
- Begg CB, Iglewicz B. *Biometrics*. 1980; 36(1): 81–90.
- Zelen M. Play the winner rule and the controlled clinical trial. *J Amer Statist Assoc* 1969; 64(327): 131–146.
- Wei LJ, Durham S. The randomized Play-The-Winner rule in medical trials. *J Amer Statist Assoc* 1978; 73(364): 840–843.

6.3 » ZACHÁZENÍ SE STUDIJNÍ MEDIKACÍ

JAK SPRÁVNĚ ZACHÁZET SE STUDIJNÍ MEDIKACÍ V PRŮBĚHU STUDIE

Martin Šimíček

Česká legislativa definuje mnoho povinností souvisejících se zacházením se studijní medikací (IMP). Tato podkapitola uvádí praktické informace, jak jednotlivé paragrafy vyhlášky a odstavce pokynů SÚKL splnit. Pokud se v této podkapitole citují dokumenty SÚKL a právní předpisy, užívá se místo termínu (klinická) studie termín (klinické) hodnocení (KH).

Hned v přípravné fázi je dobré zapojit do týmu farmaceuta jako osobu zodpovědnou za správné zacházení s IMP v celém průběhu klinické studie.

Úloha farmaceuta při přípravě a v průběhu klinické studie (KS)

- Farmaceut je odborníkem na léčivé přípravky, přítomnost farmaceuta je v určitých fázích KS přímo dána legislativou (viz [podkap. 5.3](#), s. 131).
- Farmaceut zná pravidla pro zacházení s léčivými přípravky vyplývající z legislativy a pomůže zajistit, že budou splněny všechny podmínky pro správné uchovávání a bezpečné užívání léčiv subjekty studie. Pokyn SÚKL LEK-12 jasně definuje, že je vhodné (zejména u termolabilních léčiv) uchovávání studijní medikace v lékárně.
- Účast farmaceuta (lékárny) je bezpodmínečně nutná v případech, v nichž se v průběhu studie připravuje/připravují IMP, nebo se provádí zvláště náročná úprava IMP (cytostatika, radiofarmaka atd).
- Farmaceut je často při přípravě studijní medikace jediným odslepeným členem studijního týmu.
- Farmaceut je jediný člen studijního týmu oprávněný opatřit studijní medikaci novými štítky s opravenou, resp. upravenou informací v případě prodloužení expirace nebo na pokyn zadavatele (viz [podkap. 5.3](#))
- Farmaceut spolupracuje při výdeji IMP, edukaci pacienta o správném uchovávání

a dávkování IMP, vracení nespotřebované medikace a zjišťování compliance apod.

- Farmaceut má praktické zkušenosti se správným vedením dokumentace týkající se léčiv, evidencí příjmu a výdeje a stavu zásob, má zkušenosti s kontrolami SÚKL a audity týkajícími se klinických studií apod.

STĚŽEJNÍ DOKUMENTY

Základním dokumentem, podle kterého se řídí zacházení se studijní medikací ve zdravotnickém zařízení, je **Pokyn SÚKL LEK-12**. Jedná se o pokyn, který podrobněji popisuje povinnosti vyplývající z vyhlášky č. 26/2008 Sb o Správné klinické praxi a vyhlášky č. 84/2008 Sb o správné lékařenské praxi:

„**Zadavatel** zajistí, aby se klinické hodnocení uskutečnilo za podmínek a při dodržení požadavků správné lékařské praxe a Správné klinické praxe.“ (Pokyn SÚKL LEK-12)

V následujících kapitolách je popsána praktická aplikace jednotlivých částí tohoto pokynu.

Zkratka HLP pro hodnocený léčivý přípravek užívaná v textech citovaných z pokynu SÚKL LEK-12 odpovídá zkratce IMP užívané v této knize.

Podkap. 6.3, se věnuje vysvětlení pohybu IMP v rámci klinické studie – od zadavatele, přes distributora, lékárnou, zkoušejícího až samotnému subjektu studie (pacientovi). Různé možnosti jsou znázorněny ve [schématu 5.7](#), s. 133.

6.3.1 » LEGISLATIVA

Legislativně je zacházení se studijní medikací stanoveno Pokynem LEK-12 Podmínky pro klinická hodnocení léčivých přípravků v lékárnách vydaným SÚKL a platným od 5. 12. 2008 (Vy-

hláška 226/2008 Sb je platná od 1. 7. 2008 a pokyn SÚKL LEK-12 na ni navazuje), viz citace níže.

„Tímto pokynem jsou vymezeny a blíže upřesněny podmínky pro přípravu, úpravu, kontrolu, přepravu, uchovávání a vydávání hodnocených léčivých přípravků používaných v rámci provádění klinických hodnocení ohlášených/povolených na základě § 55 odst. 4 a 5 zákona č. 378/2007 Sb o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů a v návaznosti na povinnosti zadavatele vyplývající z § 19 vyhlášky č. 226/2008 Sb o Správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. **Pokyn je určen především pro lékárny, dále pro zadavatele, smluvní výzkumné organizace (CRO – contract research organizations), zkoušející, zdravotnická zařízení a další subjekty, které se účastní klinického hodnocení.**“

Pravidla uvedená v tomto pokynu platí tedy pro zadavatele, zkoušejícího i odpovědného farmaceuta. Zadavatel zajistí, že se studijní medikací je správně zacházeno v průběhu distribuce, uchovávání, přípravy, výdeje a likvidace po celou dobu trvání studie.

6.3.2 » PŘÍPRAVA A ÚPRAVA IMP

Definice pojmů příprava a úprava vyplývá z vyhlášky 84/2008 Sb o správné lékárenské praxi, (viz [přílohy 6.3.13](#), s. 180n), přehledně viz [tab. 6.1](#).

Pro IMP platí tedy totéž, co pro registrované léčivé přípravky. Tato část vyhlášky je důležitá při rozhodování o tom, zda je konkrétní příprava léčivého přípravku v rámci studie (např. ředění infuzního roztoku) v kompetenci zkoušejícího (studijní sestra), nebo pouze v kompetenci lékárny (odpovědného farmaceuta).

ÚPRAVA IMP

Úpravou IMP se rozumí ředění HLP, rozpouštění nebo ředění sirupů, prášků pro přípravu injekčního přípravku nebo přidání injekčního roztoku do infuze, pokud jsou prováděny v obalech určených k tomuto účelu nebo v případě sterilních léčivých přípravků pomocí zdravotnických prostředků zaručujících sterilitu.

Tab. 6.1. Pravidla pro přípravu/úpravu léčiv dle vyhlášky 84/2008 Sb

přípravu/úpravu	
Ize provádět zkoušejícím	nutno provádět v lékárně/farmaceutem
úprava LP – ředění sirupů, prášku pro přípravu injekčního přípravku nebo přidání injekčního roztoku do infuze, pokud jsou prováděny v obalech určených k tomuto účelu nebo v případě sterilních LP pomocí zdravotnických prostředků zaručujících sterilitu	příprava LP včetně neúměrně náročné nebo nebezpečné úpravy:
	úprava radiofarmak
	úprava injekčně podávaných cytostatik
	úprava LP pro parenterální výživu
	úprava LP pro genovou terapii

Pozn: Přípravu IMP lze provádět v lékárnách, dále na pracovištích nukleární medicíny zdravotnického zařízení (radiofarmaka) nebo na imunologických nebo mikrobiologických pracovištích zdravotnických zařízení (humánní autogenní vakcíny).

Úpravu IMP lze provádět v lékárnách nebo ve zdravotnických zařízeních.

Postup pro úpravu stanovuje zadavatel, LP mohou být upravovány pouze za podmínek schválených pro provádění studie. Činnosti spojené s úpravou musí být dokumentovány, a to v listinné nebo elektronické podobě. (Pokyn SÚKL LEK-12)

PŘÍPRAVA A KONTROLA IMP

Postup pro **přípravu** IMP stanovuje zadavatel, příprava musí probíhat za podmínek schválených pro provádění studie. Pracoviště připravující IMP je povinno postupovat v souladu se schváleným standardním operačním postupem nebo technologickým předpisem včetně vedení záznamů o přípravě v listinné nebo elektronické podobě.

Kontrolu IMP provádí připravující pracoviště podle požadavků zadavatele, minimálně však v rozsahu požadavků § 9 vyhlášky č. 84/2008 Sb o správné lékárenské praxi, stanovených pro jednotlivé druhy LP.

Znění § 9 Kontrola při příjmu, přípravě a úpravě

- (1) U **léčivých přípravků připravených** kontroluje vydávající osoba vzhled, množství, obal a označení.
- (2) U léčivých přípravků připravených hromadně **do 20 balení** konečného produktu léčivého přípravku kontroluje osoba, která léčivý přípravek připravila, certifikát použitých léčivých látek a pomocných látek a úplnost dokumentace.
- (3) U léčivých přípravků připravených hromadně v množství **nad 20 balení** konečného produktu léčivého přípravku se provádí vstupní, mezioperační a výstupní kontrola podle předem vypracované dokumentace. Po propuštění léčivých přípravků připravených v šaržích se vzorek

každé šarže uchovává po dobu použitelnosti.

- (4) U léčivých přípravků připravovaných **opakovaně na žádanku se jejich příprava a kontrola provádí podle technologického předpisu nebo podle standardního operačního postupu předem vypracovaného pro tyto případy podle § 22.** (Pokyn SÚKL LEK-12)

Technologický předpis pro opakovanou přípravu podle § 22 vyhlášky 84/2008 obsahuje tuto dokumentaci:

- datum a podpis odpovědného lékárníka
- postup přípravy léčivého přípravku
- složení LP včetně množství léčivé látky v jednotce hmotnosti nebo objemu
- určení obalového materiálu
- způsob označení a podmínek uchovávání
- postupy pro provádění kontrol přípravy, včetně rozsahu těchto kontrol
- dobu použitelnosti

Technologický předpis se průběžně aktualizuje, provedené změny se vyznačují tak, aby byl zachován původní text opatřený datem a podpisem vedoucího lékárníka. (Pokyn SÚKL LEK-12)
Technologický předpis schválí odpovědný farmaceut a stává se součástí dokumentace v tzv. Pharmacy File ([viz 6.3.10](#), s. 173). Zadavatel dále odpovídá za to, že o každé přípravě je veden záznam.

6.3.3 » OZNAČOVÁNÍ IMP

Zadavatel musí zajistit označení IMP v souladu s požadavky vyhlášky č. 226/2008 Sb. Pravidla pro označování IMP jsou vyjmenována v [podkap. 5.3.1](#), s. 131, viz i [schéma 6.1](#).

V případě, že je ve studii použit v ČR registrovaný léčivý přípravek, **zjednodušené značení vnějšího obalu** musí obsahovat minimálně:

- označení „**Pouze pro účely klinického hodnocení**“
- referenční kód hodnocení umožňující identifikaci klinické studie, místa uskutečnění této studie, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde – (EudraCT Number, číslo Protokolu)
- identifikační kód pacienta – lze dopsat i rukou přímo při výdeji – viz [schéma 6.1](#).

V případě, že se pro klinickou studii použije jako IMP registrovaný léčivý přípravek, který je běžně dostupný v lékárně zdravotnického zařízení, je léčivý přípravek evidován jako IMP až okamžikem výdeje pacientovi. V tomto případě je tedy IMP evidováno v momentě vý-

deje, a to označením vnějšího obalu tak, jak je uvedeno výše. Odpadá tak práce a dokumentace spojená s příjmem, uchováváním, monitoringem teploty uchovávání, likvidací nespotřebované studijní medikace apod.

6.3.4 » DISTRIBUCE IMP

Tato pravidla platí, pokud je IMP dodáván externím dodavatelem:

Pro hodnocené přípravky platí, že přímo do zdravotnického zařízení, které provádí klinické hodnocení, je možné dodávat hodnocené plyny, infuzní roztoky, radiofarmaka a očkovací látky. (Pokyn SÚKL LEK-12)

To znamená, že u těchto typů léčivých přípravků farmaceut nemusí být členem studijního týmu

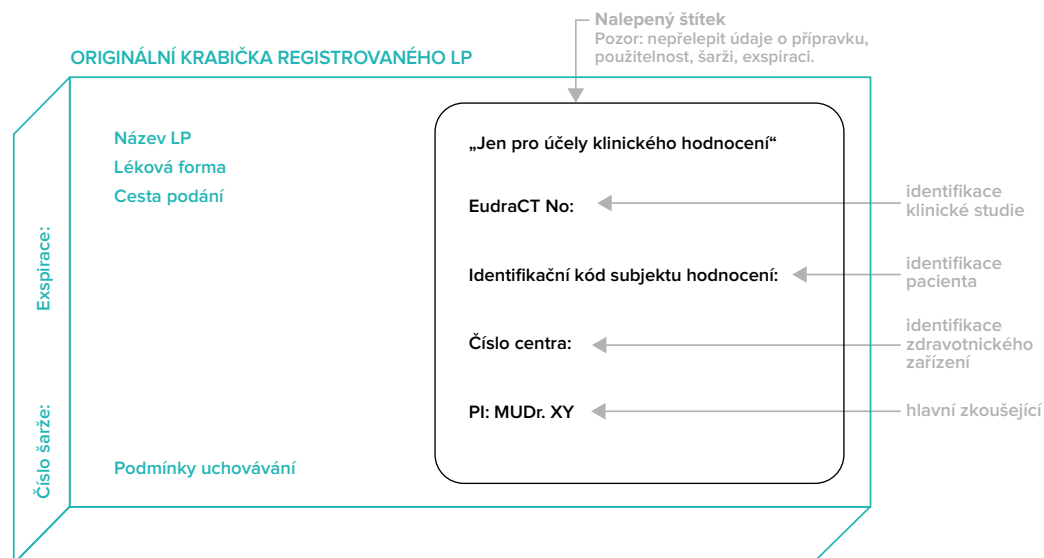


Schéma 6.1. Značení léčivého přípravku v rámci klinické studie

a distributor může dodávat IMP přímo zkoušejícímu. Totéž platí pro zkoušení zdravotnického materiálu, který lze také dodávat přímo zkoušejícímu.

6.3.5 » PŘÍJEM ZÁSILKY S IMP V LÉKÁRNĚ

Pokud dodává IMP do klinické studie externí dodavatel, platí tato pravidla:

KONTROLA PŘIJATÉ ZÁSILKY

Odpovědný farmaceut/farmaceutická asistentka, člen studijního týmu:

- Kontroluje **dodržení transportních podmínek** – především teplotu stanovenou pro transport
- Kontroluje **celistvost a nepoškození dodávky**
- Kontroluje **obsah zásilky** – souhlasí-li množství přijaté medikace s dodacím listem. Je-li to požadováno zadavatelem, kontroluje se i šarže, expirace a pořadová čísla jednotlivých přípravků podle dodacího listu.
- **Eviduje** podle Standardního operačního postupu



Obr. 6.1. Transportní box pro zásilku s termolabilní studijní medikací – příjem v lékárně

- **Potvrzuje v dokumentaci** příjem zásilky jménem, podpisem, datem a časem přijetí zásilky, případně uvádí čísla jednotlivých IMP v zásilce.
- **Ukládá medikaci na odpovídající místo** dle pokynů zadavatele studie a v souladu s příslušnými právními předpisy (odděleně od ostatních léčiv).

V případě, že dodavatel, který zásilku přivezl, potřebuje potvrdit, že medikace souhlasí s dodacím listem, je třeba zásilku zkontrolovat neprodleně. Pokud není člen studijního týmu dostupný, přebere zásilku dle výše uvedeného postupu zastupující pracovník (např. farmaceutická asistentka). Dodací listy a další dokumentaci pak vyplní později již člen studijního týmu odpovědný za konkrétní studii.

ZÁSILKY SE ZAŘÍZENÍM MONITORUJÍCÍM TEPLOTU

Je-li transport zásilky monitorován teploměrem (temperature monitor), platí vše výše uvedené, navíc je třeba teploměr zhodnotit (obr. 6.1, obr. 6.2 a obr. 6.3). Postupuje se dle požadavků jednotlivých klinických studií,



Obr. 6.2. Monitory teplot při transportu a uchování termolabilních léčiv

kteřé mohou být rozdílné. Ve všech případech je však nutno zastavit měření teploměru ihned po jeho vyjmutí ze zásilky. Pokud má zadavatel validovaný postup ohledně dodržení snížené teploty při transportu, nemusí být teploměr přítomen, ale IMP samotné po vyjmutí musí být uchovávány při 2–8 °C.

Léčiva se ihned uloží dle pokynů zadavatele studie a v souladu s příslušnými právními předpisy a dále se s teploměrem nakládá dle pokynů zadavatele jednotlivých studií. Pokud je zásilka mimo stanovené teplotní rozmezí, uloží se IMP opět dle pokynů zadavatele a v souladu s příslušnými právními předpisy a navíc obal, v němž jsou tyto IMP uloženy se označí nápisem **NEPOUŽÍVAT – léky v karanténě**. Dále se postupuje opět dle postupu stanoveného zadavatelem.

6.3.6 » UCHOVÁVÁNÍ IMP

Uchovávání – podmínky uchovávání HLP stanovuje zadavatel. Dodržování teploty se průběžně kontroluje, záznamy o kontrole podmínek uchovávání by měly být vedeny způsobem obdobným pro tuto činnost v lékárně. Požadavky na uchovávání IMP se vztahují také na zdravotnická zařízení, ve kterých studie probíhají. Pokud je členem týmu farmaceut – odpovědný za dodržování požadavků správné lékárenské praxe, může tuto činnost vykonávat on. (Pokyn SÚKL LEK-12)

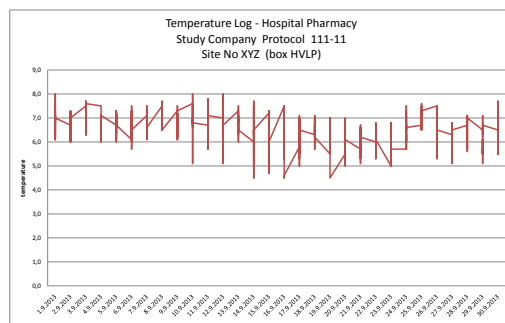
Z toho důvodu, že lékárny na rozdíl od klinik většinou disponují **kvalitními monitorovacími systémy teplot** a **kvalitními chladničkami**, je vhodné alespoň u IMP, které mají být uchovávány za snížené teploty, preferovat a zajistit jejich uchování v lékárně. (Pokyn SÚKL LEK-12)

Zadavatel definuje skladovací podmínky IMP. Lékárna i zkoušející zajistí, že IMP jsou uchovávány dle pokynů zadavatele studie a v souladu s příslušnými právními předpisy. Monitorování teplot IMP je v lékárně obvykle zajištěno kontinuálně elektronickým monitorovacím systémem. Ten zaznamenává teplotu skladování pravidelně po celých 24 hodin obvykle v 30minutových intervalech. Odpovědný farmaceut zpracovává data z tohoto systému a vede dokumentaci v grafické podobě, pokud zadavatel nepožaduje jinak.

Výše uvedené pokyny platí i pro uchovávání načatých ampulí a sekundárních obalů, je-li jejich uchovávání nutné pro danou studii.

Poznámka V případě oddělení přípravy cytostatik jsou všechny načaté ampule i sekundární obaly považovány za kontaminované a likvidují se bezprostředně po použití jako cytotoxický odpad dle lokální směrnice pro nakládání s odpady.

Pokud je to možné, IMP by měly být před podáním subjektům studie uloženy v centru, v němž klinické studie probíhá, jen po dobu nezbytně nutnou k naplnění požadavků Pro-



Obr 6.3. Ukázka grafického záznamu monitorování teploty elektronickým monitorovacím systémem

tokolu (například k zajištění úpravy IMP). Po ostatní dobu by IMP měly být uchovávány v lékárně. Za uchovávání IMP v lékárně v souladu s pokyny zadavatele klinické studie a s aplikovatelnými regulačními požadavky v lékárně zodpovídá odpovědný farmaceut. V případě, že to provoz neumožňuje, předá lékárna IMP zkoušejícímu, který jej uchovává. Po předání studijní medikace odpovídá za uchovávání IMP hlavní zkoušející (dle vyhlášky o Správné klinické praxi – GCP). Je vhodné, aby farmaceut na začátku studie ověřil podmínky uchovávání zkoušejícím v centru, v němž se klinická studie uskutečňuje. Pokud zadavatel výslovně nepožaduje pravidelné návštěvy farmaceuta za účelem kontrolování správného skladování IMP, nejsou nutné.

V případě, že IMP uchovává zkoušející, platí stejná pravidla, pouze způsob monitorování skladovací teploty se může lišit. Teplota může být monitorována pomocí mobilních zařízení s kontinuálním záznamem, nebo pouze pomocí kalibrovaného minimo-maximálního teploměru, při tomto způsobu měření je tep-

lota zaznamenávána písemně nejméně 1krát denně.

Lékařna zajistí, aby byly IMP uloženy odděleně od ostatních léčiv. (Pokyn SÚKL LEK-12)

Tento požadavek se prakticky zajistí umístěním IMP do uzavíratelných obalů (např. kartonů) s označením identifikujícím jasně příslušnou klinickou studii. Tímto je zamezeno tomu, aby byly IMP dostupné někomu jinému než členu studijního týmu nebo osobě monitora konkrétní klinické studie. Pro IMP všech probíhajících klinických studií je pak vyhrazeno samostatné viditelně označené skladovací místo. Může to být například zvláštní police nebo regál, nejlépe v samostatné uzamykatelné místnosti. V případě termolabilních léčiv není vždy k dispozici samostatná lednice, pak opět stačí její část, v níž jsou IMP uskladněny, viditelně označit (např. nápisem **Léky pro klinická hodnocení**). Stejná pravidla platí i pro uchovávání studijní medikace zkoušejícím. Hlavní zkoušející zajistí uchovávání IMP podle zadavatelem stanovených podmínek v uzamykatelných prostorách s možností přístupu pouze členů studijního týmu ([obr. 6.4](#)).



Obr. 6.4. Příklad uchovávání IMP odděleně od ostatních léčiv

6.3.7 » VÝDEJ IMP ZKOUŠEJÍCÍMU

Výdej – zadavatel předem určí způsob výdeje, oprávněné příjemce vydávaných IMP a způsob evidence výdeje. **IMP** (kromě skupin LP, které neprocházejí lékárnou) **smí být vydány pouze určeným členům studijního týmu (zkoušejícím) nebo subjektu hodnocení.** (Pokyn SÚKL LEK-12)

Pokyn tedy stanovuje zadavateli povinnost určit způsob výdeje a jeho evidence a vymezit okruh oprávněných příjemců.

Dokumentace výdeje IMP zahrnuje evidenci skladových zásob, příjmu a výdeje jednotlivých položek umožňujících rozlišit lékovou formu, sílu a velikost balení včetně data výdeje, čísla šarže nebo identifikačního kódu a doby použitelnosti hodnocených léčivých přípravků.

Výdej je možný na žádanky nebo na lékařský předpis. Doklady k výdeji musí obsahovat jednoznačné údaje o IMP a oprávněném příjemci, jakož i ostatní náležitosti vyplývající z vyhlášky č. 54/2008 Sb o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů. Dále musí být na každém dokladu (žádanka nebo recept) uvedeno upozornění Pro účely klinického hodnocení a přesné označení (identifikace) KH. (Pokyn SÚKL LEK-12)

TYPY VÝDEJE IMP

Podle pravidel uvedených výše se postupuje takto:

VÝDEJ IMP NA ZÁKLADĚ ŽÁDANKY NEBO RECEPTU

K výdeji IMP je oprávněn odpovědný farmaceut a vydává IMP do rukou pověřeného člena studijního týmu na základě zaslané žádanky/receptu. Na žádance/receptu musí být uvedeny všechny náležitosti, které vyjmenovává vyhláška č. 54/2008 Sb a identifikátor KH (název nebo číslo).

Žádanku/recept označí vydávající svým jménem a podpisem a přebírající převzetí potvrdí zapsáním svého jména, data a času převzetí a podpisem. Žádanky/recepty se uchovávají v lékárně spolu s ostatní dokumentací.

Možný je také výdej přímo pacientovi. I v tomto případě platí všechny náležitosti uvedené výše.

VÝDEJ (PŘEVOD) CELÉ ZÁSILKY IMP ZKOUŠEJÍCÍMU (DO CENTRA)

V případě, že je nutné, aby byly IMP v průběhu studie uchovávány zkoušejícím (například z logistických důvodů, 24hodinová dostupnost apod), musí být podmínky uchovávání IMP také pravidelně kontrolovány. Za uchovávání IMP v centru studie v souladu s pokyny zadavatele a s aplikovatelnými regulačními požadavky v centru odpovídá hlavní zkoušející.

Po převzetí a potvrzení zásilky IMP vyrozumí odpovědný farmaceut o této skutečnosti pověřeného člena studijního týmu. Žádanka by měla obsahovat minimálně název nebo číslo Protokolu studie, dále číslo zásilky a počet přípravků v dané zásilce. Žádanka se vyhotovuje ve dvou kopiích, jedna je uchovávána zkoušejícím a druhá v lékárně spolu s dodacím listem k zásilce.

Vzor žádanky viz [obr. 6.5](#), s. 172.

Informace o identifikačních kódech IMP v zásilce farmaceut předá formou kopie dodacího listu, který je distribuován spolu se zásilkou IMP. Pověřený člen studijního týmu (nejčastěji studijní koordinátor nebo studijní sestra) zásilku převezme a převzetí potvrdí na žádance nebo přímo na dodacím listu zapsáním svého jména a příjmení, data a času převzetí a vlastnoručním podpisem. Zásilka je do doby převzetí zkoušejícím v lékárně uložena na odpovídajícím místě dle podmínek skladování. Dodací list a žádanka jsou uloženy do dokumentace ke klinické studii (tzv. Pharmacy File).

Transport léčiv z lékárny do centra provádí vždy osobně člen studijního týmu. Po dobu transportu je nutné dodržet skladovací podmínky, proto se termolabilní léčiva transportují v přenosných chladicích boxech při teplotě 2–8 °C, případně, požaduje-li zadavatel,

ŽÁDANKA NA VÝDEJ STUDIJNÍ MEDIKACE JEN PRO ÚČELY KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Identifikace klinického hodnocení
(zkrácený název, č. Protokolu apod)

Hlavní zkoušející:

Číslo zásilky:

Počet balení IMP v zásilce:

Předal (datum, jméno a příjmení, podpis):

Převzal (datum, jméno a příjmení, podpis):

Pozn: V případě žádanky na termolabilní léčivo může žádanka obsahovat i údaje o času předání a době transportu

Obr. 6.5. Vzor žádanky na výdej celé zásilky studijní medikace

i s elektronickým zařízením zaznamenávajícím teplotu během přepravy.

Člen studijního týmu studijní medikaci uloží dle pokynů zadavatele, [podkap. 6.3.6](#), s. 169.

6.3.8 » VÝDEJ IMP SUBJEKTU HODNOCENÍ

Zkoušející nebo osoba určená zkoušejícím, resp. zdravotnickým zařízením (odpovědný farmaceut) by měl vysvětlit **správný způsob užívání** hodnoceného léčiva, resp. léčiv každému subjektu hodnocení a v intervalech vhodných pro danou studii by měl kontrolovat, že každý subjekt postupuje správně podle pokynů.

Zkoušející má odpovědnost za sledování compliance pacienta (tedy dodržování instrukcí k užívání přípravku), sbírá nepoužitou medikaci, vede přesnou evidenci a nepoužitou medikaci vrací zadavateli (není-li zajištěno jinak). Příklad evidence viz [obr. 6.7](#), s. 178 „Dispensing log“.

6.3.9 » LIKVIDACE IMP

Likvidace – nespotřebované IMP musí být v lékárně uloženy odděleně do doby, než budou vydány na žádanku do předem určeného zdravotnického zařízení, které se rovněž podílí na KH. Likvidaci takto shromážděných přípravků zajistí zadavatel v souladu s platnými právními předpisy. (Pokyn SÚKL LEK-12)

Před likvidací je studijní medikace uchovávána odděleně (platí stejně pro lékárnu i pro zkoušejícího). Součástí dokumentace o klinické studii je vždy údaj, zda se likvidace provádí lokálně ve zdravotnickém zařízení, nebo se studijní medikace odesílá zpět zadavateli (v případě externího zadavatele).

Za likvidaci IMP zodpovídá zadavatel. Ten je povinen vést přesnou dokumentaci o všech úkonech a tuto dokumentaci je povinen při inspekci nebo auditu vrácení, případně likvidace IMP předložit. U cytotoxických látek již z povahy těchto přípravků nelze uchovávat

PŘEDÁNO DO ÚSEKU ODPADOVÉHO HOSPODÁŘSTVÍ (VYPLNÍ ČLEN STUDIJNÍHO TÝMU)

Datum předání

Identifikace klinického hodnocení
(zkrácený název, č. Protokolu apod)

Hlavní zkoušející

Klinika

Počet vracených balení IMP:

Celková hmotnost (odhad):

Předal (jméno, podpis):

PŘEDÁNO K LIKVIDACI (VYPLNÍ PRACOVNÍK ODPADOVÉHO HOSPODÁŘSTVÍ)

Datum likvidace v místní spalovně:

nebo

Datum předání organizaci s oprávněním
k likvidaci nebezpečného odpadu:

Obr. 6.6. Vzor záznamu o lokální likvidaci studijního léčiva (kopie záznamu se předává lékárně)

jejich zbytky, je třeba je likvidovat ihned spolu s dalšími zbytky cytostatik. V lékárně je pak evidence o likvidaci vedena pro účely každé klinické studie samostatně. Ve formuláři se zaznamenávají dva údaje: kdy byly nespotřebované IMP odevzdány zkoušejícím k likvidaci a kdy došlo ke skutečné likvidaci spálením, buď v místní spalovně, nebo autorizovanou externí organizací. V případě likvidace formou odeslání externímu zadavateli se tato skutečnost eviduje dle jeho požadavků. Příklad záznamu o likvidaci IMP je uveden na [obr 6.6](#).

6.3.10 » VEDENÍ DOKUMENTACE KE KLINICKÉ STUDII V LÉKÁRNĚ

SMĚRNICE O ZACHÁZENÍ SE STUDIJNÍ MEDIKACÍ VE ZDRAVOTNICKÉM ZÁŘÍZENÍ

Lékárna se nemůže účastnit KHLP nad rámec svého rozsahu činnosti. (Pokyn SÚKL LEK-12)

Lékárna zajistí při každém podezření nebo zjištění nesprávného postupu v dokumentaci KH, přípravě nebo aplikaci IMP a jiných po-

chybení v provádění KH informování zadavatele a provede záznam o události do dokumentace KH. (Pokyn SÚKL LEK-12)

Lékárna vede systém nápravných opatření proti opakování chyb a nedostatků ve zpracování KH. (Pokyn SÚKL LEK-12)

Ve zdravotnickém zařízení je obvykle schválena vnitřní směrnice, která popisuje všechny povinnosti členů studijního týmu související se zacházením s IMP v průběhu KH tak, jak byly vyjmenovány výše. Zároveň definuje odpovědnosti a pravomoci jednotlivých osob účastnících se KH. Všechny odpovědné osoby účastnící se v lékárně KH jsou povinny se seznámit s danou směrnicí a účastnit se pravidelných školení. O tomto je veden písemný záznam. Je odpovědností vedoucích jednotlivých pracovišť, že všichni příslušní zaměstnanci jsou informováni a pravidla jsou dodržována.

EVIDENCE PROBÍHAJÍCÍCH KLINICKÝCH STUDIÍ

Lékárna zajistí, aby dokumentaci k IMP jednotlivých KH vedl předem určený pracovník lékárny. (Pokyn SÚKL LEK-12)

V lékárně se vede evidence všech probíhajících klinických studií, na kterých se podílejí farmaceuti této lékárny, včetně seznamu jmen odpovědných farmaceutů. Evidence by měla obsahovat i informace o datech iniciace, případně ukončení klinické studie.

Administrativní náročnost jednotlivých studií se liší v závislosti na množství práce, které je požadováno. Nelze tedy stanovit, jaký je maximální počet klinických studií, na kterých se může podílet jeden farmaceut. Nadto vytížení jednoho každého farmaceuta příslušné lékárny závisí i na celkové organizaci práce v této lékárně. V každém případě platí, že členem studijního týmu by vždy měli být minimálně dva farmaceuti, aby byla zajištěna zastupitelnost v pří-

padě nepřítomnosti jednoho z nich. U klinických studií, u nichž je vyžadována 24hodinová pohotovost, případně zvlášť časově a odborně náročná příprava, může být farmaceutů i více.

Dokumentace činností prováděných lékárnou je vedena dle požadavků zadavatele, a to elektronicky nebo na formulářích poskytnutých zadavatelem, minimálně však v rozsahu požadavků § 22 vyhlášky č. 84/2008 Sb. Kdykoli musí být možné doložit aktuální stav IMP, jejich pohyb a dodržení pravidel Správné klinické praxe a správné lékárenské praxe. (Pokyn SÚKL LEK-12)

Lékárna vede dokumentaci KH a uloží IMP tak, aby nedošlo k záměnám dokumentace, resp. léčiv. (Pokyn LEK 12).

Dokumentaci tvoří záznamy o příjmu léčivých přípravků..., používání a úpravě léčivých přípravků..., evidenci léčivých přípravků..., kontrole dodržení teploty uchovávání léčivých přípravků..., informace o podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek..., standardní operační postupy dokumentující v rozsahu odpovídajícím vykonávaným činnostem... Standardní operační postupy jsou opatřeny datem a podpisem osoby, která je na daném pracovišti za zacházení s léčivými přípravky odpovědná. (Pokyn LEK-9 verze 1, výňatek)

Při práci s hodnocenými léčivými přípravky se vychází ze zásad správné lékárenské praxe, a tedy veškeré činnosti prováděné v souvislosti s klinickými studiemi musí být zdokumentovány formou standardních operačních postupů.

STANDARDNÍ OPERAČNÍ POSTUP PRO ZACHÁZENÍ SE STUDIJNÍ MEDIKACÍ V DANÉ STUDII

Farmaceut vypracuje **Standardní operační postup pro zacházení s IMP (SOP)**, případně jej nechá vypracovat zadavatelem a pouze upraví a schválí.

Standardní operační postup pro zacházení s IMP musí obsahovat:

- jméno farmaceuta, který standardní operační postup zpracoval, a jméno osoby, která ho schválila, datum
- identifikace klinické studie (EudraCT No, číslo Protokolu)
- kontakty na zkoušejícího, členy studijního týmu
- způsob převzetí zásilky a evidence
- způsob evidence příjmu a výdeje IMP (IVRS, IXRS, vzor papírové evidence)
- místo uložení studijní medikace v centru, v němž studie probíhá
- v případě uchovávání v lékárně – způsob zaznamenávání teploty

Obecný standardní operační postup pro práci s klinickými studiemi a standardní operační postup pro zacházení se studijní medikací u každé jednotlivé studie v lékárně požaduje legislativa a vyžaduje při svých kontrolách SÚKL.

POŽADAVKY NA LÉKÁRENSKOU DOKUMENTACI – PHARMACY-FILE

Farmaceut vede o dané klinické studii vlastní dokumentaci tzv. **Pharmacy File**. Ten musí obsahovat minimálně níže uvedené údaje.

- název studie, číslo Protokolu
- identifikační číslo centra, název zadavatele
- stručně odborné informace – souhrn Protokolu, v případě přípravy v lékárně přesný popis přípravy – technologický předpis
- kontakty na zadavatele, smluvní výzkumné organizace (CRO), monitora, včetně zástupů (telefon, e-mail)
- kontakty na zkoušejícího a ostatní členy studijního týmu
- evidenční listy k dokumentaci přijatých, vy-

daných a vrácených hodnocených léčivých přípravků a také hodnocených přípravků určených k likvidaci.

DOKUMENTACE ZKOUŠEJÍCÍHO V SOUVISLOSTI SE STUDIJNÍ MEDIKACÍ

Zkoušející by měl vést záznamy o stavu zásob v místě hodnocení, o užívání každým ze subjektů a o vrácení nevyužívaného hodnoceného léčiva zadavateli anebo o jiném způsobu jeho likvidace. (Pokyn KLH 17)

Tyto záznamy by měly obsahovat údaje, množství, šarže, dobu použitelnosti (pokud existuje) a kódová čísla přiřazená hodnocenému léčivu a subjektům hodnocení. Zkoušející by měli vést záznamy prokazatelně dokumentující, že subjektům byly poskytnuty dávky léčiva uvedené v Protokolu, a vykazující nakládání se všemi hodnocenými léčivy převzatými od zadavatele. (Pokyn KLH 17)

Hodnocené léčivo/a by mělo být uchovávané podle upřesnění zadavatele. (Pokyn KLH 17)

Záznamy o příjmu, uchovávání a výdeji léčiv pacientovi jsou tedy vedeny stejně jako v lékárně. Údaje v takové evidenci závisí na typu klinické studie, způsobu dodání IMP a na tom, zda je léčivo uchovávané v lékárně, nebo v centru, zda výdej pacientovi provádí lékař nebo odpovědný farmaceut, na tom, zda se vede evidence vrácených obalů pacientem, na způsobu likvidace apod. Vše je nutno definovat v přípravné fázi studie, zodpovědnost nese zadavatel.

FARMAČEUTICKÁ DOKUMENTACE V SOUVISLOSTI S UKONČENÍM KLINICKÉ STUDIE

Po ukončení klinické studie proběhne závěrečná monitorovací návštěva. Farmaceut ve spolupráci s monitorem zkompletuje farma-

ceutickou část dokumentace. Podle požadavků zadavatele ve spolupráci se zkoušejícím a monitorem zajistí likvidaci vrácené studijní medikace a přijatých IMP, která nebyla subjektům studie vydána. Dokumentace klinické studie zůstává archivována v lékárně nebo centrálně spolu s ostatní dokumentací. O archivaci je proveden záznam s datem a uvedením místa uložení dokumentace.

6.3.11 » MONITORING KLINICKÉ STUDIE V LÉKÁRNĚ/U ZKOUŠEJÍCÍHO

Lékárna zajistí oddělený prostor pro audit/kontrolu správnosti vedení dokumentace KH tak, aby pracovníci zadavatele, resp. CRO, neměli přístup k dokumentaci jiných KH. (Pokyn SÚKL LEK-12)

Lékárna účastníci se klinických studií musí být prostorově vybavena na průběžné kontroly monitorem nebo jiným pracovníkem pověřeným zadavatelem příslušné klinické studie, ale také na možnost externího auditu. Mělo by se jednat o samostatnou místnost, která by měla sloužit těmto účelům.

6.3.12 » PRAKTICKÝ PŘÍKLAD SPOLUPRÁCE FARMACEUTA NA KLINICKÉ STUDII

Jako příklad uvedeme klinickou studii IIT, při které se budou v nové indikaci zkoušet a pacientům ambulantně podávat perorálně dva různé registrované léčivé přípravky ve formě tablet. V přípravné fázi studie je úlohou farmaceuta ve spolupráci se zadavatelem napláňovat způsob zacházení se studijní medikací:

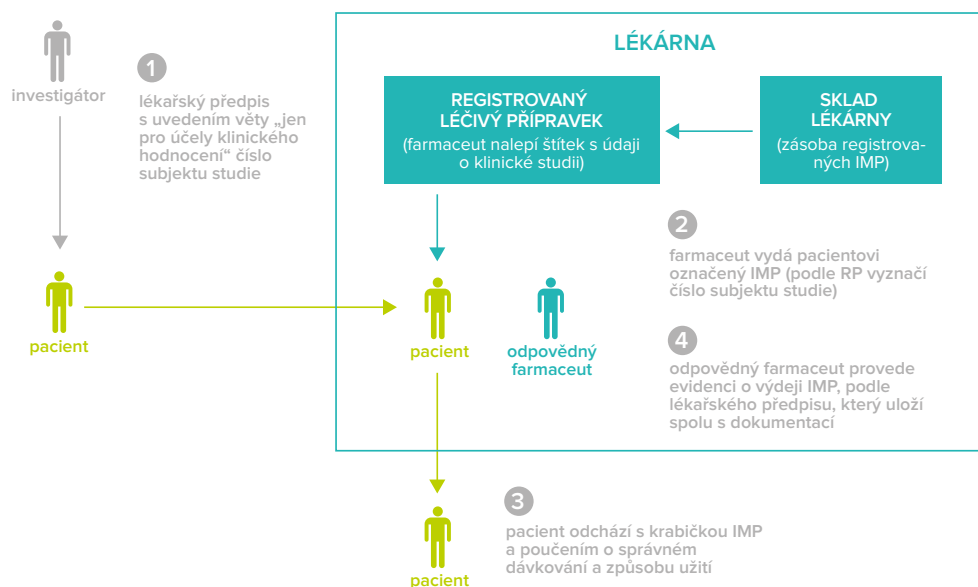


Schéma 6.2. Popis zacházení s IMP od preskripce lékařem, přes označování až po vydání IMP pacientovi

Farmaceut spolupracuje v rámci multidisciplinárního týmu (spolu s lékaři, statistiky atd) **v přípravné fázi klinické studie, při tvorbě Protokolu klinické studie**, zejména jeho částí týkající se studijní medikace, obsahující:

- popis jednotlivých IMP, včetně kompletních SPC v příloze
- způsob podávání a dávkování studijní medikace
- označování studijní medikace
- postup vykazování spotřeby IMP (kompliance)
- souběžná medikace a její dokumentace
- povolená a nepovolená medikace v průběhu klinické studie
- poučení subjektů studie o dodržování léčebných postupů
- hodnocení bezpečnosti (nežádoucí účinky a jejich zaznamenávání)

Je vhodné, aby se farmaceut **účastnil také konzultací na SÚKL**, které předcházejí žádosti o schválení klinické studie.

V samotném průběhu klinické studie farmaceut organizuje a zajišťuje správné zacházení se studijní medikací. Používá-li se jako IMP registrovaný léčivý přípravek (LP), zůstává základní otázkou, v kterém okamžiku se běžný registrovaný LP stane IMP. Pokud se LP označí jako IMP již při příjmu od dodavatele, přináší to složitější dokumentaci, více práce a vyšší finanční náklady. Například lékárna musí takový LP, který byl kategorizován jako IMP, uchovávat odděleně od ostatních léčiv, jak je to předepsáno pro IMP. Dále je v tomto případě vhodné vést záznamy o teplotě uchovávání. Nadto musí dokumentace dle Pokynu SÚKL LEK 12 zahrnovat údaje o stavu zásob IMP kdykoli v průběhu klinické studie (KS). Takto označený LP není možné v případě, že

se nespotřebuje, vrátit do běžného použití mimo KS, což může vést k finančním ztrátám. Proto je vhodné, aby se běžný LP, který lékárna vede skladem, stal IMP až v okamžiku výdeje pacientovi. V takovém případě musí být součástí dokumentace klinické studie přesný popis zacházení s IMP od preskripce lékařem, přes označování až po vydání IMP pacientovi (schéma 6.2).

I. PRESKRIPCE IMP LÉKAŘEM

Lékař během studijní návštěvy (dle platné verze Protokolu) předepíše subjektu studie dostatečný počet balení studijní medikace (vypočítaný v souladu se schématem dávkování a intervalem do další návštěvy a k tomu rezervu LP například na dobu minimálně 15 dní) Lékař dále zaznamená předepsanou/vydanou studijní medikaci do zdrojové dokumentace a do Dispensing Log (obr. 6.7, s. 178).

IMP je třeba předepsat vždy na samostatném lékařském předpisu (ne s ostatní medikací) ve 2 kopiích, na receptu musí být vyznačeno **Pro účely klinického hodnocení**, a uvede se randomizační kód subjektu hodnocení (viz obr. 6.8, s. 179).

2. POUČENÍ SUBJEKTU STUDIE

Lékař poučí pacienta, že IMP lze vyzvednout pouze v jediné k tomu určené lékárně. Subjektu studie je vhodné poskytnout tabulky s rozpisem dávkování studijní medikace, které kromě celkové denní dávky mohou obsahovat přesný počet tablet k dennímu užití, a subjekt může být požádán o to, aby každý den potvrdil užití studijní medikace v dané tabulce. Subjekt studie může být dále požádán, aby při následující návštěvě přinesl zkoušejícímu lékaři prázdné obaly/blistry studijní medikace a všechny nevyužité léky, které budou sloužit (spolu s vyplněnou tabulkou) k ověření

kompliance. Compliance se obvykle ověřuje srovnáním počtu skutečně užitých tablet s plánovaným počtem užitých tablet. Správná compliance k léčbě je definována spotřebou studijní medikace v určitém rozmezí odchylky od plánované dávky. Compliance se zaznamenává do Dispensing Logu a CRF.

3. VÝDEJ IMP V LÉKÁRNĚ

Všichni lékárníci v určené lékárně jsou poučeni o způsobu výdeje. Vzhledem k potřebě zastupitelnosti mohou IMP vydávat všichni

farmaceuti, evidenci vede odpovědný farmaceut, nebo jeho zástupce.

Lékárník na základě lékařského předpisu připraví IMP z běžné zásoby LP. Balení IMP opatří štítkem, na který připiše randomizační kód subjektu studie. Vydá pacientovi a lékařský předpis uloží na předem určené místo, aby ho odpovědný farmaceut mohl zapsat do evidence.

Štítek na obalu IMP musí minimálně obsahovat:

- informaci **Jen pro účely klinického hodnocení** (může být předtištěno, viz vzor štítku na [schématu 6.1](#), s. 167)

Dispensing Log											
Záznam o vydání studijní medikace											
Název studie:					Pacient č.:				Medikace:		
Číslo protokolu:									Léková forma:		
Centrum:									Síla medikace:		
Léky vydány pacientovi					Léky vrácené pacientem				Potvrzení monitorem		
Datum	Síla tablet mg	Počet tablet	Šarže	Vydal Inicialy	Datum	Počet tablet	Přijal Inicialy	Compliance %	Datum	Monitor Inicialy	Poznámky

Lékárna – záznam o výdeji studijní medikace subjektům hodnocení								Formulář č.
Název studie:					Hlavní zkoušející:			
Číslo protokolu:					Číslo centra:			
Zadavatel:								
Datum	Kód SH	Název medikace	Doplněk	Šarže	Množství balení	Vydal Inicialy	Poznámka	

Obr. 6.7. Příklad záznamu o evidenci studijní medikace zkoušejícím a příklad záznamu o výdeji studijní medikace pacientům v lékárně

- EudraCT No (může být předtištěno viz vzor štítku na [schématu 6.1](#), s. 167)
- randomizační kód subjektu studie – dopíše farmaceut na krabičku při výdeji (opíše jej z lékařského předpisu)

Lékárník poučí subjekt studie, jak IMP užívat a uchovávat – způsob užívání tablet (v souladu s pokyny výrobce – SPC, příbalová informace). Odpovědný farmaceut (event. jeho zástupce) eviduje označení a výdej IMP do evidenčního logu (viz [obr. 6.7](#), s. 178 – Příklad záznamu o výdeji studijní medikace pacientům v lékárně).

Jako doklad k zápisu slouží lékařský předpis.

Při výše zmíněném postupu nedochází v žádném okamžiku v průběhu klinické studie k uchovávání IMP ani v lékárně ani zkoušejícím, což výrazně zjednodušuje manipulaci s IMP a snižuje nároky na dokumentaci.

6.3.13 » PŘÍLOHY

[Dostupné z WWW: <<http://portal.gov.cz>>]

RECEPT

Kód zdravotní pojišťovny: _____ pol. č.: _____

Příjmení a jméno: **Jan Novák** ← standardní údaje o pacientovi

Číslo pojištění: **7401010101** f. _____

Bydliště (adresa): **náměstí Svobody 1, Brno**

Rp. Sk. Kód: _____ cena: _____

„Pouze pro účely klinického hodnocení“ ← povinná věta podle vyhlášky

Registrovaný přípravek 1 ← identifikace registrovaného LP, počet balení, dávkování

30x 10 mg Exp. orig. No II (dvaš) ← farmaceut dopíše na štítek před nalepením na krabičku

D.S. 3x1 (1-1-1)

číslo subjektu hodnocení: 007

Dne: 1.1.2014

Novák ← datum, razítko a podpis lékaře

razítko zdrav. zařízení, jmenovka a podpis lékaře

Připravil: _____ Vydal: _____

Bez data vystavení, razítka smluvního zařízení, jmenovky a podpisu lékaře recept neplatí!

Obr. 6.8. Vzor lékařského předpisu

FARMAČEUTICKÉ ÚDAJE V ŽÁDOSTI O POVOLENÍ A OHLÁŠENÍ KH SÚKL (VYHLÁŠKA 226/2008, § 13)

§ 13 Žádost o povolení a ohlášení klinického hodnocení Ústavu

S žádostí o povolení klinického hodnocení nebo ohlášením klinického hodnocení se předkládá ve dvojím vyhotovení následující dokumentace – hodnoceným léčivým přípravkům se věnuje § 13 odstavec h)

§ 13 h) farmaceutické údaje o hodnocených léčivých přípravcích podle přílohy č. 5 této vyhlášky
Následně pak Příloha 5 vyhlášky 226/2008 uvádí:

Farmaceutické údaje o hodnocených léčivých přípravcích předkládané s žádostí o povolení klinického hodnocení (zahrnuje všechny přípravky použité ve studii včetně placeba):

Přípravky neregistrované

- a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly)
- b) úplné kvantitativní i kvalitativní složení přípravku
- c) jméno a adresa všech výrobců podílejících se na výrobě daného přípravku, případně včetně organizace provádějící zaslepení vzorků, s uvedením jejich funkce ve výrobním řetězci
- d) jméno a adresa výrobce provádějícího konečné propouštění přípravku,
- e) doklad o splnění podmínek Správné výrobní praxe v celém průběhu výroby či přípravy hodnoceného léčivého přípravku (např. certifikát osvědčující splnění podmínek Správné výrobní praxe vydaný státním kontrolním úřadem nebo doklad o průběžně prováděných státních inspekcích či povolení k výrobě léčivých přípravků pro klinická hodnocení s uvedením povolených činností,

f) údaje o účinné látce/účinných látkách:

- chemický název a vzorec
- jméno a adresa všech výrobců s uvedením jejich funkce ve výrobním řetězci
- specifikace účinné látky
- kontrolní analytické metody
- analytický certifikát alespoň jedné šarže léčivé látky

v případě **látky neuvedené v Evropském, Americkém či Japonském lékopise, ani v lékopise některé ze členských zemí EU** dále:

- průkaz totožnosti a struktury, charakterizace nečistot
- schéma syntézy s uvedením všech vstupních surovin, rozpouštědel a katalyzátorů
- analytické výsledky šarží použitých pro preklinické studie a předchozí klinické studie
- analytické výsledky šarží zamýšlených pro použití v klinické studii
- údaje o stabilitě ve formě výsledků stabilitních studií

g) Stručný popis výroby přípravku (obecný popis jednotlivých stupňů s důrazem na odstranění, případně inaktivaci virů v případě přípravků obsahujících látky biologického původu, včetně uvedení případného zaslepení)

h) specifikace přípravku

i) kontrolní analytické metody pro přípravek

j) analytické certifikáty

k) popis vnitřního obalu

l) údaje o stabilitě přípravku, navržená doba použitelnosti, navržené podmínky uchovávání

m) doklady o zabezpečení přípravku vůči riziku přenosu BSE/TSE.

Rozsah předkládaných informací se přizpůsobí stupni vývoje léčivého přípravku, přičemž na počátku vývoje se klade důraz na identifikaci a kontrolu léčivé látky; konečné specifikace

a kompletní údaje o substanci i přípravku jsou očekávány až na konci celého vývoje; přihlíží se k tomu, jedná-li se o látku nově vyvíjenou nebo o nový přípravek obsahující látku známou a k expozici subjektů hodnocení s ohledem na rozsah, cíle a předpokládané trvání studie.

Přípravky registrované v ČR či v jiné zemi, a to v téže lékové formě, síle a velikosti balení

- a) název přípravku, léková forma (popřípadě formy), síla (popřípadě síly), velikost balení
- b) název léčivé látky (popřípadě látek), seznam všech pomocných látek
- c) v případě přípravku registrovaného v České republice jméno a adresa či sídlo držitele rozhodnutí o registraci nebo registrační číslo přípravku v České republice
- d) v případě přípravku registrovaného v jiné zemi jméno a adresa nebo sídlo držitele registračního výměru v dané zemi s uvedením roku, ve kterém byl přípravek v této zemi zaregistrován, a registrační číslo přípravku.

HODNOCENÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY A JEJICH OZNAČOVÁNÍ (§ 19 VYHLÁŠKY 226/2008):

Zadavatel zajišťuje, že

- a) hodnocené léčivé přípravky jsou charakterizovány přiměřeně stupni jejich vývoje.
- b) pro hodnocené léčivé přípravky jsou stanoveny vhodná doba, teplota a další podmínky uchovávání a v případě potřeby určeny i postupy pro přípravu nebo úpravu hodnocených léčivých přípravků před podáním subjektům hodnocení a pomůcky pro jejich aplikaci, a že hodnocené léčivé přípravky jsou stabilní po celou dobu jejich používání.
- c) hodnocené léčivé přípravky jsou baleny, distribuovány a uchovávány v souladu se správnou distribuční praxí tak, aby byly pro-

kazatelně chráněny před kontaminací a znehodnocením během dopravy a uchovávání.

- d) hodnocené léčivé přípravky jsou připravovány, upravovány, kontrolovány, uchovávány a vydávány v souladu se správnou lékařskou praxí a osoby, které zajišťují uvedené činnosti, musí splňovat odborné předpoklady.
- e) hodnocené léčivé přípravky jsou řádně označeny podle odstavce 2 a případně kódovány; v případě zaslepeného klinického hodnocení zadavatel zajišťuje, že hodnocené léčivé přípravky jsou kódovány způsobem umožňujícím zaslepení a že systém kódování umožňuje rychlou identifikaci hodnoceného léčivého přípravku v případě, že to vyžaduje zdravotní stav subjektu hodnocení; každé porušení zaslepení musí být zjistitelné.
- f) jedná-li se o klinická hodnocení, jejichž cílem není získání podkladů pro registraci nebo vývoj léčivého přípravku a na nichž se nepodílí výrobci léčivých přípravků ani osoby s nimi obchodně propojené, rozsah označování hodnocených léčivých přípravků lze po projednání s Ústavem (rozuměj se SÚKL) upravit přiměřeně povaze daného klinického hodnocení.

Značení studijní medikace

Značení IMP používaných v rámci klinické studie probíhá vždy v souladu s požadavky Správné klinické praxe (GCP – good clinical practice).

Označení vnějšího i vnitřního obalu hodnoceného léčivého přípravku uvádí

- a) název zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště nebo zkoušejícího
- b) lékovou formu, cestu podání, množství dávky, v případě otevřeného klinického hodnocení i název a sílu léčivého přípravku
- c) číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu

- d) referenční kód klinického hodnocení umožňující identifikaci klinického hodnocení, místa klinického hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uvedeno jinde
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení, popřípadě číslo léčby a případně číslo návštěvy
- f) jméno zkoušejícího, pokud není zahrnuto v označení podle písmene a) nebo d), pokyny pro užívání, s tím, že lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající hodnocený léčivý přípravek
- g) text „Pouze pro účely klinického hodnocení“ nebo jiná obdobná formulace
- h) podmínky uchovávání
- i) doba použitelnosti (spotřebujte do, datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoli nejednoznačnost
- j) text „Uchovávejte mimo dosah dětí“ s výjimkou hodnocených léčivých přípravků používaných v takovém klinickém hodnocení, v němž je subjektům hodnocení podáván hodnocený léčivý přípravek pod dohledem zkoušejícího

V odůvodněných případech s cílem zajistit bezpečné používání hodnoceného léčivého přípravku subjektem hodnocení se **na vnitřním obalu** uvádějí alespoň údaje umožňující jednoznačnou identifikaci obsahu balení.

V případě **změny data určujícího dobu použitelnosti** se obal hodnoceného léčivého přípravku označí dalším štítkem, na kterém se uvede **nové datum a zopakuje se číslo identifikující šarži**. Toto označení provádí osoba určená zadavatelem v souladu se standardním pracovním postupem zadavatele. Změnu doby použitelnosti smí provádět:

- výrobce studijní medikace

- vyškolený farmaceut, člen studijního týmu (nikoli lékař, nikoli sestra, nikoli monitor)
- lékárna

PŘÍPRAVA A ÚPRAVA LÉČIV

Vyhláška 84/2008 Sb o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky:

§ 4 Zásady úpravy léčivých přípravků:

Za **úpravu léčivých přípravků** se považuje ředění registrovaných léčivých přípravků neuvedených v § 3 odst. 8 písm. d), rozpouštění nebo ředění sirupů, prášku pro přípravu injekčních přípravků a přidávání injekčních roztoků do infuzí, pokud jsou prováděny v obalech určených k tomuto účelu nebo v případě sterilních léčivých přípravků pomocí zdravotnických prostředků zaručujících sterilitu.

Všechny ostatní formulace přípravků do konečné lékové formy jsou považovány podle Vyhlášky 84/2008 za přípravu:

Přípravou IMP se rozumí **příprava, včetně neúměrně náročné nebo nebezpečné úpravy**, jako je úprava radiofarmak, injekčně podávaných cytostatik, LP pro genovou terapii nebo LP určených pro parenterální výživu.

Přípravu IMP lze provádět pouze **v lékárnách, na pracovištích nukleární medicíny zdravotnického zařízení (radiofarmaka) nebo na imunologických nebo mikrobiologických pracovištích zdravotnických zařízení (humánní autogenní vakcíny).**

POUŽITÁ LITERATURA

(LEGISLATIVNÍ NORMY TÝKAJÍCÍ SE IMP)

ZÁKONY A VYHLÁŠKY

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

Vyhláška č. 226/2008 Sb o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků

Vyhláška č. 228/2008 Sb o registraci léčivých přípravků

Vyhláška č. 229/2008 Sb o výrobě a distribuci léčiv

Vyhláška č. 84/2008 Sb o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky

Vyhláška č. 54/2008 Sb o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů

VYR-32. Doplněk 13. Výroba hodnocených léčivých přípravků

VYR-38. Stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka

Zákon č. 123/2000 Sb o zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů

Vyhláška č. 316/2000 Sb, kterou se stanoví náležitosti závěrečné zprávy o klinickém hodnocení zdravotnického prostředku

Vyhláška č. 304/2003 Sb, kterou se mění vyhláška č. 501/2000 Sb, kterou se stanoví formy, způsoby ohlašování nežádoucích příhod zdravotnických prostředků, jejich evidování, šetření a vyhodnocování, dokumentace a její uchovávání a následné sledování s cílem předcházení vzniku nežádoucích příhod, zejména jejich opakování

ZP-21. Kontrola provádění klinického hodnocení zdravotnických prostředků u poskytovatelů zdravotní péče

Zákon č. 372/2011 Sb o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (nahrazuje Zákon č. 20/1966 Sb o péči o zdraví lidu, ve znění pozdějších předpisů)

Zákon č. 101/2000 Sb o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů

Zákon č. 500/2004 Sb správní řád, ve znění pozdějších předpisů

Zákon č. 634/2004 Sb o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů

Zákon č. 141/2009 Sb o návykových látkách

Vyhláška č. 123/2006 Sb o evidenci a dokumentaci návykových látek a přípravků

Vyhláška č. 53/2014 Sb o tiskopisech formulářů podle zákona o návykových látkách

POKYNY SÚKL

KLH-21 Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků

KLH-20 Žádost o povolení / ohlášení klinického hodnocení

KLH-19 Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace

KLH-17 Zkoušející

KLH-16 Zadavatel

KLH-12 Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení

KLH-11 Etické komise

KLH-10 Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe

KLH-9 Soubor informací pro zkoušejícího

KLH-8 Protokol klinického hodnocení a dodatek, resp. dodatky k protokolu

SKP-1 Vydávání certifikátů správné klinické praxe

VYR-32 Pokyny pro Správnou výrobní praxi

LEK-12 Podmínky pro klinická hodnocení léčivých přípravků v lékárnách

POUŽITÉ ZDROJE

Němcová A a kol. Klinická hodnocení léčiv – zapojení lékáren, použití neregistrovaných LP: seminář SÚKL, Praha, 16. 4. 2010.

Němcová A. Klinické hodnocení LP – zapojení lékáren – seminář v rámci Jarní konference nemocničních lékařů, Jihlava, 1. 6. 2012.

6.4 » DATA MANAGEMENT

SBĚR DAT V PRAXI

Jaroslav Koča, Tomáš Machulka, Adam Svobodník

6.4.1 » ZADÁVÁNÍ DAT V ELEKTRONICKÉ PODOBĚ (VYPLŇOVÁNÍ ECRF V PRŮBĚHU STUDIE)

Tato část kapitoly je věnována základním principům a zkušenostem s přímým zadáváním dat do elektronické databáze prostřednictvím eCRF, tedy systému EDC, které jsou v současnosti i u projektů IIT využívány častěji než tištěná podoba CRF. Cyklus zadávání do systému EDC začíná nejprve distribucí uživatelských účtů všem osobám zodpovědným za zadávání dat v místě provádění studie. Ve většině případů se k systému EDC přistupuje z koncové stanice (PC, tabletu či jiného mobilního zařízení) prostřednictvím zabezpečeného internetového připojení a webového prohlížeče.

Před zahájením studie je nutno ověřit možnost přístupu k EDC s ohledem na možné bezpečnostní restrikce vnitřní sítě zdravotnického zařízení, ve kterém se data zadávají (např. firewall nemocnice apod). Koncový uživatel obdrží nejčastěji prostřednictvím emailu své přihlašovací údaje v podobě unikátního uživatelského jména, hesla a webové adresy pro přihlášení do rozhraní EDC. Před zahájením zadávání dat je velmi důležité, aby byl uživatel náležitě proškolen jakým způsobem se systémem zacházet, měl k dispozici manuál pro práci se systémem (viz [podkap. 5.1](#), s. 107) a kontakt na uživatelskou podporu pro případ, že by došlo např. ke ztrátě přihlašovacích údajů, k narušení funkčnosti systému apod. Školení uživatelů pro práci se systémem je možné provést i v průběhu iniciační návštěvy v centru před zahájením studie, nebo na školení zkoušejících lékařů (tzv. in-

vestigators meeting). V moderních systémech je možné využít pro školení také takzvaný e-learning, tedy formu školení, při které je uživatel proškolen v práci se systémem elektronicky, přímo přes rozhraní systému. Pro kontrolu úspěšnosti zaškolení se používají i zkušební úkoly, které musí školená osoba úspěšně zvládnout před pokračováním do další fáze školení. Je však nutno poznamenat, že zvláště zkušenými zkoušejícími lékaři je tato varianta často vnímána jako zbytečná, časově náročná obstrukce. Cílem těchto e-learningů je však seznámit uživatele se systémem podrobně a co nejlépe jej připravit na zadávání reálných studijních dat s minimálním počtem chyb, podcenění důkladného zaškolení se většinou vrátí vyšší časovou náročností čištění dat v průběhu studie a výslednou kvalitou dat.

Použije-li se při zadávání dat eCRF, je díky implementovaným automatickým kontrolám vkládaných dat (viz [podkap. 5.5](#), s. 141), které fungují většinou v reálném čase zadávání, minimalizováno množství chyb, které se mohou vyskytnout v případě použití tištěné verze CRF, u níž kontrola v reálném čase chybí. Vzniklé inkonzistence dat a problémy s kvalitou vyplněných eCRF jsou tedy většinou způsobeny lidským faktorem, tedy prohřešky vlastních uživatelů systému. Mezi nejčastější chyby při práci s EDC, kterých se uživatelé dopouštějí, patří následující:

HESLO

Řada problémů vyskytujících se v praxi je spojena s nesprávným nakládáním s důvěrným přístupovým uživatelským účtem/jménem a heslem. Každá osoba v klinické studii má svou specifickou roli při zadávání dat a unikátní, zabezpečený uživatelský účet/pří-

stup do EDC. Vzhledem k nutnosti vést Audit Trails (viz [podkap. 5.5](#), s. 141) je vždy nezbytné jednoznačně určit kdo, kdy, co a proč v EDC zadal nebo změnil. V praxi, bohužel, není výjimkou nepovolené sdílení uživatelského účtu s jinými osobami např. proto, že uživatel zapomněl vlastní heslo a přístupové údaje. Tento jev je velmi nežádoucí a odporuje principům Správné klinické praxe. Uživatel by měl také dbát na důvěrnost hesla a toto nikomu nesdělovat, chránit je před zneužitím, a tedy např. neponechávat heslo napsané na volně přístupném místě (např. často se vyskytující lístečky s hesly nalepené přímo na monitorech PC). V každém systému EDC je možno pro uživatele, pokud ztratí heslo, toto heslo znovu vygenerovat. Obava ze zapomenutí nebo ztráty hesla je tedy neopodstatněná a správným řešením je vyžádat si heslo nové. Použití hesla přiděleného jiné osobě v případě ztráty vlastního je nežádoucí. S generováním hesla souvisí i možnost uživatele nastavit si v systému heslo vlastní. V tomto případě by mělo toto vlastní heslo splňovat alespoň základní pravidla bezpečnosti. Obecně se doporučuje použít náhodné alfanumerické znaky a vyhnout se klasickým kombinacím jako „123456“ nebo užití slova „heslo“. Pravidla pro tvorbu hesla je vhodné konzultovat s týmem uživatelské podpory EDC. Nedoporučuje se potvrzovat možnost uložení uživatelského jména a hesla přímo ve webovém prohlížeči, i když je tato funkce řadou systémů a webových prohlížečů nabízena.

ODHLÁŠENÍ

Při ukončení práce se systémem EDC nebo při vzdálení se od pracovní stanice je nutné se vždy ze systému odhlásit. V opačném případě se vystavujeme riziku, že po dobu naší

fyzické nepřítomnosti u PC může kdokoliv získat důvěrné informace o subjektech hodnocení, jejichž data jsou vložena v systému, případně nechtěně provést změny v těchto datech. Při delší nečinnosti v systému je většinou jako prevence zneužití přístupu nastaven tzv. **timeout**, tedy časový limit, po kterém provede systém odhlášení uživatele automaticky. Na toto se však nedoporučuje spoléhat.

ZTRÁTA DAT

Při zadávání dat do EDC může dojít k situaci, při které uživatel omylem uzavře okno webového prohlížeče před ukončením zadávání, nebo nedopatřením zapomene uložit formulář před další prací se systémem. V řadě moderních systémů jsou implementována tzv. dialogová okna, která uživatele upozorní na možný problém, totiž že data nebyla uložena. Nicméně je vhodné se vždy před opuštěním vyplňování formuláře ujistit, že jsou vložena data uložena.

6.4.2 » SYSTÉM PRÁCE S TIŠTĚNÝM CRF

Klasickou konzervativní, ale v některých typech studií stále ještě vhodnější formou sběru dat je využití tištěných CRF. Finální podoba formuláře CRF musí být schválena a následně je formulář vytištěn v odpovídajícím množství a společně s dalšími nezbytnými studijními materiály (Protokol studie, Informované souhlasy, formuláře o Hlášení nežádoucích příhod; další specifické studijní dokumenty a instrukce apod) distribuován zkoušejícím lékařům na místa, na nichž se studie provádí, a to v množství odpovídajícím maximálnímu očekávanému počtu subjektů

zařazených do studie v příslušném centru. Protože u tištěných CRF není (na rozdíl od EDC) úplná kontrola nad tím, kdy zkoušející začne první CRF vyplňovat, doporučuje se distribuovat CRF do center až bezprostředně před zahájením sběru dat, aby nedošlo k nežádoucímu vyplnění CRF ještě před oficiálně povoleným zahájením studie, což, jak praxe ukazuje, není, bohužel, jev výjimečný. Další nevýhodou související s jednorázovou distribucí tištěných CRF do center je náročnost případných úprav v CRF v průběhu studie, což je obecně proces ne zrovna ideální, ale méně komplikovaný při použití eCRF.

6.4.2.1 » ZÁKLADNÍ PRAVIDLA VYPLŇOVÁNÍ TIŠTĚNÝCH CRF

Zásady, které je potřeba dodržet při vyplňování tištěných CRF, jsou obvykle popsány na některé z úvodních stran tiskopisu CRF. Tato pravidla obsahují základní návod, jak vyplňovat různé typy polí tak, aby vyplněné CRF byly konzistentní nejen v rámci jednoho centra, ale i celé studie. Mezi tato základní pravidla patří např.:

- Každý CRF musí být vyplněn, ověřen a podepsán zkoušejícím lékařem, který je plně zodpovědný za kompletnost, čitelnost a přesnost údajů v něm uvedených.
- CRF musí být vyplněn perem nebo propiskou, nikoliv obyčejnou tužkou.
- Všechny textové položky musí být napsány podle předepsané konvence (např. úředním jazykem země, v níž studie probíhá; u léků výhradně v podobě účinné látky, nebo naopak pod obchodním názvem dle instrukcí, oba přístupy není možno kombinovat apod).

- Je povoleno zapisovat informace pouze do polí k tomu určených.
- Položky, v nichž se odpověď zaškrťává, musí být označeny křížkem.
- Numerické položky musí být eventuálně doplněny nulami tak, aby byla vyplněna všechna okna daného parametru (např. [|_0|_5|_6| nebo |_0|_8|:_2|_5|]).
- Musí být respektován jednotný formát pro datum. Doporučuje se DDMMYY (např. 05 MAR 11), popř. DDMMYYYY (např. 05 MAR 2011), dle uvedených instrukcí.
- Veškeré úpravy dat musí být provedeny tak, aby byl i původní údaj čitelný, tedy např. původní údaj vodorovně přeškrtnout, novou hodnotu umístit vedle do volného prostoru a doplnit parafrází či podpisem s datem. Je vhodné uvést do volného prostoru nebo do případného pole pro komentáře důvod změny původní hodnoty. Není povoleno používat jakékoli zmizíky či bělidla k zakrytí původního textu.
- Je třeba dodržovat konvence pro vyplnění údajů, které nejsou z různých důvodů v průběhu studie k dispozici. Obvykle se používají následující zkratky:
 - NK – Not Known – Neznámá hodnota (např. v anamnéze pacienta je třeba uvést kompletní datum stanovení diagnózy. Pokud není toto datum možno přesně dohledat a je znám pouze rok stanovení diagnózy, u položky dne a měsíce je třeba uvést NK)
 - NA – Not Applicable – Neplatné, tedy nedávající pro daný subjekt nebo parametr smysl (např. výsledek těhotenského testu u mužů)
 - ND – Not Done – Neprovedeno, tedy například výsledek laboratorního vyšetření, které subjekt z jakéhokoliv důvodu neabsolvoval.

- Součástí pravidel pro vyplňování bývá také často informace o standardních mezích jednotlivých vyšetření (např. EKG).

6.4.3 » KONTROLA CRF MONITOREM

Po vyplnění CRF v centru studie je monitorem studie přímo v centru kontrolována správnost údajů uvedených v CRF. Monitor zkontroluje, zda se data zadaná do CRF shodují se zdrojovou dokumentací, tedy s údaji v chorobopisu pacienta. Současně jsou přímo se zkoušejícím lékařem řešeny první zjištěné nesrovnalosti. Následuje odeslání CRF do místa dalšího zpracování k rukám zodpovědného manažera dat. Podle typu studie dochází k odeslání buď kompletního CRF (zejména v případě jednodušších a kratších projektů), nebo je CRF odesílán po částech, např. po ucelených obdobích studie (vstupní vyšetření, průběžné návštěvy, kontrolní vyšetření apod). Obvykle se odesílají kompletní zmonitorované návštěvy jednotlivých pacientů, zřídka pak jen jednotlivé strany CRF. Úkolem manažera dat je nejprve zkontrolovat, zda byly do centra zpracování CRF doručeny všechny strany popsané v předávacím protokolu a toto dokumentovat. Tyto údaje jsou pečlivě zaneseny do tzv. **tracking tabulky**, která sleduje, kolik stran (návštěv) CRF od jednotlivých subjektů již bylo předáno ke zpracování.

6.4.4 » PŘEPIS DAT Z TIŠTĚNÉHO CRF DO DATABÁZE

Po předání tištěných CRF k jejich centrálnímu zpracování následuje proces samotného zadávání dat do databáze. Podle typu projektu mohou být data zadávána po kompletních subjektech, nebo po jednotlivých návštěvách či jiných logických celcích. Toto je nutné specifikovat v relevantní dokumentaci popisující podrobně všechny procesy data managementu. U studií využívající tištěné CRF rozlišujeme 3 základní typy přepisu dat do databáze:

- **Nezávislé dvojité zadávání dat** – Každý údaj je do studijní databáze zadán nezávisle dvěma rozdílnými osobami aniž by tyto měly přístup k informaci, jak data zadala druhá osoba. Obě osoby zadávající data jsou adekvátně proškoleny a musí používat stejný manuál pro zadávání, aby byla dodržena konvence a zadaná data byla konzistentní. Následuje proces tzv. konfrontace, při němž DMS automaticky identifikuje ty hodnoty, které byly zadány rozdílným způsobem. U těchto rozdílně vložených hodnot následně zodpovědný manažer dat rozhodne, která z hodnot je správná a v případě nejistoty (např. špatná čitelnost CRF) správnou hodnotu konzultuje se zkoušejícím lékařem prostřednictvím queries.
- **Interaktivní dvojité zadávání dat** – Každý údaj je do databáze zadán dvěma osobami, ovšem v tomto případě druhá osoba vidí, jaká hodnota byla v předchozím případě zadána, a má tedy možnost verifikace či opravy po prvním zadavateli dat.
- **Jednoduché zadávání dat** – Data jsou zadána do systému pouze jednou.

PRŮBĚŽNÁ KONTROLA ZADÁVANÝCH DAT

Prvním stupněm kontroly dat zadaných v databázi je tzv. **kontrola formátu**, při níž systém ověřuje, zda data odpovídají podmínkám jednotlivých polí, do kterých byla zadána. Mezi takové podmínky patří například číselný rozsah (např. políčko pro datum dne může nabývat pouze hodnoty v rozmezí 1 až 31), omezené možnosti (pohlaví obvykle kódujeme číslem, přičemž tento parametr pochopitelně nabývá pouze dvou hodnot) nebo typ proměnné (textový či číselný). Pokud zadaná hodnota nevyhovuje nastaveným podmínkám, systém ji označí jako nesprávnou a manažer dat následně rozhoduje, zda je správná a chyba je v nastavení databáze, nebo zda je potřeba hodnotu upravit.

Dalším typem kontroly je **kontrola souvislosti**. Tento typ kontroly porovnává hodnoty více proměnných mezi sebou (např. data jednotlivých návštěv apod.). Aby bylo možné provést všechny naprogramované kontroly souvislosti, je třeba zajistit, aby v době provedení těchto kontrol byla v databázi zadána kompletní data subjektu, a nikoliv pouze několika návštěv. Proto je s kontrolami souvislosti obvykle potřeba čekat až do závěrečné fáze projektu, ve které již máme k dispozici v databázi všechna data.

6.4.5 » ŘEŠENÍ QUERIES

Při použití eCRF je řada nesrovnalostí identifikována v reálném čase již při samotném zadávání. Tento typ nesrovnalostí je součástí automatických kontrol implementovaných v systému DMS podle předem připraveného validačního plánu (viz [podkap. 5.5](#), s. 141). Ka-

ždá později zjištěná nesrovnalost v datech odhalená automatickou kontrolou vede v DMS ke generování příslušného query – tedy dotazu na správnost dat směřovaného do místa provádění studie. Obsahem query je text definovaný podle typu zjištěné nesrovnalosti a smyslem query je získat od zkoušejícího lékaře informaci k objasnění podezřelé hodnoty v CRF. Proces řešení jednotlivých queries je nutno řádně dokumentovat a podrobně zaznamenat až do jejich vyřešení přímo v systému EDC. Evidují se hlavně časy vzniku query, čas získání odpovědi a jejich vyřešení.

Další typy queries se mohou generovat na základě provedených manuálních kontrol (viz podrobněji [podkap. 5.5](#), s. 141). I v případě nesrovnalostí zjištěných manuální kontrolou je nutné vygenerovat příslušné query a sledovat a zaznamenávat průběh jeho řešení. Způsob zadání manuálního query se liší v závislosti na použitém EDC a nastavených pravidlech. Manuální query často generuje manažer dat nebo monitor. V případě vytvoření manuálního query je nezbytné se vyhnout duplicitním dotazům na inkonzistence, které byly odhaleny již v průběhu automatické kontroly.

Primárním cílem procesu řešení queries je korekce zjištěných nesrovnalostí v databázi, verifikace zadaných dat, případně chybějících hodnot. Může například dojít k takové situaci, že zadaná hodnota přesahuje povolený rozsah definovaný ve validačním plánu. Přesto bude tato hodnota z pohledu zadávajícího při odpovědi na query potvrzena jako platná. Možný scénář zpracování query je uveden na [schématu 6.3, Query resolution workflow](#). Popíšeme si možné stavy, tzv. statusy, ve kterých se mohou jednotlivé query průběhu studie nacházet:

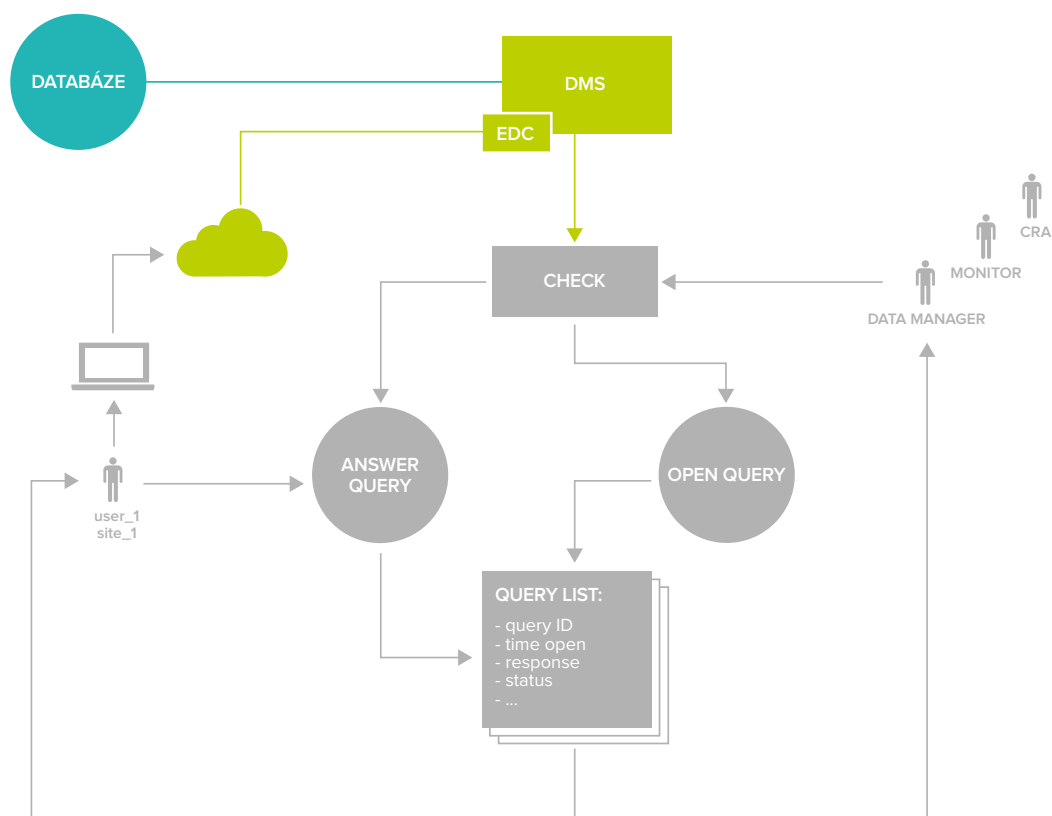


Schéma 6.3. Query resolution workflow

- **OPEN** – Při automatické nebo manuální kontrole je zjištěna nesrovnalost v datech a je vygenerováno query, které zůstává otevřené až do chvíle korekce dat a odpovědi.
- **CLOSED** – V případě, že bylo query vygenerováno automaticky, přechází po korekci dat na přípustnou hodnotu automaticky do stavu CLOSED. V případě provedení korekce dat na hodnotu, která je z pohledu automatické kontroly stále nepřípustná, dojde k dalšímu vygenerování query (viz následující stav). Situace je odlišná u query, které bylo vygenerováno na základě manuální kontroly. Zde je nutné provést uzavření query manuálně.
- **RE-QUERY** – V případě neuspokojivé korekce se provádí opakování celého procesu, tzv. re-query.
- **VERIFIED** – Často je po opravě dat a odpovědi na query nutné provést review, například ze strany manažera dat, který celý proces řešení query uzavírá potvrzením dat – verifikací.

Při validaci dat a řešení automatických a manuálních kontrol nezapomínáme ani na kontroly provedené v externím systému. Právě proto, že se provádějí kontroly mimo samotný systém zadávání dat, může vzniknout komplikace s evidencí a zaznamenáváním stavu queries vygenerovaných v externí aplikaci. Správa těchto queries se liší v závislosti na použitém DMS systému a specifických postupech definovaných v DMP.

Proces řešení queries je ve studiích s použitím tištěného CRF značně pracnější a zdlouhavější, než je tomu u studií využívající eCRF. Pro každou nesrovnalost je třeba připravit dokument, který je poštou, emailem či faxem zaslán monitorovi, případně přímo zkoušejícímu lékaři. Ten obdrženou query porovná se zdrojovou dokumentací a dostupnými materiály, dotaz zodpoví, podepíše formulář a odešle jej zpět do centra zpracování dat, ve kterém je nejprve zkontrolováno, zda byla query zodpovězena správně, a následně je nová hodnota zadána do databáze.

Před koncem studie a uzamčením databáze musí být všechny queries uzavřena, verifikována a řádně zdokumentována. V průběhu provádění klinické studie má manažer dat zodpovědnost za pravidelný reporting o stavu queries studijnímu týmu. Na základě tohoto reportu lze získat přehled o počtu vygenerovaných queries, průměrném časovém intervalu jejich řešení, ale také například o podrobnějších informacích o konkrétním centru, v němž počet queries významně přesahuje průměr oproti ostatním centrům. Tato informace může vypovídat o možných problémech v daném centru a je důležitá zejména pro zajištění celkové kvality dat. Centrum s vysokým počtem queries se vystavuje většímu riziku, že bude podrobeno důkladnější kontrole ze strany za-

davatele nebo jiných institucí např. prostřednictvím auditu nebo inspekce. Důležitým ukazatelem je také počet queries u konkrétních otázek. Je-li v průběhu studie konkrétní proměnná velmi často dotazována z různých center, je vhodné zvážit, zda je otázka i odpověď formulována správně a smysluplně. Vždy se snažíme poučit z chyb, a zlepšovat tak kvalitu a bezpečnost budoucích klinických studií.

6.4.6 » ZPRACOVÁNÍ EXTERNÍCH DAT

Externími daty rozumíme data, ať už v tištěné či elektronické podobě, která nejsou součástí vlastního CRF, ale jsou důležitá pro vyhodnocení studie. Typickým příkladem jsou data získaná přímo z laboratoře buď formou tištěných výsledků vyšetření, nebo v elektronické podobě (např. ve formátu CSV). Příkladem externích dat však mohou být i různé dotazníky kvality života, deníky, které subjekty vyplňují doma, nebo třeba obrazové informace (RTG-snímky apod). Důležité je si dopředu promyslet, jak se bude s těmito daty ve studii nakládat, odkud, v jakém formátu a jak často budou získávána a zejména jakým způsobem se stanou součástí klinické databáze. Je možné pro tato data vytvořit zvláštní databázi nebo využít základní klinickou databázi použitou i pro ostatní studijní data a integrovat je do ní.

6.4.7 » PROCES REVIZE DAT (DATA REVIEW)

V momentě, kdy se práce data manažera na klinické studii chýlí ke konci, jsou shromáždě-

děna a vyčištěna všechna dostupná data a data manažer je připraven je předat ke statistické analýze, přichází čas na proces revize dat. Jedná se o velmi důležitý okamžik v životě klinické studie, který bývá často podceňován, neboť jeho neuskutečnění nemusí mít na první pohled přímý dopad na kvalitu výstupů klinické studie. Opak je však pravdou. Do této chvíle jsou totiž data řešena jednotlivě: do databáze jsou zadávány údaje subjekt po subjektu, řeší se jednotlivé nesrovnalosti individuálně a v podstatě není ani možnost data revidovat jako celek.

Proces revize dat spočívá v tom, že se data exportují z databáze, upraví do přehledných tabulek (tzv. **listingů**) a sdílejí se v rámci studijního týmu. Je klíčové, aby se tohoto procesu revize dat zúčastnily všechny osoby, které mohou přispět k dořešení otevřených nebo potenciálních problémů. Základním principem celého procesu je se na data podívat z různých úhlů pohledu a vyjasnit si, zda se při kontrole na nic nezapomnělo, zda nechybějí žádné informace potřebné ke statistické analýze. V rámci revize dat dochází i k tzv. **medical review**, tedy odborné revizi, v rámci které zodpovědný lékař posuzuje souvislosti získaných klinických informací, které jsou většinou zadány formou textových polí, jejichž kontrolu nelze provést automaticky. Zkušený lékař tak například kontroluje, zda uvedená souběžná léčba koresponduje s hlášenými nežádoucími příhodami, zda nebyla užita nepovolená medikace, zda dávkování jednotlivých léčivých přípravků probíhalo v souladu s Protokolem klinické studie a běžnou lékařskou praxí apod.

Výhodou procesu revize je, že data by měla být již vyčištěna a neměla by obsahovat žádné, nebo jen minimum nesrovnalostí. Proces re-

vize dat obvykle vrcholí na tzv. **data review meetingu**, jak označujeme setkání všech stran, které jsou pro revizi dat nepostradatelné. Na tomto setkání probíhá diskuse na základě předem stanovených bodů a poznatků jednotlivých účastníků pramenících z kontroly připravených listingů. Je důležité si uvědomit, že po tomto setkání a vyřešení všech záležitostí popsaných v zápisu, bude databáze uzamčena a dále již nebude možné (nebo bude značně obtížné) provádět jakékoliv úpravy v datech.

SOUČÁSTÍ PROCESU REVIZE A AGENDY DATA REVIEW MEETINGU BY MĚLO BÝT MINIMÁLNĚ:

- Přehled stavu databáze:
 - počet zařazených subjektů
 - počet subjektů, které studii předčasně ukončily – data by měla pocházet ze dvou zdrojů (klinická databáze, TMF projektového managementu) a být porovnána
- celkový počet zjištěných nesrovnalostí
- počet nevyřešených nesrovnalostí
- plán zbývajících kroků před uzamčením databáze
- podklady z medical review a návrh řešení zjištěných nesrovnalostí
- přehled a klasifikace odchylek od Protokolu (dle plánu statistických analýz):
 - rozdělení všech zjištěných odchylek dle závažnosti (tzv. minor a major)
- rozdělení subjektů do analytických populací

OSOBY, KTERÉ BY SE MĚLY ZÚČASTNIT PROCESU REVIZE DAT:

- **Projektový manažer** (eventuálně monitor), který má přehled o průběhu klinické části projektu
- **Manažer dat**, který má povědomí o stavu databáze, počtu nesrovnalostí a kvalitě dat obecně

- **Statistik**, který má přehled o statistickém plánu, cílech klinické studie, populacích a který bude zodpovědný za analýzu dat
- **Medical writer/Expert**, který bude psát závěrečnou klinickou zprávu a který se podílel na medical review procesu – má tedy přehled o detailech jednotlivých subjektů
- **Zástupce zadavatele**, který zná cíle studie a dohlédne na to, aby celý proces klinické studie byl v souladu s jejím plánem a cíli zadavatele
- **Hlavní zkoušející** zastupující zkoušející lékaře ve studii, který by měl být schopen podat vysvětlení při klinicky specifických dotazech k datům

6.4.8 » ZÁVĚREČNÁ KONTROLA KVALITY DAT

Závěrečná kontrola kvality dat je proces, jehož cílem je s danou mírou přesnosti potvrdit, že data nashromážděná v klinické studii a předaná ke statistické analýze nejsou chybná. Proces závěrečné kontroly kvality dat v klinických studiích probíhá v několika úrovních (schéma 6.4).

Monitoři klinických studií kontrolují, zda data uvedená v CRF jsou v souladu se zdrojovou dokumentací v jednotlivých centrech a že zkoušející lékaři při přepisu dat do CRF neudělali chybu. Dalším stupněm jsou pak kontroly aplikované v procesu data managementu, v rámci kterých se ověřuje, že data použitá pro statistickou analýzu (tedy finální export z klinické databáze) odpovídají datům zadaným do CRF a nedošlo k žádné chybě v průběhu jejich zpracování v rámci data managementu. Výsledkem je konstatování, že

v průběhu data management procesu a čištění dat nedošlo k jejich poškození. Každá zjištěná nesrovnalost mezi daty v závěrečném exportu a v CRF by pak měla být dokumentována pomocí query formuláře, což je jediný správný způsob, jak lze data zadaná v CRF modifikovat.

Přirozené využití procesu kontroly kvality dat je zřejmé pro klinické studie využívající tištěné CRF, u kterých se častěji setkáváme s chybami (vzhledem k přepisování dat z CRF do databáze, zpracování tištěných query formulářů apod). Ovšem i v elektronickém sběru dat má tento proces význam, a to například při práci s importovanými daty, u kterých je dobré zkontrolovat alespoň na náhodném vzorku, že import proběhl úspěšně, nebo s daty, které jsou do systému dodatečně zadány (například různé laboratorní hodnoty, data z deníků subjektů apod).

V zásadě rozlišujeme dva typy závěrečné kontroly kvality dat. Prvním typem je **kontrola dat vybraných parametrů u všech subjektů**. Těmto vybraným parametrům říkáme tzv. kritické proměnné a jsou nepostradatelné pro splnění cílů studie (např. primární data o účinnosti a bezpečnosti hodnocených přípravků). Tím, že kontrolujeme tyto parametry u všech subjektů, garantujeme, že jejich hodnoty budou správné. Takovou kontrolu ovšem z časových či finančních důvodů nelze aplikovat na všechny proměnné, proto se používá i druhý typ kontroly kvality.

Tímto druhým typem kontroly je **kontrola všech proměnných u náhodného vzorku subjektů**. Proces výběru náhodného vzorku subjektů musí být dokumentován. Počet zjištěných chyb porovnáme s celkovým počtem testovaných polí a poměr těchto dvou hodnot udává procento chybných hodnot. S ohledem

na to, že jsme použili náhodný vzorek, předpokládáme, že vypočtené číslo představuje procento chybných údajů v celém souboru dat (vyjma kritických proměnných). Toto číslo tedy můžeme použít jako míru chybovosti dat daného souboru.

Kontrolu kvality dat je vždy potřeba důkladně naplánovat. V dokumentu, který může být součástí DMP, je uvedeno, zda bude kontrola kvality v projektu provedena, a pokud ano, je popsán její typ, kolik subjektů bude vybráno

a zkontrolováno a zejména, jaká míra chybovosti bude ještě tolerována pro akceptovatelný export dat. Provedenou kontrolu kvality je rovněž potřeba dokumentovat, uvést jaké dotazníky byly pro kontrolu vybrány, jaké chyby byly nalezeny, jakým způsobem byly opraveny a jaká je vypočítaná chybovost. Kontrolu kvality je vždy nutné provést před uzamčením databáze, aby bylo možno zjištěné chyby opravit.

KÓDOVÁNÍ ODBORNÝCH TERMÍNŮ

Potřeba kódování odborných termínů vychází z faktu, že lze jen obtížně statisticky analyzovat textové položky, zvláště pokud každý zkoušející lékař zaznamenává např. stejné léčivé přípravky, položky anamnézy či nežádoucí příhody jiným způsobem. Z tohoto důvodu byly vyvinuty standardní slovníky, jejichž použití nám pomáhá lépe uchopit a zpracovat odborné informace zaznamenané v textových polích, a zejména je pak lépe interpretovat. Tato potřeba je ještě zřejmější u mezinárodních studií, ve kterých sbíráme texty v různých jazycích, a diverzita jednotlivých položek je tak ještě větší (tab. 6.2 a tab. 6.3, s. 194).

Kódování je jedním ze standardních procesů zpracování dat. Položky, které jsou kódováním zpracovávány nejčastěji, jsou nežádoucí příhody či anamnéza (standardním slovníkem pro kódování těchto položek je slovník Med-DRA) a dále pak užívané léčivé přípravky (standardem je WHO Drug slovník). Samotné kódování spočívá v přiřazení kódu příslušnému názvu uvedenému v textovém poli. Kódování je víceúrovňové a obsahuje několik úrovní číselných kódů a několik úrovní standardních textových položek (schéma 6.5, s. 195).

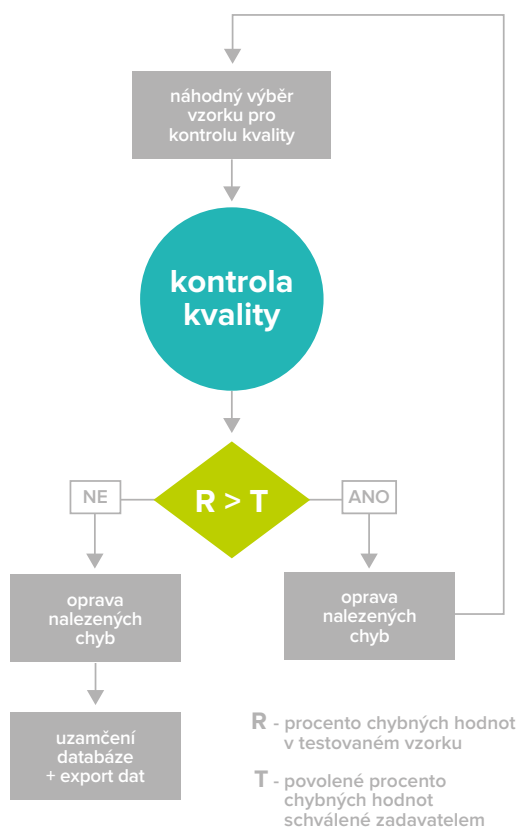


Schéma 6.4. Znáznornění kontroly kvality

Tab. 6.2. Příklad kódování medicínské terminologie použitím standardizovaného MedDRA slovníku

Subject Number	Term	LLT CODE	LLT NAME	PT CODE	PT TERM	HLT CODE	HLT TERM	HLGT CODE	HLGT TERM	SOC CODE	SOC TERM
X001	flu	10016790	Flu	10022000	Influenza	10022005	Influenza viral infections	10047438	Viral infectious disorders	10021881	Infections and infestations
X002	Hypertension	10020772	Hypertension	10020772	Hypertension	10020774	Vascular hypertensive disorders NEC	10057166	Vascular hypertensive disorders	10047065	Vascular disorders
X003	osteoporosis	10031282	Osteoporosis	10031282	Osteoporosis	10027425	Metabolic bone disorders	10005959	Bone disorders (excl congenital and fractures)	10028395	Musculoskeletal and connective tissue disorders
X004	Sinus tachycardia	10040752	Sinus tachycardia	10040752	Sinus tachycardia	10042600	Supraventricular arrhythmias	10007521	Cardiac arrhythmias	10007541	Cardiac disorders
X005	angina pectoris	10002383	Angina pectoris	10002383	Angina pectoris	10011085	Ischaemic coronary artery disorders	10011082	Coronary artery disorders	10007541	Cardiac disorders
X006	Vomiting	10047700	Vomiting	10047700	Vomiting	10028817	Nausea and vomiting symptoms	10018012	Gastrointestinal signs and symptoms	10017947	Gastrointestinal disorders

Tab. 6.3. Příklad kódování medikace použitím standardizovaného WHODD slovníku

Subject Number	Term	CODE	DRUG NAME	CODE4	TEXT4	CODE3	TEXT3	CODE2	TEXT2	CODE1	TEXT1
X001	Cardiomagnyl	01426501002	ACETYLSALICYLIC ACID W/ MAGNESIUM	B01AC	PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	B01A	ANTITHROMBOTIC AGENTS	B01	ANTITHROMBOTIC AGENTS	B	BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS
X002	Aspirin Cardio	00002701190	ASPIRIN CARDIO	B01AC	PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	B01A	ANTITHROMBOTIC AGENTS	B01	ANTITHROMBOTIC AGENTS	B	BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS
X003	Heparinum	00027701001	HEPARIN	B01AB	HEPARIN GROUP	B01A	ANTITHROMBOTIC AGENTS	B01	ANTITHROMBOTIC AGENTS	B	BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS
X004	Aspirine	00002701014	ASPIRINE	B01AC	PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	B01A	ANTITHROMBOTIC AGENTS	B01	ANTITHROMBOTIC AGENTS	B	BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS
X005	D3 vitamin	00318501052	CHOLECALCIFEROL	A11CC	VITAMIN D AND ANALOGUES	A11C	VITAMIN A AND D, INCL. COMBINATIONS OF THE TWO	A11	VITAMINS	A	ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM
X006	Concor	00802602002	CONCOR	C07AB	BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	C07A	BETA BLOCKING AGENTS	C07	BETA BLOCKING AGENTS	C	CARDIOVASCULAR SYSTEM
X007	Augmentin	02043401313	AMOXICILLIN CLAVULANIC ACID	J01CR	COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE	J01C	BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS, PENICILLINS	J01	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	J	ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE
X008	paracetamol	00020001001	PARACETAMOL	N02BE	ANILIDES	N02B	OTHER ANALGESICS AND ANTIPIRETTICS	N02	ANALGESICS	N	NERVOUS SYSTEM
X009	Valsartan	01319601001	VALSARTAN	C09CA	ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	C09C	ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	C09	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM	C	CARDIOVASCULAR SYSTEM
X010	ThromboAss	00002701153	THROMBO ASS	B01AC	PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	B01A	ANTITHROMBOTIC AGENTS	B01	ANTITHROMBOTIC AGENTS	B	BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS

SAE RECONCILIATION PROCESS

Jedná se o proces porovnání zaznamenaných závažných nežádoucích příhod mezi klinickou databází a tzv. safety databází spravovanou osobou zodpovědnou za farmakovigilanci. Závažné nežádoucí příhody patří ve všech klinických studiích mezi klíčová data a je velmi důležité, aby počet zaznamenaných závažných nežádoucích příhod co nejvíce odpovídal rea-

litě a zároveň, aby veškeré parametry, které je popisují, byly pravdivé a přesné.

V průběhu klinické studie dochází k zaznamenávání závažných nežádoucích příhod do dvou databází. Spolu s ostatními jsou tato data v klinické databázi spravovaná data managementem, a nadto probíhá hlášení závažných nežádoucích příhod lékařem v definované časové periodě od jejich zjištění. Takto

nahlášené nežádoucí příhody jsou ihned zpracovávány a uchovávány v tzv. safety databázi. Vzhledem k tomu, že jsou data v safety databázi ihned zpracovávána a případně doplňována chybějícími nebo opravenými údaji, může se stát, že v klinické databázi tyto údaje nejsou dostupné.

Výsledky studie a závěrečná zpráva ovšem pracují s údaji z klinické databáze. Proto je vhodné data mezi těmito dvěma databázemi porovnat. Celý tento proces se nazývá **SAE Reconciliation**

tion. Opět je potřeba jej nejprve naplánovat, vytvořit odpovídající dokument (může být součástí DMP), v němž musí být zaznamenáno, jaké parametry se budou porovnávat, zda musí být u hodnot těchto parametrů 100% shoda, nebo dostatečně obsahová shoda (například u textových položek není 100% shoda vždy nutná, důležité je, aby byl význam stejný, neboť po aplikaci lékařského kódování bude názvosloví sjednoceno), a také kdy z pohledu časového plánu studie k tomuto procesu dojde (schéma 6.5).

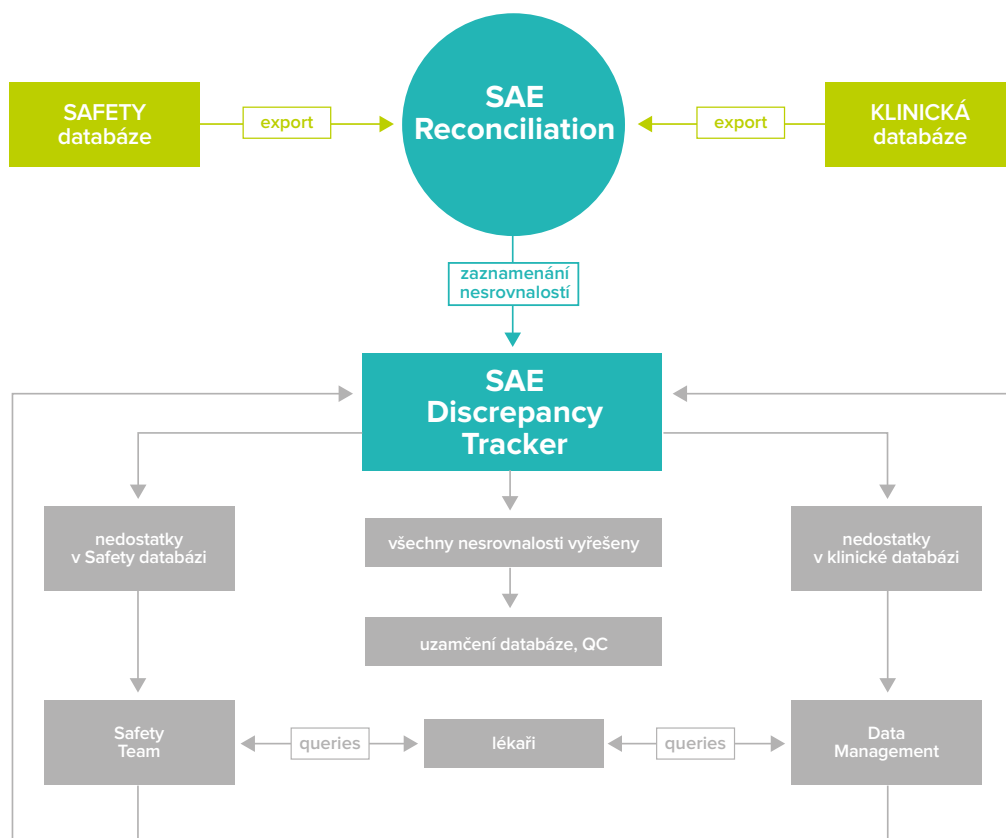


Schéma 6.5. Jednoduché znázornění SAE Rec. procesu

K porovnání dat mezi klinickou a safety databází obvykle dochází před exportem dat z databáze, aby následně použitá data co možná nejvíce odpovídala realitě. U delších studií, které běží třeba i několik let, je vhodné provádět SAE Reconciliation proces periodicky, alespoň dvakrát ročně, abychom měli přehled o stavu závažných nežádoucích příhod. Proces probíhá tak, že z jedné databáze jsou exportována data, která jsou následně porovnána s daty ve druhé databázi. Nesrovnalosti jsou zapsány do připravené tabulky a následně řešeny obvyklým způsobem – je kontaktován zkoušející lékař, aby se u něj potřebné informace ověřily či doplnily. V současné době existují takové systémy pro data management, které jsou schopny mít v sobě integrované obě databáze, a jejich porovnání tak provádět automaticky, nebo poloautomaticky.

UZAMČENÍ DATABÁZE

V průběhu klinické studie je možné řešit nesrovnalosti v datech, posílat zkoušejícím lékařům dotazy k objasnění jednotlivých nejasností nebo data upravovat v rámci procesu kódování či SAE Reconciliation. Tato možnost však končí v momentě, kdy dojde k tzv. uzamčení databáze. Po tomto kroku dochází k finálnímu exportu dat do analytické databáze a začíná proces analýzy dat. V případě zaslepené klinické studie probíhá po uzamčení databáze nevratný proces odslepení.

V závislosti na použitém DMS pro danou klinickou studii je obvykle technicky možné databázi znovu odemknout, ale administrativně je tento proces velmi náročný. Vyžaduje souhlas zadavatele studie a je naprosto nezbytné dokumentovat důvod odemčení databáze a zároveň do zvláštního dokumentu zaznamenat všechny změny, k nimž došlo mezi

odemčením a opětovným uzamčením databáze. Případné opětovné uzamčení je třeba vykonat bezprostředně po nezbytné úpravě, kvůli níž byla databáze odemčena.

Všechny používané databázové systémy obsahují tzv. Audit-Trail (jeho přítomnost je jednou ze základních podmínek, aby mohl být DMS použit pro data z klinické studie), díky němuž je jakákoliv změna v databázi zaznamenána spolu s časovou stopou, proto není možné proces nijak obejít.

Před uzamčením databáze je nezbytné si ověřit, že byly splněny všechny **podmínky pro úspěšné uzamčení** databáze. Předně musí být v databázi zadána všechna data všech pacientů a musí být vyřešena všechna queries. Další základní podmínkou je, že statistický analytický plán musí být schválen a podepsán. Podle typu klinické studie pak můžeme formulovat další podmínky, v případě že proběhne kvůli revizi dat setkání (**data review meeting**), je nezbytné, aby byly před uzamčením databáze vyřešeny všechny sporné body diskutované na tomto meetingu a aby byl zápis z tohoto setkání podepsán všemi zúčastněnými stranami. Je vhodné před uzamčením databáze ověřit, zda byly splněny všechny naplánované procesy kontroly a validace dat. (Např. v databázi jsou všechna data všech pacientů, všechna queries jsou zodpovězená, tedy zdánlivě můžeme databázi uzamknout. Ovšem pokud bylo naplánováno kódování odborných termínů, a nebylo dosud provedeno, nemůžeme zodpovědně prohlásit, že žádná nesrovnalost se v databázi již nevyskytuje, neboť se může objevit po provedení tohoto procesu.)

PODMÍNKY, KTERÉ JE NUTNÉ SPLNIT PŘED UZAMČENÍM DATABÁZE:

- všechna data všech subjektů jsou v databázi
- všechny naplánované kontroly jsou realizovány
- nezbývá dořešit žádné otevřené query
- překlad a odborné kódování jsou provedeny a nezbývá žádná nesrovnalost
- SAE Reconciliation proces je proveden a všechny nesrovnalosti jsou vyřešeny
- kontrola kvality je provedena s akceptovatelnou výslednou chybovostí
- dokumentace týkající se zpracování dat je

kompletní, všechny dokumenty jsou schváleny a podepsány zadavatelem studie

- revize dat je provedena a zápis z jednání je schválen, podepsán a realizován
- finální verze statistického plánu je schválena
- odchylky od Protokolu jsou diskutovány a je schválena jejich finální podoba
- zadavatel udělil souhlas s uzamčením databáze

ARCHIVACE DAT

Archivace dat je zpravidla poslední aktivitou data manažera v klinické studii. Jedná se o kompletaci všech studijních dokumentů

PŘÍKLAD SEZNAMU ARCHIVOVANÝCH DOKUMENTŮ DOKLADUJÍCÍCH POSTUPY MANAGEMENTU DAT KLINICKÉ STUDIE

- Formulář dokumentující schválení CRF před jeho použitím
- Finální verze Data Management plánu (jeden či více dokumentů)
- Originály vyplněných CRF s daty subjektů hodnocení
- Všechny přílohy všech vyplněných CRF (např. EKG, výpisy laboratorních hodnot, dotazníky apod)
- Dokumentace validace zadávacích obrazovek klinické databáze
- Dokument stvrzující zřízení přístupu do databáze jednotlivých členů týmu
- Dokumentace validace kontrol souvislostí dat (logické konzistence) programovaných v rámci klinické databáze
- Vyřešené a podepsané formuláře s queries
- Dokumentace transferu dat (CRF/queries/externí data) včetně předávacích formulářů
- Dokumentace procesu SAE Reconciliation
- Zpráva popisující výsledky procesu kontroly kvality dat
- Zápis z Data Review Meetingu
- Finální verze statistického analytického plánu
- Dokumentace uzamčení databáze
- Dokumentace validace exportu dat z klinické databáze
- Finální verze statistické zprávy
- Životopisy a certifikáty o potřebném proškolení všech členů projektového týmu
- Data z analytické databáze (např. datové soubory ze SAS)
- Data z klinické databáze (např. datové soubory v formátu SDTM)
- Audit Trail

a jejich odeslání zadavateli, případně do společnosti zabývající se archivací. Dokumenty se archivují v tištěné i elektronické podobě podle platných procedur a směrnic a na základě dohody se zadavatelem studie. Zás-

dou je archivovat všechny finální verze všech oficiálních studijních dokumentů, zejména těch obsahujících originální podpisy zúčastněných stran.

6.5 » HLÁŠENÍ (ZÁVAŽNÉ) NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY

CO, KDY, KDO A JAK KOMU HLÁSÍ

Regina Demlová, Irena Součková

Zadavatel má v průběhu klinické studie plnou odpovědnost za hlášení (závažné) nežádoucí příhody dle zásad Správné klinické praxe a platných právních předpisů. V souvislosti s tím nese plnou odpovědnost za zajištění bezpečnosti subjektů zařazených do klinické studie. Povinnost hlášení ve vztahu k výskytu závažných nežádoucích příhod a nežádoucích účinků má zadavatel i zkoušející. Dohled na správný průběh klinické studie a plněním závazků zkoušejícího zajišťuje ze strany zadavatele monitor. Monitor také zajišťuje koordinaci mezi zadavatelem a zkoušejícím.

6.5.1 » HLÁŠENÍ – ZÁKLADNÍ POJMY/TYPY

Základní pojmy, resp. typy hlášení jsou definovány v [kap. 5.4](#), s. 137, nicméně ve vztahu k systému hlášení závažných nežádoucích příhod je zde zopakujeme.

NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODA

Nežádoucí příhodou (Adverse Event – AE) – se rozumí nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt studie, který je příjemcem léčivého přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nežádoucím účinkem léčivého přípravku (Adverse Drug Reaction – ADR) se rozumí odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a neočekávaná. Z definice vyplývá přiměřená pravděpodobnost, že mezi příhodou a hodnoceným léčivým přípravkem existuje příčinná souvislost.

ZÁVAŽNÁ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODA

Závažnou nežádoucí příhodou nebo závažným nežádoucím účinkem (Serious Adverse Event – SAE/Serious Adverse Drug Reaction – SADR) se pak rozumí taková nežádoucí příhoda nebo nežádoucí účinek, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci, případně prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé nebo významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie nebo vrozená vada u potomků.

NEOČEKÁVANÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neočekávaným nežádoucím účinkem léčivého přípravku (Unexpected Adverse Drug Reaction) se rozumí takový nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek je v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného přípravku, který není registrován, nebo se souhrnem údajů o přípravku u registrovaného přípravku.

ZÁVAŽNÝ NEOČEKÁVANÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK

Závažný neočekávaný nežádoucí účinek (Unexpected Serious Adverse Reaction) – musí splňovat definici závažného a současně neočekávaného nežádoucího účinku.

PODEZŘENÍ NA ZÁVAŽNÝ NEOČEKÁVANÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK

Podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction – SUSAR) – výskyt závažného neočekávaného nežádoucího účinku je v příčinné souvislosti s hodnoceným léčivým přípravkem. Zda existuje přiměřená pravděpodobnost příčinné souvislosti, obvykle posuzuje

zkoušející. Pokud zkoušející předkládající zprávu neposkytne informace o příčinné souvislosti, měl by se na něj obrátit zadavatel a vyzvat ho, aby se k tomuto aspektu vyjádřil. Pokud zadavatel s výsledkem posouzení příčinné souvislosti zkoušejícího nesouhlasí, ve zprávě by mělo být uvedeno jak stanovisko zkoušejícího, tak zadavatele.

6.5.2 » OSOBA POVINNÁ K HLÁŠENÍ

Zkoušející – lékař, který odpovídá za průběh klinické studie v daném místě jejího uskutečnění (hodnocení).

Zadavatel (sponzor) – osoba (fyzická nebo právnická), která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování klinické studie. Zadavatel je plně zodpovědný za to, aby byl průběh klinické studie pro subjekty studie bezpečný.

6.5.3 » PŘEDMĚT, TERMÍN, POSTUP A ADRESÁT HLÁŠENÍ

6.5.3.1 » CO, KDY, JAK A KOMU HLÁSÍ ZKOUŠEJÍCÍ?

- Zkoušející je povinen neprodleně hlásit zadavateli všechny závažné nežádoucí příhody (SAE). **Neprodleně zde znamená do 24 hodin** od chvíle, kde se zkoušející o SAE dozvěděl.
- V případě úmrtí subjektu studie (hodnocení) je zkoušející povinen úmrtí zadavateli nahlásit a poskytnout zadavateli a příslušné etické komisi požadované doplňující informace.

- V Protokolu může být uvedeno, že zkoušející má zadavateli hlásit také nežádoucí příhody (AE, tj. ty nezávažné) nebo laboratorní odchylky. Zadavatel pak zhodnotí, jestli opravdu byly nezávažné a také, jak je pravděpodobné, že je způsobil hodnocený léčivý přípravek.
- Zkoušející posílá zadavateli hlášení způsobem, který je stanoven v Protokolu. Nejčastěji to bývá elektronickou cestou, případně telefonicky.

6.5.3.2 » CO, KDY, JAK A KOMU HLÁSÍ ZADAVATEL?

Pokud vznikne podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek (SUSAR), který má za následek smrt nebo ohrožení života subjektu studie, je zadavatel povinen tuto skutečnost neprodleně nahlásit SÚKL a příslušné etické komisi.

Neprodleně zde znamená **do 7 dnů ode dne, kdy se zadavatel o SUSAR dozvěděl**.

Ostatní podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky (tj. ty, které nemají za následek smrt nebo ohrožení života subjektu studie) musí zadavatel nahlásit SÚKL a etické komisi do 15 dnů.

Výskyt SUSAR hlásí elektronicky do EudraVigilance databáze. Případy SUSAR, ke kterým došlo na území ČR, hlásí do EudraVigilance databáze i přímo na SÚKL.

Pokud dojde k úmrtí subjektu během klinické studie v ČR, musí ho zadavatel nahlásit SÚKL **do 7 dnů**.

V zájmu bezpečnosti subjektů studie je nutné, aby zadavatel a zkoušející vzájemně dobře spolupracovali. Když se zadavatel dozví o výskytu SUSAR, musí o něm informovat zkoušející lékaře dané klinické studie. O všech závažných nežádoucích příhodách (SAE), které

zadavateli zkoušející nahlásili, vede tento podrobnou dokumentaci. Na vyžádání tyto informace poskytne SÚKL.

Pokud nastanou jakékoli změny zvyšující riziko subjektů a nové informace, které mohou mít nežádoucí vliv na bezpečnost subjektů nebo na vedení klinické studie, zadavatel o nich musí co nejdříve informovat SÚKL a příslušnou etickou komisi.

U zadavatelů, kteří nemají přístup k elektronické výměně informací o SUSAR s databází EudraVigilance a SÚKL, tj. zejména zadavatelé grantových klinických studií, za nimiž nestojí farmaceutické společnosti, tzn. grantové studie předkládané lékaři či odbornými společnostmi, je možné SÚKL písemně požádat, aby za ně zadával data do databáze EudraVigilance. Po vyřešení žádosti jsou informace o SUSAR zasílány SÚKL pomocí elektronického formuláře dostupného na webu SÚKL (<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>; viz [obr. 6.9](#), s. 202). Do komentáře je nutno uvést poznámku „Z klinického hodnocení“ a uvést pro identifikaci EudraCT číslo a zkrácený název studie. Bez těchto dvou údajů nemůže SÚKL za zadavatele SUSAR nahlásit. Tato možnost se netýká zadavatelů, za kterými stojí farmaceutické společnosti.

Zadavatel má dále povinnost informovat zkoušejícího o všech jemu oznámených případech SUSAR v dané klinické studii, a to do 15 dnů.

Zadavatel informuje SÚKL a etické komise (v případě multicentrických klinických studií MEK, v případě monocentrických klinických studií EK, která k němu dala souhlas) – ročně nebo na vyžádání – o všech nových dostupných informacích formou roční zprávy o bezpečnosti (annual safety report), která zohledňuje všechny nové dostupné informace získané v průběhu období, pro které je zpráva vypracována. Tato zpráva je

stejná pro SÚKL i EK (v případě multicentrických klinických studií MEK, v případě monocentrické klinické studie EK, která k němu dala souhlas).

Obsah zprávy se řídí dle pokynu ICH guideline E2F, Note for guidance on development safety update reports, (směrnice EMA ze září 2010) a zasílá se pouze elektronicky (ve formátu pdf na nosiči poštou nebo e-mailem na klinsekret@sukl.cz s identifikací klinického hodnocení).

Dle přílohy č. 7 k vyhlášce č. 226/2008 Sb. Roční zpráva o bezpečnosti obsahuje následující údaje v tomto členění:

I. ZPRÁVA O BEZPEČNOSTI SUBJEKTŮ HODNOCENÍ V DANÉM KLINICKÉM HODNOCENÍ

V této části zadavatel poskytne ucelenou analýzu bezpečnosti a hodnocení rizika a přínosu. Hodnocení by mělo obsahovat všechny nové známé informace vztahující se k bezpečnosti hodnoceného léčivého přípravku a jejich kritickou analýzu s ohledem na možný vliv na subjekty hodnocení zařazené do klinického hodnocení, a to informace, které nejsou uvedeny v souhrnu informací pro zkoušejícího nebo souhrnu údajů o přípravku. Při vyhodnocení je třeba brát v úvahu následující skutečnosti:

- dávkování léčivého přípravku, doba účinku, trvání léčby
- reverzibilita nastalých změn
- popis dříve nezaznamenané toxicity u subjektů
- zvýšení četnosti, tedy frekvence toxicity
- došlo-li ke změnám předávkováním nebo v průběhu léčby
- možnosti interakce či vazby na jiné rizikové faktory
- jakékoli specifické informace vztahující se k určitým populačním skupinám, např. staří lidé, děti nebo jinak vymezené rizikové skupiny

1. Informace o hlásícím

Jméno a adresa osoby podávající hlášení

(důvěrná informace - SÚKL nesdílí jiným subjektům)

Datum tohoto hlášení: den [] měsíc [] rok [2][0][] Hlášeno také držiteli ☐ ANO ☐ NE
Zdravotnický pracovník ☐ ANO ☐ NE

Razítko:

2. Informace o pacientovi a nežádoucím účinku

INFORMACE O PACIENTOVI

Iniciály pacienta

Pohlaví ☐ muž ☐ žena

Datum narození: den [] měsíc [] rok [] Věk []

Nástup reakce: den [] měsíc [] rok [2][0][]

VYZNAČTE VŠE, CO ODPOVÍDÁ ZACHYCENÉ REAKCI

- ☐ Pacient zemřel den [] měsíc [] rok [2][0][]
☐ Došlo k ohrožení života
☐ Nežádoucí účinek byl důvodem hospitalizace nebo jejího prodloužení
☐ Vznikly trvalé následky
☐ Vrozená vada / perinatální poškození
☐ Jiná lékařsky významná událost

Popis nežádoucího/cích účinku/ů

Výsledky souvisejících vyšetření (včetně dat provedení)

Další podstatné anamnestické údaje

3. Informace o léčivu / léčivech

Lék podezřelý z vyvolání nežádoucího účinku										Číslo šarže:	
Obchodní název	síla	dávkování	podávání od / do							způsob/y podávání	indikace pro podání
			den	měsíc	rok		den	měsíc	rok		
						/					
						/					

Souběžná léčiva (včetně léků podávaných až 3 měsíce před výskytem účinku)

Léčba nežádoucího účinku

Odezňela reakce po vysazení léčiva?

☐ ANO ☐ NE ☐ neaplikovatelné

Objevila se reakce znovu po opětovném nasazení léčiva?

☐ ANO ☐ NE ☐ neaplikovatelné

VEŠKERÉ ÚDAJE LZE ROZVŠT NA DALŠÍCH STRANÁCH ANEBY LZE PŘIPOJIT DALŠÍ RELEVANTNÍ DOKUMENTY (NAPŘ. VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ, LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY)

Vyplněné hlášení (i neúplné údaje) zašlete, na adresu:

SÚKL, Farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, fax: 272 185 222, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

Obr. 6.9. Formulář SÚKL pro hlášení podezření na nežádoucí účinek léčiva

- pozitivní a negativní poznatky vztahující se k těhotenství či kojení
- zneužívání léčivého přípravku
- rizika spojená se studijními nebo diagnostickými postupy v průběhu klinického hodnocení

Zpráva uvádí také významné/podpůrné výsledky z neklinických studií a jiné poznatky o hodnoceném léčivém přípravku (např. sponzánní hlášení, literární zdroje), které mohou ovlivnit bezpečnost subjektů, včetně opatření doporučených k minimalizaci rizika. Na závěr tohoto oddílu je třeba uvést podrobnou rozvahu se zdůvodněním, proč je či není třeba provádět následující opatření: doplnění Protokolu, dodatky nebo aktualizace Informací pro pacienta a Informovaného souhlasu, změny příbalové informace či Souboru informací pro zkoušejícího. Roční zpráva o bezpečnosti nenahrazuje dodatky k Protokolu.

2. SEZNAM VŠECH PODEZŘENÍ NA ZÁVAŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY VČETNĚ PODEZŘENÍ NA ZÁVAŽNÉ NEOČEKÁVANÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY V DANÉM HODNOCENÍ

Tato část obsahuje zvláštní seznam všech hlášení podezření na závažné nežádoucí účinky, které byly hlášeny v průběhu klinické studie. Seznam obsahuje podstatné informace, ale není třeba hlásit všechny podrobnosti obvykle zaznamenávané u jednotlivých případů. Došlo-li u jednoho subjektu k většímu množství nežádoucím účinkům z různých důvodů, je třeba je zaznamenat jako samostatné zprávy, subjekt tak může být uveden v seznamu vícekrát. Jednotlivá hlášení jsou uvedena v tabulce odděleně podle standardní orgánové systé-

mové klasifikace a uvádí údaje podle výše uvedeného doporučení. Jeden seznam je vypracován pro každou klinickou studii; může obsahovat oddělené seznamy pro jednotlivé hodnocené léčivé přípravky (testovaný léčivý přípravek, srovnávací léčivý přípravek, placebo) nebo i seznamy pro různé lékové formy, různé indikace apod.

3. SOUHRNNÁ TABULKA PODEZŘENÍ NA ZÁVAŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Souhrnná tabulka závažných nežádoucích účinků by měla obsahovat počty všech hlášení jednotlivých příznaků, symptomů anebo diagnóz pro všechny subjekty hodnocení, a to samostatně pro:

- každý orgánový systém, kterého se hlášení týkají
- jednotlivé typy nežádoucích účinků
- každé léčebné rameno klinického hodnocení (např. testovaný léčivý přípravek, placebo, srovnávací léčivý přípravek)

Neočekávané nežádoucí účinky se v tabulce zřetelně označí.

POUŽITÁ LITERATURA

Zákon č. 378/2007 Sb. – Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech).

Vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (vyhláška o správné klinické praxi).

Pokyn SÚKL KLH-21 verze 5, Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků.

6.6 » REPORTING

KOHO A JAK MUSÍME INFORMOVAT O PRŮBĚHU STUDIE

Hana Kostková, Adam Svobodník

V průběhu realizace klinické studie je nutné, aby zadavatel zajistil předávání důležitých informací z průběhu studie Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a relevantním etickým komisím. Tato informační povinnost je dána legislativně. Je vhodné, pokud je komunikací se SÚKL a etickými komisemi, aby tak byla zachována kontinuita v komunikaci a sdílení informací.

běhnout nejpozději do 60 dnů od zahájení studie a jeho součástí musí být i informace o datu a místě, ve kterém k zařazení prvního subjektu došlo. Pro lokální etické komise je důležitá informace o zařazení prvního subjektu hodnocení v centru studie, ke kterému vydala souhlasné stanovisko a nad kterým vykonává dohled. Lokální etickou komisí o zahájení studie v daném centru obvykle informuje sám zkoušející lékař.

6.6.1 » INFORMOVÁNÍ O ZAHÁJENÍ STUDIE

Zahájením klinické studie se rozumí zařazení prvního subjektu hodnocení (respektive podpis Informovaného souhlasu prvním zařazeným subjektem) v kterémkoliv z center studie v České republice. Náležitosti potřebné pro povolení zahájení klinické studie jsou popsány v [podkap 5.2](#), s. 122.

Povolení k provedení klinické studie pozbývá platnosti, nebyla-li studie zahájena do 12 měsíců od jeho vydání. Tento požadavek se vztahuje na studie podléhající povolení i ohlášení SÚKL. V případě, že k zahájení studie v průběhu 12 měsíců od vydání povolení z objektivních důvodů nedojde, existuje možnost požádat o prodloužení této lhůty. K tomu však musí dojít nejpozději 30 dnů před jejím uplynutím. Součástí této žádosti předkládané na SÚKL musí být i doložení skutečnosti, že nedošlo ke změně podmínek, za kterých byla klinická studie povolena.

O zařazení prvního subjektu do klinické studie musí být vždy písemně informován jak SÚKL, tak příslušná etická komise (v případě multicentrických studií komise multicentrická), která studii posuzovala a vydávala k ní souhlasné stanovisko. Informování o zahájení musí pro-

6.6.2 » INFORMOVÁNÍ O PRŮBĚHU STUDIE

Periodické informování o průběhu studie zahrnuje předkládání tzv. **Zprávy o průběhu klinického hodnocení** a tzv. **Vývojové zprávy o bezpečnosti**.

ZPRÁVA O PRŮBĚHU KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Zadavatel má povinnost předložit Zprávu o průběhu klinického hodnocení jak SÚKL, tak všem etickým komisím, které k dané studii vydaly stanovisko každých 12 měsíců, a to nejpozději do 60 dnů po ukončení této lhůty. Začátek lhůty se opět počítá od zařazení prvního subjektu hodnocení v České republice. Zpráva o průběhu klinické studie (klinického hodnocení) obsahuje sumarizaci nejdůležitějších informací o dosavadním průběhu studie a jejím současném stavu – např. pokud došlo ke změnám na pozicích zkoušejících lékařů, změny míst hodnocení v České republice, důležité je také uvést počet již zařazených subjektů hodnocení. Součástí zprávy je také informace o všech případných opatřeních přijatých ve vztahu k prováděné studii, např. na základě zásahů etických komisí, zadavatele, případně

i zahraničních kontrolních úřadů. Důležitou součástí je i přiložení informace o případných nově zjištěných vlastnostech hodnocených léčivých přípravků, a pokud je relevantní, tak i nových poznatků o jejich bezpečnosti a účinnosti. Tento požadavek se týká především studií, ve kterých je hodnocen nový, dosud neregistrovaný léčivý přípravek. Do zprávy se dále uvádějí informace o případných vykonaných auditech.

VÝVOJOVÁ ZPRÁVA O BEZPEČNOSTI

Jedenkrát ročně předkládá zadavatel Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a multicentrické etické komisi (v případě multicentrické studie) a lokální etické komisi (v případě monocentrické studie) Vývojovou zprávu o bezpečnosti (Development Safety Update Report – DSUR). DSUR obsahuje údaje uvedené ICH Topic E2F Note for Guidance on Development Safety Update Report, viz [podkap. 5.4](#), s. 137.

DALŠÍ DŮLEŽITÁ HLÁŠENÍ A REPORTOVÁNÍ

Mezi další důležitá hlášení a reportování, která je třeba v průběhu studie zajistit, patří:

Hlášení jakéhokoliv úmrtí subjektu zařazeného do klinické studie

Hlášení se podává v případě, pokud úmrtí nespadá do kategorie SUSAR (podezření na neočekávaný závažný nežádoucí účinek/Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions). Tuto informaci je nutné nahlásit SÚKL do 7 dnů, stačí ve formě průvodního dopisu ([podkap. 5.4](#)), který kromě identifikace studie a zkoušejícího lékaře obsahuje i stručný popis případu. V případě studie, u které se předpokládá vysoká mortalita, je možné předem (spolu s žádostí o povolení/ohlášení studie) požádat o vý-

jimku. Na základě udělení této výjimky může být zadavateli umožněno předkládat informace o úmrtích ve studii (které nesplňují parametry SUSAR) pouze v rámci roční průběžné zprávy o studii.

Hlášení závady v jakosti hodnoceného léčivého přípravku

Tento požadavek se vztahuje i na ty studie, jejichž předmětem hodnocení je originální neregistrovaný léčivý přípravek vyvíjený na akademické půdě. V tomto případě je zadavatel studie zodpovědný za výrobu tohoto hodnoceného léčivého přípravku, a tedy i za jeho jakost. Případné závady je třeba hlásit neprodleně nejenom **Oddělení klinického hodnocení SÚKL**, ale i **Oddělení závad jakosti SÚKL**.

6.6.3 » INFORMOVÁNÍ O UKONČENÍ, PŘERUŠENÍ STUDIE NEBO JEJÍM PŘEDČASNÉM UKONČENÍ A SOUHRNNÁ ZPRÁVA

Zadavatel je povinen do 90 dnů od ukončení studie oznámit SÚKL a příslušným etickým komisím, že byla daná studie ukončena. V případě, že došlo k ukončení studie předčasně (např. z důvodu nedostatečného náběru subjektů), zkracuje se oznamovací lhůta na 15 dnů. U oznámení o předčasném ukončení studie je nutné uvést i důvody pro předčasné ukončení a zajištění další léčby subjektů.

UKONČENÍ KLINICKÉ STUDIE

Informace o ukončení klinické studie musí obsahovat následující údaje:

- identifikace studie, seznam míst hodnocení a zkoušejících v České republice (ČR), celkový počet zařazených subjektů v ČR, stručný popis a celkové zhodnocení průběhu studie
- dostupné údaje o předběžných závěrech studie, informaci o bezpečnosti a sledovaných parametrech účinnosti, které jsou dostupné ještě před závěrečným vyhodnocením a zpracováním souhrnné závěrečné zprávy, včetně informace o tom, kde bude tato zpráva po vypracování uložena
- opatření přijatá v průběhu studie, informace o případných zásazích etických komisí do průběhu studie, zásahy zahraničních kontrolních úřadů, případné restriktivní zásahy zadavatele, pokud jsou relevantní
- prohlášení o vykonaných auditech zadavatele

Přerušení studie a její ukončení před provedením všech plánovaných úkonů stanovených Protokolem

Je-li studie přerušena nebo ukončena před provedením všech úkonů stanovených Protokolem, zkoušející o tom musí neprodleně informovat subjekty hodnocení a zajistit jejich další léčbu a sledování jejich zdravotního stavu.

Pokud je studie přerušena nebo ukončena zkoušejícím nebo zadavatelem, je nutno postupovat takto:

- a) **přerušena nebo předčasně ukončena zkoušejícím bez předchozího souhlasu zadavatele** – zkoušející o tom musí neprodleně informovat SÚKL, zadavatele a příslušné etické komise
- b) **přerušena nebo předčasně ukončena zadavatelem nebo SÚKL** – zkoušející o tom neprodleně informuje příslušnou etickou komisi
- c) **přerušena nebo předčasně ukončena v důsledku trvalého nebo dočasného od-**

volání souhlasu etické komise – zkoušející o tom neprodleně informuje zdravotnické zařízení, ve kterém studie probíhá.

Po ukončení studie je zadavatel povinen bezodkladně vypracovat souhrnnou závěrečnou zprávu, ve které uvede výsledky studie a jejich interpretaci. Požadavky na obsah této zprávy jsou dány Správnou klinickou praxí.

6.6.4 » HLÁŠENÍ ZMĚNY PODMÍNEK KLINICKÉ STUDIE

Kromě legislativně daných požadavků na informování o zahájení, průběhu a ukončení studie zodpovídá zadavatel i za to, že jsou správným způsobem hlášeny i případné změny podmínek, za kterých je studie realizována.

Není výjimečné, že v průběhu studie nastanou neočekávané situace nebo se vyskytnou objektivní okolnosti, které vyžadují změnu podmínek, za nichž studie probíhá, a často i úpravu základních dokumentů studie, jako je např. její Protokol apod. O všech těchto případných změnách musí být náležitě informován SÚKL i příslušné etické komise. U některých změn je dokonce vyžadováno jejich předchozí odsouhlasení. Na stránkách SÚKL (<http://www.sukl.cz/leciva/prehled-dokumentu-ktere-ustav-schvaluje-bere-na-vedomi>) je uveden kompletní přehled dokumentů, které je třeba předkládat SÚKL v rámci klinického hodnocení a které SÚKL buď schvaluje, bere na vědomí, nebo ponechává bez odpovědi.

ZMĚNA ZADAVATELE

Příkladem významné změny podmínek, za nichž studie probíhá, je změna zadavatele.

Vzhledem k tomu, že zadavatel (soukromá nebo právnická osoba, tj. společnost, instituce nebo organizace) nese plnou zodpovědnost za zahájení, vedení a financování studie, může mít tato změna významné dopady na pokračování studie. Zadavatel může SÚKL požádat o převod veškerých svých povinností na jinou fyzickou nebo právnickou osobu. Tato žádost musí být doložena souhlasem osoby, na kterou mají být povinnosti a funkce zadavatele převedeny a vztahuje se vždy pouze na konkrétní klinickou studii. Případnou změnu zadavatele musí nový zadavatel neprodleně oznámit všem příslušným etickým komisím a hlavním zkoušejícím.

ZMĚNA PROTOKOLU, INFORMOVANÉHO SOUHLASU NEBO INFORMACÍ PRO PACIENTY

Pokud po zahájení studie nastane situace, která si vyžádá změnu Protokolu nebo změnu Informovaného souhlasu a informací pro pacienty, mohou tyto změny proběhnout pouze formou dodatků k příslušným dokumentům. Pouze vyskytne-li se v souvislosti s prováděním studie nová skutečnost, která může ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení, jsou zadavatel a zkoušející povinni přijmout okamžitá opatření k ochraně subjektů hodnocení před bezprostředním nebezpečím. Poté ovšem zadavatel neprodleně informuje o těchto nových skutečnostech a přijatých opatřeních SÚKL a příslušné etické komise.

Dodatky k Protokolu, obsahující písemný popis změny, mohou být buď formálního charakteru (administrativní změny) nebo mohou zasahovat přímo do obsahu Protokolu (tyto změny mohou být podstatné/významné nebo nepodstatné).

Za významnou změnu (významný dodatek) Protokolu studie se považuje taková změna,

u které je pravděpodobné, že ovlivní bezpečnost subjektů hodnocení nebo změni vědeckou hypotézu dané studie (například zásadní změny designu studie, zvýšení počtu subjektů o více než 10 %, změny v hodnocených parametrech apod).

V případě významné změny Protokolu se postupuje následujícím způsobem:

- Zadavatel zajistí písemné oznámení dodatku Protokolu (včetně důvodu pro tento dodatek) na SÚKL ještě před jeho uplatněním.
- Zadavatel při postoupení dodatku k Protokolu na SÚKL postupuje v souladu s dostupnými pokyny SÚKL (popsanými v příslušném UST)
- Zadavatel je povinen informovat o případném dodatku i všechny relevantní etické komise.
- V případě multicentrické studie vydá stanovisko k dodatku Protokolu vždy stejná multicentrická etická komise, která schvalovala zahájení studie a poskytne jej neprodleně všem jednotlivým lokálním etickým komisím, zadavateli a SÚKL.
- V případě, že některá lokální etická komise vydá nesouhlasné stanovisko k dodatku Protokolu, může rovněž odvolat souhlasné stanovisko s prováděním studie v daném centru.

Zadavatel může navržený dodatek k Protokolu aplikovat, pokud je stanovisko příslušné etické komise k oznámenému dodatku souhlasné a SÚKL nesdělí zadavateli ve lhůtě 30 dnů, že dodatek zamítá.

Jde-li o dodatek Protokolu administrativní nebo organizační povahy anebo spočívající ve změně kontaktních údajů zadavatele, nezbytných pro zajištění součinnosti SÚKL a etických komisí se zadavatelem, zajistí zadavatel neprodleně jejich informování. Takový dodatek se nepovažuje za významnou změnu Protokolu.

Současně s dodatky Protokolu předkládá zadavatel SÚKL a příslušným etickým komisím ke schválení i případné dodatky formuláře Informovaného souhlasu a písemných informací pro pacienty.

Zadavatel obvykle mění formulář Informovaného souhlasu a písemné informace pro pacienty po zahájení studie v případě, že:

- se objeví nová informace, která by mohla ovlivnit ochotu subjektu hodnocení se dále účastnit studie
- dojde ke změnám Protokolu, které vyžadují úpravy formuláře Informovaného souhlasu a písemných informací pro pacienty tak, aby byla zajištěna konzistentnost údajů v obou těchto dokumentech

INVESTIGATOR'S BROCHURE

Zadavatel je povinen zajistit, aby Soubor informací pro zkoušející (Investigator's Brochure – IB) obsahoval aktuální informace. Proto musí být Soubor informací pro zkoušejícího pravidelně (nejméně 1krát ročně) vyhodnocován a aktualizován. Kromě toho se musí IB aktualizovat vždy, když se objeví nová informace o hodnoceném léčivém přípravku a vždy když dojde ke změnám Protokolu, které vyžadují úpravy IB tak, aby byla zajištěna jednotnost údajů v těchto dokumentech.

Samozřejmostí je, že také každá aktualizovaná verze IB musí být předložena SÚKL a relevantní etické komisi.

POUŽITÁ LITERATURA

Pokyny SÚKL:

KLH-20 v platné verzi – Žádost o povolení/ ohlášení klinického hodnocení.

KLH-11 v platné verzi – Etické komise.

KLH-21 v platné verzi – Hlášení nežádoucích

účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků.

UST-29 v platné verzi – Správní poplatky, náhrady výdajů za odborné úkony, náhrady za úkony spojené s poskytováním informací a náhrady za ostatní úkony.

UST-24 v platné verzi – Promíjení a vrácení náhrad výdajů za odborné úkony prováděné na žádost.

UST-15 v platné verzi – Postup zdravotnických pracovníků a prodejců vyhrazených léčiv při podezření na závadu v jakosti léčivého přípravku.

Zákony a vyhlášky:

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

Vyhláška 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků.

Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

Directive 2005/28/EC laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products.

Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use, February 2006 .

ICH Topic E2 F – Note for Guidance on Development Safety Update Report (EMA/CHMP/ICH/309348/2008).

6.7 » INTERIM ANALÝZA

MOŽNOSTI PŘEDČASNÉHO UKONČENÍ STUDIE

Pavla Kadlecová, Ladislav Pecen, Adam Svobodník

6.7.1 » INTERIM ANALÝZA JAKO MOŽNOST PŘEDČASNÉHO UKONČENÍ STUDIE

Délka trvání klinické studie musí být vždy přesně naplánována v Protokolu, a to s ohledem na počet subjektů hodnocení, které budou do studie zařazeny a délky jejich sledování. Prakticky je tak délka studie dána především tím, kolik času je potřeba k zařazení všech subjektů (tzv. náběrová perioda). Aby byly výsledky studie validní, vyžaduje se (i v případě, že zařazování subjektů trvá déle, než se předpokládalo), aby studie neskončila dříve, než je plánováno v Protokolu, tedy než dojde k ukončení sledování posledního zařazeného subjektu hodnocení. Pokud je studie z jakýchkoliv důvodů ukončena předčasně (např. pokud se až během studie zjistí, že není reálné do studie zařadit plánovaný počet subjektů), tak výsledky studie nejsou validní a nemohou zodpovědět otázky a hypotézy stanovené v Protokolu. Všechno úsilí a finance investované do přípravy a provedení takto nestandardně předčasně ukončené studie jsou tedy zmařeny. Jedinou výjimkou, umožňující regulérní a metodicky akceptovatelné předčasné ukončení studie je, pokud je studie ukončena na základě předem naplánované **interim analýzy**.

Za **průběžnou** (neboli **interim**) analýzu klinické studie je v souladu se směrnicemi ICH považována jakákoliv statistická analýza dat studie provedená před jejím ukončením. Výsledek interim analýzy (IA) může mít zásadní vliv na další průběh studie (může např. vést k jejímu předčasnému ukončení). Některé IA jsou však plánovány pouze jako informační, bez jakéhokoli ovlivnění dalšího průběhu studie. S tímto typem IA se setkáváme přede-

vším u poregistračních studií fáze IV. Naše motivace pro provedení interim analýzy mohou být tedy následující:

- Realizujeme studii poregistrační fáze, jejímž cílem je získat podrobnější informace o účinnosti a bezpečnosti v praxi již používaného léčivého přípravku nebo technologie a chceme znát průběžné výsledky v předem stanovených časových intervalech (např. každý rok) bez ambice předčasně ukončení studie.
- Realizujeme studii, jejímž cílem je přinést zásadní informace o účinnosti nebo bezpečnosti nově vyvíjeného léčivého přípravku nebo technologie ve srovnání s kontrolním přípravkem/technologí a potřebujeme si po zařazení určitého počtu subjektů ověřit vstupní předpoklady, na základě kterých byla studie designována (např. velikost účinnosti placebo) a v případě nutnosti design studie modifikovat (např. ve smyslu počtu subjektů nutných k zařazení apod).
- Realizujeme studii, jejíž celková délka trvání je relativně dlouhá (několik let) a chceme mít možnost studii ukončit předčasně již ve chvíli, kdy bude zřejmé, že další pokračování studie nemá význam (ať v pozitivním nebo negativním smyslu).

V této kapitole se budeme podrobněji zabývat principy interim analýz prováděných hlavně ve studiích fáze III, ve kterých je IA součástí adaptivního designu, a tedy její výsledek může vést i k předčasnému ukončení studie z různých důvodů např. pro již dostatečně prokázanou superiorní účinnost hodnoceného léčivého přípravku oproti přípravku kontrolnímu, nebo naopak pro zjištěnou nemožnost superioritu prokázat i v případě dalšího pokračování a řádného ukončení studie.

6.7.2 » DOKUMENTACE INTERIM ANALÝZY

Každá IA musí být předem naplánována v Protokolu (nebo v jeho dodatku), tedy musí být uveden počet plánovaných IA v dané studii a načasování jejich provedení (vyjádřeno nejčastěji počtem subjektů, po jejichž zařazení a stanovené délce sledování bude IA provedena). Pokud je IA provedena, aniž by byla předem naplánována v Protokolu, nebo pokud je provedena jinak, než je v Protokolu naplánováno, jedná se o porušení základních principů provádění klinických studií a výsledky takovéto IA i celé studie budou odmítnuty.

Základní informace o IA uvedené v Protokolu jsou podrobněji rozvedeny v samostatném dokumentu nazývaném nejčastěji **Statistický plán interim analýzy** (Statistical Interim Analysis Plan – **SIAP**) nebo **Charter**. Tento dokument musí obsahovat všechny potřebné detaily a praktické informace nutné k vlastnímu uskutečnění IA tak, aby ji na základě tohoto dokumentu byl schopen provést i subjekt (statistik nebo instituce) zcela nezávislý na průběhu studie. SIAP nebo Charter je velmi důležitý dokument, který vytváří většinou statistik studie a musí být schválen zadavatelem, protože rozhodnutí o provedení a podmínkách interim analýzy má na průběh studie zcela zásadní vliv. Součástí plánu IA jsou jasně specifikovaná pravidla, dle kterých se bude rozhodovat o případném dalším pokračování studie nebo o možných změnách v designu studie, v závislosti na konkrétním výsledku IA. Plán IA je tedy nutné vytvořit tak, aby předpokládal všechny možné varianty výsledku IA, a rozhodnutí o dalším pokračování studie bylo možno odvodit pouhým vý-

běrem předem stanovených možností pro jednotlivé varianty konkrétního výsledku IA. Tedy pokud je např. cílem interim analýzy zpřesnit počet subjektů nutných k zařazení do studie na základě vypočtené variability dat subjektů dosud do studie zařazených, tak součástí plánu IA musí být konkrétní algoritmus (tabulka, vzorec), který bude jasně definovat, jak bude počet subjektů upraven při konkrétní zjištěné variabilitě dat. V případě, že je cílem IA možné předčasné ukončení studie, pokud je již v době provedení IA jednoznačně prokázána superiorita hodnoceného přípravku ve srovnání s kontrolním, musí být v plánu IA exaktně stanovena minimální velikost rozdílu v účinnosti, a minimální hladina statistické významnosti, na které musí být tento rozdíl prokázán, aby bylo možné studii předčasně ukončit. Pokud tato předem stanovená kritéria nejsou naplněna, podle plánu studie tato může pokračovat dále až do řádného ukončení nebo do další plánované IA, nebo může být předčasně ukončena, pokud je zároveň prokázáno, že není možné superioritu při dalším pokračování studie prokázat. Kromě plánu IA je nutné podrobně zdokumentovat i vlastní průběh IA, a to především popsat jaká data byla pro IA použita, z jakého období studie byla data použita, kdy přesně v čase byl proveden export dat použitých pro IA apod. Dokumentace tohoto procesu je zcela zásadní pro dodržení požadavku na možnost zpětné rekonstrukce a reprodukovatelnosti všech ve studii provedených operací s daty, včetně tak důležitých jako je IA. Zpráva o výsledcích IA, stejně jako plán IA je součástí Závěrečné zprávy o studii.

6.7.3 » PERSONÁLNÍ ZAJIŠTĚNÍ INTERIM ANALÝZY

Protože IA může mít zásadní vliv na další pokračování a interpretaci výsledků studie, je nutné zajistit, aby její průběh a vyhodnocení bylo zcela nestranné a objektivní. Pokud je plánována IA odslepených dat zaslepené studie, musí být tato IA provedena zcela odděleně od dalších procesů probíhající studie a do nich zapojených zaměstnanců, aby nedošlo k nežádoucímu úniku citlivých informací neoprávněným osobám. Prakticky to znamená, že takovouto IA zpravidla provádí zcela jiná instituce či společnost, než ta, která se účastní a je zodpovědná za ostatní procesy sběru, monitoringu, validace a závěrečné analýzy dat. Tímto je možné zajistit, že zadavatel a ostatní subjekty podílející se na realizaci studie obdrží o výsledcích IA pouze takové informace, které nenaruší integritu studie a zabrání možnému zneužití informací z IA k ovlivnění dalšího průběhu studie. Součástí plánu každé IA je tedy jednoznačné určení, jakým osobám budou odslepené údaje potřebné pro zpracování IA a její výsledky (případně v různých úrovních detailu) zpřístupněny. Tímto procesem je minimalizováno riziko, že by se informace o přiřazení konkrétních srovnávaných léčivých přípravků jednotlivým subjektům, nebo výsledky IA dostaly k osobám, které mají zůstat zaslepeny. V opačném případě by byl princip zaslepení narušen, toto by mohlo ovlivnit další průběh studie a vést až ke ztrátě důvěryhodnosti dalších výsledků studie. Příkladem takového nežádoucího zásahu může být např. ovlivnění náběru dalších subjektů hodnocení (pokud např. určité vstupní charakteristiky zvýhod-

ňují hodnocený léčivý přípravek ve srovnání s kontrolním), ovlivnění hodnocení účinnosti léčby nebo hodnocení nežádoucích účinků. Mohla by být také nežádoucím a zkreslujícím způsobem upravena kritéria pro posouzení, jak mají být subjekty rozděleny do analytických populací (viz informace o SAP v [podkap. 4.6.5](#), s. 101), popřípadě i upraveny navržené metody analýz dat.

Nestrannost rozhodnutí, zda na základě výsledků IA bude studie pokračovat, nebo zda má být ukončena, je zajištěna také tím, že toto rozhodnutí obvykle provádí nezávislá komise (tzv. Data Monitoring Committee). Tato komise se nejčastěji skládá z jednoho až dvou klinických odborníků (lékařů), statistika a někdy je členem komise také pacient s onemocněním, které je předmětem dané studie. Členové komise by měli být vybráni před zahájením IA, často jsou vybráni již během plánování studie. Kromě členství v komisi se členové nesmí žádným jiným způsobem účastnit studie a z členství v komisi jim nevyplývají žádné benefity. Rozhodnutí, která byla komisí projednána, jsou pečlivě dokumentována a výsledné stanovisko je předloženo zadavateli studie.

6.7.4 » PŘÍKLADY PROVEDENÝCH INTERIM ANALÝZ

Jak jsme již uvedli, jedním z nejčastějších cílů provedení interim analýzy je možnost předčasného ukončení studie pro zjištěnou zjevnou účinnost hodnoceného přípravku již na základě analýzy dat části zařazených subjektů, umožňující tak rychlejší ukončení studie, a tedy i dřívejší zpřístupnění léčby pacientům v klinické praxi.

Autoři Montori et al, 2005 [1] provedli systematickou revizi článků s výsledky klinických studií publikovaných v bibliografické databázi MEDLINE a EMBASE do listopadu 2004 se zaměřením na randomizované studie, u kterých vedla IA k předčasnému ukončení studie pro zjevnou účinnost. Přehled těchto studií je dostupný na <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16264162>>. Autoři uvádějí, že identifikovali celkem 143 takovýchto randomizovaných kontrolovaných studií. Nejčastěji to byly studie, jejichž zadavatelem byla soukromá farmaceutická společnost a jednalo se hlavně o studie v kardiologii, onkologii a u pacientů s AIDS. V průměru IA těchto studií zahrnovaly 63 % (± 25 %) celkového počtu subjektů plánovaných celkově pro zařazení.

Zajímavou analýzu ukazující na možnosti a úskalí provádění IA publikovali autoři Jitlal et al, 2012 [2]. V tomto případě autoři retrospektivně analyzovali celkem 10 randomizovaných studií se zaměřením na onkologii. Jednalo se o studie, do kterých byl zahrnut vždy celkový plánovaný počet subjektů dle Protokolu, u 5 studií nebyl prokázán žádný benefit z léčby, u 4 studií byl prokázán střední benefit a jedna studie prokázala významný benefit hodnoceného přípravku pro zařazené subjekty. Autoři provedli simulované retrospektivní analýzy těchto studií a sledovali, zda by bylo teoreticky možné tyto studie předčasně ukončit, pokud by byla provedena IA po 25 %, 50 % a 75 % dostupných dat v průběhu studie. Výsledky těchto analýz ukázaly, že IA provedená v době, v níž bylo dostupných pouze 50 % dat, by u 3 z 5 studií, mohla vést k předčasnému ukončení studie pro zjevnou neúčinnost. Dále výsledky ukázaly, že u 2 studií s účinnou léčbou by bylo možné zkrátit délku jejich trvání o 4–24 měsíců. Na druhou stranu u 2 ze 4 studií, které v závěru

ukázaly střední benefit léčby pro pacienta, by provedení IA znamenalo předčasné ukončení pro zjevnou neúčinnost.

Z tohoto příkladu je zřejmé, že IA je nástroj, který může významně pomoci zkrátit délku trvání studie a urychlit zpřístupnění účinné léčby pacientům, na druhé straně však může vést i k předčasnému „neopodstatněnému“ ukončení studie v případě, že je k prokázání účinnosti léčby nutné zařazení celkového plánovaného počtu subjektů a dodržení jejich celkové délky sledování. Doporučení, zda v konkrétní klinické studii IA plánovat, nebo ne, tedy není nikdy jednoznačné a rozhodnutí bývá nejčastěji výsledkem konsenzu většího počtu odborníků s odlišnou specializací, kteří nakonec za toto rozhodnutí nesou také zodpovědnost.

PŘÍKLADY KONKRÉTNÍCH KLINICKÝCH STUDIÍ S INTERIM ANALÝZOU PROVEDENOU Z RŮZNÝCH DŮVODŮ

Příklad 1

Studie s interim analýzou provedenou pro zpřesnění údajů pro odhad velikosti vzorku

Ve studii, jejímž cílem bylo prokázání účinnosti nosních kapek (ve srovnání s placebem) při léčbě akutní virové rýmy, byla účinnost léčby hodnocena prostřednictvím tzv. TNSS-skóre (Total Nasal Symptom Score). TNSS je parametr vyjadřující míru obtíží pacienta tak, že je intenzita jednotlivých symptomů rýmy (např. svědění, kýchání apod) hodnocena číselnou škálou a výsledné TNSS je součet intenzit všech těchto jednotlivých symptomů. Protože při plánování této studie nebyla známa variabilita primárního parametru účinnosti (tedy TNSS) nutná ke stanovení počtu subjektů zařazených do studie, byla k určení této variability naplánována interim analýza

na odslepených datech. Na základě zjištěné variability hodnot TNSS při interim analýze byl vypočten počet potřebných subjektů. Velikost klinicky relevantního rozdílu v TNSS mezi hodnocenými nosními kapkami a placebem i maximální počet subjektů k zařazení do studie bez ohledu na výsledek interim analýzy byly pevně stanoveny již před zahájením studie v Protokolu. Protože byla provedena odslepená interim analýza, byla finální hladina významnosti penalizována o arbitrární hodnotu 0,005, i když interim analýza nemohla vést k předčasnému ukončení studie. Tato studie nakonec dopadla v neprospěch hodnoceného léčivého přípravku. Placebo bylo dokonce nepatrně účinnější než hodnocený přípravek. Zpětně je tedy možné usoudit, že v tomto případě by byla vhodnější IA přímo hodnotící efekt léčby, a umožňující tak předčasné ukončení studie pro zjevně neprokazatelnou účinnost.

Příklad 2

Studie s interim analýzou plánovanou pro možnost předčasného ukončení pro zjevnou účinnost

Cílem studie bylo ověřit účinnost adjuvantní chemoterapie u pacientů s karcinomem plic stadia IB. Studie byla uspořádána paralelně a primárním parametrem účinnosti bylo celkové přežití subjektů hodnocení.

Dle předpokladů byl počet subjektů potřebných pro zařazení do studie stanoven na celkem 500. Náběr subjektů byl však o více než polovinu pomalejší, než se předpokládalo, a protože pro dosažení potřebné síly testu byl rozhodující zaznamenaný počet událostí (úmrť), a ne jen počet subjektů hodnocení, bylo rozhodnuto o snížení zařazeného počtu subjektů na 384 celkem při současném pro-

dloužení jejich sledování pro zachycení potřebného počtu úmrtí. Při tomto počtu subjektů měl log-rank test (statistický test použitý pro srovnání přežití v obou skupinách subjektů) 80% sílu k prokázání vyššího rizika úmrtí pro pacienty bez hodnocené adjuvantní chemoterapie v případě zaznamenání 150 úmrtí v průběhu studie.

Interim analýza provedená po 3letém sledování ukázala významně lepší přežití u pacientů s hodnocenou adjuvantní chemoterapií (přežití pacientů s touto chemoterapií bylo 79% vs přežití pacientů bez této chemoterapie 70%; $p = 0,045$). Další interim analýza provedená po 5letém sledování sice ukázala, že trend ukazující prospěšnost hodnocené chemoterapie přetrvává, ale rozdíl v přežití subjektů již nebyl statisticky významný (60% vs 57%; $p = 0,320$).

Závěr z této IA byl tedy takový, že studie neměla dostatečnou sílu (dostatečný počet subjektů, respektive zaznamenaných událostí úmrtí) k prokázání zjištěného malého rozdílu v přežití, který by však teoreticky mohl být považován za klinicky relevantní. Dále dle této IA bylo rozhodnuto, že studie bude zkrácena a že bude pokračovat pouze do zaznamenání 130 z původně plánovaných 150 úmrtí.

Příklad 3

Studie s plánovanou interim analýzou, jejímž cílem nebylo předčasné ukončení studie pro zjevnou účinnost, ale dočasné schválení používání přípravku regulačním orgánem (FDA)

V onkologické klinické studii s paralelním designem a dvěma naplánovanými interim analýzami byl jako primární parametr účinnosti použit tzv. PFS (Progression-Free Survival). PSF je ukazatel délky období léčby, během

kteřého nedošlo ke zhoršení onemocnění. Jedná se o častý primární parametr využívaný právě pro hodnocení účinnosti léčby u onkologických onemocnění.

V této studii bylo plánováno sledovat subjekty hodnocení maximálně po dobu 42 měsíců. Potřebný počet subjektů k zařazení do studie (respektive potřebný počet zaznamenaných událostí PFS) byl stanoven pomocí metod určených pro sekvenční design, pro celkovou hladinu významnosti 5% a sílu testu 80%. Dle návrhu zadavatele byly v této studii naplánovány dvě interim analýzy, a to po zaznamenání PFS u 200 (50 %) subjektů a u 300 (75 %) subjektů. Pro finální analýzu bylo předpokládáno, že PFS bude zaznamenán u 400 subjektů. Hladiny významnosti bylo nutné adjustovat kvůli opakovanému testování primárního cíle studie. Metodou analýzy byl oboustranný log-rank test a pro adjustaci hladiny významnosti byla použita O'Brienova-Flemingova metoda s použitím tzv. Lan-DeMets type I error spending function. Dle této metody bylo nutné hypotézu testovat na hladině významnosti 0,004 při první IA, 0,019 při druhé IA a 0,043 při třetí (finální) analýze.

V případě léčivých přípravků pro léčbu závažných onemocnění, může regulační autorita, (v tomto případě FDA), urychlit proces schvalování léčiv pro jejich použití v praxi, a nevyžadovat tak řádné ukončení studie. V případě této studie tak interim analýzy nebyly plánovány za účelem dřívějšího ukončení studie, ale aby mohly být použity regulačními autoritami právě pro tzv. „accelarated approval“, tedy zrychlené schválení.

Nicméně v této konkrétní studii ani IA ani finální analýza neprokázala statisticky významný rozdíl mezi srovnávanými léčivými přípravky. P-hodnota log-rank testu finální analýzy byla větší než 0,05. Studie by tedy významný rozdíl mezi srovnávanými přípravky ve finální analýze neprokázala, ani kdyby nebylo nutné hladinu významnosti snižovat z důvodu provedených interim analýz. P-hodnota log-rank testu v první a druhé IA byly sice menší než 0,05, ale větší než 0,004 při první IA a větší než 0,019 při druhé IA.

Teoreticky, pokud by p-hodnota log-rank testu finální analýzy byla větší než 0,043, ale menší než 0,05, znamenalo by to, že finální analýza prokázala statisticky významný rozdíl. Protože byl ale primární parametr účinnosti před tím již 2krát testován ve dvou interim analýzách, nebyl by to ale dostatečný důkaz o účinnosti hodnoceného přípravku. Pokud by však v této studii nebyly IA provedeny, byl by tento výsledek dostačující.

CITOVANÁ LITERATURA

1. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. JAMA 2005; 294(17): 2203–2209. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16264162>>.
2. Jitlal M, Khan I, Lee SM, Hackshaw A. Stopping clinical trials early for futility: retrospective analysis of several randomised clinical studies. Br J Cancer. 2012; 107(6): 910–917. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1038/bjc.2012.344>>

7

ECRIN/CZECRIN

CO JE ECRIN/CZECRIN A S ČÍM NÁM MŮŽE POMOCI

Regina Demlová, Lenka Součková, Adam Svobodník

7.1 » EUROPEAN CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURE NETWORK-EUROPEAN RESEARCH INFRASTRUCTURE CONSORTIUM (ECRIN-ERIC)

European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) je nadnárodní konsorcium panevropského významu v rámci Evropského konsorcia pro výzkumnou infrastrukturu (European Research Infrastructure Consortium (ERIC), tedy ECRIN-ERIC. Evropská síť klinicko-výzkumných infrastruktur je určena ke zlepšení zdraví pacientů a občanů po celém světě prostřednictvím klinického výzkumu.

ECRIN-ERIC podporuje, koordinuje a řídí vysoce kvalitní, nezávislý a plně transparentní mezinárodní klinický výzkum. ECRIN-ERIC synergizuje kapacity a možnosti národního klinického výzkumu. Stěžejním cílem ECRIN-ERIC je vybudování dlouhodobě udržitelné infrastruktury nabízející podporu při přípravě, provádění a vyhodnocování mezinárodních klinických studií v Evropě, a to při současném překonávání rozdílů zdravotnických a legislativních systémů jednotlivých zemí EU. ECRIN-ERIC usiluje o harmonizaci evropského klinického výzkumu.

Posláním ECRIN-ERIC je zejména koordinační a servisní podpora akademického klinického výzkumu. Každý z členských států, pokud chce být členem v již existující struktuře (doposud je účastno 13 států EU), vytvořil jedno koordinační místo, ke kterému se dílčí pracoviště připojují.

7.2 » CZECH CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURE (CZECRIN)

CZECRIN (Czech Clinical Research Infrastructure) je česká národní výzkumná infrastruktura podporující akademické klinické studie nezávislé na potřebách a motivech farmaceutických společností, která je součástí nadnárodního konsorcia panevropského významu v rámci Evropského konsorcia pro výzkumnou infrastrukturu (ECRIN-ERIC).

České národní koordinační místo v rámci infrastruktury CZECRIN musí, tak jako všechna ostatní místa v členských státech, splňovat zejména následující:

- zaručovat **odpovídající kvalitu všech pracovišť** podílejících se na klinickém výzkumu (tj. pracoviště musí splňovat národní i evropské metodologické standardy) a tuto kvalitu nezávisle prověřovat
- **zpřístupňovat výsledky klinických studií odborné veřejnosti** a sloužit **rozvoji akademického klinického výzkumu v České republice** prostřednictvím komunikace s partnery na území České republiky
- poskytovat zejména **regulační, legislativní a metodologickou podporu** – toto koordinační místo nebude zařazovat pacienty do výzkumných studií, ale bude napomáhat tomu, aby nezávislá akademická studie vůbec mohla vzniknout a probíhat v souladu se všemi regulačními, etickými a legislativními požadavky harmonizovanými s podmínkami v ČR a EU na konkrétních pracovištích. Výhody a služby ECRIN-ERIC, resp. CZECRIN lze využívat prostřednictvím národního koordinačního místa, ke kterému se lze připojit jako jedno z partnerských pracovišť.

7.2.1 » VIZE A POSLÁNÍ CZECRIN

Aktivita CZECRIN byla vytvořena s cílem pomoci v oblasti organizační a administrativní právě zahajovaným **akademickým klinickým studiím** tak, aby byly prováděny v souladu s platnou legislativou a Správnou klinickou praxí. CZECRIN podporuje právě akademické klinické studie, které nejsou sponzorované farmaceutickým průmyslem, které reflektují skutečné potřeby vycházející z klinické praxe a reálných potřeb pacientů, nikoli zájmů a potřeb farmaceutických společností.

PODPORA AKADEMICKÝM KLINICKÝM STUDIÍM (INVESTIGATOR-INITIATED TRIAL – IIT)

Kvalitně provedené klinické studie představují v současnosti nejlepší dostupnou možnost získání údajů o účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků. Klinické studie prováděné v souladu se Správnou klinickou praxí (GCP), Helsinskou deklarací a dalšími mezinárodně uznávanými dokumenty ochraňujícími práva práva a bezpečnost pacientů nebo zdravých dobrovolníků by měla zajistit, že léčiva, podávaná nemocným, jsou maximálně bezpečná a účinná. Zamyslíme-li se nad výkladem definice klinické studie (klinického hodnocení) léčivých přípravků, jak je uvedena v **zákoně o léčivech**, ve smyslu jakékoli systematického testování prováděného na lidských subjektech za účelem objevit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné účinky nebo stanovit nežádoucí účinky nebo studovat farmakokinetické vlastnosti jednoho léčiva, přičemž zákon neuvádí žádné výjimky, pak musíme akceptovat stav, že do kategorie klinického hodnocení léčivých přípravků patří i akademický výzkum financovaný z národních či mezinárodních grantů a projektů, tedy nikoliv pouze výzkum, který provádí farmaceutické firmy za účelem vývoje nových léků.

Jestliže se zamyslíme také nad cílem klinických studií léčivých přípravků, pak vidíme, že se cíle, ke kterým směřuje akademický výzkum stejně jako výzkum farmaceutického průmyslu, zcela logicky překrývají. Cílem klinické studie nového léčiva bývá prokázat a upřesnit terapeutickou účinnost, bezpečnost a toleranci v příslušných indikacích a v příslušném dávkování, dále stanovit kontraindikace, možné interakce a nežádoucí účinky u člověka. Na klinickou studii jsou kladeny stejné požadavky jako na každý vědecký experiment, tedy zejména musí splňovat požadavek transparentnosti a reprodukovatelnosti, a navíc se zde uplatňují speciální etické požadavky.

Dle zákona o léčivech může být zadavatelem klinické studie **fyzická osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přijímá odpovědnost za přípravu, provedení, ukončení a případně i financování klinické studie**. Současně však přebírá celou řadu povinností a odpovědností stanovených zákonem, které jsou rozsáhlé a které se pro akademicky iniciovaný výzkum neliší od požadavků na „komerční zadavatele“. Farmaceutické firmy zaměstnávají pro tyto činnosti celou řadu specialistů a zřizují pro vývoj a výzkum samostatná oddělení anebo si najímají pro jednotlivé činnosti smluvní výzkumné organizace (CRO – Contract Research Organisation), které jsou tvořeny zkušenými specialisty vyškolenými zejména ve Správné klinické praxi. Protože v akademickém výzkumu je většinou spojena role zkoušejícího i zadavatele v jedné osobě (což GCP nevylučuje), je zřejmé, že není v jejích silách dostát jak povinnostem odborným, tak povinnostem formálním, které vyplývají z legislativních a regulačních požadavků (viz literatura). CZECRIN tak napomáhá zlepšení v oblasti projektů řádných klinických studií iniciovaných, realizovaných a vyhodnocovaných subjekty ne-

komerčního sektoru, rozpočtových a neziskových organizací (akademické instituce, státní zdravotnická zařízení aj), a to z hlediska počtu i kvality těchto projektů. Koordinační centra včetně národního koordinačního místa svou zejména podpůrnou, koordinační a servisní aktivitou napomohou kvalitnímu zajištění těchto projektů tak, aby byly v souladu se všemi požadavky vyplývajícími z platných českých i evropských zákonných norem.

CZECRIN spolupracuje v rovině vzdělávacích činností, osvěty a projektové podpory rovněž s regulačními orgány, zejména **Státním ústavem pro kontrolu léčiv** v České republice.

Vývoj inovativních léčebných postupů vyžaduje přístup k rozsáhlým populacím pacientů, jejichž rychlejší náběh do klinických studií zkracuje cestu k dostupnosti nových léčebných metod pacientům. Pro zajištění kvalitních a spolehlivých výsledků klinických studií je nutná existence infrastruktur podporujících zařazování pacientů do studií, zajištění a kontrolu kvality, monitoring a analýzu výsledků. Takovéto infrastruktury, zahrnující **Clinical Research Centers** a **Clinical Trials Units**, byly nedávno vybudovány v některých členských zemích Evropské unie. Nicméně zjednodušení realizace mezinárodních projektů klinického výzkumu je stále aktuálnější, především s ohledem na rozdílnosti v legislativním systému a systému organizace zdravotní péče v jednotlivých státech, protože právě tyto odlišnosti jsou často brzdou mezinárodního klinického výzkumu. Jedním z přínosů infrastruktury CZECRIN je tedy napomáhat zjednodušení realizace mezinárodních projektů klinického výzkumu, do kterých bude zapojena Česká republika, nebo které bude sama inicializovat a realizovat.

7.2.2 » STRUKTURA CZECRIN

Výzkumná infrastruktura CZECRIN byla Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR a rozhodnutím Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR schválena jako společná aktivita Masarykovy univerzity (MU) a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně – Mezinárodní centrum klinického výzkumu (FNUSA-ICRC). Obě pracoviště pod metodickým vedením Masarykovy univerzity tvoří společně národní koordinační jednotku infrastruktury CZECRIN, která koordinuje spolupráci s ostatními zapojenými pracovišti v rámci České republiky. Primárním kontaktním místem infrastruktury CZECRIN pro zahraničí je Masarykova univerzita, prostřednictvím pracoviště Farmakologického ústavu Lékařské fakulty. Organizační uspořádání navržené infrastruktury CZECRIN je uvedeno na [schématu 7.1](#), s. 220.

ROLE MASARYKOVY UNIVERZITY

Masarykova univerzita (MU) představuje při plnění odborných úkolů a záměrů výzkumné infrastruktury CZECRIN národně koordinační a metodický prvek, a to prostřednictvím svých jednotlivých fakult a dalších pracovišť Masarykovy univerzity. V prostředí České republiky MU koordinuje spolupráci se zapojenými univerzitami v rámci tzv. **univerzitního modulu CZECRIN**. Univerzitní modul CZECRIN tvoří postupně vybudovaná síť tzv. **Clinical Trials Centers (CTC)** zřízených na jednotlivých českých univerzitách zapojených do infrastruktury CZECRIN. Při řešení konkrétních činností a projektů klinických studií jsou v rámci univerzitního modulu CZECRIN zajišťovány činnosti dle dostupné kapacity a expertízy zapojených univerzit, prioritně však činnosti podporující provádění klinických studií a studií nevyžadující kontakt se subjekty studií (tedy např. pří-

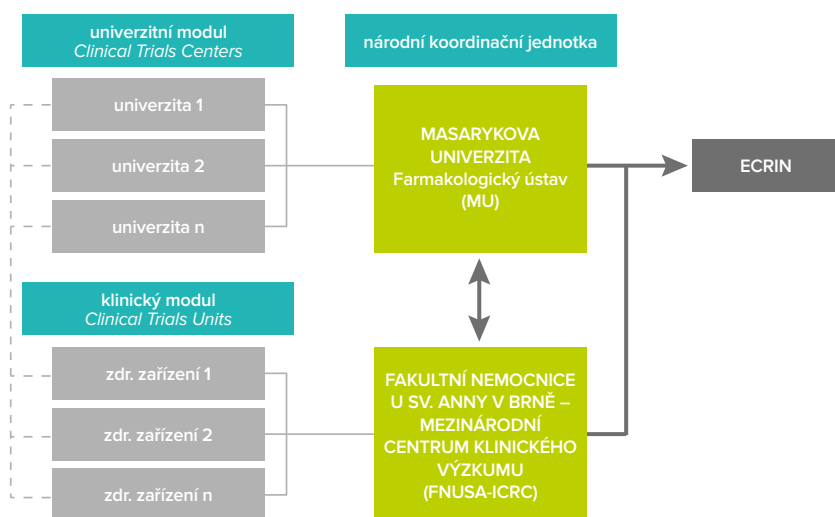


Schéma 7.1. Organizační struktura CZECRIN

prava studijní dokumentace, zpracování dat apod).

ROLE UNIVERZITNÍCH KOORDINAČNÍCH CENTER

Univerzitní koordináční centra (CTC) spolupracující v rámci Univerzitního modulu CZECRIN se podílejí zejména na:

- koordinační a servisní podpoře pro akademické klinické studie
- vzdělávací činnosti, osvětě a projektové podpoře, a tím i kultivaci prostředí a podmínek pro akademické klinické studie
- metodické podpoře v procesu harmonizace standardních operačních postupů a Správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH Topic E6 (R1), EMEA July 2002) pro akademické klinické studie, v souladu se všemi požadavky vyplývajícími z platných českých i evropských zákonných norem

ROLE FNUSA-ICRC

FNUSA-ICRC zajišťuje v rámci CZECRIN společně s MU koordinaci projektu na národní úrovni. V rámci České republiky je FNUSA-ICRC zodpovědná za koordinaci spolupráce se zapojenými zdravotnickými zařízeními, tato síť pracovišť (Clinical Trials Units – CTU) tvoří tzv. **klinický modul** CZECRIN. Při řešení konkrétních činností projektů klinických hodnocení a klinických studií zajišťují pracoviště tvořící Klinický modul CZECRIN služby dle dostupné kapacity a expertízy jednotlivých pracovišť, především však činnosti související se zařazováním, účastí a sběrem dat od subjektů studií.

ROLE KLINICKO-VÝZKUMNÉ JEDNOTKY

Klinicko-výzkumné jednotky (Clinical Trials Units – CTU) jsou existujícími nebo budou-

cími klinicko-výzkumnými jednotkami v rámci jednotlivých zdravotnických zařízení. Jedná se o funkčně samostatné jednotky ve zdravotnických zařízeních, které musí splňovat národní i mezinárodně platné standardy pro klinické studie.

Snahou CZECRIN je podporovat a napomáhat vzniku dalších CTU, zejména v rámci fakultních nemocnic kooperujících s příslušnými univerzitami. Vzhledem k otevřené struktuře CZECRIN však mohou další CTU vzniknout i v rámci jiných zdravotnických zařízení, pokud budou tato splňovat minimální akreditační požadavky.

7.2.3 » ČINNOSTI CZECRIN

Předmětem činnosti CZECRIN je, jak již bylo řečeno, služba rozvoji a kultivace prostředí pro akademické klinické studie v České republice. Právě pro svou metodickou, podpůrnou a koordinační roli je navrhovanou platformou vzniku koordinačních center včetně národního koordinačního místa jednotka založená na spolupráci univerzity (MU) a nemocnice/výzkumného centra (FNUSA-ICRC).

Činnosti zajišťované v rámci CZECRIN ve vztahu k projektům IIT je možno rozdělit do následujících tematických okruhů:

Kontrola a zajištění kvality

Podpora vytvoření prostředí pro systematické a správné vedení projektů IIT v souladu s požadavky legislativy a relevantních guidelines. Vytvoření základní sady vzorových Standardních operačních postupů (Standard Operating Procedures – SOPs) pro proces zahájení, průběhu a ukončení projektů IIT pro použití (inspiraci) v jednotlivých CTU v ČR. Konzultace tvorby systému QA/QC v jednotlivých CTU. Audit a certifikace systému jakosti CTU v ČR.

Financování

Systematické vyhledávání a identifikace národních a mezinárodních finančních zdrojů využitelných pro krytí nákladů projektů IIT. Organizace workshopů zástupců subjektů se zkušenostmi v této oblasti (např. EMA, SÚKL, existující nadace a nadační fondy, venture capitalist atd).

Příprava studijní dokumentace

Vytvoření sítě konzultantů a profesionálů schopných zajistit kompletně nebo se podílet na vytvoření dokumentů nutných k zahájení, průběhu a řádnému ukončení projektů IIT (protocol, CRF, ICF, interim report, závěrečná zpráva apod). Konzultace přípravy relevantních dokumentů (např. objasnění výčtu a obsahu potřebných dokumentů pro „začínající“ zadavatele). Aktivní výpomoc s přípravou konkrétních dokumentů ve spolupráci se zadavateli.

Regulatorní a etické aspekty

Aktivní pomoc s kompletací dokumentace nutné pro řádné podání žádosti o povolení projektu IIT regulačními autoritami a etickými komisemi. Konzultace při kompletování dokumentace. Dle konkrétních projektů pak možnost aktivní pomoci s přípravou jednotlivých dokumentů.

Biometrie

Vytvoření sítě expertů a pracovišť schopných poskytovat servis v oblasti plánování a designu klinických studií, data managementu a statistického zpracování dat, konzultace statistického designu (synopse) a návrhu vhodného typu managementu dat (eCRF versus paper based systems, digital pen apod) Dle konkrétních projektů aktivní zajištění biometrické části projektů IIT.

Monitoring

Vytvoření sítě dostupných monitorovacích kapacit, dle zájmu vytvoření vlastního týmu monitorů. Konzultace k optimalizaci monitoringu konkrétních projektů IIT (monitoring plan). Pomoc při identifikaci vhodných zdrojů monitorů. Dle konkrétních projektů možnost aktivní výpomoci s monitoringem.

Vigilance

Identifikace odborníků ochotných poskytovat konzultace v této oblasti v rámci aktivity CZECRIN. Konzultace nastavení procesů pro správné zajištění reportingu a sledování AEs/SAEs. Dle konkrétních projektů možnost aktivního zapojení do procesů vigilance.

Legislativa

Identifikace odborníků ochotných poskytovat konzultace v této oblasti v rámci aktivity CZECRIN. Konzultační „právní servis“ v oblasti projektů IIT včetně problematiky pojištění odpovědnosti, etických aspektů atd.

Vzdělávání

Vytvoření systematického vzdělávacího programu pokrývajícího co nejkomplexněji problematiku projektů IIT dostupného širokému spektru účastníků IIT projektů. Vytvoření cyklu vzdělávacích seminářů kombinujících využití interních a externích odborníků. Tvorba písemných vzdělávacích materiálů zaměřených na profesionály i potenciální subjekty projektů IIT. Vytvoření a udržování webového informačního zdroje zaměřeného na problematiku IIT. Plnění úkolů v rámci jednotlivých tematických okruhů je založeno na úzké spolupráci pracovišť spolupracujících v rámci univerzitního a klinického modulu. Cílem je maximální využití dostupné kapacity a expertízy jednotlivých

pracovišť a propojení teoretických aspektů provádění IIT se zkušenostmi z praktické realizace projektů s cílem navýšit počet i kvalitu akademicky iniciovaných klinických studií v ČR s možností zapojení českých klinicko-výzkumných pracovišť i do nadnárodních projektů klinického výzkumu.

POUŽITÁ LITERATURA

www.eocrin.org.

www.czecrin.cz.

Zákon č. 378/2007 Sb – Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech).

Vyhláška č. 226/2008 Sb o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (vyhláška o správné klinické praxi).

Směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 2001/20/ES o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.

Směrnice Komise č. 2005/28/ES, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků.

Směrnice správné klinické praxe (Good Clinical Practice) E6 ICH GCP 1996 vydané v rámci Mezinárodní konference o technických požadavcích pro registraci léčiv pro lidské užití.

Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Úmluva o lidských právech a biomedicině. In Sběrka mezinárodních smluv. 2001. 96/2001 Sb. m. s.

Zákon č. 130/2002 Sb – Zákon o podpoře výzkumu, experimentálního vývoje a inovací.

Zákon č. 372/2011 Sb – Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování.

Zákon č. 373/2011 Sb – Zákon o specifických zdravotnických službách.

Zákon 123/2000 Sb – Zákon o zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů.

Zákon č. 22/1997 Sb – Zákon o technických požadavcích na výrobky a související předpisy.

Zákon č. 101/2000 Sb – Zákon o ochraně osobních údajů.

Zákon č. 227/2006 Sb – Zákon o výzkumu na lidských embryonálních kmenových buňkách a souvisejících činnostech a o změně některých souvisejících zákonů.

PROFILY AUTORŮ



Mgr. Adam Svobodník, Ph.D.

country manager ve společnosti Aprova
statistik klinických studií CZECRIN, Fakultní nemocnice u sv. Anny
v Brně
asvobodnik@aprova-cro.com

Adam Svobodník se věnuje designování, organizaci a vyhodnocování klinických studií, a to jak akademických, tak pro farmaceutické společnosti a výrobce zdravotnických prostředků. V oboru má 15 let zkušeností včetně práce na Mayo Clinic, Rochester, USA. Vystudoval Přírodovědeckou fakultu Masarykovy univerzity v Brně, v roce 2004 získal titul Ph.D. z onkologie na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně. V současnosti pracuje ve smluvní výzkumné organizaci Aprova a jako konzultant projektu CZECRIN. Aktivně se věnuje vzdělávacím aktivitám v oblasti designu a zpracování dat klinických studií.



MUDr. Regina Demlová, Ph.D.

přednostka Farmakologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy
univerzity v Brně
vedoucí lékařka Oddělení klinického hodnocení Masarykova onko-
logického ústavu v Brně
demlova@med.muni.cz

Regina Demlová je absolventkou Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Studium medicíny ukončila v roce 1991, následně získala atestaci v oboru vnitřní lékařství, v oboru klinické farmakologie a titul Ph.D. v oboru klinické onkologie. Od roku 1997 pracuje v Masarykově onkologickém ústavu jako vedoucí Oddělení klinického hodnocení. V září 2011 byla rovněž jmenována přednostkou Farmakologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, kde se kromě výuky věnuje zejména činnostem v oblastech regulace léčiv, farmakovigilance a farmakoekonomiky.



doc. RNDr. Ladislav Pecen, CSc.

Statistik v Mezinárodním centru klinického výzkumu (ICRC)
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Vedoucí oddělení studií pozdní fáze ve společnosti CEEOR
ladislav.pecen@seznam.cz

Ladislav Pecen se profesionálně věnuje designu a statistickému zpracování dat z klinických studií. Přednáší na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Plzni a pracuje také v Ústavu informatiky Akademie věd ČR. Je absolvent Matematicko-fyzikální fakulty Univerzity Karlovy v Praze, doktorské studium absolvoval na Matematicko-fyzikální fakultě UK v Praze, doktorské studium absolvoval tamtéž. Habilitoval se na 1. lékařské fakultě UK v Praze ve specializaci lékařská informatika a statistika. Je autorem a spoluautorem 157 článků v odborných časopisech. SCI 712, HI 12, počet citací dle google scholar 1234.



Mgr. Michaela Hanáková

koordinátorka klinických hodnocení Oddělení klinických hodnocení
Masarykova onkologického ústavu v Brně
michaela.hanakova@mou.cz

Michaela Hanáková je absolventkou Fakulty sociálních studií Masarykovy univerzity v Brně, obor žurnalistika a masmediální studia a politologie (2000). Od roku 2001 pracuje v Masarykově onkologickém ústavu v Brně. V letech 2001–2006 zde působila v Edukačním centru, kde se podílela na vzniku Informačního centra po veřejnost, od roku 2006 pak pracuje v Oddělení klinických hodnocení jako start-up koordinátorka a manažerka dat klinických hodnocení.



Mgr. Pavla Kadlecová

statistik v Mezinárodním centru klinického výzkumu (ICRC) Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
statistik společnosti Aprova
pkadlecova@aprova-cro.com

Pavla Kadlecová vystudovala matematickou biologii na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity v Brně. Pracuje v oblasti klinických studií od roku 2007. V současnosti působí jako statistik v Mezinárodním centru klinického výzkumu (FNUSA-ICRC) a v mezinárodní smluvní výzkumné organizaci Aprova. Jako statistik zpracovává a analyzuje data lokálních i mezinárodních klinických studií fáze I-IV i data epidemiologických a observačních studií. Její dosavadní praxi provází také zkušenosti s plánováním klinických studií, aktivně se podílí na tvorbě protokolů klinických studií i odborných publikací.



Mgr. Jaroslav Koča

vedoucí oddělení managementu dat ve společnosti Aprova
jkoca@aprova-cro.com

Jaroslav Koča je absolventem Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Po ukončení studia v roce 2005 nastoupil do Institutu biostatistiky a analýz při Masarykově univerzitě v Brně. Od roku 2006 pracuje ve společnosti ADDS (Advanced Drug & Devices Services), nejprve krátce v Paříži, poté v Brně, kde se systematicky věnuje data managementu klinických studií. Pracuje na projektech, podílí se na vývoji standardních postupů či výběru vhodných systémů pro elektronický sběr a zpracování dat. Od roku 2010 působí v ADDS jako vedoucí oddělení zpracování dat.



Mgr. Hana Kostková

výzkumná a vývojová pracovnice Farmakologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně
hkostkova@med.muni.cz

Hana Kostková je absolventkou Farmaceutické fakulty Veterinární a farmaceutické univerzity v Brně a dále absolvovala dvousemestrální vzdělávací kurz ve farmaceutické medicíně organizovaný společností DUX Training&Education ve spolupráci s 1. lékařskou fakultou Univerzity Karlovy v Praze a Asociací farmaceutické medicíny. Od roku 2010 se věnuje problematice klinických studií a jejich realizace v akademickém prostředí. V současnosti pracuje ve Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a je zapojena do výzkumné infrastruktury CZECRIN podporující akademický klinický výzkum. Má zkušenosti se zaváděním systému jistění jakosti pro oblast správné klinické praxe i s projektovým managementem klinických hodnocení v nekomerční sféře.



Ing. Tomáš Machulka

manažer dat v Mezinárodním centru klinického výzkumu (ICRC)
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
tomas.machulka@fnusa.cz

Tomáš Machulka je datovým manažerem v Mezinárodním centru klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Jeho zodpovědností je administrace databázového systému REDCap, který je určený pro sběr a správu dat v projektech klinického hodnocení. Mimo správu tohoto systému je členem konzorcia REDCap a REDCap Developers usilujícího nejen o zlepšení a rozšíření současné aplikace pomocí implementace nových modulů a funkcionalit, ale také o zvýšení bezpečnosti. V rámci FNUSA-ICRC poskytuje asistenci při návrhu Case Report Form (CRF) a tvorbě databáze pro potřeby výzkumných týmů.



Mgr. Irena Součková

Centrum pro klinická hodnocení (CTC), Farmakologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně
externí konzultant infrastruktury EATRIS (European Advanced Translational Medicine Infrastructures)
regulatory affairs společnosti Archie Samuel, s.r.o.
souckova@med.muni.cz

Irena Součková je absolventkou Farmaceutické fakulty Veterinární a farmaceutické univerzity v Brně. Studium farmacie úspěšně ukončila v roce 2008. V letech 2008 až 2011 se věnovala práci lékárníka v lékárně Kamenný Vrch a lékárně Nova v Brně. Od roku 2013 pracuje na Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně v Centru pro klinická hodnocení (CTC) a působí jako externí konzultant evropské infrastruktury EATRIS. Souběžně pracuje na pozici regulatory affairs ve společnosti Archie Samuel, s.r.o.



PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.

výzkumná a vývojová pracovnice Farmakologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně
spoluřešitelka výzkumné infrastruktury CZECRIN Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
lsouckova@med.muni.cz

Lenka Součková je absolventkou Veterinární a farmaceutické univerzity v Brně. Studium ukončila v roce 2007, v roce 2011 získala titul Ph.D. v oboru anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicína. Od roku 2007 pracovala jako klinický farmaceut na Anesteziologicko-resuscitační klinice ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně (FNUSA). Od roku 2009 vedla Oddělení klinických studií ve Fakultní nemocnici u sv. Anny. V současnosti pracuje ve Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnici u sv. Anny na výzkumné infrastruktuře CZECRIN podporující akademický klinický výzkum.



PharmDr. Martin Šimíček

zástupce vedoucího lékárníka, nemocniční lékárna Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
martin.simicek@fnusa.cz

Martin Šimíček je absolventem Farmaceutické fakulty Veterinární a farmaceutické univerzity v Brně. Studium farmacie ukončil v roce 1997, následně získal I. a II. atestaci v oboru lékařství a v roce 2002 ukončil rigorózní řízení (PharmDr.) na Ústavu přírodních léčiv Farmaceutické fakulty Veterinární a farmaceutické univerzity. Od roku 1997 pracuje v nemocniční lékárně Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, kde mimo jiné koordinuje zapojení farmaceutů do klinických hodnocení v rámci Fakultní nemocnice u sv. Anny. Podílí se na praktické výuce studentů farmaceutických fakult, přednáší na Farmaceutické fakultě v Brně, Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví v Praze a v Národním centru ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně.



Mgr. Radka Štěpánová

statistik v Mezinárodním centru klinického výzkumu (ICRC) Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
statistik společnosti Aprova
rstepanova@aprova-cro.com

Radka Štěpánová absolvovala obor matematická biologie na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity v Brně. V současnosti působí jako statistik v Mezinárodním centru klinického výzkumu (FNUSA-ICRC) a v mezinárodní smluvní výzkumné organizaci Aprova. Zkušenosti s analýzou dat získala také díky stážím na University of Zurich, Mayo Clinic v Rochesteru a Hôpital Lariboisiere v Paříži. Jako statistik se věnuje plánování a analýze dat klinických studií fáze I–IV.



ISBN 978-80-904731-8-8

