

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav zdravotnického managementu a ochrany veřejného zdraví

**Management klinické studie ve zdravotnickém
zařízení**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2023

Bc. Pavlína Smetanová

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 5. května 2023

Bc. Pavlína Smetanová

Poděkování

Úvodem bych ráda poděkovala Mgr. Martině Kovalové, Ph.D. za laskavé vedení této diplomové práce a cenné rady, které mi v průběhu jejího vypracování poskytla.

ANOTACE

Typ závěrečné práce:	Diplomová práce
Téma práce:	Management klinické studie ve zdravotnickém zařízení
Název práce:	Management klinické studie ve zdravotnickém zařízení
Název práce v AJ:	Management of clinical trial at medical facilities
Datum zadání:	25.01. 2022
Datum odevzdání:	05.05. 2023
Vysoká škola, fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav zdravotnického managementu a ochrany veřejného zdraví
Autor práce:	Bc. Pavlína Smetanová
Vedoucí práce:	Mgr. Martina Kovalová, Ph.D.
Oponent práce:	
Abstrakt v ČJ:	

Diplomová práce se věnuje managementu klinické studie ve zdravotnickém zařízení. Je zaměřena především na oblast klinického výzkumu z pohledu zkoušejícího centra, zabývá se znalostmi, zkušenostmi a systémem práce nelékařských zdravotnických pracovníků. Cílem výzkumné části diplomové práce bylo porovnat rozdíly mezi pracovníky na oddělení nemocniční péče a ambulantní péče. Výzkum byl realizován pomocí kvantitativního výzkumu, který byl založen na dotazníkovém šetření mezi sedmdesáti pěti zdravotníky pracujícími v oblasti klinického hodnocení. Kvantitativní výzkum sloužil k získání dat, ta byla využita k porovnání obou skupin respondentů v klíčových výzkumných otázkách. Provedený výzkum ukázal, že nemocniční zařízení je pro práci na studii lépe připraveno, je lépe jazykově vybaveno a je zde snazší možnost zastupitelnosti jednotlivých pracovníků. Bylo také prokázáno, že míra informovanosti a znalosti právních předpisů se mezi oběma skupinami neliší. Zároveň bylo zjištěno, že všeobecné vzdělávání v oblasti klinického výzkumu je značně omezené a jednotlivé týmy jsou odkázány na školení a kurzy ze strany zadavatelů klinických studií. Výsledky výzkumu sloužily k návrhu dalších podrobnějších zkoumání v budoucnu.

Klíčová slova v ČJ: management, klinická studie, Správná klinická praxe, stuíjní koordinátor, studijní sestra

Abstrakt v AJ:

The diploma thesis deals with the management of a clinical study at a medical facility. It is mainly focused on the field of clinical research from the point of view of the research site, it deals with the knowledge, experience and work system of non-medical health workers. The aim of the research part of the diploma thesis was to compare the differences between workers in the department of hospital care and outpatient care. The research was carried out using quantitative research, which was based on a questionnaire survey among seventy-five health professionals working in the field of clinical research. Quantitative research was used to obtain data, which was used to compare both groups of respondents in key research questions. The conducted research showed that the hospital facility is better prepared for work on the study, is better language prepared and there is an easier possibility of substitutability of individual workers. It has also been shown that the level of awareness and knowledge of legislation does not differ between of both groups. At the same time, it was found that general education in the field of clinical research is very limited and team members provided with trainings and courses from the sponsors of clinical studies. The results of the research served to design other more detailed investigations in the future.

Klíčová slova v AJ: management, clinical research, Good clinical practice, study coordinator, study nurse

Rozsah práce: 91 stran

POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI

Následující text popisuje rešeršní činnost, na jejímž základě došlo k dohledání validních zdrojů pro tvorbu této práce.

VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA



Klíčová slova v ČJ: klinický výzkum, historie klinického výzkumu, Správná klinická praxe, klinický výzkum a právo, studijní koordinátor, management, výuka cizího jazyka

Klíčová slova v AJ: clinical trial, history, GCP, clinical trial in law, study coordinator, management, clinical study, education, english language skills

Jazyk: čeština, angličtina

Období: 2013-2023

DATABÁZE



PubMed, GoogleScholar, Science Direct, ProQuest



Nalezeno 431 článků a abstraktů



VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA



Duplicita
Články netýkající se tématu
Články nedostupné v plnotextu

Pro tvorbu diplomové práce bylo použito 34 dohledaných článků, 4 zákony, 7 knih

Obsah

Úvod	9
1 Historie a vývoj klinického výzkumu	11
2 Vymezení základních pojmů	15
2.1 Zadavatel klinického hodnocení	15
2.2 Zkoušející klinického hodnocení	17
2.2.1 Lékařská péče o subjekty hodnocení	18
2.2.2 Zkoušející a komunikace s nezávislou etickou komisí	18
2.2.3 Zkoušející a soulad s protokolem	19
2.2.4 Zkoušející a hodnocené léčivo	19
2.2.5 Zkoušející a postupy při randomizaci a odslepení léčby	19
2.2.6 Zkoušející a informovaný souhlas subjektů hodnocení	20
2.2.7 Zkoušející a vedení dokumentace	21
2.2.8 Klinické hodnocení a nelékařský zdravotnický pracovník	21
2.2.9 Kvalifikace nelékařského zdravotnického pracovníka pro práci v klinickém hodnocení	24
2.3 Subjekt klinického hodnocení	25
2.4 Správná klinická praxe	26
2.5 Farmakovigilance	27
2.6 Základní dokumenty klinického hodnocení	27
2.6.1 Protokol klinického hodnocení	28
2.6.2 Soubor informací pro zkoušejícího	29
2.6.3 Informovaný souhlas a formulář informovaného souhlasu	29
3 Klinické hodnocení léčiv	31
3.1 Léčivý přípravek	31
3.2 Léčivé přípravky používané v klinickém hodnocení	31
3.2.1 Hodnocený léčivý přípravek	31
3.2.2 Placebo	32
3.2.3 Komparátor	32
3.3 Typy klinického hodnocení	33
3.4 Fáze klinického hodnocení	34
4. Orgány působící v rámci klinického hodnocení	37
4.1 Etická komise	37
4.2 Státní ústav pro kontrolu léčiv	37

4.2 Ministerstvo zdravotnictví.....	38
4.4 Evropská léková agentura (EMA)	38
5 Klinické hodnocení a právo	40
5.1 Klinické hodnocení léčiv a Mezinárodní právo.....	40
5.2 Klinické hodnocení a právo Evropské unie.....	40
5.3 Klinické hodnocení a české právo	41
6. Klinické hodnocení ve zdravotnickém zařízení.....	43
6.1 Výběr zdravotnického zařízení pro provádění klinického hodnocení	43
6.2 Příprava klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení	44
6.3. Zahájení a průběh klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení.....	46
6.4 Ukončení klinického hodnocení	47
7 Cíl práce a metodika výzkumu.....	49
7.1 Hypotéza a cíle práce	49
7.2 Metodika výzkumu	50
7.2.1 Kvantitativní výzkum	51
7.3 Metody zpracování dat	52
8 Vyhodnocení výzkumu	53
8.1 Výsledky kvantitativního výzkumu	53
8.1.2 Dotazníkové šetření.....	53
8.2 Výsledky práce.....	55
9 Diskuze	67
ZÁVĚR	73
SEZNAM LITERATURY	75
SEZNAM ZKRATEK	80
SEZNAM TABULEK	82
SEZNAM GRAFŮ	83
SEZNAM OBRÁZKŮ	84
SEZNAM PŘÍLOH	85

Úvod

Klinický výzkum je hnací silou farmaceutického průmyslu, je nedílnou součástí výzkumu a vývoje nových léčivých prostředků. Jedná se o prestižní, náročný proces, který probíhá ve zdravotnických zařízeních po celém světě, včetně České republiky. Je primárním způsobem, jak vědci zjišťují, zda je nová léčba, jako je nový lék, dieta nebo zdravotnický prostředek, u lidí bezpečná a účinná a má-li méně škodlivé vedlejší účinky než standardní léčba. Klinický výzkum často trvá až 12 let a zahrnuje více než 1000 subjektů, na kterých je dané léčivo zkoumáno, než je registrováno a uvedeno na trh.

Hlavním projektem klinického výzkumu jsou klinické studie, nazývané též termínem klinické hodnocení. Týkají se zejména testování humánních léčivých přípravků či zdravotnických prostředků. Termín klinická studie odpovídá více zahraniční terminologii. Při jednání s úřady v České republice se ale oficiálně používá termín klinické hodnocení, zejména ve spojitosti při jednání s úřady schvalujícími proces klinického výzkumu (Martináková, 2015; Svobodník, 2014).

Počet klinických hodnocení každoročně stoupá a farmaceutické firmy do nich investují miliardy dolarů. Farmaceutický průmysl je jedním ze sektorů s nejvyšším podílem investic, které jdou do klinického výzkumu a vývoje nových léčiv. Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) uvádí, že na evropský trh jsou každoročně přiváděny desítky nejmodernějších léčivých přípravků, které přinášejí naději pacientům s onkologickými, kardiovaskulárními, neurologickými, respiračními a dalšími nemocemi. Z aktuální analýzy dat 2021 vyplývá, že jen v období 2017–2020 bylo Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) schváleno 160 centrálně registrovaných léčiv. Dostupnost nových léků v České republice se v posledních letech zlepšuje. Ve sledovaném období 2017–2020 je na tom Česká republika s dostupností lépe než země V4, na druhou stranu zaostává za některými zeměmi západní Evropy, např. za Francií, Rakouskem, Itálií nebo Německem. AIFP dále ve své výroční zprávě uvádí, že v České republice pokračuje trend, kdy se mění charakter klinických hodnocení, je zaznamenán přesun z hodnocení plošných oblastí k hodnocením zaměřeným na vysoce specifikované diagnózy a personifikovanou léčbu. Tato skutečnost se primárně zobrazuje v nárůstu hodnocení v oblasti onkologie, kde je důraz kladen na vzácnější nemoci. Celkový počet klinických hodnocení byl v roce 2021 relativně stabilní. Vzrostl počet nově započatých klinických hodnocení, které tvoří zhruba 30 % všech realizovaných klinických hodnocení v ČR. V souvislosti se zvýšeným počtem klinických hodnocení se však

nezvyšuje počet pacientů, kteří se jich účastní, v roce 2021 bylo zapojeno do klinických hodnocení 16 069 pacientů, což je zhruba o 5 % méně než v roce 2019. Úbytek může být způsoben postupnou změnou charakteristiky klinických hodnocení v ČR. Jedná se o přesun od plošných hodnocení, kde je zapotřebí většího množství pacientů, k hodnocením zaměřeným spíše na personifikovanou léčbu a vzácné nemoci. U těchto hodnocení je potřebný počet pacientů značně menší. Jak je z těchto dat patrné, klinický výzkum se celosvětově týká desetitisíců pacientů a je nutné zajistit jejich bezpečnost (AIFP, 2021).

Dřívější shovívavější právní úprava klinického výzkumu vedla k mnoha tragédiím, které vyústily v její postupnou specifikaci a nastavení základních pravidel. V této práci bych se ráda věnovala klinickému výzkumu od jeho historických milníků a jejich důsledků, dále shrnutí základní mezinárodní, evropské a vnitrostátní právní úpravy, vysvětlení základních pojmů klinického výzkumu, pro snadnější uchopení dané problematiky.

Z dat AIFP dále vyplývá, že v rámci klinického výzkumu v roce 2021 v ČR pracovalo 1891 výzkumných týmů. Významnou součástí mé práce bylo shrnout pravidla a zásady klinického výzkumu z pohledu zadavatele a zkoušejícího (AIFP, 2021).

Praktická část diplomové práce se zabývá zmapováním managementu klinického hodnocení ve zdravotnických zařízeních ČR a jejich porovnání z hlediska typu zdravotnického zařízení, ve kterém se výzkum provádí. Cílem výzkumné části diplomové práce bylo zmapovat systém práce na klinickém výzkumu na lůžkových odděleních nemocnic a v zařízeních ambulantního/soukromého typu a porovnat možné rozdíly. Zjistit způsob delegování zodpovědností/rolí v rámci klinického výzkumu. Zjistit úroveň předávání informací a zastupitelnosti jednotlivých členů studijních týmů. Zjistit úroveň informací, školení, tréninků, které jsou členům zkoušejícího týmu předávány před, v průběhu a po ukončení klinického výzkumu. Zmapovat úroveň znalostí právních předpisů a legislativních dokumentů, které dávají právní rámec klinického výzkumu. Z tohoto důvodu byl vytvořen dotazník, který byl předložen respondentům, kteří byli z řad nelékařských zdravotnických pracovníků mající zkušenost s prací v klinickém hodnocení.

1 Historie a vývoj klinického výzkumu

Mluvíme-li o historii klinického výzkumu, vracíme se do hluboké minulosti, do období, které se začalo psát s prvním lékařem na světě. První zmínky o léčení pocházejí z Egypta z období 4. tisíciletí před našim letopočtem, již tehdy lidé pocítovali potřebu být léčení správně a dostupnými, bezpečnými metodami. Zde je možné nalézt záznamy např. o použití malachitu jako očního promazávacího prostředku nebo použití kosti jako náhrady zubu. V literatuře se můžeme setkat se zmínkami o kodexech, principech a doporučeních, např. Hippokratova přísaha, nebo Percivalův kodex (Peterová, 2013).



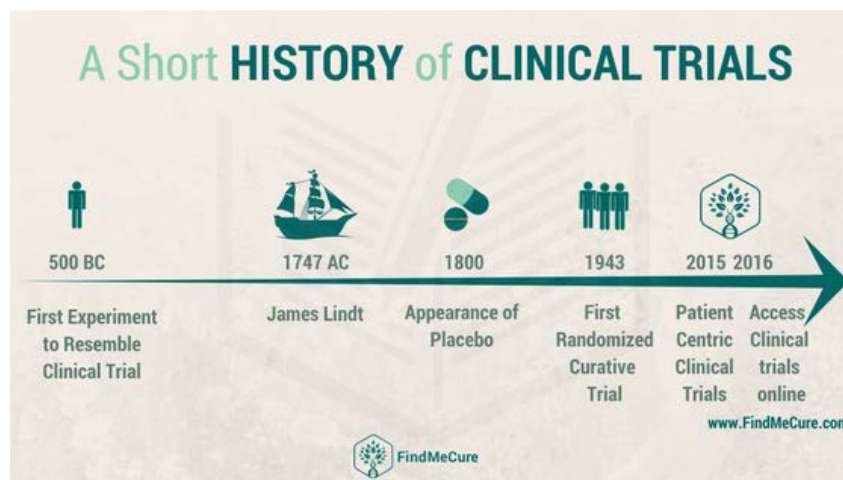
Obrázek č.1 Historie klinického výzkumu (James Lindt Library, 2021)

První klinický test provedl chirurg Ambroise Pare v roce 1537, když sloužil u Mareschal de Motegni, byl zodpovědný za léčbu zraněných vojáků na bojišti. Rány se léčily způsobem velmi bolestivým, polévaly se vřelým olejem, který měl zastavit krvácení, mnoho vojáků tímto způsobem i zemřelo. Při obléhání města, léčil Paré zraněné vojáky starým způsobem, a když došel olej, použil obvazy potřené směsí žlutku, růžovým a terpentýnovým olejem. Bylo to méně bolestivé, a navíc měly obvazy větší hojivý účinek než olej a rány se zcelily rychleji (Bhatt, 2010).

James Lind je považován za prvního lékaře, který provedl kontrolovanou klinickou studii moderní doby. Dr. Lind (1716-94), když pracoval jako chirurg na lodi, byl zděšen vysokou

úmrtností na kurděje mezi námořníky. Naplánoval srovnávací studii nejslibnějšího léku na kurděje. Jeho názorný popis studie pokrývá základní prvky kontrolované studie.

Trvalo další století, než se objevil další důležitý milník v historii moderních klinických studií: placebo. Slovo placebo se poprvé objevilo v lékařské literatuře na počátku 19. století. Hooper's Medical Dictionary z roku 1811 jej definoval jako „vlastnost daná jakémukoli léku spíše proto, aby pacienta potěšil, než aby mu prospěl“ (Bhatt, 2010).



Obrázek č.2 Historie Klinického výzkumu v kostce (Find Me Cure, 2018)

První krok ke zpřesnění právních předpisů, které regulují klinický výzkum, byl ve 30. letech 20. století v USA ovlivněn tragickou událostí. Společnost S. E. Massengill použila k přípravě sulfanilamidu látku diethylenglycol (DEG), který je pro člověka toxický a v roce 1937 zapříčinil úmrtí více než 100 lidí. Tato tragická událost byla způsobena nejen špatnou informovaností, ale také skutečností, že před uvedením na trh nebyly provedeny testy na zvířatech tak, jak bylo v té době zvykem, žádná legislativa však tento postup nevyžadovala. Tato událost vedla FDA (Food and Drug Agency) k vydání nového znění zákona o potravinách, léčivech a kosmetice. Ten nahrazoval zákon o potravinách a léčivech z roku 1906 a mimo jiné vyžadoval, aby byly nová léčiva vždy testována na zvířatech a tyto výsledky byly předloženy FDA před tím, než bude přípravek uveden na trh (Peterová, 2013).

Novodobé principy klinického výzkumu dále ovlivnil soudní proces s 23 předními německými lékaři, kteří v průběhu druhé světové války prováděli lékařské experimenty na vězňích v koncentračních táborech. Mnoho z těchto vězňených osob zemřelo, mnoho z nich si

neslo následky po celý život. Proces vyústil k vydání Norimberského kodexu (1947) (Peterová, 2013).

Mezinárodní kodex lékařské etiky (1945) popisuje obecné povinnosti lékařů, povinnosti lékařů k nemocným a povinnosti lékařů k sobě navzájem. V tomto dokumentu je také definováno neetické jednání lékaře, vyzývá k velké opatrnosti při šíření nových objevů a nových postupů v léčbě (Kuře, Veselská, 2021).

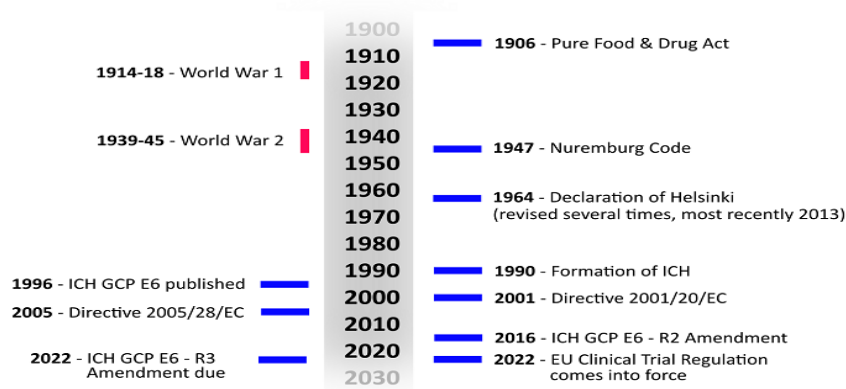
Další poválečnou snahou o znovuoživení lékařské etiky v souvislosti s událostmi druhé světové války byla Ženevská deklarace (1948). Text Hippokratovy přísahy byl revidován a aktualizován, nově formuluje dávné morální zásady lékařské profese. Oproti Hippokratově přísaze se v ní nově objevují momenty lidskoprávní, občanskoprávní a antidiskriminační. Později byla několikrát upravována a doplňována. Z pozdějších úprav a změn lze uvést respektování lidského života, tedy jednoho z klíčových etických i právních konceptů (Kuře, Veselská, 2021).

K jedné z nejtragičtějších událostí došlo v 60. letech 20. století, jednalo se o tzv. Thalidomidovou tragédii. V příčinné souvislosti s užíváním thalidomidu v těhotenství (lék na těhotenskou nevolnost) se ve 46 zemích světa narodilo až 20 000 dětí s vrozenými vývojovými vadami. Důvodem byla nedostatečně prokázaná bezpečnost tohoto léčivého přípravku. Na základě této události bylo kongresem USA vydáno nařízení vztahující se k testování léčivých přípravků v průběhu těhotenství. FDA zareagovala v roce 1962 přijetím Kefauver-Harrisova dodatku k Zákonu o potravinách, léčivech a kosmetice z roku 1938, v němž je poprvé uveden požadavek na použití informovaného souhlasu, hlášení nežádoucích účinků a prokazování účinnosti přípravku. Vydáním tohoto dodatku došlo ke zpřísnění hodnocení předkládané dokumentace ve smyslu nejen bezpečnosti, ale také účinnosti (Peterová, 2013).

Reakcí evropských států na Thalimidovou tragédii, bylo vydání Helsinské deklarace, která navazuje na Ženevskou deklaraci a Norimberský kodex. V průběhu let byla několikrát revidována, závaznou se stala verze Helsinské deklarace z roku 1996, ve které jsou zakotveny zásady náhrady škody za způsobenou újmu, potřeby šíření výsledků výzkumu a vyšší ochrana tzv. vulnerabilních skupin zapojených do výzkumu. Helsinská deklarace se stala závaznou až po revizi v roce 1996. Úmluva upravuje, jak obecné oblasti jako jsou např. všeobecné zásady výzkumu nebo informovaný souhlas, ale i specializovanější oblasti jako je např. použití placeba (neúčinná látka, která je upravena do stejné formy jako lék), nebo problematika etických komisí

ve výzkumu. Reakcí Spojených států na tuto tragédii byla Belmontská zpráva (1979) (Peterová, 2013).

Zodpovědné dodržování etických norem se týká každého člena výzkumného týmu. Uplatňování Správné klinické praxe a uvádění nezkreslených a nefalšovaných výsledků by mělo být základním pravidlem každého výzkumu. Jakýkoli podvod může mít velice neblahé důsledky pro jednotlivce i celou instituci. Pro výzkumnou činnost je zcela zásadní, aby publikované informace byly ověřené, spolehlivé a pravdivé. Výzkumníci by měli při své práci vždy aplikovat zásady etických standardů, zejména ohledně uvádění autorství, spoluautorství, citování apod. Etickým základem všech vědeckých prací by měla být především pravdivost a poctivost (Martináková, 2015; Kuře, 2015; Šimek, 2015).



Obrázek č.3 Historické milníky klinického výzkumu (Whitehalltraining, 2022)

2 Vymezení základních pojmů

2.1 Zadavatel klinického hodnocení

Zadavatelem může být dle zákona o léčivech „*fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování klinického hodnocení*“. Zadavatelem je osoba, která má bydliště, nebo firemní adresu na území České republiky nebo v jiném členském státě EU nebo může jít o osobu, která nesplňuje výše zmíněné kritérium, ale stanovila si svého oprávněného zástupce, který tuto podmínku splňuje. Povinnosti zadavatele jsou obecně upraveny v zákoně o léčivech a blíže je specifikuje vyhláška o Správné klinické praxi (SÚKL, KLH-16, 2011).

Zadavatel je odpovědný za zavedení a udržování systémů zabezpečování a kontroly kvality, které zaručují, že klinické hodnocení (KH) je prováděno a údaje jsou získávány, dokumentovány a zpracovány v souladu s protokolem, správnou klinickou praxí a příslušnými právními předpisy, aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost (SÚKL, KLH-16, 2011).

Zadavatel může přenést některé nebo všechny své povinnosti či funkce, vztahující se ke klinickému hodnocení, nebo jejich část na smluvní výzkumnou organizaci. Konečná odpovědnost za data získaná v rámci KH zůstává vždy na zadavateli (SÚKL, KLH-16, 2011).

Pro vyhodnocování postupu KH, včetně vyhodnocování údajů o bezpečnosti a klíčových parametrů účinnosti v časových intervalech, může zadavatel ustavit nezávislou komisi monitorující údaje (Independent Data Monitoring Committee). Tato komise vydává doporučení, zda pokračovat, upravit nebo zastavit klinické hodnocení. Komise by měla pracovat podle písemných pracovních postupů a vést písemné záznamy o všech svých jednáních (Vyhláška č. 226/2008 Sb.).

Zadavatel musí zajistit a dokumentovat, že elektronické systémy, do kterých jsou údaje zaznamenávány, splňují požadavky na úplnost, přesnost, spolehlivost a jsou vhodné pro daný účel (validace). Změny údajů jsou dokumentovány a vložené údaje nejsou vymazávány (např. dohledání údajů při auditu, rozlišení původních dat a upravených dat). Systém je nutné udržovat bezpečný, tak, aby nemohlo dojít k neoprávněnému přístupu k údajům, udržovat seznam osob, které jsou oprávněny provádět změny údajů, udržovat odpovídající zálohování údajů (SÚKL, KLH-16, 2011).

Zadavatel je odpovědný za výběr zkoušejícího/zdravotnického zařízení. Každý zkoušející by měl mít kvalifikaci získanou školením a praxí a přiměřené prostředky k řádnému provádění KH, pro které byl vybrán. Zadavatel je odpovědný u multicentrických studií za organizaci a výběr koordinující komise a/nebo výběr koordinujícího zkoušejícího. Před uzavřením smlouvy o provedení klinického hodnocení se zkoušejícím/zdravotnickým zařízením by měl zadavatel poskytnout zkoušejícímu/zdravotnickému zařízení protokol a aktualizovaný soubor informací pro zkoušejícího a měl by poskytnout zkoušejícímu/zdravotnickému zařízení dostatečný čas pro seznámení se s protokolem a poskytnutými informacemi (SÚKL, KLH-16, 2011).

Klinické hodnocení se musí provádět v souladu se správnou klinickou praxí, právními předpisy, protokolem a v souladu se stanoviskem etické komise. Zadavatel by měl tedy ověřit, zda je zkoušející participující na KH řádně proškolen, případně tato školení zajistit. Zadavatel je povinen uzavřít pojištění KH, které by se měly v souladu s právními předpisy vztahovat k úhradě nákladů na léčení subjektů v případě poškození zdraví v souvislosti s jejich účastí v KH. Finanční stránka je dokumentována ve smlouvě uzavřené mezi zadavatelem a zkoušejícím (SÚKL, KLH-16, 2011).

Před zahájením by měl zadavatel předložit požadovanou žádost příslušnému úřadu (Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv) a etickým komisím k posouzení, přijetí a povolení.

V oblasti léčiva je zadavatel zodpovědný za včasné dodání hodnocených léčiv zkoušejícímu; vedení záznamů dokládajících transport, příjem, uchovávání, vrácení a likvidaci hodnocených léčiv; zajistit systém stahování hodnocených léčiv a jeho dokumentování (např. stažení závadného léčiva, vrácení léčiv po ukončení studie, vrácení léčiv s ukončenou dobou použitelnosti); zajistit systém zacházení s nepoužitými hodnocenými léčivy, včetně dokumentování tohoto zacházení; zajistit stabilitu léčiva po celou dobu používání (SÚKL, KLH-16, 2011).

Zadavatel je odpovědný za průběžné vyhodnocování bezpečnosti hodnocených léčiv. Neprodleně informuje všechny zúčastněné zkoušející/zdravotnická zařízení a kontrolní úřady o skutečnostech, které by mohly nepříznivě ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení, mít vliv na jeho provádění nebo změnit povolení či souhlasné stanovisko etické komise s pokračováním KH.

Zadavatel provádí pravidelnou kontrolu (monitorování) zkoušejícího centra. Účelem monitorování je ověřit, že jsou chráněna práva a zdraví subjektů, získaná data jsou správná, úplná a ověřitelná na základě zdrojových dokumentů; KH probíhá v souladu s poslední schválenou

verzí protokolu/dodatků, správnou klinickou praxí a právními předpisy. Monitor, tedy osoba, která je v pracovněprávním vztahu k zadavateli studie, by měl postupovat podle písemných standardních pracovních postupů stanovených zadavatelem pro monitorování daného KH. Vedle monitoringu je možné provést kontrolu zkoušejícího auditem. Účelem auditu zadavatele, který je nezávislý a prováděný odděleně od běžného monitorování nebo kontrol zabezpečování jakosti, by mělo být vyhodnocení průběhu klinického hodnocení a soulad s protokolem, standardními pracovními postupy, správnou klinickou praxí a příslušnými právními předpisy (SÚKL, KLH-16, 2011).

Nesoulad činnosti zkoušejícího/zdravotnického zařízení nebo členů týmu zadavatele s protokolem, standardními postupy, správnou klinickou praxí a právními předpisy by měl vést k neprodlenému zásahu zadavatele za účelem zajištění souladu. Jestliže monitorování nebo audit odhalily závažný nebo trvalý nesoulad na straně zkoušejícího/zdravotnického zařízení, zadavatel by měl ukončit účast zkoušejícího/zdravotnického zařízení v klinickém hodnocení. O této skutečnosti by měl zadavatel neprodleně informovat kontrolní úřady (SÚKL, KLH-16, 2011).

2.2 Zkoušející klinického hodnocení

Zkoušející je lékař, který je zodpovědný za průběh KH v jeho místě. V případě, že je prováděno v jednom místě týmem osob, je zkoušející, který vede tým osob označen jako hlavní zkoušející. V takovém případě nese odpovědnost za to, aby byly jednotlivým zkoušejícím přidělovány úkoly takovým způsobem, který neohrožuje bezpečnost ani věrohodnost hodnocení. Studijní tým kromě hlavního zkoušejícího, obvykle tvoří jeden či více dalších zkoušejících (tzv. spolu zkoušejících), studijní sestry, studijní koordinátoři a lékárníci (SÚKL, KLH-17, 2011).

V souladu se Správnou klinickou praxí musí být každé delegování odpovědností zkoušejícím řádně zaznamenáno (prostřednictvím tzv. Delegation log and Responsibility log). Zde je zaznamenáno, jaké zodpovědnosti a od kdy jsou na jednotlivé členy týmu delegovány.

Zkoušejícím může být pouze osoba, která ukončila vysokoškolské vzdělání ve studijním programu všeobecné lékařství a zároveň musí mít potřebnou praxi a zkušenosti, které zaručí, že KH bude prováděno správně, dle zásad Správné klinické praxe a v souladu se všemi právními předpisy. Zkoušející by měl být dokonale seznámen se správným používáním hodnoceného léčiva tak, jak je popsáno v dokumentech KH; umožnit monitoring a audit zadavateli a inspekci

příslušným kontrolním úřadům; vést seznam kvalifikovaných osob, které pověřil prováděním významných úkolů souvisejících s klinickým hodnocením (SÚKL, KLH-17, 2011).

Zkoušející by měl být schopen zařadit dostatečný počet subjektů v průběhu náborového období; měl by mít dostatečnou časovou kapacitu provádění a dokončení KH ve stanoveném období; mít k dispozici dostatečný počet kvalifikovaných pracovníků a vhodné vybavení (Vyhláška č. 226/2008 Sb.).

2.2.1 Lékařská péče o subjekty hodnocení

Kvalifikovaný lékař je zodpovědný za všechna lékařská rozhodnutí související s hodnocením, subjektu KH poskytuje lékařskou péči při jakýchkoliv nežádoucích příhodách, které vzniknou v průběhu KH, a to po celou jeho dobu a v následném období. Je vhodné, aby zkoušející informoval ošetřujícího lékaře (praktického lékaře, jiného ošetřujícího lékaře, který se podílí na péči o pacienta) subjektu hodnocení o účasti subjektu v klinickém hodnocení, pokud subjekt hodnocení ošetřujícího lékaře má a s jeho informováním souhlasí. I když subjekt není povinen uvést důvod pro předčasné odstoupení z KH, zkoušející by měl vyvinout přiměřené úsilí ke zjištění těchto důvodů, při plném respektování práv subjektu (SÚKL, KLH-17, 2011).

2.2.2 Zkoušející a komunikace s nezávislou etickou komisí

Klinické hodnocení nesmí být zahájeno před udělením písemného kladného vyjádření nezávislé etické komise (EK) k protokolu, k formulářům písemného informovaného souhlasu, k postupům náboru subjektů a k jakýmkoli jiným písemným informacím poskytovaným subjektům hodnocení (dotazníky kvality života, denní záznamy užívání studijní medikace) (Vyhláška č. 226/2008 Sb.).

V průběhu KH zkoušející poskytuje nezávislé etické komisi všechny dokumenty i jejich aktualizované verze, které EK posuzuje, informuje EK o zahájení klinického hodnocení (zařazení prvního subjektu hodnocení podpisem formuláře informovaného souhlasu). Zkoušející je zodpovědný za předložení průběžné zprávy o stavu KH na jeho centru v intervalu 1x rok nebo častěji, pokud to komise vyžaduje (Vyhláška č. 226/2008 Sb.).

V případě předčasného ukončení nebo pozastavení KH, by měl zkoušející/zdravotnické zařízení (centrum KH) neprodleně informovat subjekty hodnocení, zajistit vhodnou a následnou léčbu pro subjekty a měl by informovat kontrolní úřady (Vyhláška č. 226/2008 Sb.).

2.2.3 Zkoušející a soulad s protokolem

Zkoušející je zodpovědný za vedení KH v souladu s jeho protokolem. Akceptování pravidel protokolu vyjadřuje podpisem jeho podpisové strany. Neměl by provádět žádné odchylky od protokolu bez souhlasu zadavatele. Jakákoliv odchylka od protokolu by měla být zkoušejícím zdokumentována a vysvětlena (SÚKL, KLH-17, 2011).

2.2.4 Zkoušející a hodnocené léčivo

Zodpovědnost za hodnocené léčivo v místě KH má zkoušející, některé nebo všechny povinnosti může delegovat na vhodného farmaceuta, který pracuje pod dohledem zkoušejícího. Centrum KH vede záznamy o dodávání hodnoceného léčiva, o stavu jeho zásob, o užívání každým ze subjektů a o vrácení nevyužitého hodnoceného léčiva zadavateli, případně jeho likvidace. Zkoušející by měli vést záznamy, které dokazují, že subjektům hodnocení byly poskytnuty dávky léčiva v souladu s protokolem (SÚKL, KLH-17, 2011).

2.2.5 Zkoušející a postupy při randomizaci a odslepení léčby

Zkoušející je zodpovědný za dodržování postupů randomizace (z anglického random = náhodný; náhodné, přiřazení léčiva k subjektu hodnocení, jejím cílem je omezení předpojatosti a zvýšení validity získaných dat) a měl by zajistit, že odslepení léčby bude provedeno v souladu s protokolem. Je-li klinické hodnocení zaslepeno, zkoušející okamžitě zdokumentuje a vysvětlí zadavateli jakékoliv předčasné odslepení hodnoceného léčiva (náhodné odslepení, odslepení pro závažnou nežádoucí příhodu) (SÚKL, KLH-17, 2011).

2.2.6 Zkoušející a informovaný souhlas subjektů hodnocení

Při získávání a dokládání informovaného souhlasu musí zkoušející postupovat v souladu s právními předpisy, správnou klinickou praxí a etickými zásadami.

Formulář písemného informovaného souhlasu a jakékoliv jiné písemné informace, které jsou v průběhu hodnocení poskytovány subjektům, jsou průběžně revidovány kdykoli jsou k dispozici nové informace, které mohou být významné pro souhlas subjektu hodnocení (bezpečnostní údaje o studijním léčivu, nově zjištěné nežádoucí účinky). Všechny revidované formuláře informovaného souhlasu musí být schváleny nezávislou etickou komisí a SÚKLEM dříve, než jsou použity (Vyhláška č. 226/2008 Sb.).

Subjekt KH nesmí být k účasti nebo pokračování v klinickém hodnocení nucen, přemlouván nebo motivován. Jazyk použitý v informovaném souhlase by měl být jednoduchý, srozumitelný, bez odborných termínů. Subjekt nebo zákonný zástupce subjektu musí být informován o všech aspektech souvisejících s klinickým hodnocením, včetně písemných informací povolených/odsouhlasených nezávislou etickou komisí. Zkoušející musí poskytnout dostatek času a příležitostí k vznesení dotazů ohledně podrobností KH a rozhodnutí o jeho účasti v něm, zodpovědět všechny dotazy (SÚKL, KLH-17, 2011).

Není-li subjekt hodnocení nebo jeho pověřený zákonný zástupce schopen číst, je jednání týkající se získání informovaného souhlasu přítomen nestranný svědek, ten podepíše a datuje formulář a stvrzuje tak, že písemné informace byly správně objasněny a zjevně pochopeny, a že informovaný souhlas byl dán dobrovolně (SÚKL, KLH-17, 2011).

V případě, že není možné předem získat souhlas subjektu (v akutních situacích), by měl být požadován souhlas jeho pověřeného zákonného zástupce nebo opatrovníka, pokud je přítomen. Pokud není možno získat předem souhlas subjektu a jeho pověřený zákonný zástupce není dosažitelný, zařazení subjektu by mělo být popsáno v protokolu nebo jiným způsobem s dokumentovaným povolením nezávislé etické komise k zajištění ochrany práv, bezpečnosti a zdraví subjektů. Subjekt klinického hodnocení nebo jeho pověřený zákonný zástupce by měl být informován o klinickém hodnocení, co nejdříve jakmile je to možné a měl by být vyžádán souhlas s pokračováním a jiný příslušný souhlas (SÚKL, KLH-17, 2011).

2.2.7 Zkoušející a vedení dokumentace

Zkoušející je zodpovědný, že data získaná v rámci výzkumu budou přesná a úplná, čitelná a včasné zaznamenaná do záznamů subjektů hodnocení (Case Report Form) a všech lékařských zpráv. Údaje uváděné v záznamech subjektů hodnocení, které vycházejí ze zdrojových údajů, by měly být identické se zdrojovými dokumenty. Jakákoliv změna či oprava v záznamech subjektů hodnocení by měla být datována, podepsána iniciálami a vysvětlena a neměla by znemožnit čitelnost původního záznamu. Tyto dokumenty by měly být uchovávány po dobu, která je dána právními předpisy (SÚKL, KLH-17, 2011).

Zkoušející musí zajistit přístup k původní zdravotnické dokumentaci za účelem ověření průběhu KH monitorům, auditorům, etické komisi, SÚKLu. Subjekt hodnocení je s tímto faktem seznámen v informovaném souhlasu a svým podpisem uděluje těmto účastníkům KH souhlas (Policar, 2009).

2.2.8 Klinické hodnocení a nelékařský zdravotnický pracovník

Do procesu klinické studie je od počátku zapojeno mnoho osob s rozdílnými kompetencemi a odlišným vztahem ke studijním výkonům. Spoluúčast studijního koordinátora nebo studijní sestry na realizaci KH je v současnosti již běžnou praxí ve většině zdravotnických zařízení, která se práce na KH účastní. Ačkoliv se jejich náplň práce a konkrétní zodpovědnosti mohou mezi jednotlivými institucemi lišit, v ideálním případě tvoří studijní koordinátor organizační, informační a administrativní zázemí celému studijnímu týmu. Bývá často klíčovou a první osobou v komunikaci se zadavatelem, monitorem KH, poskytuje požadovanou dokumentaci (životopisy členů studijního týmu, tréninkové certifikáty, certifikáty laboratorních testů, kalibrační certifikáty k jednotlivým přístrojům používaných v rámci KH atd.), vede a zakládá všechny studijní dokumenty do studijního šanonu.

Do kompetence koordinátora tedy může patřit i povinnost včas a správnou formou distribuovat příslušné informace o KH dalším členům studijního týmu, zadávat data získaná v rámci KH ze zdrojové dokumentace do elektronického systému, který slouží k zaznamenávání všech studijních dat všech subjektů hodnocení.

V závislosti na komplikovanosti protokolu je někdy nutné přizvat k účasti v KH i lékaře jiné odbornosti (oční lékaře, kožní lékaře apod.), v tomto případě studijní koordinátor předává

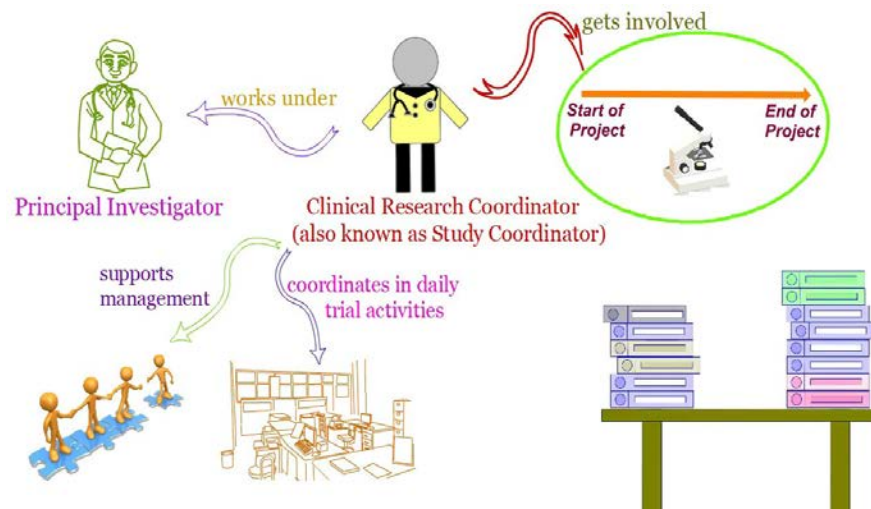
relevantní, cílené informace, které se týkají pouze jejich zodpovědností (zvýraznění části protokolu) (Hanáková, 2022).

Studijní koordinátor se také může účastnit procesu výběru subjektu hodnocení z databáze pacientů jednotlivého centra KH. Může být nápomocen při prověřování a zvažování, kterým pacientům je možno účast v KH nabídnout. Počet subjektů, které budou do studie KH zařazeny, upravuje většinou i smlouva o klinické studii a hlavní zkoušející musí zajistit, aby toto číslo odpovídalo realitě a příslušný počet pacientů byl skutečně zařazen. Proto je již během přípravy klinické studie potřeba vyjasnit způsob náboru subjektů/pacientů. Z tohoto pohledu je tedy klíčová spolupráce všech členů studijního týmu (Hanáková, 2022).

Další zodpovědnost, která může být zkoušejícím na studijní koordinátory delegována, je spoluúčast na distribuci studijního léku mezi lékárnou a studijním centrem. Farmaceut předá kopii dodacího listu, který je distribuován spolu se zásilkou studijního léku a koordinátor zásilku převezme a převzetí potvrdí na žádance nebo přímo na dodacím listu zapsáním svého jména a příjmení, data a času převzetí a vlastnoručním podpisem. Dodací list a žádanka jsou uloženy do dokumentace ke klinické studii.

Obvyklou zodpovědností také bývá plánování odborných výkonů, které jsou součástí schématu vyšetření, popsaného protokolem KH, a je k nim delegován hlavním zkoušejícím KH. Klíčová je zde znalost protokolu, který specifikuje, za jakých podmínek se tyto procedury provádějí a v jakých časových intervalech.

Pro provádění těchto studijních úkonů musí být koordinátor nejen delegován hlavním zkoušejícím KH, ale musí být také způsobilý, vyškolený a zkušený. Není nutností, aby byl studijní koordinátor zdravotnický vzdělán, v tom případě ale nesmí provádět odborné výkony, které mu nepřísluší.



Obrázek č.4 Diagram mapující zodpovědnosti studijního koordinátora (Akhouri, 2019)

Také účast všeobecné zdravotní sestry je při realizaci KH výzkumu nepostradatelná. Spolupracuje často na více úrovních a přispívá tak na kvalitě KH. Podílí se přímo na péči o subjekty KH, komunikuje s nimi i jejich rodinnými příslušníky, současně úzce spolupracuje s ostatními členy týmu, s hlavním zkoušejícím, se spolu zkoušejícími, studijním koordinátorem a lékárníkem. Zároveň je v kontaktu se zadavatelem KH, nejčastěji monitorem, s nímž spolupracuje na všech aspektech KH, které jsou v její pravomoci. Všeobecná sestra, která se účastní práce na KH je označována jako studijní sestra (anglicky Study nurse). Práce studijní sestry odpovídá kompetenci všeobecné sestry, pracující bez odborného dohledu, spektrum činností se může v jednotlivých KH lišit s ohledem na jejich náročnost a design.

Studijní sestra může zároveň plnit práci studijního koordinátora, tím se může rozsah jejích povinností v rámci KH zvýšit. Z tohoto pohledu je žádoucí kladný vztah k administrativní práci, která je klíčová pro vedení a dokumentování průběhu KH.

Na některých pracovištích v ČR studijní sestra vykonává též agendu všeobecné sestry, tzn. že vykonává současně práci na KH a rutinní péči o pacienty na oddělení či ambulanci. Při realizaci KH tato situace není žádoucí, vzhledem k již tak velké pracovní náročnosti povolání všeobecné sestry, nedostatku personálu nejsou k práci na KH motivovány a není pro ně prioritou, což se může odrazit na jeho kvalitě (Martináková, 2015).

2.2.9 Kvalifikace nelékařského zdravotnického pracovníka pro práci v klinickém hodnocení

Studijní koordinátor nemusí být vzdělán ve zdravotnickém oboru, ale pak nemůže vykonávat odborné činnosti, které mu vzhledem k absenci vzdělání nepřísluší (aplikace studijního léku, odběr krve). Kvalifikace studijní sestry je dána legislativou, která vychází ze zákona č. 201/2017 Sb., v aktuálním znění, o podmínkách získávání a uznávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání (Zákon č. 201/2017 Sb.).

Studijní sestry i studijní koordinátoři musí absolvovat školení Správné klinické praxe (GCP), zadavatel vyžaduje, aby toto školení bylo doloženo certifikátem a bylo opakováno každé dva roky. Certifikaci lze získat absolvováním bezplatného e-learningové školení na běžně dostupných elektronických platformách, nebo je poskytne zadavatel, či může být realizováno kursem, který je pořádán pracovištěm. Vzhledem k tomu, že studijní sestra je v rámci KH zodpovědná za odebírání, zpracovávání krevních vzorků, zadavatelé vyžadují IATA školení, což je online školení, při kterém absolvent získá certifikaci bezpečného odebrání, zpracování, zabalení a odesílání biologického materiálu do centrálních laboratoří, které jsou často během KH využívány.

Další školení, které je nutno absolvovat již vycházejí z designu jednotlivého KH, studijní sestry i koordinátoři musí být proškoleni v protokolu, jednotlivých studijních manuálech (laboratorní, farmaceutický), bezpečnostním hlášení nežádoucích příhod, a to s ohledem na jejich pracovní zařazení a zodpovědnosti. Většina těchto školení probíhá před samotným začátkem KH buď e-learningem, nebo v rámci tzv. Investigátorského meetingu (setkání pořádané zadavatelem KH, pro všechny členy týmu ze všech zemí, které budou na KH spolupracovat), nebo monitorem KH. Všechna školení je nutno zaznamenat a opakovat v případě, že v průběhu doby dojde k aktualizaci jednotlivých dokumentů, procesů.

Ústředním jazykem KH a všech dokumentů je angličtina, její dobrá úroveň je tedy předpokladem pro dobrou orientaci v základních bodech KH a kvalitnímu zaznamenávání získaných dat do záznamu subjektu hodnocení (CRF), což je elektronický systém, kam se zaznamenávají veškeré výsledky subjektu hodnocení (laboratorní výsledky, nálezy jednotlivých vyšetření, hodnoty fyziologických funkcí, nežádoucí účinky, užívání studijní medikace atd.) a kam má přístup zadavatel, je anonymní a je hlavní databází patientských dat.

2.3 Subjekt klinického hodnocení

Dle zákona o léčivech je subjektem hodnocení „*fyzická osoba, která se účastní klinického hodnocení, buď jako příjemce hodnoceného léčivého přípravku, nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny, kterému není hodnocený léčivý přípravek podáván*“. Subjektem klinického hodnocení může být zdravý jedinec, ale i jedinec trpící určitým onemocněním, tedy pacient. Zdraví jedinci jsou hodnocenými subjekty nejčastěji v I. fázi klinického hodnocení, kde by bylo podání hodnoceného léku nemocným jedincům ještě příliš rizikové anebo ve studiích, které jsou zaměřeny zejména na preventivní přípravky, jako jsou např. očkovací látky. Ať už jde o zdravého jedince nebo pacienta, musí být vždy dodržena zásada, že „*práva, bezpečnost a kvalita života subjektu hodnocení vždy převažují nad zájmy vědy a společnosti*“ (Zákon č. 378/2007 Sb.).

Ochrana subjektu je rovněž zajištěna prostřednictvím institutu svobodného informovaného souhlasu, který je jedním ze základních předpokladů pro zahájení hodnocení jak podle vnitrostátních, tak i mezinárodních pramenů práva.

Zákon o léčivech stanovuje zvláštní podmínky účasti na klinickém hodnocení pro tzv. vulnerabilní neboli zranitelné skupiny osob, jejichž svobodná vůle účastnit se hodnocení může být velmi snadno ovlivněna různými aspekty. Mezi tyto subjekty patří osoby omezené ve svéprávnosti, osoby nezletilé, osoby, které nejsou schopny dát souhlas vzhledem ke svému zdravotnímu stavu a osoby tzv. závislé. Těmi se rozumí osoby ve vazbě nebo výkonu trestu odnětí svobody, osoby, kterým jsou poskytovány zdravotní služby bez jejich souhlasu a těhotné nebo kojící ženy. Zákonnou podmínkou pro zařazení výše zmíněných subjektů do klinického hodnocení je, že se pro tyto osoby předpokládá „preventivní nebo léčebný přínos“. Pro provádění klinického hodnocení na nezletilých subjektech zákon stanoví přísnější požadavky než pro ostatní skupiny subjektů hodnocení. Jelikož není nezletilý schopen udělit informovaný souhlas, vyžaduje se souhlas opatrovníka, jehož vůle má vyjadřovat předpokládanou vůli nezletilého. Nezletilý musí být zároveň přiměřeným způsobem poučen o očekávaných benefitech a rizicích a musí mu být umožněno, aby vyjádřil, zda souhlasí s provedením hodnocení. Pokud by totiž s hodnocením projevoval zjevný nesouhlas, nemělo by být hodnocení vůbec provedeno. U nezletilých subjektů je vzhledem k úrovni jejich rozumového a mravního vývoje obzvlášť důležité dbát na etické aspekty a je nutné dbát na maximální snížení nepohodlí, strachu a veškerých rizik pro nezletilé. U nezletilých subjektů hodnocení se rovněž uplatňuje tzv. pravidlo

subsidiarity. To vyjadřuje, že nezletilé osoby smí být do klinického hodnocení zahrnuty jen v případech, kdy jsou data získaná od zletilých subjektů nedostačující nebo pokud nelze vycházet z výsledků jiných výzkumných postupů. Výše zmíněné restriktce pro provádění klinického hodnocení na nezletilých subjektech se přiměřeně použijí i na zletilé osoby, které nejsou způsobilé udělit souhlas s klinickým hodnocením (SÚKL, KLH- 17, 2011).

Zákon umožňuje, aby byla subjektu hodnocení poskytnuta kompenzace za účast v klinickém hodnocení. Kompenzací se rozumí náhrada nákladů, které musel subjekt v souvislosti s výkonem hodnocení vynaložit, přičemž obvykle jde pouze o náhradu nákladů na cestovné. Odměna je prostředek, kterým jsou subjekty hodnocení motivovány k účasti v něm. Nejčastěji je odměna subjektům poskytována v I. fázi klinického hodnocení, která probíhá na zdravých jedincích. Ti jsou odměňováni zejména vzhledem k tomu, že jim účast na klinickém hodnocení obvykle nepřináší přímý zdravotní prospěch. V ostatních fázích klinického hodnocení není poskytování odměny časté, tyto fáze jsou vnímány prvořadě jako snaha o zlepšení zdravotního stavu subjektu. Výši odměny a kompenzace vždy posuzuje etická komise ještě před zahájením klinického hodnocení tak, že posoudí, zda kompenzace odpovídá skutečně vynaloženým nákladům a zda je odměna stanovena konkrétně a je v souladu s povahou klinického hodnocení a ve vztahu k těm úkonům klinického hodnocení, z nichž nemá subjekt hodnocení přímý prospěch (Zákon č. 378/2007 Sb.).

2.4 Správná klinická praxe

Správná klinická praxe (Good Clinical Practice) upravuje standardní postup při provádění klinického hodnocení léčiv, díky kterému je možné zajistit dle předem vymezených podmínek v protokolu KH a v dalších dokumentech ochranu subjektům hodnocení a získání důvěryhodných výsledků. Jedním z cílů při přijetí Směrnice Správné klinické praxe bylo též vytvořit úpravu, která umožní vzájemně akceptovat výsledky vzešlé z klinického hodnocení léčiv.

Postup při provádění klinického hodnocení léčiv podle této směrnice zajišťuje, že celosvětově nebude docházet k zásadním odlišnostem při provádění klinického hodnocení léčiv. Došlo ke všeobecné dohodě v přijímání výsledků klinických hodnocení prováděných pro účely

registrace nových léčiv, pokud tato klinická hodnocení jsou prováděna podle Směrnice E6 ICH GCP 1996 (Vyhláška č. 226/2008 Sb.).

Tato směrnice je považována za celosvětově uznávaný standard pro provádění klinického hodnocení léčiv, pro výrobu hodnocených léčiv či jejich dovoz. Tato směrnice se též zabývá základními dokumenty pro provádění klinického hodnocení léčiv a jejich archivací. Zabývá se také potřebou zajistit dohled nad prováděním klinického hodnocení léčiv tak, aby byl celý tento proces pod dokladovanou kontrolou. Dodržování GCP zaručuje ochranu práv, bezpečnosti a kvality života subjektů hodnocení a věrohodnost výsledků klinického hodnocení. Namátkou lze uvést, že právní úprava obsažená v této vyhlášce přímo uvádí povinnosti zkoušejícího v rámci GCP, požadavky na dokumentaci klinického hodnocení a status, podle kterého pracuje Etická komise (EMA, 2002).

2.5 Farmakovigilance

Farmakovigilance je proces, který sleduje užívání léčivých přípravků v průběhu KH nebo v každodenní klinické praxi tak, aby bylo možné rozpoznat dříve nerozpoznané nežádoucí účinky nebo jejich změnu charakteru u již dříve zjištěných nežádoucích účinků. Zhodnocení poměru rizik a přínosů léčivých přípravků je nezbytná k bezpečnějšímu používání léčivých přípravků. Poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům pro zlepšení bezpečného a efektivního používání léčivých přípravků (WHO, 2023).

Sledování a vyhodnocování bezpečnosti hodnoceného léčiva je stejně důležitým parametrem jako hodnocení jeho účinnosti. Probíhá v průběhu všech fází KH. Povinnosti zaznamenávat, hlásit a vyhodnocovat nežádoucí účinky hodnocených přípravků, se týkají jak zadavatele, tak i zkoušejících lékařů (WHO, 2023).

2.6 Základní dokumenty klinického hodnocení

Každé KH léčiv se řídí dokumenty, které zpracovává, vede, upravuje a aktualizuje jeho zadavatel. Ten je také zodpovědný za předložení těchto dokumentů regulační autoritě (SÚKL v

ČR) a etickým komisím. Je zodpovědností zkoušejícího týmu podle těchto dokumentů postupovat a dodržovat jeho parametry. Vedle dokumentů, které udávají design KH, se používají dokumenty (manuály), které detailně popisují, jakým způsobem se jednotlivá procedura v průběhu KH provádí (radiologický manuál, farmaceutický manuál apod.). Aby bylo KH prováděno dle zásad GCP, je třeba všechny procesy zaznamenávat, k tomu slouží vedle zdrojové dokumentace (dekurz pacienta) řada formulářů, které obvykle distribuuje zadavatel zkoušejícímu týmu. Řadíme sem například záznam o teplotě, při které je uchováváno studijní léčivo, záznamy o příjmu a výdeji studijního léčiva, formulář pro potvrzení proběhlé monitorovací návštěvě (SÚKL, 2023).

2.6.1 Protokol klinického hodnocení

Je hlavním a základním dokumentem, kterým se řídí zkoušející tým při práci na KH. Jeho struktura je dána Správnou klinickou praxí, SÚKL ji definuje pokynem KLH- 8. V obecných informacích nalezneme informace o zadavateli, zkoušejícím týmu a ostatní kontaktní údaje.

V obecných informacích protokolu nalezneme název a popis hodnoceného léčiva, souhrn nálezů z neklinických studií a souhrn nálezů z KH, která mají vztah k dané studii, přehled známých a možných rizik i přínosů, pokud existují, pro lidské subjekty, popis a zdůvodnění způsobu podávání, dávky, dávkovacího schématu a trvání léčby, vymezení studované populace (zařazovací, vyřazovací kritéria) a literární odkazy a údaje, které se k němu vztahují, a které představují jeho teoretický základ (SÚKL, KLH-8, 2008).

Cíl a plán je další nedílnou součástí protokolu klinického hodnocení, které uvádí jeho vědecké zdůvodnění a věrohodnost údajů. Popisuje například opatření k minimalizaci předpojatosti přiřazení léčby (randomizace, zaslepení), popis léčby a její délku, pravidla pro ukončení léčby nebo jejího přerušení. Popis výběru subjektů, parametry účinnosti a bezpečnosti, postupy péče při nežádoucích příhodách (SÚKL, KLH-8, 2008).

V závěru klinického protokolu je možné najít popis statistického zpracování získaných dat, kontrola jakosti, etické otázky, zacházení s údaji, financování a pojištění KH a zásady publikační činnosti (SÚKL, KLH-8, 2008).

Protokol KH je jedním z dokumentů, které se v jeho průběhu aktualizují o data či poznatky, které byly získány od jeho počátku. Každá jeho verze musí být před implementací schválena

SÚKLeM a etickými komisemi a zkoušející musí být podrobně seznámen se změnami oproti předchozí verzi a nadále postupovat dle nejaktuálnější verze (SÚKL, KLH-8, 2008).

2.6.2 Soubor informací pro zkoušejícího

Soubor informací pro zkoušejícího je dokument obsahující souhrn klinických a neklinických dat o hodnoceném léčivu, týkající se jeho hodnocení na lidských subjektech. Tento dokument poskytuje zkoušejícím a ostatním zúčastněným, které jim umožní pochopit princip a hlavní body protokolu, jako jsou velikost dávky, intervaly dávkování, způsoby podání a postupy sledování bezpečnosti léčiva (SÚKL, KLH-9, 1998).

Zadavatel je povinen aktualizovat Soubor informací pro zkoušejícího jednou ročně, zahrnout nové poznatky o léčivu a všech nežádoucích příhodách, které se vyskytly v souvislosti s užíváním hodnoceného léku (SÚKL, KLH-9, 1998).

2.6.3 Informovaný souhlas a formulář informovaného souhlasu

Požadavky na informovaný souhlas vychází ze Zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů ve znění pozdějších předpisů; Vyhlášky 226/2008 Sb., o Správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků ve znění pozdějších předpisů a Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014.

Informace pro subjekty/informovaný souhlas je dokument, který zajišťuje informovanost subjektů KH, jejich opatrovníků či zákonných zástupců o jeho základních aspektech. Tento dokument neslouží k ochraně zadavatele, ale k informování subjektu hodnocení. Postup získávání informovaného souhlasu není pouze akt samotného souhlasu, ale jedná se o proces, který je nutné řádně zdokumentovat. Ve zdrojové dokumentaci subjektu hodnocení musí být uvedeno kdo souhlas získal, zda bylo poskytnuto dostatečné množství času, vysvětleny veškeré dotazy a v neposlední řadě, jaká verze informovaného souhlasu byla podepsána (SÚKL, KLH-22, 2022).

Rozsah textu informovaného souhlasu pro dospělé subjekty a pro rodiče/opatrovníky je stanoven na maximálně 8 stran (ve specifických případech lze akceptovat až 10 stran). V případě léčebných i věkových skupin se sníženou schopností číst a vnímat (blíže viz níže) by měl být

rozsah textu kratší a velikost písma větší. Text informací musí být srozumitelný a v jazyce, kterému subjekt hodnocení dobře rozumí, neměl by obsahovat cizí výrazy, odborné termíny, zkratky bez vysvětlení a komplikované definice (SÚKL, KLH-22, 2022).

Informace pro rodiče nebo opatrovníka by měly být v obdobném rozsahu jako pro dospělé pacienty. Je důležité uvést jasné a srozumitelné vysvětlení a dát rodičům dostatečný čas na rozhodnutí. Rodič může účast dítěte v KH kdykoliv ukončit, a to i bez udání důvodu, ale vždy by o tomto rozhodnutí měl předem informovat zkoušejícího. Dokument podepisují oba rodiče dítěte. Pouze jeden rodič by podepisoval informovaný souhlas, pokud by druhý rodič nebyl uveden v rodném listě dítěte, pokud by zemřel nebo byl nezletilý. Výjimečně může být jeden rodič na základě rozhodnutí soudu zbaven rodičovské odpovědnosti, v tomto případě by informovaný souhlas podepisoval druhý z rodičů (SÚKL, KLH-22, 2022).

Názor dítěte na účast klinickém hodnocení je nutné brát také v potaz. V informacích musí být uvedeno, jaké procedury budou v průběhu KH prováděny a jaké nepříjemnosti dítěti účast přinese v porovnání s běžnou praxí (například častější krevní odběry, injekční podání přípravku, vyšší míra vyšetření, možné častější absence ve škole apod.). Dítě může vyjádřit přání účast v KH kdykoliv ukončit (SÚKL, KLH-22, 2022).

Písemné informace pro pacienta/informovaný souhlas vyžadují SÚKL a EK od 12 let věku dítěte. Použitý jazyk a stylistika vět musí být co nejjednodušší, především u mladších dětí. Informovaný souhlas dělíme do dvou skupin dle dosaženého věku při vstupu do KH, pro děti (ve věku 12-14 let) a pro dospívající (ve věku 15-17 let). Pokud dítě v průběhu klinického hodnocení dosáhne věku dospívajícího, je mu k potvrzení setrvání v něm, předložen formulář informovaného souhlasu pro tuto věkovou skupinu. To stejné platí v případě dosažení plnoletosti, pak podepisuje formulář pro dospělé pacienty (SÚKL, KLH- 22, 2022).

3 Klinické hodnocení léčiv

Klinické hodnocení léčivých přípravků je vymezeno v zákoně o léčivech a rozumí se jím „*systematické testování jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit bezpečnost a účinnost léčivého přípravku, včetně klinických hodnocení v jednom nebo několika místech v České republice, popřípadě dalších státech prováděné na subjektech hodnocení*“ (Zákon č. 378/2007 Sb.).

Hlavním cílem KH je zejména prokázat bezpečnost a snášenlivost léku, ověření léčivých účinků, zjištění nežádoucích účinků a určení farmakokinetických parametrů a chování léku v lidském organismu (Zákon č. 378/2007 Sb.).

3.1 Léčivý přípravek

Léčivý přípravek je v zákoně definován jako „*látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy*“ (Zákon č. 378/2007 Sb.) Léčivé přípravky rozdělujeme na humánní léčivé přípravky, které jsou určeny k podávání lidem a na veterinární léčivé přípravky, které jsou určeny k použití výlučně u zvířat (Zákon č. 378/2007 Sb.).

3.2 Léčivé přípravky používané v klinickém hodnocení

3.2.1 Hodnocený léčivý přípravek

Hodnocený léčivý přípravek definuje zákon o léčivech jako „*lékovou formu léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (placebo), které se testují nebo používají pro srovnání v klinickém hodnocení*“ (Zákon č. 378/2007 Sb.).

Hodnoceným léčivým přípravkem může být rovněž registrovaný léčivý přípravek, a to v případě, že byl změněn způsob jeho použití nebo má být vyráběn jiným způsobem než doposud registrovaná podoba léčivého přípravku. Za takovou změnu se považuje i změna složení lékové formy nebo obalu. K hodnocení léčivého přípravku dochází také v případech, kdy se podoba ani složení léčivého přípravku neliší, ale je změněna jeho indikace. Hodnocené léčivé přípravky musí být vždy vyrobeny v souladu se zásadami Správné výrobní praxe, které zajišťují, aby byly subjekty hodnocení vystaveny co nejnižšímu riziku a nedocházelo ke zkreslení výsledků v důsledku nízké jakosti nebo účinnosti léčivého přípravku (Zákona č. 378/2007 Sb.).

3.2.2 Placebo

Pojem placebo vychází z latinského slova „placebo“ líbit se, a je to neaktivní lék či léčebná procedura, která vypadá (případně chutná) stejně jako hodnocené léčivo, nicméně neobsahuje účinnou složku. V kontrolované studii bývá placebo podáváno kontrolní skupině osob. Pacient však může ucítit úlevu, jestliže placebo věří. Placebo je tedy napohled nerozeznatelné od hodnoceného léčivého přípravku, ale ve skutečnosti jde o neškodnou látku, která neobsahuje žádnou farmaceuticky, respektive medicínsky, významnou látku. Používání placeba při provádění KH je často diskutovaným etickým tématem a názory na jeho použití se různí zejména z důvodu, že nepřináší žádný konkrétní a prokazatelný prospěch osobě, která jej užívá. Z metodologického hlediska převažuje argument, že bez zaslepené, placebem kontrolované studie nelze spolehlivě prokázat účinek nového léku. Často je tedy nutné přímé srovnání s placebem. Z etického pohledu a podle Helsinské deklarace (čl.II.3) musí být v každém KH každému pacientovi zajištěna nejlepší prokázaná léčba. Tato podmínka není placebem splněna. Není však splněna ani zkoušeným lékem, protože i zde chybí průkazná data o účinku a bezpečnosti (teprve se prokazuje). Tuto podmínku Helsinské deklarace tedy není možné splnit, pokud by nebyl zastaven vývoj nových léků (Höschl, 2011).

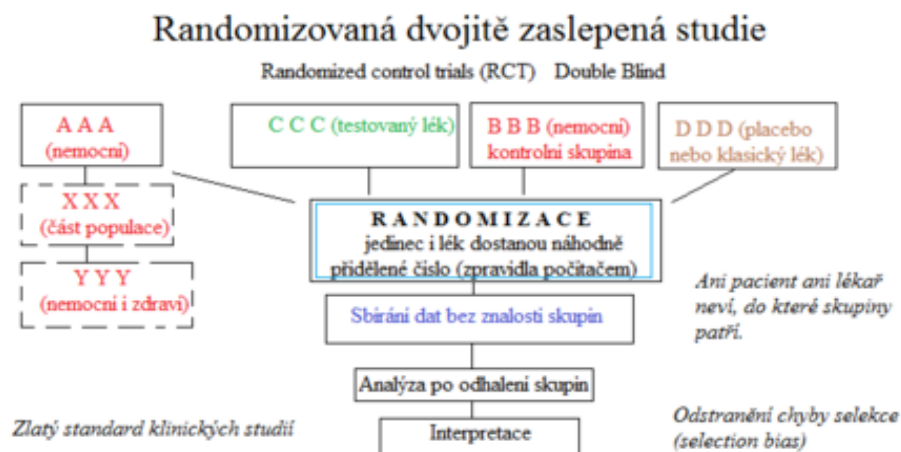
3.2.3 Komparátor

Komparátor je léčivý přípravek, s jehož vlastnostmi je v KH porovnáván testovaný léčivý přípravek. V klinických studiích je často vyžadován srovnávací lék nebo placebo, používané jako paralelní/srovnávací rameno léčby. Srovnávací KH se obvykle zaměřují na účinnost ve vztahu k

léku, který je již na trhu, spíše než na placebo a používá se k porovnání účinnosti hodnoceného přípravku se stávajícím lékem (Morgan, 2018).

3.3 Typy klinického hodnocení

- i. Multicentrické: KH, které se provádí na více než jednom pracovišti kdekoli na světě, na všech pracovištích se provádí dle jednoho studijního protokolu (SÚKL, 2023).
- ii. Monocentrické: KH prováděné pouze na jednom pracovišti (SÚKL, 2023).
- iii. Randomizované: pacienti v KH jsou k léčbě náhodně vybíráni obvykle elektronickým systémem (IWRS Interactive Web Response System). Smyslem randomizace je omezení předpojatosti a zvýšení validity získaných dat (SÚKL, 2023).
- iv. Otevřené: KH, kde zkoušející lékař, zadavatel i pacient vědí, jakou léčbu pacient užívá (SÚKL, 2023).
- v. Zaslepené: KH, při kterém jedna nebo více stran není informována o tom do té které léčené skupiny je pacient přiřazen, tedy nevědí, kdo užívá testovaný lék a kdo standardně používané léky či placebo. Rozlišujeme dva typy zaslepení: jednoduché zaslepení, které se obvykle týká pacientů zařazených do klinického hodnocení, tzn. pacient není informován o typu léčby. Dvojitě zaslepení se obvykle týká pacientů, zkoušejících lékařů, zadavatele studie a v některých případech i analytika údajů (SÚKL, 2023).
- vi. Placebem kontrolované: KH, kdy jedna skupina pacientů užívá hodnocený lék a druhá pouze placebo. Pacienti, případně ani zkoušející lékaři a další neví, do které skupiny jsou zařazeni. Výsledky jsou pak vzájemně porovnávány. Tímto způsobem se minimalizuje vliv tzv. placebo efektu, kdy je léčebný efekt vyvolaný hlavně přesvědčením pacienta, že užívá testovaný lék (SÚKL, 2023).
- vii. Komparátorem kontrolované: KH, kdy jedna skupina pacientů užívá hodnocený lék a druhá léčivo již registrované, dostupné na trhu. Pacienti, případně ani zkoušející lékaři a další neví, do které skupiny jsou zařazeni. Výsledky jsou pak vzájemně porovnávány (SÚKL, 2023).



Obrázek č.5. Design klinické studie (Wikipedie, 2022)

3.4 Fáze klinického hodnocení

Než dojde k testování léčivého přípravku na lidech, je nutné jej nejprve otestovat jiným způsobem. Tato fáze zkoumání se nazývá **preklinické testování**, jehož cílem je ověřit, zda daný testovaný přípravek dosahuje takové míry bezpečnosti, aby mohl být podán subjektům hodnocení, tedy lidem. Z bezpečnostního hlediska se v této fázi ověřuje zejména to, zda není daný přípravek karcinogenní, mutagenní, toxický či teratogenní. S bezpečností léčivého přípravku souvisí také nastavení vhodného dávkování pro následné fáze KH, tedy jeho maximální a minimální hodnoty. Postup pro preklinické testování není upraven v zákoně o léčivech ani ve vyhlášce o Správné klinické praxi, ale je upraven ve vyhlášce č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad Správné laboratorní praxe v oblasti léčiv (Součková a kol., 2015).

Preklinické testování můžeme rozdělit do dvou základních skupin na testování *in vitro*, které je prováděno na buňkách, tkáních nebo orgánech v laboratorních podmínkách a *in vivo*, které se provádí na pokusných zvířatech. I přesto, že testování *in vitro* umožňuje snížení počtu pokusných zvířat, není možné je z klinického testování eliminovat úplně, jelikož mají zásadní význam pro ověření účinků daného testovaného přípravku na celý živý organismus a na jeho orgánové systémy, což testování na buněčných organismech neumožňuje (Součková a kol., 2015).

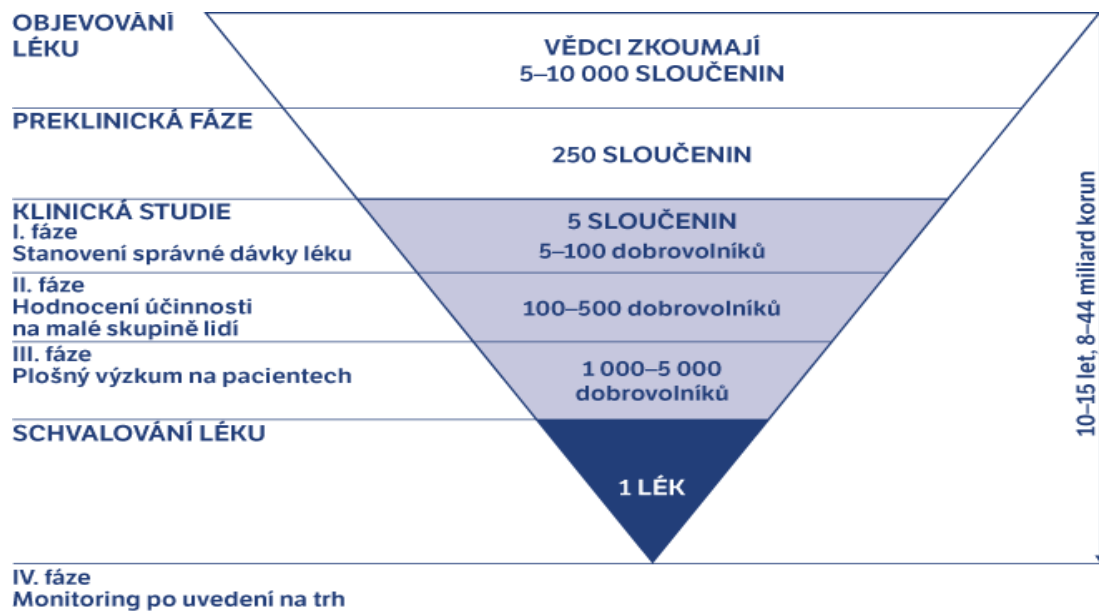
Podle stupně vývoje léku rozlišujeme čtyři fáze klinického hodnocení:

Fáze I: V první fázi KH je hodnocený lék poprvé podán člověku, nejčastěji zdravým dobrovolníkům. V této fázi hodnocení se zjišťuje, jakým způsobem lidský organismus novou látku toleruje a jaká je její „cesta“ organismem. Zároveň se sledují případné nežádoucí účinky. Nejdříve se podávají nízké dávky léku, ty se postupně zvyšují, aby byla zjištěna maximální tolerovaná dávka. Na zdravých dobrovolnících se výzkum neprovádí, jestliže je podání látky zdravému jedinci nevhodné a bylo by pro něj nebezpečné (např. u cytostatik) (Linkos, 2023).

Fáze II: V druhé fázi je lék poprvé podán malému počtu pacientů, kteří jsou předem vydefinováni velmi přísnými kritérii. Prokazují se léčebné účinky léčiva, hledá se jeho vhodné dávkování a shromažďují se další údaje o léku. Pokud je data potvrzují dobrou účinnost, která převyšuje riziko nežádoucích účinků, je možné přejít do fáze III (Linkos, 2023).

Fáze III: Tato fáze se v České republice se provádí nejčastěji. Jsou často mezinárodně organizované, kterých se účastní více zemí a studie multicentrické, které probíhají ve více centrech (zdravotnických zařízeních). Poté, co lék projde potřebnými fázemi, je možné získané údaje předložit v žádosti o jeho registraci, kterou provádí v případě České republiky Státní úřad pro kontrolu léčiv (SÚKL), na evropské úrovni pak Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA). Ve chvíli, kdy má lék platnou registraci, je možné jeho použití při poskytování zdravotní péče. Tím však zkoumání jeho účinnosti a možných rizik nekončí (Linkos, 2023).

Fáze IV: V této fázi je pečlivě sledován výskyt nežádoucích účinků, účinky léku při dlouhodobém užívání, informace o možných interakcích s dalšími léky. Popřípadě se provádí další klinická hodnocení fáze „III. b“, ve kterých se zkouší nové indikace, nová léčebná schémata, či užívání léku specifickými skupinami pacientů, jakými jsou např. děti nebo staří lidé (Linkos, 2023).



Obrázek č.6 Schéma vývoje nových léků (Fojtů, 2015)

4. Orgány působící v rámci klinického hodnocení

4.1 Etická komise

Vzhledem k tomu, že na KH jsou kladeny stále vyšší etické nároky, bylo nutné ustanovit orgán, který by dohlížel na jeho etickou stránku, zejména z hlediska ochrany subjektů hodnocení. Takovým orgánem je etická komise.

Posláním etické komise je chránit práva, bezpečnost a zdraví všech subjektů hodnocení. Zvláštní pozornost by měla být věnována KH, které mohou být prováděny na zranitelných subjektech (SÚKL, 2023).

Etické komise můžeme rozdělit podle ustavujícího orgánu na komisi ustavenou poskytovatelem zdravotních služeb a na komisi ustavenou Ministerstvem zdravotnictví. Za speciální druh etické komise můžeme považovat tzv. etickou komisi pro multicentrická hodnocení pro jejíž ustavení se vyžaduje souhlas Ministerstva zdravotnictví (MZCR, 2023).

Etika klinického výzkumu se netýká jen studií zadávaných farmaceutickými firmami, ale celého biomedicínského výzkumu. Zájmy zúčastněných osob je třeba vždy upřednostňovat před zájmy vědeckými a společenskými. Vždy musí být zajištěna odpovídající vědecká a etická kvalita výzkumu, jeho důvěryhodnost a prevence nekalých nebo chybných postupů. Činnost EK může značně ovlivnit její složení, zejména co se týká zastoupení různých specialistů, s výhodou klinických farmakologů, internistů, genetiků, onkologů atd. (Strnadová, 2003).

4.2 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) je správním úřadem s celostátní působností, který sídlí v hlavním městě Praze. Jeho pravomoci jsou zakotveny v zákoně o léčivech, na jehož základě byl také zřízen. SÚKL především zajišťuje, aby data získaná v rámci klinického výzkumu odpovídala skutečnosti, byla získána etickým způsobem a k zajištění ochrany zdraví všech osob. SÚKL také zajišťuje, aby klinická hodnocení, která jsou prováděna v oblasti léčiv a zdravotnických prostředků byla objektivní a chránila cílovou skupinu pacientů před nežádoucími příhodami.

SÚKL v rámci své činnosti spolupracuje s různými institucemi a správními orgány nejen na národní, ale také mezinárodní úrovni. Nadřízeným orgánem je Ministerstvo zdravotnictví, jehož

úkoly plní hlavně na úrovni národní. Na úrovni mezinárodní se jedná zejména o evropské instituce, hlavně o Evropskou lékovou agenturu (EMA). Ústav je také tzv. národní lékovou agenturou (National Competent Authority) a při své činnosti spolupracuje i se zahraničními lékovými agenturami členských států EU, ale i s agenturami jiných států (USA, Kanady) (ÚZIS, 2023).

4.2 Ministerstvo zdravotnictví

Ministerstvo zdravotnictví (MZ) je ústředním orgánem státní správy pro oblast zdravotnické a vědecké činnosti. Je orgánem, který klinické hodnocení spíše zastřešuje, než aby se na něm přímo podílel. Zákon o léčivech mu však svěřuje pravomoci, které se týkají zejména etického dohledu. Jeho právem je ustanovení vlastní etické komise, jejíž členy jmenuje ministr zdravotnictví a s přihlédnutím ke stanovisku Ústavu schvaluje žádosti etických komisí o schválení oprávnění vykonávat činnost jako multicentrická etická komise.

Ministerstvo zdravotnictví je rovněž nadřízeným orgánem Státního ústavu pro kontrolu léčiv a jako jeho nejbližší nadřízený správní orgán má odvolací právo a může přezkoumávat soulad mezi rozhodnutím SÚKLu a právními předpisy. Ministerstvo zdravotnictví může z moci úřední zahájit i tzv. přezkumné řízení například v případě, že dojde k závěru, že rozhodnutí bylo vydáno v rozporu s právními předpisy (MZČR, 2023).

4.4 Evropská léková agentura (EMA)

Evropská léková agentura neboli EMA (European Medicines Agency) je agentura (EU), která zodpovídá za klinická hodnocení a dohled nad léčivými přípravky. V letech 1995–2004 působila pod zkratkou EMEA. Agentura byla založena v roce 1995 a mezi její hlavní úkoly patří registrace a kontrola léčivých přípravků v EU. Farmaceutické společnosti u ní mohou zažádat o jednotnou registraci pro své výrobky, kterou vydává Evropská komise a která jim umožňuje prodávat registrované léčivé přípravky v celé EU a EHP (Evropský hospodářský prostor). Díky centralizovanému postupu s velmi širokým záběrem je EMA schopna většinu skutečně inovativních léků prodávaných v EU zaregistrovat. Mezi úkoly agentury patří usnadňovat vývoj léků a jejich dostupnost, vyhodnocovat žádosti o registraci léků, kontrolovat bezpečnost léků během jejich životního cyklu, poskytovat informace zdravotnickým pracovníkům a pacientům.

Výhodou pro členské státy EU je např. hodnocení a konečné schválení nového léčivého přípravku na celoevropské úrovni. Agentura původně sídlila v Londýně, v březnu 2019 byla přesunuta do nizozemského Amsterdamu (NZIP, 2023).

5 Klinické hodnocení a právo

5.1 Klinické hodnocení léčiv a Mezinárodní právo

Na úrovni mezinárodního práva je možné nalézt jak úmluvy upravující lidská práva obecně, které se KH nepřímou dotýkají, tak úmluvy, které se specializují přímo na oblast klinického výzkumu. Všeobecná deklarace lidských práv patří mezi první dokumenty, které se zabývají lidskou důstojností, je nezávazným dokumentem, měla však zásadní význam pro formulování dalších mezinárodních úmluv i vnitrostátních předpisů jednotlivých států (Šustek, Holčapek a kol., 2016).

Dalším dokumentem, který se vztahuje k této oblasti je Mezinárodní pakt o občanských a politických právech, který stanovuje, že „*nikdo nebude bez svého svobodného souhlasu podrobován lékařským nebo vědeckým pokusům*“. Mezinárodní pakt o hospodářských, sociálních a kulturních právech v článku 15 udává „možnost každého užívat plodů vědeckého pokroku a jeho využití“. Oba tyto pakty jsou pro Českou republiku právně závazné (Šustek; Holčapek. a kol., 2016).

Za stěžejní mezinárodní pramen práva týkající se medicínského práva můžeme považovat Úmluvu Rady Evropy o lidských právech a biomedicíně, která položila základ pro další mezinárodní i vnitrostátní dokumenty. Tato úmluva je stejně jako výše zmíněné pakty právně závazná a pro Českou republiku vstoupila v platnost 1. října 2001, kdy byla rovněž uveřejněna ve Sbírce mezinárodních smluv pod číslem 96/2001 Sb. m. s. Jde o dokument, který je založen na hodnotách ochrany lidské důstojnosti. Pro klinické hodnocení léčiv má zásadní význam kapitola V. této Úmluvy, která je zaměřena na vědecký výzkum (Sdělení č. 209/1992 Sb.).

5.2 Klinické hodnocení a právo Evropské unie

Evropské právo se prolíná do právních předpisů jednotlivých členských zemí. Zdroj evropské úpravy KH léčivých přípravků nalezneme v nařízeních a směrnicích. V lednu 2022 vstoupilo v platnost nařízení o klinických hodnoceních (nařízení (EU) č. 536/2014), které harmonizuje postupy předkládání, hodnocení a dohledu v oblasti klinických hodnocení v EU prostřednictvím informačního systému pro klinická hodnocení (CTIS). Do 31. ledna 2023 se zadavatelé klinických

hodnocení mohou rozhodnout, zda předloží své žádosti o klinické hodnocení podle směrnice o klinických hodnoceních (ES) č. 2001/20/ES prostřednictvím vnitrostátních postupů podávání žádostí, nebo podle nařízení o klinických hodnoceních prostřednictvím systému CTIS. Prostřednictvím CTIS se vyjadřuje SÚKL a Etická komise SÚKL. Rozsah dokumentace požadované pro posouzení žádosti etickou komisí je uveden v pokynu SÚKL KLH-CTIS-01 (MZČR, 2023).

5.3 Klinické hodnocení a české právo

Základ české úpravy se nachází v lidskoprávním předpise, v Listině základních práv a svobod, který klade důraz na ochranu lidského života a na ochranu svého zdraví za splnění zákonných podmínek.

Nejdůležitější právní předpisy České republiky:

- i. Zákon č. 378/2008 Sb., o léčivech: Klinické hodnocení léčiv je v tomto zákoně upraveno v hlavě IV., dílu 1, kde se nachází jak úprava hodnocení humánních léčivých přípravků, tak veterinárních léčivých přípravků, jejichž výzkum nepodléhá tak přísným právním a etickým požadavkům.
- ii. Novela zákona č. 66/2017 Sb.: Hlavním cílem této novely ve vztahu ke KH je zajistit, aby Česká republika byla i nadále plnohodnotným účastníkem regulačního systému EU v oblasti léčiv, a aby byl sledován vývoj nových poznatků a technologií.
- iii. Vyhláška č. 226/2008 Sb.: o Správné klinické praxi a podmínkách klinického hodnocení, jejímž cílem je určit konkrétní podmínky provádění klinického hodnocení.
- iv. Vyhláška č. 86/2008 Sb.: Stanoví zásady Správné laboratorní praxe v oblasti léčiv (SÚKL, 2023).

Vedle zákonné úpravy a právních předpisů vydává Státní ústav pro kontrolu léčiv pokyny, které jsou publikovány pod zkratkou KLH a jsou vydávány pro jednotlivé oblasti KH. Tyto pokyny mají upřesňovat některé jeho aspekty a některé přímo uvádí, že mají “doporučující charakter“.

- i. KLH-8: Požadavky týkající se struktury a povinných kapitol protokolu klinického hodnocení.

- ii. KLH-9: Požadavky týkající se Souboru Informací pro zkoušejícího (Brožura obsahující souhrn klinických a neklinických údajů o hodnoceném léčivu/léčivech, užívaných v průběhu KH).
- iii. KLH-10: Vymezuje pojmy Správné klinické praxe.
- iv. KLH- 11: Vymezuje pojem Etická komise: stanovuje povinnosti, činnost, postupy, funkci.
- v. KLH-12: Požadavky na doklady Správné výrobní praxe při předkládání žádostí o povolení/ohlášení KH.
- vi. KLH- 16: Stanovuje povinnosti a práva zadavatele KH.
- vii. KLH-17: Požadavky týkající se povinností a práv zkoušejícího v KH.
- viii. KLH-19: Podklady potřebné pro povolení/ohlášení KH – požadavky na farmaceutickou část dokumentace.
- ix. KLH-20: Žádost o povolení/ohlášení KH.
- x. KLH-21: Požadavky týkající se hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v KH a neregistrovaných léčivých přípravků.
- xi. KLH-22: Požadavky na text informací pro subjekty hodnocení/informovaného souhlasu (SÚKL, 2023).

6. Klinické hodnocení ve zdravotnickém zařízení

Česká republika se řadí dle počtu obyvatel k zemím střední či menší velikosti, přesto si v oblasti KH udržuje velmi dobré renomé i v konkurenci větších evropských států. SÚKL přijme ročně asi 400 žádostí o povolení KH léčiv. Dlouhodobě převládají studie fáze III, ale i studie rannějších fází vývoje léčiva našly v ČR svoje stabilní zázemí.

Výběr zemí a zdravotnických zařízení, které budou KH realizovat je na straně zadavatele, pracoviště v ČR jsou na seznamech zadavatelů na předních příčkách, a to nejen vzhledem ke kvalitě těchto zařízení, ale také proto, že jsou schopny pravidelně zařazovat do KH slíbený počet subjektů, který zabezpečuje dodržení plánovaných a schválených časových termínů o délce KH, počtu subjektů a počtu center, kde se KH provádí. Nejvyšší počet KH se provádí v oblasti onkologie a imunologie, dále kardiologie, neurologie a revmatologie. Oblast onkologie, potažmo hematookologie patří svou náročností mezi ty nejsložitější, klade proto vysoké nároky na management ve zdravotnických zařízeních, kde je realizován (Hanáková, 2022).

Realizace KH se v posledních letech pevně usadila v českých zdravotnických zařízeních, a to nejen ve fakultních nemocnicích a těch nejspecializovanějších pracovištích. Dle náročnosti může být KH prováděno v ambulancích odborných specialistů (dermatologie, alergologie, psychiatrie), nebo v ambulancích praktických lékařů pro děti a dorost (vakcinační KH). V ČR také vznikají soukromá výzkumná pracoviště (Research site), jejichž hlavním cílem je právě práce na KH, které je prováděno na pacientech, kteří jsou referováni ošetřujícími lékaři a po ukončení KH se vracejí zpět.

Z výše uvedeného vyplývá, že management KH se v jednotlivých zařízeních liší. Zatímco v nemocnicích, výzkumných pracovištích jsou nebo vznikají oddělení klinických studií, které sdružuje multidisciplinární tým a je srdcem celého výzkumu prováděného ve zdravotnickém zařízení. Na ambulancích lékařů specialistů je KH prováděno mnohem menším týmem, obvykle zkoušejícím, spolu zkoušejícím, zdravotní sestrou a farmaceutem.

6.1 Výběr zdravotnického zařízení pro provádění klinického hodnocení

Výběr studijního centra je v kompetenci zadavatele KH. Jím pověřená osoba kontaktuje předběžně vytipovaná pracoviště a v případě zájmu rozesílá dotazník proveditelnosti. Jeho

prostřednictvím potencionální zkoušející sumarizuje možnosti a schopnosti studijního centra z hlediska potencionálního náboru pacientů, léčebných parametrů KH, proveditelnosti na daném centru. Například kolik vhodných pacientů má dané centrum k zařazení k dispozici, bude využívat svou databázi, bude nutné oslovit referující zařízení, je v ČR dostatečné množství pacientů s daným onemocněním, má zařízení k dispozici veškeré potřebné vyšetřovací metody (Magnetickou rezonanci apod.). Po zhodnocení tohoto dotazníku ze všech oslovených pracovišť je zadavatelem posuzována země jako celek, pokud splňuje veškeré požadavky, je provedena před selekční návštěva. Tato návštěva je prováděna monitorem KH a je zaměřena již detailněji na požadavky protokolu, nábor subjektů, schopnost delegovat adekvátní studijní tým (zastupitelnost), zjišťuje se, zda není v zařízení realizováno obdobné KH, které by limitovalo nábor, zda nemá potencionální hlavní zkoušející naplánovanou delší absenci na pracovišti, není – li očekávána nějaká rekonstrukce pracoviště, která by znepříjemnila spolupráci na KH. Je-li k dispozici veškeré potřebné vybavení, je-li lékárna schopna uchovávat a připravovat studijní léčivo k aplikaci pacientovi. Zadavatel také zjišťuje, zda zkoušející tým v minulosti podstoupil audit a s jakým výsledkem. Průběh této návštěvy je popsán ve zprávě, která je zadavateli distribuována a na jejím základě se rozhoduje, zda bude KH do ČR alokováno.

6.2 Příprava klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení

Ve chvíli, kdy je zdravotnické zařízení (centrum KH) schváleno pro provádění KH, je nutné začít s jeho přípravou. Zadavatel shromažďuje dokumenty, které jsou nezbytné pro posouzení KH SÚKLe a etickými komisemi, ze strany zdravotnického pracoviště se jedná hlavně o potvrzení erudice, tedy životopisy zkoušejících lékařů, seznam členů týmu, souhlasné potvrzení vedoucího pracoviště s prováděním KH. Etické komise obvykle vyžadují vyplnění dotazníku „Dotazník k předkládanému klinickému hodnocení humánních léčivých přípravků“.

Žádost o posouzení KH s veškerými dokumenty vyplývajícími z KLH-20 je zadavatelem odeslána na SÚKL a etické komisi, přičemž obvykle si zadavatel určuje, kterou etickou komisi se statusem multicentrická zvolí. SÚKL se k předkládané dokumentaci vyjadřuje ve lhůtě 60 dní, má-li doplňující dotazy, má zadavatel lhůtu 30 dní, na jejich zodpovězení. Pokud zadavatel lhůtu není schopen splnit, může požádat o přerušování projednávání. Etická komise zasedá obvykle 1x měsíčně, zadavatel je povinen studijní dokumentaci včetně žádosti doručit na adresu EK minimálně 14 dní

před jeho zasedáním. Termíny jsou specifikovány na webových stránkách jednotlivých etických komisí, včetně požadavku na dokumentaci (papírová vs elektronická podoba). Etická komise vydává stanovisko po zasedání, obvykle do 14 dní.

Současně s tímto procesem je zahájeno vyjednávání smlouvy o provádění KH včetně specifikace platebních aspektů KH. Proces vyjednávání smluv se mezi jednotlivými zdravotnickými zařízeními liší, v nemocnici se jedná zpravidla o dlouhodobý proces (4-6 měsíců) a je do něj zapojeno finanční a právní oddělení dané instituce, někdy také oddělení klinických studií. Finální podpis smlouvy ze strany nemocnice je obvykle přímo spjat se souhlasným stanoviskem SÚKLu a etické komise, tzn. je podepsána až s doloženým schválením KH v daném zařízení a je mezi zadavatelem, zdravotnickým zařízením a hlavním zkoušejícím. Zahájení klinického hodnocení je možné až po jejím podpisu. Vyjednávání smlouvy mezi zadavatelem a ambulantním pracovištěm je proces kratší (cca 2 měsíce), obvykle je podepsána mezi hlavním zkoušejícím (majitelem ordinace) a zadavatelem.

V mezičase pokračuje příprava jednotlivých členů týmu, na základě splněného školení získávají přístupy k jednotlivým systémům, které slouží pro potřeby KH a se kterými budou pracovat. Jsou proškolení v jednotlivých aspektech KH (protokol, farmaceutický manuál atd.), GCP, studijní koordinátor/studijní sestra shromažďuje dokumentaci k potvrzení, že bude KH prováděno dle standardů Správné klinické praxe (kalibrační certifikáty, certifikáty laboratorních metod, certifikáty o proběhlých školeních), připravuje procedurální formuláře, které usnadní orientaci v KH jednotlivým členům týmu (plán studijních návštěv, přehled jednotlivých vyšetření a jejich parametry, formulář zaznamenávající transfer studijní medikace z lékárny do centra KH atd.). V tomto období je klíčová úloha nastavení komunikace mezi zadavatelem a centrem KH, obvykle je hlavním komunikátorem na straně centra studijní koordinátor či studijní sestra.

Po schválení KH a podpisu smlouvy je možné provést na centru tzv. iniciační návštěvu, kterou provede monitor studie. Tato návštěva je obvykle plánována 1 měsíc předem a je žádoucí, aby jí byl přítomen co nejvyšší počet členů studijního týmu. Pro svou časovou náročnost bývá provedena během dvou dní, nejdříve na zdravotnickém pracovišti, poté na ostatních pracovištích (lékárna, radiologie). Během této návštěvy je opět diskutován protokol KH, zařazovací/vyřazovací kritéria, revize manuálů, proškolení v oblasti studijní dokumentace (formuláře KH), zaznamenávání zdrojových dat dle principů ALCOA+ (přiraditelné, čitelné, soudobé, původní, přesné, úplné, konzistentní, trvalé, dostupné), proces získávání informovaného souhlasu, strategie

náboru subjektů do KH, kontrola funkčnosti přístupů do studijních systémů, delegování jednotlivých členů týmu včetně specifikace, za jakou činnost v rámci KH je daný člen zodpovědný. Monitor KH sepíše zprávu z této návštěvy, případné nedostatky (nefunkční hesla do systémů, chybějící dokumentace atd.) je třeba vyřešit, až poté může být centrum KH aktivováno pro zahájení náboru. Fáze přípravy KH je jednou z nejnáročnějších fází realizace KH, nejen z hlediska časového (trvá obvykle 4-6 měsíců, výjimečně 8-10 měsíců), ale také logistického, protože v této fázi je možné identifikovat potenciální komplikace, najít jejich řešení před samotným začátkem KH a podpořit jeho hladký průběh.



Obrázek č.7, ALCOA+ princip vedení zdrojové dokumentace (Caliberuniversal, 2023)

6.3. Zahájení a průběh klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení

Zahájit KH ve zdravotnickém zařízení lze až po jeho aktivaci ze strany zadavatele, tzn. jsou k dispozici veškerá schválení KH, centrum má k dispozici dokumentaci, materiál, jsou proškoleni všichni členové týmu, a vše je řádně zaznamenáno. K samotnému zahájení dochází podpisem prvního informovaného souhlasu prvním subjektem KH, tento akt je třeba ohlásit SÚKLu zadavatelem do 60 dní, multicentrické etické komisi, případně lokální etické komisi zkoušejícím.

Dohled nad KH zajišťuje zadavatel nastavením monitorovacího procesu, jehož účelem je ověřovat v průběhu hodnocení, že jsou dodržována pravidla bezpečnosti a práva subjektů hodnocení, a že studie probíhá v souladu s aktuální verzí schváleného protokolu, právními předpisy a správnou klinickou praxí. Monitor kontroluje, zda jsou všichni pacienti zařazeni v souladu se

zařazovacími/vyřazovacími kritérii, studijní procedury jsou prováděné dle protokolu KH a jsou prováděné členy týmu, kteří jsou na tuto činnost delegováni a jsou řádně proškoleni. Ověřuje, že zdrojová dokumentace splňuje podmínky stanovené principem ALCOA+, že jsou správně používány studijní systémy a studijní medikace správně uchovávána a souhlasí příjem a výdej dle randomizačního systému IWRS.

Studijní medikace je na centrum KH obvykle doručena po zařazení prvního pacienta, a to do lékárny, která je delegována ke spolupráci. Zde je také uchovávána za podmínek, které jsou stanoveny farmaceutickým manuálem. Delegovaný farmaceut je zodpovědný za její příjem, přípravu, výdej, skladování a měření skladovací teploty a je povinen nahlásit veškeré odchylky od stanoveného rozmezí monitorovi KH, který kontaktuje zadavatele a ten na podkladě teplotních záznamů rozhodne o použitelnosti medikace pacientům.

Velmi důležitá je kontrola hlášení nežádoucích příhod dle GCP a protokolu KH. Všechny nežádoucí příhody (**A**dverse **E**vents) jsou hlášeny pomocí elektronického systému a měly by být zaznamenány do 5 dní od zjištění. Jedná se o všechny příhody spojené s užíváním studijní medikace, byť s ním na první pohled nemusí souviset (bolest zubů, křeče, zvýšené pocení apod.). Závažnou nežádoucí příhodou (**S**erious **A**dverse **E**vent) se rozumí taková nežádoucí příhoda, která má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé nebo významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie nebo vrozená vada u potomků, a to bez ohledu na použitou dávku léčivého přípravku. SAE je nutné hlásit do 24 hodin od jejího zjištění.

Monitorovací návštěvy jsou plánovány dle náročnosti KH, počtu zařazených subjektů, počtu zjištěných odchylek od protokolu, závad, pochybení, optimálně 1x za 6-8 týdnů. Z každé této návštěvy je proveden zápis, který odráží aktuální situaci na centru KH.

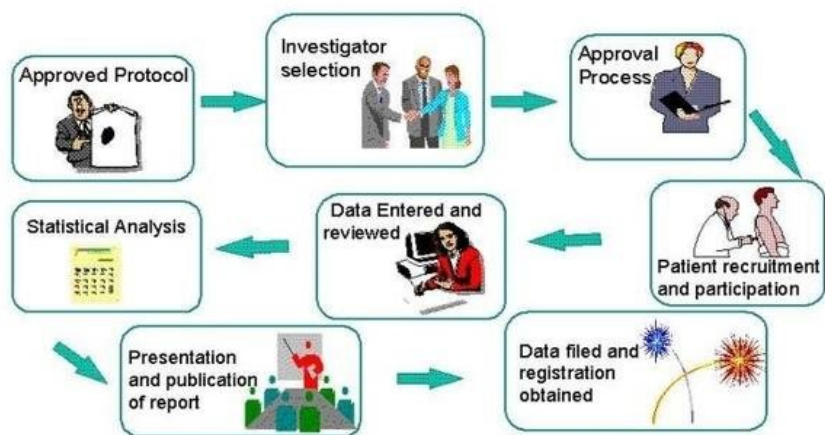
6.4 Ukončení klinického hodnocení

Ukončení probíhajícího klinického hodnocení je v zásadě možné několika způsoby, z nichž první možností je ukončení studie po provedení všech úkonů stanovených schváleným protokolem; případně také předčasné ukončení studie z vůle zadavatele. V takovém případě je však zadavatel povinen o tom informovat SÚKL, etické komise i subjekty hodnocení, kterým je povinen zajistit následnou léčbu a sledování zdravotního stavu.

Dalším případem je zásah SÚKLu, eventuálně etické komise, prostřednictvím správního rozhodnutí o ukončení klinického hodnocení, kdy jeden z těchto orgánů svůj souhlas s dalším prováděním výzkumu odejme (Vyhláška č. 226/2008 Sb.).

Zadavatel se také může rozhodnout KH ukončit předčasně, a to buď na základě svých vnitřních rozhodnutí (finance, změna strategie), nebo na podkladě výsledků prvních analýz dat (např. vysoký podíl závažných nežádoucích příhod, nízká účinnost studijního léku, bezpečnostní data). Monitor KH ve spolupráci s členy studijního týmu finalizuje všechny studijní formuláře, založí do studijního šanonu a tento připraví k archivaci, kopie dokumentů založí do elektronického šanonu zadavatele. S pomocí farmaceuta zajistí destrukci nebo návrat studijní medicíny zadavateli. Do 60 dní od ukončení KH tuto skutečnost nahlásí SÚKLu a etickým komisím. Zadavatel i zkoušející je povinen archivovat veškerou studijní dokumentaci včetně zdrojové dokumentace subjektu hodnocení po dobu 25 let od ukončení KH (Martináková, 2015).

O výsledcích klinického hodnocení jsou zkoušející informováni po kompletním zpracování dat závěrečnou zprávou tzv. Final Clinical Trial report.



Obrázek č.8 Diagram průběhu KH (Akhouri A., 2019)

7 Cíl práce a metodika výzkumu

Praktická část práce je věnována managementu klinického výzkumu ve zdravotnickém zařízení, a to na pracovištích nemocničního typu a ambulantních specialistů. Pro zpracování praktické části diplomové práce byl zvolen kvantitativní výzkum.

7.1 Hypotéza a cíle práce

Výzkumné cíle diplomové práce jsou následující:

Hlavní cíl:

Zmapovat systém práce v oblasti klinického hodnocení ve zdravotnických zařízeních v České republice: na lůžkových odděleních nemocničních zařízení versus zařízení ambulantního/soukromého typu a porovnat možné rozdíly z pohledu nelékařského zdravotnického pracovníka.

Hypotéza H₀₁: Není rozdíl v připravenosti na práci v KH mezi klinickým pracovištěm v nemocnici a ambulantním pracovištěm.

Dílčí cíle:

- i. Zjistit, zda je práce na klinickém hodnocení hlavní pracovní náplní členů výzkumného týmu.

Hypotéza H₀₂: Náplň práce nelékařských zdravotních pracovníků klinického hodnocení na klinickém pracovišti v nemocnici a ambulantním pracovišti se neliší.

- ii. Zjistit úroveň předávání informací a zastupitelnosti jednotlivých členů studijních týmů z řad nelékařských zdravotnických pracovníků.

Hypotéza H₀₃: Není rozdíl v předávání informací a zastupitelnosti na klinickém pracovišti nemocnice a ambulantním pracovišti.

- iii. Zjistit úroveň informací, školení, tréninků, které jsou členům zkoušejícího týmu předávány před, v průběhu a po ukončení klinického výzkumu.

Hypotéza H04: Úroveň informací, které obdrží členové studijního týmu v nemocnici nebo na ambulanci se neliší.

- iv. Zjistit úroveň znalosti Aj jako hlavního jazyka dokumentace a materiálů KH.

Hypotéza H05: Ve znalosti anglického jazyka na klinickém oddělení nemocnice nebo na ambulantním pracovišti není rozdíl.

Na základě teoretických východisek a cílů práce byly definovány následující výzkumné otázky, které jsou podstatné pro vyhodnocení kvantitativního výzkumu a naplnění stanovených cílů:

1. Liší se systém práce na klinickém hodnocení mezi pracovištěm ambulantního a nemocničního typu?
2. Pracují studijní sestry a koordinátoři pouze na klinickém výzkumu či jsou zodpovědní i za běžnou agendu oddělení?
3. Je v možnosti studijního centra delegovat na pozici koordinátora nebo studijní sestry více osob a zajistit tak zastupitelnost?
4. Liší se úroveň znalostí a školení mezi pracovišti ambulantního a nemocničního typu?

7.2 Metodika výzkumu

Výzkumná část práce byla posouzena Etickou komisí Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci. Po vyhodnocení všech požadovaných dokumentů jí bylo pod číslem UPOL – 19394/FZV 2023 uděleno dne 12. ledna 2023 souhlasné stanovisko.

Do výzkumného šetření byla zapojena zdravotnická zařízení, kde probíhá nebo v minulosti probíhal klinický výzkum. Byla oslovena pracoviště nemocničního typu (nemocnice) a ambulance

odborných specialistů a praktických lékařů (ambulance). K výzkumu byli osloveni nelékařští zdravotničtí pracovníci. Pro zachování anonymity jednotlivých respondentů zdravotnických zařízení nebudou v následujících částech práce zmiňovány jejich názvy.

Pracoviště nemocničního typu:

- i. Velká města napříč ČR
- ii. Onkologické pracoviště, hemato-onkologické pracoviště, kardiologické pracoviště

Pracoviště ambulantního specialisty:

- i. Velká města napříč ČR
- ii. Dermatologie, psychiatrie, alergologie

Výzkum ve zdravotnických zařízení probíhal v jedné fázi, kdy v rámci kvantitativního výzkumu probíhalo dotazníkové šetření mezi vybranými zaměstnanci těchto zdravotnických zařízení.

7.2.1 Kvantitativní výzkum

Kvantita znamená mnohost, četnost, množství, velikost. Filozoficky je to cokoliv, na co se ptáme otázkou „kolik“? Je to tedy vlastnost, kterou lze změřit a vyjádřit číslem. Charakteristickými rysy kvantitativního výzkumu nezávislost, hodnotová svoboda a autonomie vědy, kauzalita, hypoteticko-deduktivní přístup, operacionalizace, redukcionismus, generalizace a průřezová analýza.

Jednou z nejužívanějších metod v kvantitativním výzkumu je dotazníkové šetření. Dotazník je standardizovaným souborem otázek, které jsou předem připravené na určitém formuláři, který může být tištěný nebo mít elektronickou podobu. Otázky v dotazníku pak mohou být trojího typu:

- i. Uzavřené: předem definované odpovědi
- ii. Otevřené: respondenti mohou volně odpovídat
- iii. Polouzavřené: kombinace otevřených a uzavřených otázek

Samotný dotazník by měl být pro respondenty atraktivní, tak, aby jej byli ochotni vyplnit. V jeho úvodu je uvedeno, zda je dotazník anonymní, za jakým účelem je vyplňován a jak s ním bude dále nakládáno (Kutnohorská, 2009).

Pro kvantitativní výzkum byl zvolen anonymní dotazník v tištěné podobě, který obsahoval sadu dvaceti devíti otázek s otevřenými, uzavřenými i polouzavřenými možnostmi odpovědí (Příloha 1). Sběr dat probíhal v soukromých ambulancích a nemocničních odděleních zdravotnických zařízení v současnosti nebo v minulosti pracujících v oboru klinického hodnocení. Před samotnou finalizací dotazníku byl zkušebně předložen 10 nelékařským zdravotnickým pracovníkům, data byla zpracována a vyhodnocena v rámci univerzitního projektu a na podkladě analýzy dat byly některé otázky přepracovány, jiné odstraněny a některé přidány. Byla vybrána taková oddělení, na kterých je, nebo bylo, prováděno klinické hodnocení a se kterými autorka práce profesně spolupracuje či v minulosti spolupracovala.

Dotazníky včetně sběrného boxu byly po dohodě s příslušnými vedoucími jednotlivých pracovišť umístěny na místo pracoviště, kam mají zaměstnanci KH volný přístup. Dotazníkové šetření probíhalo v období leden–březen 2023 a bylo do něj zapojeno 75 respondentů. Celkem bylo připraveno 100 dotazníků pro respondenty z nemocničních zařízení a 100 dotazníků pro respondenty ambulantních pracovišť. Autorka práce očekávala návrat 50 dotazníků z každého druhu pracoviště, bohužel těchto cílů nebylo dosaženo. Respondenti odpověděli na všechny požadované otázky, žádný dotazník nebyl vyřazen.

7.3 Metody zpracování dat

Pro zpracování diplomové práce byly použity programy Microsoft Office 365 (Microsoft Word a Microsoft Excel). K ověření výzkumných hypotéz a dalšímu statistickému zpracování byl použit program Statistica v. 14. Pro analýzu dat byla zvolena základní popisná statistika, k ověření hypotéz byl použit chí-kvadrát test, Fisherův exaktní test a neparametrický Mann-Whitney test. Hladina významnosti byla stanovena na 5 %.

8 Vyhodnocení výzkumu

8.1 Výsledky kvantitativního výzkumu

8.1.2 Dotazníkové šetření

Dotazníkové šetření proběhlo od ledna do března roku 2023 a zapojilo se do něj 45 nelékařských zdravotnických pracovníků nemocničního zařízení a 30 nelékařských zdravotnických pracovníků z pracovišť ambulantních specialistů. Celkem tedy bylo zapojeno 75 respondentů. Respondenti odpověděli na veškeré otázky potřebné pro vyhodnocení tohoto výzkumu v návaznosti na cíle práce.

Popis souboru

V analyzovaném souboru pracovalo nejvíce osob na klinickém oddělení nemocnice, a to 45 osob (60,0 %). V ambulanci lékaře specialisty pracovalo 24 osob (32,0 %) a 6 osob (8,0 %) pracovalo v ambulanci praktického lékaře. Celkem 45 osob (60,0 %) pracovalo jako všeobecná sestra a 30 osob (40,0 %) jako studijní koordinátor/ka. Ze 45 všeobecných sester pracovalo 37 sester na onkologii a 8 sester na kardiologii. V dotazníku byla také možnost odpovědi staniční/vrchní sestra, avšak nikdo v analyzovaném souboru na této pozici nepracoval. Nejvíce osob (31 osob; 41,3 %) v analyzovaném souboru mělo vzdělání středoškolské se specializací. Nejméně osob pak mělo vzdělání středoškolské (13 osob; 17,4 %) (tab. 1).

Tabulka 1 Charakteristika souboru

Pracuji	N	%
Na klinickém oddělení	45	60,0 %
<i>Onkologie</i>	37	
<i>Kardiologie</i>	8	
V ambulanci lékaře specialisty	24	32,0 %
V ambulanci praktického lékaře	6	8,0 %
Celkový součet	75	100,0 %
Pracuji jako	N	%
Všeobecná sestra	45	60,0 %
Studijní koordinátor/ka	30	40,0 %
Celkový součet	75	100,0 %
Vzdělání	N	%
Středoškolské	13	17,4 %
Středoškolské se specializací	31	41,3 %
Vysokoškolské - Bc.	15	20,0 %
Vysokoškolské - Mgr.	16	21,3 %
Celkový součet	75	100,0 %

N = počet

8.2 Výsledky práce

V další analýze byl již soubor rozdělen dle pracoviště (klinické oddělení v nemocničním zařízení a pracoviště ambulantního typu) na dvě skupiny a byly srovnávány rozdíly mezi těmito skupinami.

Cíl č. 1 Zmapovat systém práce v oblasti klinického hodnocení ve zdravotnických zařízeních v České republice: na lůžkových odděleních nemocničních zařízení versus zařízení ambulantního/soukromého typu a porovnat možné rozdíly z pohledu nelékařského zdravotnického pracovníka.

Výzkumná otázka č.1: Liší se systém práce na klinickém hodnocení mezi pracovištěm ambulantního a nemocničního typu?

Ho1: Není rozdíl v připravenosti na práci v KH mezi klinickým pracovištěm v nemocnici a ambulantním pracovišti.

Zkušenosti s KH

Před první spoluprací na KH mělo představu o tom, co je klinický výzkum 66,7 % pracovníků v nemocnici a 43,3 % pracovníků na ambulanci. Byl zde zjištěn statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,045$). Statisticky signifikantní rozdíl byl také zjištěn v porovnání doby zkušeností s klinickými studii mezi porovnávanými skupinami ($p < 0,001$). V nemocničním zařízení mají v největší míře zkušenosti se studii více než 5 let (20 osob; 44,4 %), zaměstnanci na ambulanci uvedli shodně zkušenosti 24-60 měsíců (11 osob; 36,7 %) a více než 5 let (11 osob; 36,7 %). Žádný respondent pracující na ambulantním pracovišti neuvedl zkušenosti s klinickým výzkumem delší než 10 let. U respondentů pracujících v nemocnici byla v nejmenší míře zkušenost v rozmezí 24-60 měsíců – celkem 1 osoba (2,2 %) (tab. 2).

Tabulka 2 Zkušenosti nelékařských zdravotnických pracovníků s KH

	Nemocnice		Ambulance		Celkový součet		p - hod
<i>Představa o klinické studii</i>							
	N	%	N	%	N	%	0,045°
Ano	30	66,7 %	13	43,3 %	43	57,3 %	
Ne	15	33,3 %	17	56,7 %	32	42,7 %	
<i>Doba zkušeností s klinickými studii</i>							
	N	%	N	%	N	%	<0,001*
0-12 měsíců	7	15,6 %	2	6,7 %	9	12,0 %	
12-24 měsíců	11	24,4 %	6	20,0 %	17	22,7 %	
24-60 měsíců	1	2,2 %	11	36,7 %	12	16,0 %	
Více než 5 let	20	44,4 %	11	36,7 %	31	41,3 %	
Více než 10 let	6	13,3 %	0	0,0 %	6	8,0 %	

*N = počet; ° chí-kvadrát test; * Fisherův exaktní test*

Aktuální počet studií

V současné době pracuje na klinických studiích 45 respondentů pracujících v nemocnici a 16 respondentů pracujících na ambulanci. V nemocnicích pracuje nelékařský zdravotnický pracovník na 3,76 studií, na ambulantním pracovišti 2,75 studií. Statisticky signifikantně více studií, na kterých v době výzkumu osoby pracovaly, udávaly respondenti z nemocnic oproti respondentům z ambulancí ($p = 0,006$) (tab. 3).

Tabulka 3 Aktuální počet klinických studií respondentů výzkumu

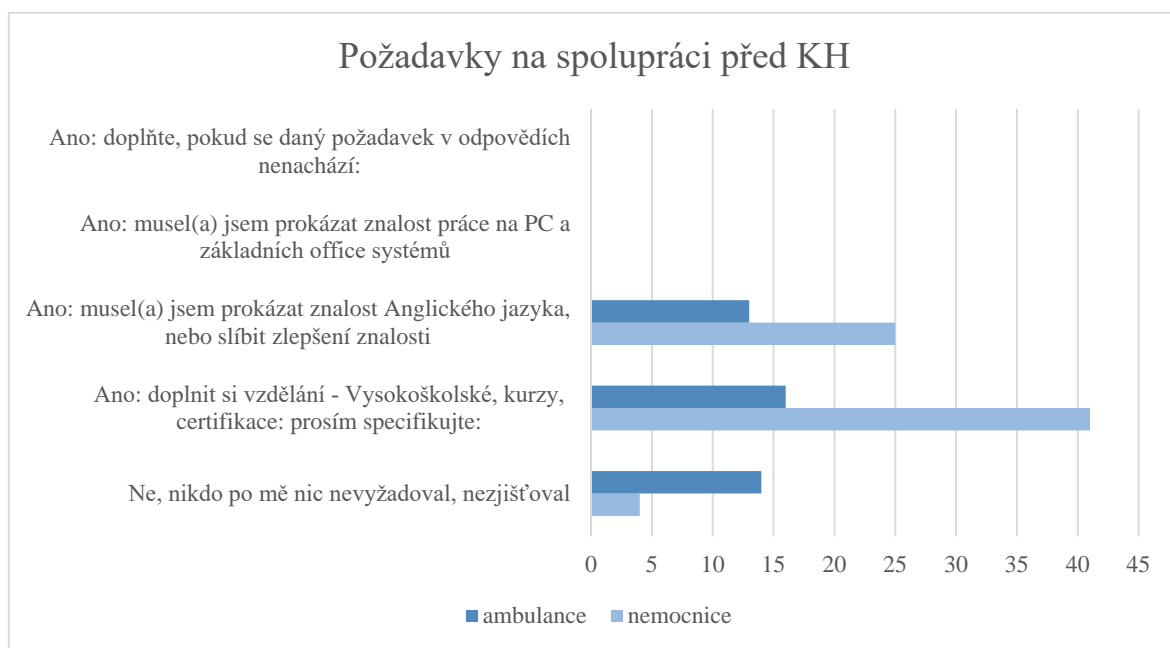
	Nemocnice	Ambulance	p - hod*
<i>Počet klinických studií v současné době</i>			
N	45	16	0,006
Průměr	3,76	2,75	
SD	1,21	1,18	
Min.	2	2	
Max.	6	5	

N = počet; SD = směrodatná odchylka; Min. = minimum; Max. = maximum

** neparametrický Mann-Whitney test*

Specifické požadavky na práci v KH

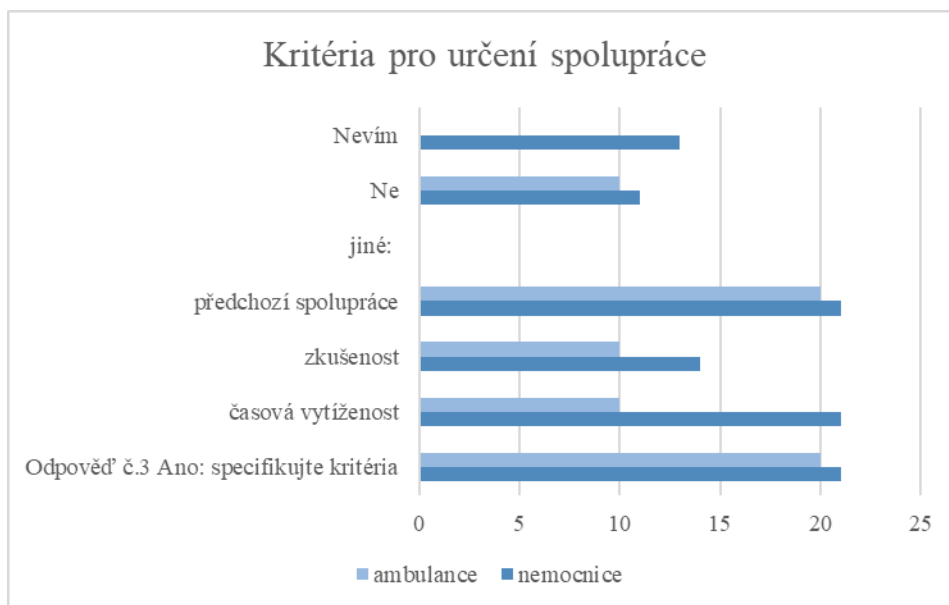
Aby mohly osoby pracovat na klinických studiích, museli některé splnit specifické požadavky. Celkem 18 osob (4 z nemocnice a 14 z ambulance) nemusely nic splnit, nikdo po nich nic nevyžadoval. Celkem 57 osob odpovědělo, že si muselo doplnit vzdělání a 38 osob muselo prokázat znalost anglického jazyka (u této otázky mohlo být zaznačeno více odpovědí) (graf 1).



Graf 1 Požadavky na spolupráci před KH

Výkon práce na KH

Otázka se týkala stanovení kritéria pro přidělování práce na klinické studii. Celkem 21 osob (11 z nemocnic a 10 z ambulance) odpovědělo, že ne, že záleží na domluvě v rámci pracoviště. Celkem 13 osob vůbec nevědělo, zda nějaká kritéria stanovena jsou. Celkem 41 odpovědělo, že kritéria nastavena jsou, z nemocnice to bylo celkem 21 osob a z ambulance 20 osob. Z 41 osob, které odpověděly, že kritéria stanovena jsou, všechny osoby dále odpověděly, že se jedná o časovou vytíženost a předchozí spolupráci. Zkušenost uvedlo 24 osob (jednalo se o vícečetné odpovědi) (graf 2).



Graf 2 Kritéria pro určení spolupráce na KH

Informace v rámci KH

Na otázku, zda mají možnost veškeré dotazy v rámci klinické studie neodkladně diskutovat odpovědělo, že ano, a to se zadavatelem studie celkem 32 respondentů z nemocnice (71,1 %) a 6 z ambulance (20,0 %). Stejný počet osob odpovědělo i na následující otázku, a to, zda mají k dispozici všechny potřebné NOVÉ informace týkající se klinické studie (aktuální stav, nové verze dokumentů, změny v náboru...). Rozdíl u obou těchto otázek mezi porovnávanými skupinami byl statisticky významný ($p < 0,001$) (tab. 4).

Pravidelných schůzek, pořádaných zadavatelem studie (v rámci monitorovacích návštěv), se účastní všechny osoby z analyzovaného souboru.

O výsledcích klinické studie se dozví respondenti z nemocnic (57,8 %) i respondenti z ambulance (70,0 %). Výsledky vůbec nedozví 19 respondentů z nemocnice (42,2 %) a 9 z ambulance (30,0 %). Nebyl zde zjištěn statisticky signifikantní rozdíl (tab. 4).

Tabulka 4 Informace, dotazy a výsledky, které jsou distribuovány studijnímu týmu

	Nemocnice		Ambulance		Celkový součet		p – hod °
<i>Neodkladné diskutování dotazů</i>							
	N	%	N	%	N	%	<0,001
Ano, se zadavatelem studie	32	71,1 %	6	20,0 %	38	51,0 %	
Ano, zkoušejícím studie, nebo ostatními kolegy delegovanými na práci na KH	13	28,9 %	24	80,0 %	37	49,0 %	
<i>Dispozice nových informací týkajících se KH</i>							
	N	%	N	%	N	%	<0,001
Ano, zadavatelem studie	32	71,1 %	6	20,0 %	38	51,0 %	
Ano, zkoušejícím studie	13	28,9 %	24	80,0 %	37	49,0 %	
<i>Dozvíím se o výsledcích po ukončení KH</i>							
	N	%	N	%	N	%	0,285
Ano, někdy	26	57,8 %	21	70,0 %	47	63,0 %	
Ne	19	42,2 %	9	30,0 %	28	37,0 %	

• *chi-kvadrát test*

K ověření hypotézy, zda není rozdíl v připravenosti na práci v KH mezi klinickým pracovištěm v nemocnici a ambulantním pracovišti, byly porovnávány zkušenosti s KH, počet KH, informace, které mají členové týmu k dispozici a ve všech těchto aspektech byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl mezi nemocničním a ambulantním pracovištěm.

Nulová hypotéza byla zamítnuta pro rozdíly ve zkušenostech, počtu KH a informacích dostupných v rámci KH.

Cíl č. 2 Zjistit, zda je práce na klinickém hodnocení hlavní pracovní náplní členů výzkumného týmu.

Výzkumná otázka č.2 Pracují studijní sestry a koordinátoři pouze na klinickém výzkumu či jsou zodpovědní i za běžnou agendu oddělení?

Ho2: Náplň práce nelékařských zdravotních pracovníků klinického hodnocení na klinickém pracovišti v nemocnici a ambulantním pracovišti se neliší.

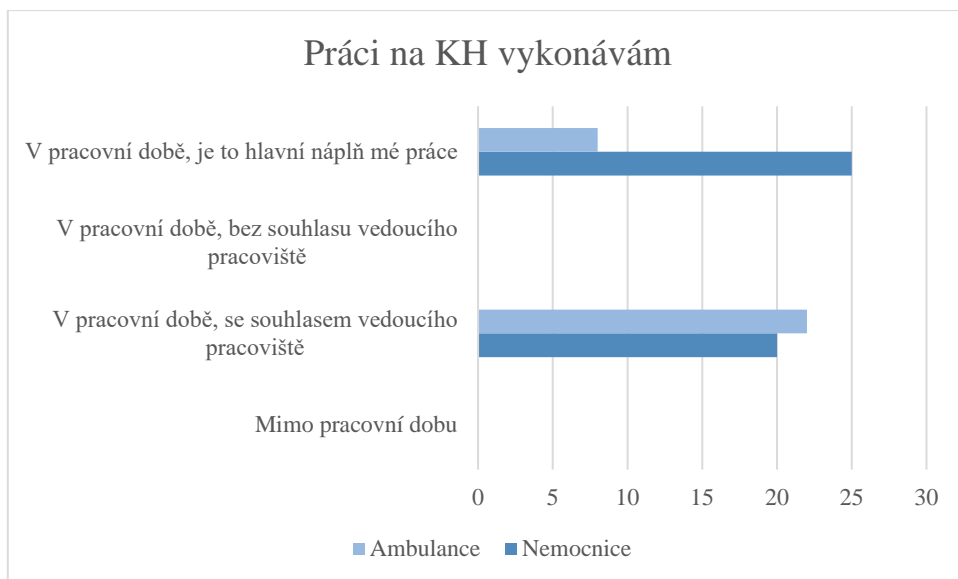
V analyzovaném souboru je hlavní pracovní náplní práce na klinických studiích u respondentů z nemocnic (27 osob; 60 %), na ambulancích je hlavní pracovní náplní práce na klinických studiích u 8 osob (26,7 %). U 40 osob (53,3 %) je pracovní náplní nejen práce na klinických studiích, ale také běžná agenda pracoviště. V pracovní náplni byl mezi porovnávanými skupinami zjištěn statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,005$) (tab. 5).

Všichni respondenti vykonávají práci na KH v pracovní době buď se souhlasem vedoucího pracoviště na jako hlavní pracovní poměr. V nemocnici má práci na KH jako hlavní náplň své práce 25 respondentů, se souhlasem vedoucího pracoviště pracuje na KH 20 respondentů V ambulanci má práci na KH jako hlavní náplň 8 respondentů, ostatních 22 pracuje na KH ve své pracovní době se souhlasem vedoucího pracoviště (graf 3).

Tabulka 5 Hlavní pracovní náplň respondentů

	Oddělení		Ambulance		Celkový součet		p – hod °
<i>Pracovní náplň</i>							
	N	%	N	%	N	%	0,005
Práce na klinických studiích	27	60,0 %	8	26,7 %	35	46,7 %	
Běžná agenda oddělení + práce na klinické studii	18	40,0 %	22	73,3 %	40	53,3 %	

N = počet; ° chí-kvadrát test



Graf 3 Vykonávaná práce na klinickém hodnocení

K ověření hypotézy, zda není rozdíl v náplni práce nelékařských zdravotních pracovníků klinického hodnocení na klinickém pracovišti v nemocnici a ambulantním pracovišti byl použit chí-kvadrát test. Výzkumem byl zjištěn signifikantně významný rozdíl v hlavní pracovní náplni respondentů (0,005).

Nulová hypotéza byla zamítnuta pro rozdíly v pracovní náplni respondentů.

Cíl č.3 Zjistit úroveň předávání informací a zastupitelnosti jednotlivých členů studijních týmů z řad nelékařských zdravotnických pracovníků

Výzkumná otázka č.3 Je v možnosti studijního centra delegovat na pozici koordinátora nebo studijní sestry více osob a zajistit tak zastupitelnost?

H03: Není rozdíl v předávání informací a zastupitelnosti na klinickém pracovišti nemocnice a ambulantním pracovišti.

Zastupitelnost není řešena dle 14 respondentů z ambulance (46,7 %). V porovnání se skupinou respondentů z nemocnic zde byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl mezi porovnávanými skupinami ($p < 0,001$). Co se týče předávání agendy v době nepřítomnosti, vždy probíhá v nemocnici u 33 respondentů (73,3 %). Na ambulancích však předání agendy probíhá jen v 5 případech (16,7 %) (tab. 6). Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v předávání agendy v době pracovní neschopnosti nebo dovolené mezi porovnávanými soubory ($p < 0,001$).

Tabulka 6 Zastupitelnost členů týmu

	Nemocnice		Ambulance		Celkový součet		p - hod
2 a více zaměstnanců pro zastupitelnost							
	N	%	N	%	N	%	<0,001*
Ne	0	0,0 %	14	46,7 %	14	18,7 %	
Ano, obvykle je na každou roli delegováno 2 a více zaměstnanců – všichni mají ve studii rovnocenné postavení	16	35,6 %	0	0,0 %	16	21,3 %	
Ano, obvykle je na každou roli delegováno 2 a více zaměstnanců – jeden je vždy hlavní, ostatní pouze jako náhrada v době dovolené/nemoci	29	64,4 %	16	53,3 %	45	60,0 %	
Předání agendy v případě dlouhodobé nemocenské/dovolené							
	N	%	N	%	N	%	<0,001°
Neprobíhá	12	26,7 %	25	83,3 %	37	49,3 %	
Ano, bez záznamu z předávací schůzky	33	73,3 %	5	16,7 %	38	50,7 %	

N = počet; ° chí-kvadrát test; *Fisherův exaktní test

K ověření hypotézy, zda není rozdíl předávání informací a zastupitelnosti zdravotních pracovníků klinického hodnocení na klinickém pracovišti v nemocnici a ambulantním pracovišti byl použit chí – kvadrát test a Fisherův exaktní test.

Výzkumem byl zjištěn signifikantně významný rozdíl v zastupitelnosti ($p < 0,001$) a předávání agendy ($p < 0,001$) mezi nemocničním a ambulantním zařízením.

Nulová hypotéza byla zamítnuta pro rozdíly zastupitelnosti respondentů.

Cíl č.4 Zjistit úroveň informací, školení, tréninků, které jsou členům zkoušejícího týmu předávány před, v průběhu a po ukončení klinického výzkumu.

Výzkumná otázka č.4 Liší se úroveň znalostí a školení mezi pracovišti ambulantního a nemocničního typu?

H₀4: Úroveň informací, které obdrží členové studijního týmu v nemocnici nebo na ambulanci se neliší.

Všechny osoby odpověděly, že mají dostatečné informace v rámci klinické studii. Před samotným začátkem klinické studie byly všechny osoby ke klinické studii vytrénovány všemi zúčastněnými, a to zkoušejícím lékařem a zadavatelem studie a také se osoby trénovaly samy pomocí poskytnutých online tréninků. Všechny osoby (75 osob) v analyzovaném souboru dále uvedly, že byly seznámeny se všemi právními předpisy týkající se klinického výzkumu (Správná klinická praxe, Helsinská Deklarace, SÚKL předpisy...). Všechny osoby dále uvedly, že byly vyškoleny v „Správné klinické praxi“ zadavatelem studie v rámci online školení v anglickém jazyce.

Nulová hypotéza byla potvrzena, vzhledem k tomu, že všichni respondenti shodně uvedli, že mají dostatečné informace.

Cíl č. 5 Zjistit úroveň znalosti Aj jako hlavního jazyka dokumentace a materiálů KH.

Výzkumná otázka č.4 Liší se úroveň znalostí a školení mezi pracovišti ambulantního a nemocničního typu?

H₀₅: Ve znalosti anglického jazyka na klinickém oddělení nemocnice nebo na ambulantním pracovišti není rozdíl.

Další otázky se týkaly znalostí anglického jazyka, protože dokumenty týkající se klinické studie jsou převážně v anglickém jazyce (Aj). Všichni respondenti pracující v nemocnici odpověděli, že mají znalost anglického jazyka. Jako dostatečnou jí označilo 25 respondentů (55,6 %), nedostatečnou pak 20 respondentů (44,4 %). Na ambulantním pracovišti dostatečnou znalostí Aj disponuje pouze 5 respondentů (16,7 %), nedostatečnou 18 respondentů (60,0 %) a 7 respondentů z ambulance odpovědělo, že neumí anglicky (23,3 %). Tento rozdíl mezi skupinami byl statisticky významný ($p < 0,001$). V případě, že osoby odpověděly na otázku znalosti anglického jazyka jako nedostatečnou, byla jim kladena dále otázka, zda jsou touto neznalostí limitovány. Ze 45 respondentů jich 10 odpovědělo, že jsou limitováni a 35 respondentů se necítí být limitováno. Znalost anglického jazyka považují jako důležitou pro práci na klinické studii všechny osoby v analyzovaném souboru. Celkem 10 respondentů pracujících na ambulanci uvedlo, že si hradí lekce Aj sami, naopak 25 respondentů lekce Aj nenavštěvuje a ani to v budoucnu neplánuje. Respondenti pracující v nemocnici odpověděli, že 25 z nich si lekce hradí samo a 20 z nich lekce nenavštěvuje a ani to nemá v plánu. Kdyby byly nabídnuty lekce anglického jazyka (jako benefit), přijalo by je 51,1 % respondentů z nemocnic a 56,7 % z ambulance. Druhou nejčtenější odpovědí pak bylo neví. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v přijetí lekcí anglického jazyka mezi porovnávanými skupinami ($p = 0,617$) (tab. 7).

Tabulka 7 Znalost anglického jazyka respondentů

	Nemocnice		Ambulance		Celkový součet		p - hod*
<i>Znalost anglického jazyka</i>							
	N	%	N	%	N	%	<0,001
Dostatečná	25	55,6 %	5	16,7 %	30	40,0 %	
Nedostatečná	20	44,4 %	18	60,0 %	38	50,7 %	
Neumím anglicky	0	0,0 %	7	23,3 %	7	9,3 %	

*N = počet, *Fisherův exaktní test*

K ověření hypotézy, že ve znalosti anglického jazyka na klinickém oddělení nemocnice nebo na ambulantním pracovišti není rozdíl byl použit Fisherův exaktní test. Výzkumem byl zjištěn signifikantně významný rozdíl ve znalosti anglického jazyka respondentů ($p < 0,001$).

Nulová hypotéza byla zamítnuta pro rozdíly v jazykové vybavenosti respondentů.

9 Diskuze

Vzhledem ke stabilnímu zakotvení klinických studií do agendy zdravotnických zařízení čelí klinický výzkum mnoha výzvám. Nejen restriktce a překážky, které pro jejich realizaci přinesla v minulých dvou letech pandemie covid-19, je to také často obtížné zařazování pacientů dle stále specifitějších kritérií protokolu, na což se zadavatelé snaží reagovat inovativními designy studií a zdravotnická zařízení vzájemnou spoluprací při referování pacientů. Z pohledu center, tedy zdravotnických zařízení, je rostoucím problémem při spolupráci na klinickém výzkumu navyšující se administrativa. Ta již dosahuje svých limitů, je těžce zvládnutelná i přes intenzivní zapojení studijních koordinátorů, studijních sester a dalšího personálu alokovaného pro tuto agendu. Realizace klinického hodnocení je náročná disciplína, trendem je zapojení nižšího počtu center, tím pádem stoupá počet studií v těchto zdravotnických zařízeních. Ta jsou na ně zároveň lépe připravena svou zkušeností, kvalifikovaností personálu i multioborovým zaměřením (Hanáková, 2022).

Klinický výzkum je cennou a nenahraditelnou příležitostí pro mnoho pacientů, jejichž onemocnění nemá adekvátní možnosti léčby. Příkladem mohou být četné onkologické či vzácné metabolické choroby. V ČR je ročně zařazeno do klinických studií necelých 20 000 subjektů a nezbyvá než doufat, že se touto cestou k inovativní léčbě dostane stále více osob (Hanáková, 2022).

Klíčovým faktorem pro úspěšné vedení klinického hodnocení je spolupráce na všech úrovních studijního týmu. Vzhledem k časové a administrativní náročnosti přípravy KH je žádoucí, aby toto úsilí bylo završeno úspěšným náborem a hladkým průběhem studie.

Vzdělávání nelékařských zdravotnických pracovníků v oblasti KH nebylo až do nedávna pevně ukotveno v našem vzdělávacím systému. Z toho vyplývá, že vymezení kompetencí, náplň práce, vzdělávání v oboru nebylo jasně určené. V současné době je možnost vzdělávání stále omezené, uchazeči o vzdělávání v oblasti klinického výzkumu mohou absolvovat 3denní certifikovaný kurs, 2leté magisterské studium na LFMU Brno nebo se účastnit konferencí, seminářů nebo kurzů. Studium na brněnské univerzitě má za cíl studenty připravit pro klinickou praxi. Absolventi budou kompetentní k výkonu činností zaměřených na podporu nejen veřejného zdraví, ale také v managementu a monitoringu klinického výzkumu (monitor KH, studijní koordinátor). Široký studijní plán umožní absolventům směřování do oblastí aplikovaného epidemiologického, biomedicínského a klinického výzkumu.

Našeho výzkumu se celkem zúčastnilo 75 respondentů, přičemž vysokoškolsky vzdělaných bylo 58,9 %. Všichni vysokoškolsky vzdělaní respondenti pracují v nemocnici. 100,0 % respondentů naopak v ambulantní sféře uvedlo vzdělání středoškolské či středoškolské se specializací. Z výsledků výzkumu v oblasti vzdělávání se ukázalo, že úroveň dosaženého vzdělání souvisí s mírou informovanosti při vstupu sestry či koordinátora do oblasti KH. Celkem 66,7 % respondentů z nemocnice uvedlo, že před svým vstupem mělo informace a představu o tom, co je klinické hodnocení. Oproti tomu 56,7 % respondentů z ambulance nemělo žádné povědomí o klinickém výzkumu. Dalším zkoumaným tématem byla oblast informovanosti. Všichni respondenti potvrdili jak dostatečné množství informací potřebných ke své práci, tak dostupnost konečných výsledků výzkumu.

Tyto výsledky ukazují, že ve středoškolském systému vzdělávání sester pravděpodobně chybí dostatek informací týkajících se konkrétně klinického hodnocení léčiv. Obdobné zjištění prezentuje autorka Krejčířiková (2015), která se ve své práci zabývala vědomostmi a ambicemi studentů VOZŠ v dané oblasti. Autorka uvádí, že více než polovina dotazovaných studentů označila své vědomosti jako průměrné.

Zahraniční autoři Fawcett (2015) a Gibbs (2012) uvádějí, že pracovníci v klinickém výzkumu (Velká Británie) musí být vysoce kvalifikovaní, dostatečně erudovaní, ovládající zdravotnickou legislativu a etiku. Zároveň vyzdvihuje nutnost dlouholeté praxe, která je pro tuto roli důležitá. Dle Gibbse je minimální délka praxe 12 měsíců po absolvování vzdělání. Náš výzkum se zabýval kritérii pro výběr pracovníka na spolupráci na KH. Z něho vyplývá, že hlavními podmínkami pro delegování člena studijního týmu jsou předchozí spolupráce, zkušenost a časová vytíženost. Téměř polovina všech respondentů nevěděla, zda nějaká kritéria stanovena jsou, nebo uvedla, že tato kritéria stanovena nejsou.

Ve Velké Británii byla od listopadu 2015 do února 2016 provedena kvalitativní studie, která zjišťovala zkušenosti sester z klinického výzkumu s důrazem na faktory, které mohou mít vliv na její úspěšné provedení. Analýza identifikovala, že profesní identita a sebepojetí jsou hlavními faktory mající dopad na praxi zkoušejícího týmu. Na základě těchto poznání bylo vydáno doporučení problémy dále prozkoumat, objasnit základ, na kterém jsou pocity založeny a pracovat na praktických řešeních (Tinkler, Smith, a kol., 2018).

Klinickým výzkumem se zabývala také studie provedena v roce 2020 ve Velké Británii, ta měla za cíl zjistit, co vnímají studijní koordinátoři jako příležitosti a překážky v pracovním růstu.

Výsledkem bylo zjištění, že velmi důležitý je kariérní rozvoj, ale chybí strukturovaná kariérní dráha. Dalším krokem je tedy zformulovat veškeré možnosti kariérního růstu tak, aby byla vytvořena vysoce kvalifikovaná pracovní síla, která je pro provádění studií zásadní (Mitchell, Goodman, a kol., 2020).

Pokud porovnáme zkušenosti z různých zemí, zjišťujeme, že práce studijního koordinátora a studijní sestry je pro úspěšné provedení KH klíčová. Chybí však kvalitní vzdělávací program s pevným ukotvením pracovní pozice a jistotou kariérního růstu. V současnosti veškeré informace poskytuje zadavatel, je předpokládána obecná znalost zákona, dá se tedy říci, že v systému chybí nestranná, v oboru vzdělaná osoba zajišťující kvalitní provedení výzkumu. Vzhledem k tomu, že KH jsou v ČR prováděna již více než 20 let, je alarmující, že se těmto aspektům věnuje jen minimální pozornost.

Pro práci na KH je zásadní znalost základních právních předpisů a Správné klinické praxe, které dávají rámec klinickému hodnocení a zajišťují použitelnost získaných dat. Všichni respondenti uvedli dostatečné proškolení v oblasti GCP a potvrdili svou znalost legislativy. Oproti tomu autorka Janská (2019) ve svém výzkumu uvádí, že pouze 63,0 % dotazovaných absolvovalo kurz Správné klinické praxe. Ještě horšího výsledku se dopátrala autorka Bůřilová (2017), ta uvádí absolvování GCP kurzu pouze u 4,9 % respondentů. Na nutnost znalosti a dodržování principů Správné klinické praxe poukazuje také Fawcett (2015).

Výzkumná činnost jako taková byla uváděna jako hlavní motivační faktor nelékařských zdravotnických pracovníků k práci v klinickém výzkumu. Dále uváděli, že je to zajímavá práce, která je bavila, dávala smysl a rádi se učili nové věci. Pouze pro 12 respondentů byla práce na KH „nutné zlo“ a nebavila je. Autorky Janská a Bůřilová shodně popisují rovněž finanční faktory motivace. Ve svých zjištěních Bůřilová (2017) uvádí finanční ohodnocení jako nejvyšší motivační faktor a profesní růst na místě druhém. Dle Janské (2019) jsou nejvíce motivujícími faktory k výkonu práce výzkumná činnost (35,0 %) a finanční ohodnocení na místě druhém (32,0 %). V naší práci nebyly finanční faktory jako motivátory uvedeny ani v jedné odpovědi. Tato možnost v dotazníku nebyla explicitně uvedena, nicméně byla zde možnost v otevřené otázce tuto odpověď uvést. V době růstu inflace, válečné a energetické krize není jistě reálné se domnívat, že finance jako motivační faktor nehrají důležitou roli při rozhodování, zda se KH účastnit či nikoliv. Proto pro účely dalšího zkoumání by bylo jistě užitečné, aby dotazník také obsahoval možnost odpovědi zohledňující ekonomické aspekty.

Stěžejním jazykem klinického hodnocení je angličtina. Jsou v ní napsány všechny dokumenty, jimiž se KH řídí, a proto je nutná její dobrá znalost. Do českého jazyka jsou překládány pouze dokumenty určené subjektům hodnocení jako je informovaný souhlas, dotazník kvality života apod.. Náš výzkum se znalostí Aj nelékařských zdravotnických pracovníků podrobněji zabýval. Bylo zjištěno, že nadpoloviční většina respondentů (60,0 %) uvedla nedostatečnou znalost anglického jazyka, či vůbec anglicky neumělo. Také Janská ve své práci uvádí jako největší úskalí komunikaci v angličtině (Janská, 2019). Nejen práce na klinickém hodnocení, ale také světová globalizace, rušení státních hranic, snazší možnost práce v zahraničí i migrace obyvatelstva, klade důraz na znalost cizích jazyků. Ve své práci se autorka Hornáková zabývala motivací studentů zdravotnických oborů pro výuku cizího jazyka. Až 97,0 % respondentů jejího výzkumu si uvědomuje nevyhnutelnost znalosti odborného cizího jazyka (Hornáková, 2008). I když si uvědomujeme důležitost znalosti cizího jazyka, je ČR na chvostu Evropy. Vzdělávací agentura Education First zařadila ČR v roce 2021 na 27. místo na světě ve znalosti angličtiny, z toho 22 zemí Evropy na tom bylo lépe než my (Education First, 2021). Jakým způsobem tedy zdravotník, který neumí dostatečně anglicky, zabezpečí hladký průběh KH, kvalitně zaznamenává všechna data a orientuje se v designu studie? Jak bylo popsáno výše, je koordinátor nebo studijní sestra neodmyslitelným členem studijního týmu, který distribuuje informace všem jeho členům, což bez znalosti angličtiny lze zajistit jen stěží. Jistě by stálo za to, se v dalších obdobných výzkumech touto otázkou zabývat.

Nejpalčivějším tématem českého zdravotnictví je nedostatek zdravotních sester. I když finanční ohodnocení se za poslední léta zvyšuje, narůstá také pracovní zátěž, psychická a fyzická náročnost kladená na veškerý klinický personál. Ministerstvo zdravotnictví v roce 2022 uvedlo, že nemocnice a ambulance dlouhodobě bojují s nedostatkem zdravotních sester. V Česku jich chybí až čtyři tisíce, což rovněž ukázala nová analýza Ústavu zdravotnických informací a statistiky. Povzbudivou zprávou by mohlo být navýšení kapacity na vysokých zdravotnických školách o 20 až 30 procent avizovaných Ministerstvem zdravotnictví. V současné době, dle ÚZIS, na vysoké školy na obor všeobecná sestra nastupuje asi 1500 studentů ročně. V dalších letech by jich mělo být podle resortu zdravotnictví 1800.

Na základě tohoto obecně známého faktu jsme se ve výzkumu zabývali otázkou, jakým způsobem se studijní tým vypořádává se zastupitelností jednotlivých členů týmu. Není totiž akceptovatelné, aby z důvodu dlouhodobé nemoci nebo dovolené, byla ohrožena bezpečnost

subjektu KH. Zastupitelnost každého člena týmu je pro zadavatele zásadním kritériem pro výběr centra KH. V našem výzkumu byla tato otázka také řešena. Celkem 14 pracovníků z ambulance uvedlo, že v době dovolené nebo nemoci za sebe nemá zástup. Je možné usuzovat, že pokud je KH prováděno na ambulanci, kde studijní tým tvoří lékař (hlavní zkoušející), všeobecná sestra (studijní sestra/koordinátorka) a farmaceut, je práce studijní sestry delegována v době její nepřítomnosti na zkoušejícího. Tuto tezi ovšem nemáme potvrzenou, neboť jsme ji podrobněji nezkoumali.

S nedostatkem zdravotních sester se potýkají také ve vyspělých zemích celého světa. Během covidové pandemie v roce 2020 se např. v USA objevily a částečně potvrdily obavy z odloženého vstupu studentů na vysoké školy. Až 35,0 % sester mělo v úmyslu nástup na VŠ odložit a tím ovlivnit potenciální přísun nových zdravotníků do systému. Budoucí výzkum by se měl těmito otázkami zabývat. Sledování trendů, vytváření inovativních intervencí na podporu získávání nových zdravotníků by mělo být součástí moderní koncepce zdravotnictví (Chan, Bitton, Allgeyer, a kol., 2021).

Poslední výzkumy, které byly ve Spojených státech provedeny, zaznamenaly vážný nedostatek personálu pro klinické studie. Více než 80 % respondentů uvedlo, že jejich instituce má kvůli COVID-19 nedostatek personálu. Důvodem úbytku zdravotníků byla touha po lepším platu, hledání lepších příležitostí a flexibilnějších pracovních podmínek. Obecné vyhoření bylo zařazeno jako čtvrtá nejčastější příčina. Mezi důležitá témata patřila rostoucí složitost zkoušek, morálka, nedostatek příležitostí ke kariéernímu postupu a zvyšující se počet nezkušených zaměstnanců. Toto zjištění si v USA vyžádalo okamžitou národní reakci ve smyslu zvýšené iniciativy k náboru zdravotníků, školení a udržení zaměstnanců (Dizon, Szczepanek, Petrylak, a kol., 2022).

V důsledku nedostatku zdravotnického personálu dochází k přímému navyšování objemu práce, kterou musí plnit, z čehož plyne určitá neochota podílet se na dalších projektech. Je-li klinický výzkum prováděn nad rámec pracovních povinností, je nutná domluva s vedoucím pracoviště, jakým způsobem se práce bude vykonávat. Obecně lze říci, že na ambulantním pracovišti může být tato práce prováděna v ordinčních hodinách, protože hlavní zkoušející (majitel ordinace) je schopen si strukturu ordinčních hodin uzpůsobit dle svých potřeb. Také z našeho výzkumu vyplývá, že více než polovina respondentů v ambulanci práci na KH vykonává v pracovní době často nad rámec svých pracovních povinností. Na klinických pracovištích nemocnic je tento problém eliminován díky již etablovaným nebo vznikajícím centrům klinického výzkumu. Zaměstnanci takových center mají jako hlavní pracovní náplň

práci na KH. Tato skutečnost se také odrazila v našem výzkumu, kdy více než polovina respondentů v nemocnici pracovala pouze na studiích. Martináková ve své práci zdůrazňuje pracovní náročnost povolání zdravotní sestry a zároveň vysoké administrativní zatížení klinických studií. Zdravotníci nejsou k práci na KH dostatečně motivováni a není pro ně prioritou, což se může odrazit na jeho kvalitě. Není tedy žádoucí, aby zaměstnanec kombinoval práci na běžné agendě pracoviště a KH (Martináková, 2015). Tuto vizi prozatím není možné naplnit. Pokud se však Ministerstvu zdravotnictví podaří navýšit kapacity na vysokých zdravotnických školách, je možné tuto oblast znovu prozkoumat.

ZÁVĚR

Teoretická část diplomové práce se zabývá problematikou klinického výzkumu, jeho historickými milníky, právními předpisy a orgány, které v dané oblasti působí, vymezuje pojmy a zabývá se praxí klinického výzkumu ve zdravotnickém zařízení. Praktická část diplomové práce se zabývá managementem klinického hodnocení ve zdravotnických zařízeních ČR a jejich porovnáním z hlediska typu zdravotnického zařízení, ve kterém se KH provádí. Cílem výzkumné části diplomové práce bylo zmapovat systém práce na klinickém výzkumu na lůžkových odděleních nemocnic a v zařízeních ambulantního/soukromého typu a porovnat možné rozdíly. Zjistit způsob delegování zodpovědností/rolí v rámci klinického výzkumu, dále zjistit úroveň předávání informací a zastupitelnosti jednotlivých členů studijních týmů a zjistit úroveň informací, školení, tréninků, které jsou členům zkoušejícího týmu předávány před, v průběhu a po ukončení klinického výzkumu. Posledním cílem bylo zjistit úroveň znalostí právních předpisů a legislativních dokumentů, které dávají právní rámec klinického výzkumu.

Pro splnění cílů práce, byl proveden kvantitativní výzkum, který proběhl v průběhu ledna až března 2023 a byl založen na dotazníkovém šetření mezi nelékařskými zdravotnickými pracovníky porovnávaných zdravotnických zařízení.

Analyzováním získaných dat bylo zjištěno, že na spolupráci v klinickém výzkumu je lépe připraveno, personálně a jazykově vybaveno nemocniční centrum oproti ambulantnímu. Chtělo by se tedy říci, že je žádoucí všechna klinická hodnocení směřovat do specializovaných klinických center, nicméně toto není vzhledem k široké nabídce klinických studií reálné. Velké množství například vakcinačních, alergologických, dermatologických studií by se bez ambulantních center neobešla, je tedy vhodné zapracovat na připravenosti těchto center zejména v oblasti personální. Administrativa na klinické studii je náročná, centra se zavazují, že data budou zadávat včas, v horizontu hodin až dní, musí komunikovat se zadavatelem studie, mít časovou kapacitu na monitorovací návštěvy, které dle náročnosti protokolu mohou probíhat několik hodin až dní. Z toho tedy vyplývá, že tam, kde je pracovník zodpovědný jak za studii, tak za běžné povinnosti pracoviště, je jedna oblast nedostatečně pokryta. V ČR nicméně vznikají ambulantní centra, která se specializují na práci v klinickém výzkumu, mají k dispozici celé spektrum specialistů z oblasti data managementu, náborových specialistů, zkoušejících, studijních koordinátorů a sester. Nedisponují však svými pacienty a musí se spolehnout na spolupráci s kolegy, kteří jsou ochotni

své pacienty odesílat na tato pracoviště pouze pro participaci na klinické studii. Tato skutečnost s sebou nese limity, záleží na úrovni náborové strategie, úrovni lékařské zprávy, která je klíčová pro potvrzení zařazovacích/vyřazovacích kritérií.

Klinický výzkum je nedílnou součástí vývoje nových léků, je již pevně etablován ve zdravotnických zařízeních napříč Českou republikou a vzhledem k množství studií, subjektů a pracovníků, kteří se každoročně zapojují je vhodné se zabývat systémem vzdělávání a sdílení zkušeností. Z tohoto důvodu vznikl v roce 2015 nadační fond PharmAround. Jeho základní vizí je propojení jednotlivých profesních a profesionálních skupin tak, aby vznikl systém, který umožní využití znalostí, zkušeností a rozvoj ve všech oblastech. Tyto poznatky by bylo vhodné promítnout do pre a postgraduálních vzdělávacích programů, podporovat inovativní projekty a vytvořit nezávislou platformu pro výměnu názorů a zkušeností.

SEZNAM LITERATURY

1. Akhouri, Amrita. *Clinical research coordinator*, [online]. 2019 [cit. 2023-03-03]. Dostupné z: www.researchgate.net
2. Asociace inovativního farmaceutického průmyslu. *Výroční zpráva 2021*, [online]. 2022 [cit. 2023-03-03]. Dostupné z: <https://aifp.cz/cs/vyrocnizpravy-1/>.
3. BHATT, Arun. *Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind, Perspective in Clinical Research*, [online]. *Perspect clin res*, 2019 [cit. 2023-04-16]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149409/>.
4. BŮŘILOVÁ, Petra a POKORNÁ, Andrea. *Role výzkumné sestry v klinických hodnoceních*. [online]. Science Direct, [cit. 10. 3. 2023] Kontakt: České Budějovice, 2017. Roč. 19, č. 3, s. 177-182. ISSN: 12124117.
5. Caliberuniversal. *ALCOA data integrity*. [online]. 2023 [cit. 2023-03-03]. Dostupné z: [Solutions - Caliber \(caliberuniversal.com\)](https://www.caliberuniversal.com/).
6. Evropská Unie. [online]. EU [cit. 2023- 02- 23]. Dostupné z: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/ema_cs.
7. European Medicines Agency. [online]. EMA [cit. 2023- 02-10]. Dostupné z : [European Medicines Agency | \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/).
8. FAWCETT, T. J. et al. *Pursuing a Career in Nursing Research*. [online]. pro Quest [cit. 2023- 04- 27] *Nursing standard*. 2014. Roč. 28, č. 28, s.54 - 58.
9. Find me cure. *The history of clinical trials*. [online].2018 [cit. 2023- 03- 21]. Dostupné z: [The History Of Clinical Trials | FindMeCure](https://www.findmecure.com/).
10. FOJTŮ, Martina. *Jak se dělá lék?* [online].2015 [cit. 2023- 03- 21]. Dostupné z: [Jak se dělá lék? | Téma | věda.muni.cz](https://www.veda.muni.cz/).
11. GIBBS, Claire Louise. a LOWTEN, Karen. *The Role of the Clinical Research Nurse*. [online]. Pro Quest, [cit.2023- 04-23]. *Nursing standard*, BMJ PublishingGroup: London, 2012. Roč. 26, č. 27, s. 37-40. ISSN 00296570.
12. HANÁKOVÁ, Michaela. *Klinické studie v praxi – výzva pro zdravotnická zařízení a cesta k inovativní léčbě pro pacienty* [online]. *Časopis Florence*, 2022 [cit. 2023-05-03].

- Dostupné z: <https://www.florence.cz/casopis/archiv-florence/2022/1/klinicke-studie-v-praxi-vyzva-pro-zdravotnicka-zarizeni-a-cesta-k-inovativni-lecbe-pro-pacienty/>.
13. HORŇÁKOVÁ, Anna. *Co motivuje zdravotníky učit se cizí jazyk.*[online]. Časopis Zdraví.[Euro.cz](https://zdravi.euro.cz), 2008 [cit. 2023- 04- 23]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanky/co-motivuje-zdravotniky-ucit-se-odborny-cizi-jazyk/>.
 14. HLAVATÝ, Tibor. *Základy klinického výskumu*. Grada. 2016. 240 s. ISBN: 978-80-247-5713-1.
 15. HÖSCHL, Cyril. *Is the use of placebo necessary for objectivity of clinical trials?* [online]. Psychiatrie 15, 2011; S1:19 [cit. 2023- 04- 28]. Dostupné z: <http://www.hoschl.cz/>
 16. CHAN, Garret.K., BITTON, Jana.R., ALLGEYER, Richard.L., ELLIOTT, Deborah., HUDSON, Laura.R., MOULTON BURWELL, Patricia. (May 31, 2021) "*The Impact of COVID-19 on the Nursing Workforce: A National Overview*". [online] The Online Journal of Issues in Nursing Vol. 26, No. 2, Manuscript 2 [cit. 10. 4. 2023]. Dostupné z: <https://ojin.nursingworld.org/table-of-contents/volume-26-2021/number-2-may-2021/the-impact-of-covid-19-on-the-nursing-workforce/>
 17. JAMES LINDT LIBRARY. *The History, Present, and Future of Clinical Trials*. [online]. 2021 [cit. 2023- 02- 28]. Dostupné z: [The History, Present, and Future of Clinical Trials - Clinical Research Info](#)
 18. JANSKÁ, Lucie. *Role sestry v klinickém výzkumu* [online]. Plzeň, 2019 [cit. 2023-04-29]. Dostupné z: <https://theses.cz/id/bk1q7z/>. Diplomová práce. Západočeská univerzita v Plzni, Fakulta zdravotnických studií. Vedoucí práce PhDr. Jana Horová.
 19. KREJČÍŘÍKOVÁ, Petra. et al. *Role sestry ve výzkumu ve zdravotnictví z pohledu studentů ošetrovatelství z vyšších odborných zdravotnických škol v České republice*. [online]. Zdravotnictví a sociální péče. Bratislava, 2015. [cit. 2023- 04-27]. Roč. 10, č. 3, s. 56 - 62. ISSN 1336-9326.
 20. KUTNOHORSKÁ, Jana. *Výzkum v ošetrovatelství*. Grada. 2009. 176 s. ISBN: 978-80-247-2713-4.
 21. KUŘE, Josef. *Etika biomedicínského výskumu*. [online],MUNI. 6s. [cit. 2023- 03- 11]. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/1411/jaro2009/DSETz01/um/Etika_biomedicinskeho_vyzkumu.pdf.

22. Linkos. [online]. Linkos.cz. *Fáze klinického hodnocení*. [cit. 2. 02. 2023]. Dostupné z: [fáze klinického hodnocení » Linkos.cz](#).
23. MARTINÁKOVÁ, Libuše. *Příručka pro výzkumné sestry*. Brno: Facta Medica. 2015. 180 s. ISBN: 978-80-88056-02-7.
24. Ministerstvo zdravotnictví ČR. [online]. *MZCR* [cit. 2023-02-08]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/organizace-v-prime-pusobnosti-ministerstva-zdravotnictvi/>.
25. MITCHELL, Eleanor, GOODMAN, Kristeen, HARTLEY, Suzanne, HICKEY, Helen, McDONALD, Alison M., MEADOWS, Helen M, RHODES, Shelley, TAYLOR, Jodi, WAKEFIELD, Natalie, FARRELL, Barbara; *UK Trial Managers' Network Executive Group. Where do we go from here? - Opportunities and barriers to the career development of trial managers: a survey of UK-based trial management professionals*. [online]. *Trials*. 2020. May 6;21(1):384. doi: 10.1186/s13063-020-04316-z. PMID: 32375851; PMCID: PMC7203789. [cit. 2023- 04- 11]. Dostupné z: [Where do we go from here? - Opportunities and barriers to the career development of trial managers: a survey of UK-based trial management professionals - PubMed \(nih.gov\)](#).
26. MORGAN, Craig. *Strategies for Success with Comparator Clinical Trials*. [online]. Life sciences at Oracle [cit. 2023-02-10]. Dostupné z: [Craig Morgan NZCS, MBA \(Hons\), PMP - Global Head of Marketing, Life Sciences - Oracle | LinkedIn](#).
27. Národní zdravotnický informační portál. [online]. *NZIP*. [cit. 2023-04-10]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/1076-role-ministerstva-zdravotnictvi-a-jeho-instituci>.
28. PETEROVÁ, Marie. *Historie klinického výzkumu*. [online]. Fakulta humanitních studií Univerzity Karlovy, E4ECR s.r.o.. [cit. 2023- 02- 02]. Dostupné z: <https://marie4ecr.webnode.cz/news/historie-klinickeho-vyzkumu/>.
29. Pharmaround nadační fond. [online]. *Pharmaround*. 2018. [cit. 2023-04-27]. Dostupné z: <http://www.pharmaround.cz/cz/>.
30. POLICAR, Radek. *Zdravotnická dokumentace v praxi*. Grada. 2009. 224 s. ISBN: 978-80-247-2358-7.
31. SELVEKEROVÁ, Šárka. *Možnosti vzdělávání a sebevzdělávání studijních sester a koordinátorů*. MOU Brno. [online]. 2022. [cit. 2023-05-01]. Dostupné z: https://czecrin.cz/wp-content/uploads/2022/11/8.-Moznosti-vzdelavani_Selvekerova-grafy.pdf

32. SOUČKOVÁ, Lenka. KOSTKOVÁ, Hana. DEMLOVÁ, Regina. *Jak se vyvíjí nový lék*. [online]. Praktické lékařství 2015, 11, s. 144- 147 [cit. 2023- 02-02]. Dostupné z: [Interní Med.: Jak se vyvíjí nový lék \(internimediceina.cz\)](http://www.internimediceina.cz).
33. STRNADOVÁ, Věra. *Úloha etické komise při posuzování klinického výzkumu*. [online]. Klinická farmakologie a farmacie, 2003. [cit. 2023-04-28]. Dostupné z: https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-200302-0005_Uloha_eticke_komise_pri_posuzovaniklinickeho_vyzkumu.php.
34. SVOBODNÍK, Adam a DEMLOVÁ, Regina a PECEN, Ladislav. *Klinické studie v praxi*. Brno: Facta Medica, 2014. 232 s. ISBN: 978-80-904731-8-8.
35. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. *SÚKL: © 2010* [cit. 2023-02-02]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
36. ŠIMEK, Jiří. *Etika klinického výzkumu a role etických komisí v jeho regulaci*. Praha: Grada, 2012. 159 s. ISBN 978-0-7637-6568-2.
37. ŠIMEK, Jiří. *Lékařská etika*. Praha: Grada, 2015. 224 s. ISBN 978-80-247-5306-5.
38. ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol. *Zdravotnické právo*. Praha: Wolters Kluwer, 2016. ISBN 978-80-7552-321-1.
39. TINKLER, Linda, SMITH, Victoria, YIANNAKOU, Yan, ROBINSON, Lisa. *Professional identity and the Clinical Research Nurse: A qualitative study exploring issues having an impact on participant recruitment in research*. [online]. J Adv Nurs. 2018 Feb;74(2):318-328. doi: 10.1111/jan.13409. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28792610 [cit. 2023- 04-24]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792610/>.
40. THOMPSON, Ian M. , BLANKE, Charles David, SWOG Cancer Research Network. *National impact of the COVID-19 pandemic on clinical trial staff attrition: Results of the SWOG Cancer Research Network Survey of Oncology Research Professionals* [online]. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16, 2022 [cit. 2023-04-16]. Dostupné z: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.11049.
41. Ústav zdravotnických informací a statistiky. [online]. *ÚZIS* [cit. 2023- 02- 02]. Dostupné z: [Úvod - ÚZIS ČR \(uzis.cz\)](http://uzis.cz).
42. White hall training. *The history of GCP*. [online]. 2022. [cit. 2023- 02- 02]. Dostupné z: <https://www.whitehalltraining.com/demo/course>.

43. Wikipedie. *Klinická studie*. [online]. 2022 [cit. 2023- 02- 02]. Dostupné z: [Klinická studie – Wikipedie \(wikipedia.org\)](#).
44. World Health Organisation. [online]. *WHO* [cit. 2023- 02- 02]. Dostupné z: [Regulation and Prequalification \(who.int\)](#).

Legislativní předpisy

1. ČESKÁ REPUBLIKA. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). Zákon č. 378/2007 Sb. [online]. částka 115/2007. [cit. 2023- 02- 02]. Dostupné z: [378/2007 Sb. Zákon o léčivech \(zakonyprolidi.cz\)](#)
2. ČESKÁ REPUBLIKA. Zákon, kterým se mění zákon č. 96/2004 Sb., o podmínkách získávání a uznávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání a k výkonu činností souvisejících s poskytováním zdravotní péče a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o nelékařských zdravotnických povoláních), ve znění pozdějších předpisů, a zákon č. 95/2004 Sb., o podmínkách získávání a uznávání odborné způsobilosti a specializované způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání lékaře, zubního lékaře a farmaceuta, ve znění pozdějších předpisů .Zákon č. 201/ 2017 Sb. [online]. částka 72/2017. [cit. 2023- 02- 02]. Dostupné z: [201/2017 Sb. Zákon, kterým se mění zákon č. 96/2004 Sb., o podmínkách získávání a uznávání způsobilosti k výkonu ... \(zakonyprolidi.cz\)](#)
3. ČESKÁ REPUBLIKA. Vyhláška o Správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. Vyhláška 226/ 2008 Sb. ze dne 1.7.2008. [online]. částka 72/2008. [cit. 2023- 02- 02]. Dostupné z: [226/2008 Sb. Vyhláška o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků \(zakonyprolidi.cz\)](#)
4. ČESKÁ REPUBLIKA. Sdělení federálního ministerstva zahraničních věcí o sjednání Úmluvy o ochraně lidských práv a základních svobod. Sdělení 209/ 1992 Sb. ze dne 18.3.1992. [online]. částka 41/1992. [cit. 2023- 02- 02]. Dostupné z: [zakonyprolidi cs 1992 209 v20210801](#)

SEZNAM ZKRATEK

ALCOA+	princip zaznamenávání zdrojových dat, přiraditelná (mít jasného autora) - čitelná (souběžně zaznamenaná), původní a správná
AIFP	Asociace Inovativního farmaceutického průmyslu
Aj	anglický jazyk
apod.	a podobně
atd.	a tak dále
CTIS	Informační systém pro klinická hodnocení (Clinical Trials Information System)
ČR	Česká republika
Dr.	Doktor
EHP	Evropský hospodářský prostor
EK	Etická komise
EMA	Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency)
ES	Evropská směrnice
FDA	Food and Drug Agency
GCP	Správná klinická praxe (Good Clinical Practice)
IWRS	Randomizační systém (Interaktivní web Response system)
KH	Klinické hodnocení
např.	například
NZIP	Národní zdravotnický informační portál
SAE	závažné nežádoucí účinky (Serious Adverse Event)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv

tab.	tabulka
tzv.	takzvané
USA	Spojené Státy Americké
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1	Charakteristika souboru.....	54
Tabulka 2	Zkušenosti nelékařských zdravotnických pracovníků s KH.....	56
Tabulka 3	Aktuální počet klinických studií respondentů výzkumu.....	56
Tabulka 4	Informace, dotazy a výsledky, které jsou distribuovány studijnímu týmu.....	59
Tabulka 5	Hlavní pracovní náplň respondentů.....	60
Tabulka 6	Zastupitelnost členů týmu.....	62
Tabulka 7	Znalost anglického jazyka respondentů.....	66

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1	Požadavky na spolupráci před KH.....	57
Graf 2	Kritéria pro určení spolupráce na KH.....	58
Graf 3	Práci na KH vykonávám.....	61

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek č.1	Historie klinického výzkumu.....	11
Obrázek č.2	Historie Klinického výzkumu v kostce.....	12
Obrázek č.3	Historické milníky klinického výzkumu.....	14
Obrázek č.4	Diagram mapující zodpovědnosti studijního koordinátora.....	23
Obrázek č.5	Design klinické studie.....	34
Obrázek č.6	Schéma vývoje nových léků.....	36
Obrázek č.7	ALCOA+ princip vedení zdrojové dokumentace.....	46
Obrázek č.8	Diagram průběhu KH.....	48

SEZNAM PŘÍLOH

1. Management klinické studie ve zdravotnickém zařízení – Dotazník
2. Vyjádření Etické komise FZV UP

Management klinické studie ve zdravotnickém zařízení - Dotazník

Dobrý den,

dovoluji si Vás požádat o spolupráci s dotazníkovým šetřením, které bude součástí diplomové práce na téma: **Management klinické studie ve zdravotnickém zařízení.**

Získaná data budou použita pouze pro potřeby zpracování práce. Dotazníkové šetření je zcela anonymní s důrazem na zachování anonymity. Po celou dobu zpracování dat a diplomové práce bude respektován zákon č. 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů v platném znění. Otázky v dotazníku jsou zaměřeny na zkušenosti nelékařského zdravotnického personálu s přidělovanou prací na klinickém hodnocení, jejich zodpovědnost, jazykovou připravenost a znalost legislativních dokumentů. Cílem výzkumu je zmapovat systém práce na klinické studii ve zdravotnickém zařízení jak klinického, tak ambulantního typu, a porovnat možné rozdíly.

Děkuji Vám za Vaši ochotu a čas.

Bc. Pavlína Smetanová,
pavlina.smetanova01@upol.cz

1. Pracuji:

1.	Na klinickém oddělení: <i>specifikujte:</i>
2.	V ambulanci lékaře specialisty
3.	V ambulanci praktického lékaře
4.	V ambulanci praktického lékaře pro děti a dorost
5.	Jiné: <i>specifikujte:</i>

2. Pracuji jako:

1.	Všeobecná sestra
2.	Studijní koordinátor(ka)
3.	Staniční sestra
4.	Vrchní sestra

3. Mé nejvyšší dosažené vzdělání:

1.	Středoškolské
2.	Středoškolské se specializací
3.	Vysokoškolské - bakalářské
4.	Vysokoškolské - magisterské

5.	Jiné: <i>specifikujte:</i>
----	----------------------------

4. Před svou první spoluprací na klinické studii jsem měl(a) představu o tom, co je klinický výzkum:

1.	ano
2.	ne

5. Mám zkušenost s klinickými studiemi:

1.	0 - 12 měsíců
2.	12 - 24 měsíců
3.	24 - 60 měsíců
4.	Více než 5 let
5.	Více než 10 let

6. V současné chvíli pracuji na xx klinických studiích:

1.	V současné chvíli na žádné
2.	V současné chvíli pracuji na: <i>doplňte číslo</i> _____ klinických studiích

Pokud je Vaše odpověď žádná, můžete přeskočit na otázku 8

7. V současné chvíli je v mých studiích zařazeno xx subjektů klinické studie:

1.	V současné chvíli není v mých studiích zařazen žádný subjekt klinické studie
2.	V současné chvíli je v mých studiích zařazeno: <i>doplňte číslo</i> _____ subjektů

8. Nyní je mou pracovní náplní:

1.	Práce na klinických studiích
2.	Běžná agenda oddělení/ambulace + práce na klinické studii
3.	Běžná agenda oddělení, v současné chvíli nepracuji na žádné klinické studii

9. Abych mohl(a) na klinické studii spolupracovat, musela jsem splnit specifické požadavky: zaškrtněte vše co platí

1.	Ne, nikdo po mě nic nevyžadoval, nezjišťoval
2.	Ano: doplnit si vzdělání - Vysokoškolské, kurzy, certifikace: <i>prosím specifikujte:</i>
3.	Ano: musel(a) jsem prokázat znalost Anglického jazyka, nebo slíbit zlepšení znalosti
4.	Ano: musel(a) jsem prokázat znalost práce na PC a základních office systémů
5.	<i>Ano: doplňte, pokud se daný požadavek v odpovědích nenachází:</i>

10. Práci na klinické studii provádím:

1.	Mimo pracovní dobu
2.	V pracovní době, se souhlasem vedoucího pracoviště
3.	V pracovní době, bez souhlasu vedoucího pracoviště
4.	V pracovní době, je to hlavní náplň mé práce

11. Na práci na klinické studii jsem byl(a) delegován(a):

1.	Hlavním zkoušejícím studie s mým souhlasem
2.	Mým přímým nadřízeným s mým souhlasem
3.	Hlavním zkoušejícím studie bez mého předchozího souhlasu
4.	Mým přímým nadřízeným bez mého předchozího souhlasu
5.	Sama jsem se o práci přihlásila

6.	Nevím
----	-------

12. Naše pracoviště má kritéria dle kterých přiděluje zaměstnanec na práci na klinické studii:

1.	Ne, záleží na domluvě mezi dotčenými zaměstnanci
2.	Nevím
3.	Ano: specifikujte kritéria: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> časová vytiženost <input type="checkbox"/> zkušenost <input type="checkbox"/> předchozí spolupráce <input type="checkbox"/> jiné: _____

13. Na každou roli v klinické studii je přiděleno 2 a více zaměstnanců pro zastupitelnost (dovolená, nemoc...):

1.	Ne
2.	Ano, obvykle je na každou roli delegováno 2 a více zaměstnanců - všichni mají ve studii rovnocenné postavení
3.	Ano, obvykle je na každou roli delegováno 2 a více zaměstnanců - jeden je vždy hlavní, ostatní pouze jako náhrada v době dovolené/nemoci
4.	Nevím

14. Předání agendy studie v případě dovolené/dlouhodobé nemoci:

1.	Neprobíhá
2.	Ano, bez záznamu z předávací schůzky
3.	Ano, je pořízen záznam z předávací schůzky
4.	Nevím

15. Mám dostatečné informace o klinické studii (design, diagnóza, zkoumaný lék)

1.	Ano
2.	Ne
3.	Nevím

16. Nejvíce informací o klinické studii jsem získal(a): zaškrtněte vše co platí

1.	Od zkoušejícího lékaře
2.	Od zadavatele studie
3.	Sam(a), přečetl(a) jsem si poskytnuté dokumenty (protokol, manuály)
4.	Nemám dostatečné množství informací

17. Před samotným začátkem klinické studie jsem byl(a) vytrénován(a):

1.	Zkoušejícím lékařem
2.	Zadavatelem studie
3.	Sam(a), pomocí poskytnutých online tréninků
4.	Kombinace výše uvedeného
5.	Nevím

18. Dokumenty týkající se klinické studie jsou převážně v anglickém jazyce (Aj). Má znalost angličtiny je:

1.	Dostatečná, jsem si schopen(a) přečíst požadované dokumenty v Aj a rozumím jim
2.	Nedostatečná, hovorová (za použití překladače, pomoci kolegů jsem schopen porozumět odbornému textu)
3.	Neumím anglicky

19. Znalost anglického jazyka považuji jako důležitou pro práci na klinické studii:

1.	Ano
2.	Ne
3.	Nevím

20. Moje pracoviště nebo zadavatel studie mi nabídl lekce anglického jazyka:

1.	Ne, nenavštěvuji hodiny Aj a ani to neplánuji
2.	Ne, lekce si hradím sám(sama)
3.	Ano, zaměstnavatel
4.	Ano, zadavatel studie
5.	Nevím

21. Kdyby mi byly nabídnuty lekce anglického jazyka (jako benefit), přijala bych:

1.	Ano
2.	Ne
3.	Nevím

22. V případě nedostatečné znalosti Anglického jazyka, jsem limitována v práci na klinické studii:

1.	Dotaz se mě netýká, má znalost Aj je dostatečná
2.	Ano, jsem limitován(a): specifikujte:
3.	Ne, necítím, že bych byl(a) limitován(a)

23. Jsem seznámen(a) se všemi právními předpisy týkající se klinického výzkumu (Správná klinická praxe, Helsinská Deklarace, SÚKL předpisy...):

1.	Ne
2.	Ano, zadavatelem studie
3.	Ano, v rámci školení na pracovišti
4.	Nevím

24. Byl(a) jsem vyškolen(a) v “Správné klinické praxi“ (GCP)

1.	Ne
2.	Ano, zadavatelem studie v rámci Iniciálního studijního meetingu
3.	Ano, zadavatelem studie v rámci online školení v Aj
4.	Ano, zadavatelem studie v rámci online školení v Čj
5.	Ano, v rámci školení na pracovišti
6.	Nevím

25. Mám možnost veškeré dotazy v rámci klinické studie neodkladně diskutovat:

1.	Ne
2.	Ano, se zadavatelem studie
3.	Ano, zkoušejícím studie, nebo ostatními kolegy delegovanými na práci na klinické studii
4.	Nevím

26. Mám k dispozici všechny potřebné NOVÉ informace týkající se klinické studie (aktuální stav, nové verze dokumentů, změny v náboru...):

1.	Ne
2.	Ano, zadavatelem studie

3.	Ano, zkoušejícím studie
4.	Nevím

27. Účastním se pravidelných schůzek týkajících se klinické studie:

1.	Ne, žádné schůzky neprobíhají
2.	Ne, nejsem zván(a)
3.	Ano, pravidelné schůzky pořádané zadavatelem studie (v rámci monitorovacích návštěv)
4.	Ano, pravidelné meetingy pořádané zkoušejícím studie
5.	Nevím, že by nějaké schůzky probíhaly

28. Svou spoluprací na klinické studii vnímám jako (zaškrtněte vše co pro Vás platí):

1.	Zajímavá práce, která mě baví
2.	Důležitá součást medicíny, která mi dává smysl
3.	Rád(a) se učím nové věci a práce na klinické studii mi otevírá nové obzory
4.	Vnímám jako nutné zlo
5.	Nebaví mě, nevidím v tom smysl
6.	Nevím, neumím vyjádřit
7.	Neplatí ani jedna možnost
8.	Jiné: <i>prosím uveďte:</i>

29. Po ukončení klinické studie se dozvím její výsledky:

1.	Ano, vždy
2.	Ano, někdy
3.	Ne



Fakulta
zdravotnických věd

UPOL - 19394/FZV-2023

Vážená paní
Pavlína Smetanová

2023-01-12

Vyjádření Etické komise FZV UP

Vážená paní Smetanová,

na základě Vaší Žádosti o stanovisko Etické komise FZV UP byla Vaše výzkumná část diplomové práce posouzena a po vyhodnocení všech zaslaných dokumentů Vám sdělujeme, že diplomové práci s názvem „**Management klinické studie ve zdravotnickém zařízení**“, jehož jste hlavní řešitelkou, bylo uděleno

souhlasné stanovisko Etické komise FZV UP .

S pozdravem,

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
Fakulta zdravotnických věd
Etická komise
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Mgr. Renáta Váverková
předsedkyně
Etické komise FZV UP