

Obsah

Úvod	9
Seznam použitých zkratk	11
Část A Organizační aspekty klinického hodnocení (V. Strnadová)	13
1 Pozice klinického hodnocení léčivých přípravků v klinickém výzkumu	15
1.1 Farmaceutická medicína jako vědní disciplína	17
1.2 Fáze klinického hodnocení nového léčiva	19
1.2.1 Uspořádání a specifika fází klinického hodnocení nového léčiva	19
2 Z vývoje metodiky provádění klinického hodnocení léčivých přípravků	23
2.1 Správné praxe	23
2.2 Kontrolní a regulační úřady	24
2.3 Správná klinická praxe (GCP)	26
2.3.1 Zásady ICH GCP	27
2.3.2 Klinické hodnocení léčiv podle správné klinické praxe	29
2.3.3 Neintervenční studie	30
2.4 Etické aspekty klinického hodnocení	31
2.4.1 Nezávislé etické komise (EK, REC, IREC, IRB)	34
2.5 Evropské a státní regulační autority (EMA, SÚKL)	36
3 Organizování klinického hodnocení podle správné klinické praxe	38
3.1 Účastníci, vymezení odpovědností a komunikace	38
3.1.1 Zadavatel (sponsor)	38
3.1.2 Monitor (CRA)	40
3.1.3 Zkoušející (investigator)	41
3.1.4 Subjekt hodnocení, zranitelné a závislé osoby	45
3.1.5 Statistik	46
3.1.6 Smluvní výzkumná organizace (CRO)	46
3.1.7 Etická komise	47
3.2 Dokumenty a administrativní provádění klinického hodnocení	48
3.2.1 Příprava a uchování dokumentů	49
3.2.2 Protokol	49
3.2.3 Záznam subjektu hodnocení (CRF)	53
3.2.4 Soubor informací pro zkoušející (IB)	54
3.2.5 Informace a informovaný souhlas subjektu hodnocení (IS)	56
3.2.6 Hodnocené léčivo a farmaceutické údaje o hodnocených léčivech	59

3.2.7	Žádost o stanovisko ke klinickému hodnocení	60
3.2.8	Dohled nad prováděním klinického hodnocení	61
3.2.9	Průběžné zprávy a zpráva o ukončení klinického hodnocení	61
3.2.10	Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení	62
	Přehled použité literatury	63
Část B Design a analýza dat v klinickém hodnocení léčiv		
	<i>(A. Svobodník, J. Koča)</i>	65
4	Design	67
4.1	Fáze klinického hodnocení	67
4.1.1	Fáze I	67
4.1.2	Fáze II	72
4.1.3	Fáze III	74
4.1.4	Fáze IV	76
5	Management dat	78
5.1	Význam zajištění a kontroly kvality dat v klinickém hodnocení	78
5.2	Zdroje dat v klinickém hodnocení a hlavní problémy při sběru dat	78
5.3	Tok dat v klinickém hodnocení a základní typy vedení dokumentace	80
5.4	Záznamový list subjektu hodnocení (CRF)	81
5.5	Školení	82
6	Analýza dat v klinickém hodnocení	83
6.1	Optimalizace velikosti vzorku	83
6.2	Randomizace	84
6.2.1	Důvody pro použití randomizace	84
6.2.2	Základní typy randomizace	86
6.3	Výbrané specifické problémy analýzy dat v klinickém hodnocení	93
6.3.1	Interim analýza	93
6.3.2	Analýza podskupin	95
6.3.3	Zaslepení	96
6.3.4	Metaanalýza	97
6.4	Aplikovaná analýza dat v klinickém hodnocení	98
6.4.1	Protokol	98
6.4.2	Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení	99
6.5	Možnosti a limity využití dat výsledků klinických hodnocení pro klinickou praxi	102
6.5.1	Hodnocené populace pacientů	103
6.5.2	Management dat	104
6.5.3	Publikační „bias“	105
	Přehled použité literatury	105

Část C Právo klinického hodnocení humánních léčivých přípravků (České, evropské a světové standardy, F. Křepelka) ...	107
7 Úvod	109
8 Právo a etika	110
8.1 Etika zdravotnického výzkumu	110
8.1.1 Norimberský kodex	110
8.1.2 Helsinská deklarace	111
8.1.3 Směrnice CIOMS	111
8.1.4 Standardy ICH	111
8.2 Právo	111
8.2.1 Zákon o léčivech	112
8.2.2 Další zdravotnické zákony	112
8.2.3 Vyhlášky a pokyny	112
8.2.4 Širší právní rámec	112
8.2.5 Úmluva o lidských právech a biomedicině	112
8.2.6 Právo Evropské unie	113
8.2.7 Právo USA	113
8.2.8 Vztahy mezi právem a etikou	113
8.2.9 Střety mezi etikou a právem	113
9 Subjekty a instituce	114
9.1 Právní vztahy mezi subjekty práv	114
9.2 Subjekty hodnocení	114
9.3 Zastoupení subjektu	114
9.4 Zdravotnické zařízení	115
9.5 Zkoušející	115
9.6 Další zdravotnický personál	115
9.7 Zadavatel	115
9.8 CRO	116
9.9 Etická komise	116
9.10 Orgány státní správy	116
9.11 Pojišťovny	117
9.12 Soudy	117
10 Vzájemné vztahy	118
10.1 Informovaný souhlas – povaha	118
10.2 Informovaný souhlas – náležitosti	118
10.3 Neplatnost informovaného souhlasu	118
10.4 Provedení klinického hodnocení humánních léčivých přípravků	119
10.5 Ukončení klinického hodnocení humánních léčivých přípravků	119
10.6 Organizační smlouvy	119
10.7 Ujednání organizačních smluv	119
10.8 Zkoušející jako zaměstnanec	120
10.9 Pojištění	120
10.10 Role etických komisí	120

10.11 Státní dozor	121
11 Prostředky a cíl	122
11.1 Léčivý přípravek	122
11.2 Ekonomické aspekty klinického hodnocení humánních léčivých přípravků	122
11.3 Ochrana soukromých a komerčních zájmů	122
11.4 Informační povinnosti	123
11.5 Registrace	123
11.6 Rozhodnutí o proplácení a regulace cen	123
11.7 Klinické hodnocení humánních léčivých přípravků po registraci	123
11.8 Ochrana duševního vlastnictví	124
12 Odpovědnost za újmu a pochybení	125
12.1 Druhy odpovědnosti	125
12.2 Správní právo	125
12.3 Trestní právo	125
12.4 Soukromoprávní odpovědnostní vztahy	126
12.5 Újma na životě a zdraví	126
12.6 Újma způsobená při zdravotní péči	126
12.7 Újma při klinickém hodnocení humánních léčivých přípravků	127
12.8 Odpovědnost zaměstnanců	127
12.9 Odpovědnost zadavatele	127
12.10 Obtížná kalkulace rizik	127
12.11 Přikázané pojištění	128
12.12 Komerční škody	128
Přehled použité literatury	128
Část D Výkladový slovníček základních pojmů <i>(V. Strnadová, A. Svobodník)</i>	133
Rejstřík	149