



PHARMAROUND
INTERAKTIVNÍ PLATFORMA

Akademické klinické studie - pohled z praxe

*ŠKOLA KLINICKÝCH HODNOCENÍ V PRAXI
2. – 4. duben 2014, Hotel Medlov*

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



UNIVERSITAS
BRUNENSIS

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Proč akademické klinické studie?

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

Akademické klinické studie - definice?

(Investigators-initiated trials, investigator-driven trials)

Klinické studie, ve kterých je zadavatelem nekomerční subjekt (nemocnice, VaV instituce, fakulta)

Intervenční:

- klinické hodnocení léčivých přípravků = maximální možná míra regulace KH
- klinická zkouška zdravotnického prostředku
- ověřování diagnostických a terapeutických metod

Neintervenční studie - sběry dat (prospektivní, retrospektivní)

Co je intervence v klinické studii?

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

Za intervenci není považováno vyplnění dotazníku pacientem.

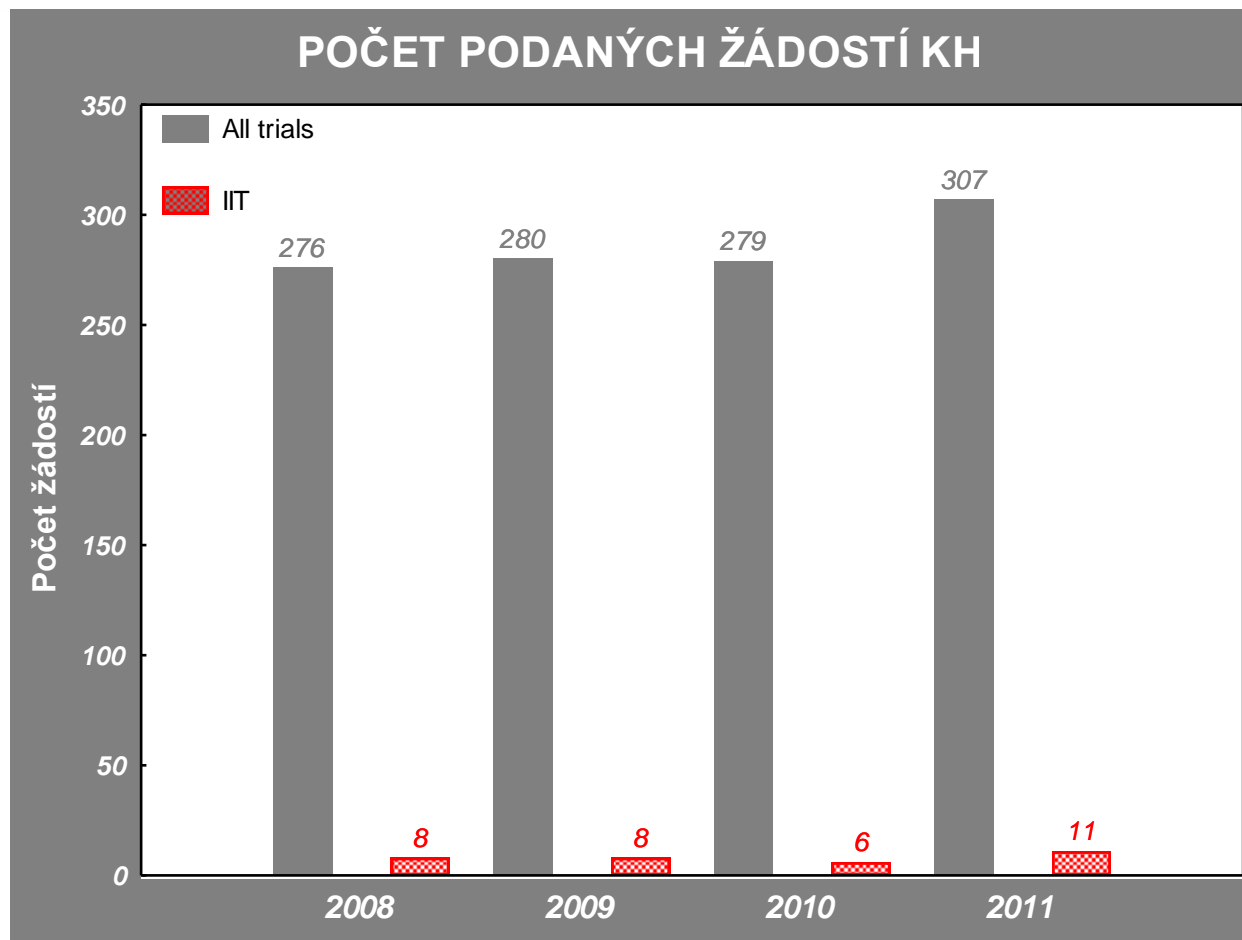
Akademická klinická hodnocení LP

Častěji poregistrační:

- obvykle fáze IV - registrované LP, užívané v souladu s SPC
- případně III (IIIb) - registrované LP v nové indikaci, rozšíření indikačních kritérií oproti SPC

Mohou být i časnější fáze - inovativní LP, před registrací

Počty akademických KH



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

Jak tomu předcházet?

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

Akademické klinické studie - zkušenosti z FNUSA

Jak to u nás „fungovalo“?

- Nedostatečná evidence akademických („vnitroústavních“) studií – dobrovolnost ohlášení, nejednotný formát, žádná odpovědná osoba
- Jediná kontrola ze strany EK
- EK požadovala doklad o tom, že výzkumný projekt byl předložen na vedení nemocnice (kopie dopisu, e-mailu na vedení)
 - Nestrukturovaná žádost – název studie, jméno hlavního řešitele, pracoviště
 - Nedostatečné informace směrem na vedení FN ve srovnání s EK
- Vedení FN se nemohlo na základě tohoto dopisu rozhodnout, zda studii podpoří/povolí, přesto:

Nemocnice nese veškerá rizika !!!

Role lokální etické komise u akademických projektů

- **Žádost na EK předkládá zkoušející**
- EK posuzuje IIT z jiného úhlu pohledu než FN (etická stránka výzkumu, bezpečnost pro pacienty)
- Posouzení nezávislé na vedení nemocnice
- Při posuzování akademických projektů, projektů odborných společností – identifikovat KH a upozornit žadatele, event. poskytovatele zdravotních služeb

Jak to u nás „fungovalo“? příklady z praxe

- Na EK podáno jako IIT – jednalo se však o kolaborativní výzkum – biologické vzorky posílány na jiné pracoviště na náklady FN
- Grantová žádost – „není to klinická studie“ - renální sympatická denervace u pacientů s hypertenzí a prediabetem – nutnost získat schválení MZČR – ověření nezavedené metody, pojištění
- Neintervenční sběr dat – z protokolu odhaleno - odběr krve, odběr mozkomíšního moku , i u zdravých dobrovolníků???
- MRI u zdravých dobrovolníků – ve srovnávací skupině – neodhaleno z názvu studie, až z protokolu

Jak to u nás nově funguje?

- Nová směrnice, každá IIT předložena vedení nemocnice k posouzení a schválení
- EK vyžaduje doklad o tom, že výzkumný projekt byl předložen ke schválení na OKS v souladu se směrnicí (např. kopie dopisu nebo e-mailu)
- Pomoc EK v identifikaci potenciálních KH, zkoušek zdrav. prostředků nebo ověřování nových léčebných metod
- V případě nejasností konzultace na SÚKL

Proč vytvářet směrnici k akademickým KS?

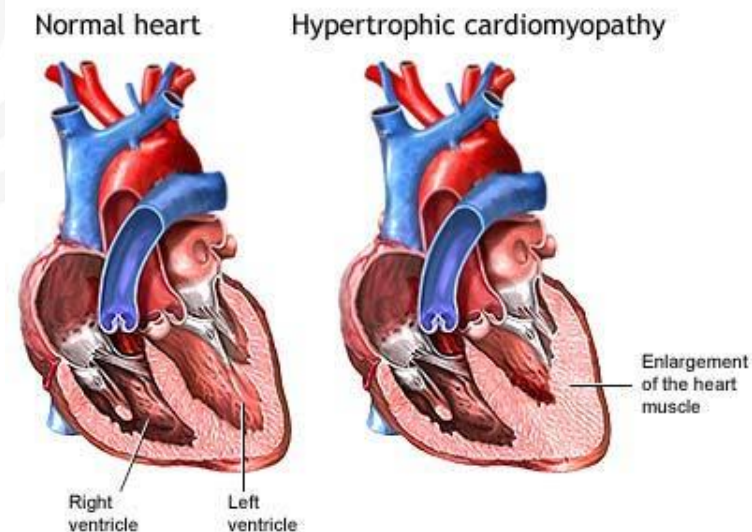
- Snaha získat přehled o všech IIT předkládaných na EK
- Komplexní posouzení žádosti z hlediska:
 - Organizačního
 - Odborného x publikačního potenciálu
 - Ekonomického
- Dostatečné informace směrem na vedení FN - „informované rozhodnutí“

Proč vytvářet směrnici k akademickým KS?

- Povinnost evidence výzkumných projektů probíhajících v instituci
- Regulace nemocnice z pohledu:
 - Zhodnocení finanční náročnosti pro FN, definování nákladů
 - Posouzení náklady vs. přínosy (publikační potenciál, RIV body)
- Hledání zdrojů na pokrytí nákladů akademických KS
- Jistota řádného nahlášení a splnění požadavků zadavatele

Příklady z praxe - CZECH-ICIT

- randomizované otevřené klinické hodnocení
- použití kombinované imunosupresivní terapie u pacientů se zánětlivou kardiomyopatií
- srovnání dvou dávkovacích režimů
- 2 podstudie
- fáze IIIb
- multicentrické KH
– 2 centra v ČR



Role CTU

- v přípravě klinického hodnocení
 - získat podporu vedení nemocnice pro „ZADAVATELSTVÍ FNUSA“
 - koordinace zapojení dalších pracovišť nemocnice
 - pomoc při plánování designu studie
 - tvorba protokolu, IB, ICF a dalších dokumentů
 - tvorba elektronické databáze - REDCap
 - nastavení systému QA/QC

Role CTU

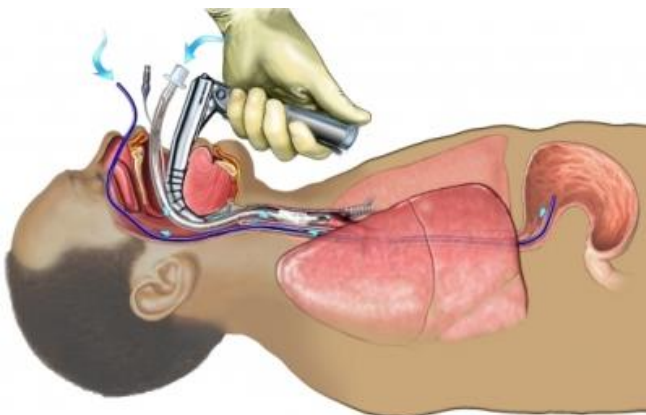
- v přípravě klinického hodnocení
 - komunikace se SÚKL, EK
 - smlouvy - pojistná, s dalším centrem
 - projektový management
 - monitoring, reporting
 - farmakovigilance
 - zpracování dat (data management a statistika)

Role CTU

- konzultace na SÚKL 5/2012 - vypořádání připomínek
- podání dokumentace na SÚKL – zač. 7/2012
- rozhodnutí o povolení SÚKL - 9/2012
- získáno souhlasné stanovisko MEK FNUSA, EK VFN - podzim 2012
- otevření centra ve FNUSA 1/2013
- zařazení 1. pacienta ve FNUSA 4/2013
- podpis smlouvy mezi VFN a FNUSA - 4/2013
- otevření centra ve FNUSA (1/2013), ve VFN (5/2013)
- aktuálně zařazeno pouze 5 pacientů

Příklady z praxe - Dostupnost a účinnost vysoce dávkovaného clopidogrelu u kriticky nemocných

- u kriticky nemocných pacientů využívajících **nasogastrickou sondu** (NGS) nejen k enterální výživě, ale i k podávání **enterálních léků**, může být tento způsob podávání ovlivněn řadou faktorů a účinek léků takto podaných u kriticky nemocných nemusí být adekvátní
- Zjištění **farmakokinetiky a farmakodynamiky klopidogrelu** u pacientů, kteří polykali klopidogrel neporušený ve formě potahované tablety a u pacientů, kteří užili klopidogrel **ve formě rozdrcených tablet nasogastrickou sondou**



Dostupnost a účinnost vysoce dávkovaného clopidogrelu u kriticky nemocných

- Tato studie prokázala, že **biodostupnost klopidogrelu je narušená u hemodynamicky nestabilních kriticky nemocných pacientů**, kteří vyžadují hlubokou anagosedaci, terapeutickou hypotermii, umělou plicní ventilaci, vysoké dávky katecholaminů a kterým je klopidogrel podán ve formě rozdrcených tablet pomocí NGS.
- **Sledování klinického účinku klopidogrelu v takovéto skupině pacientů je oprávněné**

Další příklady z praxe

- Stanovení plazmatických hladin analgosedace u pacientů po KPR a hypotermii – vliv na diagnózu smrti mozku
- Stanovení stability naředěných infúzí vybraných ATB – jako pilot pro klinickou studii s kontinuální podáváním vybraných ATB
- Stanovení plazmatických hladin u kriticky nemocných pacientů užívajících levodopum/carbidopum do NGS – pomocí HPLC

Ověřování nezavedených metod

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

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

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

Ověřování nezavedených metod

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

Rozhodnutí MZČR

- vymezení podmínek
- požadavky na reporting

Ověřování nezavedených metod

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

Ověřování nezavedených metod - povinnosti poskytovatele

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



PHARMAROUND
INTERAKTIVNÍ PLATFORMA

Děkujeme za pozornost

lenka.souckova@fnusa.cz

hana.kostkova@fnusa.cz



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ