

# **Organizace, plánování a hodnocení klinických studií**

**Lenka Součková**  
**27.5.2020**

# Agenda

- Úvod do výzkumu a vývoje léčiv
- Klinické studie
- Klinické hodnocení LP – fáze I-IV
- Akademické klinické studie
- Základní pravidla provádění klinických hodnocení a jejich regulace – legislativní a etická, GCP
- Velká výzkumná infrastruktura CZECRIN

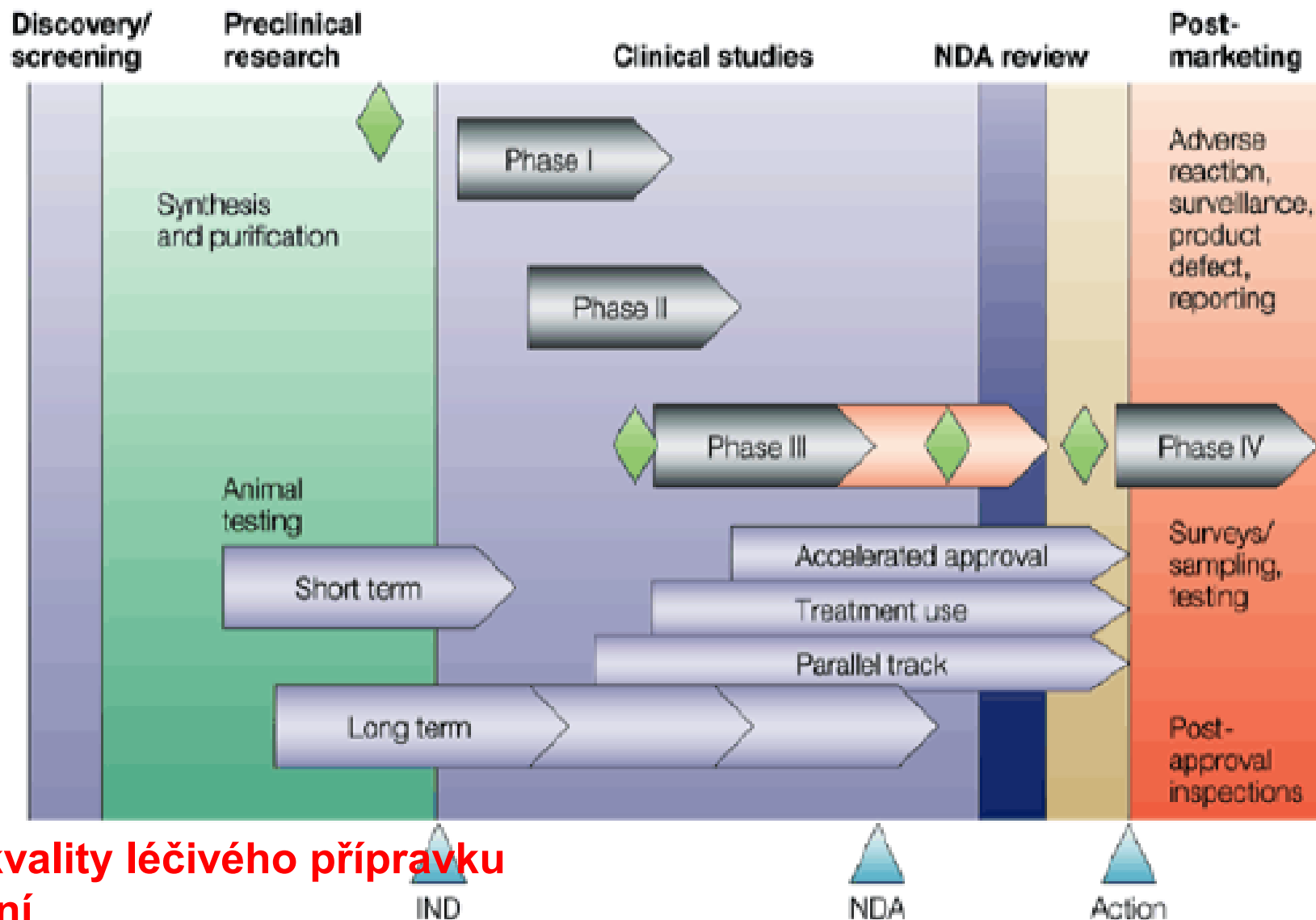
# Úvod do výzkumu a vývoje léčiv

# Léčivý přípravek

- Zákon o léčivech (č. 378/2007 Sb.) definuje léčivé látky a léčivé přípravky, pro které pak používá souhrnný pojem léčiva;
  - se rozumí „látka 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

- Výzkum a vývoj
- Preklinické testování
- Klinické studie
- Registrace
- Stanovení ceny a úhrady
- Uvedení na trh

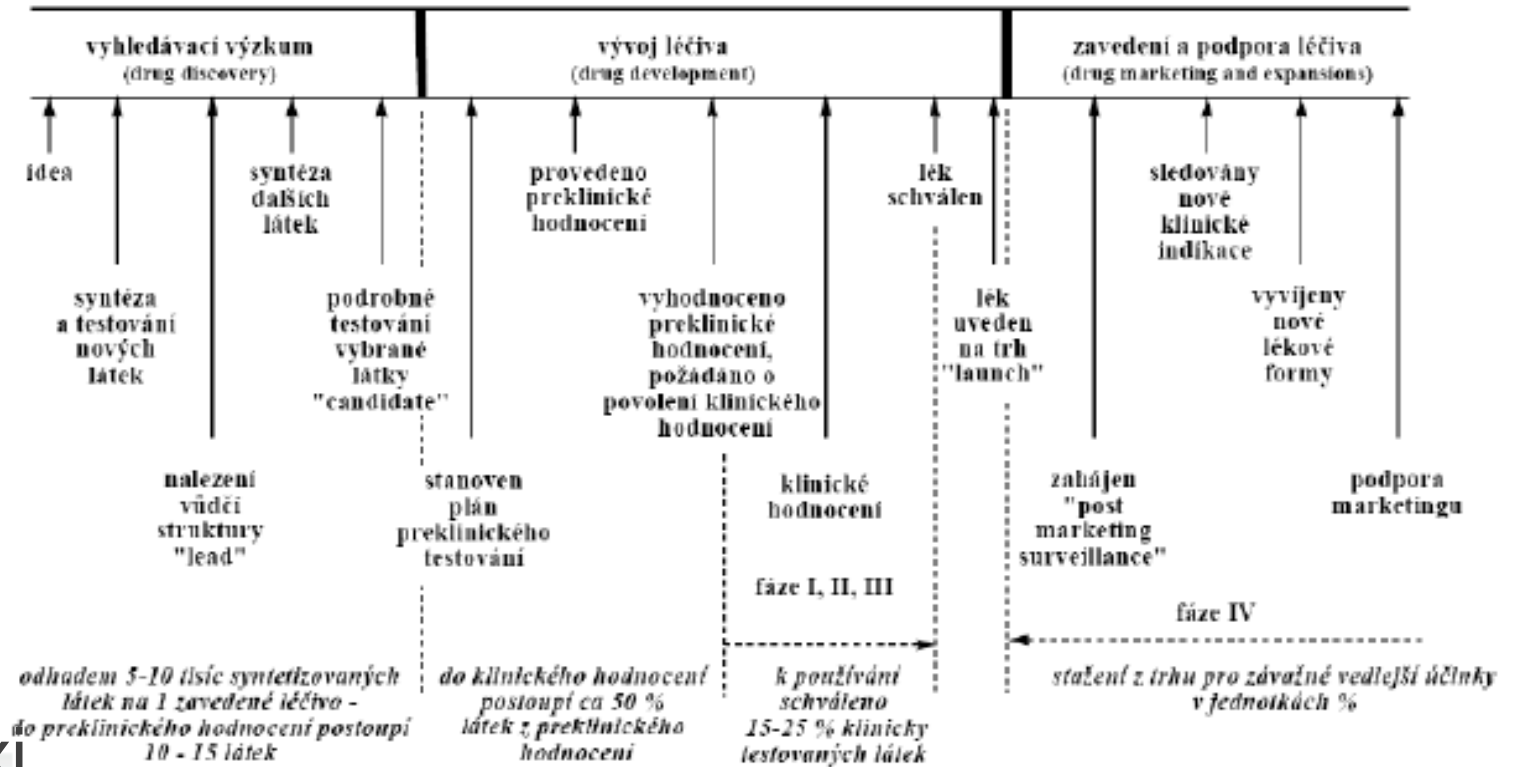


- **Sledování bezpečnosti a kvality léčivého přípravku**
- **Pravidelné přehodnocování**

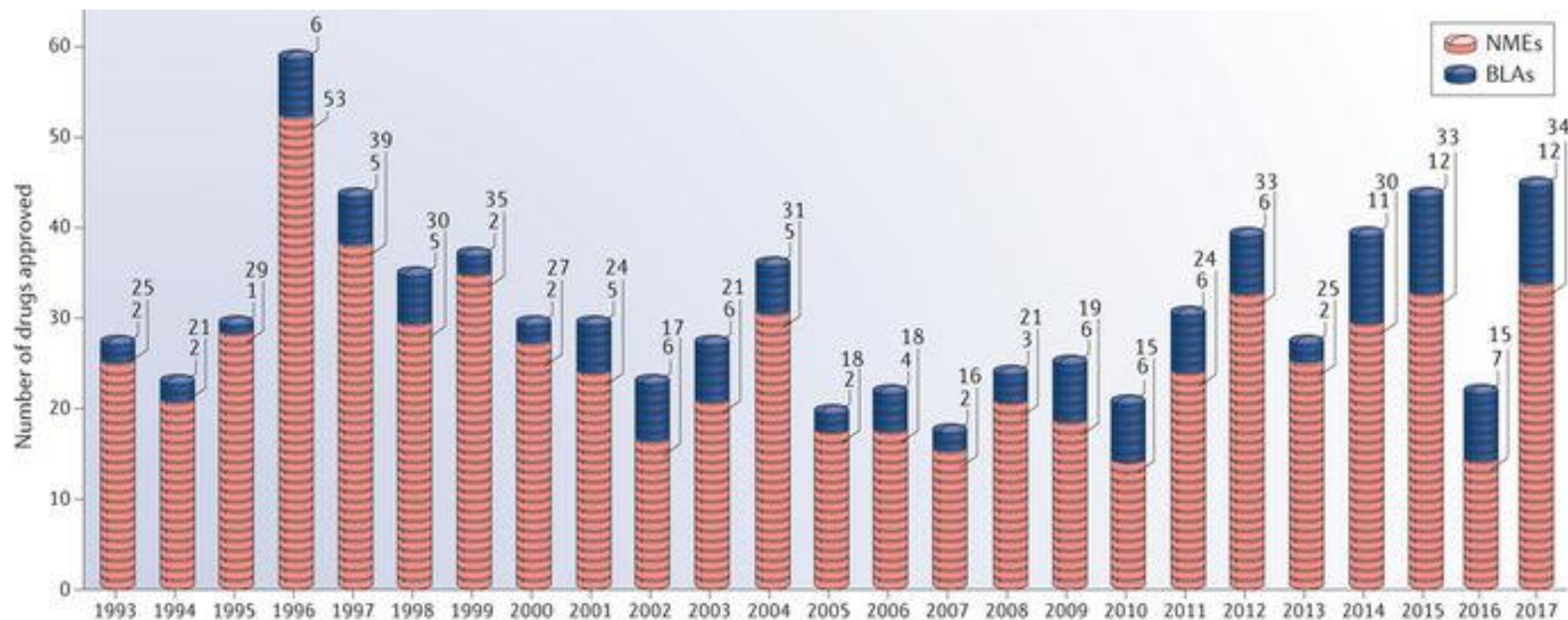
# Vývoj léku

- 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%



# Trend ve vývoji KH



Nature Reviews | Drug Discovery

**2017 FDA drug approvals** [Asher Mullard](#). Nature Reviews Drug Discovery 17, 81–85 (2018)DOI doi:10.1038/nrd.2018.4

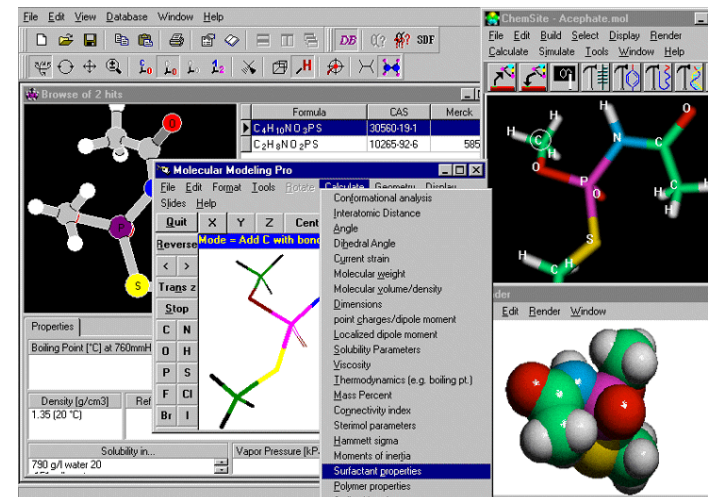
# Objev nového léčiva

- Většina látek s potenciálním terapeutickým účinkem byla nalezena jedním z následujících postupů:
  - modifikací chemické struktury již známého léčiva
    - vývoj thiazidových diuretik, betablokátorů, statinů...
  - vyhledáváním přírodních látek a jejich širokým farmakologickým testováním (skríníngem)
    - streptomycin
  - prověřováním již známých chemických sloučenin a jejich dalším testováním
    - sildenafil
  - cílenou syntézou látek, jejichž struktura byla navržena na základě porozumění biologickým mechanismům účinku (lékový design)



# Výzkum nových látek - lékový design

- 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

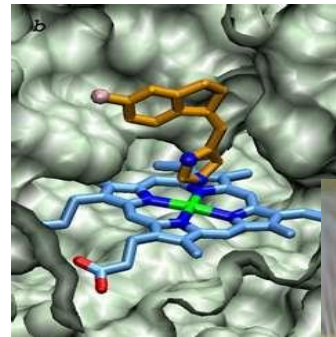


- Stadium vývoje nového léku během kterého jsou shromážděna základní data o bezpečnosti a farmakologii před prvním podáním člověku
- Animální / In vitro testy
- Cílem je určit farmakokinetický a farmakologický profil:
  - mechanismu účinku;
  - reakce na dávku a na koncentraci látky;
  - potenciální způsoby aplikace, lékové formy;
  - systémová farmakologie včetně účinku na klíčové orgány a fyziologickou odpověď;
  - farmakokinetiku – absorpci, distribuci, metabolismus, exkreci.

■

# 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

- Zmenšit strádání a utrpení pokusného zvířete nakolik, jak je to 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)
- Účinky na reprodukční funkce včetně teratogenity
- Kancerogenita
- Mutagenita
- Speciální toxikologické testy (testy na místní dráždivost)

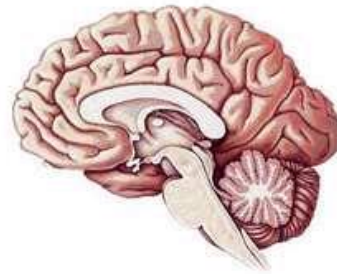
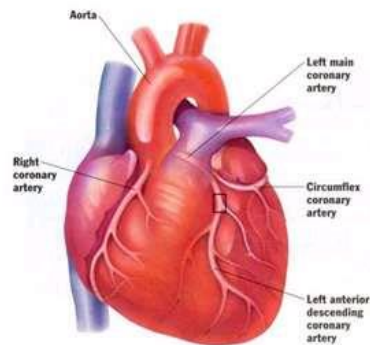
# Akutní, subchronická a chronická toxicita

- 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





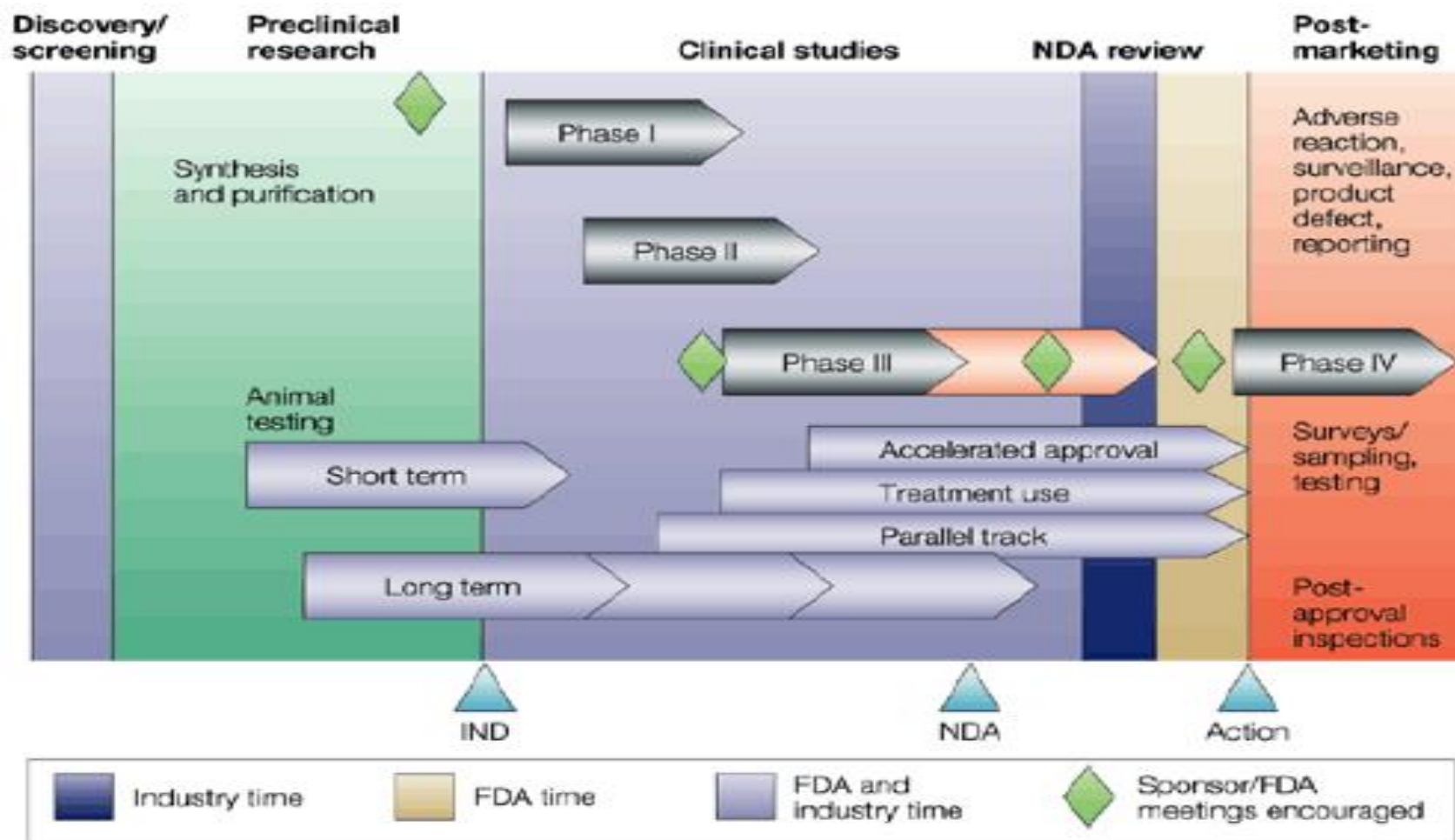
# Specifické toxikologické testy

- 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

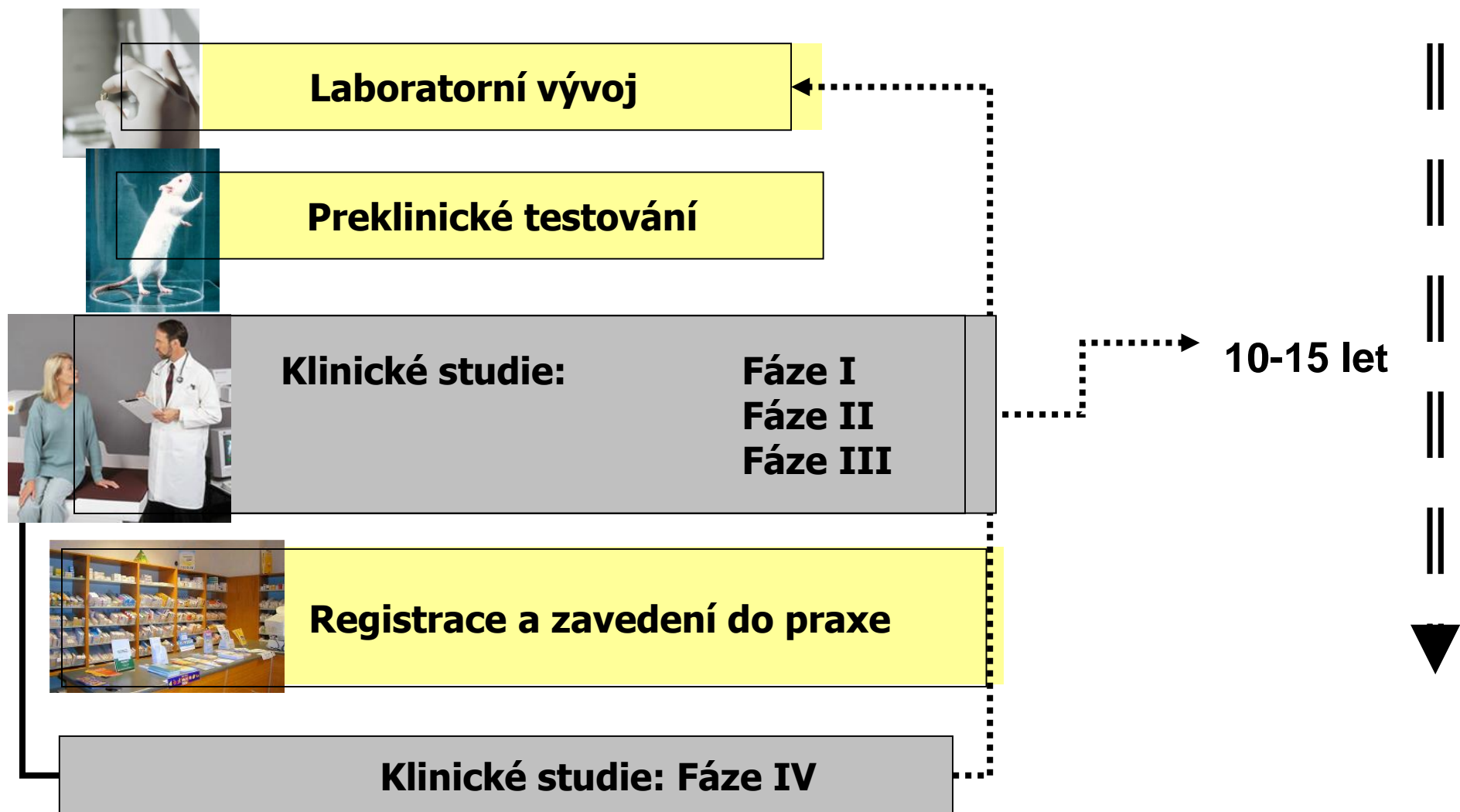
# Návaznost fází výzkumu



# 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



**M U N I**  
**M E D**

# **Klinické studie**

# 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



# 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.
- Pohled farmaceutické společnosti - 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 lékaře – důkazy pro EBM, informace nutné k rozhodování, který lék je nejvhodnější pro daného pacienta

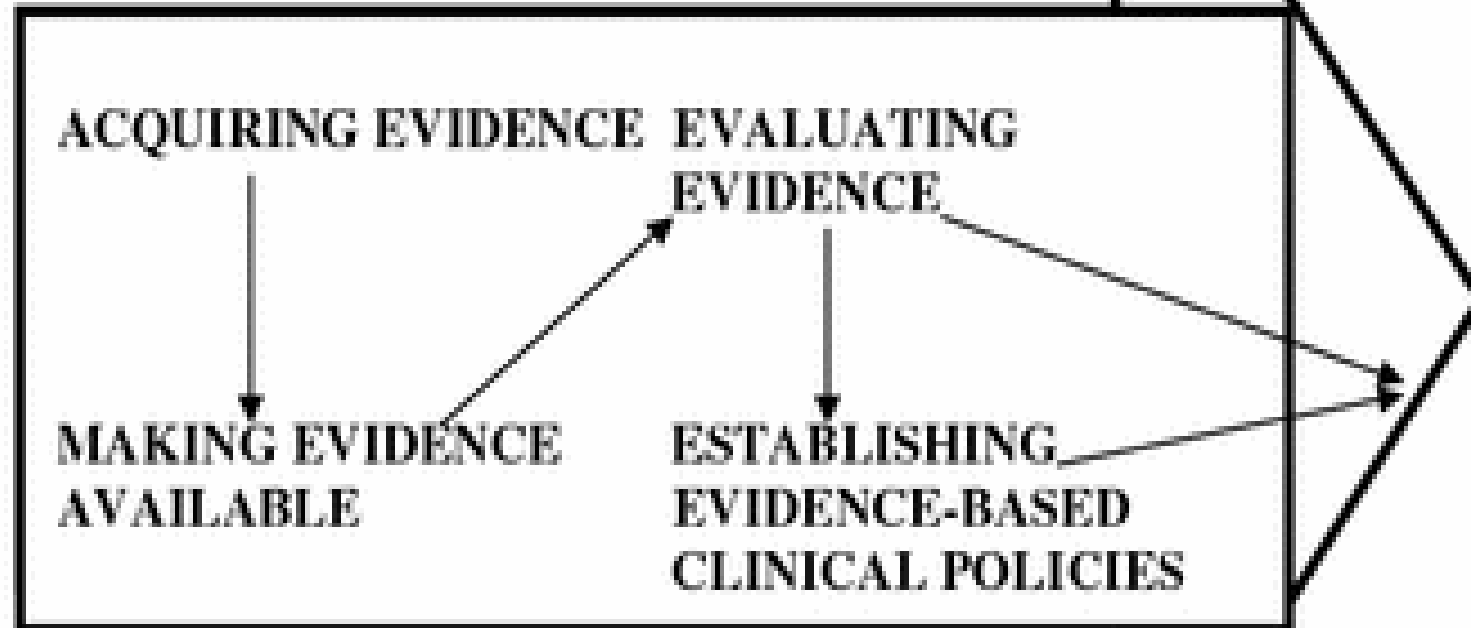
# Evidence based medicine

- *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?

- *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
- <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8386>
- EDRONAX 4 mg Tablets - Pfizer
- Dostupný v UK, USA

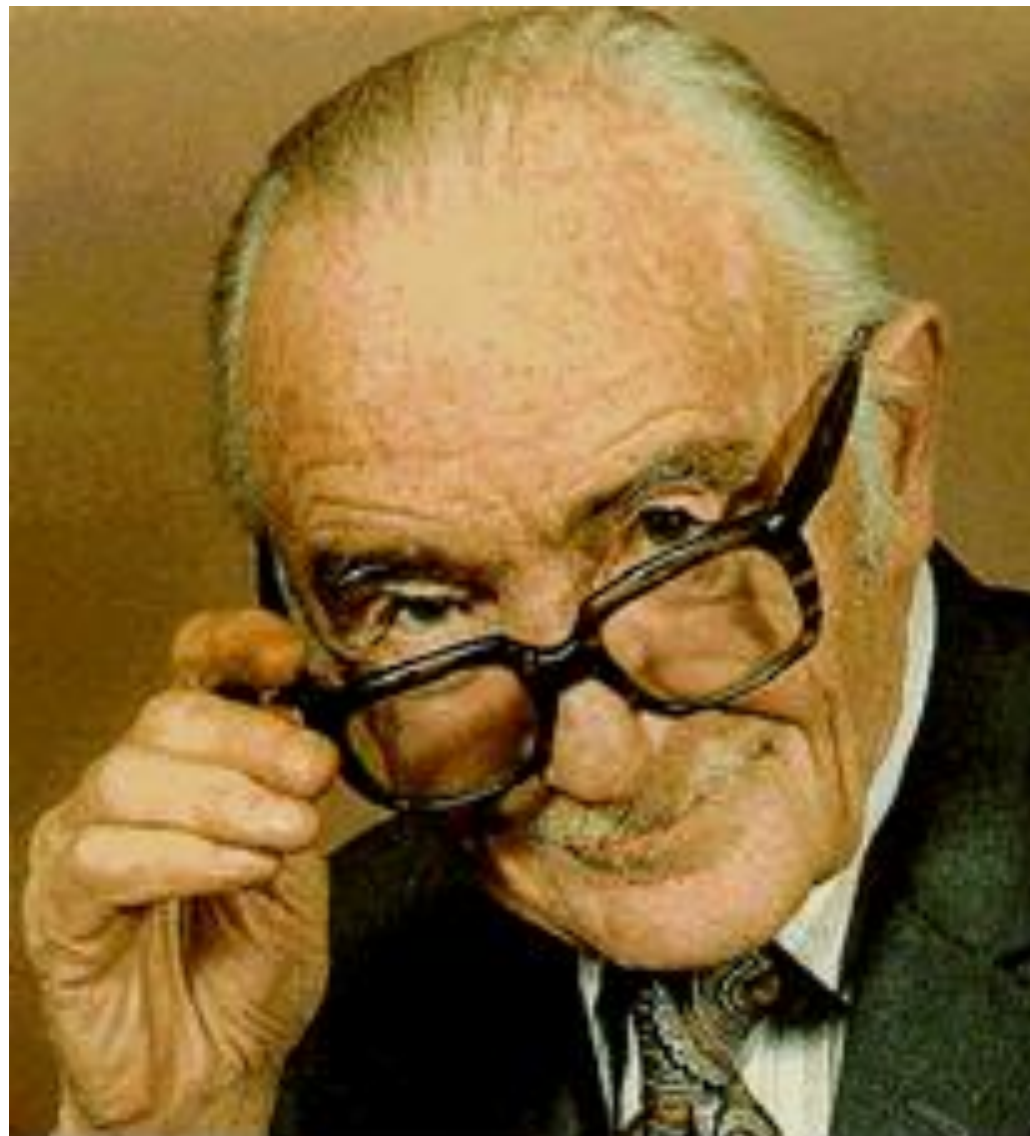
# EVIDENCE?

- 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

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



# The Cochrane collaboration

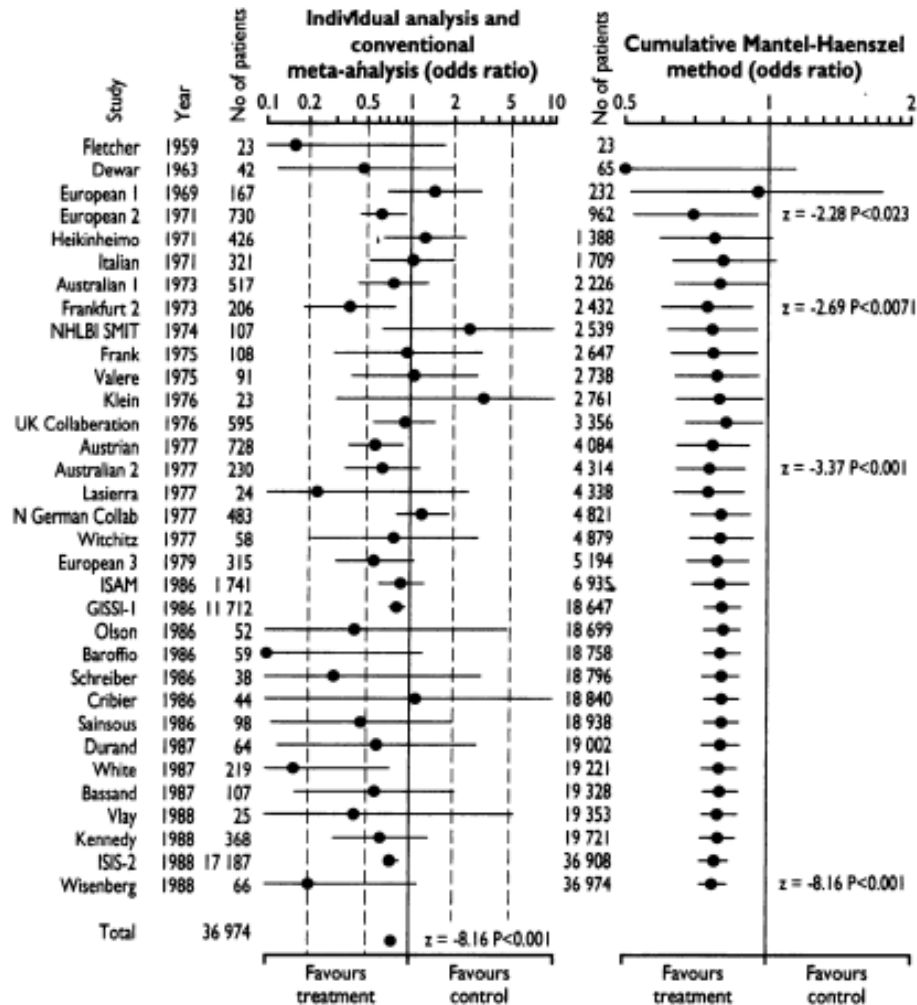


FIG 1—Conventional and cumulative meta-analysis of 33 trials of intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. Odds ratios and 95% confidence intervals for effect of treatment on mortality are shown on a logarithmic scale



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

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



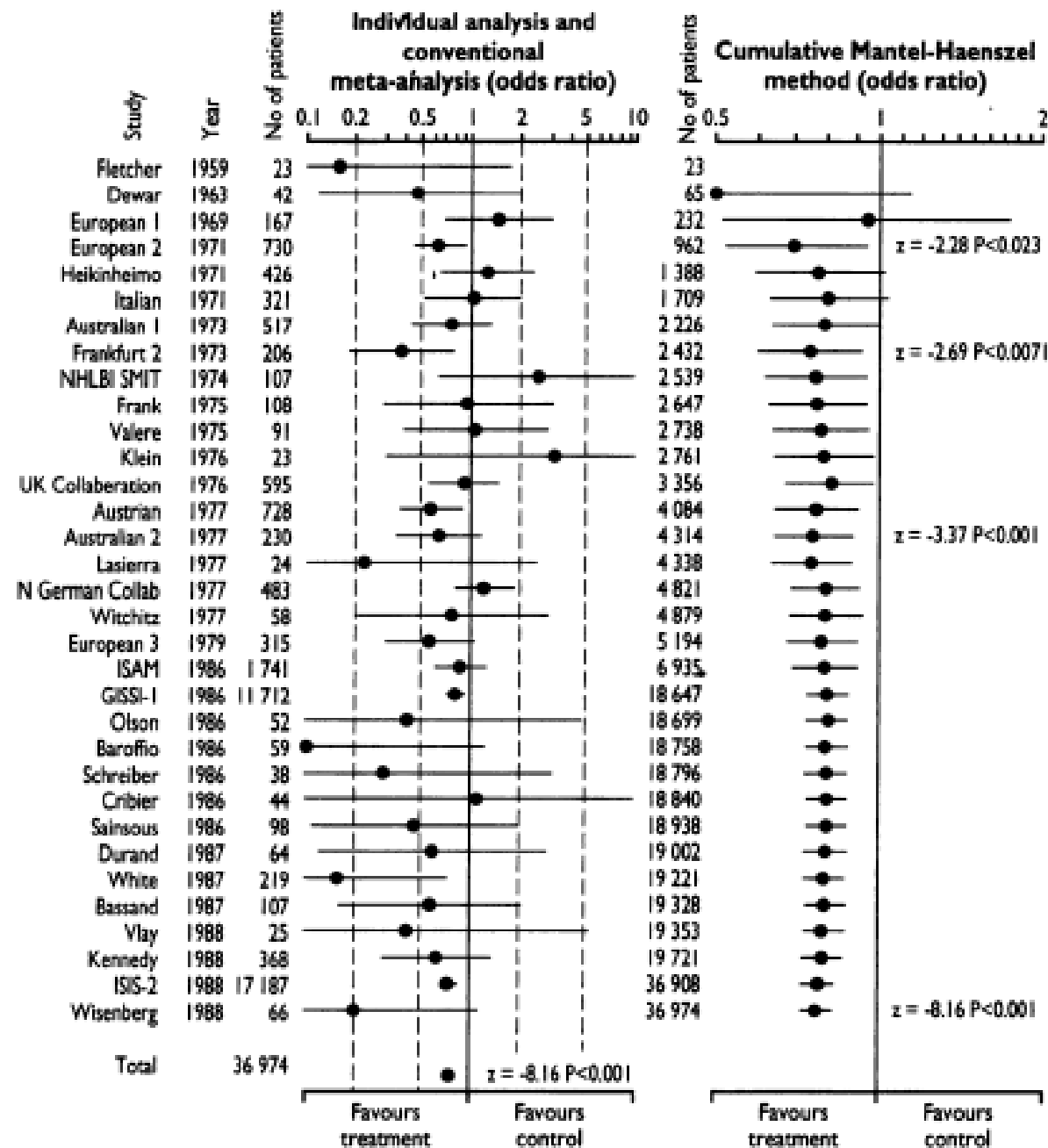


FIG 1—Conventional and cumulative meta-analysis of 33 trials of intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. Odds ratios and 95% confidence intervals for effect of treatment on mortality are shown on a logarithmic scale

- univerzální zdroj validních informací pro veřejnost
- nezisková organizace založená v roce 1993
- 53 skupin obsahující cca 37 000 dobrovolníků
- spolupráce s Wikipedií od 2013, s WHO od 2011
- IF 6,264 (2016)
- ročně 12 čísel a v každém přes 20 prací
- celkově 7 549 reviews

## Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

- hlavní zdroj systematických reviews ve zdravotnictví



No time to read Cochrane Reviews? Think again.

# **Klinické hodnocení – fáze I-IV**

# 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)

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-17-verze-1>

# 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!**

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-22-verze-4>

# 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

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-22-verze-4>

# 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

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-8>

# 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

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-10-verze-1>



# Základní pojmy

## Soubor informací pro zkoušející (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

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-9>

# Klinické hodnocení léčivého přípravku

- Schválení/Povolení SÚKL
- Souhlasné stanovisko Etické komise
- Pojištění KH
- Smlouva mezi zadavatelem, zkoušejícím a poskytovatelem zdravotní péče
  
- Zařazení subjektu hodnocení po iniciaci centra a podpisu informovaného souhlasu

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-20-verze-6-pokus>

# Tradiční pojetí vývoje léčiv

## – 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

- Poregistrační hodnocení bezpečnosti, účinnosti na široké patientské populaci

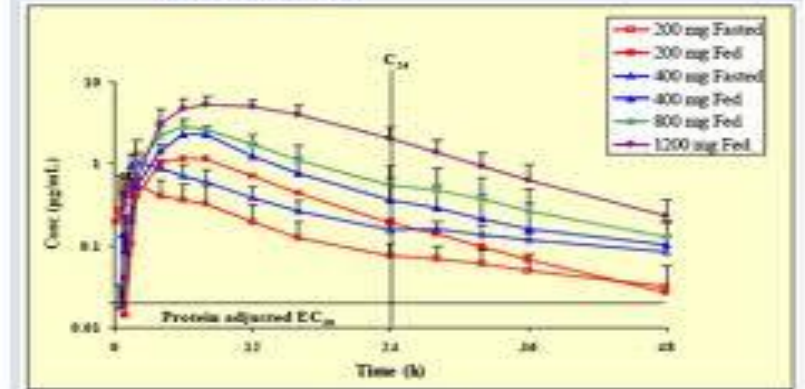
# Fáze I

- První podání hodnoceného léčiva člověku
  - zdraví dobrovolníci (případně pacienti - v onkologii)
  - zranitelné subjekty nikdy
  - Nízký počet subjektů - 12-20
- “Phase One Units”
- Časté kontroly
- 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 (**MTD**)
- Frekvence dávek
- Určení dávky a dávkovacího schématu pro fázi II
- Farmakokinetika ADME
- *Předběžné zhodnocení vlastního účinku (efficacy)*
  - *není primární cílem fáze*

# Hodnocení bezpečnosti

- hodnocení nežádoucích příhod/účinků

- Data o bezpečnosti daného léku pochází:
  - Preklinické studie – in silico, in vitro, in vivo
  - Klinická hodnocení
  - Epidemiologické studie

# Farmakovigilance - dohled nad bezpečností

Hodnocený léčivý přípravek

- Nežádoucí příhoda (AE) = jakákoli nepříznivá událost u subjektu ve studii, která nemusí nutně mít kauzální souvislost s výzkumnou medikací.
  - např. pacient ve studii, který si zlomí nohu v průběhu klinické studie
- Hodnotí se:
  - závažnost (dle CTC AE v 4.0)
  - ne/očekávanost
  - kauzalita

# Hodnocení nežádoucích příhod

Hodnocený léčivý přípravek

## – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE v 5.0)

- 764 AE a 26 dalších příznaků
- 5 bodová stupnice intenzity (severity)
- systémová orgánová klasifikace
- popis příznaků
- klasifikace intenzity

<http://edcan.org.au/edcan-learning-resources/supporting-resources/antineoplastic-agents/toxicity-grading-scales>



# Klasifikace intenzity AE

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

Hodnocený léčivý přípravek

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

SÚKL – Závažný NÚ/NÚ

# Intenzita a závažnost NÚ

Hodnocený léčivý přípravek

- Intenzita (*severity*) – zhodnocení dle klinické tíže
  - Mírná, střední, těžká intenzita
  - Přesné definice – např. v onkologii manuál CTCAE v 5.0
- Závažnost (*seriousness*) – definována zákonem
  - Závažný, nezávažný NÚ
  - Regulační pohled
- PŘ: těžká vs. závažná bolest hlavy
  - Těžká – vyžaduje medikaci, omezí průceschopnost
  - Závažná – např. vede k hospitalizaci nebo chronicitě

# Farmakovigilance - dohled nad bezpečností

Hodnocený léčivý přípravek

- Závažná nežádoucí příhoda (SAE) = 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
- Na SÚKL se hlásí tzv. SUSARs = podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek
- Zadavateli vše – AE, SAE, SUSAR

# 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
- Evidence dat z klinických studií?

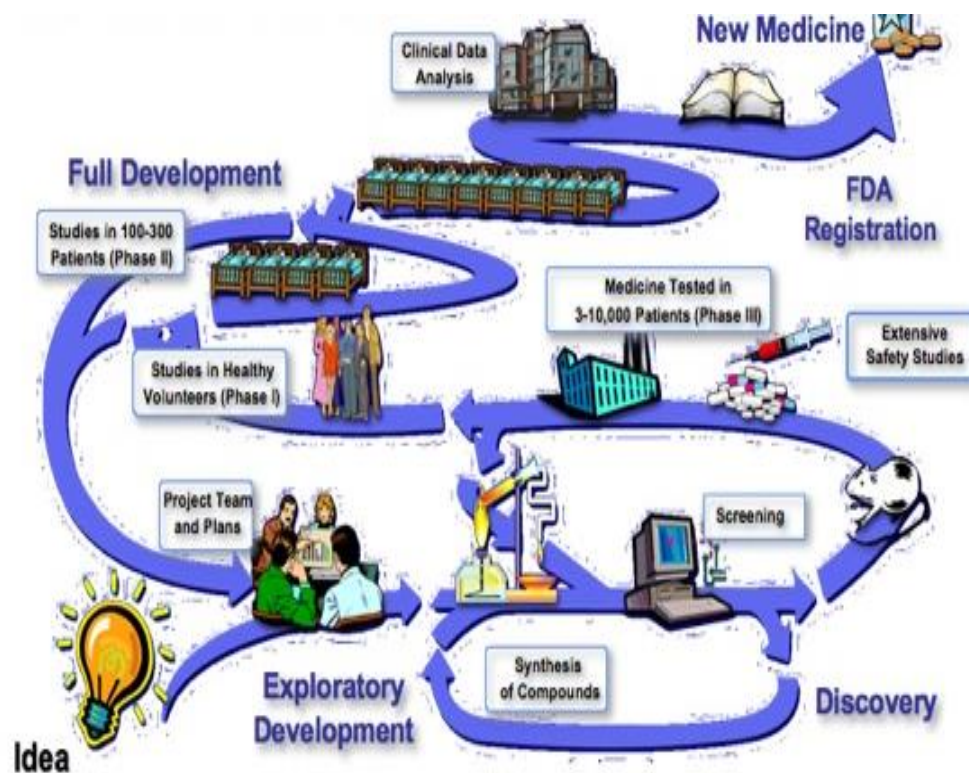
<http://www.sukl.cz/leciva/klh-21-verze-7>

# Chybějící data z klinických studií

- Klinické hodnocení antidepresiv (75 studií)
  - KH s pozitivním výsledkem:
    - Všech 38 studií plně zveřejněno
  - KH s negativním výsledkem:
    - 3 studie zveřejněny
    - 23 studií nikdy nezveřejněno
    - 11 studií zveřejněno v FDA ročenkách — nikdy v odborné literatuře
- Ve skutečnosti máme 38 studií s pozitivním výsledkem a 37 studií s negativním výsledkem, ale v akademické literatuře pouze 3 s negativním výsledkem....

Erick Turner et al., "[Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy](#)," *New England Journal of Medicine*, January 17, 2008

# Kritický bod



Chybějící data  
Pravděpodobnost  
publikace negativních  
výsledků je 20 x nižší

Co s tím?

Přehodnocovat data z  
reálné klinické praxe

# Farmakovigilance - dohled nad bezpečností

## Registrovaná léčiva

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

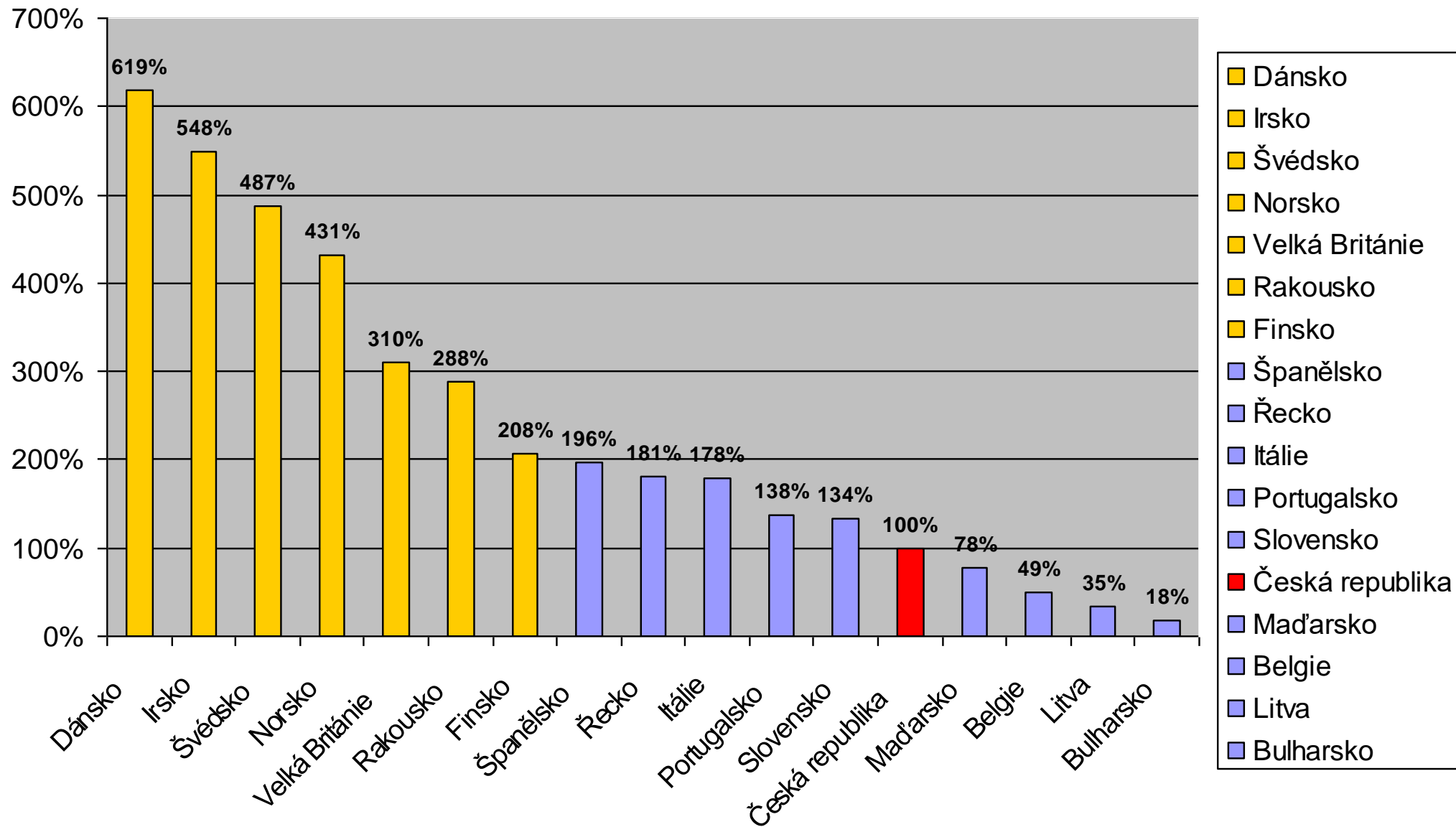
- zhodnocení kauzality = nemůže být vyloučena
- závažnost (dle CTC AE v 4.0) + neočekávanost

# Závažnost NÚ – povinnost hlásit

- **a) závažné nežádoucí účinky**, které mají za následek smrt, ohrozí život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků. ([§3 odst.4 písm.a](#))
- **b) neočekávané nežádoucí účinky**, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován. ([§3 odst.4 písm.b](#))



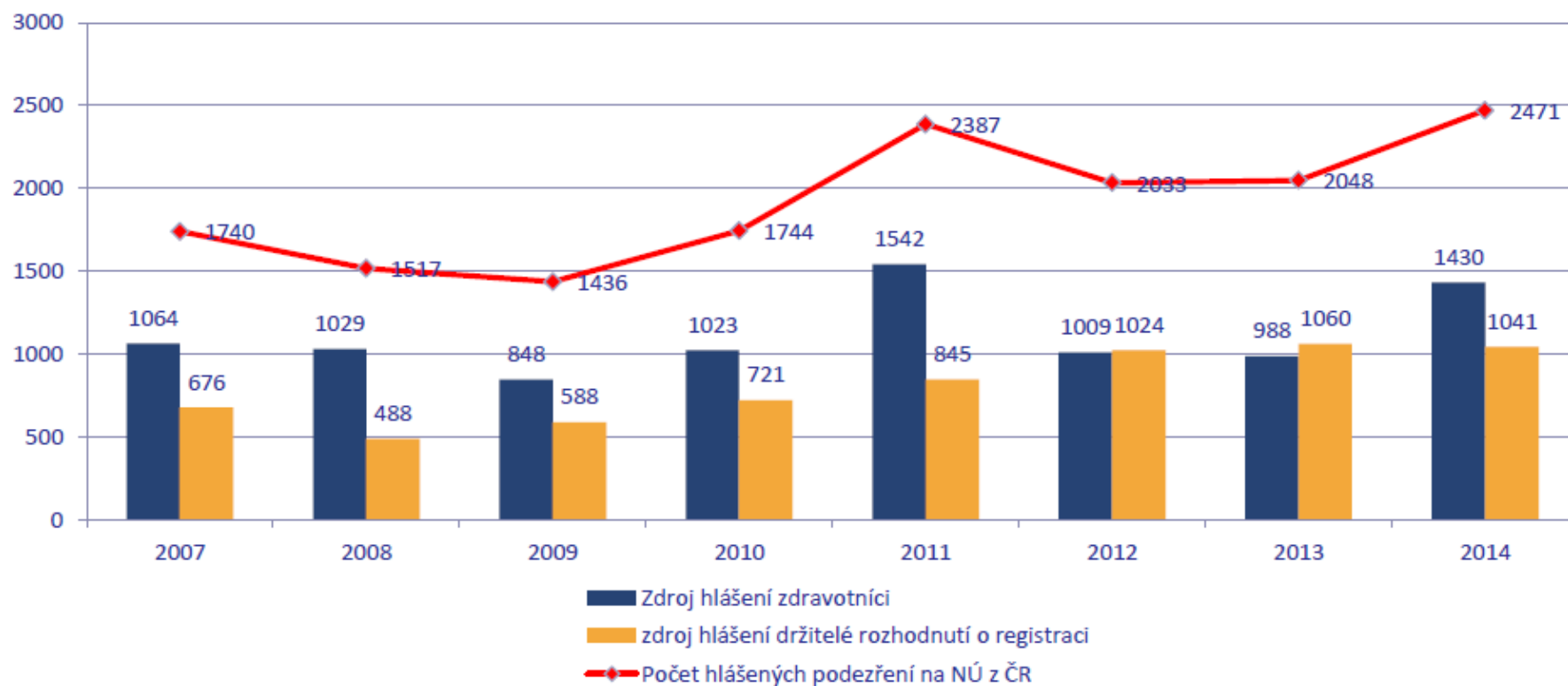
Počet hlášení NÚ léčiv na 1 milion obyvatel v roce 2009  
rozdíl oproti ČR v %



# Léčiva stažená z trhu v souvislosti s bezpečností

- 462 staženo z trhu za období 1953 – 2013 z důvodu bezpečnosti, nejčastějším důvodem byla hepatotoxicita
- Průměrná doba od prvního nahlášení NÚ ke stažení přípravku z trhu je 6 let a interval se v průběhu doby nezkracuje
- Postmarketingové studie bezpečnosti
- Povinnost hlášení pro držitele rozhodnutí o registraci (výrobce)
- 40 % hlášení jsou spontánní hlášení (lekařů)

## Počet hlášených podezření na NÚ z ČR 2007-14



# Formulář pro hlášení NÚ

Informační středisko → Veřejnost → Média

**SÚKL**  
Státní ústav pro kontrolu léčiv

420 272 185 111

Léčiva Lékárný Zdravotnická zařízení Farmaceutický průmysl

Databáze léků  
Databáze lékáren  
Databáze klinic, hodnocení  
Důležitá upozornění  
**Hlášení pro SÚKL**  
Spotřeby a jiná hodnocení  
Přehledy a seznamy

### Inhalační a intranasální kortikosteroidy a...

Státní ústav pro kontrolu léčiv vyzývá držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků ze skupiny inhalačních a intranasálních kortikosteroidů k revizi a následné aktualizaci informací doprovázejících...

1 2 3

### Důležité informace

**Sdělení SÚKL ze dne 27.4.2011**  
SÚKL informuje o stažení následujících šarží léčivých přípravků EXTRANEAL a DIANEAL 5000ml z úrovně zdravotnických zařízení.

03. 05. 2011  
**Duben 2011**  
Opatření při závadách v jakosti a nežádoucích účincích léčiv.

### Nejnovější články

Elektronické publikace

**farmakovigilance** **HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ**  
BEZPEČNÁ LÉČIVA na nežádoucí účinek léčiva

**SÚKL**  
Státní ústav pro kontrolu léčiv

RAZÍTKO: \_\_\_\_\_

### 1. Informace o hlásícím

Jméno a adresa osoby podávající hlášení  
(Súvisející informace - SÚKL, neodkazuje jiným subjektům) \_\_\_\_\_

Datum tohoto hlášení: den [ ] měsíc [ ] rok [2][0][ ]  
Hlášeno také držitel  ANO  NE  
Zdravotnický pracovník  ANO  NE

### 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/o

Výsledky souvisejících vyšetření (včetně dat provedení)

Další podstatné anamnestické údaje

### 3. Informace o léčivu / léčivech

**M U N I**  
**M E D**

**TGN1412**

# Závažné NÚL TGN 1412

- TGN 1412 byl nově vyvíjený humanizovaný agonista anti-CD28 (monoklonální protilátka)
- 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)

# 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 intravaskulární koagulace
- za 24 hod. deplece T lymfocytů
- 8-16 dnů přetrvávající projevy protrahované orgánové selhání (u 2 subjektů)
- 30 dnů všichni přežili

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

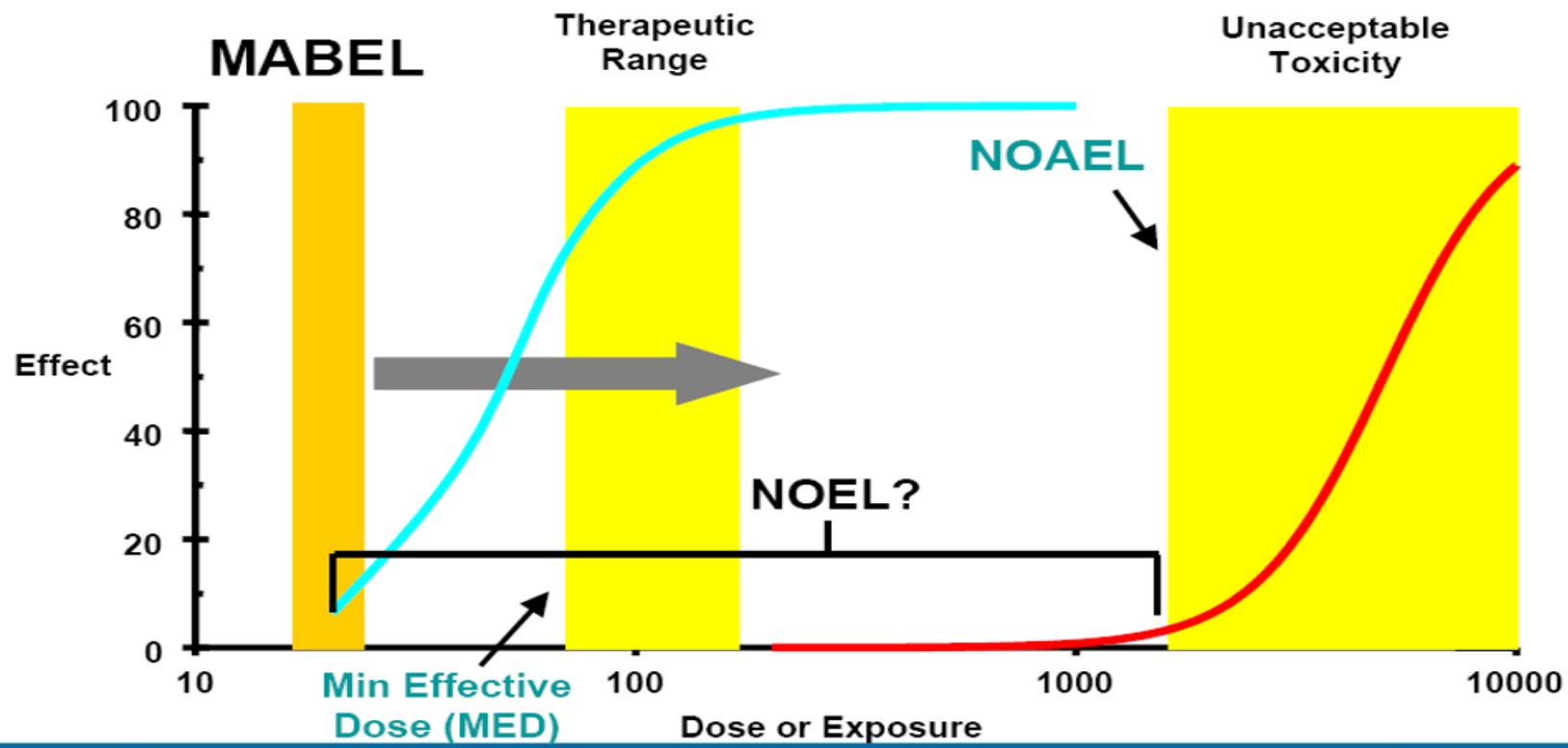
Six young male volunteers at a contract research organization were enrolled in a phase 1 clinical trial of TGN1412, a novel superagonist anti-CD28 monoclonal antibody that directly stimulates T cells. Within 90 minutes after receiving a subcutaneous dose of the drug, all six volunteers developed a cytokine storm characterized by a rapid induction of proinflammatory cytokines, headache, myalgias, nausea, diarrhea, and fever. Within 12 to 16 hours after infusion, they developed acute lung injury, renal failure, and disseminated intravascular coagulation. Despite expected depletion of lymphocyte counts, all six patients were transfused with platelets. All six patients were transferred to an intensive care unit at a public hospital, where they received respiratory support (including dialysis), high-dose corticosteroids, and an interleukin-2 receptor antagonist antibody. Platelet transfusion and acute respiratory distress syndrome developed in four patients, requiring invasive organ support for 8 and 16 days. Despite evidence of disseminated intravascular coagulation syndrome, all six patients survived. Documentation of the response over the 30 days after infusion offers insight into the pathogenesis of cytokine response syndrome in the absence of contaminating infectious disease.





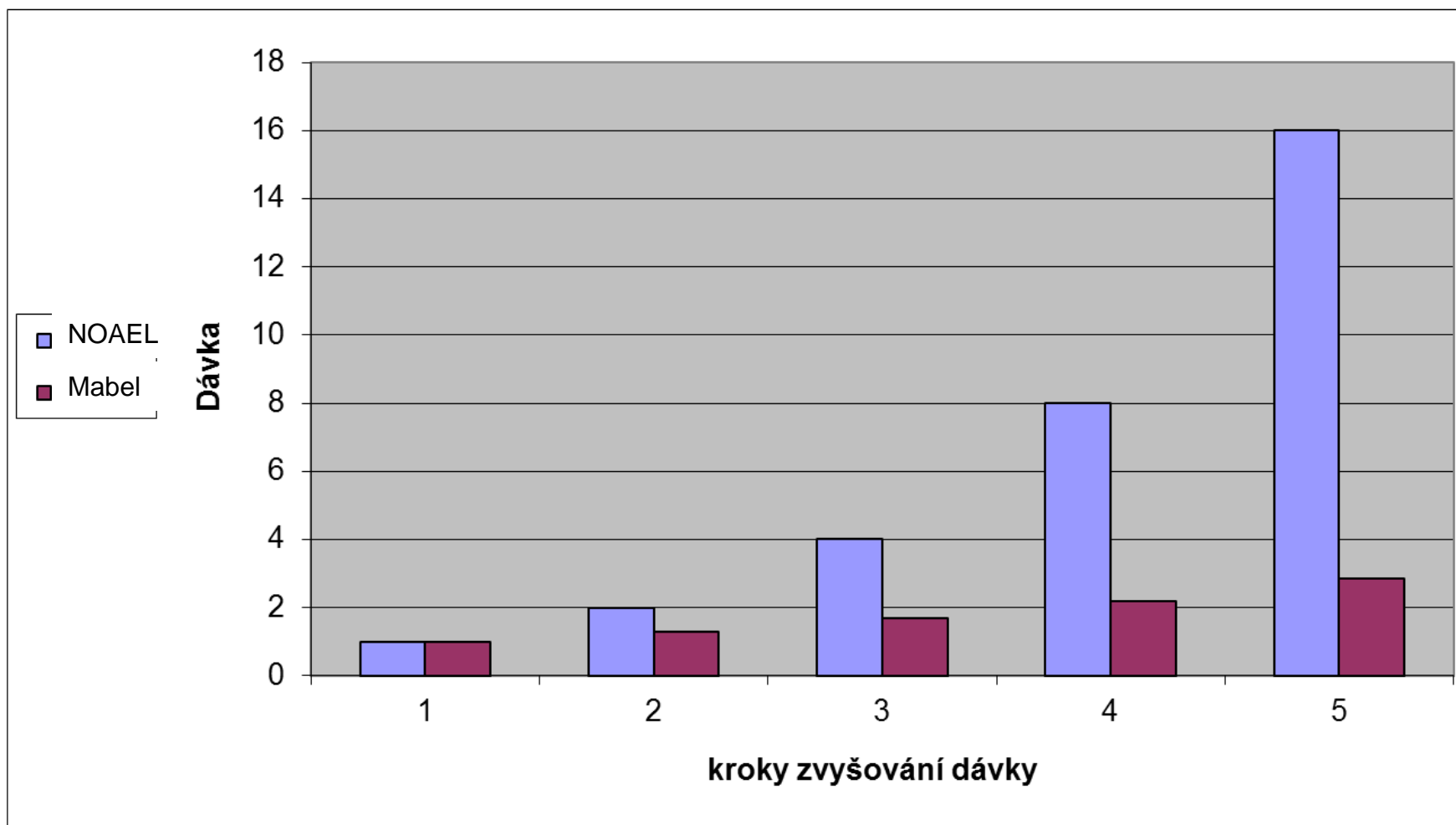
# TGN 1412 – nastavení dávky

- NOAEL – No Observed Adverse Effect Level
  - subklinická dávka 0.1 mg/kg – 500x nižší dávka než dávka vyhodnocená jako bezpečná v preklinických testech
- MABEL – Minimum Anticipated Biological Effect Level
  - bezpečná iniciační dávka 0.001 mg/kg – 100x nižší než NOAEL



# Eskalace dávky v rozmezí

**30 %** (červeně) - **100 %** (fialově)



# Standardní eskalace dávky v 1. fázi

## Dávkou limitovaná toxicita (n)

– 0/3

– 1/3

– 2/3 nebo 2/6 v  
expandované kohortě

mají DLT – maximal administered dose (MAD)

## Pravidlo eskalace

- další 3 subjekty hodnocení s vyšší D

- další 3 subjekty s touto D, pokud 0 =  
1/6 bez DLT další 3 subjekty s vyšší D

- o stupeň nižší odpovídá MTD pro 2. fázi

# Bezpečnostní pravidla farmaceutického průmyslu

- 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.

# Tragédie v Rennách

- 1 mrtvý a 5 hospitalizovaných v 1. fáze klinického testování
- Společnost Bial v Rennách testovala nový lék s pracovním názvem BIA 10-2474
- Látka zvyšuje účinek endokanabinoidů **ireverzibilní kovalentní inhibicí** jejich odbourávání enzymem **FAAH** (Fatty acid amide hydrolase)
- fáze I - Cílem bylo ověřit farmakokinetiku, tolerovatelnou dávku a nežádoucí účinky
- dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie

Cohort	Dose	Dosing schedule
Part 1: SAD - Single Ascending Dose (64 subjects)		
1	0.25 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =1) or placebo ( <i>n</i> =1) 0.25 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =5) or placebo ( <i>n</i> =1)	24 h after the first 2 volunteers of cohort 1
2	1.25 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2)	31 days after cohort 1
3	2.5 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2)	8 days after cohort 2
4	5 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2)	7 days after cohort 3
5	10 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2)	8 days after cohort 4
6	20 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2)	13 days after cohort 5
7	40 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2)	14 days after cohort 6
8	100 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2)	9 days after cohort 7
Part 2: FI – Food Interaction (12 subjects)		
1	40 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =12) on an empty stomach	
2	40 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =12) after breakfast	20 days after the administration on an empty stomach
Part 3: MAD - Multiple Ascending Dose (32 subjects)		
1	2.5 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2)	For 10 days
2	5 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2)	For 10 days
3	10 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2)	For 10 days
4	20 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2)	For 10 days
5	50 mg of BIA 10-2474 ( <i>n</i> =6) or placebo ( <i>n</i> =2) On 5 <sup>th</sup> day onset of the symptoms in one of the volunteers - hospitalization of volunteer	For 10 days
Part 4: PD - Pharmacodynamics		
Repeated dosing for 10 days with placebo and well tolerated BIA 10-2474 dose, chosen after analysis of previous SAD/MAD cohort.		

MAD=Multiple ascending dose, PD=Pharmacodynamics, SAD=Single ascending dose, FI=Food interaction

# Tragédie v Rennách

- dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná – kombinující jednorázové a opakované zvyšování dávky (single ascending dose (SAD) and multiple ascending dose (MAD))
- monocentrická, maximální doba účasti subjektu 13 týdnů
- 128 subjektů zařazeno, 90 HLP, ostatní placebo
- Preklinické studie: krysa, myš, pes, opice.
- Dávka HLP stanovena dle NOAEL, ale pro rizikovější molekuly měla být stanovena dle MABEL

NOAEL – 96 mg MD

MABEL- úvodní dávka 100 x nižší úvodní dávka,

PD efekt BIA 10-2474 – inhibice FAAH 1,25-5 mg

## Co se stalo?

- Všech 6 dobrovolníků užilo dávku HLP 7.1.2016; u 5 se objevili SAE 10.1.2016
- 6 subjektů – 1 mrtvý , 4 ireverzibilní poškození mozku
- Klinické příznaky: bolest hlavy, ztráta vědomí, poruchy paměti, diplopie, hemiparéza s tremorem jedné strany těla, cerebelární syndrom
- MRI náález: hluboké mozkové krvácení, nekrózy



# Fáze I

Cíle klinického hodnocení fáze I

1. zhodnocení bezpečnosti
2. stanovení dávky
3. farmakokinetika

## 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

## Cíle klinického hodnocení fáze II

- Bezpečnost a tolerance - větší vzorek
- Farmakokinetika - ovlivnění chorobou
- Titrace dávek - zjištění optimální dávky léčiva
- Randomizace ojedinele, často jednoramenné
- Fáze IIa (pilot study - průzkumová studie) x Fáze IIb (pivotal study)

# Fáze III

- Velká skupina pacientů - 100-1000
- Multicentrické (většinou mezinárodní)
- Většinou víceraamenné, 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

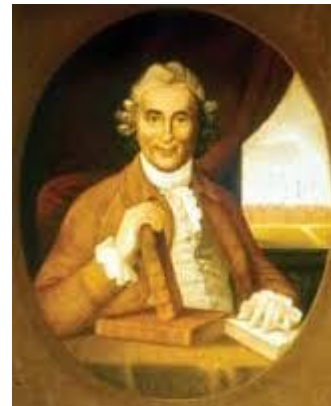
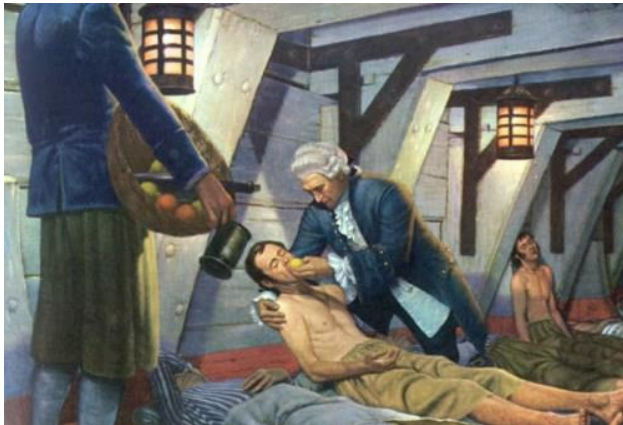
# Terminologie

- **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

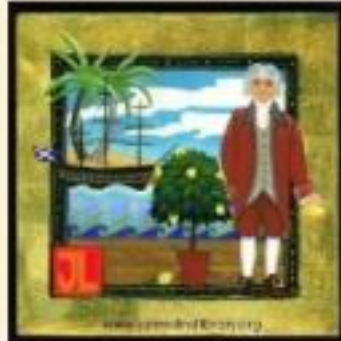
# James Lind - 1747

První randomizované klinické hodnocení

- položil základy metodologie klinického výzkumu




International  
Clinical  
Trials'  
Day



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

ECRII supports multinational clinical research  
and hosts International Clinical Trials' Day  
celebrations [www.ecrin.org](http://www.ecrin.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



# 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

# 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? *Thorax*, 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. amitriptilin – srovnání NÚ ospalosti
- [Laursen AL](#), [Mikkelsen PL](#), [Rasmussen S](#), [le Fèvre Honoré P](#). **Paroxetine in the treatment of depression--a randomized comparison with amitriptyline.** [Acta Psychiatr Scand](#). 1985 Mar;71(3):249-55.

# Helsinská deklarace a placebo

- dovoluje používání placeba ve výzkumných projektech pouze tehdy, kdy žádné ověřené preventivní, diagnostické či léčebné metody neexistují (**2000**, paragraf 29).
- V r. **2002** Světová lékařská asociace, souhlasí s použitím placeba i tehdy, kdy existuje dostupná vyzkoušená léčba, avšak za přísně stanovených podmínek:
  - ze závažných a vědecky opodstatněných metodologických důvodů je její použití nutné za účelem zhodnocení účinnosti nebo bezpečnosti preventivní, diagnostické nebo terapeutické metody;
  - metoda je zkoumána vzhledem k málo závažnému stavu a nemocní nebudou vystaveni žádnému dalšímu riziku těžkého nebo nevratného poškození a s tím, že veškerá ostatní doporučení Helsinské deklarace budou dodržena
- „Při provádění medicínského výzkumu na lidech je nezbytně nutné upřednostňovat zájem a blaho pacienta, který se výzkumu účastní, před zájmy vědy a společnosti“.

# 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)
- Lék na snížení hmotnosti – výsledky publikované za období 3 měsíců...
- Na druhou stranu – Herceptin - 12 měsíců vs. 9 týdnů

# 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.
- - potřeba přesně definovat délku hodnocení a plánovaný počet zařazených pacientů vč. stanovení vhodného statistického testu před zahájením klinické studie

# Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

## 6) Příliš pozdě ukončené výzkumy

- - **potřeba přesné nadefinování pravidel, za kterých je možné výzkum předčasně ukončit**
- 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.

Table.

Relative risks of primary outcome and major secondary outcomes in SMART study with and without inclusion of post-trial data

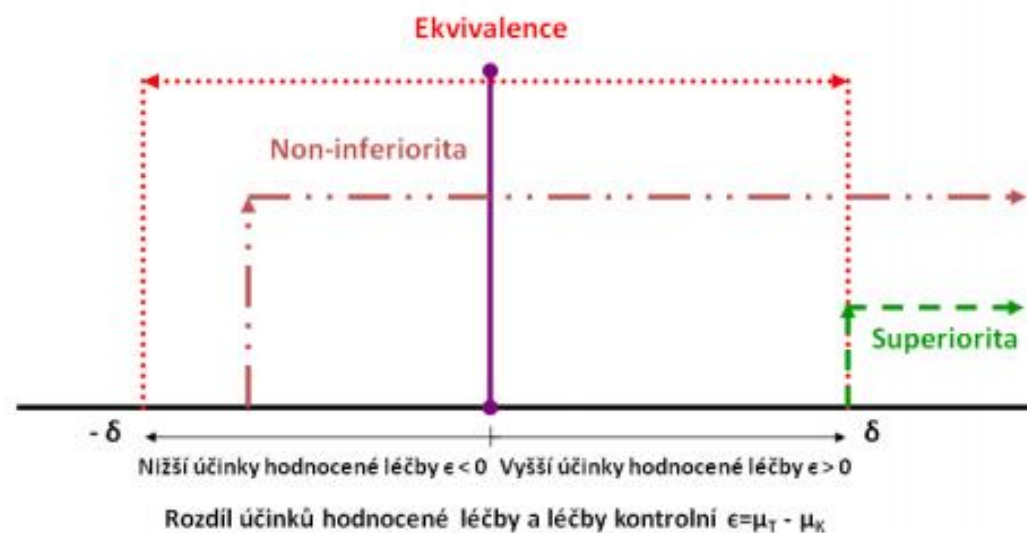
	Relative risk (95% CI)	
	28-week study	28-week study plus 6 months
Respiratory-related deaths and life-threatening experiences	1.39 (0.91–2.13)	1.16 (0.78–1.72)
Asthma-related deaths	4.33 (1.24–15.21)	2.50 (0.97–6.44)
Asthma-related deaths or life-threatening experiences	1.68 (0.99–2.85)	1.52 (0.92–2.52)
All-cause deaths	1.31 (0.83–2.08)	1.04 (0.70–1.55)



# 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**
  - Superiorita
  - Non inferiorita
  - Ekvivalence



Obrázek 1: Příklady odlišných typů hypotéz testovaných v klinických studiích

# Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

- 8) Výzkumy, které měří nic neříkající výsledky  
– krevní testy vs. bolest/úmrť .....



## 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
- různé 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. kritéria, dávková omezení nebo doporučení atd., **zařazena „intervention“** - nepodléhá schvalování SÚKL, pouze ohlášení
- **Intervention** – 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

**M U N I**  
**M E D**

# **Akademické klinické studie**

# 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)

# Proč akademické klinické studie?

- získání nových informací, důkazů pro zlepšení lékařské péče (EBM)
- 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 (věk, komorbidity)
- srovnání účinnosti dávkovacích režimů, kombinace léčiv
- rozšíření indikací

# Zadavatel akademické KS

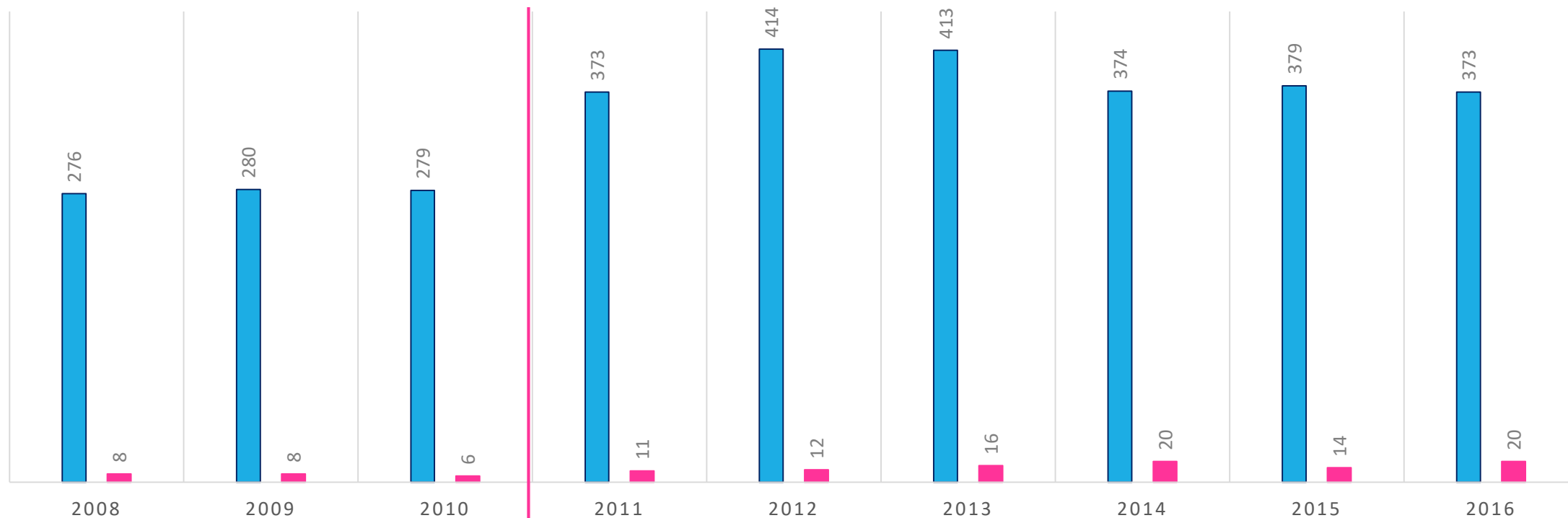
- **Zadavatel/ Sponzor:** „Osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přijímá **odpovědnost za zahájení, vedení a/nebo financování klinického hodnocení.**“
- Nejčastěji jimi jsou výrobci léčivých přípravků, ale i **vědecko-výzkumné instituce (univerzity, AVČR, nemocnice) či lékaři**
- **CRO:** firma zabývající se výhradně službami zadavateli - na zakázku zorganizuje zkoušení a zpracuje data

<http://www.sukl.cz/leciva/klh-16-verze-1>



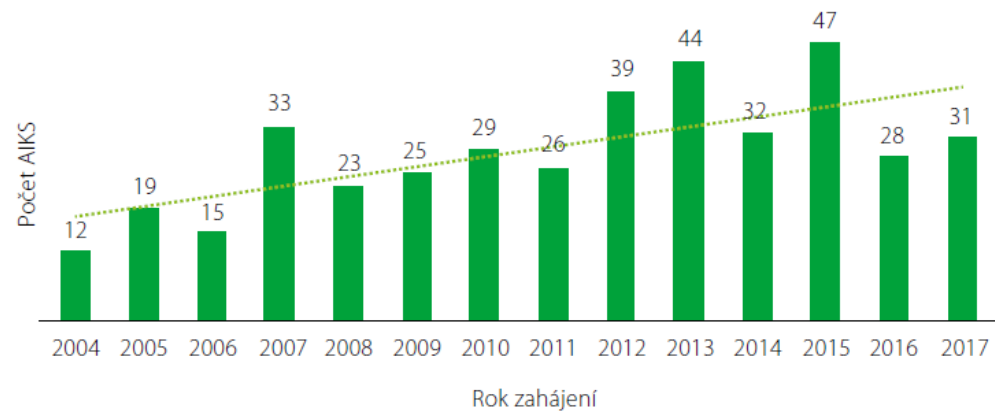
# Srovnání IIT v ČR dle dat ze SÚKL

Počet akademických klinických studií

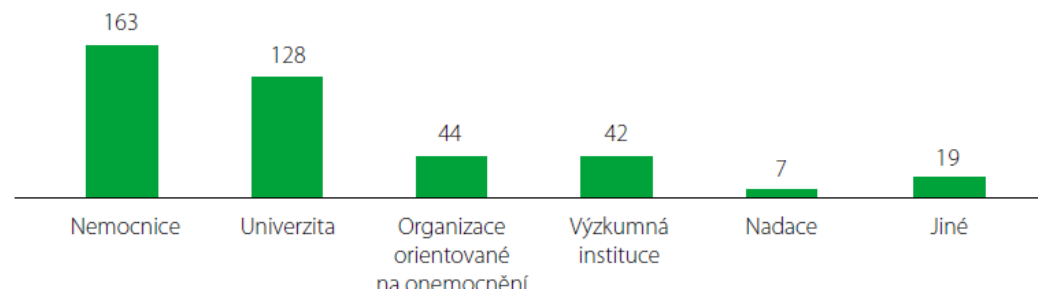


# Počty akademických klinických studií

**Graf 1.** Počty AIKS v ČR zahájených v jednotlivých letech v časovém intervalu 2004–2017

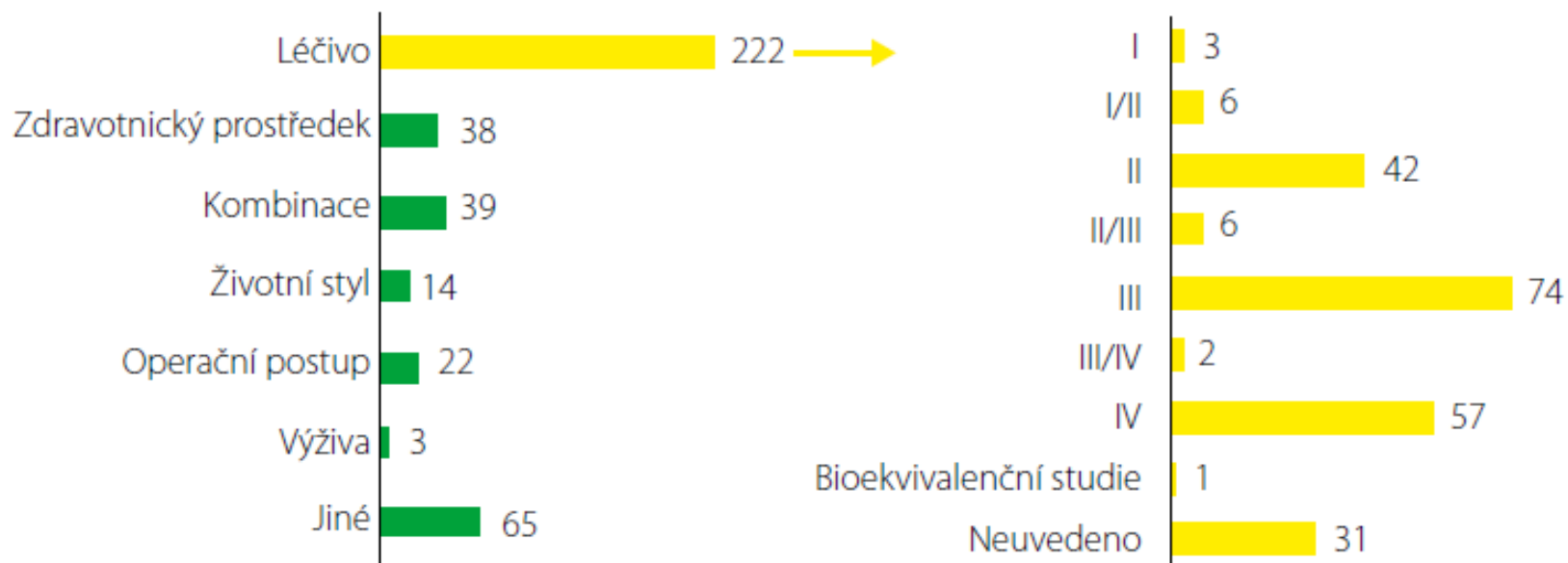


**Graf 2.** AIKS probíhající v ČR v letech 2004–2017 dle typu zadavatele



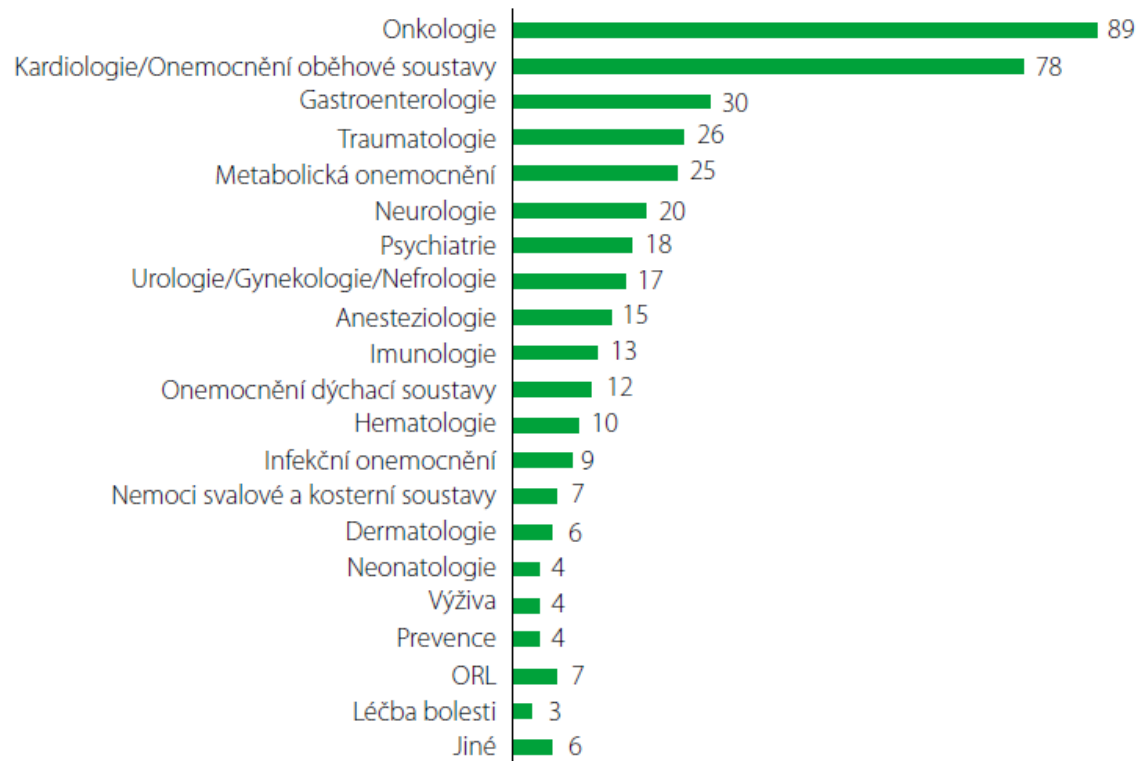
# Intervence a fáze akademických KH v ČR 2004-2017

**Graf 6.** a) Rozdělení AIKS dle typu (Celkový počet AIKS = 403) b) KH dle fáze (Celkový počet AIKS = 222)



# Terapeutická oblast akademických KH v ČR 2004-2017

**Graf 5.** Rozdělení AIKS dle terapeutické oblasti (Celkový počet AIKS = 403)



# 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.)

# 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, Investigator's Brochure, ICF/IS, CRF/eCRF, farmaceutická dokumentace
- Dohled nad KH - monitoring
- Financování
- Pojištění
- Zabezpečení hodnocených LP
- Zajištění schválení EK a SÚKL a reporting
- Farmakovigilance
- Zpracování dat (data management a statistika)

# 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**

**MUNI  
MED**

# 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



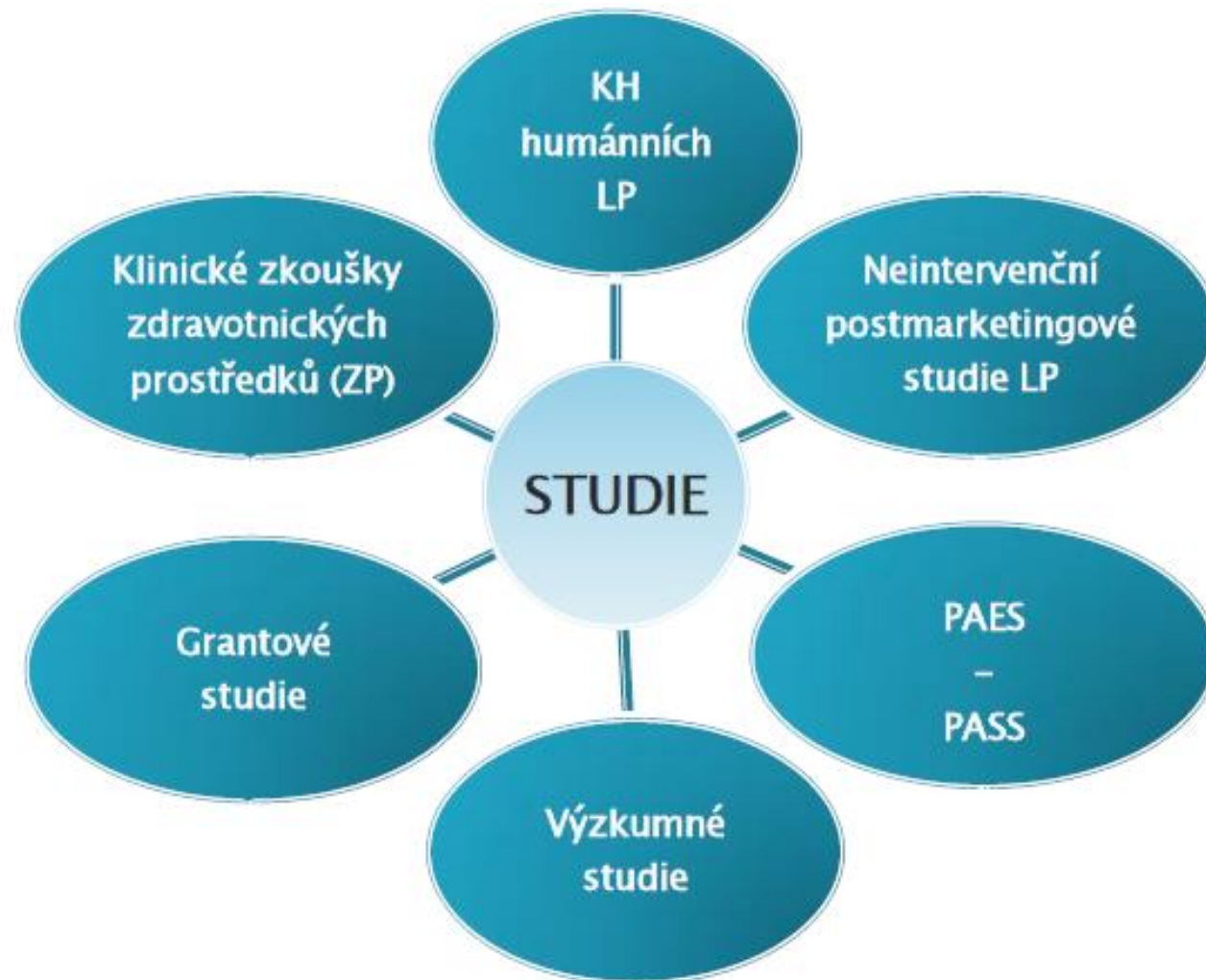
# Správní delikty - příklady

- 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

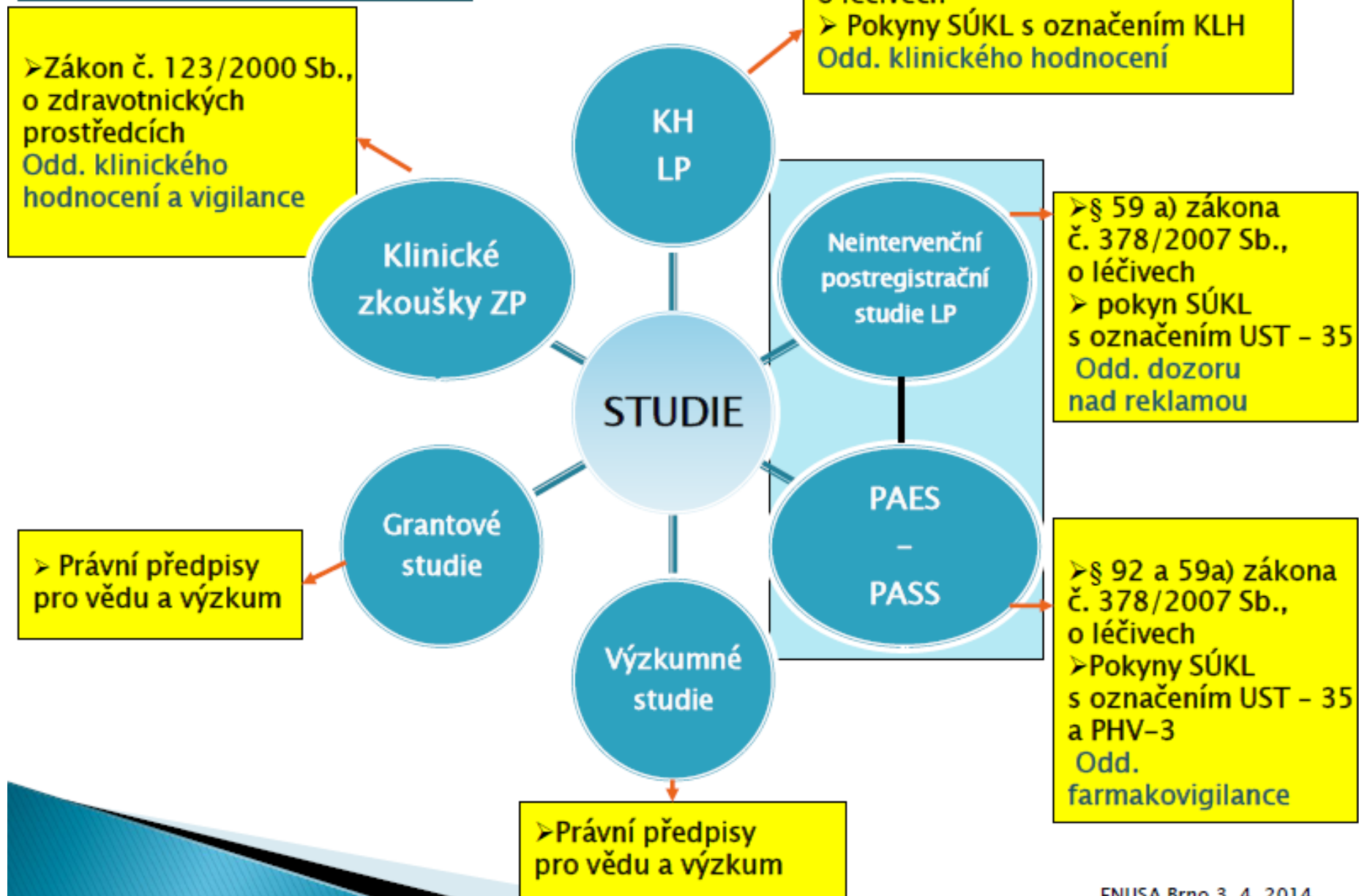
# Správní delikty - příklady

- 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

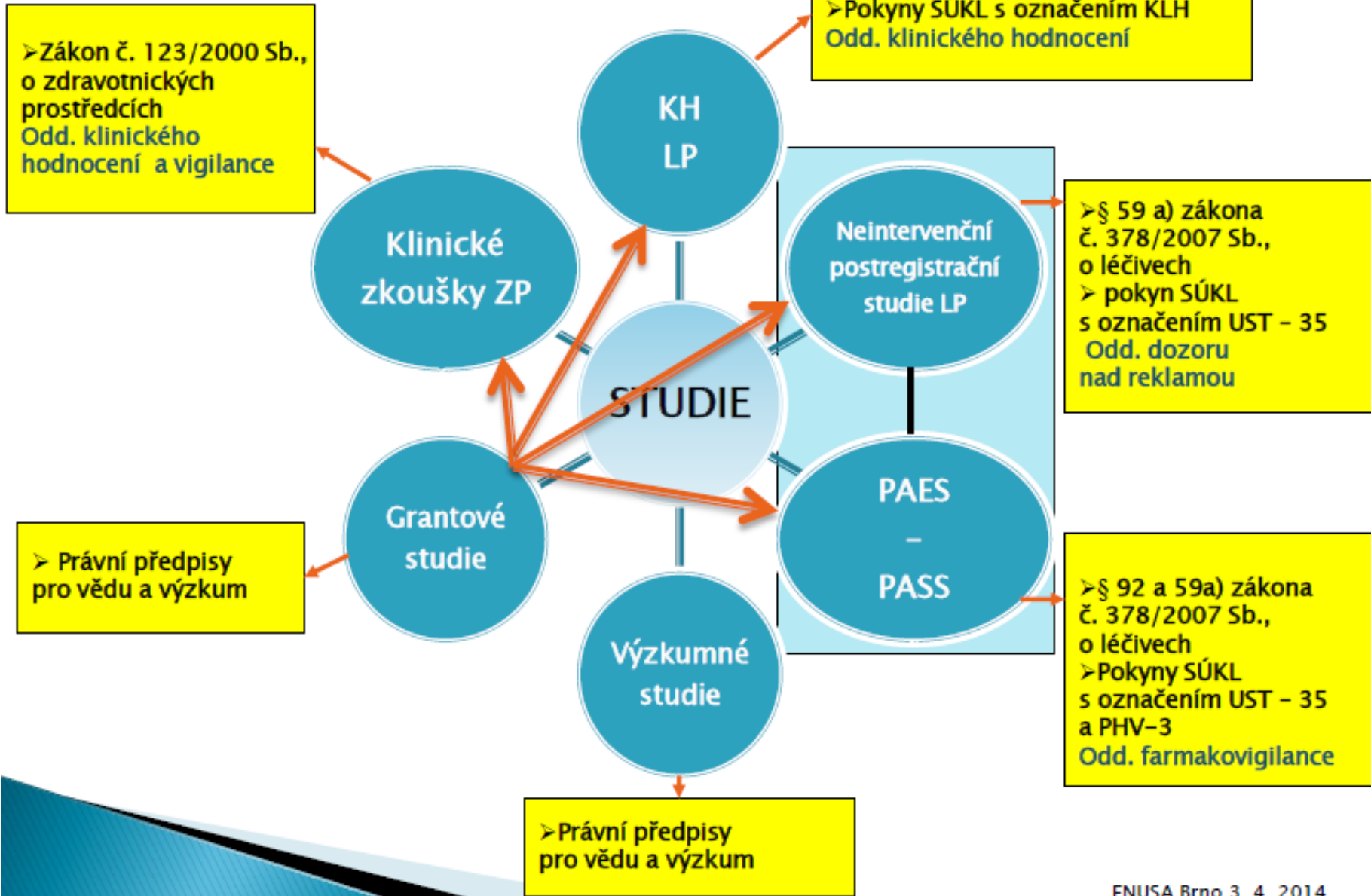
# Typy výzkumných projektů v ČR



# Typy studií v ČR



# 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?

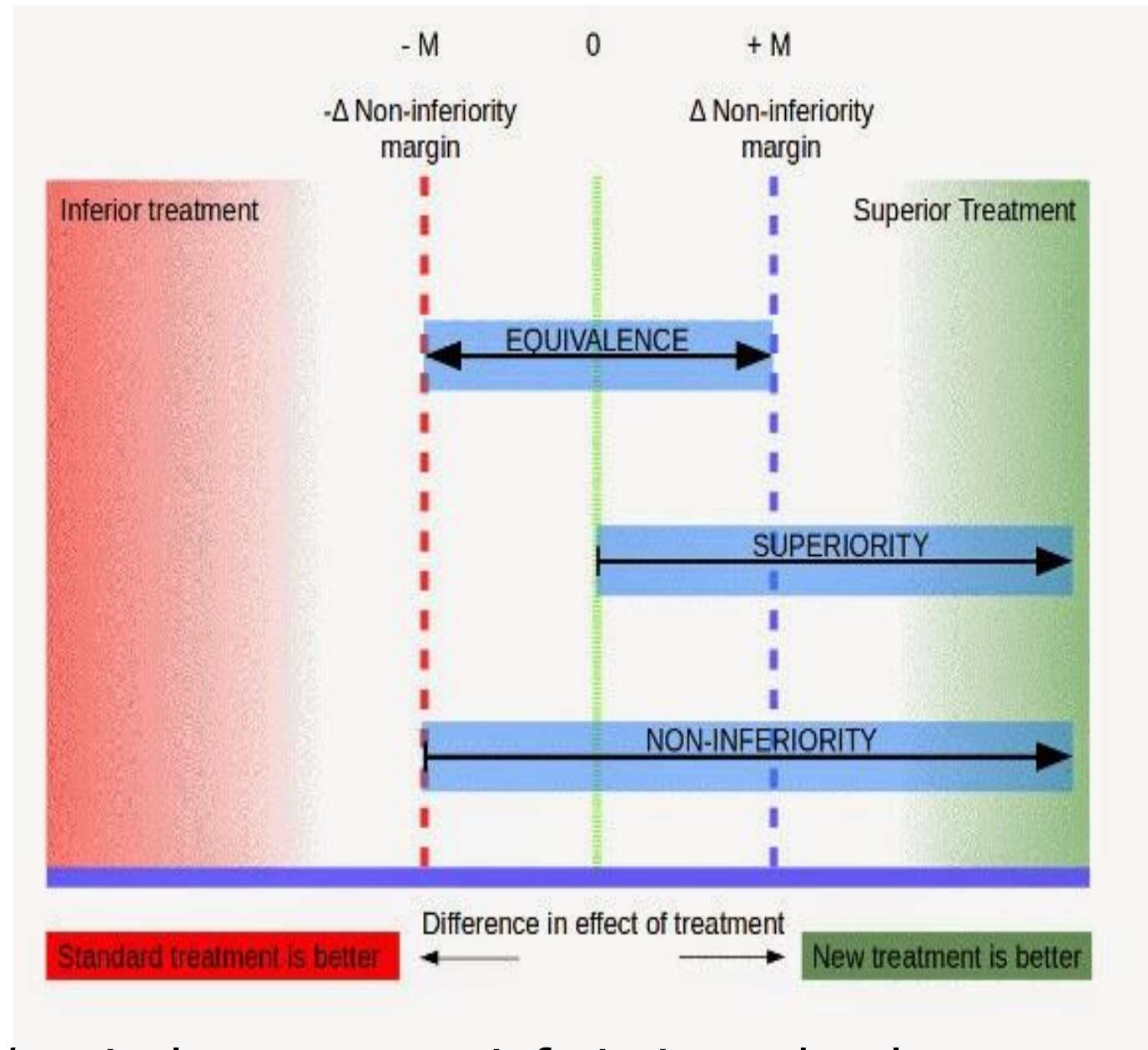
Pokud je odpověď na všechny otázky **ANO**, pak se jedná o KH podléhající regulaci SÚKL!

# Design AKS

- Aktivní komparátor
  - Volba vhodného srovnávacího léčiva
  - Vhodné dávky
  - Vhodného režimu
- Předčasně ukončený výzkum
  - Definování podmínek pro předčasné ukončení předem
  - Interim analýza
- „Ideální“ pacienti
  - Volba zařazovacích a vyřazovacích kritérií
  -

# Design AKS

- Power analýza – definování výzkumného dotazu:
  - Relevantnost dotazu
  - Velikost rozdílu mezi testovanými léky
  - Schopnost zařazení dostatečného počtu subjektů
- Intention to treat vs. Per protocol
- Stanovení primárního endpointu
- Měření relevantních výsledků





# 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 a požadavky na reporting
- Povinné pojištění odpovědnosti za škodu
- EK - zřízená poskytovatelem jiné požadavky na složení EK
- Předkládaná dokumentace? - žádost, informace pro pacienty, doklad o pojištění, podrobný plán? reporting?

## **Příklady akademického KH**

# Klinická studie fáze I/II KDO\_DC13/11

- KOMBINOVANÁ PROTINÁDOROVÁ TERAPIE S EX VIVO MANIPULOVANÝMI DENDRITICKÝMI BUŇKAMI PRODUKUJÍCÍMI INTERLEUKIN-12 U DĚTSKÝCH, ADOLESCENTNÍCH A MLADÝCH DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S PROGREDUJÍCÍMI, RELABUJÍCÍMI NEBO PRIMÁRNĚ METASTATICKÝMI MALIGNITAMI VYSOKÉHO RIZIKA
- Zadavatelem je LF MU – Farmakologický ústav
- Schválení SÚKL a EK
- EudraCT number: 2014-003388-39
- Provedení KH v rámci spolupráce infrastruktury CZECRIN („national node“ na FÚ LF MU)

# Klinická studie fáze I/II KDO\_DC13/11

- PRIMÁRNÍ CÍL STUDIE: BEZPEČNOST
- četnost výskytu nežádoucích příhod hodných zvláštní pozornosti (AESI, adverse events of special interest)“, které tvoří primární kombinovaný endpoint bezpečnosti
  
- SEKUNDÁRNÍ CÍL STUDIE: ÚČINNOST
  - stanovením doby do progresu
  - stanovením celkového přežití
  - zhodnocením objektivní léčebné odpovědi (RECIST)
  - zhodnocením CBR (clinical benefit rate)

# Klinická studie fáze I/II KDO\_DC13/11

- Věk 1 - 25 let
- Pacient nebo jeho zákonní zástupci musí podepsat informovaný souhlas se vstupem do studie.
- Histologicky potvrzená diagnóza refrakterního nebo relabujícího nebo primárně metastatického solidního nádoru vysokého rizika dětského typu léčeného podle standardních postupů.
- PS 0 -2, očekávaná délka přežití  $\geq$  10 týdnů.
- Předchozí terapie:
  - Myelosupresivní terapie byla ukončena nejméně 3 týdny před plánovaným odběrem nádorové tkáně.
  - Biologická léčba: pacient musí před plánovaným odběrem nádorové tkáně vysazenu jakoukoliv biologickou (cílenou) léčbu nejméně 7 dnů v případě inhibitorů tyrosinkináz, nebo nejméně trojnásobek biologického poločasu podané látky s horním limitem 6 týdnů.
  - Imunosupresivní terapie: Pacient musí mít vysazeny imunosupresivní léky nejméně 3 týdny před odběrem nádorové tkáně. (s výjimkou léčby mozkového nebo míšního edému kortikosteroidy)
  - Růstové faktory: musí být vysazeny nejméně 7 dnů před plánovaným odběrem nádorové tkáně.
  - Radioterapie musí být ukončena alespoň 3 týdny před plánovaným odběrem nádorové tkáně.

# Klinická studie fáze I/II KDO\_DC13/11

- Celkově zařazeno 48 pacientů, z toho vakcinace proběhla u 25-ti dětí
- U 10 dětí se nepodařilo vyrobit nádorový lyzát (negativní histologie, nenádorové bb.)
- U 5 dětí nebyla vakcína propuštěna k aplikaci
- U všech dětí podání bez lokální reakce, nezaznamenána žádná AESI, probíhá hodnocení efektu
- Řada výzkumných otázek – zejména načasování terapie vs předchozí terapie vs vstupní parametry imunity

# Klinická studie fáze I/II KDO\_DC13/11

- Interim analýza bude provedena po 5+5+5+5+5
- Celkově bylo zařazeno 25 hodnotitelných pacientů
- Studie je Unikátní v akademických podmínkách
- Spolupráce Farmakologického ústavu – ACIU a kliniky dětské onkologie



# Farmakokinetika retardovaných lékových forem theophyllinu připravených pro podávání nasogastrickou sondou

- EudraCT number: 2016-002534-72
- Číslo protokolu: CPU002, verze: 1.1
- Monocentrická, otevřená, randomizovaná, kontrolovaná studie s dvěma paralelními skupinami
- Cíl: zjistit, jak se změní farmakokinetické vlastnosti dvou retardovaných perorálních přípravků theofylinu po porušení lékové formy způsobem, jaký je běžný před podáním do NGS.
- 10 zdravých dobrovolníků (5 v každé skupině, dobrov. sami sobě kontrolou)
- 2 retardované lékové formy s obsahem theofylinu
  - Euphyllin CRN 300 – tobolka s peletami s prodlouženým uvolňováním
  - Theoplus 300 – tableta s prodlouženým uvolňováním

# Farmakokinetika retardovaných lékových forem theophyllinu připravených pro podávání nasogastrickou sondou

- Průběh studie
  - 7 dní před zahájením studie – 1.návštěva dobrovolníka na CPU
  - 1. den studie – podání rozdrcené lékové formy
  - 7 dní vymývací perioda
  - 8. den studie – podání intaktní lékové formy
  - 7 dní po posledním užití léčiva – telefonické kontaktování dobrovolníka
- Z opakovaných odběrů žilní krve byla analyzována hladina theofylinu a vypočteny farmakokinetické parametry  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  a  $AUC_{12h}$
- Srovnání farmakokinetických parametrů drcených a nedrcených lékových forem s obsahem theofylinu
- Vyhodnocení případného výskytu nežádoucích účinku v průběhu studie

# Zařazovací kritéria

- Věk 18 - 45 let
- Body Mass Index (BMI) 18,5 – 30 kg/m<sup>2</sup>
- Dobrovolníci obou pohlaví
- Výborný zdravotní stav, bez poruchy funkce jakéhokoliv orgánu (i v anamnéze)
- Striktní nekuřák nebo nekuřák více než 1 rok před zařazením
- Bez chronické medikace, kromě hormonální antikoncepce
- Klinické vyšetření bez klinicky významných odchylek
- Krevní tlak a EKG bez klinicky významných odchylek
- Laboratorní vyšetření v normálním rozmezí nebo klinicky nevýznamné odchylky
- Přečteny informace pro dobrovolníky
- Podepsán informovaný souhlas
- Subjekty souhlasí s používáním antikoncepce v průběhu studie a dva měsíce poté a uvedou metodu antikoncepce.

# Vylučovací kritéria

- Intolerance mléka
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku
- Jakékoliv onemocnění srdce nebo oběhové soustavy (např. hypertenze, poruchy rytmu, infarkt myokardu)
- Těhotenství nebo kojení
- Epilepsie nebo peptický vřed (i v anamnéze)
- Hyper/hypothyreoidismus (i v anamnéze)
- Abusus nebo závislost na alkoholu a/nebo psychotropních látek (i v anamnéze)
- **Kontraindikace:**
- Podávání léčivé látky v kombinaci s třezalkou tečkovanou a/nebo enoxacinem.

**Základní pravidla provádění klinických studií a  
jejich regulace  
– legislativní a etická, GCP**

# Etika v klinickém výzkumu

- Nastavení etických požadavků na klinický výzkum
  - Minimalizovat možnost zneužití subjektů
  - Zajistit práva a prospěch subjektů

# Historie klinického výzkumu

## – vývoj etiky klinických studií

- Hippokrates (460-370 př. n. l.) – při experimentu nesmí dojít k narušení základního vztahu lékaře a pacienta.
- Avicenna (980-1037) – je zkoušení medikamentů je lépe provádět na člověku než na zvířeti?
- Claude Bernard (1813-1878) - morálka nezakazuje experimentování na člověku a na sobě samém.
- Sulfanilamidová tragédie – 1932 – zřízení FDA 1938
- Pokusy během II.SV - 1939-1945 – experimenty na vězních, vojácích...
- The Tuskegee Syphilis Study - 1932-1972
- Thalidomidová aféra - 1957
- The Jewish Chronic Disease Hospital Study - 1963

# Významné dokumenty

- Hippokratova přísaha - Ženevská deklaráce 1948
- Norimberský kodex – 1947
- Všeobecná deklaráce lidských práv – OSN, 1948
- Helsinská deklaráce Světové lékařské asociace, 2013 – tato deklaráce se týká přímo lékařského výzkumu s účastí lidských subjektů, první verze již v r. 1964
- Belmontská zpráva – 1979
- Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny – Rada Evropy, 1997 – viz Sbírka mezinárodních smluv ČR č. 96/2001; Mezinárodní směrnice pro biomedicínský výzkum

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva/>

<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/Helsinska-deklarace-WMA-preklad-2013.pdf>

[http://www.forumek.cz/documents/texts/1\\_6.pdf](http://www.forumek.cz/documents/texts/1_6.pdf)

[https://www.osn.cz/wp-content/uploads/2015/12/UDHR\\_2015\\_11x11\\_CZ2.pdf](https://www.osn.cz/wp-content/uploads/2015/12/UDHR_2015_11x11_CZ2.pdf)

<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>

[https://www.lkcr.cz/doc/cms\\_library/96-2001-umluva-o-lid-pravech-a-biomedicine-100419.pdf](https://www.lkcr.cz/doc/cms_library/96-2001-umluva-o-lid-pravech-a-biomedicine-100419.pdf)



# Norimberský kodex - 1947

1. Dobrovolný a informovaný souhlas subjektu hodnocení.
2. Výsledky musí být plodné a není možné je získat jinými metodami.
3. Projekt výzkumu musí vycházet z výsledků experimentů provedených na zvířatech.
4. Je nutné se vyvarovat všech utrpení a poškození, která nejsou nutná.
5. Pokud se výzkumník domnívá, že by během výzkumu mohla nastat smrt nebo vážné poškození, výzkum není oprávněný a nesmí být proveden.
6. Míra rizika nesmí překročit zisk z experimentu.
7. Musí být učiněno vše, aby byl subjekt výzkumu ochráněn před poškozením, invaliditou nebo smrtí.
8. Experiment musí provádět odborně kvalifikovaný personál.
9. Subjekt výzkumu může kdykoliv pokus ukončit.
10. Výzkumník musí být připraven ukončit experiment v kterémkoliv stádiu

Většina etických principů Norimberského kodexu přešla v roce 1964 do Helsinské deklaráce.

# Helsinská deklarace - 1964

- Opakovaně aktualizovaný kodex Světové lékařské aktualizovaný kodex Světové lékařské asociace (WMA)
- Od roku 1996 – závazný dokument, který je revidován a upravován.
- Stanovuje obecné normy pro experimentování na člověku.
- Rozlišuje přínosný a nepřínosný (pro pacienta) klinický výzkum.
- Na výzkum se nahlíží jako na zvláštní na zvláštní zdravotní péči.
- Princip ochrany lidí, kteří se účastní klinického hodnocení.
- Povinnost výzkumníků znát etické a legislativní normy klinického výzkumu.
- Očekávané výsledky musí převýšit rizika spojená s provedením klinického výzkumu.
- Řeší podmínky informovaného souhlasu a povinnost předložení studijního protokolu k posouzení etické komisi.

# CIOMS (Rada pro mezinárodní organizaci lékařských věd )

- CIOMS (The Council for International Organizations of Medical Sciences) stanoví propracované pokyny pro jednotlivé situace ve výzkumu.
- **Principy obsažené v Helsinské deklaraci byly dále rozpracovány a staly se postupně součástí legislativy.**
- **Mezinárodní směrnice pro biomedicínský výzkum** - Vlastní směrnice doprovází komentáře pro jednotlivé situace v klinickém výzkumu.
- Směrnice CIOMS byla vypracována jako směrnice s celosvětovou platností.

[2016 International ethical guidelines for health-related research involving humans https://cioms.ch/shop/](https://cioms.ch/shop/)

# ICH GCP

- Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků, jejímž úkolem je registrace léčivých přípravků pro humánní použití.
- ICH přijala v roce 1996 principy správného provádění klinických studií = GCP (Správná klinická praxe).
- Omezená působnost (USA+ES+Japonsko: lékové úřady a farmaceutický průmysl)
- *Soubor psaných standardů pro plánování, provádění, vedení, monitorování, auditování (kontrolu), zapisování, analyzování a hlášení klinických hodnocení, který zajišťuje, aby údaje a výsledky z klinických hodnocení prováděných v souladu se správnou klinickou praxí byly věrohodné, přesné a aby byla zajištěna ochrana práv a integrity subjektů hodnocení i důvěrnost údajů o subjektech hodnocení.*

# Správná klinická praxe (Good clinical practice = GCP)

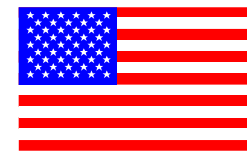
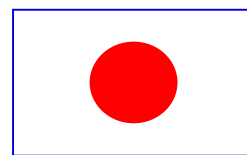
- **soubor** mezinárodně uznávaných etických a vědeckých **požadavků na jakost**, které musí být dodrženy při navrhování klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, při jejich provádění, dokumentování a při zpracování zpráv a hlášení o těchto hodnoceních
- klinická hodnocení humánních léčivých přípravků musí být prováděna v souladu s etickými zásadami stanovenými předpisy

# Správná klinická praxe (Good clinical practice = GCP)

- **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
- Nařízení Evropského parlamentu č. **536/2014** o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES



# GCP v evropské legislativě

- Directives (směrnice)/Regulation (Nařízení)
- povinnost členských zemí k určitému datu začlenit do legislativy
- **Nařízení EU No 536/2014**
- ... o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES.



# GCP v evropské legislativě

- nařízení (ES) č. 1394/2007
  - o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES
- nařízení (ES) č. 1901/2006
  - o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92
- nařízení (ES) č. 726/2004
  - postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky.
- Směrnice (ES) č.83/2001
  - o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků

# 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, Státní ústav pro kontrolu léčiv - Poskytovatel aplikace Windows Internet Explorer: INFORMATIKA

http://www.sukl.cz/leciva/pokyny-a-formulare-2

Soubor Úpravy Zobrazit Oblíbené položky Nástroje nápověda

Oblíbené položky no Galerie oblastí Web Slice

MetaFrame Presentation Ser... Pokyny a formuláře, Stát...

Stránka Zabezpečení Nástroje

## Pokyny a formuláře

- Pokyny a formuláře
- Doplňující 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

### 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:

Databáze léků  
Databáze lékáren

Hotovo

Internet 100%

Start 2 Mi... 2 In... Fa Sk... Desk... Legisl... Micro... CS 17:52

# Helsinská deklarace vs. ICH GCP

	Helsinská deklarace	ICH GCP
Výzkum musí být ku prospěchu zdravotních potřeb populace, na které se provádí	✓	✗
Morální potřeba přístupu k léčbě po dokončení výzkumu	✓	✗
Omezení pro používání placeba tam, kde je účinný lék	✓	✗
Zveřejnění designu studie	✓	✗
Publikace negativních výsledků	✓	✗
Zveřejnění zdrojů financování		

# Helsinská deklarace vs ICH GCP

Helsinská deklarace

– Morální principy

ICH GCP

- Zaměřené na postupy

FDA od roku 2008 požaduje u zahraničních výzkumů, které vedou lék k registraci v USA, aby dodržovali GCP, do té doby bylo požadováno dodržování principů Helsinské deklarace.

# 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 mnohčetné selhání orgánů
  - nedodržení zařazovacích kritérií
  - v ICF zamlčení důležitých informací o toxicitě v preklinické fázi – podepisován jiný ICF než schválený EK
  - špatné dávkování, nenahlášení NÚ
  - Col

1999



# Role Státního ústavu pro kontrolu léčiv v rámci provádění KH

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

# 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 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
  - informované souhlasy, pojištění, kompenzace, pobídky
- dohled nad průběhem klinického hodnocení
  - hlášení, inspekce

**M U N I**  
**M E D**

# **Výzkumná infrastruktura CZECRIN**

<http://www.czecrin.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.

# Výzkumná infrastruktura CZECRIN

## – 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 2022
- 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** (sít' zdravotnických zařízení pod koordinací FNUSA).




# Vytvoření síť CTU v České republice

Rihanna - Diamonds - You x + ČČK - Kde působíme? x

www.cervenykriz.eu/cz/kdejsme.aspx

všechny Oblastní spolky v ČR.

## Síť CTU v ČR



**VAŠE ČASTÉ DOTAZY**

- » Naši sponzoři
- » Zajímavé odkazy
- » Národní skupina pro MHP
- » Kontakty




**VYHLEDÁVÁNÍ**  
prohledat stránky a aktuality:

**NEJČTENĚJŠÍ**

- » První pomoc
- » Dárcovství krve
- » Noviny ČČK
- » Pomozte nám pomáhat

**OBLASTNÍ SPOLEK**  
Chcete-li vyhledat Váš místně příslušný oblastní spolek ČČK, zadejte PSČ Vašeho bydliště:

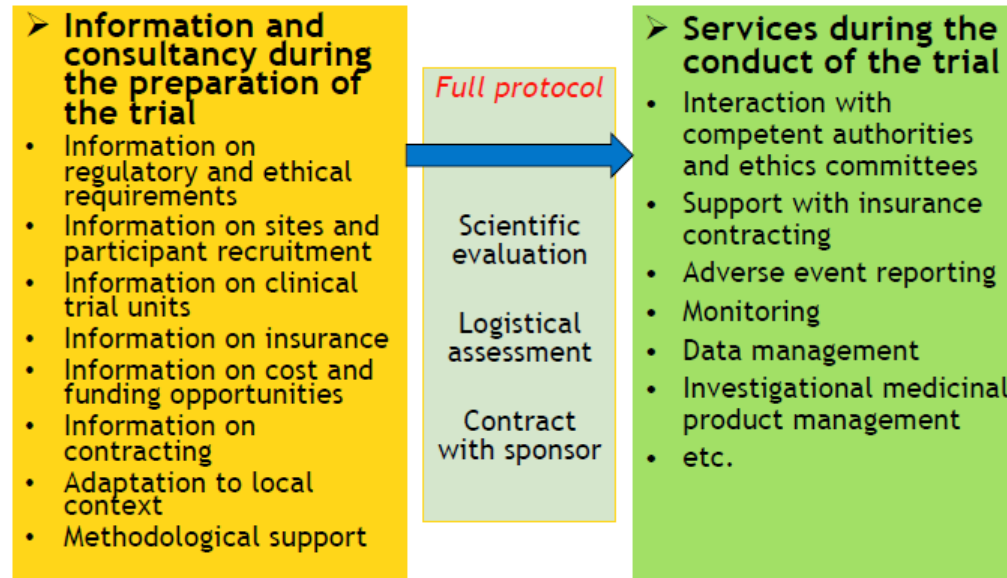
**ANKETA**  
Jaký je váš vztah k dárcovství krve?



# Činnosti CZECRIN

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



# 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.

**M U N I**  
**M E D**

# **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 the website of the State Institute for Drug Control (SÚKL) in the Czech Republic. The browser address bar shows the URL [www.sukl.cz/leciva/klinicke-hodnoceni-leciv](http://www.sukl.cz/leciva/klinicke-hodnoceni-leciv). The page features a navigation menu with categories: Léčiva, Zdravotnické prostředky, Lékárny, Zdravotnická zařízení, Farmaceutický průmysl, Distribuce, and SÚKL. The main content area is titled 'Klinické hodnocení léčiv' and includes a sidebar with links to 'Doplňující informace', 'Přehledy a hodnocení', 'Hlášení v oblasti klinických hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků', 'Informace o etických komisích', and 'Kontakty'. The main text describes the process of evaluating clinical trial applications and issuing opinions. A callout box states: 'Obecné informace Vám rádi zodpoví pracovníci informačního střediska.' Below this are four expandable sections: 'Podklady k oblasti klinických hodnocení' (containing 'Pokyny a formuláře' and 'Požadavky nové legislativy - klinická hodnocení'), 'Doplňující informace' (containing 'Důležitá informace pro žadatele o klinické hodnocení VHP procedurou', 'Průběžné informace z oblasti klinických hodnocení', and 'Otázky a odpovědi'), 'Přehledy a hodnocení', and 'Hlášení v oblasti klinických hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků'. The Windows taskbar at the bottom shows the date as 25.5.2014 and the time as 21:59.

# 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 authorisation 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.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

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

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

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

MUNI  
MED

# ZÁVĚREM

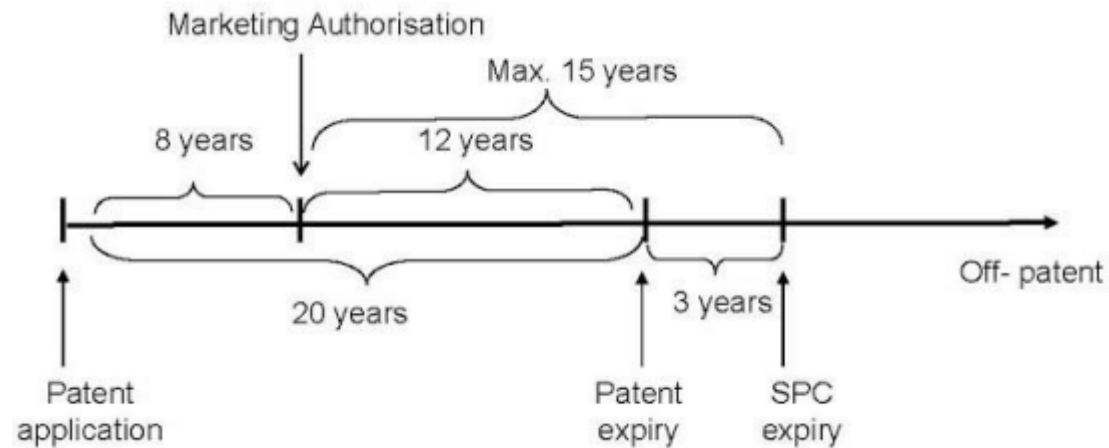
*„Zájmy a blaho lidské bytosti jsou nadřazeny zájmům společnosti a vědy.“*

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

- Klinický výzkum by měl být neustálou snahou o hledání rozdílů mezi správným (dobrým) a nesprávným (zlým, špatným) a práce na sobě samém ve smyslu podpory respektu k důstojnosti každého ve vší jeho jedinečnosti, křehkosti a slabosti a k jeho právům.

# Patent a exkluzivita dat

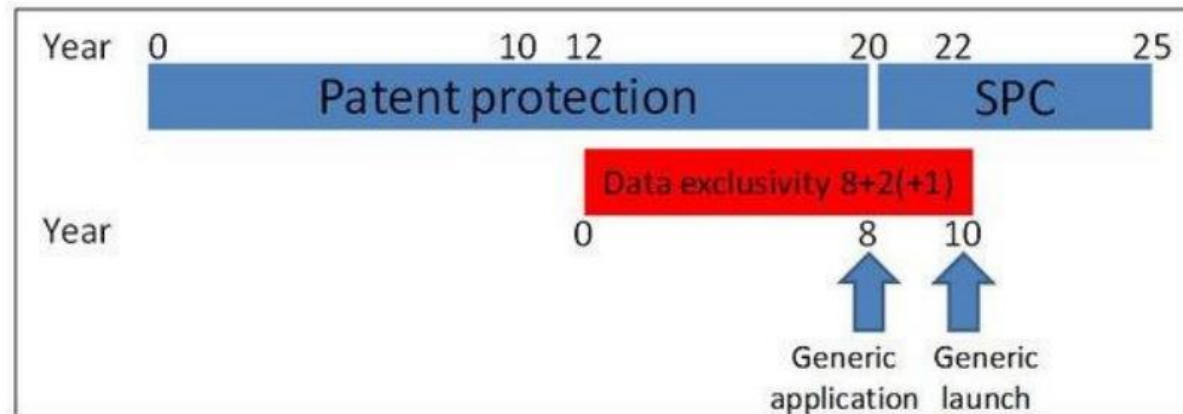
- Patenty udělují patentové a známkové úřady kdykoliv v průběhu života léčiva a mohou zahrnovat široké spektrum nároků.
- Exkluzivita jsou exkluzivní marketingová práva udělená FDA/EMA při schvalování léčiva. Může běžet souběžně s patentem nebo také ne.





# Patent a exkluzivita dat

- Exkluzivita dle zákonného ustanovení je udělena žadateli NDA (tj. originálnímu výrobcí), pokud splní zákonné požadavky pro schválení léčiva ([21 C.F.R. 314.108](#)).
- Byla navržena tak, aby zajišťovala rovnováhu mezi vývojem nových léčiv a generickou konkurencí. Její délka však je – zejména v poslední době, kdy expirují četné patenty a nové pipeline nejsou – předmětem ostrých diskuzí.



# Patent a exkluzivita dat

## – USA

- 12 let pro biosimilars
- 5 let u zcela nových léčiv, entit (*New Chemical*)
- 3 roky pro nové indikace již schválených léčiv („*Other*“ *Exclusivity*)
- 6 měsíců navíc ke stávající exkluzivitě ([Pediatric Exclusivity](#))
- 7 let pro *Orphan Drug*

## – Evropská unie

- 10 let + 1 rok za novou indikaci (dříve podle zemí 6-10 let)

## – Kanada

- 8 let
- 6 měsíců navíc ke stávající exkluzivitě (*Pediatric Extension*)

## – Austrálie

- 5 let

## – Japonsko

- 6 let