

SPOLUPRÁCE ZKOUŠEJÍCÍHO SE ZADAVATELEM V KLINICKÉM HODNOCENÍ LÉČIV

Darina Hrdličková

PPD Czech Republic s. r. o., Praha

Zkoušející má klíčovou úlohu v klinickém hodnocení léčiv, ať již je v roli zadavatele výrobce hodnoceného léčiva nebo kontraktní organizace (CRO, Contract Research Organisation). Správná klinická praxe definuje zkoušejícího jako osobu, která je zodpovědná za provádění klinického hodnocení na daném pracovišti. Lékaři z pozice zkoušejícího vyplývá nejen právo provádět klinické hodnocení, ale i mnohé povinnosti. V článku jsou tyto povinnosti probrány podle časového průběhu klinického hodnocení a s odkazy na příslušnou legislativu. Na počátku spolupráce v rámci klinického hodnocení lékař dokládá svou kvalifikaci a vhodnost pracoviště pro provádění daného hodnocení. V průběhu hodnocení se klade důraz na kvalitu a obsah zdravotnické dokumentace, která je zdrojovým materiálem pro data, která budou statisticky zpracovávána. Nezbytné je striktní dodržování protokolu hodnocení, správné klinické praxe a pravidel zacházení s hodnoceným přípravkem. Na druhé straně CRO v roli zadavatele má povinnost monitorování klinického hodnocení. Zmíněna je též spolupráce lékaře-zkoušejícího a monitora klinického hodnocení při případném auditu na pracovišti.

Klíčová slova: zkoušející, kontraktní organizace, správná klinická praxe, klinické hodnocení léčiv.

CO-OPERATION OF THE INVESTIGATOR WITH THE SPONSOR IN CLINICAL TRIALS

The investigator plays a key role in clinical trials both in case the trial is conducted by the sponsor – pharmaceutical company, or by a Contract Research Organisation. According to the Good Clinical Practice (GCP) the investigator is the person responsible for the clinical trial on the respective trial site. The physician in a role of an investigator has not only the right to conduct the trial, but also many trial related duties. In this article the duties are being described according to the time course of a clinical trial, including referring to relevant legislation. In the beginning of the co-operation related to a clinical trial the physician proves his qualification and qualification of the site to conduct the trial. During the course of the trial the importance of the contents and quality of the medical records is stressed, as these records are the source of data for future statistical analysis. Strict adherence to the protocol and to GCP and rules of management of experimental medication is inevitable. On the other hand, a CRO acting as a sponsor, is obliged to monitor the trial. The co-operation of the investigator with the monitor in a case of an audit on the site is also discussed.

Key words: investigator, contract research organisation, good clinical practice, clinical trials.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 122–124

Zkoušející, a to zvláště hlavní zkoušející, má klíčovou a nezastupitelnou úlohu v klinickém hodnocení, ať již spolupracuje se zadavatelem, kterým je výrobce hodnoceného léčiva nebo se smluvní výzkumnou organizací (kontraktní organizace, CRO, Contract Research Organisation). Z tohoto důvodu je dobré nejdříve pohovořit o definici zkoušejícího a o jeho zákonných povinnostech a zodpovědnosti.

Česká republika, stejně jako ostatní státy Evropské unie, přijala do svého zákonodárství principy Správné klinické praxe – ve vyhlášce Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv (novelizována v roce 2003 – 301/2003 Sb.). Dále, stejně jako 22 dalších států EU přijala do zákonodárství i principy Direktivy Evropské unie 2001/20 EC „*Commission Directive 2001/20 EC On the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to the Implementation of the Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use*“, která pojednává o aplikaci

správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení v členských zemích EU. V současné době je u nás v jednání nový zákon o léku, který by zohlednil i principy Direktivy EU 2005/28 „*Commission Directive 2005/28 EC Laying Down Principles and Detailed Guidelines for Good Clinical Practice as Regards Investigational Medicinal Products for Human Use as Well as the Requirements for Authorization of the Manufacturing or Importation of such Product*“.

Správná klinická praxe definuje zkoušejícího jako osobu, která je zodpovědná za provádění klinického hodnocení na daném pracovišti. Pokud je klinické hodnocení prováděno týmem odborníků, je zodpovědný vedoucí týmu nazýván hlavním zkoušejícím. Hlavní zkoušející určí, kdo ze členů jeho týmu se může podílet na klinickém hodnocení a činit v rámci této práce důležitá rozhodnutí. Tým pracuje pod dohledem hlavního zkoušejícího. Lékaři z pozice zkoušejícího vyplývá nejen právo provádět klinické hodnocení na daném pracovišti, ale i zodpovědnost za probíhající hodnocení a mnohé povinnosti. Probereme si tuto problematiku podle časového průběhu klinických hodnocení a z pohledu CRO.

Co je třeba udělat před zahájením klinického hodnocení

Uchází-li se CRO o zakázku na provedení klinického hodnocení pro nějakého zadavatele (výrobce léčiva), bývá nutno ověřit proveditelnost daného hodnocení v zemích, kde by se mělo uskutečnit. Zjišťuje se tedy, zda je k dispozici vhodná populace pacientů a zda jsou potenciální zkoušející ochotni hodnocení provádět. Již zde začíná spolupráce mezi zkoušejícím a CRO. Z hlediska legislativního je nutno splnit požadavek zákona na ochranu osobních údajů – zkoušející musí podpisem potvrdit, že souhlasí se zařazením svých údajů do databáze zkoušejících, kterou si vede dané CRO. Před sdělením konkrétních údajů o plánovaném projektu se také požaduje podpis dohody o zachování tajemství. Pak již může potenciální zkoušející obdržet alespoň synopsi protokolu hodnocení a vyjádřit svůj zájem či nezájem a možnosti provádění hodnocení na svém pracovišti.

Je-li ze strany výrobce léku/zadavatele definitivně rozhodnuto o CRO a zemích určených pro provádění hodnocení, přistoupí CRO k hodnotícím návštěvám pracovišť. V této fázi bývá v CRO na kon-

krétní klinické hodnocení přidělen konkrétní monitor, který reprezentuje CRO a stává se spolupracujícím partnerem pro zkoušejícího.

Hodnotící návštěvy bývají zkoušejícími často podceňovány. Nezřídka se stává, že si zkoušející, nehledě na žádost monitora, plánujícího návštěvu, vyhradí na návštěvu třeba jen 30 minut či méně času. Také se stává, že nepřizve členy svého týmu nebo dokonce nemá ještě vůbec jasno v tom, koho do svého týmu zařadí. Rovněž často nevěnuje čas přečtení zaslané dokumentace. Přitom podle správné klinické praxe je povinností zadavatele, a tedy i CRO, pokud je na něj tato povinnost delegována, vybrat kvalifikovaného zkoušejícího na správně vybaveném pracovišti. Naproti tomu zkoušející má mezi svými povinnostmi kromě doložení odborné kvalifikace a kapacity pro nábor požadovaného počtu pacientů – subjektů hodnocení také povinnost mít dostatek času na správné vedení a dokončení klinického hodnocení a zajištění dostatečného počtu kvalifikovaných spolupracovníků. V průběhu hodnotící návštěvy si monitor i zkoušející musí ujasnit, zda je pracoviště pro uvažovaný projekt vhodné svým vybavením, personální kapacitou i populací pacientů. Z nedostatečné přípravy zkoušejícího na hodnotící návštěvu tak potom mohou pramenit i jeho zkreslené odhady náročnosti projektu, obzvláště pak počtu pacientů zařaditelných do studie, což může narušit plánování celého klinického hodnocení. Základními tématy k diskusi je soulad s protokolem při zajištění kvalifikované lékařské péče, vedení zdravotnické dokumentace a přístup monitora k ní, dále se pojednává komunikace s etickou komisí pracoviště a příprava smluv s vedením pracoviště. Zde mají nespornou výhodu zkoušející-majitelé privátních praxí, kteří mohou sami rozhodnout i za svou instituci.

Nezbytným předpokladem zahájení klinického hodnocení na pracovišti je dokumentování kvalifikace zkoušejícího správně napsaným, datovaným a podepsaným životopisem a uzavření platné smlouvy s vedením pracoviště, která jasně určuje podmínky provádění klinického hodnocení včetně jeho financování a pojištění, podávání zpráv a archivace dokumentů. V nemocnicích, kde zkoušející není statutárním zástupcem zdravotnického zařízení, je důležitá role zkoušejícího v komunikaci s vedením a objasnění cílů a podmínek plánovaného klinického hodnocení. Již tato úvodní fáze příprav klade nároky na administrativní práci zkoušejícího, ale samozřejmě, že dobrá spolupráce mezi hlavním zkoušejícím, jeho týmem, vedením zdravotnického zařízení a monitory zde může výrazně urychlit zahájení zařazování pacientů. V současné době je podle platné legislativy možné, aby CRO komunikovala i s lokálními etickými komisemi jednotlivých pracovišť a usnadnila tak situaci zkoušejícímu. CRO vždy žádá o schválení

Etickou komisí pro multicentrická hodnocení (jde-li o více než jedno centrum) a SÚKL.

Zahájení klinického hodnocení

Po obdržení všech potřebných povolení a schválení přichází čas na zahajovací návštěvu. Nutno přiznat, že bývá vyčerpávající nejen pro monitora, ale i pro zkoušejícího a celý jeho tým. Znovu je nutno doporučit, aby na ni měli všichni dostatek času, aby proběhla mimo ordinanční hodiny, kdy by narušovala provoz a aby se jí zúčastnili dle možnosti všichni členové týmu. Jelikož různí členové týmu mohou mít rozličné a specifické úkoly, není přitom nutné, aby byli všichni přítomni po celou dobu návštěvy monitora. Během zahajovací návštěvy hlavní zkoušející písemně potvrdí úlohy svěřené jednotlivým členům týmu. Všem by měly být jejich úkoly vysvětleny tak, aby byli po návštěvě schopni samostatně a správně dle protokolu zařadit prvního pacienta-subjekt hodnocení. Při správné zahajovací návštěvě je na pracovišti již přítomen hodnocený léčivý přípravek a zkoušející je poučen o způsobu jeho inventarizace i o randomizaci subjektů hodnocení do jednotlivých skupin léčby, pokud je to v protokolu hodnocení zavedeno. Zodpovědnost za používání hodnocený léčivý přípravek patří k zásadám správné klinické praxe, které je nutno zkoušejícím připomínat. Co snad již je samozřejmé, je to, že před zahájením jakýchkoli procedur a vyšetření, souvisejících s klinickým hodnocením, dá zkoušející pacientovi prostudovat a podepsat informovaný souhlas, sám jej také podepíše a dá pacientovi jeho kopii. Tento proces zaznamená do zdrojové dokumentace (karty pacienta), stejně jako všechny následující procedury týkající se klinického hodnocení. Nejčastěji se chybí ve verzích informovaného souhlasu – jak se vyvíjí informace o hodnoceném léčivu, může být verzí informovaného souhlasu postupně více a zkoušející musí použít tu aktuální a schválenou.

Monitorování klinického hodnocení

Na úvod části o monitorování bych ráda připomněla požadavky na vedení zdravotnické dokumentace. Naši zkoušející velmi často považují požadavky monitorů na zdravotnickou (a pro ně tzv. „zdrojovou“) dokumentaci za přehnané, byrokratické a obtěžující. Přitom již v *zákoně 260/2001 Sb., ze dne 26. června 2001, kterým se mění zákon č. 20/1966 Sb.*, můžeme nalézt většinu z monitorů uplatňovaných požadavků:

§ 67b Zdravotnická dokumentace (ZD)

4) Zápis ve zdravotnické dokumentaci musí být veden průkazně, pravdivě a čitelně; je průběžně doplňován a musí být opatřen datem zápisu, identifikací a podpisem osoby, která zápis provedla. Opravy

ve zdravotnické dokumentaci se provádí novým zápisem s uvedením dne opravy, identifikací a podpisem osoby, která opravu provedla. Původní záznam musí zůstat čitelný.

V zásadě pro dobrou dokumentaci i pro klinické hodnocení stačí dodržovat zákon. Při monitorování dat se vychází z presumpce pravdivosti ZD – jak je zapsáno, tak se také stalo, není-li prokázán opak. Každý subjektivní stesk pacienta i každý chorobný nálezný má být zapsán, stejně jako provedená opatření, úkony a doporučení.

Je třeba dokumentovat i o čem byl pacient poučen a zda s postupem léčby souhlasí.

Dalším a relativně novým předpisem, který upravuje vedení zdravotnické dokumentace, je *vyhláška č. 385/2006 Sb., platná od 1. 11. 2006*.

Podrobně upravuje způsob vedení dokumentace a její povinné části.

Stojí za uvedení, že „Záznam do ZD je nutno provádět nejméně jednou za 24 hodin, nebo bezodkladně poté, co nastane skutečnost, kterou je třeba zaznamenat.“

Zkoušející bohužel často tyto legislativní požadavky nejen neznají, ba ani nevědí o jejich existenci. Role monitora je zde poněkud obtížná – ne každý zkoušející vysvětlení a požadavky snadno akceptuje. Přitom správná, čitelná a jasná dokumentace je pro klinická hodnocení opravdu důležitá, neboť jen na základě jasných a ověřitelných údajů je možno následně data statisticky vyhodnotit a provést závěry klinického experimentu – to je to, co si mnoho zkoušejících neuvědomuje: že jsou součástí výzkumného týmu, ne „pouze“ běžné praxe.

Ve správné klinické praxi se však jasně uvádí, že monitoring je povinností zadavatele, a tedy CRO, pokud jí byla svěřena.

Hlavním úkolem monitora při monitorovací návštěvě je tedy ověřit data zapsaná v souboru záznamových formulářů (CRF – Case Report Form) s údaji uvedenými ve zdravotnické („zdrojové“) dokumentaci, a to včetně laboratorních výsledků, rtg a jiných nálezů apod. Zde samozřejmě je spolupráce zkoušejícího nejdůležitější – často jen on ví, co měl nejasným zápisem na mysli a může dodat další vysvětlení či nálezy.

Další velmi důležitou součástí monitorovací návštěvy je inventura hodnoceného léčivého přípravku. Velká část zkoušejících tuto povinnost ponechává na monitorovi, ačkoli za hodnocený léčivý přípravek dle správné klinické praxe i dle uzavřené smlouvy zodpovídají. Monitori většinou v rámci snahy o hladký průběh návštěvy hodnocený léčivý přípravek přepočítávají a inventarizují, místo toho, aby to jen kontrolovali.

Hlášení závažných nežádoucích příhod je zodpovědností zkoušejícího a má se dít neprodleně po

zjištění příhody. Méně zkušený zkoušející se často obrací na monitora, aby jim pomohl s vyplněním předepsaného formuláře radou alespoň telefonicky. Zvláště pak monitoři pomáhají s následnými zprávami. Důležité zde je, aby zůstala zachována důvěrnost údajů, např. při poskytnutí kopie propouštěcí zprávy z nemocnice je třeba identifikovat pacienta pouze iniciálami a číslem, nikoli jménem. Podobně monitor zkoušejícímu pomáhá při odpovědích na dotazy, a to nejen k závažným nežádoucím příhodám, ale i k vytvořeným datům. I tyto odpovědi musí mít oporu ve zdravotnické dokumentaci pacienta a musí to být ověřitelné.

Ukončení klinického hodnocení

Při ukončení klinického hodnocení, ať už řádným podle protokolu nebo předčasným, probíhá na pracovišti uzavírací návštěva monitora. Měla by být již všechna data odebrána a vyřešeny všechny dotazy k nim. Při uzavírací návštěvě zkoušející s monitorem řeší archivaci dat a jejich zpřístupnění případným následným auditům. Ve vyhlášce 385/2006 Sb. můžeme najít skartační lhůty pro jednotlivé druhy zdravotnické dokumentace. Tyto lhůty se však neshodují s lhůtou pro klinická hodnocení, danou zákonem o léčivech (79/1997 Sb.). Ta se uvádí „dva roky od posledního schválení žádosti o registraci léčiva nebo minimálně dva roky od přerušení klinického vývoje hodnoceného léčiva“. Tento údaj však nemůže být znám ani zkoušejícímu, ani CRO a tak je na výrobcu, aby zkoušející sám informoval, že archivace doku-

mentů již není třeba. Z tohoto důvodu se obecně také užívá starší doporučená lhůta minimálně 15 let od ukončení klinického hodnocení. V současné době je běžné uložení dokumentace klinického hodnocení v nemocničním archivu. Horší situaci mají majitelé privátních praxí, kteří musí najít vhodné a bezpečné místo pro archivaci. Nemělo by to rozhodně být u zkoušejícího doma na půdě či v garáži, ale ani skříň v pracovně privátní praxe zkoušejícího není dobrým archivačním místem, vezmeme-li v úvahu dobu archivace. Toto však má být jasné již při hodnotící návštěvě pracoviště. Při uzavírací návštěvě znovu přichází ke slovu odpovědnost zkoušejícího za svěřený hodnocený léčivý přípravek, včetně vrácených zbytků a prázdných obalů. Všechn tento materiál je monitorem finálně inventarizován a buď odeslán zpět výrobcu nebo předán k destrukci v místě klinického hodnocení. V takovém případě musí zkoušející zajistit doklad o destrukci.

Ačkoli průběžné zprávy a závěrečná zpráva pro lokální etické komise je zodpovědností zkoušejícího, CRO mu může tyto zprávy připravit a také tak většinou činí, protože je rovněž předkládá Etické komisi pro multicentrická hodnocení a Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Poznámky k auditům

Poslední, ale velmi důležitou oblastí, kde zkoušející spolupracuje s CRO, je audit klinického hodnocení. Platí samozřejmě zásada chyby a odchylky od protokolu nebo normálního průběhu klinického

hodnocení neskrývat před monitorem, opravit je a dokumentovat. Nejhorší pro monitora (ale i pro pracoviště) je, pokud při auditu vzniknou nějaká mimořádná překvapení – např. dosud nepředložená část zdravotnické dokumentace, o které monitor neměl tušení a kde jsou údaje v kontradikci s ostatní dokumentací, spolupracovník, který není na seznamu členů týmu a který vykonával úkony v rámci hodnocení bez jakékoli autorizace („zaskakoval za kolegu na dovolené či měl zrovna službu“). Ze strany monitora je to svalování viny na zkoušejícího („to nebyla moje zodpovědnost“). Jistě že jsou i případy, kde přes opakovaná upozornění monitora zkoušející nějakému požadavku nevyhoví a ten je pak předmětem nálezu auditora, ale v tom případě monitor má ve svém vlastním zájmu tuto skutečnost dokumentovat v době, kdy se udála a zaznamenat, jaké kroky k nápravě byly provedeny.

V závěru bych chtěla podotknout, že dobře vedené klinické hodnocení, které probíhá za vzájemné důvěry a spolupráce zkoušejícího a monitora může oběma přinést pocit smysluplné a naplňující práce. Návštěvy monitora tak mohou být příjemným konzultačním a ne jen kontrolním zážitkem.

MUDr. Darina Hrdličková, MSc.

PPD Czech Republic s. r. o.,
Antala Staška 2027/79, 142 00 Praha 4
e-mail: darina.hrdlickova@europe.ppd.cz

Literatura

1. Zákon č. 79/1997 Sb. o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů.
2. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví a ministerstva zemědělství č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv.
3. Pokyn Státního ústavu pro kontrolu léčiv „KLH-17, Zkoušející“.

4. Zákon 260/2001 Sb. ze dne 26. června 2001, kterým se mění zákon č. 20/1966 Sb. o péči o zdraví lidu.
5. Vyhláška č. 385/2006 Sb., platná od 1. 11. 2006 o zdravotnické dokumentaci.