

OBSAH

1	ÚVOD	11
2	KLINICKÉ STUDIE	
2.1	Definice pojmu klinická studie	15
2.2	Střípky z historie i ze současnosti	15
2.3	Dlouhá cesta k pacientovi	16
2.4	Od molekuly po nový lék	18
2.4.1	Preklinické studie (výzkum)	18
2.4.2	Klinické studie (hodnocení)	19
2.4.3	Soudobé trendy v klasifikaci klinických studií	20
3	ZÁKLADNÍ POJMY	25
4	ZODPOVĚDNÉ ROZHODNUTÍ	
4.1	Motivace	29
4.1.1	Akademické klinické studie jsou finančně a organizačně mimořádně náročné projekty	29
4.1.2	Co nás motivuje provádět klinické studie	29
4.1.3	Co nás demotivuje při provádění studií	31
4.2	Studijní tým	33
4.2.1	Projektový tým	33
4.2.2	Studijní (řešitelský) tým	37
4.3	Rozpočet	39
4.3.1	Projektový management	40
4.3.2	Příprava studijní dokumentace	40
4.3.3	Schválení studie regulačním orgánem a etickými komisemi	41
4.3.4	Pojištění	41
4.3.5	Monitoring	41

4.3.6	Realizace studie v centrech	41
4.3.7	Data management	42
4.3.8	Statistické zpracování dat	42
4.4	Design	45
4.4.1	Úvod do plánování klinických studií	45
4.4.2	Základní prvky designu klinické studie	46
4.4.2.1	Primární cíl	47
4.4.2.2	Výběr subjektů studie	50
4.4.2.3	Výběr parametrů účinnosti a bezpečnosti	51
4.4.3	Uspořádání studie	53
4.4.3.1	Paralelní uspořádání	54
4.4.3.2	Cross-over uspořádání	55
4.4.4	Výpočet velikosti vzorku	57
4.4.5	Statistické metody analýzy dat	65
4.4.5.1	Inferenční analýza	66
4.4.5.2	Bayesovská analýza	67
4.4.6	Randomizace	68
4.4.6.1	Bloková randomizace	68
4.4.6.2	Stratifikovaná randomizace	70
4.4.6.3	Adaptivní randomizace	71
4.4.7	Zaslepení studie	71
4.4.8	Adaptivní design	72
4.4.9	Praktické příklady odhadu velikosti vzorku v klinických studiích	74
4.5	Zajištění a kontrola jakosti	85
4.5.1	Standardní operační postupy	85
4.5.2	Systém zabezpečování jakosti při realizaci klinických studií	86
4.5.2.1	Činnosti před zahájením klinické studie	86
4.5.2.2	Činnosti v průběhu klinické studie	87
4.5.2.3	Činnosti po skončení klinické studie	87
4.5.3	Principy sdílení a distribuce dokumentů	87
4.5.4	Systém kontroly jakosti při realizaci klinických studií	88
4.5.4.1	Periodické kontroly kvality	88
4.5.4.2	Interní audity	89
4.6	Dokumentace	90
4.6.1	Protokol	93
4.6.2	Poučení subjektu studie a písemný Informovaný souhlas	97
4.6.3	Záznam subjektu studie (CRF a eCRF)	99
4.6.4	Data management plan (DMP)	100
4.6.5	Plán statistických analýz (SAP)	101

5 PŘÍPRAVA STUDIE

5.1	Dokumentace	107
5.1.1.	Tvorba CRF (eCRF)	107
5.1.1.1	Vzhled CRF a rozvržení formulářů	109
5.1.1.2	Ostatní doporučení pro tvorbu CRF/eCRF	115
5.1.2.	Tvorba Plánu managementu dat (DMP)	115
5.2	Povolení studie	122
5.2.1.	Podání žádosti o povolení/ohlášení studie na SÚKL	122
5.2.1.1	Typy žádosti o povolení/ohlášení studie	122
5.2.1.2	Náležitosti pro podání žádosti na SÚKL	123
5.2.2.	Zajištění stanoviska etické komise	128
5.3	Příprava studijní medikace	131
5.3.1	Zacházení se studijní medikací při přípravě klinické studie	131
5.3.1.1	Základní pojmy	131
5.3.1.2	Druhy studijní medikace a zajištění jejich distribuce	132
5.3.1.3	Farmaceutické údaje v žádosti o povolení/ohlášení klinické studie na SÚKL.	133
5.3.1.4	Pravidla pro správné zacházení se studijní medikací a její správné označování .	133
5.3.1.5	Povinnosti zadavatele v souvislosti s IMP – pokyn SÚKL KLH-16. LEK-12	134
5.3.1.6	Povinnosti zkoušejícího v souvislosti s IMP – pokyn SÚKL KLH-17.	136
5.3.1.7	Odpovědnost farmaceuta v rámci klinické studie	136
5.4	Farmakovigilance	137
5.4.1	Základní pojmy	137
5.4.2	Bezpečnost léčivých přípravků z historického i současného pohledu.	138
5.4.3	Nežádoucí účinky léčiv – sledování v klinické studii	139
5.4.4	Povinnosti zadavatele	139
5.4.5	Povinnosti zkoušejícího	140
5.4.6	Systém hlášení nežádoucích příhod a nežádoucích účinků hodnocených léčiv	140
5.5	Data management	141
5.5.1	Základní terminologie	141
5.5.2	Výběr vhodného databázového systému pro studii	141
5.5.3	Tvorba databáze – data dictionary	143
5.5.4	Identifikace subjektu studie	146
5.5.5	Definice událostí a ramen studie	146
5.5.6	Validace dat	148
5.5.7	Definice center, tvorba uživatelských účtů a rolí	151
5.5.8	Testování a validace databáze	151

6 REALIZACE STUDIE

6.1	Práce s Protokolem	155
6.1.1	Význam Protokolu při realizaci klinické studie	155
6.1.2	Protokol z pohledu zkoušejících lékařů	155
6.1.3	Protokol z pohledu koordinátora/studijní sestry a ostatních členů týmu	156
6.1.4	Zařazování pacientů do studie dle Protokolu a Informovaný souhlas	157
6.1.5	Odchytky a porušení Protokolu	158
6.1.6	Dotatky k Protokolu	159
6.2	Randomizace a odslepení	160
6.2.1	Bloková randomizace	160
6.2.2	Adaptivní randomizace	161
6.2.3	Odslepení	163
6.3	Zacházení se studijní medikací	164
6.3.1	Legislativa	164
6.3.2	Příprava a úprava IMP	165
6.3.3	Označování IMP	166
6.3.4	Distribuce IMP	167
6.3.5	Příjem zásilky s IMP v lékárně	168
6.3.6	Uchovávání IMP	169
6.3.7	Výdej IMP zkoušejícímu	170
6.3.8	Výdej IMP subjektu studie	172
6.3.9	Likvidace IMP	172
6.3.10	Vedení dokumentace ke klinické studii v lékárně	173
6.3.11	Monitoring klinické studie v lékárně/u zkoušejícího	176
6.3.12	Praktický příklad spolupráce farmaceuta na klinické studii	176
6.3.13	Přílohy	180
6.4	Data management	184
6.4.1	Zadávatel dat v elektronické podobě (vyplňování eCRF v průběhu studie)	184
6.4.2	Systém práce s tištěným CRF	185
6.4.2.1	Základní pravidla vyplňování tištěných CRF	186
6.4.3	Kontrola CRF monitorem	187
6.4.4	Přepis dat z tištěného CRF do databáze	187
6.4.5	Řešení queries	188
6.4.6	Zpracování externích dat	190
6.4.7	Proces revize dat (data review)	190
6.4.8	Závěrečná kontrola kvality dat	192
6.5	Hlášení (závažné) nežádoucí příhody	199
6.5.1.	Hlášení – základní pojmy/typy	199
6.5.2.	Osoba povinná k hlášení	200
6.5.3.	Předmět, termín, postup a adresát hlášení	200
6.5.3.1	Co, kdy, jak a komu hlásí zkoušející	200
6.5.3.2	Co, kdy, jak a komu hlásí zadavatel	200

6.6	Reporting	204
6.6.1	Informování o zahájení studie.....	204
6.6.2	Informování o průběhu studie	204
6.6.3	Informování o ukončení, přerušení studie nebo jejím předčasném ukončení a souhrnná zpráva	205
6.6.4	Hlášení změny podmínek klinické studie.....	206
6.7	Interim analýza	209
6.7.1	Interim analýza jako možnost předčasného ukončení studie	209
6.7.2	Dokumentace interim analýzy	210
6.7.3	Personální zajištění interim analýzy	211
6.7.4	Příklady provedených interim analýz	211

7 ECRIN/CZECRIN

7.1	European Clinical Research Infrastructure Network – European Research Infrastructure Consortium (ECRIN–ERIC)	217
7.2	Czech Clinical Research Infrastructure (CZECRIN)	217
7.2.1	Vize a poslání CZECRIN.....	218
7.2.2	Struktura CZECRIN.....	219
7.2.3	Činnosti CZECRIN.....	221

PROFILY AUTORŮ	224
-----------------------------	-----