

# Organizace, plánování a hodnocení klinických studií

---

FARMAKOLOGICKÝ ÚSTAV

LF MU, 23.5.2016

REGINA DEMLOVÁ

LENKA SOUČKOVÁ

# Agenda

---

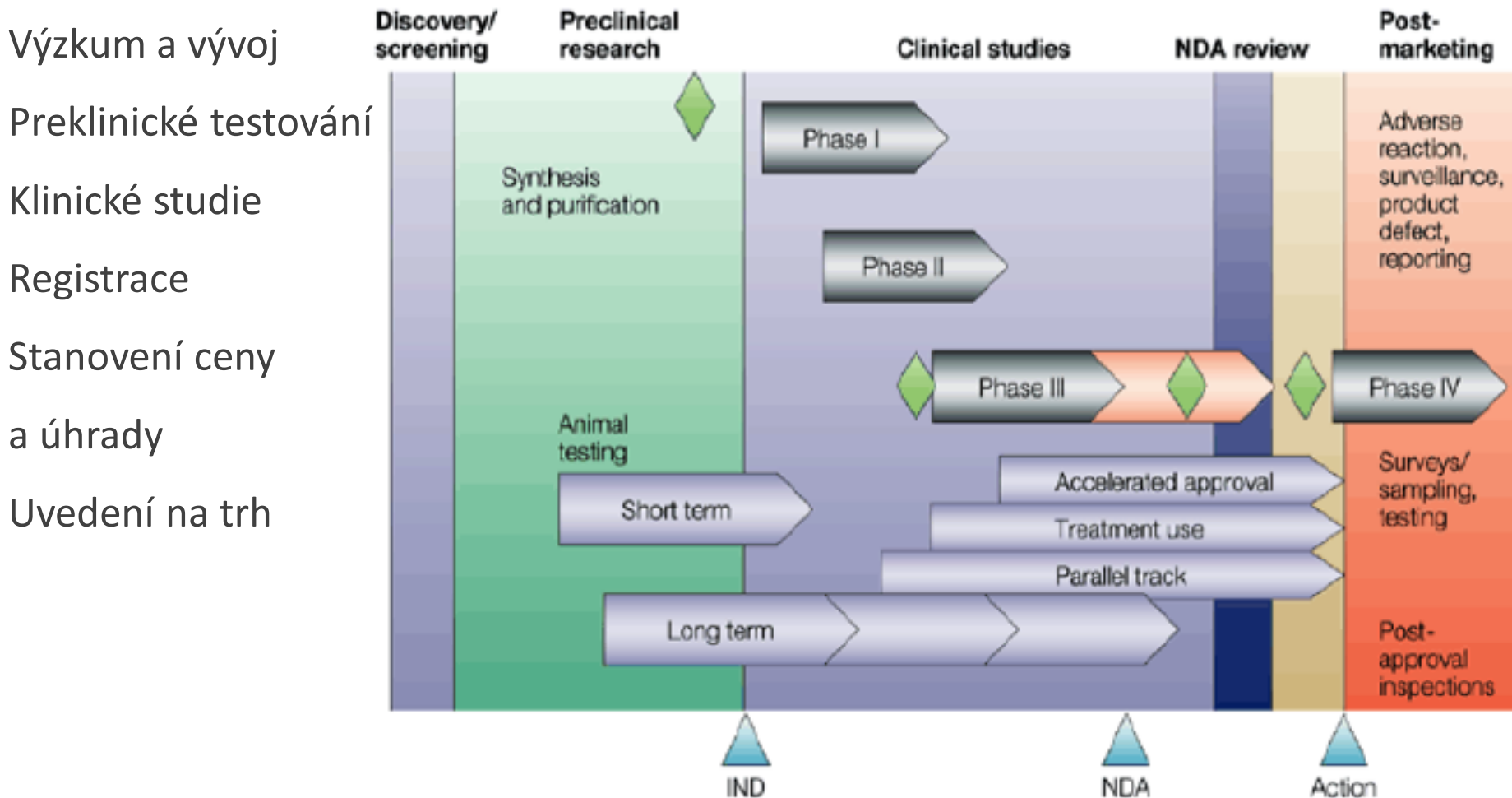
- ▶ Úvod do výzkumu a vývoje léčiv
- ▶ Klinické studie obecně
  - cíle a výsledky
- ▶ Klinické studie – fáze I-IV
- ▶ Základní pravidla provádění klinických studií a jejich regulace
  - GCP, legislativa

# Léčivý přípravek



- **Zákon o léčivech** (č. 378/2007 Sb.) definuje léčivé látky a léčivé přípravky, pro které pak používá souhrnný pojem léčiva.
  - se rozumí „látká nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí či zvířat nebo podat lidem či zvířatům, a to za účelem obnovy, úpravy nebo ovlivnění jejich fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, za účelem stanovení lékařské diagnózy
  - Za léčivý přípravek se považuje látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní či diagnostické vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat

# Životní cyklus léčivého přípravku

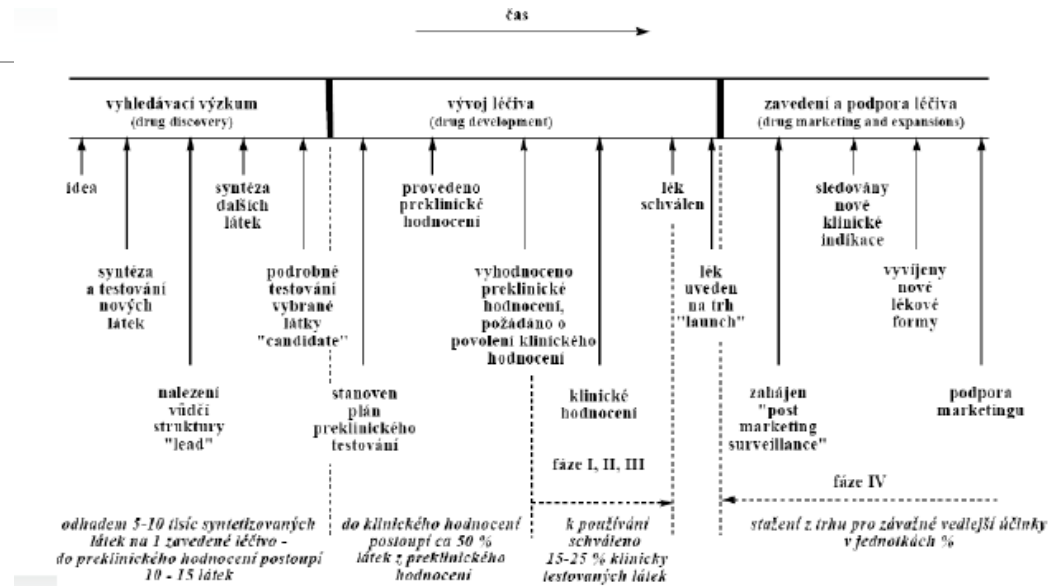


**Sledování bezpečnosti a kvality léčivého přípravku**

**Pravidelné přehodnocování**

# Vývoj léku

50 000 nové látky  
5 000 testy in vitro  
500 testy in vivo  
5 klinické hodnocení  
1 použití v klinické praxi



Náklady na vývoj 1,2 miliardy USD

Doba vývoje 8-15 let nový přípravek, cca 5 let generikum

Úspěšnost 0,05-0,01%

# Životní cyklus léčivého přípravku II

Fáze dle regulačního pohledu:

- Předregistrační
- Registační
- Poregistrační



# Problémy současnosti

---

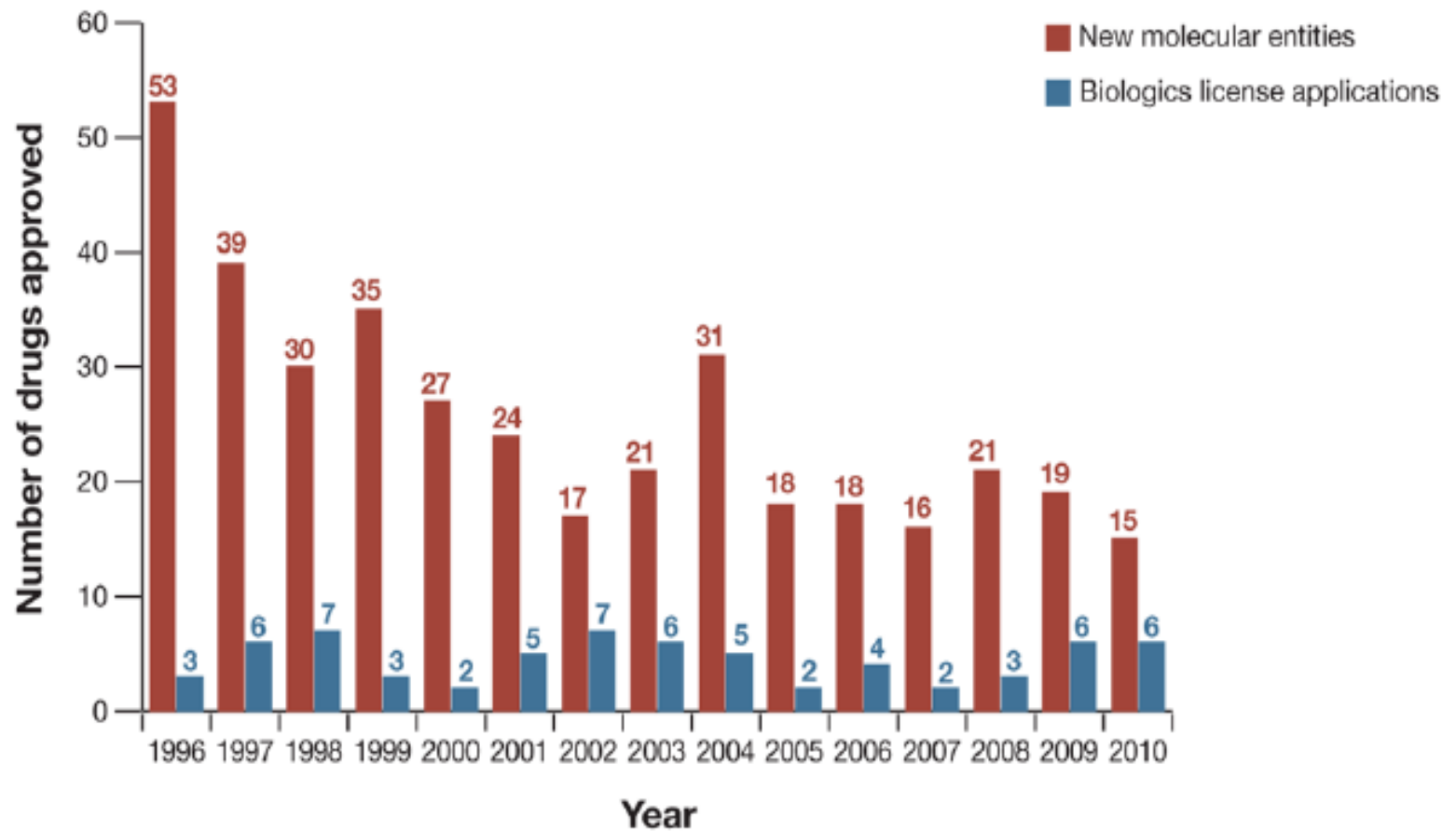
Počet nových látek v klinickém výzkumu v posledních 15-20-ti letech narůstá

Počet „marketing approvals“ má ovšem klesající trend (přibližně 10% oproti 15-20 % v roce 1985)

Běžná doba vývoje léčiva 10-15 let

1,2 bil. USD (z toho téměř 65 % vynaloženo na výzkum, který je ukončen po I/II fázi KH)

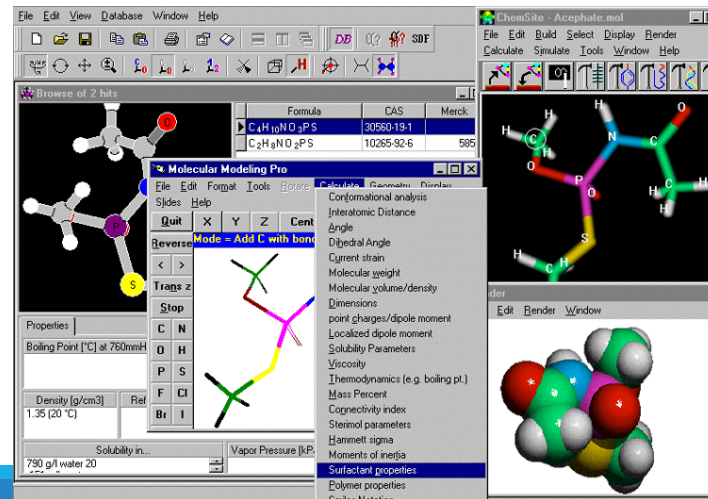
# Trend ve vývoji KH





# Výzkum nových látek

- Využívá se rozsáhlých „knihoven“ nových látek
  - Izolovaných z přírodních zdrojů
  - Syntetizovaných s pomocí moderních chemických metod (computational chemistry)
- Cílem je vybrat z miliónu dostupných molekul, ty které budou účinné a bezpečné:
  - Kritérium efektivity (časové a finanční náklady)
  - Eliminace toxických látek



# Preklinické hodnocení

---

Stadium vývoje nového léku během kterého jsou shromážděna základní data o bezpečnosti a farmakologii před prvním podáním člověku

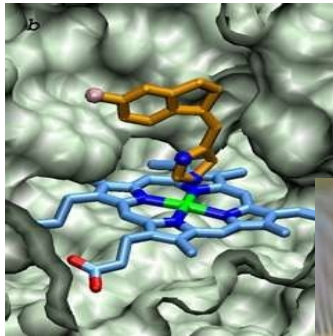
Animální / In vitro testy



# Jsou preklinické testy nutné?

---

- Testy poskytují informace potřebné
  - K dalším fázím preklinického testování
  - Ke klinickým fázím testování
  - Pro registraci léčiva



# Preklinické hodnocení

---

## Co je cílem testů?

- Důkaz o mechanismu účinku a účinnosti u zvířat
- Selektce optimálního zvířecího modelu
- Výběr počáteční dávky, stanovení vhodného dávkovacího režimu a eskalace dávky
- Stanovení PD a PK
- Detekce toxicity na úrovni organismu, orgánu či orgánových systémů, vliv na reprodukci, genotoxicita
- Upozornění na oblasti možných nežádoucích účinků

# Preklinické hodnocení - Pravidlo 3R

---

## Reduction

- Zmenšit počet zvířat a testů použitých pro výzkum
- Spojování do větších studií s vyšší výtěžností dat

## Replacement

- Vhodný výběr zvířecího modelu dle citlivosti
- Omezení studií na zárodcích a mláďatech nahradit zvíře tam, kde je to možné in vitro metodami

## Refinement

- umenšit strádání a utrpení pokusného zvířete nakolik to je možné
- Odklon od testování letálních dávek
- Kratší expozice zvířat, akutní toxicita v rámci delších studií

# In vivo – základní sada testů

---

- Akutní toxicita (jednorázové podání)
- Subakutní toxicita (opakované podání - do 2 týdnů)
- Subchronická toxicita (opakované podání - 1 až 3 měsíce)
- Chronická toxicita (opakované podání - 3 až 24 měsíce)
- Toxikokinetika
- Bezpečnostní farmakologie

# Akutní, subchronická a chronická toxicita (2)

---

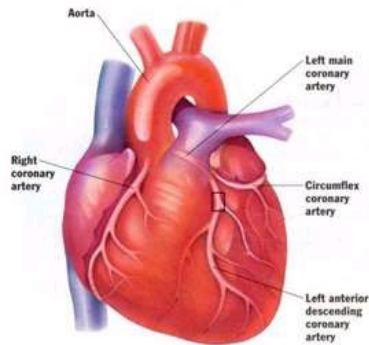
- Délka podání u zvířat - v závislosti na předpokládané délce léčby u člověka
- Pro registraci přípravku jsou nutné následující délky studií opakovaného podání:

Délka léčby u člověka	Hlodavci	Jiný druh
Do 2 týdnů	1 měsíc	1 měsíc
2 týdny až měsíc	3 měsíce	3 měsíce
Měsíc až 3 měsíce	6 měsíců	6 měsíců
Déle než 3 měsíce	6 měsíců	9 měsíců (v EU stačí 6)

# Bezpečnostní farmakologie

---

- Popis působení na orgánové systémy v rámci a nad rámec terapeutického rozmezí
- Odhad možných nežádoucích účinků u člověka
- Popis mechanismu nežádoucích účinků
- Zaměřené hlavně na kardiovaskulární systém, centrální nervovou soustavu, dýchací soustavu





# Specifické toxikologické testy

---

Na základě výsledků předcházejících studií nebo typu léčiva mohou být požadovány další specifické testy:

- Karcinogenita
- Genotoxicita
- Reprodukční a vývojová toxicita
- Lokální toxicita
- Fototoxicita
- Imunotoxicita

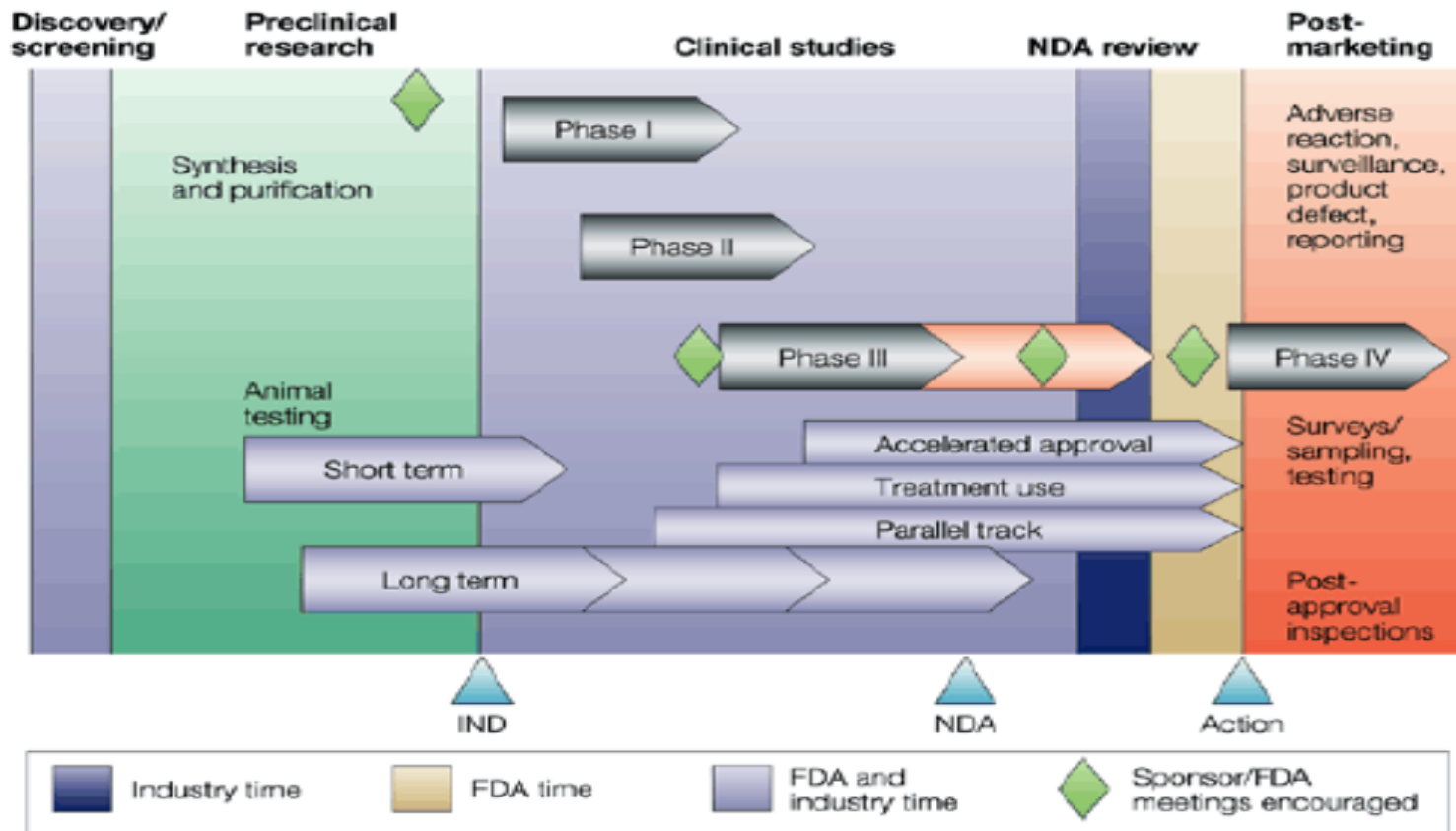
# Limitace testů

---

Extrapolace toxicity ze zvířat na člověka není jednoduše aplikovatelná:

- Mezdruhové rozdíly v anatomii, fyziologii, genetice a metabolismu
- Vzácné vedlejší efekty jsou zřídka detekovány
- U biologických přípravků je možnost použití zvířecích modelů omezená

# Návaznost fází výzkumu

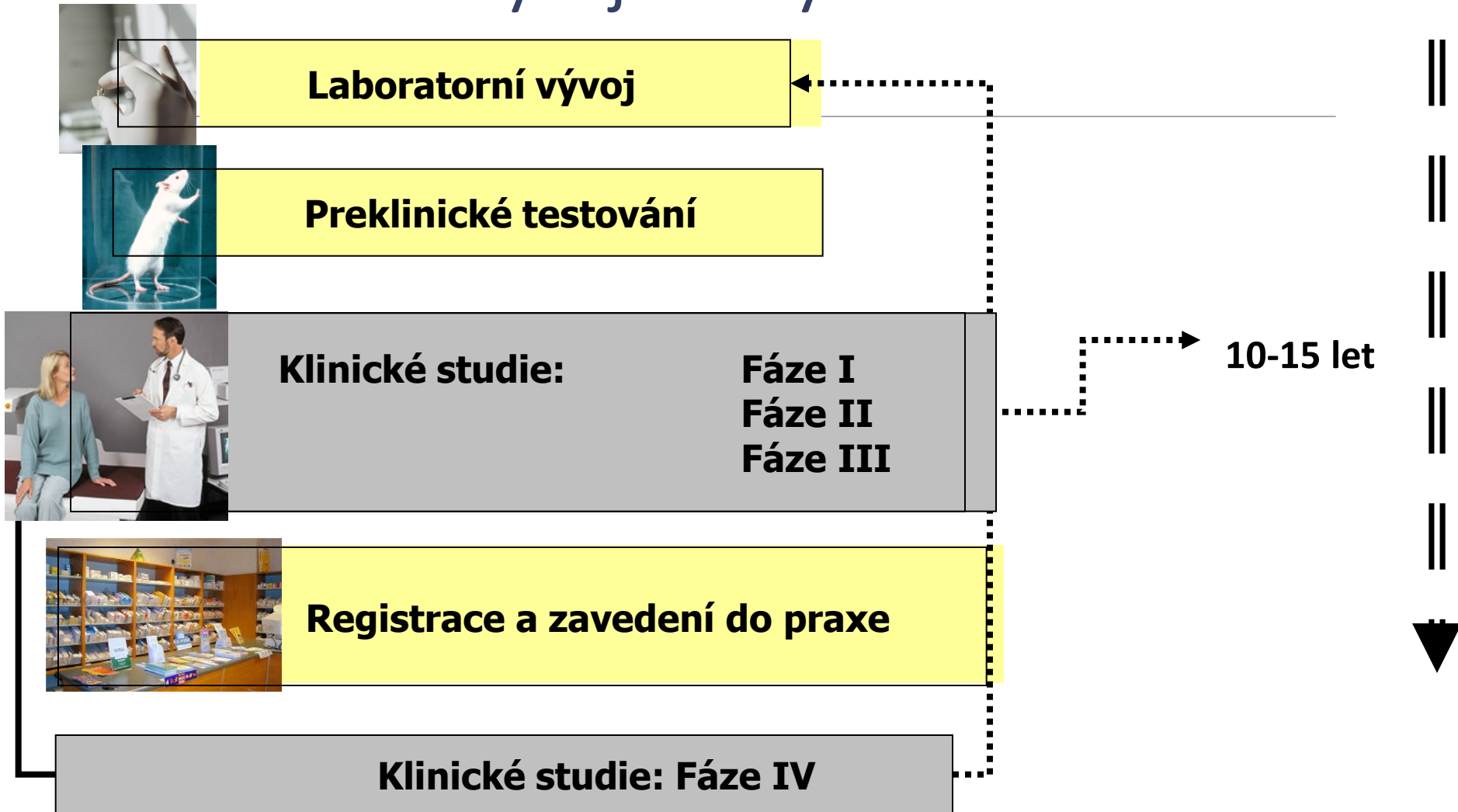


# Základní doporučení

---

- Dokumenty ICH
  - ICH S 1-9 a ICH M 3(R2), June 2009
  - Obecné principy preklinického testování
- Doporučené postupy Evropské lékové agentury
  - Konkrétní požadavky na testování v rámci výzkumné či registrační fáze
  - Specifické dle typu přípravku
  - Doporučení k problematice pomocných látek a nečistot
  - Požadavky v oblasti dopadu na životní prostředí

# Proces vývoje nových léčiv



# Klinické studie

---

**Klinické studie** - systematické testování prováděné na **lidech** (pacientech nebo zdravých dobrovolnících) pod vedením ošetřujících lékařů

Zaměřeny na zkoumání

- léčiv
- zdravotnických prostředků
- preventivních, vyšetřovacích a léčebných metod

před jejich zavedením do praxe

Nejčastěji jsou klinické studie zaměřené na hodnocení nového léčivého přípravku a to z hlediska účinnosti, bezpečnosti a jakosti



# Úvod do výzkumu a vývoje léčiv

---

Ideální stav – výsledky výzkumu a vývoje léčiv by měly přinést léky, jež by vyléčily všechny nemoci anebo dokázali předcházet jejich vzniku.

- Klinické studie slouží jako prostředek k získání dat z klinické praxe s cílem přesvědčit regulační autority, aby schválili registraci nového léčivého přípravku, který by mohl přispět k léčbě či prevenci onemocnění – pohled farmaceutické společnosti
- Pohled lékaře – důkazy pro EBM, informace nutné k rozhodování, který lék je nejvhodnější pro daného pacienta

# Proč se provádí klinické studie?

- nástroj, který slouží k co nejpřesnějšímu zhodnocení účinnosti a bezpečnosti zkoumaného léčivého přípravku, zdravotnického prostředku nebo terapeutického postupu
- nejdokonalejší způsob, jak získat data a důkazy o bezpečnosti a účinnosti LP u člověka

Cílem je předložení těchto dat regulačním autoritám, aby je posoudili a LP/ZP registrovali a schválili ke klinickému používání





# Úvod do výzkumu a vývoje léčiv

---

Ideální stav – výsledky výzkumu a vývoje léčiv by měly přinést léky, jež by vyléčily všechny nemoci anebo dokázali předcházet jejich vzniku.

- Klinické studie slouží jako prostředek k získání dat z klinické praxe s cílem přesvědčit regulační authority, aby schválili registraci nového léčivého přípravku, který by mohl přispět k léčbě či prevenci onemocnění – pohled farmaceutické společnosti
- Pohled lékaře – důkazy pro EBM, informace nutné k rozhodování, který lék je nejvhodnější pro daného pacienta

# Evidence based medicine

---

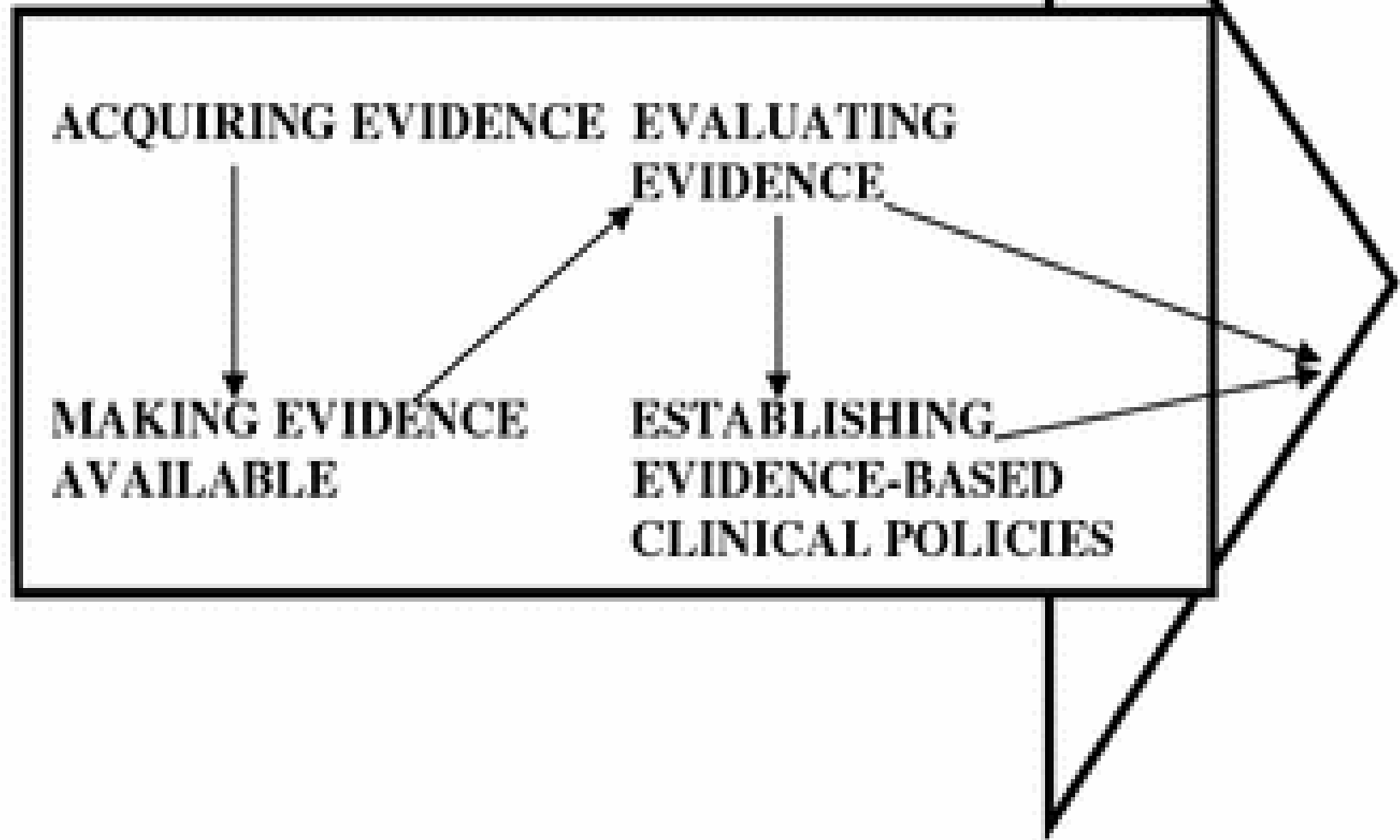
*je systematický přístup k řešení klinických problémů, který umožňuje propojení nejlepších dostupných vědeckých důkazů s klinickou zkušeností a s preferencemi a potřebami ošetřovaného pacienta*

**“A process of life-long, self-directed learning aimed at providing the best possible patient care using the clinically important available information about diagnosis, prognosis, therapy, and other clinical and health care issues”**

SACKETT, David L, William M C ROSENBERG a J A Muir GRAY, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res.* 2007, vol. 455, s. 3-5,

SACKETT, David L a Sharon E STRAUSS, et al. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM.* 2. vydání. Praha : Churchill Livingstone, 2000. 280 s.

R  
E  
S  
E  
A  
R  
C  
H



G  
O  
O  
D  
P  
R  
A  
C  
T  
I  
C  
E

# EVIDENCE?

---

publikováno 542 výzkumů s psychiatrickými léky

Průmyslový sponzoři - 78% příznivé výsledky

Nezávisle financované výzkumy – 48% pozitivní výsledky

Kelly R. E. Jr., Cohen L. J., Semple R. J., Bialer P., Lau A., Bodenheimer A., et al. Relationship between drug company funding and outcomes of clinical psychiatric research. *Psychol Med.* 2006 Nov; 36(11):1647–56.

**90% publikovaných výzkumů sponzoruje farmaceutický průmysl**

# EVIDENCE?

---

192 výzkumů se statiny

Průmyslem financované výzkumy s 20x vyšší pravděpodobností publikují výzkum favorizující testovaný lék

Bero L., Oostvogel F., Bacchetti P., Lee K. Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug–Drug Comparisons: Why Some Statins Appear More Efficacious than Others. PLoS Med. 2007 Jun 5; 4(6):e184.

**90% publikovaných výzkumů sponzoruje farmaceutický průmysl**

# EVIDENCE?

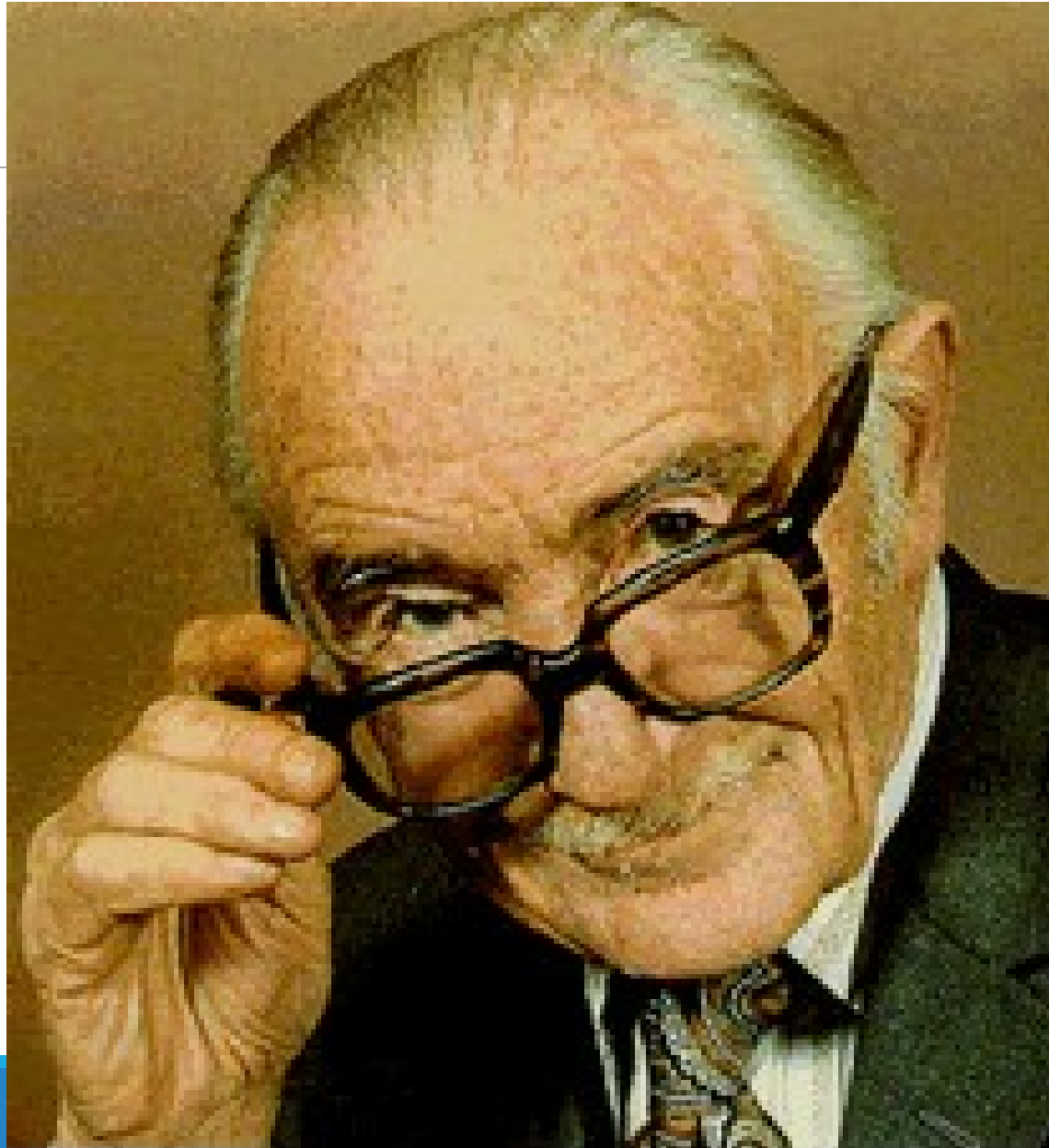
---

## Výzkum s reboxetinem

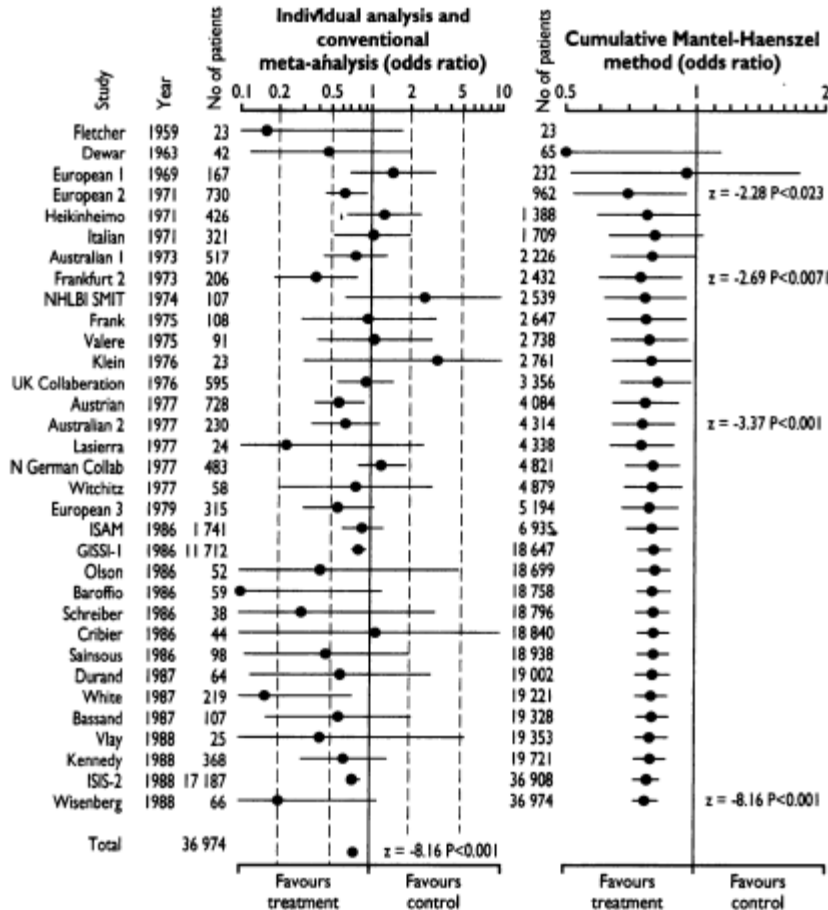
- publikována 1 studie - 254 pacientů – s pozitivním výsledkem
- dalších 6 studií 1657 pacienti – nezveřejněné – ve srovnání s placebem stejný účinek

Eyding D., Lelgemann M., Grouven U., Harter M., Kromp M., Kaiser T., et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*. 2010 Oct 12; 341:c4737–c4737

Professor Archibald Leman Cochrane, CBE FRCP FFCM,  
1909 - 1988



# The Cochrane collaboration



<http://www.cochrane.org/>

Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. BMJ. 1994 Sep 3; 309(6954):597-9.

FIG 1—Conventional and cumulative meta-analysis of 33 trials of intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. Odds ratios and 95% confidence intervals for effect of treatment on mortality are shown on a logarithmic scale



# Proč akademické klinické studie?

- získání nových informací, důkazů pro zlepšení lékařské péče (evidence-based medicine)
- často v praxi větší dopad a význam než „komerční studie“
- oblasti výzkumu nezajímavé pro komerční firmy
- orphan diagnózy
- ověřování léčebných a diagnostických metod
- bezpečnost léčiv u různých skupin pacientů (věkových, s různými onemocněními)
- srovnání účinnosti dávkovacích režimů, kombinace léčiv
- rozšíření indikací

# Akademické klinické studie - definice?

---

- Investigators-initiated trials (IIT), investigator-driven trials (IDT)
- Klinické studie, ve kterých je zadavatelem nekomerční subjekt (nemocnice, VaV instituce, univerzita)
- Intervenční
  - klinické hodnocení léčivých přípravků = maximální možná míra regulace KH
  - klinická zkouška zdravotnického prostředku
  - ověřování diagnostických a terapeutických metod
- Neintervenční studie
  - sběry dat (prospektivní, retrospektivní)

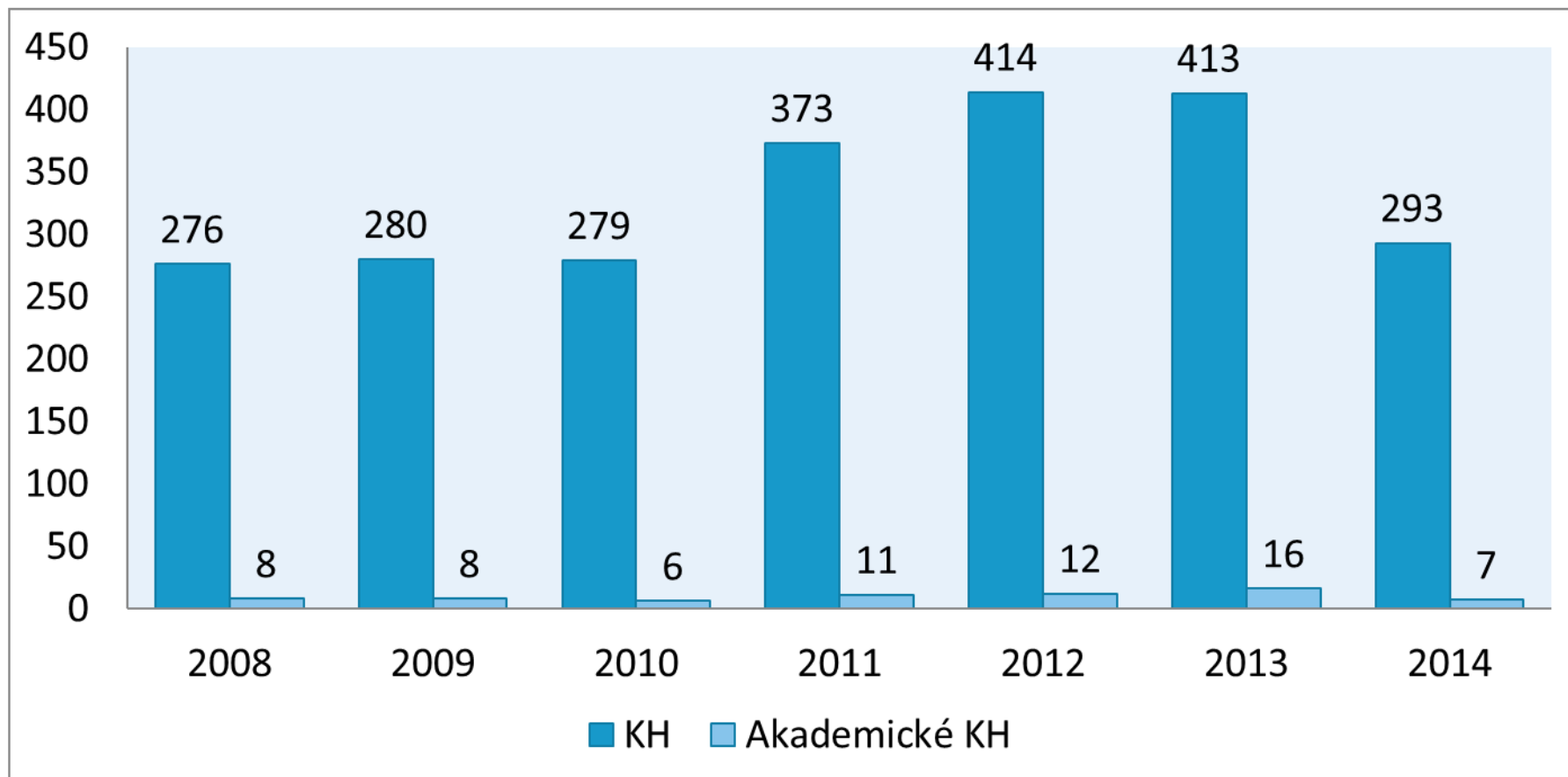
# Co je intervence v klinické studii?

- jakýkoli rozdíl oproti běžné klinické praxi
- zásah do použití léčivého přípravku (protokolem předem striktně definovaný způsob podávání, dávky, úprava dávek, randomizace do léčebného ramene),
- do vyšetřovacích/ošetřovacích postupů (nové vyšetřovací postupy mimo běžnou praxi, vyšetření dano protokolem pouze pro účely KH či vizity nad rámec běžné praxe)
- randomizace
- za intervenci není považováno vyplnění dotazníku pacientem.

# Akademická klinická hodnocení LP

- Častěji poregistrační:
- obvykle fáze IV - registrované LP, užívané v souladu s SPC
- případně III (IIIb) - registrované LP v nové indikaci, rozšíření indikačních kritérií oproti SPC
- Mohou být i časnější fáze - inovativní LP, před registrací

# Počty akademických KH



Počet předložených KH za rok 2014 ke dni **24. 10. 2014**

Zdroj SÚKL, 2014

# RIZIKA - spojená s prováděním akademického KH

- Ohrožení bezpečnosti subjektů hodnocení pochybením při realizaci studie – nekryje běžné pojištění FN – možná žaloba, nutnost náhrady škody
- Nesplnění požadavků kladených legislativou - správní delikty - POKUTY
- Nedostatek finančních, lidských zdrojů na realizaci

# Správní delikty - příklady

Zadavatel se dopustí správního deliktu tím, že

- Nezajistí uzavření pojištění odpovědnosti za škodu
  - pokuta do 3 000 000 Kč
- Zahájí KH v rozporu (bez schválení SÚKL a souhlasu EK)
  - pokuta do 1 000 000 Kč
- Neinformuje o zahájení KH
  - pokuta do 500 000 Kč
- Neplní oznamovací povinnost (dodatky, ukončení, NÚ)
  - pokuta do 500 000 Kč

# Správní delikty - příklady

---

Zadavatel se dopustí správního deliktu tím, že

- Nevyhodnocuje a neaktualizuje IB (nejméně 1x ročně)
  - pokuta do 500 000 Kč
- Neuchovává dokumentaci nejméně 5 let od ukončení KH
  - pokuta do 1 000 000 Kč
- Nevede záznamy nebo je neposkytuje (všechny nežádoucí příhody)
  - pokuta do 500 000 Kč
- Neposkytne údaje (Roční zpráva o průběhu KH, ASR / DSUR)
  - pokuta do 500 000 Kč
- Nezajistí hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky
  - pokuta do 500 000 Kč



# Jak tomu předcházet?

- Vzdělávat výzkumníky v této oblasti
- Nastavit pravidla - ALE! nejenom regulovat, nutné i nastavit podmínky, pomáhat
- Sdílet know-how, spolupracovat = mise projektu  
CZECRIN

# Klinické hodnocení léčiv

---

# Tradiční pojetí vývoje léčiv

---

## Fáze 0

## Fáze 1

- Hodnocení bezpečnosti, toxicity a FK s určením maximální tolerované dávky (MTD)

## Fáze 2

- primárním cílem je zejména nalezení vhodného dávkování a stanovení účinnosti

## Fáze 3

- Randomizované multicentrické studie, srovnávající nové léčivo se současným standardem

## Fáze 4

# ExpIND = phase 0 clinical trial

---

- **Exploratory investigational new drug – klinické hodnocení fáze 0**
- **V ČR se neprovádí, v naší legislativě není zavedeno**
- zařazení před 1. fází tj. před dávkové eskalační studie
- 1 –15 nemocných po dobu  $\leq 7$  dnů
- není terapeutický a diagnostický potenciál (mikrodávkové studie)
- Spolupráce laboratorního a klinického výzkumného týmu

# Cíle fáze 0

---

1) Primární design zaměřen na hodnocení FK a FD nové látky včetně definování vhodného biomarkeru pro budoucí fáze I/II

2) volba dávkového rozpětí a návrh kombinace s jinými léčivy pro 1. fázi

3) Výběr vhodného testu k hodnocení biodistribuce

➔ EMA + FDA guidelines

➔ [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf)

➔ [www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/9185006en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/9185006en.pdf)

# Nevýhody fáze 0

---

- nelineární FK znesnadňuje extrapolaci
- falešně negativní výsledek vyřazuje potenciálně úspěšné léčivo z dalšího vývoje
- ne každé léčivo je vhodné pro fázi 0

# Fáze I

---

první podání člověku

- zdraví dobrovolníci (případně pacienti - v onkologii)
- zranitelné subjekty nikdy

nízký počet subjektů - 12-20

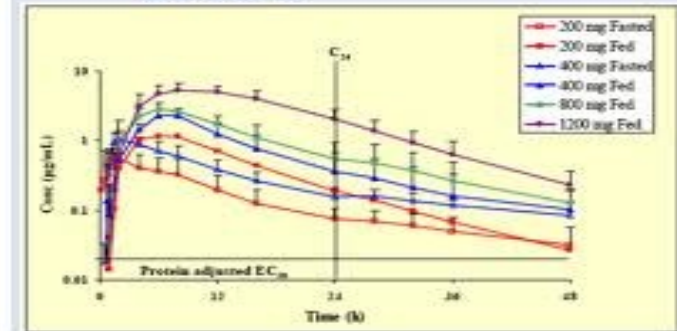
“Phase One Units”

- velká kontrola
- monitorovaná lůžka



# Fáze I

Figure 2: Concentration-Time Profiles of IDX899 Following Single Dose Administration in Male Subjects



- bezpečnost látky - sledování potenciálních NÚ
- definování maximální tolerované dávky
- frekvence dávek
- určení dávky a dávkovacího schématu pro fázi II
- farmakokinetika ADME
- zhodnocení mechanismu účinku
- (MTD)
- zhodnocení mechanismu působení
- *předběžné zhodnocení vlastního účinku (efficacy)*  
– není primární cílem fáze I



# Fáze I - první podání – first-in-man

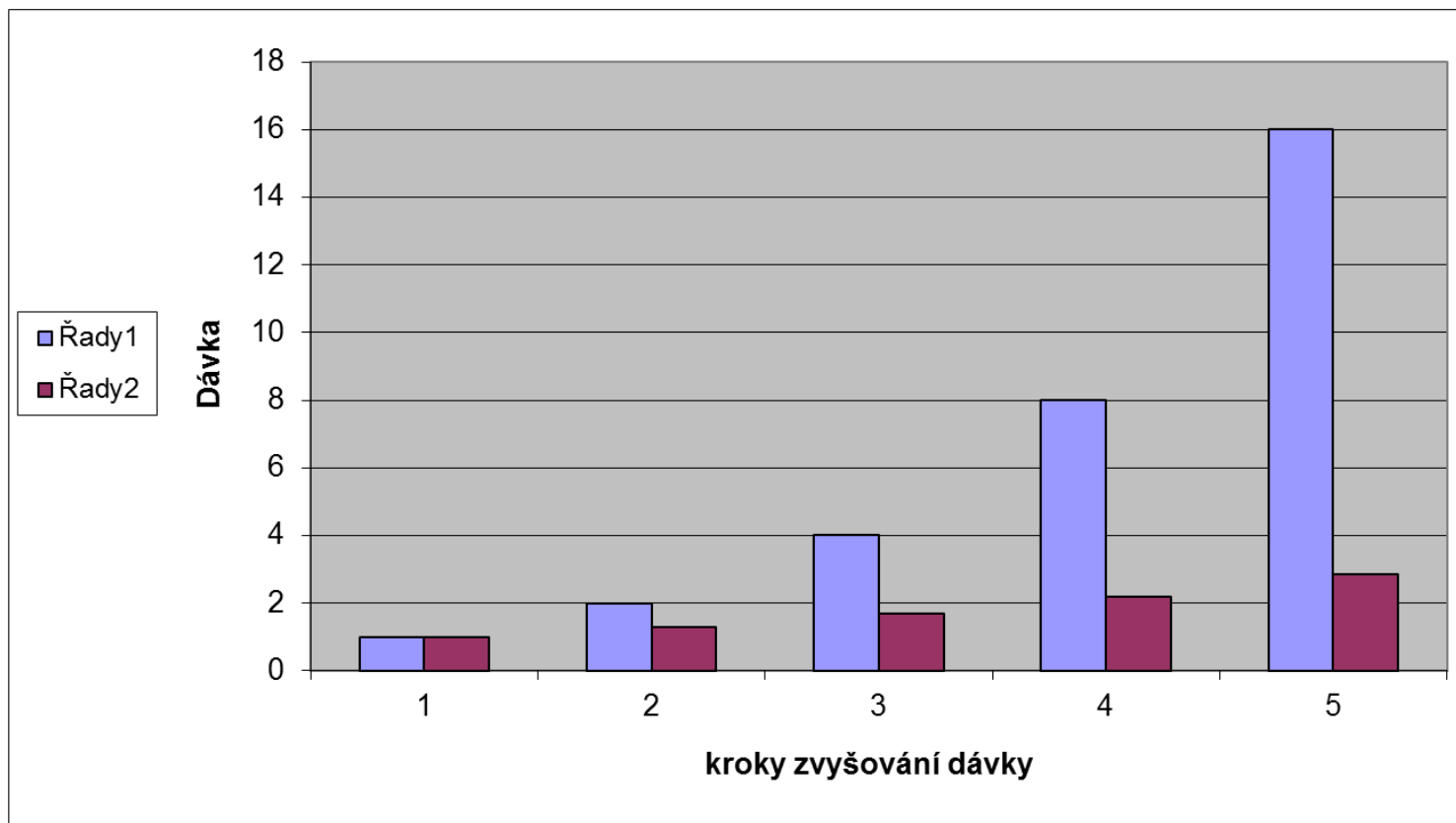
---

- musí zahrnovat „dose-escalation“
- obvykle okolo 6-ti kohort
- může být jedna skupina dobrovolníků, podávání dávek v 1 týdenní intervalu
- Stanovení toxicity na základě MTD - předem definovaný primární cíl

# Eskalace dávky

v rozmezí

30 % (červeně) - 100 % (modře)



# Standardní eskalace dávky v 1. fázi

---

**DLT (n)**

**Pravidlo eskalace**

0/3

3 nemocní s vyšší D

1/3

další 3 nemocní s touto D, pokud 0

1/6 bez DLT další 3 nemocní s vyšší D

2/3 nebo 2/6 v expandované kohortě mají DLT – maximal administered dose (MAD)

O stupeň nižší je pak odpovídá MTD pro 2. fázi

Modifikované Fibonacciho schema

# Hodnocení nežádoucích účinků

---

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE v 4.0)

- 764 AE a 26 dalších příznaků
- 5 bodová stupnice intenzity
- systémová orgánová klasifikace
- popis příznaků
- klasifikace závažnosti

# Klasifikace závažnosti AE.

(<http://www.meddramssso.com>).

---

- 1) **mírná**; intervence není nutná
- 2) **střední**; neinvazivní intervence
- 3) **těžká**; neohrožuje život; (hospitalizace...),
- 4) **život ohrožující**; je indikována urgentní intervence
- 5) **letální**; ve vztahu k AE.

TGN1412

---

# Klinické projevy NÚL po TGN 1412

---

- **za 90 min.** systémová zánětlivá reakce cefalea, myalgie, nauzea, diarrhea, erythem, vasodilatace a hypotenze
- za 12-16 hod. multiorgánové selhání, vč. projevů diseminované i.v. koagulace
- za 24 hod. deplece T lymfocytů
- 8-16 dnů přetrvávající projevy protrahované orgánové selhání (u 2 subjektů)
- 30 dnů všichni přežili

# Závažné NÚL TGN 1412

---

- TGN 1412 byl nově vyvíjený humanizovaný agonista CD 28
- mechanismus účinku - stimulace T lymfocytů
- po i.v. aplikaci vznikla systémová zánětlivá reakce vyvolaná prozánětlivými cytokiny
- u všech 6 dobrovolníků vznikla cytokinová krize a multiorgánové selhání
- **Vliv na klinický vývoj léků** (krátký interval mezi dobrovolníky, rychlá infúze, nesnadná predikce z preklinických údajů)



BRIEF REPORT

## Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412

Ganesh Suntharalingam, F.R.C.A., Meghan R. Perry, M.R.C.P., Stephen Ward, F.R.C.A., Stephen J. Brett, M.D., Andrew Castello-Cortes, F.R.C.A., Michael D. Brunner, F.R.C.A., and Nicki Panoskaltsis, M.D., Ph.D.



2006

### SUMMARY

Six healthy male volunteers at a contract research organization were enrolled in a phase 1 clinical trial of TGN1412, a novel superagonist anti-CD28 monoclonal antibody that directly stimulates T cells. Within 90 minutes after receiving a single intravenous dose of the drug, all six volunteers experienced a rapid induction of proinflammatory cytokines, fever, myalgias, nausea, diarrhea, and hypotension. Within 16 hours after infusion, they developed acute respiratory distress syndrome, renal injury, renal failure, and disseminated intravascular coagulation. All six patients were transferred to an intensive care unit at a public hospital, where they received treatment (including dialysis), high-dose corticosteroids, and a tumor necrosis factor antagonist antibody. Pathologic findings included acute respiratory distress syndrome developed and required intensive organ support for 8 and 16 days. Despite evidence of acute respiratory distress syndrome, all six patients survived. Documentation of the cytokine storm over the 30 days after infusion offers insight into the pathogenesis of cytokine response syndrome in the absence of contaminating infectious or underlying disease.

Side effects may include...



The drug trial at Northwick Park and what went wrong  
A Dispatches investigation - Thursday 9pm

# Bezpečnostní pravidla farmaceutického průmyslu (UK)

---

- zřízena nezávislá komise monitorující bezpečnost (pokračovat, event. zastavit KH)
- podání léčiva prvnímu subjektu na lůžku v blízkosti ICU.
- podání dávky v 8:00 h
- 24 h lékařská pohotovost
- resuscitační tým musí zajistit stabilizaci dobrovolníka před transportem na ICU.

# Fáze II

---

malá skupina **pacientů** - 20-200

„ideální pacienti“ - velmi přísná kritéria pro zařazení

ověření účinnosti hodnoceného přípravku u daného onemocnění

časté kontroly, mnoho vyšetření



# Fáze II

---

bezpečnost a tolerance - větší vzorek

farmakokinetika - ovlivnění chorobou

titrace dávek - zjištění optimální dávky léčiva

randomizace ojediněle, často jednoramenné

Fáza IIa (pilot study - průzkumová studie) x Fáze IIb (pivotal study)

# Fáze III

---

velká skupina pacientů - 100-1000

multicentrické (většinou mezinárodní)

většinou víceraarmenné, randomizované, dvojitě slepé, kontrolované studie

srovnání účinnosti se standardní léčbou nebo placebem

účinnost látky u dané diagnózy v reálné populaci

další ověření snášenlivosti látky

podklady pro registraci látky

# Terminologie

---

**Randomizace** = proces náhodného rozdělení subjektů hodnocení do 2 nebo více léčebných ramen (skupin)

## Kontrola

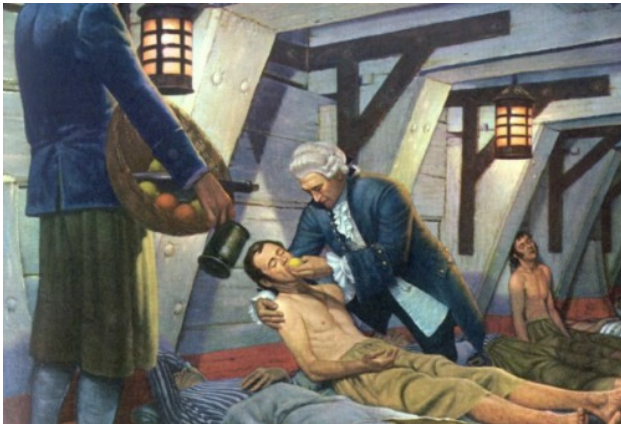
- **Placebo** = neúčinná látka, která je upravena do stejné lékové formy jako hodnocený léčivý přípravek (stejný vzhled, stejná chuť)
- **aktivní komparátor** = aktivní konkurenční léčivo/standardní léčba
- **jiná dávka hodnoceného léčiva**
- **nic** = žádná léčba



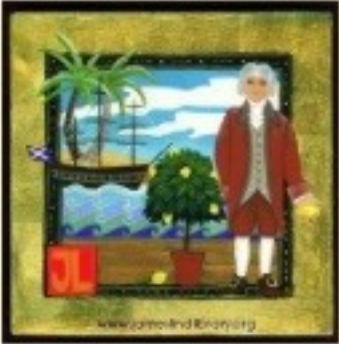
# James Lind - 1747

První randomizované  
klinické hodnocení

- položil základy  
metodologie klinického  
výzkumu




International  
Clinical  
Trials'  
Day



Global  
celebrations  
every year 20<sup>th</sup> of May

ECRIN supports multinational clinical research  
and hosts International Clinical Trials Day  
celebrations [www.eclin.org](http://www.eclin.org)



# Terminologie

---

## **Kontrolní skupina**

- stejná populace jako hodnocená
- stejná vstupní kritéria, stejné podmínky léčby
- přidělení do příslušné skupiny randomizací

## **Zaslepená x otevřená studie**

- různá úroveň zaslepení (single blind x double blind)
- kvůli vyloučení předpojatosti = bias



# Terminologie

---

**Bias - zaujatost, předpojatost** = chyba vedoucí ke zkreslení dat

různé způsoby minimalizace

např. randomizace, zaslepení

## **Paralelní x zkřížené uspořádání**

**paralelní** - subjekty ve skupině dostávají 1 druh léčby po celou dobu účasti ve studii

**zkřížené (cross-over)** - subjekty ve skupině dostávají postupně obě (každou) léčbu

# Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

---

## 1) Podvod

Padělání dat

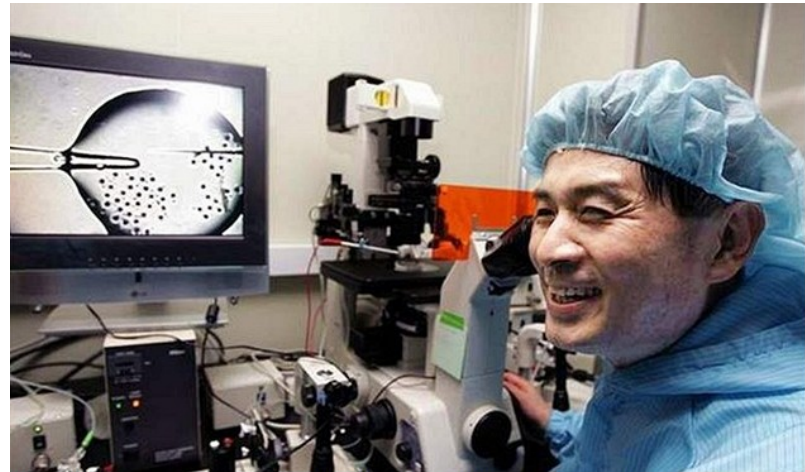
2 % respondentů připustilo –  
úpravu, pozměnění, zfalšování dat

14 % - u kolegů

1/3 připustila pochybné výzkumné  
praktiky

70 % u kolegů

...



Nejznámější vědecký podvodník konce 20. století, U-Sook Hwang v květnu 2005, kdy si ještě v plné míře užíval pozornosti a slávy. | foto: Reuters

# Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

2) Testování na „ideálních“ pacientech  
- nadsazují se přínosy a snižují rizika NÚ



179 reprezentativních pacientů s astmatem – pouze 6 % pacientů by bylo vhodných do konkrétní studie s lékem na astma

Travers, J. et al., 2007. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Th orax*, 62(3), str. 219 –223



# Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

---

3) Porovnávat svůj lék s brakem

- placebo

- konkurenční lék – obsoletní – méně účinný, v nevhodných dávkách

Paroxetin vs amytriptilin – srovnání NÚ ospalosti

# Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

---

## 4) Příliš krátké výzkumy

- co nejrychleji získat data a uvést lék na trh
- použití náhradních výsledků (změny v krevních testech) oproti výsledků z reálného světa (výskyt infarktu)
- „operace mitrálních chlopní – Operační riziko úmrtí při chlopenních srdečních operacích v mimotělním oběhu se pohybuje mezi 2 – 4 %“  
... 1 .den ...
- Lék na snížení hmotnosti – výsledky publikované za období 3 měsíců...

# Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

---

## 5) Předčasně ukončené výzkumy

- při nahlížení do výsledků výzkumu příliš brzy či pozdě, zvýšíte tím pravděpodobnost, že získáte příznivé výsledky
- zneužití náhodné variace

Celecoxib – srovnání se 2 staršími léky – vyhodnocení po půl roku - méně GIT komplikací – publikováno, po roce žádný rozdíl – nepublikováno

[Silverstein FE](#)<sup>1</sup>Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. [JAMA](#). 2000 Sep 13;284(10):1247-55.

# Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

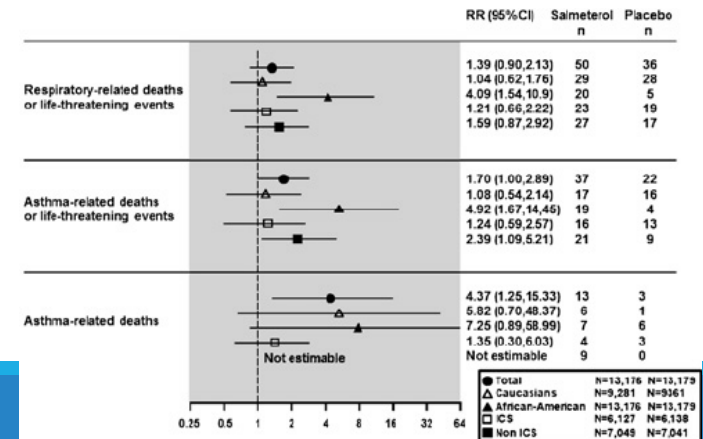
## 6) Příliš pozdě ukončené výzkumy

- potřeba přesné nadefinování pravidel, za kterých je možné výzkum předčasně ukončit ještě před samotným zahájením

Salmeterol – zprávy o pardoxním bronchospasmus

GSK provedlo nový randomizovaný výzkum s cílem „respirační úmrtí a život ohrožující stavy“, sekundární cíle – úmrtí spojená s astmatem

Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. The Lancet. 2005 Oct; 366(9493):1261–2.



# Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

---

## 7) Příliš malé výzkumy

- malý výzkum u léku, který zachraňuje život u stavu, který je konzistentně smrtelný – OK – ale
- Velký výzkum pro odhalení malého rozdílu mezi dvěma léky
- Obrovský výzkum ke zhodnocení, že 2 léky jsou stejně účinné
- **Power analýza** – odhalit rozdíl mezi 2 skupinami pacientů a 2 různými léky – informace, kolik budete potřebovat pacientů, máte-li mít 80 % šanci na odhalení 20 % rozdílu v úmrtnosti mezi těmito 2 léky
- Pokud je výsledek negativní, neznamena to, že jeden lék je lepší než druhý.
- Pro zjištění, zda jsou léky stejné, potřeba mnohem většího počtu pacientů



# Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

---

8) Výzkumy, které měří nic neříkající výsledky

- krevní testy vs bolest/úmrť ....

Tato šokující kniha by měla být  
povinnou četbou lékařů, pacientů  
i novinářů!

SVĚTOVÝ  
BESTSELLER

Ben Goldacre

## Zkorumpovaná farmacie



Jak farmaceutické společnosti  
klamou lékaře a škodí pacientům

 CIPRESS

**Varování!** Po přečtení této knihy se už nikdy  
nebudete na svou lékárničku dívat stejně jako dřív.



# Fáze III

---



## Fáze IIIa x Fáze IIIb

### Fáze IIIa

- zjištění účinnosti a bezpečnostního profilu
- poměr risk/benefit

### Fáze IIIb

- další informace o bezpečnosti
- zjištění dalších terapeutických benefitů, rozšíření indikací

# Fáze IV

---



**Poregistrační**

**ověření LP v běžné klinické praxi**

post-marketingové studie

dodatečné informace o účinnosti a bezpečnosti látky

často otevřené a placebem či komparátorem  
nekontrolované

menší počty pacientů

může být požadavek RA

# Klinické studie fáze IV vs neintervenční studie

Rozdíl mezi observační neintervenční studií a klinickou studií fáze IV ?

---

- **IV. fáze klinické studie** – podle protokolu, selekce pacientů, přesná dg. kriteria, dávková omezení nebo doporučení atd., **zařazena „interventione“** - nepodléhá schvalování SÚKL, pouze ohlášení
- ➔ **Interventione** – jakýkoliv způsob zásahu do použití LP (předem striktně určený způsob podání, úprava dávky...), do vyšetřovacích postupů (nové metody mimo běžnou praxi, vyšetření provedeny pouze pro účely KH) či ošetřovacích postupů (i vizity nad rámec běžné praxe)
- ➔ Za intervenci se nepovažuje vyplnění dotazníku pacientem/zdravým dobrovolníkem
- **observační neintervenční studie** – není žádným způsobem upravována ani omezována běžná klinická praxe

# SUKL : PHV-3 verze 2

---

Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti  
humánních léčivých přípravků (NPSB) – **nástroj  
farmakovigilance !**

Platnost od 16.9.2008

Vymezuje pojmy, upravuje podmínky provádění,  
poskytování informací a podkladů SUKL pro  
kontrolu v oblasti NPSB, které jsou zcela nebo  
částečně zadávány farmaceutickým průmyslem  
nebo organizacemi a jedinci podporovanými  
farmaceutickým průmyslem

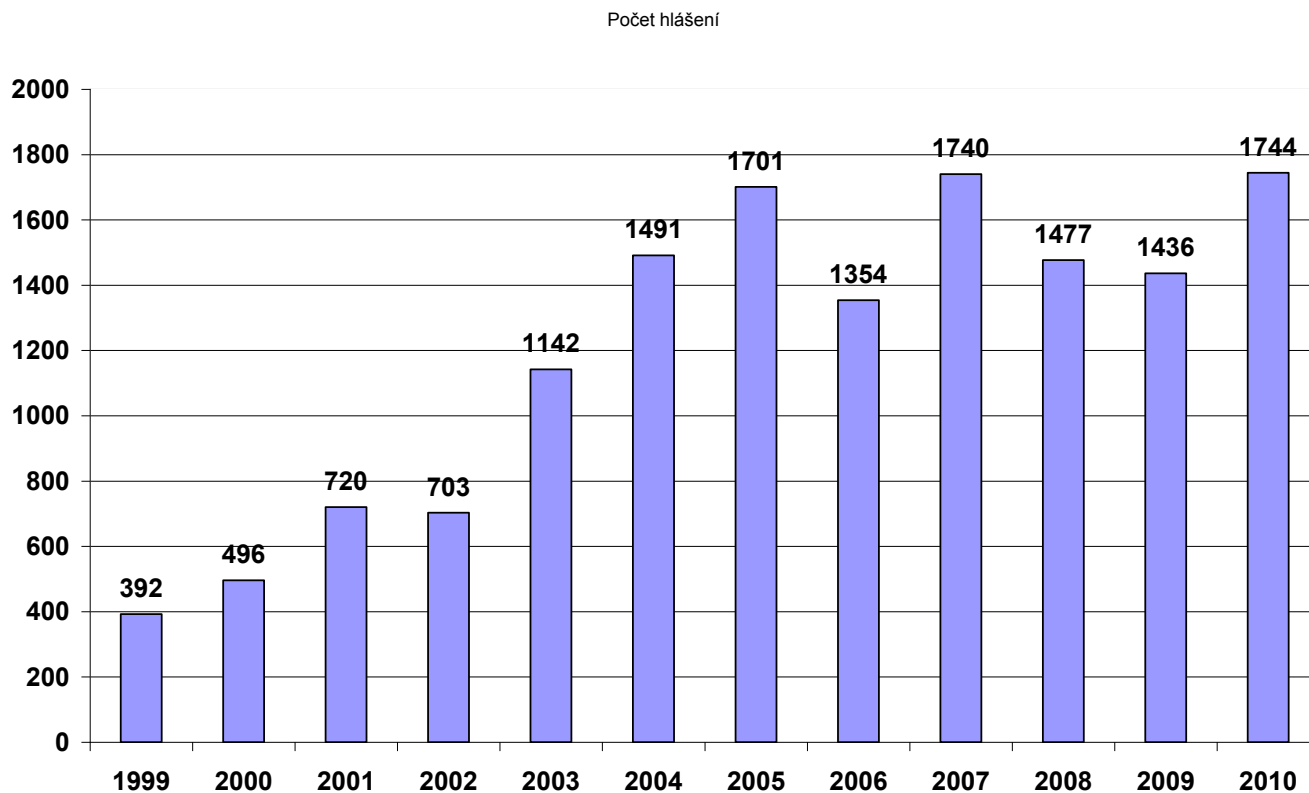
# Farmakovigilance

---

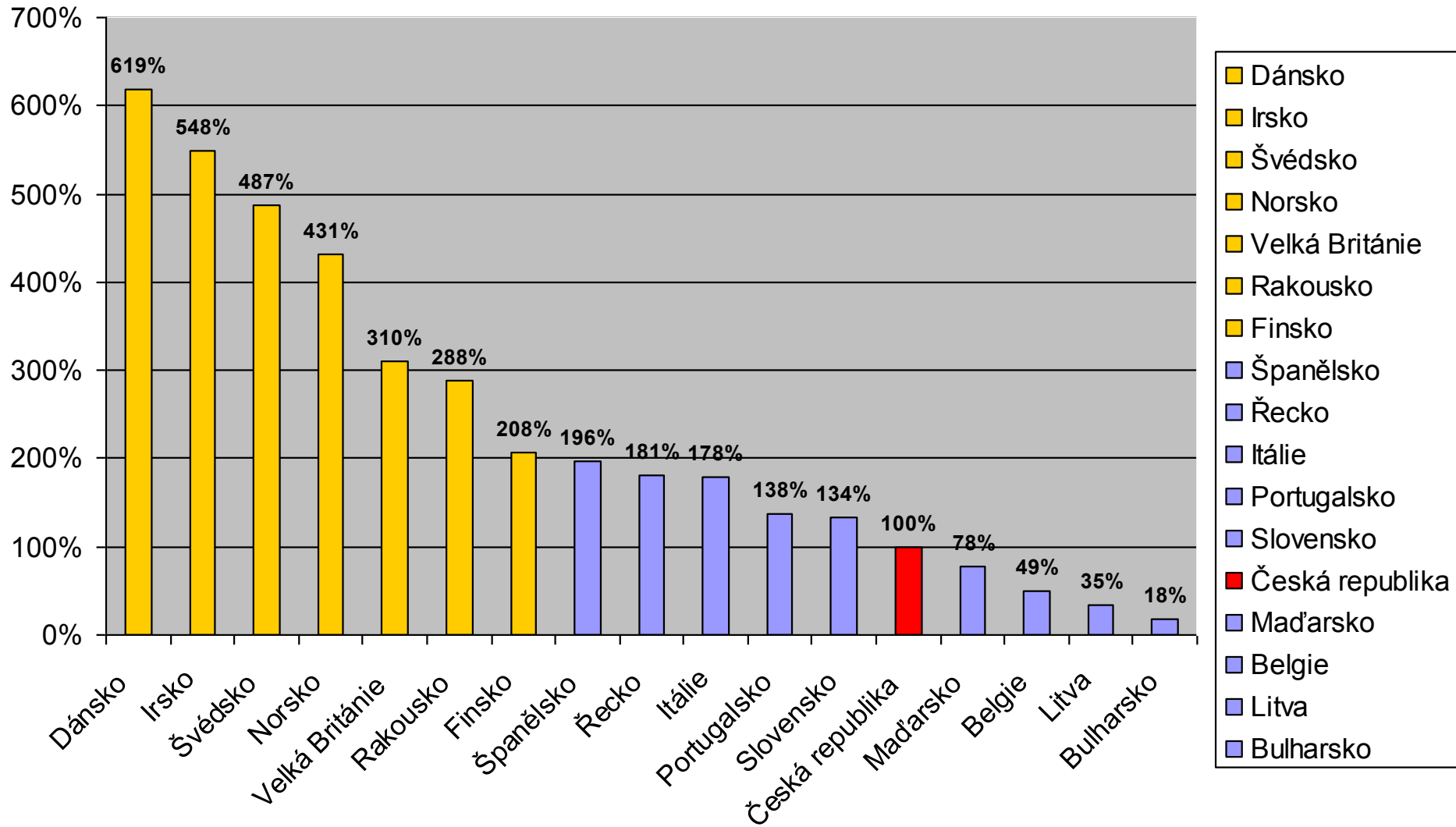
- Limitovaná hodnota preklinických studií při extrapolaci na člověka
- Limitované možnosti klinických hodnocení – mimo „reálný“ život
  - Počet pacientů
  - Specifická populace
  - Specifické podmínky
- Vzácné a opožděné NÚ - nerozpoznány

# System spontánního hlášení NÚ v ČR

---



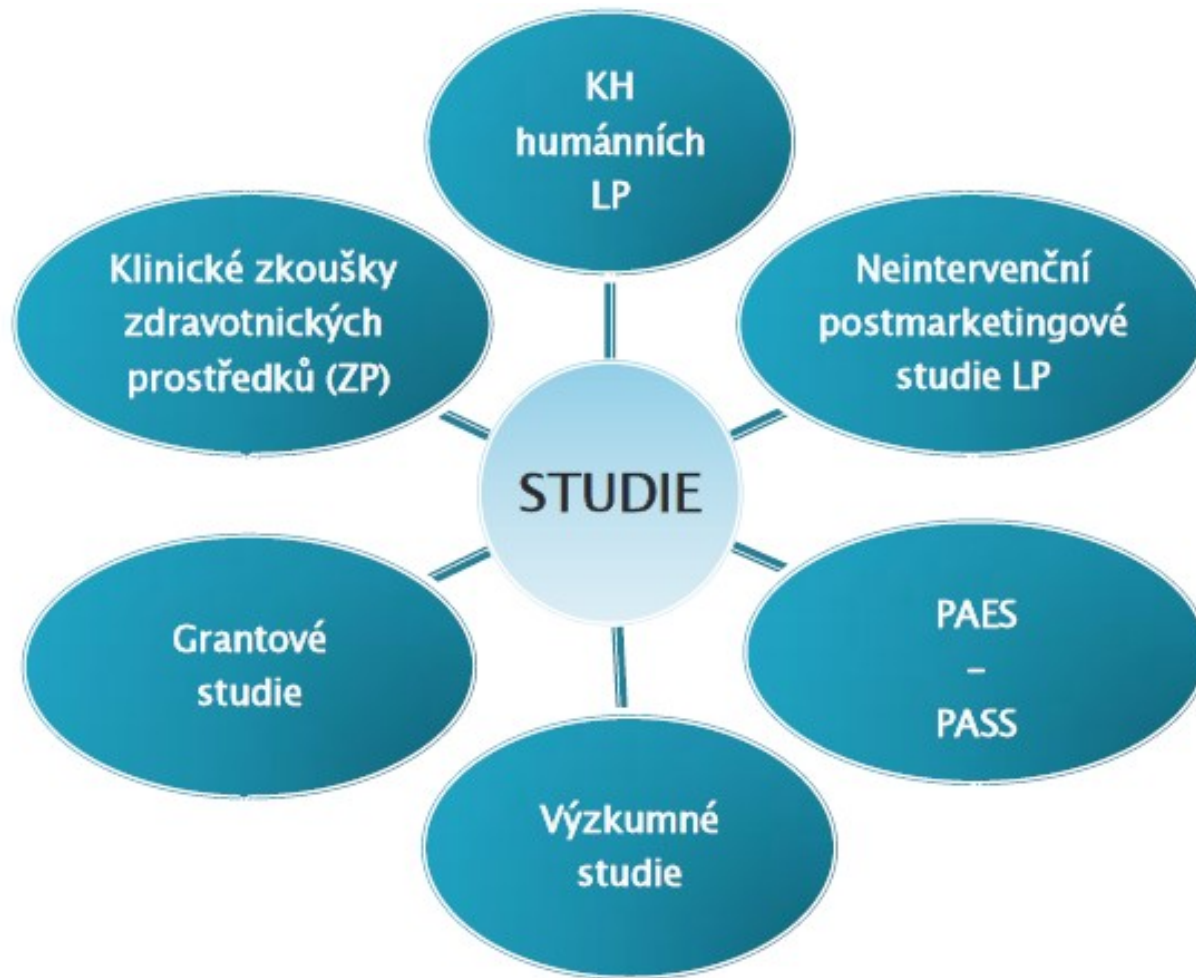
# Počet hlášení NÚ léčiv na 1 milion obyvatel v roce 2009 rozdíl oproti ČR v %







# Typy výzkumných projektů v ČR



# Typy studií v ČR

➤ Zákon č. 123/2000 Sb.,  
o zdravotnických  
prostředcích  
Odd. klinického  
hodnocení a vigilance

Klinické  
zkoušky ZP

➤ Právní předpisy  
pro vědu a výzkum

Grantové  
studie

STUDIE

Výzkumné  
studie

➤ Právní předpisy  
pro vědu a výzkum

KH  
LP

➤ § 51–59 zákona č. 378/2007 Sb.,  
o léčivech  
➤ Pokyny SÚKL s označením KLH  
Odd. klinického hodnocení

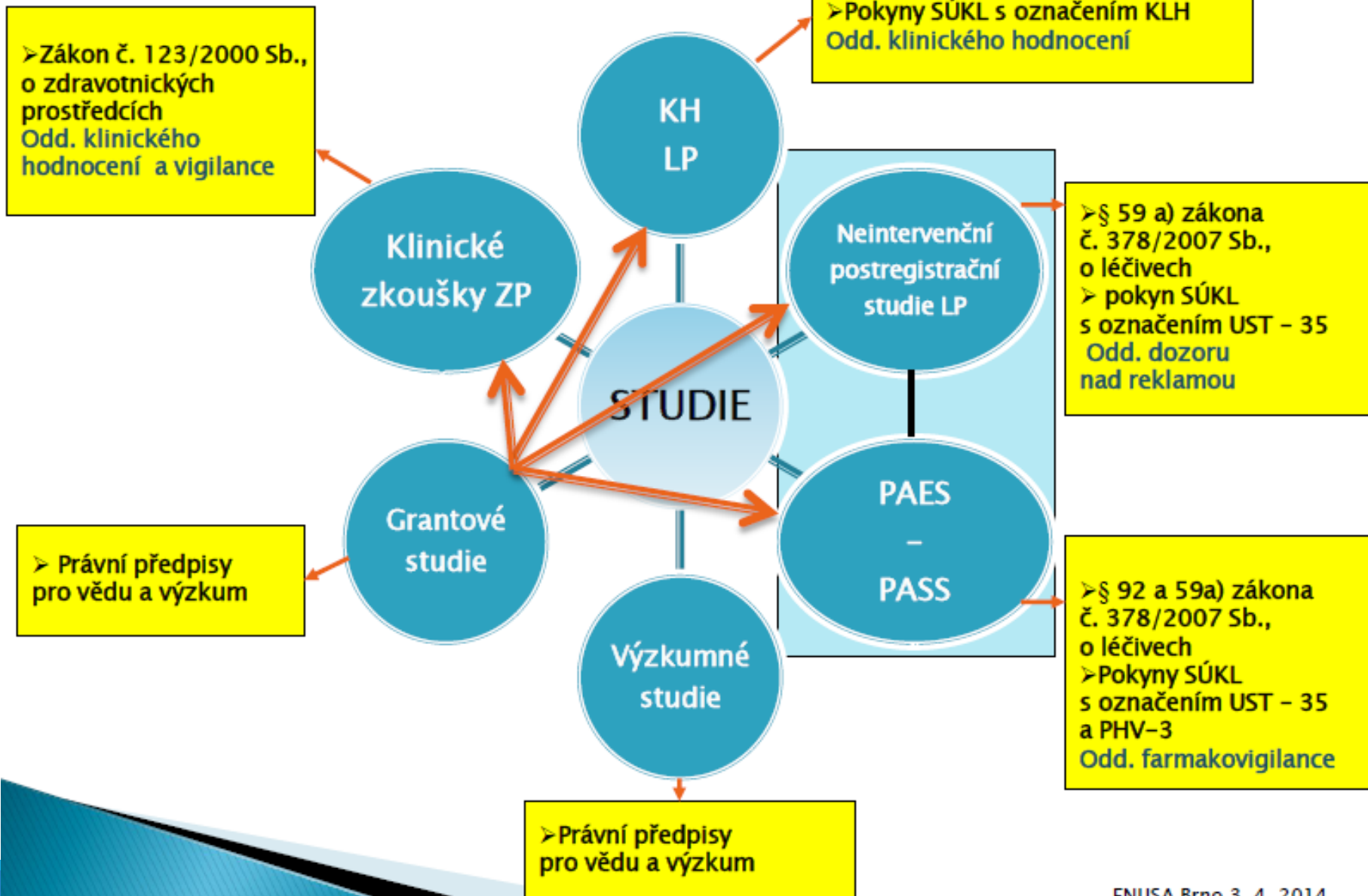
Neintervenční  
postregistrační  
studie LP

➤ § 59 a) zákona  
č. 378/2007 Sb.,  
o léčivech  
➤ pokyn SÚKL  
s označením UST – 35  
Odd. dozoru  
nad reklamou

PAES  
–  
PASS

➤ § 92 a 59a) zákona  
č. 378/2007 Sb.,  
o léčivech  
➤ Pokyny SÚKL  
s označením UST – 35  
a PHV–3  
Odd.  
farmakovigilance

# Typy studií v ČR



# Jedná se tedy o KH LP ?

## Klinické hodnocení LP

Jak identifikovat KH LP regulované SÚKL?

Odpovědí na následující otázky:

1. Je studie prováděna na lidech?
2. Je součástí studie (jejího plánu/protokolu) podávání léčiva / léčivé látky / léčivého přípravku?
3. Je pro účely studie prováděna intervence?

Pokud je odpověď na všechny otázky **ANO**, pak se jedná o KH podléhající regulaci SÚKL!

# Rozlišovací tabulka (granty...)

<b>LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK – je v projektu studováno léčivo?</b>	<b>Je v projektu obsažena INTERVENCE ?</b>	<b>Je projekt plánován na lidských subjektech ?</b>	
<b>Nevím ???</b>	<b>Nejste-li si jisti, zda se jedná o léčivo, možno vznést dotaz na SUKL (Referát hraničních přípravků a OTC)</b> <i>(v některých zemích se může jednat o doplněk stravy, u nás může být registrován jako léčivo)</i>		
<b>NE</b>	<b>NE</b>	<b>NE</b>	<b>Nejde o KH LP</b> Neposílat k posouzení na SUKL (kosmetologie u zvířat)
<b>NE</b>	<b>NE</b>	<b>ANO</b>	<b>Nejde o KH LP</b> Neposílat k posouzení na SUKL (např. epidemiologické studie, doplňky stravy u lidí)
<b>NE</b>	<b>ANO</b>	<b>ANO</b>	<b>Nejde o KH LP</b> (např. ZP, standardizace nebo zavedení nových diagnostických testů)

# Rozlišovací tabulka (granty...)

<b>LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK – je v projektu studováno léčivo?</b>	<b>Je v projektu obsažena INTERVENCE ?</b>	<b>Je projekt plánován na lidských subjektech ?</b>	
<b>NE</b>	<b>ANO</b>	<b>NE</b>	<b>Nejde o KH LP</b> Neposílat k posouzení na SUKL (vyšetření na zvířecích modelech, tkáňových kulturách, nové vyš. metody, receptory...)
<b>ANO</b>	<b>NE</b>	<b>NE</b>	<b>Nejde o KH LP</b> Neposílat k posouzení na SUKL (např. citlivost tkáňových kultur nebo zvířecích modelů)
<b>ANO</b>	<b>ANO</b>	<b>NE</b>	<b>Nejde o KH LP</b> Neposílat k posouzení na SUKL (sledování účinku léčiva na zvířecích modelech nebo tkáních))

# Ověřování nezavedených metod

Zákon č. 373/2011 Sb. o specifických léčebných službách

HLAVA III - ověřování nových postupů použitím metody, která dosud nebyla v klinické praxi na živém člověku zavedena

- metoda zavedená x modifikace zavedené metody x nezavedené metody
- v případě pochybností rozhodne na žádost poskytovatele MZČR



# Ověřování nezavedených metod

- povolení k ověřování nezavedené metody - uděluje MZČR do 90 dnů ode dne doručení
- SÚJB ověřování nezavedené metody s lékařským ozářením
- popis, zdůvodnění, přehled rizik
- přehled současných poznatků
- podrobný plán ověřování
- informace o pracovištích, okruhu pacientů

## Rozhodnutí MZČR

- vymezení podmínek
- požadavky na reporting

# Ověřování nezavedených metod

- povinné pojištění odpovědnosti za škodu
- EK - zřízená poskytovatelem
- jiné požadavky na složení EK
- EK posuzuje a vykonává dohled
- předkládaná dokumentace? - žádost, informace pro pacienty, doklad o pojištění, podrobný plán?
- reporting?

# Ověřování nezavedených metod - povinnosti poskytovatele

---

- reporting
- neprodleně oznámit nežádoucí příhodu (MZČR, SÚJB) - nepříznivá změna zdravotního stavu v důsledku ověřování
- závěrečná zpráva - do 30 dnů po ukončení
- umožnit kontrolu
- neprodleně přerušit nebo zastavit
  - nepřinese předpokládaný výsledek
  - by mohlo vést k dlouhodobému nebo vážnému poškození zdraví pacienta
  - neprodleně informovat MZČR, SÚJB

# Obecné informace o klinickém hodnocení léčiv

---

# Informační zdroje

## Česká republika

Státní ústav pro kontrolu léčiv

[www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

Fórum etických komisí

<http://www.forumek.cz/>

ACRO-CZ

<http://www.acro-cz.cz/>

## Mezinárodní

ICH guidelines

[www.ich.org](http://www.ich.org)

EMA

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

EORTC

[www.eortc.be](http://www.eortc.be)

FDA

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

NIH

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

NCI

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/learning>

# Informační zdroje

Česká republika

The screenshot shows a web browser window displaying the website of the State Institute for Drug Control (SÚKL). The browser's address bar shows the URL [www.sukl.cz/leciva/klinicke-hodnoceni-leciv](http://www.sukl.cz/leciva/klinicke-hodnoceni-leciv). The website header includes navigation buttons for 'Informační středisko', 'Veřejnost', and 'Média', along with a search bar and a phone number: +420 272 185 111 (telefonní seznam).

The main content area features a navigation menu with categories: Léčiva, Zdravotnické prostředky, Lékárny, Zdravotnická zařízení, Farmaceutický průmysl, Distribuce, and SÚKL. The selected category is 'Léčiva', which leads to the 'Klinické hodnocení léčiv' page.

The page title is 'Klinické hodnocení léčiv'. The main text describes the process: 'Posuzování žádostí o povolení/ohlášení klinického hodnocení, dohled nad průběhem klinických hodnocení, vydávání stanovisek pro posouzení projektů, nejedná-li se o klinické hodnocení regulované SÚKL a evidence použití neregistrovaných léčivých přípravků.'

A call to action states: 'Obecné informace Vám rádi zodpoví pracovníci informačního střediska.'

There are two columns of links:

- Podklady k oblasti klinických hodnocení**
  - [Pokyny a formuláře](#)
  - [Požadavky nové legislativy - klinická hodnocení](#)
  - [Celá sekce](#)
- Doplňující informace**
  - [Důležitá informace pro žadatele o klinické hodnocení VHP procedurou](#)
  - [Průběžné informace z oblasti klinických hodnocení](#)
  - [Otázky a odpovědi](#)
  - [Celá sekce](#)

At the bottom of the page, there are two more sections:

- Přehledy a hodnocení**
- Hlášení v oblasti klinických hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků**

The Windows taskbar at the bottom shows the Start button, icons for Internet Explorer, Google Chrome, and several office applications (Word, PowerPoint, etc.), and the system tray displays the date and time: 21:59, 25.5.2014.

# Informační zdroje

European Medicines Agency

Mezinárodní

European Medicines Agency



| Home | Sitemap | Links

All documents

Advanced Search Search Tips

About Us | What's New | Human Medicines | Veterinary Medicines | Inspections | General Reporting |

## About EMEA - Structure

Download a PDF copy here...

Mission Statement  
Business Hours  
EMA holidays 2008

**EMA Structure**  
Overview  
EMA Organigramme  
Management  
Staff  
European Experts

**EMA Committees**  
Management Board  
CHMP  
CVMP  
COMP  
HMPC  
PDCO

**Contact Points**  
General Enquiries  
Press Office  
Pharmacovigilance  
Product Defects  
EMA certificates  
PMF/VAMF EMA  
certificates  
Documentation  
European Experts  
IQM/Audit

**Job Opportunities**

### European Medicines Agency

The European Medicines Agency (EMA) is a decentralised body of the European Union with headquarters in London. Its main responsibility is the protection and promotion of public and animal health, through the evaluation and supervision of medicines for human and veterinary use.

- The EMA is responsible for the scientific evaluation of applications for European marketing authorisation for medicinal products (centralised procedure). Under the centralised procedure, companies submit a single marketing application to the EMA. Once granted by the European Commission, a centralised (or 'Community') marketing authorisation is valid in all European Union (EU) and EEA/EFTA states (Iceland, Liechtenstein and Norway).
- All medicinal products for human and animal use derived from biotechnology and other hightechnology processes must be approved via the centralised procedure. The same applies to all human medicines intended for the treatment of HIV/AIDS, cancer, diabetes, neurodegenerative diseases, autoimmune and other immune dysfunctions, and viral diseases, as well as to all designated orphan medicines intended for the treatment of rare diseases. Similarly, all veterinary medicines intended for use as performance enhancers in order to promote the growth of treated animals or to increase yields from treated animals have to go through the centralised procedure.
- For medicinal products that do not fall under any of the abovementioned categories, companies can submit an application for a centralised marketing authorisation to the EMA, provided the medicinal product constitutes a significant therapeutic, scientific or technical innovation, or the product is in any other respect in the interest of patient or animal health.
- The safety of medicines is monitored constantly by the Agency through a pharmacovigilance network. The EMA takes appropriate actions if adverse drug reaction reports suggest changes to the benefit/risk balance of a medicinal product. For veterinary medicinal products, the Agency has the responsibility to establish safe limits for medicinal residues in food of animal origin.
- The Agency also plays a role in stimulating innovation and research in the pharmaceutical sector. The EMA gives scientific advice and protocol assistance to companies for the development of new medicinal products. It publishes guidelines on quality, safety and efficacy testing requirements. A dedicated office established in 2005 provides special assistance to small and medium-sized enterprises (SMEs).
- Five scientific committees, composed of members of all EU and EEA/EFTA states, conduct the main scientific work of the Agency: the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), the Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) and the Paediatric Committee (PDCO). A sixth scientific committee – the Committee for Advanced Therapies (CAT) – will be established at the end of 2008.
- The Agency brings together the scientific resources of some 40 national competent authorities in 30 EU and EEA/EFTA countries in a network of over 4,000 European experts. It contributes to the European Union's international activities through its work with the European Pharmacopoeia, the World Health Organization, and the ICH and VICH trilateral (EU, Japan and US) conferences on harmonisation, among other international organisations and initiatives.

### Contacting the EMA...

EMA  
7 Westferry Circus  
Canary Wharf  
London E14 4HB  
United Kingdom

Telephone switchboard:  
 (44-20) 74 18 84 00   
Web site: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

### Contacting the EMA by e-mail...

General e-mail:  
[mail@ema.europa.eu](mailto:mail@ema.europa.eu)  
General enquiries:  
[info@ema.europa.eu](mailto:info@ema.europa.eu)  
Press enquiries:  
[press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)

E-mail addresses for EMA staff members are constructed as follows:  
first-name.family-name@ema.europa.eu

# Klinické hodnocení léčiv – právní a etické aspekty

---



# Něco málo z historie - důvody regulace provádění KH

---

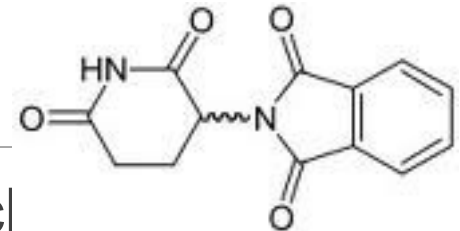
„Pseudolékařský“ nacistický výzkum

## Tuskegee study

- dlouhodobá studie (1932-1972) - dlouhodobé následky syfilis pro zdraví člověka
- USA, afroameričané s neléčenou syfilis, celkem 4000
- v kontrolovaných podmínkách nebyli léčeni i když už byla známá léčba Penicilinem
- oficiální omluva prezidenta Clintona (1997)

## Něco málo z historie - důvody regulace provádění KH

---



Thalidomidová aféra - v Evropě v 60. letech

- užíván těhotnými ženami se na přelomu 50. a 60. let 20. století - doporučován na ranní nevolnosti, bolesti hlavy atd.
- po celém světě se narodilo minimálně 6000 dětí s vážnými vrozenými vadami (převážně vady končetin, typicky typu fokomelie – v rámci tzv. Thalidomidového syndromu)

# Kauza Jesse Gelsinger

---

- ▶ Vzácné genetické onemocnění jater – KH hodnotící genovou terapii
- ▶ Hodnocení bezpečnosti – cíl stanovit bezpečnou dávku pro člověka
- ▶ Vážná pochybení vedla k úmrtí na mnohočetné selhání orgánů
  - ▶ nedodržení inclusion critérií
  - ▶ v ICF zamlčení důležitých informací o toxicitě v preklinické fázi – podepisován jiný ICF než schválený EK
  - ▶ špatné dávkování, nenahlášení NÚ
  - ▶ Col

1999

# Etika lékařského výzkumu

---

poměr risk/benefit

základní etický princip

***Práva, bezpečnost a kvalita života subjektu  
hodnocení vždy převažují nad zájmy vědy a  
společnosti***



# Něco málo z historie - regulace provádění KH

---

## **Norimberský kód 1947**

Dobrovolný souhlas, informace subjektu o rizicích a přínosech

Předpoklad využití výsledků pro společnost

Předchozí výzkum na zvířatech

Vyhnout se nezbytnému strádání

Vědecky kvalifikovaný zkoušející

Rizika úměrná významu pro lidstvo

Možnost subjektu kdykoli výzkum ukončit

# Něco málo z historie - regulace provádění KH

---

## Helsinská deklarace WHO

- ▶ Povinnost lékaře chránit zdraví subjektů výzkumu
- ▶ Zájmy jedince musí převýšit zájmy vědy a společnosti
- ▶ Ochrana zranitelných subjektů
- ▶ Posouzení protokolu EK
- ▶ Ukončení výzkumu v případě rizika
- ▶ Respektování soukromí, ochrana důvěrných dat
- ▶ Informovanost subjektů výzkumu o cílech a metodách
- ▶ Publikování všech výsledků výzkumu

## Něco málo z historie - regulace provádění KH

---

**Další organizace zabývající se etikou výzkumu na lidských jedincích**

➤ **Rada Evropy**

- 1997 Úmluva o lidských právech a biomedicíně
- 1998 Dodatkový protokol

➤ **CIOMS (Council for International Organisations of Medical Sciences)**

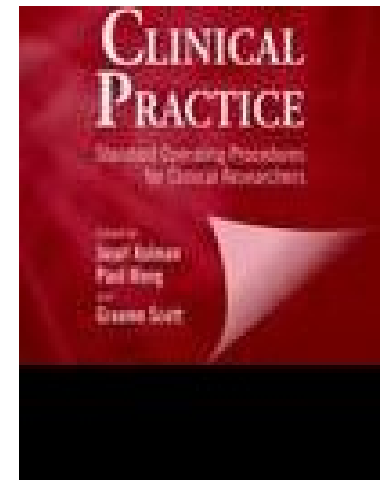
➤ **UNESCO** - Všeobecné deklaráce o lidském genomu a lidských právech, Mezinárodní deklaráce o lidských genetických datech

# Správná klinická praxe (Good clinical practice = GCP) I

---

**soubor** mezinárodně uznávaných etických a vědeckých **požadavků na jakost**, které musí být dodrženy při navrhování klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, při jejich provádění, dokumentování a při zpracování zpráv a hlášení o těchto hodnoceních

klinická hodnocení humánních léčivých přípravků musí být prováděna v souladu s etickými zásadami stanovenými předpisy



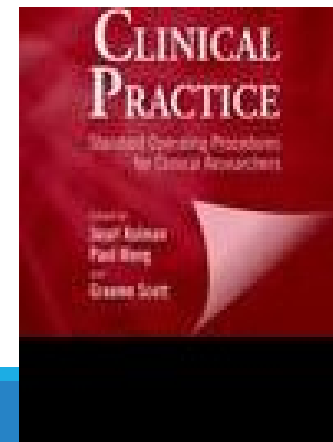


# Správná klinická praxe (Good clinical practice = GCP) II

---

## Cíle:

- ▶ **Etické aspekty - ochrana práv, integrity a soukromí osob účastnících se studie**
  - zajistit, že údaje z KH jsou přesné, věrohodné - **kontrola věrohodnosti získaných dat**
- ▶ každý léčivý přípravek musí před uvedením na trh prokázat svou **kvalitu**, kterou posoudí státní autorita
- ▶ **ÚČINNOST,**
- ▶ **BEZPEČNOST,**
- ▶ **TECHNOLOGICKÁ JAKOST**

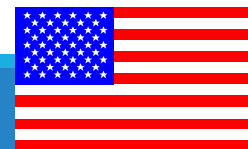
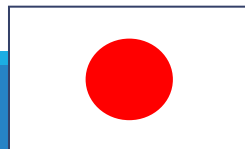


# Harmonizace GCP

- ▶ sjednocení technických parametrů - sběr dat, formáty výstupů
- ▶ vzájemná využitelnost a uznávání dat

## International Committee on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals (ICH GCP)

- ▶ zahájena v r. 1992
- ▶ guidelines (ICH Topic E6 - Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95))



# ICH GCP - cíl

---

Poskytnout jednotný standard pro Evropské společenství, Japonsko a USA, aby se usnadnilo **vzájemné přijímání klinických dat zodpovědnými orgány.**

Usnadnit celosvětový vývoj léčiv pomocí harmonizace technických požadavků pro registrace léků pro použití u lidí.

# GCP v evropské legislativě

---

Directives (směrnice) - povinnost členských zemí k určitému datu začlenit do legislativy

- Directive 2001/20/EC ... *o sblížení ... předpisů členských států týkajících se uplatňování klinické praxe při provádění klinických hodnocení ...*
- 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



# GCP v evropské legislativě

---

Directives (směrnice) - povinnost členských zemí k určitému datu začlenit do legislativy

- Directive 2005/28/EC ... *pokyny pro správnou klinickou praxi,..+ pokyny k výrobě dovozu/vývozu...*
- laying down principles and detailed guidelines for Good Clinical Practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorization of the manufacturing or importation of such products



# GCP v evropské legislativě

---

Nařízení (ES) č. 1394/2007, o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004

Nařízení (ES) č. 1901/2006, o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004

# GCP v České republice

---

## Legislativa:

- ➔ Zákon č. 378/2007 Sb., **o léčivech** a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (*poslední aktualizace duben 2013*)
- ➔ Vyhláška č. 226/2008 Sb., **o správné klinické praxi** a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků

## Pokyny SÚKL – KLHy:

- ➔ KLH-8 až KLH-21
- ➔ KLH-EK-001
- ➔ SPK-1
- ➔ VYR 32, Doplněk 13



- ▶ Pokyny a formuláře
- ▶ Doplnující informace
- ▶ Přehledy a hodnocení
- ▶ Hlášení v oblasti klinických hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků
- ▶ Informace o etických komisích
- ▶ Kontakty
- Hraniční přípravky
- Registrace léčiv
- Dozor nad výrobou léčiv
- Distribuce léčiv
- Ceny a úhrady léčiv
- Léčiva výdej, prodej a příprava
- Farmakovigilance
- Závady v jakosti a enforcement

Databáze léků  
 Databáze lékáren  
 Databáze klinických hodnocení

## Pokyny a formuláře

### Klinická hodnocení - pokyny

pokyn	název	angl. verze	platnost od	nahrazuje	doplňuje
<a href="#">KLH-21 verze 4</a>	Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení	<a href="#">ANO</a>	15.3.2009	KLH-21 verze 3	
<a href="#">KLH-20 verze 5</a>	Žádost o povolení / ohlášení klinického hodnocení	<a href="#">ANO</a>	1.1.2013	KLH-20 verze 4	-
<a href="#">KLH-19 verze 1</a>	Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace	<a href="#">ANO</a>	21.10.2008		
<a href="#">KLH-17 verze 1</a>	Zkoušející	NE	10.6.2011	KLH-17	-
<a href="#">KLH-16 verze 1</a>	Zadavatel	NE	10.6.2011	KLH-16	-
<a href="#">KLH-12 verze 3</a>	Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení	NE	1.1.2012	KLH-12 verze 2	-
<a href="#">KLH-11 verze 1</a>	Etické komise	<a href="#">ANO</a>	10.6.2011	KLH-11	-
<a href="#">KLH-10 verze 1</a>	Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe	<a href="#">ANO</a>	9.6.2011	KLH-10	-
<a href="#">KLH-9</a>	Soubor informací pro zkoušejícího	<a href="#">ANO</a>	1.6.1998	-	-
<a href="#">KLH-8</a>	Protokol klinického hodnocení a dodatek(ky) k protokolu	<a href="#">ANO</a>	1.6.1998	-	-
<a href="#">SKP-1</a>	Vydávání certifikátů správné klinické praxe	NE	1.7.2009	-	-

Další pokyny:



# Další legislativa KH

- ▶ Vyhláška č. 84/2008 Sb., o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivý v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky (*aktualizace září 2013*)
- ▶ Vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci
- ▶ Zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů
- ▶ Zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách ve znění pozdějších předpisů (*aktualizován v lednu 2013*)
- ▶ Správní řád č. 500/2004 Sb. ve znění pozdějších předpisů
- ▶ Zákon č. 123/2000 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů (*připravován nový zákon*)

# Zásady správné klinické praxe - KLH-10 verze 1

---

Práva, bezpečnost a zdraví SH musí převažovat nad zájmy vědy a společnosti

Porovnávání předvídatelných rizik s očekávaným prospěchem (SH vs. společnost) - tehdy, ospravedlňuje-li očekávaný prospěch dané riziko

KH vědecky spolehlivá, popsaná formou přesného a podrobného protokolu - dostupné informace o IMP (neklinické a klinické) dostatečné pro opodstatnění KH

# Zásady správné klinické praxe - KLH-10 verze 1

---

- ▶ KH prováděna v souladu:
  - ▶ s etickými principy, které vycházejí z Helsinské deklarace
  - ▶ se Správnou klinickou praxí a s právními předpisy
  - ▶ se schváleným protokolem
- ▶ kvalifikace:
  - ▶ každá osoba podílející se na provádění klinického hodnocení kvalifikována vzděláním, praxí a zkušenostmi pro provádění příslušných úkolů
  - ▶ za lékařskou péči a lékařská rozhodnutí vždy odpovědný kvalifikovaný lékař/stomatolog

# Zásady správné klinické praxe - KLH-10 verze 1

## ➤ SH:

---

- dobrovolný informovaný souhlas od každého SH
- zajištěna ochrana důvěrnosti záznamů

➤ informace o KH zaznamenávají, zpracovávají a uchovávají tak, aby bylo umožněno jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování

## ➤ IMP:

- použití v souladu se schváleným protokolem
- výroba, manipulace a skladování v souladu s GMP

➤ zavedeny postupy jištění a kontroly jakosti

# Role Státního ústavu pro kontrolu léčiv v rámci provádění KH I

---

**§ 13, zákona 378/2007 Sb. = správní úřad s celostátní působností podřízeným Ministerstvu zdravotnictví. V čele Ústavu stojí ředitel, kterého jmenuje a odvolává ministr zdravotnictví**

► rozhodnutí o registraci LP, povolení k výrobě, certifikáty (GMP, GCP, GLP, ..) stanoviska k léčivu, ZZ, distribuci, ... **povolení KH**, dočasná opatření o zákazu LP, v ohrožení života apod., inspekce a kontroly, spolupracuje s RA EU zemí, přejímá a provádí zákonné normy, vede registry nemocí, KH, provozovatelů, kontrol, EK v ČR, .....

# Role Státního ústavu pro kontrolu léčiv v rámci provádění KH II

---

## regulační (kontrolní) úřad

- posouzení žádosti o povolení/ohlášení KH
  - smysluplnost a objektivnost žádosti (design, uspořádání, cíle, parametry)
  - rovnováha přínosu a rizika pro subjekty
  - zajištěná práva subjektů

# Proces posuzování žádostí o KH

## ➤ Povolení

- LP biologické a biotechnologické a současně
- Neregistrované v EU, nebo
- Registrované či neregistrované ve třetí zemi
- Čas posouzení SÚKL **60 + 30 dnů** (event. + 90 dnů)
  - LP biologické a biotechnologické **60 dnů**
  - LP moderní terapie **90 dnů** (event. + 90 dnů)
- Náhrada výdajů **K-001 Kč 67 300,-**
- KH povahy genové terapie, jejichž výsledkem je modifikace genetické identity SH, se nesmějí provádět.

# Proces posuzování žádostí o KH

## ➤ Ohlášení

- LP biologické nebo biotechnologické registrované v ČR (EU)
  - Ostatní LP registrované i neregistrované v EU
  - Ostatní LP registrované i neregistrované ve třetí zemi
  - Ostatní LP registrované v ČR, ale použité mimo rozsah rozhodnutí o registraci (SPC)
  - Ostatní LP neregistrované v ČR
- Čas posouzení SÚKL **60 dnů**
- Náhrada výdajů **K-003 Kč 33 900,-**



# Role Státního ústavu pro kontrolu léčiv v rámci provádění KH III

---

## regulační (kontrolní) úřad

- dohled nad průběhem klinického hodnocení
  - reporting
    - aktualizace dokumentů
    - SUSARs, zprávy o průběhu, bezpečnosti KH, závěrečná zpráva
  - inspekce
- spolupráce s etickými komisemi

## Role Etických komisí v rámci provádění KH

---

Multicentrické vs. lokální (místní) etické komise

posouzení žádosti o provádění KH a vydání stanoviska

- vhodnost zdrav. zařízení
- kvalifikace zkoušejících
- etika - informované souhlasy, pojištění, kompenzace, pobídky

dohled nad průběhem klinického hodnocení

- reporting, inspekce

# Kdo je zadavatelem KS?

**Zadavatel/ Sponzor:** „Osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přijímá **odpovědnost za zahájení, vedení a/nebo financování klinického hodnocení.**“

Nejčastěji jimi jsou výrobci léčivých přípravků, ale i **vědecko-výzkumné instituce (univerzity, AVČR, nemocnice)** či lékaři

**CRO:** firma zabývající se výhradně službami zadavateli - na zakázku zorganizuje zkoušení a zpracuje data



# Zodpovědnosti zadavatele KH – nemocnice jako zadavatel

- musí splňovat „téměř“ identické požadavky jako komerční zadavatel
- řada nových odpovědností - legislativně daných, možnost kontroly ze strany SÚKL
- aktivity zasahující průřezově celou nemocnici (OPVK, NL, QA etc.)

# Životní cyklus klinické studie

Získání grantové podpory, jiný způsob financování zajištěn

- Protokol Synopse dokončeno
- Časový rozvrh aktivit dokončen

- Finalizace protokolu
- Návrh ICF dokončen
- Výběr center
- Manuál projektového managementu dokončen
- CRF dokončen
- Získání schválení SÚKL, MEK, LEK
- Pojištění uzavřeno
- Smlouvy s centry včetně rozpočtu uzavřeny
- Smlouvy s dílčími pracovišti uzavřeny
- Ustanovení DSMB
- Vytvoření databází
- Balení a označení studijního léku\*

Iniciační a monitorovací návštěvy

Uzavření databáze

Analýza

- Zařazení subjektů\*
- Distribuce studijního léku na centra
- Odpovědi na dotazy týkající se protokolu/CRF
- Kontakt s centry (TC):
  - SAEs
  - Úprava dávkování
  - Chyby při zařazení
  - Monitoring
- Data query proces
- Vyčištění/uzavření databáze
- Zaslání databáze k vyhodnocení biostatistiky

- Provedení primární/sekundární analýzy
  - Publikace abstraktu
  - Publikace článku
  - Zveřejnění v registru KS
  - Zveřejnění výsledků
- [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

**FÁZE  
KONCEPČNÍ**

**FÁZE  
PLÁNOVÁNÍ**

**REALIZAČNÍ FÁZE**

**ANALÝZA/**

**FÁZE PUBLIKAČNÍ**

# Zodpovědnosti zadavatele KH – nemocnice jako zadavatel

## **Vybrané požadavky kladené dle legislativy na zadavatele\*:**

- Nastavení systému zabezpečování jakosti GCP
  - písemné SOP
  - prokazatelně funkční QA/QC systém
- Příprava základní dokumentace
  - protokol, ICF/IS, CRF/eCRF
- Dohled nad KH - monitoring
- Financování
- Pojištění
- Zabezpečení hodnocených LP
- Zajištění schválení EK a SÚKL a reporting
- Farmakovigilance
- Zpracování dat (data management a statistika)

# Základní pojmy - zkoušející

---

## Investigator (zkoušející):

ten, který je odpovědný za průběh studie na pracovišti

- kvalifikovaný, zkušený lékař
- svou kvalifikaci podloží životopisem a popřípadě dalšími dokumenty
- znalost GCP
- seznámení s klinickou studií (požadavky, dokumentace)



## Základní pojmy - Informovaný souhlas

---

- ➔ Proces, kdy osoba **dobrovolně potvrdí svou vůli účastnit se** určité studie poté, co byla informována o všech aspektech studie, které se vztahují k jejímu rozhodnutí se účastnit.
- ➔ Informovaný souhlas je dokumentován písemnou formou - podepsaným a datovaným formulářem souhlasu.

**Bez podepsání inform. souhlasu nemůže být pacient zařazen do studie!**



# Informovaný souhlas - obsah

---

## Obsah:

- informace, že jde o výzkum, jeho důvod
- experimentální látka, pravděpodobnost jejího užívání
- plánovaná vyšetření
- rizika a výhody účasti, jiné možnosti léčby
- kompenzace v případě, že bude utrpěna ztráta
- pojištění a případně platby účastníkovi
- dobrovolnost účasti

# Základní pojmy - Protokol

---

➤ Dokument, který popisuje plán, metody, statistické zhodnocení a organizaci studie

## Obsah:

➤ klinický problém, zdůvodnění provádění studie

➤ cíle studie

➤ popis studované populace

➤ vstupní a vylučující kritéria pro pacienty

➤ procedury - vyšetření, co a jak se bude měřit

➤ medikace - popis, balení, distribuce, dávkování

➤ opatření při nežádoucích příhodách

➤ sběr a analýza dat

## Základní pojmy - CRF

---

- ➡ Dnes obvykle elektronická databáze výsledků vyšetření ve studii a všech dat o pacientovi, která se týkají studie
- ➡ Zkoušející je zodpovědný za jejich přesnost, úplnost a dodržení požadavků na včasnost vyplnění
- ➡ Údaje v CRF musí odpovídat údajům v chorobopise
- ➡ Každá změna nebo oprava v CRF musí být datována, podepsána a případně vysvětlena

# Soubor informací pro zkušející (Investigator's Brochure)

---

## Obsahuje:

- předklinické farmakologické údaje
- studie na zvířatech, toxikologické údaje
- studie u lidí - farmakokinetika, metabolismus, bezpečnost
- údaje o registraci a marketingu látky v jiných zemích

## Farmakovigilance - dohled nad bezpečností

---

Nežádoucí příhoda = jakákoli nepříznivá událost u subjektu ve studii, která nemusí nutně mít kauzální souvislost s výzkumnou medikací.

- (např. pacient ve studii, který si zlomí nohu při odchodu ze studijní návštěvy)

## Farmakovigilance - dohled nad bezpečností

---

Závažná nežádoucí příhoda = jakákoli nezamýšlená příhoda (lékařský nález) při jakékoli dávce, která

- má za následek smrt
- je život ohrožující
- vyžaduje hospitalizaci nebo její prodloužení
- má za následek trvalé nebo významné poškození zdraví nebo omezení schopností
- je vrozenou anomálií či vadou získanou při porodu

## Farmakovigilance - dohled nad bezpečností

---

Nežádoucí účinek léčivého přípravku = nepříznivá a nezamýšlená odezva na podání léku

- ▶ zhodnocení kauzality = nemůže být vyloučena
- ▶ závažnost + neočekávanost

Na SÚKL se hlásí tzv. SUSARs = podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek

# CZECRIN

---

VELKÁ INFRASTRUKTURA PODPORUJÍCÍ  
AKADEMICKÝ KLINICKÝ VÝZKUM

[HTTP://WWW.CZECLIN.CZ/](http://www.czeclin.cz/)



# Hlavní cíl

**vybudování infrastruktury podporující nastavení, provádění a analýzu mezinárodních akademických klinických hodnocení a klinických studií (Investigators Initiated Trials, IIT) v rámci České republiky vytvořením**

- A) koordinačních center na univerzitách (Clinical Trials Centers) a jejich propojením s**
- B) klinicko-výzkumnými jednotkami (Clinical Trials Units) v jednotlivých zdravotnických zařízeních a**
- C) cestou národního koordinačního místa (MU + FNUSA) a tímto napojení na evropskou výzkumnou infrastrukturu ECRIN v letech 2013-2017.**

## ◦ CZECRIN

- Vychází ze schválené Cestovní mapy České republiky velkých infrastruktur pro výzkum, experimentální vývoj a inovace aktualizované v květnu 2011 (Usnesení vlády ČR ze dne 12.10.2011 č. 749).
- Schválen jako Velká infrastruktura na základě rozhodnutí Vlády ČR (Usnesení vlády ČR ze dne 4.9.2013 č. 675).
- Rozpočet schválen do roku 2017
- Zodpovídá se MŠMT

**CZECRIN je založen na úzké spolupráci mezi Masarykovou Univerzitou (MU) a Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně**

## Masarykova Univerzita

- Příjemcem dotace pro MŠMT
- Národním zástupcem pro ECRIN-ERIC je (Regina Demlová)
- Národní kontaktní bod spolu s Evropským korespondentem

## Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

- Další účastník projektu

## ***CZECRIN se skládá***

- **Univerzitní modul** (založen na spolupráci univerzit pod koordinací MU)
- **Klinický modul** (síť zdravotnických zařízení pod koordinací FNUSA).

# Univerzitní Modul Clinical Trial Center (CTC)

koordináční a servisní podpory pro budoucí akademická klinická hodnocení a klinické studie

vzdělávací činnosti, osvěty a projektové podpory a tím i kultivace prostředí a podmínek pro akademická klinická hodnocení

metodické podpory v procesu harmonizace standardních operačních postupů a Správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH Topic E6 (R1), EMEA July 2002) pro akademická klinická hodnocení, v souladu se všemi požadavky vyplývajícími z platných českých i evropských zákonných norem

# Klinický modul Clinical Trial Units (CTU)

Spolupráce na akademických multicentrických mezinárodních klinických studiích iniciovaných CZECRIN/ECRIN/IIT

Nastavování systému řízení kvality jednotlivých CTU pro provádění klinických studií

Sdílení informací o akademických klinických studiích iniciovaných samotnými výzkumníky - s cílem realizovat multicentrické/mezinárodní klinické studie

Administrativní podpora výzkumníkům

Zajištění komunikace, konzultace s RA (SÚKL, EK, MZ ČR)

# Vytvoření sítě CTU v České republice



**Síť CTU v ČR**

1. **Kontrola a zajištění kvality**
2. **Příprava studijní dokumentace**
3. **Regulatorní a etické aspekty**
4. **Biometrie**
5. **Monitoring**
6. **Vigilance**
7. **Legislativa**
8. **Vzdělávání**
9. **Financování**

- **Information and consultancy during the preparation of the trial**
- Information on regulatory and ethical requirements
  - Information on sites and participant recruitment
  - Information on clinical trial units
  - Information on insurance
  - Information on cost and funding opportunities
  - Information on contracting
  - Adaptation to local context
  - Methodological support

*Full protocol*

Scientific evaluation

Logistical assessment

Contract with sponsor

- **Services during the conduct of the trial**
- Interaction with competent authorities and ethics committees
  - Support with insurance contracting
  - Adverse event reporting
  - Monitoring
  - Data management
  - Investigational medicinal product management
  - etc.

# Kontrola a zajištění kvality

---

Podpora vytvoření prostředí pro systematické a správné vedení IIT projektů v souladu s požadavky legislativy a relevantních guidelines.

Vytvoření základní sady vzorových **Standardních operačních postupů (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.

# Příprava studijní dokumentace

Vytvoření sítě konzultantů a profesionálů schopných zajistit kompletně nebo se podílet na vytvoření dokumentů nutných k zahájení, průběhu a řádnému ukončení IIT projektů

- **Protocol**
- **CRF**
- **ICF**
- **Interim report**
- **Závěrečná zpráva...**

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 výpomoc s přípravou kompletace dokumentace pro podání žádosti o povolení projektu IIT na regulační autority a EK.

Konzultace kompletace dokumentace.

Dle konkrétních projektů možnost aktivní výpomoc s přípravou jednotlivých dokumentů.

# Biometrie

Vytvoření sítě expertů a pracovišť schopných dodávat servis v oblasti plánování a designu klinických hodnocení a studií, data managementu a statistického zpracování dat, konzultace statistického designu (synopse) a návrhu vhodného typu managementu dat:

- eCRF versus paper based systems
- digital pen...

Dle konkrétních projektů aktivní zajištění biometrické části IIT projektů.

# Monitoring

Vytvoření sítě dostupných monitorovacích kapacit, dle zájmu vytvoření vlastního týmu monitorů.

Konzultace optimalizace monitoringu konkrétních IIT projektů (Monitoring plan).

Pomoc při identifikaci vhodných zdrojů monitorů.

Dle konkrétních projektů možnost aktivní výpomoci s monitoringem

# Farmakovigilance

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 IIT projektů včetně problematiky pojištění odpovědnosti, etických aspektů atd.

# Vzdělávání

Vytvoření systematického vzdělávacího programu pokrývajícího co nejkompexněji problematiku IIT projektů 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 IIT projektů.

# Shrnutí

---



Klinické studie napomáhají k tomu, aby se nové, účinné, bezpečné a ověřené léky/zdravotnické prostředky/metody dostaly do standardní léčby pacientů dříve.

Klinické studie pomáhají nalézt odpovědi na otázky související vývojem nových účinnějších léků, nebo nových způsobů v používání již známé léčby.

# ZÁVĚREM

---

*„Zájmy a blaho lidské bytosti jsou nadřazeny zájmům společnosti a vědy.“*

- *Úmluva o lidských právech a biomedicíně, čl. 2*