

SPRÁVNÁ KLINICKÁ PRAXE

HISTORIE

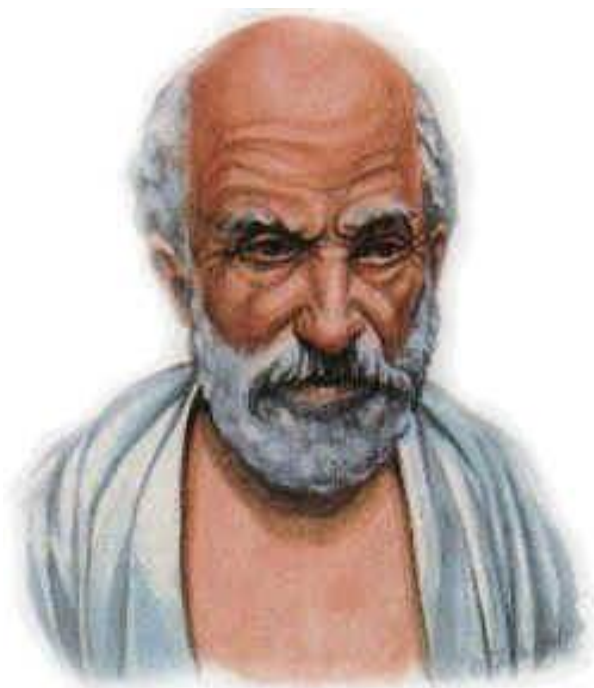
ZÁKLADNÍ PRINCIPY

TERMINOLOGIE

MUDr. Alice Němcová

Historie správné klinická praxe

Hippokratés z Kósu (5.- 4.stol.př.n.l.)



Hippokratova přísaha

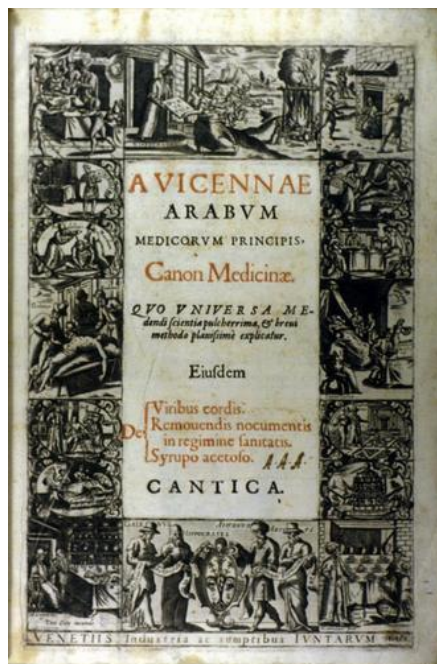
- „...lékařské úkony budu konat v zájmu a ve prospěch nemocného, dle svých schopností a svého úsudku. Vystříhám se všeho, co by bylo ke škodě a co by nebylo správné.....“

Historie správné klinická praxe



Avicenna (981 - 1037)

- perský filosof,
- lékař a teolog



- Kánon medicíny
- Definoval základy klinické farmakologie, experimentální medicíny, klinického testování, randomizace v klinickém testování a medicíny založené na důkazech

Historie správné klinická praxe



Moses Maimonides (1135-1204)

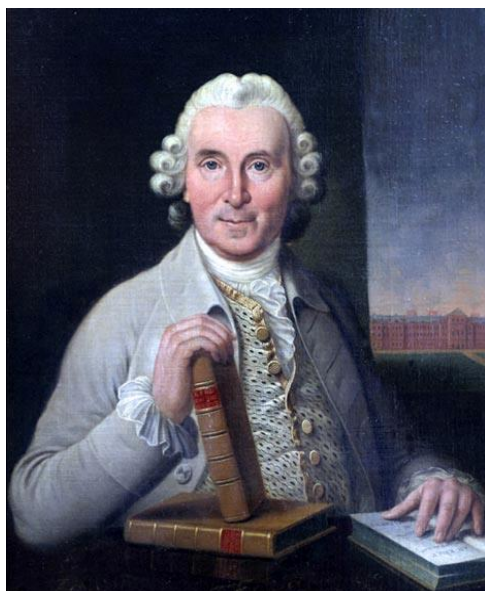
- židovský vědec, lékař, filosof
- Mishneh Torah (Kodex židovského práva) → diskutoval myšlenku informovaného souhlasu

Walter Reed (1851-1902)

- Americký vojenský lékař
- První podepsaný informovaný souhlas – pro výzkum prováděný se žlutou horečkou



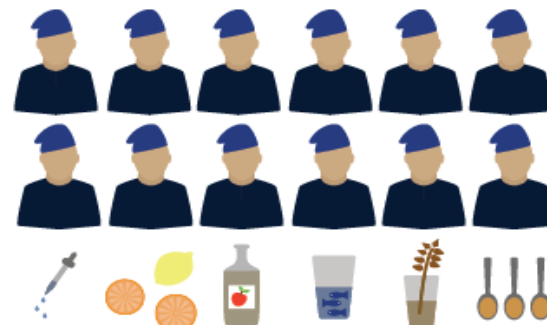
Historie správné klinická praxe



1747
Where it all began...



May 20, 1747 - Scottish physician James Lind conducted the first clinical study of the treatment of scurvy on 12 sailors.



Lind discovered that of six therapies, oranges and lemons had the greatest positive effect on the sailors' health.

James Lind (1716 – 1794)

20. května 1747 – začal „první randomizovanou studii“ – vliv podání citrusových plodů na průběh kurdějí u 12 námořníků

20. květen Mezinárodním dnem klinických studií

Historie, která vedla k GCP



The New York Times

Syphilis Victims in U.S. Study Went Untreated for 40 Years

By JEAN HELLER
The Associated Press

WASHINGTON, July 25—For 40 years the United States Public Health Service has conducted a study in which human beings with syphilis, who were induced to serve as guinea pigs, have gone without medical treatment for the disease and a few have died of its late effects, even though an effective therapy was eventually discovered.

The study was conducted to determine from autopsies what the disease does to the human body.

Officials of the health service who initiated the experiment have long since retired. Current officials, who say they

have serious doubts about the morality of the study, also say that it is too late to treat the syphilis in any surviving participants.

Doctors in the service say they are now rendering whatever other medical services they can give to the survivors while the study of the disease's effects continues.

Dr. Merlin K. DuVal, Assistant Secretary of Health, Education and Welfare for Health and Scientific Affairs, expressed shock on learning of the study. He said that he was making an immediate investigation.

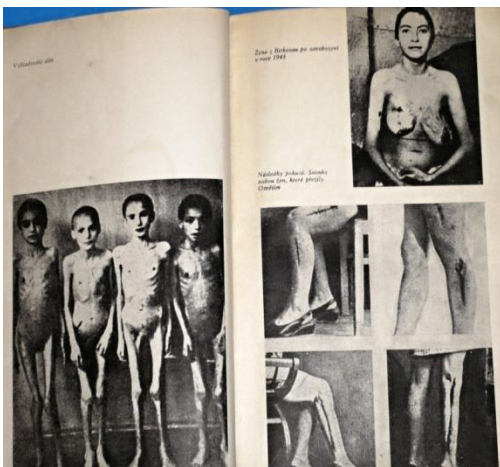
The experiment, called the Tuskegee Study, began in 1932 with about 600 black men,

Tuskegee Syphilis Study (1932 – 1972)

- Alabama v USA
- Zařazeno 399 Afroameričanů pozitivních na syfilis
- Po dobu 40 let byl sledován přirozený průběh onemocnění bez léčby, bez jejich souhlasu a bez informace o skutečné dg.
- Výsledek experimentu:
 - 28 mužů zemřelo na syfilis
 - 100 zemřelo na komplikace onemocnění
 - 40 manželek zařazených mužů bylo nakaženo
 - 19 dětí se narodilo s vrozenou syfilis
- 1972 studie zastavena - kauza zveřejněna

Historie, která vedla k GCP

Norimberský kodex 1947



1. Základní podmínkou experimentu - **dobrovolný souhlas pokusné osoby**.
2. **Pokus by měl přinést plodné výsledky, jež slouží dobru společnosti;** jasný cíl a smysl.
3. Předpokládané výsledky – **dostatečné zdůvodnění**, vycházet z výsledků pokusů na zvířatech
4. **Vyhnout se zbytečnému** fyzickému a duševnímu **utrpení** nebo poškození.
5. **Upustit od pokusů, které mohou způsobí smrt** nebo poškození s trvalými následky.
6. Výše nebezpečí < důležitost řešení problému
7. Zajistit **opatření na ochranu pokusné osoby** proti ublížení na těle, trvalému poškození nebo smrti.
8. **Vedení pokusu pouze vědecky kvalifikovanou osobou.**
9. **Možnost odstoupení pokusné osoby v průběhu pokusu.**
10. Vědecký pracovník – **možnost ukončit pokus** v kterékoli fázi, jestliže jsou účastníci se osoby v ohrožení smrti či poškození zdraví.

Historie, která vedla k GCP



Contergan (Thalidomid)

- V druhé polovině 50. let 20. století
- Na trhu ve 48 zemích světa
- Předepisován těhotným ženám proti ranní nevolnosti a zvracení
- 10 000 narozených dětí s vrozenými malformacemi



Kongres USA – v roce 1962 dodatek zákona – **Food and Drug Administration Amedments Act** – pro schválení LP požadovány testy prokazující bezpečnost podání přípravku v těhotenství



Frances Oldhamová Kelseyová

1962 - vyznamenání od prezidenta Johna F. Kennedyho

Historie, která vedla k GCP



Declaration of Helsinki



Recommendations Guiding Medical Doctors in
Biomedical Research Involving Human
Subjects

Adopted by the 18th World Medical
Assembly, Helsinki, Finland, 1964



Helsinská deklarace 1964

- Důležitý krok na cestě k etice ve výzkumu
- **Světová lékařská asociace (WMA)** – návod k etickým zásadám lékařského výzkumu zahrnujícího lidské subjekty, včetně výzkumu na identifikovatelném lidském materiálu a datech
- Adresována v první řadě lékařům, ale etické zásady by měly dodržovat i jiné osoby účastnící se výzkumu
- „Zdraví mého pacienta je pro mne na prvním místě.“
- „Při poskytování lékařské péče jedná lékař v nejlepším zájmu pacienta.“

Helsinská deklarace (1964 – 2013 posl. aktualizace)

- ☉ Je **povinností lékaře prosazovat a chránit zdraví, blaho a práva pacientů**, a to včetně těch, kteří jsou **účastníky lékařského výzkumu**.
- ☉ Lékařský pokrok je založen na výzkumu, který nutně zahrnuje i studie na lidských subjektech.
- ☉ **Lékařský výzkum podléhá etickým normám**, jež prosazují a zajišťují respekt vůči lidským bytostem a chrání jejich zdraví a práva.
- ☉ Prvořadým smyslem lékařského výzkumu je zajišťovat nové poznatky, ale tento cíl **nesmí být nikdy nadřazen nad práva a zájmy zkoumaných jedinců**.

Helsinská deklarace (1964 – 2013 posl. aktualizace)

- ☉ **Povinností lékařů, kteří se účastní lékařského výzkumu, je chránit život, zdraví a důstojnost, integritu, právo na sebeurčení, soukromí a osobní data zkoumaných subjektů.**
- ☉ **Odpovědnost za tuto ochranu nesou vždy lékaři jiní zdravotničtí profesionálové, nikdy ne subjekt, který dal souhlas.**
- ☉ **Lékaři - dodržovat etické, právní a regulační normy a standardy výzkumu na lidských subjektech, které platí v jejich zemi i mezinárodně. Nelze snížit ochranu subjektu stanovenou touto Deklarací.**

Helsinská deklarace (1964 – 2013 posl. aktualizace)

👁 Lékařský výzkum – musí být jasně popsán a zdůvodněn v protokolu o výzkumu

👁 Protokol –

- Etické prohlášení
- Uvést, jak jsou dodržovány zásady deklarace
- Informace o financování, sponzorech, institucionální příslušnosti, potenciálních konfliktech zájmů, podnětů pro účastníky a informace o způsobu zacházení a/nebo kompenzací při újmě v důsledku účasti ve výzkumné studii
- Opatření po skončení studie

Historie správné klinická praxe



Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS)

V roce 1982 - vydány Mezinárodní etické pokyny pro biomedicínský výzkum (CIOMs) -
(*The Proposed International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*)



ICH E6 GCP Good Clinical Practice

ICH E6 – Good Clinical Practice

soubor mezinárodně uznávaných standardů, principů pravidel, které musí být dodržovány při navrhování, provádění, zaznamenávání a předkládání zpráv o klinických hodnoceních s účastí lidských subjektů s cílem ochránit osoby účastnící se daného výzkumu a zároveň získat objektivní a věrohodná data

Direktiva 2001/20/EK

(pokyn International Conference on Harmonisation ICH E6 - Efficacy Guideline – GCP
vydaný Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) jako pokyn CPMP/ICH/135/95)

ICH E6 Good Clinical Practice

➤ vydána 4. května 1996

➤ obsahuje 8 kapitol

1) Slovník pojmů

2) Principy GCP (13 zlatých standardů)

3) Schvalování, odpovědnost, procedurální náležitosti

4) Zkoušející

5) Zadavatel

6) Protokol a dodatky k protokolu

7) Příručka pro zkoušejícího (Investigator's Brochure)

8) Dokumentace a uchovávání

ICH E 6 – GCP – 13 zlatých standardů

- 1) KH by mělo být **prováděno v souladu s etickými principy**, které vycházejí z Helsinské deklarace a které jsou v souladu s GCP a s právními předpisy.
- 2) Předtím, než je KH zahájeno, je nutné zvážit **předvídatelná rizika a nevýhody v porovnání s očekávaným prospěchem** pro jednotlivé SH a pro společnost. Studie může být zahájena a prováděna jen tehdy, ospravedlňuje-li očekávaný prospěch dané riziko.
- 3) **Práva, bezpečnost a zdraví SH** jsou nejdůležitějšími hledisky a měly by **převažovat nad zájmy vědy a společnosti**.
- 4) Dostupné **preklinické a klinické informace** o hodnoceném LP by měly být **dostatečné pro opodstatnění navrhovaného KH**.

ICH E 6 – GCP – 13 zlatých standardů

- 5) KH by mělo být **vědecky spolehlivé** a popsané formou přesného a podrobného protokolu.
- 6) KH by mělo být **prováděno v souladu s protokolem**, který byl předložen a **odsouhlasen nebo doporučen etickou komisí** před zahájením KH.
- 7) **Za poskytovanou lékařskou péči** a lékařská rozhodnutí týkající se SH by měl být vždy **odpovědný kvalifikovaný lékař** nebo **stomatolog**.
- 8) **Každá osoba podílející se na provádění KH** by měla být **kvalifikována** svým vzděláním, **praxí a zkušenostmi** pro provádění příslušných úkolů.

ICH E 6 – GCP – 13 zlatých standardů

- 9) Od každého SH by měl být před účastí v KH získán dobrovolný IS.
- 10) Všechny informace o KH by měly být **zaznamenávány, zpracovávány a uchovávány** tak, aby bylo umožněno jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování. **Platí pro všechny použítá média.**
- 11) **Důvěrnost záznamů**, které by mohly identifikovat SH, by měla být **chráněna**, při respektování soukromí a zásad důvěrnosti ve shodě s právními předpisy.

ICH E 6 – GCP – 13 zlatých standardů

- 12) Výroba, manipulace a skladování hodnocených LP by měly být v souladu s příslušnými směnicemi správné výrobní praxe (**GMP**). **Použití hodnocených LP** by mělo být **v souladu** se schváleným **protokolem**.
- 13) Měly by být zavedeny **postupy jištění jakosti** ve vztahu ke všem aspektům KH.

Je třeba, aby se takovéto systémy zaměřily na ty aspekty KH, které jsou zásadní pro zajištění ochrany lidských subjektů a spolehlivosti výsledků klinického hodnocení.

ICH E 6 (R2)

INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2)

dated 9 November 2016

Integrated Addendum to ICH E6(R1) document. Changes are integrated directly into the following sections of the parental Guideline:

**Introduction, 1.63, 1.64, 1.65, 2.10, 2.13, 4.2.5, 4.2.6,
4.9.0, 5.0, 5.0.1, 5.0.2, 5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.2,
5.5.3 (a), 5.5.3 (b), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6 (e), 5.18.7, 5.20.1,
8.1**

ICH E 6 (R2) - dodatky

Zvýšení rozsahu, komplexnosti a nákladů KH

Vývoj techniky a rozsahu řízení rizik

Používání elektronické evidence a vykazování dat



Zavádění zlepšených a efektivnějších přístupů ke koncepci KH ,
jejich provádění, dozoru nad KH, evidenci a vykazování dat



Při zachování ochrany SH a spolehlivosti dat z KH

E2A Řízení / management bezpečnostních dat; **E3** Zprávy z klinického hodnocení
E7 Geriatrická populace; **E8** obecná doporučení je KH; **E9** statistické principy KH;
E11 pediatriká populace

ICH E 6 (R2) - dodatky

Ověřená kopie = kopie původního záznamu jakéhokoli typu použitého média – ověřena datovaným podpisem nebo vygenerováním prostřednictvím validovaného procesu obsahující stejné informace jako původní záznam.

Plán monitorování = strategie, metody, odpovědnosti a požadavky monitorování KH

Validace počítačových systémů = Proces stanovení a zdokumentování toho, že specifikované požadavky počítačového systému lze důsledně plnit od návržení až po vyřazení systému z provozu nebo přechodu na nový systém.

ICH E 6 (R2) - dodatky

Zkoušející

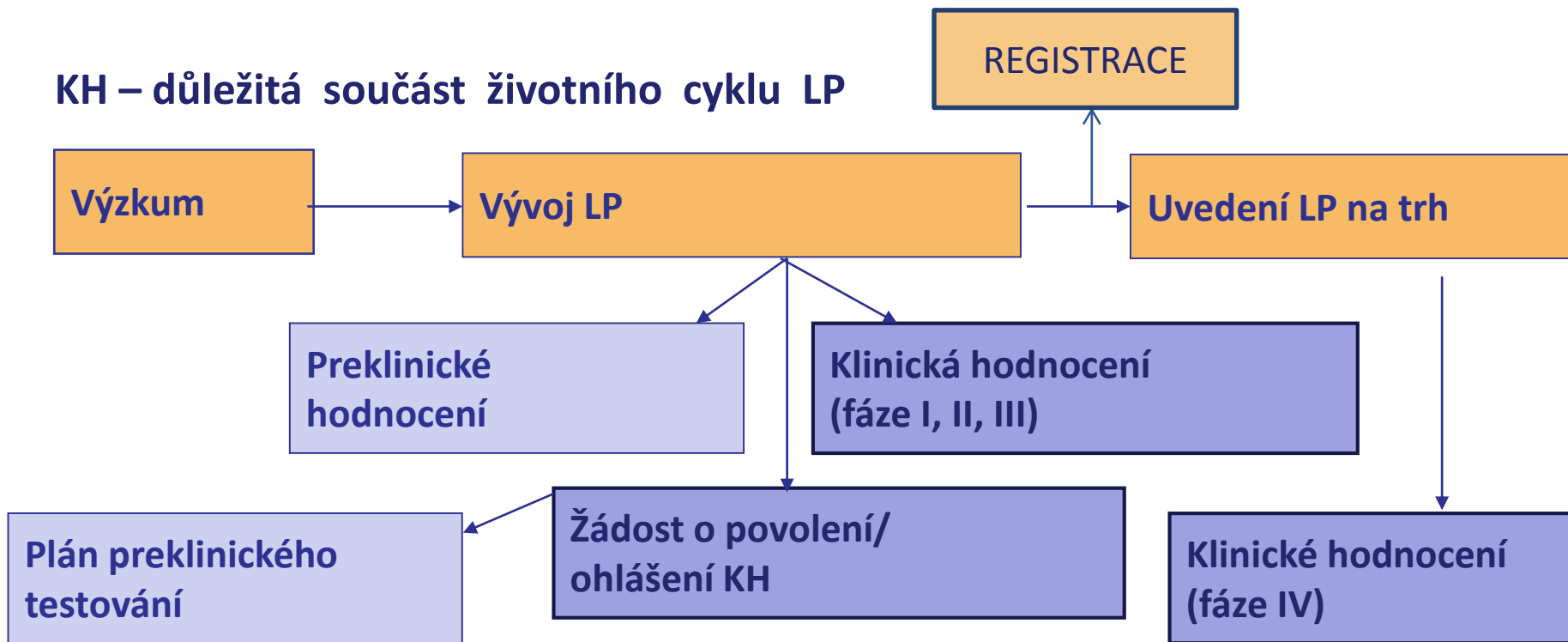
Zadavatel

Monitorování

Základní dokumenty

- Uvedeny v jednotlivých prezentacích

KH – důležitá součást životního cyklu LP



- ✓ Získání objektivních dat
- ✓ Testování za srovnatelných podmínek
 - ✓ Kvalita léčivého přípravku
 - ✓ Vyvážený poměr risk/benefit
- ✓ Zajištění bezpečnosti SH a jejich práv
- ✓ Dodržování právních předpisů a GCP