

# KLINICKÁ HODNOCENÍ A KLINICKÉ ZKOUŠKY ZDRAVOTNICKÝCH PROSTŘEDKŮ

Příručka pro výrobce zdravotnických prostředků  
a smluvní výzkumné organizace



JIŘÍ PASEKA  
LENKA LUPÍNKOVÁ  
KRISTÝNA PASEKOVÁ  
PETRA ŠTĚPÁNKOVÁ

*Je nám potěšením představit vám v pořadí již druhou odbornou publikaci, jejíž vznik iniciovala Asociace výrobců a dodavatelů zdravotnických prostředků, a jež by měla být zejména pro výrobce zdravotnických prostředků pomocníkem v orientaci v bezesporu náročnějších požadavků na klinické hodnocení a realizaci klinických zkoušek při uvádění nových zdravotnických prostředků na trhy Evropské unie v souladu s novým nařízením Evropského parlamentu a Rady EU 2017/745 tzv. MDR.*

Publikace, jejímž autorem je členská firma GCP-Service International s.r.o. ve spolupráci s ACRO-CZ, by měla přinést základní návody, jak k daným povinnostem přistupovat, upozornit na kritické body těchto požadavků a poskytnout přehled souvisejících regulačních dokumentů.

AVDZP je největší českou asociací v oblasti zdravotnického průmyslu sdružující více jak stovku výrobců a dodavatelů zdravotnických prostředků, technologií a služeb. Jejím hlavním posláním je podpora svých členů a vytváření co nejlepších podmínek pro jejich podnikání, rozvoj a růst.

Za třicet let svého fungování získala díky svým aktivitám pozici předního českého profesního a stavovského sdružení zastupujícího a hájícího zájmy svých členů ve všech oblastech jejich podnikání, kde oblast legislativy má své přední místo.

Uvítáme, pokud i tato publikace přispěje k zvládnutí všech nároků kladených na výrobce a dodavatele zdravotnických prostředků dle platné nové evropské legislativy MDR.

Ing. Jana Vykoukalová  
Předsedkyně představenstva AVDZP



**ACRO-CZ** 

ACRO-CZ je asociace tzv. CRO společností (Contract Research Organisations, smluvní výzkumné organizace), která působí v ČR od roku 2005. Vystupuje na podporu svých členů v oblasti klinického výzkumu léčiv a zdravotnických prostředků, je partnerem pro státní instituce a zdravotnická zařízení a dlouhodobě podporuje vzdělávací projekty, mezi které bezpochyby patří i tato příručka. Přeji Vám, čtenářům příručky, aby splnila Vaše očekávání a přispěla tak ke zdárnému průběhu Vašich projektů.

MUDr. Darina Hrdličková  
Předsedkyně ACRO-CZ



## MUDr. JIŘÍ PASEKA

Výkonný ředitel pro střední Evropu a Chief Medical Officer ve společnosti GCP-Service International. Po specializaci v oboru gynekologie a porodnictví získal zkušenosti z farmaceutického průmyslu ve společnosti Johnson and Johnson. Posléze působil ve smluvních výzkumných organizacích, kde se postupně specializoval na klinická hodnocení a klinické zkoušky zdravotnických prostředků. Zároveň se více než dvacet let zabývá tréninky v oblasti R&D léčiv i ZP. Je spoluautorem knihy "Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení". V rámci své práce rád předává znalosti či zkušenosti ať již účastníkům tréninků, nebo pomocí vzdělávacích materiálů, jako je tato brožura.



## Mgr. LENKA LUPÍNKOVÁ, Ph.D.

Pracuje ve společnosti PSI CRO Czech Republic s.r.o. na pozici Clinical Trial Lead. V oblasti klinického výzkumu se pohybuje od roku 2003, kde po absolvování doktorátu na Jihočeské univerzitě v oboru Fyziologie a vývojové biologie začínala jako monitor klinických studií. Zkušenosti v oblasti klinických studií a zkoušek získávala v průběhu práce pro smluvní výzkumné organizace včetně těch nadnárodních a také působila jako Manažer kontroly kvality v rámci klinických studií u farmaceutické společnosti GlaxoSmithKline.



## Ing. KRISTÝNA PASEKOVÁ

Vede oddělení Clinical Operations ve společnosti GCP-Service International. Od roku 1999 pracuje v oblasti farmaceutického průmyslu, posledních 18 let se věnuje především klinickým studiím a posléze převážně zkouškám zdravotnických prostředků. Zkušenosti získala jak v mezinárodních firmách, tak ve středně velkých společnostech se schopností pružně reagovat na potřeby klienta. Je zodpovědná za realizaci klíčových projektů společnosti. Kristýna také vede tréninky v oblasti klinických zkoušek zdravotnických prostředků.



## Bc. PETRA ŠTĚPÁNKOVÁ, MRQA

Vedoucí oddělení Quality Assurance ve společnosti GCP- Service International. V oblasti klinických studií se pohybuje již 20 let. Zkušenosti s klinickými studii získala na straně studijního centra, smluvních výzkumných organizací (národních i nadnárodních) a z jedné z největších farmaceutických společností MSD. Má letité zkušenosti s prováděním auditů správné klinické praxe (GCP) v klinických studiích lékových i se zdravotnickými prostředky. Taktéž poskytuje podporu klientům při přípravě na inspekční kontroly GCP. Dlouhodobě se aktivně podílí na školeních v oblasti klinických studií. Je registrovaným členem profesního sdružení auditorů RQA ve Velké Británii (the Research Quality Association).

# OBSAH

Autoři	4
I. Úvod a definice	9
II. Klinické hodnocení zdravotnických prostředků	20
Klinické hodnocení ve světle MDR	21
Přehled regulačních a doporučujících dokumentů pro klinické hodnocení	24
Cíl a plán klinického hodnocení	28
Identifikace a zhodnocení dat	30
Analýza dat a závěrečná zpráva	34
Poznámky k ekvivalenci, legacy devices a well-established technologies	36

III. Klinická zkouška ZP	39
Klinická zkouška ve světle ISO 14155: 2020	40
Přehled regulačních dokumentů pro klinickou zkoušku ZP	42
Nezbytná povolení KZ	46
Dokumentace KZ	48
Praktické aspekty KZ (výběr center, projektové vedení, monitorace)	51
Bezpečnostní hlášení v rámci KZ	58
Specifika PMCF studií	64
Role smluvních výzkumných organizací	66
Rozpočet a financování KZ	70
Audit a inspekce KZ	73



I.

## ÚVOD A DEFINICE

Pro kohokoliv, kdo se zabývá zdravotnickými prostředky, ať již ve smyslu jejich vývoje, uvádění na trh nebo marketingu, jsou pojmy **Medical Device Directive**, **Medical Device Regulation**, nebo **MEDDEV 2.7.1 rev 4** pravděpodobně denním chlebem. Nejpozději od roku 2018 se skloňují a bouřlivě diskutují na všech setkáních, týkajících se zdravotnických prostředků. Autoři této brožury předpokládají, že její čtenáři vědí, co vedlo k MDR, a již slyšeli odstrašující příklady srovnání MDD a MDR<sup>(\*)</sup>. Proto zde nebudou tyto pohnutky a důvody opakované, ať se již jedná o „PIP skandál“ nebo odlišnou regulaci zdravotnických prostředků ve Spojených státech a v Evropě.

Autoři se dále domnívají, že kromě průkazu ekvivalence jsou největšími nároky kladenými v současnosti na výrobce zdravotnických prostředků požadavky na klinické hodnocení a nesporně vyšší potřeba klinických zkoušek, a vytkli si proto v rámci této brožury tři cíle:

1. Seznámit výrobce se současnými požadavky na klinická hodnocení a klinické zkoušky zdravotnických prostředků
2. Upozornit na problematické / náročné body v rámci klinických hodnocení a zkoušek a možnosti jejich řešení
3. Poskytnout přehled souvisejících dokumentů, které buď celou problematiku regulují, nebo se snaží jednotlivé oblasti vykládat a přibližovat v praktických pojmech

(\*) MDR je přibližně pětkrát delší a obsahuje sedmkrát častěji slovo „bezpečnost“ v porovnání s MDD.





Autoři si naopak v daném rozsahu publikace nemohou klást za cíl zásadně rozšířit obzor znalostí těm, kteří se klinickými hodnoceními a klinickými zkouškami zabývají v každodenní praxi. Pokud se autorům podaří komukoliv z nich zprostředkovat novou parciální znalost nebo praktický postřeh, budou to považovat za úspěch a čest.

Autoři publikace pracovali jak pro výrobce léčiv a/nebo zdravotnických prostředků, tak i pro – a v poslední době hlavně – Smluvní výzkumné organizace (CRO), které mohou výrobcům pomoci překlenout nedostatek ať již lidských zdrojů nebo expertízy v oblasti např. literárních rešerší, metodologie hodnocení dostupné literatury, syntézy dostupných klinických údajů či komplexní metodologie a exekuce klinických zkoušek.

V jedné z následujících kapitol se dočtete o možnostech takové spolupráce. Úvahy o ní někdy provázejí obavy z její ekonomické náročnosti. Proto bychom hned na úvod rádi zmínili, že nic není dražší než metodologicky špatně provedená klinická zkouška, jejíž výsledky odmítne uznat oznámená osoba, což zkompromituje celé klinické hodnocení a tím i posouzení shody Vašeho zdravotnického prostředku.

POJEM V AJ	POJEM V ČJ	ZKRATKY	DEFINICE
Adverse event	Nepříznivá událost	AE	Nepříznivá změna zdravotního stavu, nezamýšlená nemoc nebo zranění nebo veškeré nepříznivé klinické příznaky, včetně abnormálních laboratorních výsledků, u subjektů, uživatelů či dalších osob v rámci klinické zkoušky, ať v souvislosti s prostředkem, který je předmětem klinické zkoušky, či nikoliv.
Case Report Form (paper or electronic)	Záznamový list subjektu (v papírové či elektronické podobě)	CRF pCRF eCRF	Formuláře sloužící ke sběru dat od subjektů v klinické studii.
Clinical evaluation	Klinické hodnocení	KH	Plánované, systematické průběžné generování, sběr, analýza a vyhodnocování klinických dat o ZP.
Clinical data	Klinické údaje	x	Informace týkající se bezpečnosti nebo účinnosti, které mohou pocházet z klinické zkoušky daného nebo rovnocenného prostředku, jiných studií uváděných v odborné literatuře nebo zpráv publikovaných v recenzované vědecké literatuře o jiných klinických zkušenostech buď s daným nebo rovnocenným prostředkem, nebo klinicky relevantních informací zjištěných v rámci sledování po uvedení na trh.
Clinical investigation	Klinická zkouška	KZ	Další používaný pojem: Klinická studie. Systematická studie zahrnující jeden nebo více subjektů (pacientů), prováděná za účelem posouzení bezpečnosti nebo výkonu ZP.

POJEM V AJ	POJEM V ČJ	ZKRATKY	DEFINICE
Clinical Investigation Plan	Plán klinické zkoušky	CIP	Dokument, který obsahuje podrobné informace o zdůvodnění, záměrech, designu a navrhovaných analýzách, metodologii a provádění klinické zkoušky ZP. Podmínky plánu stanovuje ISO 14155 i MDR.
Clinical Investigation Report	Zpráva o klinické zkoušce	CIR	Zpráva o provedené klinické zkoušce ZP včetně souhrnu výsledků zkoušky a celkových závěrů. Podmínky zprávy stanovuje ISO 14155 i MDR.
Clinical Evaluation Report	Zpráva o klinickém hodnocení	CER	Zpráva dokumentující závěry klinického hodnocení ZP.
Contract Research Organization	Smluvní výzkumná organizace	CRO	Osoby nebo organizace (obchodní, akademické nebo jiné) smluvně zavázané zadavateli k zajištění jedné nebo více povinností či funkcí zadavatele, vztahujících se ke klinickému hodnocení léčiv nebo klinickým zkouškám zdravotnických prostředků.
Clinical Trials Management System	x	CTMS	Elektronické systémy používané k řízení klinické studie.
European database on medical devices	Evropská databáze ZP	EUDA-MED	IT systém zřízený dle nařízení (MDR + IVDR) a vyvinutý Evropskou komisí.

POJEM V AJ	POJEM V ČJ	ZKRATKY	DEFINICE
First in human study	První testování na člověku	FIH	Použití ZP poprvé u člověka v rámci klinické studie.
General Safety and Performance Requirements	Obecné požadavky na bezpečnost a účinnost	GSPR	Soubor charakteristik produktu, které evropské regulační úřady považují za zásadní pro zajištění bezpečnosti a správné funkčnosti ZP.
Good Clinical Practice	Správná klinická praxe	GCP SKP	Viz ISO 14155. Základní požadavky na provedení klinické zkoušky u ZP před uvedením na trh.
International Standard Organization	Mezinárodní organizace pro standardizaci	ISO	Mezinárodní standardy odkazované legislativou, např. ISO 14155: Správná klinická praxe pro provádění klinických zkoušek; nebo ISO 20916 IVD: Správná klinická praxe pro provádění studie klinické výkonnosti s použitím vzorků od lidských subjektů u diagnostických ZP in vitro.
(Investigational) Medical device	(Hodnocený) Zdravotnický prostředek	(I)MD (H)ZP	ZP, který je předmětem klinického zkoumání v rámci klinické zkoušky nebo PMCF studie. Definice ZP jsou obsaženy v základních legislativních dokumentech.
(Independent) Ethics Committee	(Nezávislá) Etická komise	IEC, EC EK	Nezávislý orgán vyjadřující se k plánované studii a vyjadřující své stanovisko. Podmínky pro EK (složení a práva a povinnosti EK) v klinické zkoušce jsou zakotveny v ISO14155.

POJEM V AJ	POJEM V ČJ	ZKRATKY	DEFINICE
Instruction for use	Návod k použití	IFU	Informace o ZP poskytnuté výrobcem.
Investigator • Principal • Coordinating	Zkoušející • Hlavní • Koordinující	PI Co-I Sub-I	Osoba (lékař) odpovědná za provádění klinické zkoušky v místě klinické zkoušky V každém místě zkoušky Pro danou zkoušku.
Investigator Brochure	Příručka zkoušejícího	IB	Komplexní dokument shrnující souhrn informací o hodnoceném ZP.
Medical Device Directive	Směrnice o ZP	MDD	Evropská směrnice o ZP, nahrazená MDR.
Medical Devices Documents	Doporučující a interpretační dokumenty pro ZP	MEDDEV	Doplňující pokyny vypracované příslušnými orgány.
Medical Device Regulation	Evropské nařízení o ZP	MDR	Evropské nařízení o ZP v plné platnosti od 26. května 2021.
Patient Information Sheet / Informed consent Form	Informace pro pacienta a informovaný souhlas	PIS/ICF	Dokument popisující studii, způsoby léčby, studií vyžadované postupy (léčba, vyšetření, odběry krve atd.), známé nežádoucí účinky a jiná rizika, apod. Po plném informování lékařem pacient poskytuje písemný souhlas s účastí ve studii. Obvykle jako jeden dokument.

POJEM V AJ	POJEM V ČJ	ZKRATKY	DEFINICE
Post Marketing Follow Up	Klinické sledování ZP po uvedení na trh	PMCF	Systematické shromažďování klinických údajů, dokumentace a důkazů za účelem proaktivního odhalování důležitých bezpečnostních nebo funkčních problémů u ZP s CE označením (po uvedení na trh) a aktualizace jeho klinického hodnocení.
Project Management	Projektový management	PM	Řízení klinické zkoušky či jiné studie v souladu s legislativními požadavky, plánem KZ/PMCF a postupů zadavatele.
Quality Management System	Systém řízení kvality	QMS	Formalizovaný systém, který dokumentuje procesy, postupy a odpovědnosti za dosahování politik a cílů kvality.
Registry of medical device	Národní registr zdravotnických prostředků	RZPRO	Informační systém veřejné správy ČR určený ke shromažďování údajů o ZP uvedených na trh v ČR, osobách, na které se vztahuje povinnost registrace podle zákona o ZP, nežádoucích příhodách a bezpečnostních nápravných opatřeních, klinických zkouškách ZP, prováděných hodnocení funkční způsobilosti a certifikátech vydaných notifikovanými osobami.
Regulatory Authority	Regulační autorita	RA	V ČR je to Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL).



POJEM V AJ	POJEM V ČJ	ZKRATKY	DEFINICE
Serious AE	Závažná nepříznivá událost	SAE	Nepříznivá událost, která vedla k některému z těchto následků: a) smrt, b) závažné zhoršení zdraví subjektu, které vedlo k některému z těchto následků: i) život ohrožující nemoc nebo zranění, ii) trvalé tělesné poškození nebo zhoršení některé tělesné funkce, iii) hospitalizace nebo prodloužení hospitalizace pacienta, iv) lékařský nebo chirurgický zákrok, který má zabránit život ohrožující nemoci nebo zranění nebo trvalému tělesnému poškození nebo zhoršení některé tělesné funkce, v) chronické onemocnění, c) ohrožení plodu, smrt plodu nebo vrozené tělesné nebo mentální postižení či vrozená vada.
Site management organization	Organizace se sítí prověřených center	SMO	Organizace se sítí prověřených klinických pracovišť, která poskytuje služby související s klinickými studii.
Sponsor	Zadavatel	x	Jednotlivec, společnost, instituce nebo organizace, která převezme odpovědnost za zahájení, řízení a nastavení financování klinické zkoušky ZP.
Standard Operating Procedure	Standardní operační procesy	SOP	Soubor instrukcí sestavených organizací, které krok za krokem pomáhají pracovníkům provádět rutinní činnosti.

POJEM V AJ	POJEM V ČJ	ZKRATKY	DEFINICE
Subject	Subjekt	x	Osoba (pacient) účastnící se klinické studie, od které byl získán písemný informovaný souhlas s účastí ve studii.
Trial Master File	Studijní dokumentace	TMF pTMF eTMF	Soubor dokumentace klinické zkoušky/PMCF studie v papírové (pTMF) či elektronické (eTMF) podobě. Minimální požadavky na obsah dokumentace KZ jsou stanoveny v ISO 14155.



II.

KLINICKÉ HODNOCENÍ  
ZDRAVOTNICKÝCH PROSTŘEDKŮ

# KLINICKÉ HODNOCENÍ VE SVĚTLE MDR

Jak jsme již zmínili v úvodu, od chvíle publikace MDR jsme opakovaně na mnoha konferencích diskutovali náročnost tohoto Nařízení a skutečnost, že většina výrobců bude potřebovat aktualizaci nebo doplnění klinických údajů, technické dokumentace a případně Návodu k použití. To vše je nepochybně pravda, nicméně pro oblast klinických hodnocení<sup>(\*)</sup> byl klíčovým zlomem v nárocích na jeho kvalitu už MEDDEV 2.7/1 Revize 4 z června 2016. Jeho principy jsou promítnuty do MDR; ta pak prohlubuje nároky zejména v těchto oblastech:

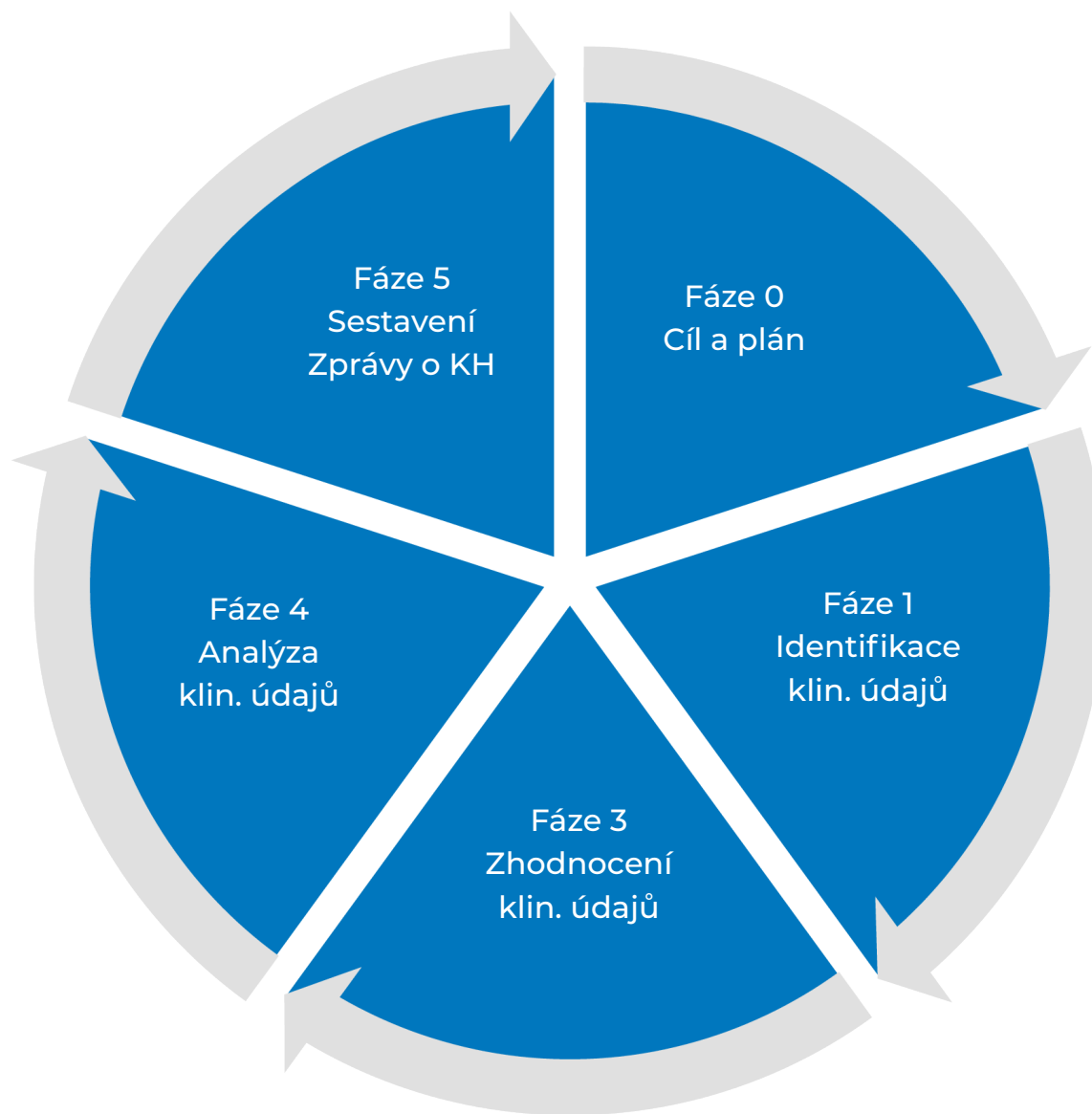
1. Plán klinického hodnocení
2. Průkaz ekvivalence
3. Nezbytnost klinické zkoušky jako zdroje klinických údajů

Základním cílem klinického hodnocení je prokázat, zda klinické údaje o daném ZP dostatečně a jednoznačně ukazují shodu s GSPR pro daný ZP v situaci, kdy je používán v souladu s jeho Návodem k použití (Pozn. Pro základní definice klinického hodnocení, klinických údajů atd. odkazujeme ke kapitole definice). Klinické hodnocení provází celý životní cyklus ZP; poprvé je zpravidla zpracováno pro proces posouzení shody a následně aktualizováno takto:

- Každý rok pro ZP třídy III a nové technologie
- Každých 2 až 5 let pro ostatní a zavedené ZP (Frekvenci je třeba zdůvodnit a dokumentovat; ovlivňuje ji mj. rizikovost, inovativnost, množství dostupných klinických údajů a míra jejich shody s GSPR)
- Kdykoliv informace z PMS ovlivňují klinické hodnocení nebo jeho závěry.

(\*) Pro ty, kteří sledují legislativu zdravotnických prostředků a léčivých přípravků v širším kontextu zde upozorňujeme na matoucí české názvosloví: Zatímco Klinické hodnocení zdravotnického prostředku je ze své definice „systematický a plánovaný proces spočívající v průběžném vytváření, shromažďování a posuzování klinických údajů týkajících se prostředku za účelem ověření bezpečnosti a účinnosti prostředku, včetně klinických přínosů, při jeho použití, jak bylo určeno výrobcem“, je Klinické hodnocení léčivého přípravku českým legislativním názvem pro klinickou studii, čili období Klinické zkoušky ZP.

Klinické hodnocení probíhá v definovaných fázích. Jednotlivým fázím se budeme věnovat v dalších kapitolách.



Již MEDDEV 2.7/1 Rev 4 také klade značné nároky na autora/autory klinických hodnocení. Jejich volba musí být zdůvodněna; musí mít relevantní akademické vzdělání a 5 let zkušeností v oblasti regulace ZP nebo (při absenci akademického vzdělání) 10 let zkušeností. Navíc musí mít znalosti / dovednosti v následujících oblastech:

- Metodologie klinického výzkumu (včetně znalosti klinických zkoušek a biostatistiky)
- Biomedicínská informatika
- Legislativa ZP
- „Medical writing“ – pojem běžně používaný ve farmaceutickém průmyslu; zahrnuje mj. práci s literárními zdroji, vyhodnocení jejich kvality, systematické zhodnocení dostupných informací a schopnost sestavit na základě těchto informací vědeckou publikaci nebo jinou souhrnnou zprávu
- Znalost daného ZP
- Znalost dané terapeutické oblasti, metod diagnostiky a léčby daného onemocnění a posledních vědeckých poznatků v této oblasti

Je logické, že tyto nároky může obtížně splnit jedna osoba, tým zpracovávající klinické hodnocení je zpravidla vícečlenný a sestavený tak, aby jeho členové dohromady splnili tyto požadavky.

Co říct závěrem první kapitoly? Proces klinického hodnocení podle MEDDEV 2.7/1 Revize 4 a MDR je nepochybně náročný, ale zvládnutelný. Je potřeba mít nezbytný tým nebo co nejdříve najít kvalifikovaného partnera – dodavatele se zkušenostmi z této oblasti. Pokud již výrobce má klinické údaje, případně zpracované klinické hodnocení, je vhodné tyto údaje porovnat s požadavky MDR, rozdíly (nedostatky) si otevřeně pojmenovat (tzv. gap analýza) a najít cestu k případnému potřebnému doplnění klinických údajů.

Všechny plány je třeba již připravovat výhradně v souladu s MDR a podle našeho názoru i veškerou dokumentaci vést v angličtině, minimálně u vyšších rizikových tříd (budete připraveni na proces posouzení shody u libovolné oznámené osoby stejně jako na jakýkoliv audit; vždy se to navíc vyplatí s ohledem na vstup na zahraniční trhy). Pokud výrobce identifikoval potřebu sběru (dalších) klinických údajů, je třeba zahájit tento sběr bez prodlení.

# PŘEHLED REGULAČNÍCH A DOPORUČUJÍCÍCH DOKUMENTŮ PRO KLINICKÉ HODNOCENÍ

NÁZEV	VYDAVATEL	DATUM VYDÁNÍ	STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA
Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS	Evropská komise	Duben 2017	Základní regulační dokument.
MEDDEV 2.7/1 revision 4: CLINICAL EVALUATION: A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC	Evropská komise	Červen 2016	Doporučující dokument. Původně s vazbou na MDD, nicméně obsahově platný i pro klinická hodnocení podle MDR. Popisuje proces, náležitou metodologii a zprávu z klinického hodnocení.
MDCG 2020-1: Guidance on Clinical Evaluation (MDR) / Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software	Medical Device Coordination Group (MDCG) <sup>(1)</sup>	Březen 2020	Doporučující dokument pro nezbytný klinický důkaz podle MDR u zdravotnického prostředku – software.



NÁZEV	VYDAVATEL	DATUM VYDÁNÍ	STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA
MDCG 2020-5: Clinical Evaluation – Equivalence A guide for manufacturers and notified bodies	MDCG	Duben 2020	Doporučující dokument pro průkaz ekvivalence podle MDR. Mj. zdůrazňuje rozdíly v nárocích na průkaz ekvivalence podle MDR a podle MEDDEV 2.7/1 rev.4.
MDCG 2020-6: Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC (tzv. legacy devices) A guide for manufacturers and notified bodies	MDCG	Duben 2020	Doporučující dokument zabývající se nezbytnými klinickými údaji ke klinickému důkazu u tzv. legacy devices.
MDCG 2020-7: Post-market clinical follow-up (PMCF) Plan Template. A guide for manufacturers and notified bodies	MDCG	Duben 2020	Vzor Plánu PMCF obsahující všechny náležitosti dle MDR.
MDCG 2020-8: Guidance on PMCF evaluation report template A guide for manufacturers and notified bodies	MDCG	Duben 2020	Vzor Hodnotící zprávy z PMCF obsahující všechny náležitosti dle MDR.

NÁZEV	VYDAVATEL	DATUM VYDÁNÍ	STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA
MDCG 2020-13: Clinical evaluation assessment report template	MDCG	Červenec 2020	Clinical evaluation assessment report je zpráva používaná oznámenou osobou k dokumentaci jejího posouzení a zhodnocení klinických důkazů předložených výrobcem v rámci zprávy z klinického hodnocení (clinical evaluation report, CER). Pro výrobce může být velmi užitečnou pomůckou při kontrole kompletnosti jejich CER.
IMDRF MDCE WG/N56FINAL:2019 (formerly GHTF/SG5/N2R8:2007): Clinical Evaluation	International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) <sup>(2)</sup>	Říjen 2019	Doporučující dokument. Cílem dokumentu je poskytnout návod na provádění a dokumentaci klinického hodnocení v rámci procesu posouzení shody.
IMDRF MDCE WG/N55FINAL:2019 Clinical Evidence – Key Definitions and Concepts	IMDRF	Říjen 2019	Dokument popisující vztah mezi klinickou zkouškou, klinickými daty, klinickým hodnocením a klinickými důkazy.
IMDRF GRRP WG/N47 FINAL: 2018 Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices and IVD Medical Devices	IMDRF	Říjen 2018	Dokument vztahující se na všechny zdravotnické prostředky a IVD, který je určen k identifikaci a popisu základních principů bezpečnosti a výkonu, které je třeba vzít v úvahu během procesu návrhu a výroby.

NÁZEV	VYDAVATEL	DATUM VYDÁNÍ	STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA
IMDRF MDCE WG/N65FINAL:2021 Post-Market Clinical Follow-Up Studies	IMDRF	Březen 2021	Doporučující dokument k okolnostem, za kterých je PMCF indikována a k jejím cílům, návrhu, provedení a k použití informací z těchto studií
IMDRF/SaMD WG/N41FINAL:2017 Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation	IMDRF	Září 2017	Doporučující dokument pro klinické hodnocení softwaru a jeho zhodnocení výkonu v oblasti bezpečnosti a účinnosti.
Clinical Investigation Report Summary Template	MDCG	V přípravě	

(1) Medical Device Coordination Group (MDCG). Koordinační skupina pro zdravotnické prostředky je odborná skupina, zřízená na základě MDR a IVDR. Její členové jsou odborníci zastupující příslušné orgány zemí EU. Skupina MDCG poskytuje poradenství a pomoc členským zemím při uplatňování obou nařízení. Skupina je rozdělena na 13 podskupin, kterým předsedají zástupci Evropské komise. Dokumenty MDCG nejsou právně závazné, nicméně byly sestaveny za přispění odborníků z národních regulačních autorit, průmyslu a dalších relevantních odborníků a lze je opovážovat za „best practice“. Obecně také nerozšiřují požadavky MDR, pouze je upřesňují a vysvětlují.

(2) International Medical Device Regulators Forum (IMDRF). IMDRF je dobrovolná skupina regulátorů v oblasti zdravotnických prostředků z celého světa, jejímž cílem je urychlit mezinárodní harmonizaci regulací ZP. Navazuje na činnost GHTF (Global Harmonization Task Force on Medical Devices).

# CÍL A PLÁN KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Pokud zobecníme cíl klinického hodnocení, tak je to v podstatě po každé sběr a analýza klinických údajů, které mají vazbu na účinnost, bezpečnost a poměr risk-benefit hodnoceného ZP. Už v této fázi plánování klinického hodnocení musíme myslet na to, že klinické hodnocení musí být objektivní, a tudíž pracovat s údaji pro náš ZP jak příznivými, tak i nepříznivými, pokud taková existují. Později si řekneme, že např. v rámci identifikace literárních dat musíme být schopni prokázat, že jsme systematicky zachytili všechny dostupné údaje a nikoliv pouze např. námi subjektivně ovlivněný výběr.

Náležitosti plánu klinického hodnocení pak poměrně detailně definuje MDR:

- určení obecných požadavků na bezpečnost a účinnost, které vyžadují podporu v podobě příslušných klinických údajů;
- specifikaci určeného účelu prostředku;
- jednoznačné upřesnění určených cílových skupin s jasnými indikacemi a kontraindikacemi;

- podrobný popis zamýšlených klinických přínosů pro pacienty spolu s relevantními a konkrétními výslednými klinickými parametry;
- specifikaci metod, jež mají být použity k přezkoumání kvalitativních a kvantitativních aspektů klinické bezpečnosti, spolu s jasným odkazem na určení zbytkových rizik a vedlejších účinků;
- orientační seznam a specifikaci parametrů, jež mají být použity k určení přijatelnosti poměru přínosů a rizik u různých indikací a určeného účelu nebo účelů prostředku v souladu s nejnovějším vývojem v oblasti lékařství;
- informace o tom, jak se mají řešit otázky poměru přínosů a rizik konkrétních složek, jako je použití léčivých přípravků, neživých zvířecích nebo lidských tkání a
- plán klinického vývoje, v němž je uveden postup od průzkumných zkoušek, jako jsou první studie na člověku, studie proveditelnosti a pilotní studie, po potvrzující zkoušky, jako jsou pivotní klinické zkoušky a PMCF, spolu s uvedením dílčích cílů a popisem případných kritérií přijatelnosti.

V podstatě můžeme říct, že plán klinického hodnocení je plánem klinického vývoje daného ZP, jeho metodologií a přísným odůvodněním, s důrazem na již dříve zmíněnou bezpečnost, účinnost a rizikovitost.



Nabízí se pochopitelně otázka, zda je nezbytné pro klinické hodnocení plánovat i klinickou zkoušku. MDR nám dává poměrně jednoznačnou odpověď pro výrobky před procesem posouzení shody: zde je klinická zkouška nezbytná pro implantabilní ZP a ZP třídy III.

Pro všechny ZP ale platí, že zkouška je nezbytná všude tam, kde nemáme dostatečná data pro závěry ohledně General Safety and Performance Requirements, včetně metodologie, vědecké kvality dat, průkazu ekvivalence apod. Zde bychom rádi zdůraznili, že je jednodušší identifikovat nedostatek dat než jejich nedostatečnou kvalitu.

Důsledky jsou přitom v podstatě identické – data, byť existující, ale nesplňující kvalitativní nároky, mohou (a měla by být) oznámenou osobou odmítnuta. Jako příklad můžeme uvést např. data z klinických zkoušek neprovedených v souladu s ISO 14155, špatně zvolené statistické metody, nedostatečná kontrola klinické zkoušky ze strany zadavatele atd.

Pro ZP již na trhu by nám potřebu klinické zkoušky měla odhalit již zmíněná gap analýza dostupných klinických údajů, která může proběhnout ať již samostatně nebo jako součást přípravy plánu klinického hodnocení.

# IDENTIFIKACE A ZHODNOCENÍ DAT

Klinické údaje mohou principiálně pocházet ze dvou zdrojů: Jednak to jsou data výrobce a jednak data z literatury a veřejně dostupných zdrojů.

## Data výrobce

- Preklinická data
- Klinické zkoušky provedené před posouzením shody
- Data z PMS/PMCF
- Stížnosti, malfunkce, data z vigilance apod.

## Data z literatury a dalších zdrojů

- Výsledky klinických studií, přehledné články, kazuistiky apod. o daném ZP/ekvivalentním ZP
- Opatření regulačních autorit a další informace dostupné na internetu
- Současné znalosti lékařské vědy (v angličtině „state-of-the-art“) – o daném onemocnění, možnostech jeho léčby obecně, doporučení odborných společností atd.



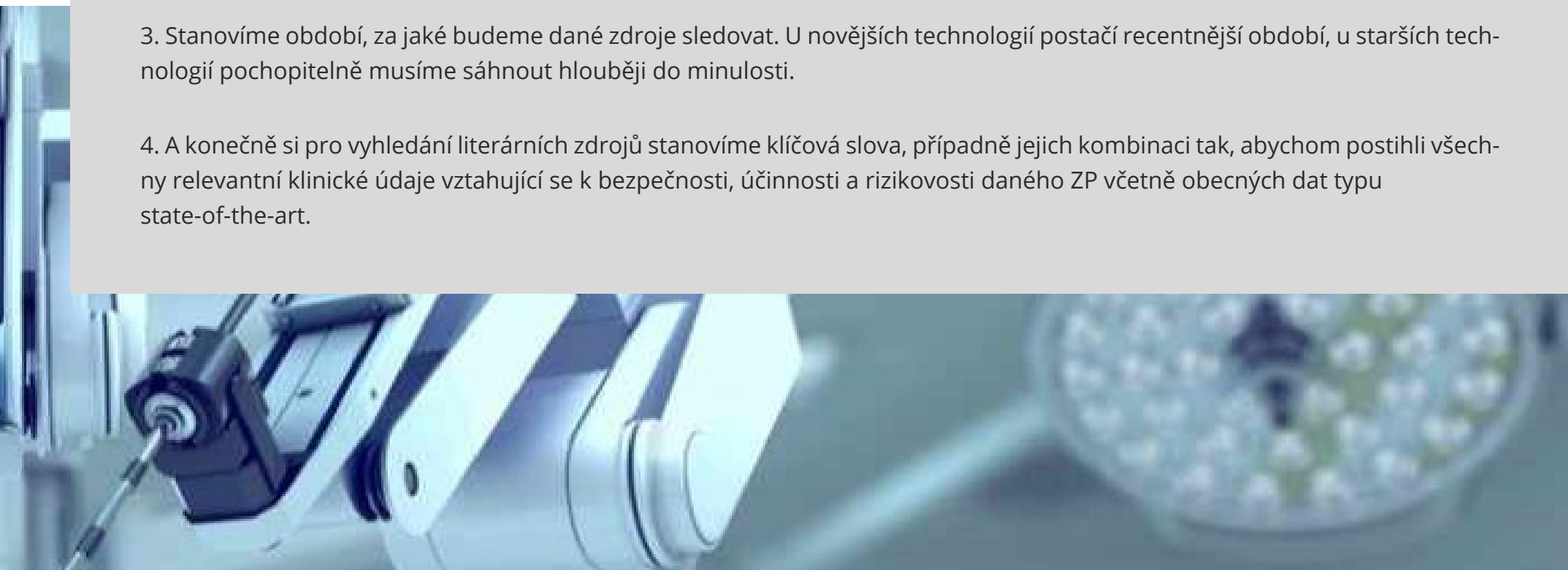
Pro identifikaci dostupných dat musíme splnit podmínku zmíněnou výše, a to identifikovat veškerá dostupná data, pro daný ZP (ale třeba i pro alternativní léčbu stejného onemocnění) příznivá i nepříznivá. To lze v případě literárních dat dosáhnout systematickým přístupem:

1. Stanovíme si zdroje (databáze, ze kterých budeme vycházet) – např. MEDLINE, Pubmed, EMBASE/Excerpta Medica, Cochrane apod., a tuto volbu zdůvodníme a dokumentujeme. Databáze by měly pokrývat teritoria, kde se daný ZP používá nebo kde se dané onemocnění vyskytuje a měly by mít dostatečně široký záchyt publikované literatury – jako příklad náročnosti stanovené již MEDDEV 2.7/1 Rev 4 z něj citujeme: „MEDLINE or Pubmed can provide a good starting point for a search. However, with possibly incomplete coverage of European Journals and reduced search features, comprehensiveness may not necessarily be guaranteed.“

2. Obdobně identifikujeme zdroje veřejně dostupných informací jiné než literární zdroje – např. opatření regulačních autorit ze zemí, kde se daný/ekvivalentní ZP prodává.

3. Stanovíme období, za jaké budeme dané zdroje sledovat. U novějších technologií postačí recentnější období, u starších technologií pochopitelně musíme sáhnout hlouběji do minulosti.

4. A konečně si pro vyhledání literárních zdrojů stanovíme klíčová slova, případně jejich kombinaci tak, abychom postihli všechny relevantní klinické údaje vztahující se k bezpečnosti, účinnosti a rizikovosti daného ZP včetně obecných dat typu state-of-the-art.



Jakmile máme identifikována všechna dostupná data, přistupujeme k jejich zhodnocení, které zahrnuje:

- Administrativní očištění, tj. např. vyloučení duplicitních dat
- Seznámení se s obsahem každého dokumentu (pro literární zdroje připomínáme, že je potřeba pracovat s celými texty článků, nikoliv jen abstrakty)
- Zhodnocení metodologické kvality a vědecké validity informací
- Posouzení relevance dat pro klinické hodnocení
- Stanovení významnosti (váhy) jednotlivých dat pro klinické hodnocení

Proces a kritéria výběru a zhodnocení je nezbytné plánovat předem a dokumentovat ve zprávě z klinického hodnocení, často ve formě např. Literature Search and Review Protocol.

V rámci metodologické kvality si obecně odpovídáme na otázku, zda efekt daného ZP, popsáný v určité studii, je opravdu jeho prokazatelným efektem, nebo zda může být výsledkem:

- Náhodné (matoucí) proměnné, např. přirozeného ústupu nemoci nebo efektem jiné, zároveň podávané léčby
- Systematické chyby, např. ve formulaci primární hypotézy nebo designu studie<sup>(1)</sup>
- Chyby v randomizaci čili v přiřazování pacientů do skupin (nenáhodnost, možnost subjektivního ovlivnění apod.)
- Zamlčení některých skutečností, např. výskytu nežádoucích příhod
- A konečně chybné interpretace dat (špatné statistické postupy, zkreslení výsledků, úmyslné přeceňování dílčích výsledků apod.)

(1) Dovolte nám příklad z jiné oblasti, než ZP: Historicky u přípravků kombinované hormonální antikoncepce byly publikovány studie, upozorňující na vyšší výskyt karcinomu děložního čípku u jejích uživatelék. Kontrolní skupina často používala k zábraně početí prezervativ. Podle současných znalostí je karcinom čípku spojen s přenosem tzv. lidského papilomaviru (HPV), jehož riziko bariérová antikoncepce pochopitelně snižuje. Zjednodušeně řečeno, tyto studie ve skutečnosti prokazovaly nižší výskyt karcinomu u kontrolní skupiny, a ne vyšší výskyt ve zkoumané skupině.



MEDDEV 2.7/1 Revize 4 poskytuje poměrně rozsáhlý přehled možných metodologických i administrativních nedostatků v publikovaných datech. Z hlediska možných designů studií se ZP, jejich výhod a omezení, možných systematických chyb apod. bychom doporučili i dokument FDA „Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices” z listopadu 2013<sup>(2)</sup>.

Pro stanovení váhy (významnosti) jednotlivých dokumentů existuje celá řada postupů. Pro základní informaci zmiňujeme hierarchii klinického důkazu podle MDCG 2020-6: Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC. Vzhledem k povaze citovaného dokumentu zahrnuje tato hierarchie i zdroje použitelné jen pro legacy devices nebo well established technologies (WET; oba tyto anglické názvy budeme pro jejich obecné rozšíření používat v textu i nadále). Hierarchie v pořadí od nejvyšší váhy po nejnižší:

1. Výsledky vysoce kvalitních KZ pokrývajících všechny varianty ZP, indikace, patientské populace, terapeutickou odpověď a její trvání atd.
2. Výsledky vysoce kvalitních KZ s mezerami v pokrytí výše zmíněného.
3. Výstupy z kvalitních systémů sběru dat, jako jsou patientské registry.

4. Výstupy ze studií s potenciálními metodologickými nedostatky, nicméně pořád ještě s kvantifikovatelnými daty a obhajitelnými závěry (např. literární zdroje).
5. Dana o rovnocennosti ZP, nicméně s průkazem rovnocennosti dle MDR.
6. Vyhodnocení posledních poznatků lékařské vědy (state of the art) včetně klinických údajů o podobných ZP. (Pozn. Podle MDR tyto nesplňují definici klinických údajů, nicméně mohou být použity pro WET).
7. Stížnosti a data z vigilance. Obecně nejsou považovány za kvalitní zdroje díky nedokonalým hlášením.
8. Proaktivně sbíraná data v rámci PMS, např. zákaznické průzkumy.
9. Kazuistiky.
10. Soulad s preklinickými částmi specifikací, které jsou relevantní pro bezpečnost a účinnost ZP.
11. Modelové použití (na zvířatech apod.) zdravotnickým personálem nebo jiným koncovým uživatelem.
12. Pre-klinické studie.

(2) [www.fda.gov/media/87363/download](http://www.fda.gov/media/87363/download)

# ANALÝZA DAT A ZÁVĚREČNÁ ZPRÁVA

Po zhodnocení dat přichází na řadu jejich analýza. Jejím cílem je prokázat, zda jsou klinické údaje o daném ZP v souladu s GSPR, případně popsat odchylky či chybějící data pro takové závěry. Zde bychom rádi zdůraznili jeden fakt, platný pro klinické hodnocení obecně: Pokud se v jeho jakékoliv fázi odchylujete od požadavků MDR či MEDDEV 2.7/1 Revize 4, může to zjednodušeně mít jeden ze dvou důvodů:

1. Data pro závěry ohledně GSPR chybí, případně jsou taková data zásadně metodologicky či vědecky kompromitovaná. V takovém případě nezbyvá než v rámci klinického hodnocení naplánovat sběr těchto dat. Podle situace se může jednat o sběr formou PMCF (PMCF studie, patientské registry apod.) nebo formou klinické zkoušky.

2. Některé požadavky regulačních dokumentů nejsou pro dané klinické hodnocení aplikovatelné, případně odchylky od požadavků jsou malé a z pohledu autorů nevýznamné. Tato situace neznamená, že by dané klinické hodnocení bylo automaticky nedostačující. Případné odchylky je potřeba v rámci Zprávy popsat a zdůvodnit, proč je autoři považují za nevýznamné.

Pro analýzu je důležité:

1. Použít správné metody. Mohou být v podstatě kvalitativní (popisné), nebo kvantitativní – pracující s čísly (počty nežádoucích příhod, výsledky pivotních studií apod.). Spolehlivost výsledků analýzy stoupá, pokud různé zdroje dat vykazují podobné či stejné výsledky; naopak, pokud se takové výsledky liší, je vhodné pokusit se popsat příčiny těchto rozdílů.

2. Provést kompletní analýzu. Nyní se již nezabýváme metodologicky nebo vědecky spornými daty, ty jsme vyloučili v předchozím kroku. Analyzujeme soulad s GSPR, vhodnost a výsledky preklinických studií, rizika a přínosy pro pacienty, účinnost/výkonnost ZP a její shodu s informacemi výrobce, uživatelský komfort a minimalizaci rizika chyby uživatele, text Návodu k použití – návod jako takový, popis rizik, varování, kontraindikace atd. Analýzu provádíme pro všechny varianty ZP a pro všechny indikace podle Návodu, zároveň popisujeme a případně porovnáváme i ostatní dostupné možnosti léčby daného onemocnění a jejich přínosy a rizika. Celkově také hodnotíme konzistenci mezi výsledky klinického hodnocení, informacemi výrobce, risk-managementem výrobce, a současnými poznatky lékařské vědy.

3. Identifikace chybějících dat a způsob jejich získání, viz výše.

Po analýze již nezbyvá než sepsat Zprávu z klinického hodnocení (Clinical Evaluation Report, CER).

Zpráva musí být srozumitelná pro posuzovatele (oznámenou osobu či regulační úřad) a musí tudíž podrobně dokumentovat kritéria pro výběr klinických údajů, ať již z dokumentace výrobce nebo literárních zdrojů, kritéria pro hodnocení těchto údajů, podrobnosti o jejich analýze a pochopitelně závěry klinického hodnocení. Dále musí obsahovat odkazy na další citované dokumenty (preklinické studie, klinické zkoušky, literární a veřejné zdroje atd.). V neposlední řadě, jak jsme již zmínili výše, je ve Zprávě potřeba zdokumentovat a zdůvodnit případné odchylky od nároků MDR, případně identifikovat chybějící data a způsob jejich doplnění. Autoři přikládají svá CV (Curriculum Vitae/životopis), dokumentující kvalifikaci k sestavení CER dle MDR, a CER podpisují. Dále deklarují případný konflikt zájmu ve vztahu k výrobcí ZP. Zpráva musí být datována a je doporučeno evidovat její jednotlivé verze.

Podrobnější rozbor obsahu CER přesahuje meze této publikace, proto odkazujeme na další zdroje:

#### 1. MEDDEV 2.7/1 Rev. 4:

- Appendix A9 (Clinical evaluation report - proposed table of contents, examples of contents).
- Appendix A10 (Proposed checklist for the release of the clinical evaluation report).
- Appendix A11 (Information on declarations of interests).

2. MDCG 2020-13: Clinical evaluation assessment report template. Vzor zprávy používané oznámenou osobou k dokumentaci jejího posouzení a zhodnocení klinických důkazů předložených výrobcem v rámci zprávy z klinického hodnocení. Pro výrobce může být velmi užitečnou pomůckou při kontrole kompletnosti CER.



# POZNÁMKY K EKVIVALENCI, LEGACY DEVICES A WELL-ESTABLISHED TECHNOLOGIES

## EKVIVALENCE

MDR (stejně jako dříve MDD) umožňuje využít pro klinické hodnocení klinické údaje ZP, pro něž byla prokázána ekvivalence s hodnoceným ZP. Ekvivalence (rovnocennost) musí zahrnovat technické, biologické i klinické parametry. Dokument MDCG 2020-5: Clinical Evaluation – Equivalence, A guide for manufacturers and notified bodies z dubna 2020 zdůrazňuje a komentuje rozdíly v průkazu ekvivalence mezi MEDDEV 2.7/1 Rev. 4 a MDR. Jedním z podstatných nových požadavků MDR je povinnost výrobců implantabilních ZP a ZP třídy III, pro které chtějí použít klinické údaje ekvivalentního ZP jiného výrobce, mít s takovým výrobcem smlouvu o plném přístupu k technické dokumentaci. V běžném životě je ve většině případů takový požadavek nerealizovatelný. MDR navíc vyžaduje, aby původní klinické hodnocení ekvivalentního ZP splňovalo nároky MDR, což v podstatě znamená, že ekvivalentní ZP musí být certifikován podle MDR.

Nicméně i pro ostatní ZP platí, že výrobce musí být schopen prokázat přístup k údajům o ekvivalentním prostředku - citujeme MDR: „Posouzení rovnocennosti musí být založeno na řádném vědeckém zdůvodnění. Musí být jasně doloženo, že výrobci mají v rámci

odůvodnění proklamované rovnocennosti dostatečnou míru přístupu k údajům o prostředcích, ve vztahu, k nimž rovnocennost proklamují.“

Podrobnosti průkazu ekvivalence přesahují meze této publikace. Jen na závěr připomínáme, že průkaz ekvivalence předpokládá, že jsou podrobně popsány technické, biologické a klinické vlastnosti obou výrobků a tam, kde není nalezena plná rovnocennost, jsou rozdíly popsány a je zdůvodněno, proč takové rozdíly nepovažují hodnotitelé za signifikantní z pohledu General Safety and Performance Requirements.



## LEGACY DEVICES A WELL-ESTABLISHED TECHNOLOGIES

Za legacy devices považujeme všechny ZP s prohlášením o shodě podle Medical Devices Directive 93/42/EEC nebo Active Implantable Medical Devices Directive 90/385/EEC.

Termín well-established technology je použit v MDR, nikoliv však přesně definován. Za společné znaky zavedených technologií považujeme:

- Relativně jednoduchý, běžný a stály design s nevýznamným vývojem;
- Generická skupina těchto výrobků má dobře známý bezpečnostní profil a historicky nebyla spojena s bezpečnostními riziky;
- Mají dobře popsany klinický efekt a jsou standardními terapiemi, s nevýznamným vývojem v indikacích a poznatcích lékařské vědy;
- Jsou dlouho na trhu.

Za zavedené technologie můžeme považovat pouze ZP, které splňují všechna uvedená kritéria.

Pro obě skupiny existuje výjimka z požadavku na provedení klinické zkoušky u implantabilních ZP a ZP třídy III za předpokladu, že jejich klinické hodnocení vychází z dostatečných klinických údajů a je v souladu s příslušnou společnou specifikací týkající se konkrétního výrobku, je-li taková společná specifikace k dispozici (MDR čl. 61(6 a, b)).

Základem pro klinické hodnocení legacy devices budou klinické údaje použité pro posouzení shody podle MDD/AIMD (které však nemusí být podle MDR dostatečné) spolu s daty z PMS. I po dobu platnosti MDD/AIMD certifikátu platí totiž pro PMS nároky MDR, včetně PMCF. Klinickými daty z PMS mohou být:

- Data z PMS jako takového, stížnosti a vigilanční hlášení;
- PMCF studie (mohou být zapotřebí zvláště tam, kde původní posouzení shody bylo založeno výhradně na ekvivalenci)
- Nezávislé studie s daným ZP;
- Registry;
- Data z literatury.

Klinické hodnocení well-established technologies může pracovat s klinickými údaji o podobných ZP (generické skupině).

Obecně pro obě skupiny (legacy devices a well-established technologies) platí, že klinické hodnocení musí vycházet z dostatečných klinických údajů, přičemž pro obě skupiny bude míra dostatečnosti odlišná (menší) v porovnání se zcela novými a inovativními ZP.

To, co daný výrobce považuje v dané situaci za dostatečné klinické údaje pak opět nezbyvá než v klinickém hodnocení zdůvodnit a zdokumentovat.

Klinické údaje použité pro posouzení shody podle MDD/AIMD nebudou podle MDR dostatečné např. v těchto případech:

- V mezičase se změnila poznatky lékařské vědy;
- Data z PMS ukázala např. dříve nepopsaná rizika;
- Klinické údaje nesplňují nároky MDR, např. z hlediska definice klinických údajů.

Ačkoliv MDD požadovala sběr dat v rámci PMS, v praxi byl (obzvláště v případě zavedených technologií nebo ZP s minimem bezpečnostních rizik a dobře popsaným účinkem) tento sběr často nedostatečný. Takové ZP také obvykle nejsou předmětem klinického výzkumu obecně a data o nich mohou zcela chybět i v literatuře.

Sběr dalších dat v rámci PMCF může být pak nezbytný i u zavedených technologií, které jsou na trhu dlouho, pokud bez těchto dat není možné posouzení bezpečnosti a účinnosti ve vazbě na současné poznatky lékařské vědy.

Ve výjimečných případech, kdy v dané oblasti je minimální vývoj jak v poznacích vědy, tak i ve vlastnostech daného ZP, mohou být naopak za dostatečné klinické údaje považována i data např. ze stížností a vigilančních (bezpečnostních) hlášení, pokud lze doložit jejich systematický sběr a analýzu a pokud podporují závěry ohledně GSPR.



III.

KLINICKÁ ZKOUŠKA  
ZDRAVOTNICKÝCH PROSTŘEDKŮ

# KLINICKÁ ZKOUŠKA VE SVĚTLE ISO 14155: 2020

Jak již bylo zmíněno, klinická zkouška může být obligatorní součástí klinického hodnocení nezbytného k iniciálnímu posouzení shody, nebo slouží k doplnění chybějících klinických údajů nezbytných k průkazu účinnosti a bezpečnosti.

Jakákoliv klinická zkouška zdravotnického prostředku pak musí být provedena v souladu s MDR a normou ISO 14155: „Klinické zkoušky zdravotnických prostředků pro humánní účely – Správná klinická praxe“ (v době přípravy této příručky autoři vycházejí z platné normy v anglickém jazyce ISO14155:2020 (E)).

Norma ISO 14155 se zabývá správnou klinickou praxí při navrhování, provádění a zaznamenávání průběhu klinické zkoušky a podávání zpráv o klinické zkoušce prováděné na lidských subjektech za účelem posouzení klinické funkčnosti nebo účinnosti a bezpečnosti zdravotnických prostředků.

Dosud poslední (třetí) revize ISO 14155 přinesla oproti předchozí verzi ISO 14155:2011 významné změny pro provádění klinických zkoušek. Mezi ně patří:

- zahrnutí zásad správné klinické praxe (Good Clinical Practice, GCP),
- odkaz na registraci klinických zkoušek do veřejně přístupné databáze EUDAMED (která v době přípravy příručky stále není k dispozici),
- zahrnutí managementu kvality,
- zahrnutí monitorování založené na hodnocení rizik,
- zařazení pokynů ohledně statistických metod,
- zařazení pokynů pro etické komise,
- posílení řízení rizik v průběhu klinické zkoušky,
- zařazení pokynů k auditům klinických zkoušek,
- a objasnění použitelnosti požadavků ISO 14155 na různé fáze klinického vývoje.



ISO normy by měly být aktualizovány každých 5 let. Poslední aktualizace ISO 14155 trvala však déle, zhruba 9 let. Další revize je očekávána v roce 2025. Zajímavostí je, že norma je platná v den, kdy je publikována. Nicméně již nehovoří o tom, jak implementovat změny u již běžících klinických zkoušek. V takovém případě obecně zadavatelům doporučujeme provést rizikovou analýzu s ohledem na významné změny v aktualizované normě, zhodnotit, zda mají změny dopad na již běžící klinickou zkoušku i s ohledem na dobu trvání klinické zkoušky či na její dokumentaci a přijmout rozhodnutí, bude-li aktualizovaná norma na běžící KZ aplikována.

Analýzu je třeba zdokumentovat písemně, včetně všech potenciálních dopadů. Příkladem může být autory prováděná dlouhodobá klinická zkouška ZP, která v době publikace aktualizovaného ISO 14155:2020 byla zhruba ve své polovině a se stále probíhajícím náborem subjektů. U takové klinické zkoušky bylo třeba aktualizovat monitorovací plán (zahrnutí monitorování založeného na hodnocení rizik), aktualizovat odkazy na následovanou normu ISO 14155 ve studijních dokumentech apod.

Norma ISO 14155 uvádí podmínky a požadavky na navrhování a provádění a zaznamenávání průběhu klinické zkoušky a uvádí požadavky na získání souhlasu etické komise a/nebo příslušné regulační autority, procesu informovaného souhlasu a jeho dokumentace (i např. u osob nezletilých či nezpůsobilých), uplatnění řízení rizik při plánování klinické zkoušky včetně nezbytných plánů,

zajištění dohledu a kontroly nad průběhem klinické zkoušky a požadavky na řádné či předčasné ukončení klinické zkoušky.

Norma definuje povinnosti zadavatele i hlavního zkoušejícího. Norma dále obsahuje 10 příloh, z nichž 3 jsou uvedeny jako závazné.

ISO 14155 je nezbytným předmětem školení pro všechny osoby, které se na organizaci a provádění klinické zkoušky podílí, tedy jak pro zástupce zadavatele a smluvních výzkumných organizací, tak i pro zkoušejícího. Školení by mělo být v rozsahu potřebném pro vykonávání dané role v klinické zkoušce, např. u zkoušejícího je zaměřeno na jeho povinnosti a odpovědnosti za provádění klinické zkoušky, včetně dohledu nad průběhem KZ, za kontrolu delegovaných osob, bezpečnostní hlášení apod.

Při provádění klinické zkoušky je vždy nutné zvážit, jaké jsou platné další mezinárodní normy či národní legislativní požadavky. Pokud jsou požadavky norem či legislativy rozdílné, uplatňují se vždy ty nejprísnější.

V době přípravy příručky jsou hlavními platnými regulačními dokumenty pro organizaci, plánování a provádění klinických zkoušek uvedeny v následující části 2. Přehled regulačních dokumentů.

# PŘEHLED REGULAČNÍCH DOKUMENTŮ PRO KLINICKOU ZKOUŠKU ZP

NÁZEV	VYDAVATEL	DATUM VYDÁNÍ	STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA
Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS (Medical Device Regulation, MDR)	Evropská komise	Duben 2017	Základní regulační dokument. V účinnosti od 26.5.2021.
MDCG 2021-28 Substantial modification of clinical investigation under Medical Device Regulation	MDCG	Prosinec 2021	Vzor pro podstatné modifikace u klinických zkoušek obsahující všechny náležitosti dle MDR.
MDCG 2020-10/1 Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745	MDCG	Květen 2020	Hlášení by mělo být v souladu s MDR, MDCG pokyn pokrývá modifikace pro hlášení.
MDCG 2021-6 Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation	MDCG	Duben 2021	Doporučující dokument obsahující nejčastější otázky.
MDCG 2021-08 Clinical investigation application/notification documents	MDCG	Květen 2021	Dokument obsahující vzory dokumentů pro podání žádosti/ notifikace dle náležitostí MDR.

NÁZEV	VYDAVATEL	DATUM VYDÁNÍ	STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA
MDCG 2021-20 Instructions for generating CIV-ID for MDR Clinical Investigations	MDCG	Červenec 2021	Návod pro generaci ID u klinických zkoušek v souladu s MDR.
IMDRF MDCE WG/N57FINAL:2019 (formerly GHTF/SG5/N3:2010) Clinical Investigation	International Medical Device Regulators Forum (IMDRF)	Říjen 2019	Doporučující dokument. Cílem dokumentu je poskytnout návod na provádění a dokumentaci klinických zkoušek v souladu se základními principy.
ISO 14155:2020 (E) Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice	ISO – Mezinárodní organizace pro normalizaci	anglická verze publikována 28.7.2020	
ČSN EN ISO 14155:2021 Klinické zkoušky zdravotnických prostředků pro humánní účely – Správná klinická praxe	ISO – Mezinárodní organizace pro normalizaci	česká verze publikována v lednu 2021	
Zákon č. 89/2021 Sb, o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů	Zákon ČR		Účinný od 26. 5. 2021 (zejména Část čtvrtá: klinické hodnocení a klinické zkoušky, která na národní úrovni doplňuje MDR).

## Užitečné odkazy:

DOKUMENTY	INTERNETOVÝ ODKAZ (*)
ACRO-CZ	<a href="http://www.acro-cz.cz">www.acro-cz.cz</a>
AVDZP	<a href="http://www.avdzp.cz">www.avdzp.cz</a>
MDR	<a href="http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2017.117.01.0001.01.CES">eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2017.117.01.0001.01.CES</a>
MDCG pokyny	<a href="http://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en">ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en</a>
IMDRF pokyny	<a href="http://www.imdrf.org/documents">www.imdrf.org/documents</a>
Doplňující pokyny SÚKL včetně odkazů na další legislativu	<a href="http://www.niszp.cz">www.niszp.cz</a>

(\*) Platné v době přípravy příručky. S ohledem na průběžně aktualizace autoři doporučují sledovat aktuální zdroje informací.



# NEZBYTNÁ POVOLENÍ KZ

Klinickou zkoušku zdravotnického prostředku lze zahájit pouze, pokud:

- zadavatel KZ získal písemný souhlas příslušné etické komise s provedením KZ,
- SÚKL povolil provedení klinické zkoušky zdravotnického prostředku. Toto platí v případě, že se jedná o zdravotnický prostředek, který není opatřen označením CE nebo který je v rámci KZ použit k jinému než původně určenému účelu,
- jsou v písemné podobě uzavřeny všechny, a podepsány všemi dotčenými stranami, smlouvy zajišťující řádný průběh KZ.

Časová posloupnost získání jednotlivých iniciačních povolení je následující:

## 1. ETICKÉ KOMISE

Etická komise vysloví písemný souhlas nebo nesouhlas s prováděním KZ do 60 dnů ode dne doručení žádosti a dokumentace klinické zkoušky zadavatelem.

Do této doby se nezapočítává doba ode dne vyžádání chybějících podkladů etickou komisí do dne jejich doručení zadavatelem. V praxi to funguje tak, že zadavatel ověří na webových stránkách příslušné etické komise nejbližší termín zasedání a termín pro předložení dokumentace KZ.

Pokud je dokumentace KZ doručena etické komisi ve správné administrativní kvalitě a včas, projedná etická komise provádění KZ na svém nejbližším zasedání. V případě, že je nutné upravit či doplnit dokumentaci KZ, informuje etická komise zadavatele o nedostacích spolu s poskytnutím informace o termínu dalšího zasedání EK a termínu pro předložení upravené dokumentace. Čas posuzování se zastavuje do doby, kdy zadavatel předloží aktualizovanou dokumentaci KZ. Je nutné zmínit, že zasedání etických komisí se zpravidla konají s měsíční frekvencí a aktualizovanou dokumentaci KZ je třeba předložit 10-14 dní před plánovaným zasedáním. V případě multicentrické klinické zkoušky je třeba předložit dokumentaci KZ všem příslušným etickým komisím vybraných zkoušejících pracovišť, a získat jejich písemný souhlas nebo nesouhlas s prováděním KZ před předložením žádosti na SÚKL. Tento fakt významně ovlivňuje plánování milníků KZ.

Seznam aktivních etických komisí pro klinické zkoušky zdravotnických prostředků a pro klinická hodnocení léčiv lze nalézt na stránkách SÚKL ([www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/eticke-komise-ustavene-pri-zdravotnickych-zarizenich](http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/eticke-komise-ustavene-pri-zdravotnickych-zarizenich)).

## 2. SÚKL

Jakmile zadavatel získá písemný souhlas s provedením klinické zkoušky ZP od všech příslušných etických komisí, může přistoupit k předložení žádosti o povolení klinické zkoušky zdravotnického prostředku SÚKL. **Žádost o povolení provedení klinické zkoušky podává zadavatel nebo CRO elektronicky prostřednictvím Registru zdravotnických prostředků (RZPRO).**

Podáním žádosti o povolení KZ je zahájeno správní řízení. O žádosti SÚKL rozhodne do 60 dnů ode dne jejího podání. V případě, že SÚKL rozhodnutí v této lhůtě nevydá, platí, že provedení klinické zkoušky povolil. Podanou žádost v RZPRO nelze již editovat. Editace žádosti po jejím podání je možná pouze při doručení Výzvy k doplnění žádosti vydané SÚKL. Opět se čas posuzování zastavuje do doby, kdy zadavatel předloží aktualizovanou dokumentaci KZ.

V případě, že žadatel potřebuje, aby vydané rozhodnutí SÚKL nabylo právní moci dříve, než je dána lhůta pro odvolání v daném rozhodnutí, je možné vzdát se práva na odvolání proti rozhodnutí. Žadatel se vzdá práva na odvolání prostřednictvím příslušného modulu v RZPRO, čímž nabyde v daný den rozhodnutí právní moci, v případě povolení provedení klinické zkoušky lze KZ zahájit den následující po nabytí právní moci.

## 3. SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉ ZKOUŠKY

Před zahájením KZ je nutné uzavřít písemnou smlouvu mezi zadavatelem KZ a poskytovatelem zdravotních služeb, u něhož se má klinická zkouška provádět, a také písemnou smlouvu mezi zadavatelem KZ a zkoušejícím, vymezující zejména jejich odpovědnost a mlčenlivost. Vyjednávání smluv je možné zahájit v průběhu posuzování dokumentace KZ etickou komisí nebo SÚKL, nicméně s uzavřením smluv je nutné v mnoha případech počkat na vydání povolení SÚKL.

Pokud chce zadavatel KZ provést změny podmínek klinické zkoušky, která je již schválená etickou komisí a SÚKL, musí zadavatel KZ požádat nejprve příslušnou etickou komisi o písemný souhlas se změnami podmínek KZ a předložit etické komisi návrh na změny dokumentace KZ. Žádost o souhlas se změnami dokumentace KZ spolu s písemným souhlasem etické komise s návrhem změn zadavatel také předkládá na posouzení SÚKL, opět prostřednictvím RZPRO. SÚKL bude do 30 dnů zadavatele informovat, zda s navrženými změnami souhlasí.

Detailní informace o požadavcích ohledně překládané dokumentace KZ včetně seznamu povinné dokumentace naleznete v Zákoně č. 89/2021 a webových stránkách SÚKL:

[www.niszp.cz/cs/klinicke-zkousky](http://www.niszp.cz/cs/klinicke-zkousky).

# DOKUMENTACE KZ

Národní regulační úřady určují seznam dokumentů, které mají být uchovávány u poskytovatele zdravotní péče provádějícího klinickou zkoušku a u zadavatele.

Jedná se o dokumenty, které individuálně a kolektivně umožňují hodnocení prováděné zkoušky a kvality získaných údajů. Tyto dokumenty slouží k prokázání, že zkoušející, zadavatel a monitor pracují v souladu s ISO a regulatorními požadavky. Základní dokumenty dále usnadňují řízení klinické zkoušky a umožňují její monitorování a vyhodnocování použitých postupů.

Nejdůležitější dokumenty klinické zkoušky a jejich zkrácený popis uvádíme níže:

## PLÁN KLINICKÉ ZKOUŠKY

### (CLINICAL INVESTIGATION PLAN, CIP)

- Plán jasně stanovuje cíle klinické zkoušky. Její navrhovaný design musí být adekvátně zdůvodněn na základě vědeckých a etických zásad. Cíle zkoušky musí být formulovány v souladu s designem (explorativní nebo konfirmační) a musí vystihovat zjišťovaný či ověřovaný fakt či vlastnost ZP. Jakékoliv změny v plánu KZ musí být zaznamenány, odůvodněny a schváleny před jejich implementací.

- Plán klinické zkoušky musí obsahovat zejména odůvodnění, cíle, koncepci, metodiku, monitorování, provádění, uchovávání záznamů a metodu analýzy klinické zkoušky, přičemž SÚKL vyžaduje strukturu plánu klinické zkoušky dle ISO 14155.

## SOUBOR INFORMACÍ PRO ZKOUŠEJÍCÍHO

### (INVESTIGATOR ´S BROCHURE, IB)

- Účelem Souboru informací pro zkoušejícího je poskytnout hlavnímu zkoušejícímu a týmu výzkumného centra údaje o bezpečnosti a vlastnostech zkoumaného zdravotnického prostředku, získané z předklinických nebo předchozích klinických zkoušek tak, aby bylo možné ospravedlnit jeho (další) použití u člověka. Soubor informací má být aktualizován v průběhu klinického zkoušení, jakmile jsou k dispozici nové významné informace (např. významná změna rizika nebo změna designu zkoušeného ZP). Veškeré aktualizace tohoto Souboru nebo jakékoliv jiné relevantní informace, které jsou nově k dispozici, musejí být včas oznámeny všem zkoušejícím.
- Soubor informací pro zkoušejícího musí být jasně vymezen a musí obsahovat zejména tyto informace: Identifikace IB, zadavatel/ výrobce, Informace o ZP, souhrn preklinického zkoušení, existující klinické údaje, řízení rizika, regulační odkazy.



## ZÁZNAMOVÝ LIST PACIENTA (CASE REPORT FORM, CRF)

- U pacienta zařazeného do klinické zkoušky je nutno zpracovávat řadu údajů o jeho nemoci a její odpovědi na léčbu, o zkoušeném zdravotnickém prostředku, o nepříznivých událostech, výsledcích vyšetření a jiná data z chorobopisu. K tomu slouží formulář pro sběr dat – CRF (anglicky Case Report Form). Nyní jej vidíme nejčastěji v elektronické formě (eCRF), kde jsou data z klinické zkoušky zadávána do některého z elektronického systému dostupného na trhu (Electronic Data Capture, EDC). Také se můžeme setkat i se starší, papírovou verzí (pCRF).
- CRF je vyplňován studijním týmem, pacient je identifikován pouze kódem, takže nikdo mimo zdravotnické zařízení, nezná totožnost pacienta. Správnost vyplněných údajů kontroluje monitor klinické studie.
- Typy návštěv uváděných v CRF: skrínink, vstupní a výstupní kritéria, jednotlivé kontrolní návštěvy a studijní procedury, nepříznivé události, nedostatky zkoušeného zdravotnického prostředku, odchylky, ukončení KZ, podpis hlavního zkoušejícího. Rozsah údajů sbíraných v KZ prostřednictvím CRF musí odpovídat rozsahu uvedenému v plánu KZ.

## INFORMACE PRO PACIENTA A INFORMOVANÝ SOUHLAS (PATIENT INFORMATION SHEET (PIS), INFORMED CONSENT FORM (ICF))

- Informovaným souhlasem (ICF) je myšleno svobodné a dobrovolné vyjádření souhlasu subjektu účastnit se konkrétní klinické zkoušky poté, co byl informován o všech aspektech dané zkoušky, které mají význam pro jeho rozhodnutí v účasti.
- Proces ICF je zodpovědností zkoušejícího lékaře. ICF by měl být srozumitelný, objektivní a v jazyce srozumitelném subjektu hodnocení. Musí být osobně datován a podepsán dříve, než je provedena první procedura specifická pro studii. Je důležité, aby subjekt věděl, že může kdykoliv svoji účast v klinické zkoušce ukončit, a to i bez uvedení důvodu. Tento dokument podléhá schválení EK a SÚKL.

## SMLOUVY

- Mezi zadavatelem a hlavním zkoušejícím, výzkumnými centry a všemi ostatními relevantními stranami (např. CRO, ostatní dodavatelé) musí existovat smlouva, která definuje odpovědnost každé strany v klinické zkoušce. Všechny smlouvy musí být zaznamenány písemně, být podepsány a opatřeny datem od všech zúčastněných stran.

## ZPRÁVA O KLINICKÉ ZKOUŠCE (CLINICAL INVESTIGATION REPORT, CIR)

- Zpráva o klinické zkoušce, podepsaná zkoušejícím, obsahuje design klinické zkoušky, její průběh, statistické analýzy a dále musí obsahovat kritické hodnocení všech údajů shromážděných během klinické zkoušky a veškerá zjištění, včetně negativních. Kromě odborné zprávy o klinické zkoušce výše je zadavatel povinen dle MDR vypracovat i Zprávu o proběhlé klinické zkoušce pro laickou veřejnost. Obě zprávy zadavatel uveřejní v evropské databázi zdravotnických prostředků (EUDAMED).

K dokumentaci klinické zkoušky patří další související dokumenty jako jsou životopisy zkoušejících a ostatních členů výzkumného týmu, pojistné certifikáty, schválení etických komisí a regulační autority apod. Veškerá tato dokumentace je podrobně uvedena v ISO 14155:2020 Annex E, kde je rozdělena do tří sekcí základních dokumentů sbíraných:

- před zahájením klinické zkoušky,
- v průběhu klinické zkoušky,
- po ukončení klinické zkoušky.

Dále je popsáno, který ze základních dokumentů má být k dispozici na výzkumném centru a který u zadavatele.



# PRAKTICKÉ ASPEKTY KZ (VÝBĚR CENTER, PROJEKTOVÉ VEDENÍ, MONITORACE)

## VÝBĚR CENTER

Klíčovým prvkem k provedení efektivní klinické zkoušky je výběr vhodných spolupracovníků, tedy i center klinické zkoušky (zdravotnická zařízení) a hlavních zkoušejících.

Optimální výběr centra zahrnuje ideálně tři kroky, které jsou uvedeny níže. Důležité je, aby centrum vyhovovalo jedinečným potřebám studie, specifikům protokolu, regulačním požadavkům a strategiím zadavatele. Vše uvedené má přímý dopad na kvalitu studijních dat i harmonogram studie.



## 1. KROK / DEFINOVÁNÍ POŽADAVKŮ NA CENTRUM A KRITÉRIA VÝBĚRU

Prvním krokem je určení klíčových kritérií na základě designu studie a strategie zadavatele. Mezi důležité body, které je třeba definovat, patří:

- profil populace pacientů,
- požadavky na personál a vybavení pracoviště,
- cíle studie,
- doba trvání náboru pacientů a doba trvání studie obecně,
- požadovaná geografická oblast,
- a konečně doba nezbytná pro start-up (přípravnou fází) studie.

Jasně určení hodnotících kritérií před zahájením výběru center pomůže nejen identifikovat centra, která jsou pro studii vhodná, ale také podpoří objektivní srovnání mezi centry a vybrání nejvhodnějších center pro konkrétní studii.

## 2. KROK / IDENTIFIKACE CENTER A SHROMÁŽDĚNÍ POČÁTEČNÍCH INFORMACÍ

Jakmile jsou určena kritéria, může začít identifikace center. Centra lze identifikovat pomocí různých placených, ale i bezplatných nástrojů, jako jsou:

- Interní databáze zadavatele
- Externí databáze prostřednictvím Smluvní výzkumné organizace (CRO), která má svůj vlastní seznam potenciálních center
- Site management organisation (SMO), která vlastní síť prověřených center
- Online a offline adresáře (odborných společností apod.)
- Publikace nedávných klinických studií v dané indikaci
- Studie registrované na [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)
- Reference

Pokud mluvíme o profilu centra, někteří zadavatelé se soustředí především na dobře známá, většinou velká nemocniční centra, která mají zvučné jméno a bohatou zkušenost s klinickými studiemi. Nicméně u těchto center je nutné brát v úvahu také jejich velkou vytíženost. Někdy je vhodnější (pokud to design studie umožňuje) vybrat centra např. z oblastních nemocnic nebo privátních center, kde se setkáváme s větší flexibilitou i zájmem zkoušejících lékařů, byť mnohdy nemají tak rozsáhlé zkušenosti se studiemi. Důležitým aspektem je zde ale ochota zkoušejících doučit se chybějící znalosti z oblasti správné klinické praxe a klinických studií (zkoušek) obecně.

Jakmile jsme identifikovali vhodné centrum, které projeví zájem o spolupráci, je vhodné před zveřejněním dalších podrobností studie podepsat smlouvu o mlčenlivosti. Pak může být se zkoušejícím sdílen plán klinické zkoušky. Centrum je dále požádáno o vyplnění tzv. dotazníku proveditelnosti, kde zjistíme podrobnosti o centru a o pacientech (zkušenosti centra, počty pacientů, dostupný personál a vyšetřovací metody apod.).



### 3. KROK / VYHODNOCENÍ A VÝBĚR CENTRA

Součástí výběru centra je tzv. Pre-Study návštěva. Jedná se o osobní (někdy o telefonickou) návštěvu, která slouží k podrobnější diskusi o všech aspektech studie. Návštěva je pro zadavatele zásadní, protože v jejím průběhu dochází k ověření, že zkoušející má personál, motivaci, čas, populaci subjektů a vybavení k adekvátnímu provedení studie.

Analýzy uvádějí, že 11 % center vybraných pro studii není ve skutečnosti nikdy aktivováno kvůli problémům s uzavíráním smluv. Z tohoto pohledu je důležité již v rané fázi výběru zapojit administrativní pracovníky centra, kteří mají na starosti uzavírání smluv a rozpočty (za účelem odsouhlasení časových plánů a vzájemných očekávání). Důležitým aspektem je samozřejmě i finanční otázka, a tedy i předběžný rozpočet studie, který zahrnuje náklady na přípravu studie, poplatky za vedení studie, poplatky za ukončení a procento režijních nákladů.

Poté, co jsou shromážděny a vyhodnoceny všechny informace, lze provést objektivní srovnání a učinit rozhodnutí. Výše uvedené tři kroky by měly být nezaujatým a systematickým procesem, který vede k výběru optimálních center pro danou KZ.

Správný výběr centra však není jediným faktorem určujícím studijní úspěch. Existují další externí faktory, které mohou ovlivnit provádění studie - např. nevhodný návrh designu klinické zkoušky, nejasná nebo obtížně splnitelná kritéria pro zařazení/vyloučení, zpoždění v dodavatelském řetězci, kulturní a technologické rozdíly atd. Všechny tyto aspekty pak vyžadují další strategie plánování a adaptace. V případě méně zkušených zadavatelů je tedy vhodné zvážit zapojení externích organizací (CRO), kteří mají v oblasti klinických zkoušek dlouholeté zkušenosti.



## PROJEKTOVÝ MANAGEMENT

Projektové řízení je klíčovou součástí každého úspěšného podnikání a oblast klinického výzkumu není výjimkou.

Každá klinická zkouška je v podstatě komplexní projekt, který k úspěchu vyžaduje adekvátní plánování a řízení. Pokud bychom k provedení klinické zkoušky měli neomezené zdroje – tedy neomezený čas i nekonečné množství finančních prostředků – nebylo by třeba schopných projektových manažerů.

Mezi klíčové odpovědnosti projektového manažera totiž patří odpovědnost za řízení projektu tak, aby dosáhl cílů studie s ohledem na náklady, čas a technickou kvalitu výsledků.

I když projektoví manažeři sami neprovádí dílčí úkony, jsou odpovědní za to, že všechny aspekty projektu jsou denně plánovány, implementovány, monitorovány a kontrolovány a že jsou postupně získávány výstupy projektu.

Projektový manažer je základním stmelovacím prvkem, díky kterému drží projekt pohromadě. Tato osoba funguje jako most mezi všemi týmy a zainteresovanými stranami projektu, kterými jsou např.:

- Oddělení data managementu (oddělení, které se zabývá správou studijních dat)
- Statistické oddělení
- Medical writing (oddělení, které tvoří studijní dokumenty např. Plán KZ, ICF, IB)
- Document management (správa a archivace studijních dokumentů)
- Regulatorní oddělení (komunikace s etickými komisemi a SÚKL)
- Vigilanční oddělení (správa bezpečnostních hlášení z KZ)
- Site management (klinický tým tvořený převážně monitory KZ)
- Zadavatel
- Centra klinické zkoušky

Hlavním úkolem projektového manažera je tyto strany propojovat a zajistit hladké navázání dílčích kroků jednotlivých oddělení na sebe tak, aby nedocházelo ke zbytečným prodlevám. Je nezbytné, aby projektový manažer během pravidelných schůzek neustále informoval všechny členy týmu o jakémkoli pokroku nebo důležitých změnách, ke kterým v rámci projektu dojde.

Projektové řízení je dovednost vypilovaná zkušenostmi a učením. Při jmenování projektového manažera vybíráme osobu, která má zkušenosti s vedením úspěšných projektů a rozumí krokům nezbytným k provádění komplexních úkolů. Požadavky na klinického projektového manažera jsou podobné jako u každého jiného projektového manažera – komunikační a prezentační dovednosti, schopnost organizovat a motivovat ostatní, entusiasmus, schopnost řídit rozpočet studie a sledovat náklady, strategické a operativní schopnosti, ale také znalosti oboru a motivace. Vlastnosti dobrého projektového manažera lze shrnout jako 30 % odborných znalostí a technických dovedností a 70 % komunikačních dovedností.

Všechny klinické zkoušky vyžadují stejné koordinované procesy a systémy, bez ohledu na velikost, rozsah, náklady nebo období. Klíčovým úkolem je pak zavést a udržovat účinné systémy řízení v reakci na potřeby výzkumného projektu.

Přestože jsou klinické zkoušky základní součástí výzkumu, mnoho organizací má neefektivní nebo neexistující procesy projektového řízení. Tato neefektivita pak může vést k nadměrným výdajům, prodlouženým časovým plánům a zbytečnému úsilí. Proto je správný projektový management nezbytnou součástí každé klinické zkoušky.



## MONITORING

Monitorování je nezbytnou a zákonem vyžadovanou součástí klinických zkoušek. Provádí se u všech KZ za účelem ověření, zda nejsou narušena práva a bezpečnost všech subjektů zkoušky, zda jsou zaznamenávána data z klinické zkoušky správná, kompletní a dohledatelná v dokumentaci pacientů. Dále se monitoruje, zda je průběh klinické zkoušky v souladu s plánem KZ, ISO 14155, s příslušnými regulačními požadavky a s požadavky etické komise.

### CO JE KONTROLOVÁNO PŘI MONITORINGU?

- **Dokumentace** a její následování (CIP, ISO 14155, SOPs, legislativa, patřičná povolení, dokumentace KZ)
- **Procesy** (dohled nad KZ, pověření, informovaný souhlas, hlášení bezpečnosti, použití zdravotnického prostředku, ochrana osobních dat)
- **Bezpečnost a práva subjektů**
- **Kvalita dat**





## DEFINICE MONITORA

Monitor je osoba, která je stanovena zadavatelem nebo CRO a je proškolená v postupech pro monitorování. Monitor KZ musí být kvalifikovaný v ISO14155, musí mít zkušenosti a odpovídající odborné znalosti. Dále by měl být obeznámen s použitím zdravotnického prostředku a nepochybně s plánem klinické zkoušky a dalšími závaznými dokumenty.

Monitoring se provádí dle monitorovacího plánu. Zadavatel posuzuje rozsah a charakter monitorování vhodný pro danou klinickou zkoušku včetně strategie a metody monitoringu. Dle charakteru KZ může být využit:

- Onsite monitoring (klasické návštěvy monitora ve studijním centru)
- Remote monitoring (vzdálený monitoring za použití elektronických záznamových listů pacienta)
- Centralizovaný monitoring (použití statistických postupů pro kontrolu konzistence dat)
- Kombinace zmíněných postupů na podkladě zhodnocení rizik (risk based monitoring)

Metoda je vybrána na základě hledisek jako jsou cíl, komplikovanost, velikost či kritické parametry klinické zkoušky. Výsledky tohoto posouzení jsou pak použity při vypracování monitorovacího plánu.

Mírně zjednodušeně platí, že klasické návštěvy monitora na centru mohou být do značné míry nahrazeny ostatními technikami monitoringu, což vyústí do viditelného snížení nákladů při zachování kvality sbíraných dat.

Na druhé straně tyto techniky vyžadují použití validovaných systémů a zkušenosti, což bývají atributy dostupné převážně v CRO zabývajících se klinickými zkouškami.

# BEZPEČNOSTNÍ HLÁŠENÍ V RÁMCI KZ

Základní definice bezpečnostních událostí jako je nežádoucí příhoda (Adverse Event, AE), závažná nežádoucí příhoda (Serious Adverse Event, SAE), nedostatek ZP (Device Deficiency, DD) jsou uvedeny v MDR v článku 2.

Mezi hlavní zdroje informací o systému hlášení bezpečnostních událostí v rámci klinické zkoušky patří:

- MDR
- Doplnující pokyny MDCG
- ISO 14155
- Plán klinické zkoušky

Bezpečnostní hlášení v klinických zkouškách zdravotnických prostředků se provádí v souladu s požadavky MDR (čl. 80 odst. 2). Tento článek výlučně uvádí, že se jedná o odpovědnost zadavatele, ale je nutné si uvědomit, že prvotní záznamy a hlášení o událostech zaznamenává ve zdravotnickém zařízení vždy zkoušející. A proto je třeba, aby zadavatel nastavil vhodný systém pro dokumentaci a hlášení nepříznivých událostí.

Medical Device Coordination Group vydala k MDR doporučující pokyn: MDCG 2020/10-1 guidance (Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745, vydaný v květnu 2020). I když se nejedná o právně závazný dokument, je doporučeno následovat tyto doplňující informace.

SÚKL se v aktualizovaných informacích ohledně bezpečnostních hlášení na [www.niszp.cz](http://www.niszp.cz) odkazuje nejen na MDR, ale právě i na doporučující pokyn MDCG uvedený výše. Je vhodné zveřejňované informace ze strany SÚKL na [www.niszp.cz](http://www.niszp.cz) pravidelně sledovat pro případné aktualizace.

Norma ISO 14155 popisuje bezpečnostní hlášení bez zbytečného odkladu jako součást odpovědností a povinností zkoušejícího. Zkoušející i zadavatel jsou navíc povinni zajistit, že klinická zkouška bude prováděna v souladu se schváleným plánem klinické zkoušky (MDR, čl.72 odst. 1). Plán klinické zkoušky může obsahovat další informace ohledně způsobu a lhůt bezpečnostních hlášení zadavatelem na regulační autority.

Navíc ve smlouvě o provedení KZ uzavřené mezi zadavatelem a zdravotnickým zařízením/ zkoušejícím (viz předchozí části příručky) má být uvedeno, že zkoušející včas oznámí zadavateli jakékoli závažné nepříznivé události (SAE) nebo jakoukoliv jinou bezpečnostní událost v souladu s platnou legislativou.

## JAK HLÁSIT?

Jelikož databáze EUDAMED není dosud k dispozici, SÚKL i MDCG doporučují použít formulář pro hlášení závažných nepříznivých událostí tzv. „CLINICAL INVESTIGATION SUMMARY SAFETY REPORTING FORM“ (dostupný pod pokyny MDCG v xls formátu) a to do té doby, než bude EUDAMED plně funkční.

## KOMU HLÁSIT?

Zadavatel poskytuje bezpečnostní hlášení najednou všem členským státům, kde již byla klinická zkouška zahájena (nelze např. hlásit nepříznivou událost, která se udála v České republice, na SÚKL ihned a ostatním členským zemím např. až za 2 týdny, až bude více údajů k dispozici a hlášení tak bude úplné).

V České republice jsou aktuálně 2 možné způsoby hlášení na SÚKL: prostřednictvím registru ZP (RZPRO) nebo e-mailem na SÚKL. Podmínkou e-mailového zaslání je zaručený elektronický podpis formuláře.

Zadavatel také zajišťuje bezpečnostní hlášení na Etické komise, které vydaly pro danou klinickou zkoušku souhlasné stanovisko.

## CO HLÁSIT?

Jedná se o tato bezpečnostní hlášení:

- jakákoliv závažná nepříznivá událost, která má příčinnou souvislost s prostředkem, který je předmětem klinické zkoušky, srovnávacím prostředkem či postupem zkoušení, nebo pokud je taková příčinná souvislost reálně možná,
- jakýkoliv nedostatek prostředku, který by mohl vést k závažné nepříznivé události, pokud by nebylo přijato vhodné opatření, pokud by nedošlo k zásahu, nebo by nastaly méně příznivé okolnosti,
- veškerá nová zjištění související s jakoukoliv událostí uvedenou v předchozích dvou bodech.

## KDY HLÁSIT?

Podle MDR zadavatel zohledňuje závažnost události. Pokud je nezbytné včasné ohlášení, může zadavatel předložit počáteční (iniciální) neúplné hlášení, po němž následuje hlášení úplné.

MDCG pokyn dále specifikuje:

- Všechny události podléhající hlášení uvedené v části "Co hlásit?" výše, které naznačují **bezprostřední riziko smrti, vážného zranění nebo vážného onemocnění** a které vyžadují okamžitá nápravná opatření pro ostatní pacienty / subjekty, uživatele nebo jiné osoby nebo pro ně nové zjištění: **Okamžitě, ale nejpozději do 2 kalendářních dnů poté, co se zadavatel dozvěděl** o nové ohlašovací události nebo o nových informacích v souvislosti s již nahlášenou událostí. Jedná se o události, které jsou významné a neočekávané povahy, takže se stávají alarmujícími jako potenciální riziko pro veřejné zdraví. Zahrnují také možnost vícečetných úmrtí v krátkých intervalech.
- Jakékoli další události podléhající hlášení uvedené v části "Co hlásit?" výše, nebo nové zjištění / aktualizace této události: **Ihned, nejpozději však do 7 kalendářních dnů po datu, kdy se zadavatel dozvěděl** o nové události podléhající hlášení nebo o nových informacích v souvislosti s již nahlášenou událostí.

I proto musí zadavatel zavést a udržovat efektivní systém hlášení bezpečnostních událostí tak, aby zkoušející poskytl údaje okamžitě, nejpozději však do 3 kalendářních dnů poté, co se o události dozvěděli členové studijního týmu ve studijním centru.

## CO DOKUMENTUJE ZKOUŠEJÍCÍ?

Zkoušející musí zaznamenat:

- jakoukoliv nepříznivou událost druhu, který byl v plánu klinické zkoušky identifikován jako kriticky důležitý pro hodnocení výsledků dané klinické zkoušky,
- jakoukoliv závažnou nepříznivou událost,
- jakýkoliv nedostatek prostředku, který by mohl vést k závažné nepříznivé události, pokud by nebylo přijato vhodné opatření, pokud by nedošlo k zásahu, nebo by nastaly méně příznivé okolnosti,
- veškerá nová zjištění související s jakoukoliv událostí uvedenou v předchozích třech bodech

Na žádost zadavatele je zkoušející povinen poskytnout součinnost a další informace související s daným bezpečnostním hlášením. V praxi to znamená, že je možné požadovat dodatečné či podrobnější informace pro doplnění obrazu o reportované události, avšak i zde je nutné mít na vědomí určitou hranici požadavků – požadované údaje musí mít vztah k danému bezpečnostnímu hlášení. Na základě jedné události nelze požadovat nadbytečný sběr informací a údajů od všech subjektů klinické zkoušky, což by bylo v konečném důsledku v rozporu s plánem klinické zkoušky schváleným příslušnými úřady.

## JAK A KDE DOKUMENTUJE BEZPEČNOSTNÍ UDÁLOSTI ZKOUŠEJÍCÍ?

Všichni zkoušející jsou v rámci zahajovací (tzv. Iniciační) návštěvy monitorem proškoleni v plánu klinické zkoušky včetně podmínek a požadavků na bezpečnostní hlášení. Z praktického hlediska je vhodné proškolit i další členy studijního týmu – např. studijní sestry či koordinátorky, které jsou se subjekty hodnocení v kontaktu a mohou být delegovány na přepis dat ze zdrojové dokumentace do CRF apod. Školení by mělo být písemně zdokumentováno na vhodném formuláři a je založeno do studijní dokumentace (Trial Master File, TMF).

Základem je zaznamenání bezpečnostní události do zdrojové dokumentace subjektu zkoušejícím (či jiným členem studijního týmu). Záznam o události musí obsahovat následující atributy:

- co se stalo (diagnóza nebo symptom),
- od kdy do kdy událost trvala,
- v jaké intenzitě,
- je-li událost hodnocena jako závažná nežádoucí událost (SAE) nebo nedostatek ZP (DD),
- jaký má událost vztah ke zkoušenému ZP/srovnávacímu ZP/léčebnému postupu apod, a jaký byl výsledek události (je-li v té době znám).

Na základě těchto údajů ze zdrojové dokumentace může odpovědný zkoušející/delegovaný člen studijního týmu zajistit hlášení zadavateli.

Způsob hlášení se může v klinických zkouškách lišit dle zvyklostí zadavatele či delegované smluvní výzkumné organizace. V dnešní době je zlatým standardem hlásit bezpečnostní události přes elektronický CRF (eCRF).

S ohledem na požadované krátké lhůty bezpečnostních hlášení směrem od zkoušejícího k zadavateli a od zadavatele k regulačním autoritám jsou bezpečnostní hlášení přes eCRF rychlé a efektivní.

V eCRF je možné na začátku klinické zkoušky nastavit kontrolní mechanismy (tzv. edit check) tak, aby iniciální hlášení obsahovalo nezbytné minimum informací v souladu s požadavky regulačních autorit. Studijní centrum přepisuje bezpečnostní údaje (nežádoucí příhody včetně závažných, nedostatky ZP) ze zdrojové dokumentace do eCRF, což umožňuje zadavateli rychle a efektivně pracovat s poskytnutými údaji. Je-li pak aplikovatelné, zadavatel v daných lhůtách hlásí bezpečnostní informace regulační autoritě.

Poněkud zastaralou variantou bezpečnostních hlášení je „papírové“ hlášení zasílané faxem. Od tohoto způsobu bezpečnostního hlášení se již v praxi většinou ustoupilo, neboť hlášení se ukázala jako nepraktická (dostupnost a přístup k faxu), neúplná (nedostatečně vyplněné informace a údaje ve formuláři) nebo opožděná.

## HODNOCENÍ PŘÍČINNÉHO VZTAHU (KAUZALITY) KE ZKOUŠENÉMU ZP, SROVNÁVACÍMU ZP, ČI SPECIFICKÉMU POSTUPU PRO DANOU KLINICKOU ZKOUŠKU

Zkoušející je povinen uvést kauzalitu u každé bezpečnostní události dle doporučené škály podle sekce 9 MDCG pokynu.

Škála obsahuje tyto stupně hodnocení:

1. Not related (nerelevantní)
2. Possible (možná)
3. Probable (pravděpodobná)
4. Causal relationship (příčinná souvislost)

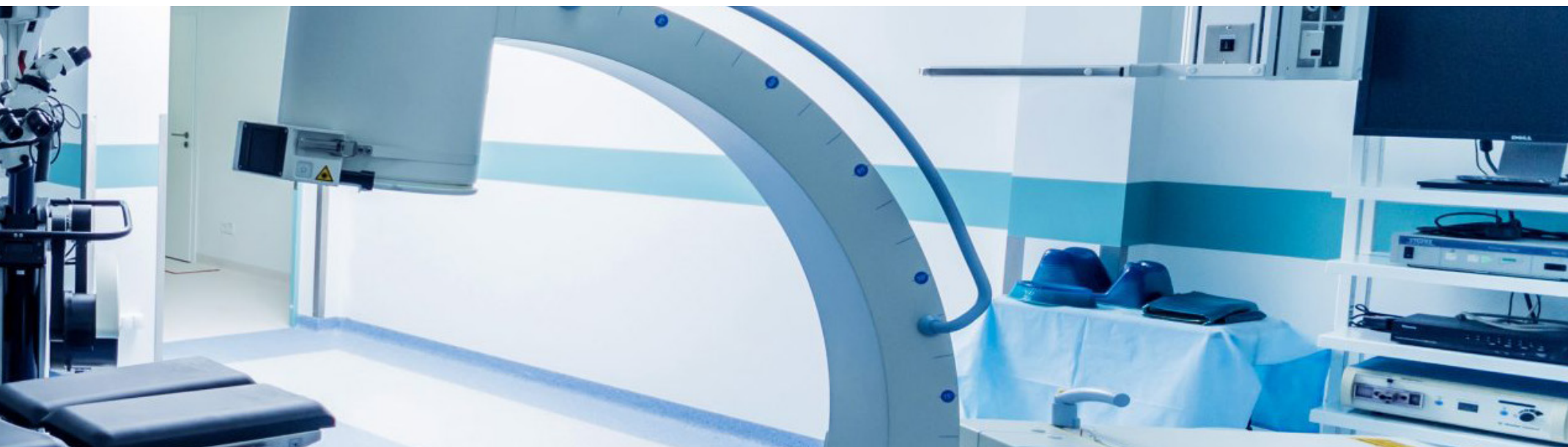


Proškolení zkoušejícího na hodnocení kauzality je opět jedním z důležitých bodů při iniciační návštěvě ve zdravotnickém zařízení. Škála hodnocení kauzality je také popsána v plánu KZ. Zkoušející hodnocení kauzality zaznamenává s dalšími údaji o události nejprve do zdrojové dokumentace a poté následně údaje přepisuje do CRF.

Hodnocení kauzality je subjektivním hodnocení zkoušejícího, a to na základě několika faktorů – vlastních odborných zkušeností z klinické praxe (s léčebnými postupy, s podobnými ZP, s použitím zkoušeného ZP apod.), údajů popsaných v IB (Souboru informací pro zkoušejícího), plánu KZ, Instrukcí k použití (IFU) pro zkoušený zdravotnický prostředek, souběžné léčba či onemocnění, anamnestických údajů apod.).

Pokud se jedná o bezpečnostní událost podléhající hlášení na regulační autoritu, musí být součástí tohoto hlášení vždy i hodnocení kauzality. Je-li hodnocení kauzality zadavatele v rozporu s hodnocením zkoušejícího, zadavatel uvádí své hodnocení s odůvodněním. Zadavatel může vyvinout přiměřené úsilí za účelem ověření důvodů odlišného hodnocení kauzality zkoušejícím.

Zadavatel může hodnotit kauzalitu odlišně než zkoušející např. proto, že má k dispozici mnohem větší rozsah podobných bezpečnostních hlášení z jiných studijních center či zemí. Přesto, zadavatel nemá právo hodnocení kauzality zkoušejícího změnit nebo dokonce odstranit. Rozdílné hodnocení kauzality zadavatel uvede a okomentuje v závěrečné zprávě (CIR).



## SPECIFIKA PMCF STUDIÍ

Součástí klinické strategie výrobce ZP je definování rozsahu dat, které výrobce ZP potřebuje nejen pro uvedení zdravotnického prostředku na trh, ale i pro jeho udržení na trhu. K tomu je třeba mít vypracovaný plán klinického hodnocení (Clinical Evaluation Plan; viz první část publikace) a plán klinického sledování ZP po uvedení na trh (Post Marketing Clinical Follow-up (PMCF) Plan).

PMCF, neboli sledování prostředku po uvedení na trh, je nepřetržitý proces, který aktualizuje klinické hodnocení. Je zároveň součástí plánu dozoru. Cílem PMCF je potvrdit bezpečnost a klinický efekt ZP po celou dobu jeho předpokládané životnosti, zajistit trvalou přijatelnost identifikovaných rizik a odhalit rizika nově vznikající. Plán PMCF specifikuje metody a postupy pro aktivní sběr a vyhodnocování klinických dat.

Výsledky a zjištění z PMCF sledování jsou dokumentovány v hodnotící zprávě PMCF (PMCF Report). Výrobce ZP musí zahrnout zprávu o PMCF do pravidelné aktualizace zprávy o klinickém hodnocení (Clinical Evaluation Report) a technické dokumentace. Závěry hodnotící zprávy PMCF jsou vstupem pro klinické hodnocení, řízení rizik, a dozor po uvedení na trh.

PMCF studie je studie prováděná po uvedení ZP na trh, a je obecně součástí celkového klinického sledování ZP na trhu. Cílem PMCF studie je odpovědět na konkrétní otázky týkající se klinického efektu nebo účinnosti a bezpečnosti zdravotnického prostředku, pokud je používán v souladu se schváleným označením a návodem k použití.





Pokud jsou však u ZP zkoumány nové indikace (jiné než popsané ve schváleném návodu, je nutné následovat nároky ISO 14155 na provedení klinické zkoušky ZP.

V případě, že se prostřednictvím PMCF studií identifikuje potřeba preventivních a/nebo nápravných opatření, výrobce ZP je povinen tato opatření iniciovat.

PMCF studie se provádějí v jednodušším režimu, než klinické zkoušky ZP. Příkladem jsou nezbytná povolení k provedení PMCF studie – zde je třeba získat písemné souhlasné stanovisko etických komisí pro všechna studijní centra, nikoli však souhlasné stanovisko SÚKL. To významně zkracuje dobu pro získání potřebného legislativního souhlasu k zahájení studie. Ale i zde platí, že je nutné mít uzavřené smlouvy mezi zadavatelem a zdravotnickým zařízením o provádění PMCF studie.

Dalším příkladem možného zjednodušení v rámci PMCF studie (oproti klinické zkoušce ZP) je absence nutnosti zaškolení zkoušejícího lékaře v použití ZP. Zde je předpokladem, že zkoušející lékař daný ZP (či ZP podobného typu) z trhu již zná a má s ním zkušenosti.

Základní dokumentace k PMCF studii bude obdobná jako pro klinické zkoušky, podrobnější představu poskytuje ISO 14155 (Příloha E). I zde však platí, že dokumentace zohledňuje daný typ PMCF studie.



# ROLE SMLUVNÍCH VÝZKUMNÝCH ORGANIZACÍ

Norma ISO14155 “Klinické zkoušky zdravotnických prostředků pro humánní účely – Správná klinická praxe” a lokální legislativa definují specifické a rozsáhlé zodpovědnosti zadavatele v průběhu celé klinické zkoušky.

Proto je při plánování každé klinické zkoušky třeba, aby zadavatel posoudil své zdroje a zkušenosti v oblasti provádění klinických zkoušek a případně zvážil spolupráci se smluvní výzkumnou organizací (Contract Research Organisation, CRO).

Zadavatel totiž nemusí provádět veškeré povinnosti a funkce v rámci klinické zkoušky sám, ale může jakoukoli nebo všechny zodpovědnosti související s klinickou zkouškou včetně jejího monitorování převést na externího dodavatele, jako je CRO.

Nicméně je důležité zdůraznit, že i když zadavatel převede své zodpovědnosti související s prováděním klinické zkoušky na CRO, není zbaven konečné zodpovědnosti za kvalitu a úplnost údajů získaných provedením klinické zkoušky nebo za bezpečnost subjektů zařazených do klinické zkoušky.

Před zahájením spolupráce s CRO je důležité, aby si zadavatel ověřil, zda má CRO:

- dostatek zkušeností a expertízu v oblasti provádění klinických zkoušek
- dostatek zdrojů na pokrytí zodpovědností, které zadavatel chce převést
- nastavený fungující systém kontroly kvality a zabezpečování kvality



Převedení povinností nebo funkcí související s klinickou zkouškou je nutné dokumentovat, přičemž musí být jednoznačné, jaké jednotlivé zodpovědnosti přináležejí CRO a jaké zodpovědnosti zůstávají zadavateli. Pokud nejsou povinnosti nebo funkce převedeny na CRO jmenovitě a pokud CRO nepotvrdí převzetí, považuje se, že tyto zodpovědnosti zůstávají na zadavateli. Je třeba zmínit, že zadavatel může své rozhodnutí o převedení zodpovědností na CRO v průběhu provádění klinické zkoušky změnit nebo aktualizovat nebo se může rozhodnout najmout jiné CRO, nicméně vše musí být řádně dokumentováno. Specificky pro Českou republiku existuje v rámci Registru zdravotnických prostředků možnost pro zadavatele klinických zkoušek udělit plnou moc společnosti, která bude zadavatele zastupovat. Taková společnost není v rámci RZPRO registrována pod činností zadavatele, ale vystupuje zde v roli tzv. Agentury. Následně je Agentuře přidělena role "Oznamovatel klinické zkoušky", v jejímž rámci může jménem zadavatele komunikovat se SÚKL v rozsahu udělené plné moci.

Pokud smluvní výzkumná organizace přijme od zadavatele všechny nebo jednotlivé povinnosti nebo funkce související s klinickou zkouškou, musí se řídit normou ISO14155. Odpovědnosti zadavatele definované touto normou a lokální legislativou se jí pak týkají ve stejné míře jako zadavatele.

Obecně řečeno, úlohou smluvní výzkumné organizace je provést klinickou zkoušku kvalitně a časově a ekonomicky efektivně. Pomocí svých zkušeností a procesním nastavením by měla přinést přidanou hodnotu pro konečné výsledky a vyhodnocení

klinické zkoušky, minimálně ve smyslu úspory vlastních zdrojů zadavatele nebo překlenutí absence zkušeností na jeho straně. Proto je důležité věnovat na začátku spolupráce společný čas diskusi o vzájemných očekáváních a nastavit si systém komunikace a sdílení průběžných aktualizací o provádění klinické zkoušky. Většina CRO disponuje zavedenými elektronickými systémy (tzv. CTMS – Clinical Trials Management System), pomocí kterých jsou schopné klinické zkoušky řídit a předkládat zadavateli relevantní a aktuální přehledy o dění v rámci klinické zkoušky (např. přehled plánovaných a provedených monitorovacích návštěv, přehled zařazených pacientů a jejich návštěv nebo seznam odchylek od Plánu klinické zkoušky atd.).

Dalším důležitým úkolem CRO je hodnotit trendy různých parametrů v rámci provádění klinické zkoušky a včas informovat zadavatele o potenciálních problémech a následcích v případě, že zadavatel nepřijme včas patřičná opatření a změny v provádění klinické zkoušky.

Převedením zodpovědností na CRO se zadavatel nezbavuje odpovědnosti za dozor nad plněním převedených povinností a funkcí, tedy průběžně provádí a dokumentuje dohled zadavatele nad klinickou zkouškou (tzv. sponsor oversight). Před nastavením parametrů dohledu by měl zadavatel provést zhodnocení rizik při provádění klinické zkoušky a vybrat pouze ty parametry, které významně ovlivní kvalitu, integritu a úplnost údajů klinické zkoušky. Sponsor oversight určitě není „micromanagement“ spolupracovníků z CRO.

Přehled možných rolí CRO v jednotlivých fázích provádění klinické zkoušky:

## 1. PLÁNOVÁNÍ KLINICKÉ ZKOUŠKY

Většina smluvních výzkumných organizací je schopna zadavatelům poskytnout kompletní balíček služeb od přípravy klinické zkoušky až po finální vyhodnocení a vydání Zprávy o klinické zkoušce.

Záleží tedy na rozhodnutí zadavatele, zda najme CRO již od úplného začátku. CRO může přispět svými zkušenostmi, postupy a expertízou k finalizaci zásadních dokumentů, jako jsou Plán klinické zkoušky, Příručka zkoušejícího a Informace pro pacienty a informovaný souhlas. Spolupráce s CRO se může osvědčit zejména na tvorbě Záznamu subjektu hodnocení (většinou bývá veden elektronicky) tak, aby byl v souladu s Plánem klinické zkoušky a zároveň byl srozumitelný pro zkoušející týmy, které zadávají data klinické zkoušky.

CRO také může pomoci zadavateli při výběru kvalifikovaných hlavních zkoušejících a pracovišť poskytovatele zdravotní péče provádějících klinickou zkoušku, nicméně o konečném výběru kvalifikovaných pracovišť rozhoduje zadavatel.

Další role CRO v rámci přípravy klinické zkoušky může být jednání jménem zadavatele se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a etickými komisemi ohledně získání povolení k provedení klinické zkoušky.

Zadavatel také může na CRO převést povinnost uzavřít písemné smlouvy stanovující odpovědnosti zkoušejících a pracovišť poskytovatele zdravotní péče při provádění klinické zkoušky a s tím související jednání o rozpočtu klinické zkoušky pro jednotlivá zkoušející pracoviště. V neposlední řadě se zadavatelé obrací na CRO s požadavkem na organizaci a vedení setkání zkoušejících (Investigators' meeting), kterými se zajišťuje řádné vyškolení týmů vybraných zkoušejících pracovišť do Plánu klinické zkoušky a v použití zkoušeného zdravotnického prostředku.



## 2. PROVEDENÍ KLINICKÉ ZKOUŠKY

Zadavatel je zodpovědný za řádné monitorování klinické zkoušky a musí posoudit rozsah a charakter monitorování vhodný pro klinickou zkoušku včetně nastavení ověřování zdrojových údajů. Role CRO je v tomto procesu zásadní, neboť se zpravidla účastní nebo přímo připravuje Plán monitorování, poskytuje kvalifikované monitory a je prostředníkem mezi zadavatelem a zkoušejícími pracovišti při provádění klinické zkoušky. Při výběru monitorů je třeba, aby si zadavatel a CRO stanovili minimální kritéria, která musí monitor splňovat s ohledem na dosažené vzdělání a předchozí zkušenosti, a nastavili si postup pro schvalování výběru monitorů. Zadavatel má při tomto rozhodování konečné slovo.

V průběhu klinické zkoušky může CRO pokračovat v zastupování zadavatele při jednání se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a etickými komisemi, zejména při plnění povinnosti poskytovat SÚKL a etickým komisím povinná hlášení o zahájení a průběhu klinické zkoušky, případně při hlášení závažných nepříznivých událostí vzniklých při zkoušení zdravotnického prostředku (jak stanoví Zákon o zdravotnických prostředcích a příslušný prováděcí předpis).

## 3. UKONČENÍ KLINICKÉ ZKOUŠKY

Úloha CRO při ukončení klinické zkoušky může být dvojitá, jednak systematická práce se studijními centry pro zajištění úplných a aktualizovaných záznamů potřebných pro dokumentaci klinické zkoušky včetně všech CRF, vyřešení dříve zjištěných problémů a nastavení opatření pro archivaci a uchovávání záznamů, a jednak úzká spolupráce se zadavatelem ohledně vyhodnocení získaných dat a přípravy a finalizace Zprávy o klinické zkoušce.



## ROZPOČET A FINANCOVÁNÍ KZ



Financování klinické zkoušky úzce souvisí s rozhodnutím zadavatele KZ převést veškeré nebo dílčí odpovědnosti související s prováděním klinické zkoušky na externího dodavatele (CRO). Nejprve by měl mít zadavatel klinické zkoušky jasno, zda a do jaké míry bude delegovat své odpovědnosti v rámci klinické zkoušky. Poté by měl zahájit přípravu celkového rozpočtu klinické zkoušky. Při přípravě přehledu celkových nákladů na provádění klinické zkoušky je třeba zohlednit následující body:

- Nevyhnutelné výdaje – např. poplatky etickým komisím a SÚKL za posouzení dokumentace klinické zkoušky a vydání souhlasného stanoviska, či poplatky jiným kontrolním úřadům, pokud jsou aplikovatelné
- Náklady na služby externího dodavatele (CRO) včetně nutných výdajů souvisejících s návštěvami pracovišť poskytovatele zdravotní péče provádějící klinickou zkoušku (např. cestovné)
- Náklady na služby subdodavatelů, jako mohou být např. lokální/centrální laboratoře, společnosti poskytující zapůjčení nezbytného vybavení pro provádění KZ nebo společnosti poskytující nezávislé centrální čtení např. rentgenových snímků
- Platby zkoušejícím a poskytovatelům zdravotní péče provádějící klinickou zkoušku
- Interní náklady

Rozpočet klinické zkoušky by měl být také časově ukotvený, tzn. je s výhodou si udělat přehled milníků klinické zkoušky a rozplánovat jednotlivé náklady a výdaje podle těchto milníků, např. podle jednotlivých fází provádění klinické zkoušky (příprava, zahájení, provedení a ukončení klinické zkoušky) nebo podle jednotlivých měsíců/roků, pokud je vyžadován detailnější plán. Toto je zvláště nutné při provádění dlouhodobých klinických zkoušek.

Rozpočet klinické zkoušky by měl být sestaven realisticky, efektivně a dostatečně robustně, aby byl schopen pojmut případné nečekané změny v provádění klinické zkoušky a zároveň aby bylo možné využití zdrojů jednoduše evidovat a kontrolovat.

Nevyhnutelné výdaje lze velmi dobře předvídat, protože SÚKL a většina etických komisí má na svých webových stránkách dostupné informace o jednotlivých poplatcích. Jediné, co je třeba zohlednit, je, zda během provádění klinické zkoušky může být Plán klinické zkoušky nebo Informovaný souhlas významně aktualizován, což vyžaduje doplňující posouzení etickými komisemi a SÚKL, a tedy dodatečné výdaje.

Náklady spojené se službami externího dodavatele (CRO) jednoznačně souvisí s mírou spolupráce mezi zadavatelem klinické zkoušky (KZ) a CRO. Běžná praxe je, že zadavatel KZ osloví se záměrem provést KZ a s rámcovým požadavkem na dodání služeb několik CRO a požádá je o přípravu rozpočtu.

Na základě stanovených parametrů (např. cena, rychlost provedení KZ, kvalita, transparentnost výdajů za služby či předchozí dobré zkušenosti s CRO) si pak zadavatel KZ vybere nejlepší nabídku, kterou s daným CRO rozpracuje do detailu. Rozpočet by měl specifikovat kvalifikaci jednotlivých pracovníků a jejich hodinové sazby. Dále by se měl zadavatel s CRO shodnout na celkových nákladech za jednotlivé komplexní úkony, např. příprava a předložení dokumentace KZ pro posouzení etickými komisemi nebo monitorovací návštěva na pracovišti poskytovatele zdravotní péče provádějící klinickou zkoušku, a na předpokládaném počtu těchto úkonů v průběhu provádění KZ.

Zpravidla je nutné také stanovit maximální měsíční počet hodin, ať už na projektový management nebo na management jednotlivých zkoušejících pracovišť. Nutné výdaje (tzv. pass-through costs) představují např. náklady na tisk a kopírování nebo náklady na cestu a pobyt monitora na zkoušejícím pracovišti. Během sestavování rozpočtu se také zadavatel KZ a CRO dohodnou na způsobu fakturace. V současnosti je běžné, že platby jsou vázány na strategické milníky v provádění klinické zkoušky např. podpis smlouvy, získání nezbytných povolení, aktivaci všech vybraných zkoušejících pracovišť, po splnění určitého % nábory či po ukončení nábory, po dokončení vyhodnocení apod.

Milníky v rozpočtu se stanovují s ohledem na různé parametry klinické zkoušky, obvykle na délku trvání KZ a její komplexnost.

Tento rozpočet umožní velmi efektivně řídit činnost CRO. Nevýhodou tohoto přístupu je složitější plánování dohadných položek, kdy povinnost účtovat o dohadných položkách vyplývá ze zákona o účetnictví, resp. ze všeobecných účetních zásad. Další způsob je měsíční fakturace za služby, které CRO odvedlo. Tento způsob umožňuje zadavateli lepší přehled nad vyfakturovanými náklady, ale není příliš motivační pro CRO. Příklad rozpočtu pro CRO můžete nalézt v Tabulce 1.

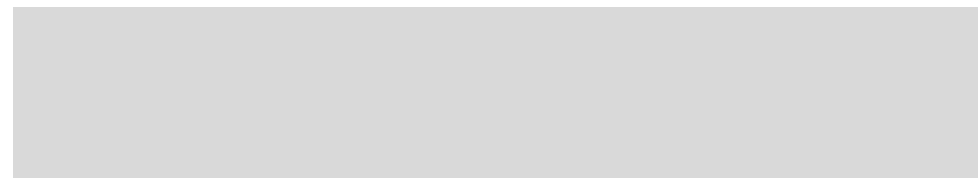
Rozpočet na služby subdodavatelů buď může zadavatel vyjednat se subdodavatelem sám nebo může pověřit CRO řízením práce subdodavatelů. Zde významně záleží na předchozích zkušenostech zadavatele/CRO s daným subdodavatelem.

Platby zkoušejícím a poskytovatelům zdravotní péče za provedení klinické zkoušky se většinou skládají z plateb za jednotlivé návštěvy pacienta v rámci klinické zkoušky a případně ze samostatných plateb za provedení komplexních vyšetření v rámci klinické zkoušky. Zadavatel však také musí počítat s náklady na administrativní poplatky, které již běžně poskytovatelé zdravotní péče v rámci klinických zkoušek požadují. Jedná se např. o zahajovací poplatek splatný před zahájením vyjednávání o smlouvě mezi zadavatelem/CRO a pracovištěm zkoušejícího nebo splatný při uzavření této smlouvy, poplatky za příjem a skladování zkoušených zdravotnických prostředků, poplatek za využití lokální laboratoře pro provádění klinické zkoušky, poplatek za archivaci dokumentace klinické

zkoušky, poplatek za archivaci dokumentace klinické zkoušky, poplatek za implementaci významné změny Plánu klinické zkoušky nebo poplatek spojený s uzavřením klinické zkoušky. V případě soukromých zkoušejících pracovišť jsou jednání o rozpočtu a smlouvě zpravidla velmi rychlá a efektivní (přibližně 2 týdny až 1 měsíc). V případě nemocnic, a zejména nemocnic řízených státem, je třeba počítat s vyjednáváním, které trvá minimálně 3-4 měsíce a do vyjednávání je zahrnuto více oddělení daného zdravotnického zařízení. Samozřejmě záleží na komplexnosti dané klinické zkoušky a na motivaci zkoušejících klinickou zkoušku provádět.

Interní náklady většinou zahrnují náklady na interní zaměstnance zadavatele, kteří na provádění klinické zkoušky pracují např. v rámci projektového řízení nebo při zařizování dodávek zkoušených zdravotnických prostředků.

Pokud jsou celkové náklady na provádění klinické zkoušky připraveny správně, nečeká zadavatele na konci klinické zkoušky žádné překvapení v podobě vyšších nákladů. Nicméně tato situace je spíše výjimkou, a proto je s výhodou vést přehled změn projektu a s tím souvisejících dodatečných nákladů, aby měl zadavatel vždy přehled a mohl včas řešit dodatečné zdroje.





# AUDIT A INSPEKCE KZ

## AUDIT KLINICKÉ ZKOUŠKY

Audit klinické zkoušky (dále jen „audit“) podle aktuálně platné ISO normy 14155 má své opodstatnění. Audity v KZ se plánují např. jako:

- standardní součást jištění a kontroly kvality, nebo
- kontrola monitorovacích aktivit,
- při opakovaných hlášeních závažných odchylek od plánu klinické zkoušky,
- při podezření na podvodné jednání,
- v rámci přípravy před kontrolou regulační autoritou (dále jen jako „inspekce“), apod.

Dle ISO 14155 může být audit klinické zkoušky také vyžádán regulační autoritou, s touto možností se autorský tým dosud nesešel. Je povinností zadavatele klinické zkoušky dokladovat, že klinická zkouška byla provedena v souladu se správnou klinickou praxí (ISO 14155), plánem klinické zkoušky, písemnými pracovními postupy zadavatele (Standard Operating Procedures, SOPs) a platnou legislativou. Jedním z nástrojů dokladování této povinnosti je právě audit.

Předmětem auditu může být např.:

- systém organizace klinických zkoušek včetně systému jištění a kontroly kvality a standardních písemných postupů (SOPs) – jak na straně zadavatele, tak i dodavatele,
- vybraná studijní centra v rámci klinické zkoušky,
- počítačové systémy používané k řízení a provedení klinické zkoušky, včetně validace těchto systémů, např.:
  - Quality Controlled Trial Management System (QCTMS),
  - elektronický Trial Mater File (eTMF),
  - IVRS systém (systém pro přiřazení zdravotnického prostředku subjektu klinické zkoušky, zejména využívaný v zaslepených studiích) apod.

Každý zástupce zadavatele či zkoušející a další členové zkoušejícího týmu na straně studijního centra, kteří se podílejí na klinické zkoušce, musí mít pro svou roli v klinické zkoušce vhodnou kvalifikaci a být příslušně proškoleni. Taktéž auditor musí dokladovat svou kvalifikaci, školení a zkušenosti. Nejsou stanovena přesná kritéria pro kvalifikaci auditora ani potřebná délka zkušeností v oboru, tyto podmínky si stanovuje zadavatel interně. Podmínky by měly být definovány v písemné podobě, např. v rámci písemných pracovních postupů (SOPs). Jednou z dalších povinností zadavatele je vypracovat a udržovat písemné SOPs jak plánovat, provést a zdokumentovat audit klinické zkoušky. Zejména menší výrobci ZP, kteří nemají interního kvalifikovaného auditora ani písemné postupy pro plánování a zajištění auditu KZ, v praxi využívají služeb externího auditora např. ze smluvní výzkumné organizace (CRO). Při výběru externího auditora doporučujeme vždy doložit kvalifikaci, školení a zkušenosti auditora, a to i pro případné účely pozdější kontroly regulační autoritou.

Auditor musí být nezávislý na provádění klinické zkoušky, což znamená že se nesmí podílet na projektovém vedení, monitoraci ani jiných operativních činnostech souvisejících s plánováním, provedením a uzavřením klinické zkoušky.

S ohledem na rizika, která by mohla významně ovlivnit bezpečnost subjektů KZ či jejich práv a/nebo kvalitu a integritu dat sbíraných v dané KZ, se při plánování auditu klinické zkoušky bere v potaz:

- charakter vlastního zdravotnického prostředku (třída ZP, invazivní ZP, aktivní implantabilní ZP apod.),
- fáze výzkumu a vývoje ZP (první testování na člověku, first in human study = FIH),
- další faktory (např. míra bezpečnostních hlášení z průběhu klinické zkoušky, významné odchylky od plánu KZ, závažná (opakovaná) podezření na porušování pravidel správné klinické praxe (GCP), zákonných podmínek atd.).



Plánování auditu by opět mělo být zdokumentováno písemně v audit plánu, plán by měl být pravidelně revidován a změny dokumentovány.

Audity KZ jsou ohlašovány auditovanému subjektu s rozumných předstihem (obvykle mezi 3 týdny až 2 měsíci). Pouze v případě, kdy se jedná o tzv. „for cause audit“ může být oznámení auditu předem zkráceno na minimum. V praxi se s „for cause“ audity KZ setkáváme spíše výjimečně.

Je důležité připomenout, že je povinností každého zkoušejícího zpřístupnit zdravotnické zařízení/dokumentaci ke klinické zkoušce ať již v rámci monitorace klinické zkoušky nebo provedení auditu. Auditor, jakožto i inspektor regulační autority, citlivě reaguje na jakékoliv známky omezení přístupu k dokumentaci nebo informacím o provedení klinické zkoušky. Proto je vhodné před vlastním zahájením klinické zkoušky již v rámci iniciační návštěvy zkoušejícího a jeho tým o podmínkách přístupu informovat.

Annex J aktuálně platné ISO normy 14155 poskytuje další informace ohledně plánování, provedení a dokumentace auditu, rozsahu auditů, odpovědností zadavatele i studijního centra.

## INSPEKCE KLINICKÉ ZKOUŠKY

Nejvyšší kontrolní činností v klinické zkoušce je kontrola regulační autoritou (dále jen „inspekce“). V České republice inspekci provádí pověřený inspektor Státního Ústavu pro Kontrolu Léčiv (SÚKL). Aktuální přehled pověřených inspektorů je uveřejněn na webových stránkách SÚKL.

V době před platností MDR byla drtivá většina klinických zkoušek schválených SÚKL inspektována. U multicentrických klinických zkoušek (zkouška ZP probíhající na více studijních centrech) nebylo výjimkou provedení inspekce i na více pracovištích v rámci jedné klinické zkoušky. Dříve byly také na webových stránkách SÚKL dostupné pracovní pokyny SÚKL pro provedení inspekcí, po aktualizaci zákona č. 268/2014 Sb. (O zdravotnických prostředcích), ještě před platností MDR, tyto postupy již nebyly aktualizovány nebo respektive pokud byly aktualizovány, již nebyly zpřístupněny odborné veřejnosti.

SÚKL poskytuje ve svých ročních zprávách velmi stručné informace o provedených inspekcích KZ. Tudíž, co se týká legislativních zdrojů o provádění inspekcí se můžeme nyní odkazovat hlavně na MDR.

A MDR stručně zmiňuje možnost členských států vykonávat inspekce v místě klinických zkoušek na odpovídající úrovni za účelem ověření, že klinické zkoušky jsou prováděny v souladu s požadavky MDR a se schváleným plánem KZ.

Podobně jako při ohlašování auditů jsou inspekce SÚKL ohlašovány předem (dosud jsme se nesetkali s neohlášenou inspekcí SÚKL, např. tak jak je to u auditů ze strany oznámené osoby, může se pouze lišit délka doby ohlášení). Ohlášení inspekce je oficiálně směřováno na osobu jednající za dané zdravotnické zařízení, nikoli přímo na zkoušejícího lékaře. Proto je vhodné, aby zkoušející/studijní tým byl o způsobu komunikace poučen a nedošlo ke zbytečné prodlevě v reakci na ohlášení inspekce.

Autorský tým má bohaté zkušenosti s inspekcemi SÚKL na studijních centrech, jakožto s před-inspekčními audity či přípravou a školením zkoušejícího/studijního centra na ohlášenou inspekci. Před inspekcí je zejména kladen důraz na kontrolu nezávislou osobou. Hlavním účelem předinspekční kontroly je jednak ověření, jestli v klinické zkoušce nejsou nenahlášené chyby či jakékoli nežádoucí události např. z nedostatečného dohledu zkoušejícího, podhodnocení situace nebo tzv. „provozní slepoty“, a také proškolení studijního týmu (zejména tam, kde zkoušející / studijní tým dosud nemá žádné nebo jen minimální zkušenosti s inspekcí SÚKL). Z praktických zkušeností máme ověřeno, že správně vedená příprava týmu (a to i na straně zadavatele, nejen zkoušejícího/studijního týmu), včetně logistických a administrativních záležitostí provázející přípravu na inspekci, následně zajistí hladký průběh inspekce.

Dle § 56 zákona č.89/2021 O zdravotnických prostředcích (v platném znění) může regulační autorita v případě zjištění přestupku (čili na základě zjištění během inspekce klinické zkoušky) udělit zadavateli pokutu až do výše 30 000 000 Kč (tento typ pokuty lze udělit za přestupek, kdy zadavatel neprovádí klinickou zkoušku v souladu s čl. 62 odst. 4 MDR, tedy kdy se jedná o nesplnění základních principů managementu klinické zkoušky). Zákon č.89/2021 také definuje, co je považováno za přestupek ze strany zkoušejícího, avšak výše pokuty pro zkoušejícího v zákoně stanovena není. Z toho vyplývá, že zadavatel je plně zodpovědný za provedení klinické zkoušky dle zásad správné klinické praxe, plánu klinické zkoušky a platných legislativních požadavků. A audit klinické zkoušky je jedním z efektivních nástrojů kontroly kvality prováděné klinické zkoušky.





POPIS JEDNOTLIVÝCH ČINNOSTÍ	ROLE PRO DANOU ČINNOST	JEDNOTKA	POČET JEDNOTEK	KOMENTÁŘE
<b>PŘÍPRAVA A ZAHÁJENÍ KZ</b>				
Seznámení se s pravidly provádění KZ a splnění nutných školení	monitor/PM	hodina/role	8	Nastudování Plánu klinické zkoušky, případných dodatků a dalších dokumentů nezbytných pro provádění KZ.
Příprava Plánu klinické zkoušky	PM/MW	hodina	60	Příprava Plánu klinické zkoušky na základě požadavků ISO14155, revidování dokumentu zadavatelem, CRO, zkoušejícím.
Příprava Plánu klinické zkoušky – statistická část	statistik	hodina	24	Výpočet velikosti vzorku, návrh statistického zpracování výsledků KZ.
Příprava Informovaného souhlasu	PM/MW	hodina	16	Dle požadavků lokální legislativy a v souladu s Plánem KZ.
Příprava obsahu záznamových listů (CRF)	PM/expert	hodina	40	Zajištění souladu s Plánem klinické zkoušky a Plánem statistické analýzy.
Příprava Plánu monitorování	PM	hodina	16	Detailní instrukce pro monitory včetně nastavení způsobu monitorování a frekvence monitorovacích návštěv.

Tabulka 1: Příklad CRO rozpočtu jednoduché klinické zkoušky<sup>(\*)</sup>

POPIS JEDNOTLIVÝCH ČINNOSTÍ	ROLE PRO DANOU ČINNOST	JEDNOTKA	POČET JEDNOTEK	KOMENTÁŘE
Výběr zkoušejících pracovišť – selekční návštěvy	PM	návštěva	3	Včetně přípravy, dopravy, diskuse na místě, vyřešení otevřených věcí a reportování (1 návštěva max. 18 hodin).
Vyjednávání o smlouvě a rozpočtu se zkoušejícími centry	monitor	hodina/centrum	8	Privátní centrum. V případě státních nemocnic se většinou účtuje min. dvojnásobek.
Příprava šanonů pro zkoušejícího (Investigator Site File)	monitor/asistentka	hodina	6	Včetně šanonů pro zdrojovou dokumentaci pacientů.
Pojištění klinické zkoušky	PM	hodina	8	
<b>PŘEDLOŽENÍ DOKUMENTACE KZ ETICKÝM KOMISÍM A SÚKL</b>				
Iniciální předložení žádosti na EK	PM	hodina	8	
Komunikace s EK	PM	hodina	8	Včetně řešení dodatečných dotazů EK k dokumentaci KZ.
Předložení dodatku dokumentace KZ na EK	PM	hodina/žádost	8	Nebo předložení Zprávy o průběhu KZ.

Tabulka 1: Příklad CRO rozpočtu jednoduché klinické zkoušky<sup>(\*)</sup>

POPIS JEDNOTLIVÝCH ČINNOSTÍ	ROLE PRO DANOU ČINNOST	JEDNOTKA	POČET JEDNOTEK	KOMENTÁŘE
Iniciální předložení žádosti na SÚKL	PM	hodina	16	Včetně RZPRO.
Předložení dodatku dokumentace KZ na SÚKL	PM	hodina/žádost	8	Nebo předložení Zprávy o průběhu KZ.
Komunikace se SÚKL	PM	hodina	8	Včetně řešení dodatečných dotazů SÚKL k dokumentaci KZ.
<b>MONITORING</b>				
Zahajovací návštěva zkoušejícího pracoviště	monitor	návštěva	3	Včetně přípravy, dopravy, diskuse na místě, vyřešení otevřených věcí a reportování (1 návštěva max. 20 hodin).
Monitorovací návštěva zkoušejícího pracoviště	monitor	návštěva	24	Včetně přípravy, dopravy, diskuse na místě, vyřešení otevřených věcí a reportování (1 návštěva max. 20 hodin).
Návštěva při uzavření zkoušejícího pracoviště	monitor	návštěva	3	Včetně přípravy, dopravy, diskuse na místě, vyřešení otevřených věcí a reportování (1 návštěva max. 20 hodin).

Tabulka 1: Příklad CRO rozpočtu jednoduché klinické zkoušky<sup>(\*)</sup>



POPIS JEDNOTLIVÝCH ČINNOSTÍ	ROLE PRO DANOU ČINNOST	JEDNOTKA	POČET JEDNOTEK	KOMENTÁŘE
<b>PROJEKTOVÝ MANAGEMENT</b>				
Projektový management	PM	měsíc	22	Max. 40 hodin měsíčně, včetně pravidelného reportování zadavateli.
Management zkoušejících pracovišť – do zahájení	monitor	hodina/ pracoviště	8	Sběr dokumentů specifických pro zkoušející pracoviště a komunikace.
Management zkoušejících pracovišť – v průběhu KZ	monitor	měsíc	15	Pravidelná komunikace a management zkoušejících pracovišť (max 6 hodin měsíčně).
Vzdálený monitoring zkoušejících pracovišť	monitor	pacient	50	Pravidelná kontrola dat v CRF (5 hodin maximálně na jednoho pacienta).
Příprava dokumentace KZ (TMF)	PM	hodina	8	
Udržování a aktualizace dokumentace KZ	monitor	měsíc	15	Maximálně 3 hodiny měsíčně.
Archivace	monitor	hodina	16	Po ukončení KZ kontrola a předání dokumentace KZ k archivaci na straně zadavatele.

Tabulka 1: Příklad CRO rozpočtu jednoduché klinické zkoušky<sup>(\*)</sup>

POPIS JEDNOTLIVÝCH ČINNOSTÍ	ROLE PRO DANOU ČINNOST	JEDNOTKA	POČET JEDNOTEK	KOMENTÁŘE
<b>STATISTIKA</b>				
Vývoj elektronického CRF	DM	zkouška	1	Maximálně 50 stran, 150 automatických kontrol.
Zpracování dat a kontinuální Data Management	DM	měsíčně	15	
Data management	DM	zkouška	1	
Kódování	MW	zkouška	1	Maximálně 500 termínů.
Statistický analytický plán	statistik	zkouška	1	
Statistická analýza	statistik	zkouška	1	
Statistický report	statistik	report	1	
<b>SOUVISEJÍCÍ NUTNÉ VÝDAJE (PASS-THROUGH COSTS)</b>				
Náklady na návštěvy zkoušejících pracovišť		návštěva	33	Reálné náklady na dopravu, ubytování, parkování.

Tabulka 1: Příklad CRO rozpočtu jednoduché klinické zkoušky<sup>(\*)</sup>

POPIS JEDNOTLIVÝCH ČINNOSTÍ	ROLE PRO DANOU ČINNOST	JEDNOTKA	POČET JEDNOTEK	KOMENTÁŘE
Měsíční administrativní náklady		měsíc	22	Zahrnuje náklady na telefon, fax, běžnou poštu.
Tisk, kopírování		stránka	5000	Dle reálného počtu.
Náklady na kurýra, poštu		zásilka	5	Dle reálného počtu.
Překlady		normostrana	1000	
Poplatky etickým komisím, SÚKL		žádost		Dle reálných požadavků

Tabulka 1: Příklad CRO rozpočtu jednoduché klinické zkoušky<sup>(\*)</sup>

- PM – projektový manažer
- DM – data manažer
- MW – medical writing



(\*) Uvedené počty hodin považujte, prosím, za ilustrativní. V závislosti na indikaci, zkoušeném ZP a komplexnosti KZ se mohou významně lišit.



Asociace výrobců a dodavatelů  
zdravotnických prostředků | AVDZP

Charkovská 490/28  
101 00 Praha 10 - Vršovice

[info@avdzp.cz](mailto:info@avdzp.cz)

[www.avdzp.cz](http://www.avdzp.cz)

---

ACRO-CZ, z.s.

Antala Staška 2027/79  
140 00 Praha 4 - Krč

[info@acro-cz.cz](mailto:info@acro-cz.cz)

[www.acro-cz.cz](http://www.acro-cz.cz)

---

© Copyright 2022 | AVDZP