

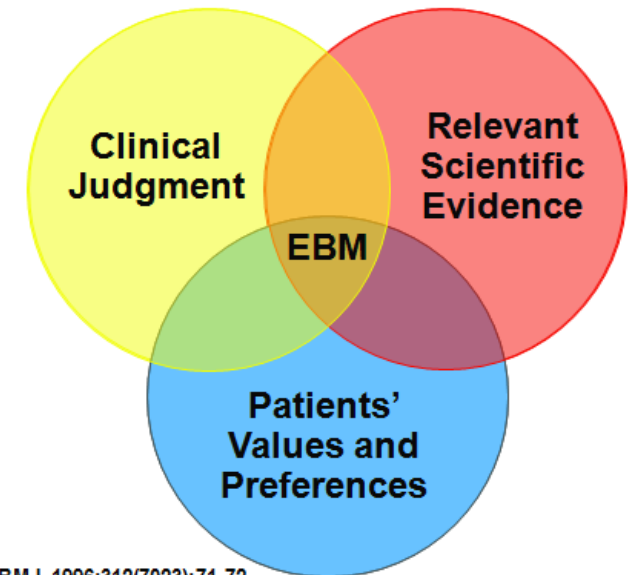
Plánování, organizace a realizace klinických studií

Předmět – Výzkum v ošetrovatelství

[Petra Búřilová](#)

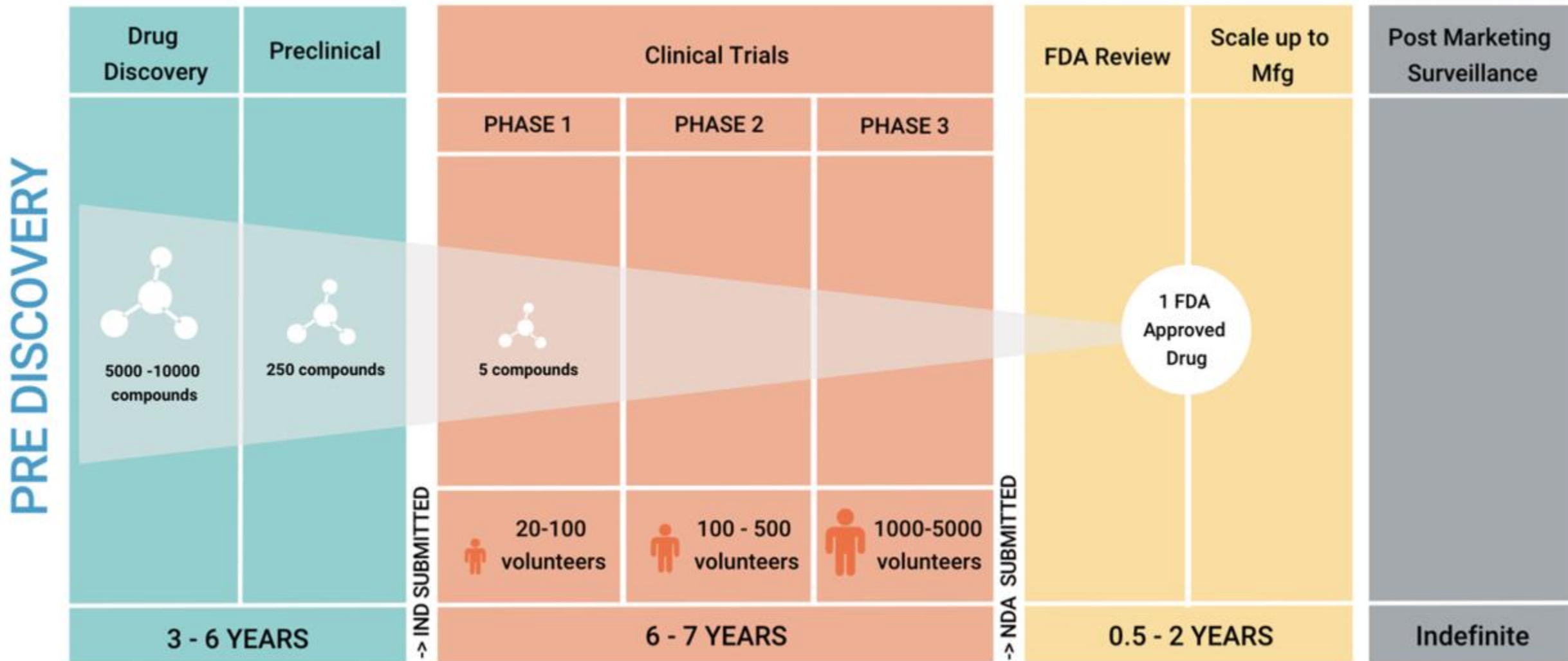
Medicína založená na důkazech

- Úkolem zdravotního systému je zajistit dostupnými prostředky nejlepší možný zdravotní a psychický stav populace.
- K naplňování tohoto úkolu by měl pomoci princip nazvaný **medicína založená na důkazech** („*evidence-based medicine*“) = **proces zabývající se systematickým hledáním, hodnocením a hlavně využitím současných výsledků klinického výzkumu při poskytování péče jednotlivým pacientům.**
 - Poskytování důkazů pomocí klinického výzkumu a vědecké literatury.
 - Vytváření klinických doporučení (založených na důkazech) a jejich distribuce.
 - Implementace účinných a efektivních postupů pomocí výuky a řízení kvality.
 - Hodnocení dodržování doporučených postupů pomocí klinických auditů, indikátorů kvality a výsledků léčebné péče.



Sackett DL, et al. BMJ. 1996;312(7023):71-72.

Životní cyklus léčivého přípravku



Objev nového léčiva

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

Klinické studie

- Jedná se o **systematické testování prováděné na lidech** (pacientech nebo zdravých dobrovolnících) **pod vedením ošetřujících lékařů**.
- Zaměřeny na zkoumání
 1. léčiv,
 2. zdravotnických prostředků,
 3. 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 léčivého přípravku, zdravotnického prostředku nebo terapeutického postupu u člověka
- Cílem je **předložení těchto dat regulačním autoritám**, aby je posoudili a LP/ZP registrovaly a schválily ke klinickému používání.

Klinické hodnocení léčivého přípravku

Přísně regulovaná oblast výzkumu

- 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>

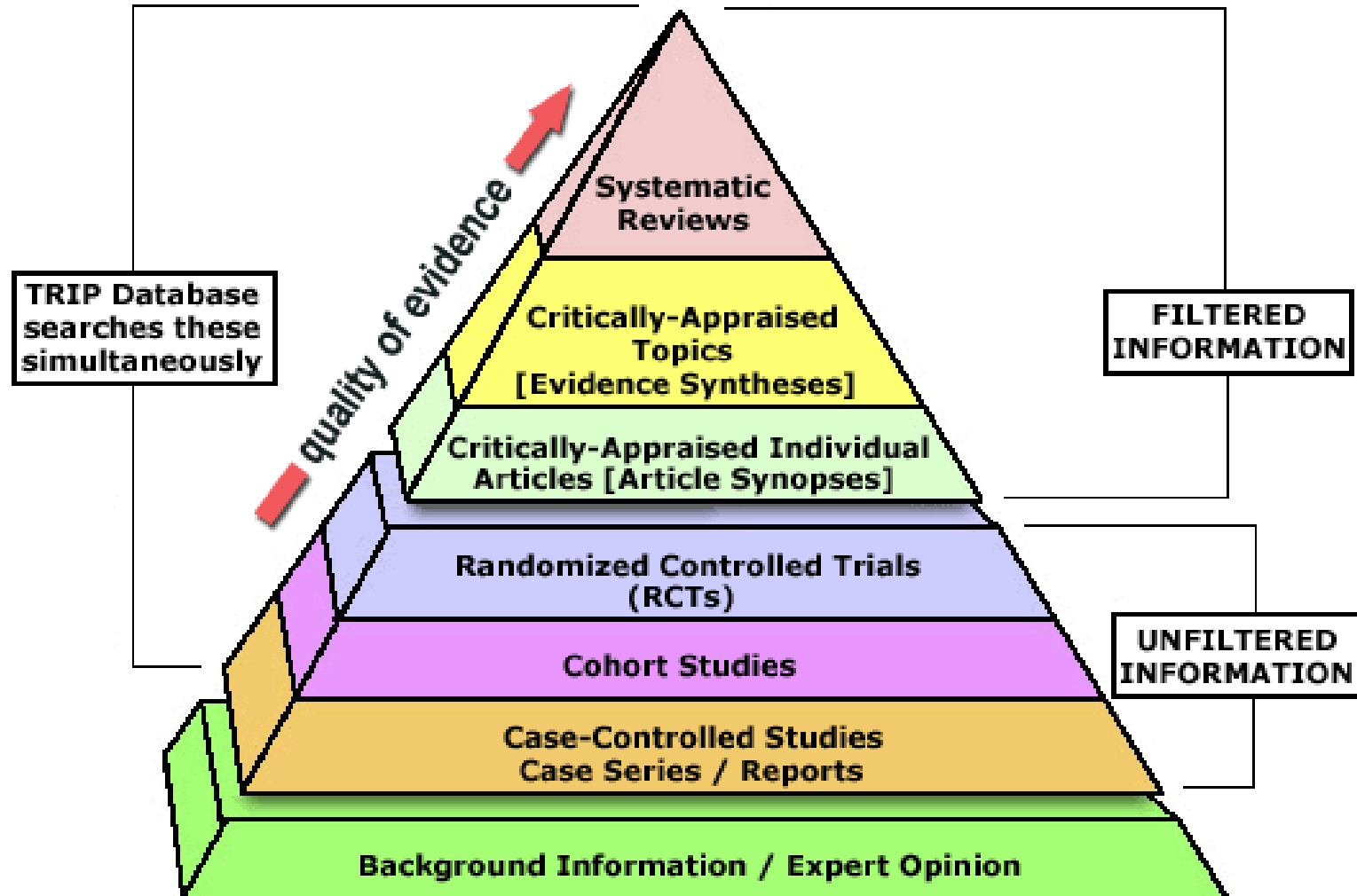
[378/2007 Sb. Zákon o léčivech \(zakonyprolidi.cz\)](http://zakonyprolidi.cz)

[226/2008 Sb. Vyhláška o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků \(zakonyprolidi.cz\)](http://zakonyprolidi.cz)

Kvalita odborných podkladů

- **Observační** (souvislost)
- **Intervenční** (příčina)

- Systematické přehledy
- Meta-analýzy



Tradiční pojetí vývoje léčiv fáze KH léčiv

Preklinické hodnocení

Fáze I pilotní

Bezpečnost
a snášenlivost, FK, FD

- zdraví dobrovolníci
- „jednotky“ až „desítky“ účastníků
- specializovaná centra
- otevřené

Fáze II explorační

Účinnost, optimální dávka,
bezpečnost

- vybraní pacienti
- „desítky“ až „stovky“ účastníků
- zaslepené
- randomizované
- více dávek

Fáze III konfirmační

Potvrzení účinnosti
a bezpečnosti

- pacienti
- „stovky“ až „tisíce“ účastníků
- zaslepené
- randomizované
- multicentrické

Fáze IV poregistrační

Dlouhodobé hodnocení
účinnosti a bezpečnosti

- pacienti
- „tisíce“ účastníků
- dlouhodobé hodnocení

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:**
 - mechanismus 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.

Preklinické hodnocení

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

Přínos a limitace testů

- Testy poskytují informace potřebné
 1. k dalším fázím preklinického testování,
 2. ke klinickým fázím testování,
 3. pro registraci léčiva.

- Extrapolace toxicity ze zvířat na člověka není jednoduše aplikovatelná:
 1. mezidruhové rozdíly v anatomii, fyziologii, genetice a metabolismu,
 2. vzácné vedlejší efekty jsou zřídka detekovány,
 3. u biologických přípravků je možnost použití zvířecích modelů omezená

Klinické studie fáze I

- **První podání hodnoceného léčiva člověku** (dobrovolníci, případně pacienti – onkologie)
- Cílem je
 - hodnocení bezpečnost podávané látky = sledování potenciálních NÚ
 - definování maximální tolerované dávky (MTD)
 - definování frekvence dávek
 - určení dávky a dávkovacího schématu pro fázi II
 - farmakokinetika
- + předběžné hodnocení účinnosti
- Časté kontroly + monitorovaná lůžka

Klinické studie fáze II

- Stále malá skupina pacientů – desítky až stovky zařazených
- „Ideální pacienti“ – velmi přísná kritéria pro zařazení
- **Ověření účinnosti** hodnoceného přípravku u daného onemocnění
- Časté kontroly, mnoho vyšetření
- Farmakokinetika – ve smyslu ovlivnění chorobou
- Titrace dávek – **zjištění optimální dávky** léčiva
- Randomizace ojediněle, často jednoramenné
- Fáze IIa (pilot study – průzkumová studie) x Fáze IIb (pivotal study)

Klinické studie fáze III

- Velká skupina pacientů – stovky až tisíce zařazených
- **Srovnání účinnosti se standardní léčbou nebo placebem** = hodnocení účinnosti léčivého přípravku u dané diagnózy v reálné (cílové) populaci
- Většinou víceramenné, randomizované, dvojitě slepé, kontrolované studie
- **Optimalizované** na definovanou statistickou hypotézu => podklady pro registraci látky

- Často multicentrické (většinou mezinárodní)
- Další ověření snášenlivosti látky

Klinické studie fáze IV

- Poregistrační ověření účinnosti a bezpečnosti LP v běžné klinické praxi (tzv. post-marketingové studie)
- **Dodatečné informace o účinnosti a bezpečnosti látky**
- Často otevřené a placebem či komparátorem nekontrolované
- Různé počty pacientů
- Může být požadavek regulační autority

Klinické studie fáze IV vs. neintervenční studie

- **Klinické studie fáze IV** – podle protokolu, selekce pacientů, přesná dg. kritéria, dávková omezení nebo doporučení atd., zařazena „intervence“ – nepodléhá schvalování SÚKL, pouze ohlášení.
- Intervence – 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 ošetrovacích 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.

Výzkumný/Studijní tým



Zkoušející = *investigator (PI, SI)*

- 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>

Koordinátor klinických hodnocení

- Administrativní podpora studijního týmu.
- Komunikace se spolupracujícími pracovišti a monitorem studie.
- Příprava auditů.
- Pracovat s elektronickými systémy a databázemi.
- Účast na iniciačních, monitorovacích a závěrečných návštěvách monitorů studií.
- Účast na meetingu zkoušejících.

Koordinátor klinických studií je odborným pracovníkem, který vykonává roli manažera klinické studie u daného PZS, nutnost znalosti GCP a aktivní znalost AJ. Nejčastěji se jedná o nelékařského zdravotnického pracovníka.

Výzkumná/studijní sestra

- Realizace ošetrovatelských intervencí v souladu s prokolem.
- Přítomnost a realizace kontrol dle protokolu.
- Kontrola správnosti zadání dat do NIS.
- Příprava auditů.
- Odpověď ve spolupráci se SI, případně PI, na dotazy v rámci eCRF.
- Účast na iniciačních schůzkách a poradách.
- Nutnost znalosti GCP.

Komplexně činnost spočívá v kvalitní péči o pacienta, ale sestra musí zvládat studii po stránce technické.

Informovaný souhlas

- Proces/dokument, 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 informovaného souhlasu nemůže být pacient zařazen do studie!

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

Informovaný souhlas – 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

Protokol

- Dokument, který popisuje plán, metody, statistické hodnocení 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>

CRF

- Dnes obvykle elektronická databáze výsledků vyšetření ve studii a všech dat o pacientovi, které 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>

Soubor informací pro zkoušející (*Investigator's Brochure*)

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

Experimentální a kontrolní skupina

- **Experimentální skupina**

- musí být jasně vymezena v rámci cílové populace
- podléhá nové léčbě/intervenci (můžou být různé nebo více)

- **Kontrolní skupina**

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

Farmakovigilance – dohled nad bezpečností

- **Nežádoucí příhoda** (AE, SAE) = jakákoli nepříznivá událost u subjektu ve studii, která nemusí mít nutně kauzální souvislost s výzkumnou medikací.
- např. pacient ve studii, který si zlomí nohu v průběhu klinické studie
- **Nežádoucí účinek** (NÚ) léčivého přípravku = nepříznivá a nezamýšlená odezva na podání léku.

- Hodnotí se:
 - **závažnost**
 - **ne/očekávanost**
 - **kauzalita**

Farmakovigilance – hodnocení NP

- ***Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE v 5.0)***
- 764 AE a 26 dalších příznaků => 5 bodová stupnice intenzity (severity)

- 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.
 - 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.

Akademické klinické hodnocení

- 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

CZEch Clinical Research Infrastructure Network

