

**UNIVERZA V LJUBLJANI  
EKONOMSKA FAKULTETA**

# **MAGISTRSKO DELO**

**KLAVDIJA KRAVOS**



UNIVERZA V LJUBLJANI  
EKONOMSKA FAKULTETA

MAGISTRSKO DELO

**ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI PODATKOV V KLINIČNIH  
RAZISKAVAH**

Ljubljana, december 2012

KLAVDIJA KRAVOS

## **IZJAVA O AVTORSTVU**

Spodaj podpisana Klavdija Kravos, študentka Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, izjavljam, da sem avtorica magistrskega dela z naslovom Zagotavljanje kakovosti podatkov v kliničnih raziskavah, pripravljenega v sodelovanju s svetovalcem red. prof. dr. Jurijem Jakličem.

Izrecno izjavljam, da v skladu z določili Zakona o avtorskih in sorodnih pravicah (Ur. l. RS, št. 21/1995 s spremembami) dovolim objavo magistrskega dela na fakultetnih spletnih straneh.

S svojim podpisom zagotavljam, da

- je predloženo besedilo rezultat izključno mojega lastnega raziskovalnega dela;
- je predloženo besedilo jezikovno korektno in tehnično pripravljeno v skladu z Navodili za izdelavo zaključnih nalog Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, kar pomeni, da sem
  - poskrbela, da so dela in mnenja drugih avtorjev oziroma avtoric, ki jih uporabljam v magistrskem delu, citirana oziroma navedena v skladu z Navodili za izdelavo zaključnih nalog Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, in
  - pridobila vsa dovoljenja za uporabo avtorskih del, ki so v celoti (v pisni ali grafični obliki) uporabljena v tekstu, in sem to v besedilu tudi jasno zapisala;
- se zavedam, da je plagiatorstvo – predstavljanje tujih del (v pisni ali grafični obliki) kot mojih lastnih – kaznivo po Zakonu o avtorskih in sorodnih pravicah (Ur. l. RS, št. 21/1995 s spremembami);
- se zavedam posledic, ki bi jih na osnovi predloženega magistrskega dela dokazano plagiatorstvo lahko predstavljalo za moj status na Ekonomski fakulteti Univerze v Ljubljani v skladu z relevantnim pravilnikom.

V Ljubljani, dne 17.12.2012

Podpis avtorice: \_\_\_\_\_

# KAZALO

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>UVOD .....</b>                                                 | <b>1</b>  |
| <b>1 KLINIČNE RAZISKAVE .....</b>                                 | <b>4</b>  |
| 1.1 Proces odkrivanja in razvoja zdravila.....                    | 5         |
| 1.2 Vrste kliničnih raziskav .....                                | 9         |
| 1.2.1 Opazovalne klinične študije .....                           | 9         |
| 1.2.2 Eksperimentalne klinične študije.....                       | 10        |
| 1.3 Uporabnost kliničnih raziskav v praksi .....                  | 10        |
| 1.4 Klinične raziskave glede na lokacijo izvajanja .....          | 12        |
| 1.5 Vloge v kliničnih raziskavah .....                            | 13        |
| 1.6 Etičnost in regulativa kliničnih raziskav .....               | 16        |
| <b>2 KAKOVOST PODATKOV V KLINIČNIH RAZISKAVAH.....</b>            | <b>17</b> |
| 2.1 Zasnova kliničnih preskušanj .....                            | 19        |
| 2.1.1 Velikost vzorca in statistična moč .....                    | 19        |
| 2.1.2 Kontrolne skupine v kliničnih preskušanjih .....            | 20        |
| 2.1.3 Zmanjševanje sistematičnega odklona .....                   | 21        |
| 2.1.4 Statistični modeli kliničnih raziskav .....                 | 22        |
| 2.2 Protokol kliničnega preskušanja.....                          | 23        |
| 2.3 Obrazci za zbiranje podatkov .....                            | 24        |
| 2.4 Zbiranje podatkov.....                                        | 25        |
| 2.5 Pomen kakovosti .....                                         | 27        |
| 2.6 Odstopanja in njihove posledice.....                          | 28        |
| 2.6.1 Napake v zasnovi študije .....                              | 28        |
| 2.6.2 Napake pri izvajanju študije .....                          | 29        |
| 2.6.3 Napake v procesu zbiranja podatkov.....                     | 30        |
| 2.6.4 Napake pri analiziranju .....                               | 31        |
| 2.6.5 Napake, kršitve in goljufije .....                          | 32        |
| <b>3 SISTEM MANAGEMENTA KAKOVOSTI V KLINIČNIH RAZISKAVAH.....</b> | <b>34</b> |
| 3.1 Nadzor in zagotavljanje kakovosti .....                       | 35        |
| 3.1.1 Izziv kakovosti .....                                       | 36        |
| 3.1.2 Načrt kakovosti.....                                        | 37        |
| 3.1.3 Nadzor kakovosti.....                                       | 37        |
| 3.1.4 Zagotavljanje kakovosti .....                               | 42        |
| 3.2 Management kliničnih podatkov .....                           | 48        |
| 3.2.1 Funkcije managementa kakovosti kliničnih podatkov .....     | 48        |
| 3.2.2 Kriteriji managementa podatkov .....                        | 49        |
| 3.2.3 Elementi procesa managementa podatkov .....                 | 49        |
| 3.2.4 Infrastruktura za potrebe managementa podatkov .....        | 58        |
| 3.2.5 Vloge za potrebe managementa kliničnih podatkov .....       | 61        |
| 3.2.6 Sistemi zbiranja in managementa kliničnih podatkov .....    | 64        |

|          |                                                                       |           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3      | Doseganje stalnih izboljšav kakovosti .....                           | 68        |
| 3.4      | Prednosti sistemov kakovosti.....                                     | 71        |
| <b>4</b> | <b>MANAGEMENT KAKOVOSTI KLINIČNIH RAZISKAV V PODJETJU</b>             |           |
|          | <b>PFIZER.....</b>                                                    | <b>71</b> |
| 4.1      | Komponente zagotavljanja kakovosti .....                              | 72        |
| 4.2      | Specifičnost kliničnih raziskav .....                                 | 73        |
| 4.3      | Načini analiziranja podatkov .....                                    | 74        |
| 4.4      | Obvladovanje tveganj .....                                            | 74        |
| 4.5      | Celovitost in točnost podatkov.....                                   | 76        |
| 4.6      | Ukrepanje .....                                                       | 77        |
| 4.6.1    | Zagotavljanje kakovosti podatkov .....                                | 77        |
| 4.6.2    | Določitev nadaljnega statusa raziskovalnega centra.....               | 78        |
| 4.7      | Pfizerjev pristop h kakovosti.....                                    | 78        |
| <b>5</b> | <b>KLINIČNE RAZISKAVE IN SLOVENSKA STROKOVNA JAVNOST .....</b>        | <b>79</b> |
| 5.1      | Metode izvajanja kliničnih raziskav .....                             | 81        |
| 5.2      | Terapevtska področja raziskovanja.....                                | 81        |
| 5.3      | Zdravila in klinične raziskave .....                                  | 82        |
| 5.4      | Objektivnost kliničnih raziskav .....                                 | 83        |
| 5.5      | Stopnja dokazljivosti.....                                            | 84        |
| 5.6      | Kakovost kliničnih podatkov .....                                     | 85        |
| 5.6.1    | Kakovost podatkov in programi izvajanja kliničnih raziskav.....       | 86        |
| 5.6.2    | Doseganje večje učinkovitosti kliničnih raziskovalnih programov ..... | 87        |
| 5.6.3    | Kakovost podatkov in izpraševalec.....                                | 88        |
| 5.6.4    | Izboljšanje kakovosti podatkov.....                                   | 89        |
| 5.7      | Klinične raziskave v prihodnje .....                                  | 89        |
| 5.8      | Pomen rezultatov testiranj na bolnikih z več boleznimi .....          | 90        |
| 5.9      | Pogostost kliničnih raziskav v Sloveniji .....                        | 92        |
| 5.10     | Sodelovanje v kliničnih raziskavah.....                               | 92        |
| 5.11     | Izbira bolnikov .....                                                 | 93        |
| 5.12     | Povzetek raziskave.....                                               | 94        |
|          | <b>SKLEP.....</b>                                                     | <b>95</b> |
|          | <b>LITERATURA IN VIRI.....</b>                                        | <b>97</b> |
|          | <b>PRILOGE</b>                                                        |           |

## KAZALO SLIK

|                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Slika 1: Stopnje procesa odkrivanja in razvoja zdravil .....                                                                                            | 6  |
| Slika 2: Razvrstitev kliničnih raziskav .....                                                                                                           | 10 |
| Slika 3: Rangiranje izsledkov glede na vrsto raziskave .....                                                                                            | 11 |
| Slika 4: Vzporedni model študije .....                                                                                                                  | 23 |
| Slika 5: Navzkrižni model študije .....                                                                                                                 | 23 |
| Slika 6: Syntelova rešitev za management kliničnih podatkov .....                                                                                       | 65 |
| Slika 7: Elektronsko zbiranje podatkov .....                                                                                                            | 67 |
| Slika 8: Prikaz petih korakov kontinuiranega managementa kakovosti .....                                                                                | 75 |
| Slika 9: Shewhartov model zagotavljanja kakovosti .....                                                                                                 | 79 |
| Slika 10: Prikaz zastopanosti področij sodelovanja raziskovalcev .....                                                                                  | 82 |
| Slika 11: Prikaz ocene objektivnosti kliničnih raziskav .....                                                                                           | 83 |
| Slika 12: Prikaz zastopanosti dejavnikov vplivanja na objektivnost kliničnih raziskav .....                                                             | 84 |
| Slika 13: Prikaz stopnje dokazljivosti kliničnih raziskav .....                                                                                         | 85 |
| Slika 14: Prikaz ocene zadovoljstva s kakovostjo kliničnih podatkov .....                                                                               | 86 |
| Slika 15: Prikaz zastopanosti mnenja zdravnikov glede učinkovitosti kliničnih programov .....                                                           | 87 |
| Slika 16: Prikaz stanja možnih sprememb pri izvajanju kliničnih raziskovalnih programov .....                                                           | 88 |
| Slika 17: Prikaz ocene vpliva izpraševalca na kakovost podatkov .....                                                                                   | 88 |
| Slika 18: Prikaz zastopanosti mnenja zdravnikov raziskovalcev glede objektivnosti in uporabnosti rezultatov testiranj na bolnikih z več boleznimi ..... | 91 |

## KAZALO TABEL

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1: Vrste napak in njihov vpliv na varnost preizkušancev ter pristranskost rezultatov .. | 28 |
| Tabela 2: Cikel načrtuj-naredi-preveri-ukrepaj .....                                           | 69 |





## UVOD

Vse strožje zahteve po učinkovitosti, varnosti in kakovosti zdravil od farmacevtskih podjetij terjajo povečevanje vlaganj v raziskave in razvoj, ki postajajo vse bolj kompleksne, zahtevne, dolgotrajne in drage, tveganje razvojnega neuspeha pa še dodatno povečuje stroga regulativa številnih nadzornih inštitucij ter regulatornih organov. Na nadaljnji razvoj farmacevtske panoge ter način zdravljenja posameznih bolezni pomembno vplivajo tudi razvoj novih tehnologij (biotehnologija, farmakogenomika), izboljšave, inovacije in znanja, ki podjetjem preko omogočanja razvoja boljših in kakovostnejših zdravil zagotavljajo dolgoročno konkurenčno prednost (Kesič, 2006). Ključno vlogo pri razvoju zdravil igrajo prav klinične raziskave, poleg tega pa si številni strokovnjaki prizadevajo, da bi raziskave postale bolj pomembne tudi na področju splošnega razvoja medicine, kar pa je že predmet na izsledkih raziskav temelječe medicine. Klinični raziskovalci lahko namreč na podlagi teh pridejo do številnih pomembnih podatkov, tako glede delovanja zdravila pri različnih bolnikih, kot tudi glede neželenih učinkov in načinov zdravljenja. Iz tega razloga čim bolj kakovostno izpeljane klinične raziskave, podprte s kakovostnimi in splošno uporabnimi izsledki, igrajo ključno vlogo tako pri uspešnem zdravljenju bolezni in nadaljnjem razvoju farmacevtske panoge, kot tudi pri samem napredovanju na izsledkih temelječe medicine, v okviru katere po kritičnem ovrednotenju izsledkov raziskav sledi uvajanje in uporaba znanstvenih izsledkov raziskav v vsakodnevni klinični praksi (Čuk, 2004; Deffner, 2002).

Pri pridobivanju čim bolj kakovostnih in posledično tudi v praksi uporabnih izsledkov se, žal, pojavljajo nekatere ovire, ki bi jih bilo potrebno vsekakor v prihodnosti premostiti. To so zlasti pomanjkanje časa, sredstev in posledično kakovostnih podatkov, še posebno za ekonomsko in demografsko manj zanimiva obolenja; dejstvo, da imajo klinične študije stroge vključitvene in izključitvene kriterije, ki zelo zožujejo izbor poskusnih oseb, zaradi česar so lahko izsledki daleč od realnosti ter dodatno dejstvo, da so v klinične študije redkeje vključeni starejši, ženske in otroci, medtem ko so bolniki, ki sočasno boleajo za več boleznimi, kot tudi nosečnice, iz študij običajno izvzeti. Tako se dandanes velika večina kliničnih raziskav še vedno izvaja na homogenih populacijah, brez vključevanja klinično zapletenih primerov in na bolnikih, ki imajo le eno bolezen, takih bolnikov pa je v praksi relativno malo. Dejstvo je, da bi bilo pri vključevanju zgoraj naštetih skupin v raziskave zbiranje podatkov bistveno bolj zahtevno, vendar pa bi bili tovrstni rezultati zagotovo veliko bolj verodostojni ter vsesplošno uporabni in bi se od dosedanjih prav gotovo precej razlikovali. Na ta način bi lahko namreč zdravniki raziskovalci lažje ugotavljali morebitne vplive starosti, spola in komorbidnosti na zdravljenje ter učinkovitost posameznega zdravila, kar bi vsekakor vplivalo tudi na vsa nadaljnja zdravljenja in splošno klinično prakso (Čuk, 2004).

Glede na vse zgoraj povedano je tako za farmacevtska podjetja, kot tudi za medicinsko stroko izrednega pomena, da od bolnikov, kot uporabnikov zdravil in zdravnikov, kot izpraševalcev oziroma opazovalcev učinkov, doseženih z zdravilom, pridobivajo čim bolj kakovostne podatke, za katere je značilna ažurnost, celovitost, natančnost za zahtevani namen, biti pa morajo tudi nedvoumno razumljivi, konsistentni in na razpolago takrat, ko je to potrebno

(Gordon, 2007). Kakovostni klinični podatki so tisti podatki, ki nam dajo realno sliko o učinkih zdravila, institucijam v vlogi ocenjevalcev učinkovitosti in varnosti zdravila omogočajo lažje sprejemanje odločitev, ki vplivajo na nadaljnjo usodo posameznega zdravila, zdravnikom v vsakodnevni praksi pa učinkovito podpirajo terapevtske odločitve. Tovrstni podatki pa niso pomembni le za učinkovit razvoj zdravila, pač pa tudi za celokupno uspešnost poslovanja farmacevtskih podjetij, saj slednja največji delež svojih prihodkov ustvarijo ravno s patentiranimi novimi zdravili (Batini & Scannapieca, 2006).

Na žalost kakovost podatkov velikokrat kompromitirajo napake, ki so pri samem razvoju novih zdravil praktično nedopustne, saj je lahko že najmanjša napaka usodna tako za posameznega bolnika, ki pri tem utrpí blažje ali hujše posledice, kot tudi za samo podjetje, pri čemer ima slaba kakovost podatkov za posledico zamudo pri razvoju zdravil in zagonu na trgu, to pa rezultira velike izgube za farmacevtsko podjetje. Napake, ki se pojavljajo v času snovanja raziskav ali njihovega izvajanja, kot tudi v procesu zbiranja podatkov in analiziranja preskušanja, lahko tako vplivajo ne le na varnost bolnikov v preskušanju, pač pa preko uvedbe pristranskosti tudi na varnost bolnikov v prihodnosti (Baigent, Harrell, Buyse, Emberson & Altman, 2008). Z namenom preprečevanja, da bi se na trgu pojavilo zdravilo, ki bi lahko ogrozilo življenje ljudi, so vsa zdravila testirana, kontrolirana glede ustreznosti vsebin in učinkovin, poleg tega pa tudi regulirana. Vsako zdravilo je pod strogim strokovnim nadzorom, vse pa se beleži v informacijski sistem, katerega bi lahko poimenovali sistem kakovosti in iz katerega se črpajo tudi vsi podatki v primeru nastanka kakršnih koli neželenih okoliščin ali odstopanj, do katerih po mnenju razvijalcev zdravil nikakor ne bi smelo priti. Klinični strokovnjaki se zato vse bolj osredotočajo na pomen sistemov kakovosti v vseh fazah načrtovanja kliničnega preskušanja. Takšni sistemi zahtevajo razvoj in implementacijo standardov za vsak korak, saj le sistematični pristop rezultira bolj zanesljiv in uporaben končni produkt, ki ga v primeru kliničnih preskušanj predstavljajo prav visokokakovostni podatki, pridobljeni brez ogrožanja varstva človekovih pravic in dobrega počutja sodelujočih v preskušanju (Kleppinger & Ball, 2010).

Sistem managementa kakovosti je sklop vzajemno delujočih elementov za usmerjanje in nadzor organizacije z ozirom na kakovost. Je orodje za vzpostavitev ter nenehno in dosledno doseganje ciljev kakovosti na podlagi zahtev strank, kar se udejanja preko zagotavljanja, nadzora, vzdrževanja in izboljševanja kakovosti (Switula, 2011; Valania, 2011). Kakovost podatkov, posledično pa tudi kakovost in verodostojnost kliničnih preskušanj se tako dosega na več nivojih, in sicer preko managementa kliničnih podatkov, monitoriranja, revizij, inšpekcijskih pregledov ter neprestanega procesa izboljševanja kakovosti (Prokscha, 2007; Switula, 2011; Woodin & Schneider, 2003).

Osnovni **namen** mojega magistrskega dela je razreševanje problematike zagotavljanja kakovosti podatkov v kliničnih raziskavah, pri čemer sem skušala poiskati načine pridobivanja kakovostnejših podatkov in s tem prispevati svoj delež pri povečevanju kakovosti kliničnih podatkov.

V okviru **ciljev** magistrskega dela sem najprej nameravala predstaviti problematiko in pomen kakovosti v kliničnih raziskavah pridobljenih podatkov ter izpostaviti vpliv le-teh na nadaljnje zdravljenje in obravnavo bolnikov, navsezadnje pa tudi na sam obstanek nekega zdravila na tržišču. Hotela sem torej raziskati pomen kliničnih raziskav za sam razvoj farmacije in zdravstva na splošno, pri čemer sem nameravala preveriti, kako se izsledki raziskav uporabljajo dalje v praksi. Prav tako sem hotela izpostaviti osnovne razlike med sistemi zbiranja podatkov. Zanimalo me je, kaj vse vpliva na kakovost kliničnih podatkov in kateri so tisti načini oziroma mehanizmi, ki izničijo ali vsaj omilijo posledice napak, do katerih prihaja v procesu kliničnega raziskovanja. Pri tem sem na analitičen način proučila mehanizme, ki se uporabljajo v praksi tako za nadzor in zagotavljanje kakovostnega izvajanja kliničnih raziskav kot tudi za management kliničnih podatkov ter izboljševanje kakovosti. Ob vsem naštetem sem hotela ugotoviti, na kakšen način v današnjih časih, ko v gospodarstvu vlada velika kriza, vpliva razpoložljivost finančnih sredstev, ki lahko v veliki meri omejuje izvedbo zares kakovostnih raziskav in vodi v pomanjkanje zadostnih količin kakovostnih in s tem uporabnih podatkov. Še eno dejstvo, ki sem ga nameravala izpostaviti, je vezano na to, da se v praksi večina kliničnih raziskav izvaja na bolnikih, ki boleajo samo za eno boleznijo, zaradi česar v zaključku le s težavo sklepamo, kako se bo neko zdravilo dejansko obneslo v realnem življenju, kjer imajo bolniki najpogosteje več bolezni naenkrat, in to bodisi zaradi medsebojnih vplivov sočasnih bolezni, ali pa medsebojnih interakcij sočasno jemanih zdravil zaradi komorbidnosti.

**Metode dela.** Pri svojem delu sem se osredotočila na teoretična izhodišča, kar pomeni, da sem uporabila deskriptivno metodo iskanja podatkov in pisanja dela. Podatke sem iskala tako v slovenski kot tudi tuji literaturi, na spletu in v knjižnici. Teoretična izhodišča sem obravnavala predvsem z vidika primerjalne analize, v določenih primerih pa tudi z vidika kritične analize. Ker menim, da je smiselno pridobljene informacije preveriti tudi v realnem življenju, sem se odločila, da bo empirični del vseboval primere iz prakse oziroma pogled na klinične raziskave s stališča kliničnih raziskovalcev in drugih članov raziskovalnega osebja. V okviru postopka zbiranja mnenj raziskovalnega osebja sem se posluževala pregledne metode vprašalnika. Pri tem sem se osredotočila na proces vključevanja raziskav v vsakodnevno klinično prakso, kot tudi ugotavljanje prisotnosti in vzrokov nastanka morebitnih pomanjkljivosti ter načinov odpravljanja le-teh. Preverila sem, kaj menijo raziskovalci o samih kliničnih raziskavah in kako kakovostni se jim zdijo pridobljeni podatki. Prav tako me je zanimalo, zakaj so po njihovem mnenju možna odstopanja in z njihovo pomočjo ter s svojim poznavanjem področja sem skušala dobiti vsaj nekaj sugestij glede načinov za bolj kakovostno zbiranje podatkov, izogibanje nekakovostnim podatkom ter izničenje ali vsaj ublažitev posledic napak, do katerih prihaja v raziskovalnem procesu.

Magistrsko delo je razdeljeno na pet poglavij. V **prvem poglavju** opredelim pojem kliničnih raziskav ter njihovo umestitev v sam proces odkrivanja in razvoja novih zdravil. Nadaljujem z razdelitvijo kliničnih raziskav, utemeljevanjem njihove uporabnosti v vsakodnevni praksi ter opisom v zakonodaji jasno določenih ključnih vlog oziroma akterjev, ki nastopajo v procesu kliničnega preskušanja. Na koncu poglavja se dotaknem tudi same etičnosti in regulative kliničnih raziskav. **Drugo poglavje** je namenjeno kakovosti podatkov. Poleg splošnih lastnosti

kakovostnih podatkov navajam še dodatne značilnosti kakovostnih kliničnih podatkov, opisujem nekatere dejavnike, ki vplivajo na njihovo kakovost in se osredotočam na odstopanja ter njihove posledice. V **tretjem poglavju** se poglobim v sistem managementa kakovosti z njegovimi standardi, vključno z nadzorom in postopki zagotavljanja kakovosti, managementom kliničnih podatkov in procesa izboljševanja kakovosti ter opredelim prednosti sistemov kakovosti. V **četrtem poglavju** obravnavam primer managementa kakovosti kliničnih raziskav znotraj farmacevtskega podjetja Pfizer. **Peto poglavje** pa namenjam svoji raziskavi, ki sem jo s pomočjo anketnega vprašalnika izvedla med slovenskimi kliničnimi raziskovalci ter drugimi člani raziskovalnega osebja, da bi ugotovila trenutno stanje na področju kliničnih raziskav v Sloveniji. Preverila sem njihove izkušnje z raziskavami in kakovostjo kliničnih podatkov ter pridobila njihove predloge za izboljšanje kakovosti podatkov in mnenja glede prihodnosti kliničnih raziskav.

## 1 KLINIČNE RAZISKAVE

Klinično raziskovanje oziroma preskušanje (angl. *clinical trial* – CT) je veja medicinske znanosti, ki na bolnikih ali zdravih prostovoljcih proučuje učinkovitost in varnost zdravila, pripomočka, naprave, diagnostičnega postopka ali režima zdravljenja, predvidenega za uporabo v humani medicini na področju preprečevanja, diagnostike, zdravljenja in obvladovanja bolezni (Richesson & Andrews, 2012). Evropski parlament in Svet (2001) klinično preskušanje definira kot katerokoli raziskavo na ljudeh, ki ima namen odkriti ali potrditi klinične, farmakološke in/ali druge farmakodinamske in farmakokinetične učinke zdravil(a) v preskušanju in/ali odkriti škodljive neželene učinke in/ali proučiti absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje zdravil(a) v preskušanju s ciljem dokazati njihovo (njegovo) varnost in/ali učinkovitost.

Namen izvajanja kliničnih raziskav je odgovoriti na specifična vprašanja o zdravilih, bioloških snoveh, medicinskih pripomočkih in terapijah, pri katerih se ti uporabljajo, o kirurških posegih ali novih spoznanjih, o že obstoječih terapijah, strokovno ovrednotiti zdravilo ali postopek in poiskati boljše načine zdravljenja bolnikov. Skrbno izpeljana klinična raziskava je tako najhitrejši in najvarnejši način za dokazovanje varnosti in učinkovitosti zdravila ali zdravljenja ter njihovega vpliva na potek zdravljenja. Klinična preskušanja se izvajajo tudi zaradi pričakovanj, da bodo vplivala na klinično prakso, kar je odvisno od izsledkov, namena uporabe rezultatov, obstoja dokazov iz drugih relevantnih raziskav in drugih dejavnikov, vsekakor pa lahko dobro načrtovana klinična preskušanja v veliki meri vplivajo na klinično prakso (Friedman, Furberg & DeMets, 2010).

Klinične raziskave so vpete v življenjski cikel posameznega zdravila, ki se začne z izolacijo ali sintezo le-tega v laboratoriju in nadaljuje preko kemičnih in laboratorijskih analiz, s katerimi pridemo do določenih rezultatov, ki nakazujejo na to, da bi zdravilo lahko imelo pozitivne lastnosti pri zdravljenju ljudi. Temu sledijo neklinične farmakološke analize in poskusi na živalih, in če se zdravilo tudi na tej stopnji izkaže za učinkovito in varno, se prične testiranje na ljudeh v obliki kliničnih preskušanj faze I – III. Če se pri tem zdravilo ponovno izkaže za varno

in učinkovito, se njegov življenjski cikel nadaljuje z njegovo odobritvijo za uvedbo med potrošnike in dolgoročnim nadzorom (preskušanja faze IV in V), vse dokler je v uporabi (Lombardino & Lowe, 2004; Nesbitt, 2004).

Vsaka klinična raziskava mora potekati v skladu z najstrožjimi zdravstvenimi in etičnimi standardi ter v skladu z dobro klinično prakso (angl. *Good Clinical Practice*, v nadaljevanju GCP), vse skupaj pa poteka tudi pod budnim očesom institucionalnih etičnih odborov (Woodin & Schneider, 2003).

V nadaljevanju se bom nekoliko zadržala pri samem procesu odkrivanja in razvoja novih zdravil. Ta je sestavljen iz več stopenj, ki si sledijo v točno določenem zaporedju. Pri napredovanju procesa razvoja zdravil igrajo ključno vlogo prav podatki, katerih kakovost v vsaki posamezni fazi omogoča prehod v vsako naslednjo fazo. To pogojuje tudi uspešnost celotnega procesa, katerega končni rezultat je kakovostno, varno in učinkovito zdravilo.

## **1.1 Proces odkrivanja in razvoja zdravila**

Najnovejši napredki na področjih genomike, proteomike in računalniške moči omogočajo bolj poglobljeno in širše razumevanje posamezne bolezni, s čimer pa se povečuje tudi obetavnost odkrivanja in razvoja varnih in učinkovitih zdravil. Za razvoj enega samega novega zdravila od trenutka, ko se ga odkrije, pa do trenutka, ko postane dostopno za zdravljenje bolnikov, je potrebnih okrog 10 do 15 let. Povprečni stroški za raziskave in razvoj vsakega uspešnega zdravila se ocenjujejo na 800 milijonov do 1 milijarde ameriških dolarjev (Deffner, 2002; Janodia, 2007).

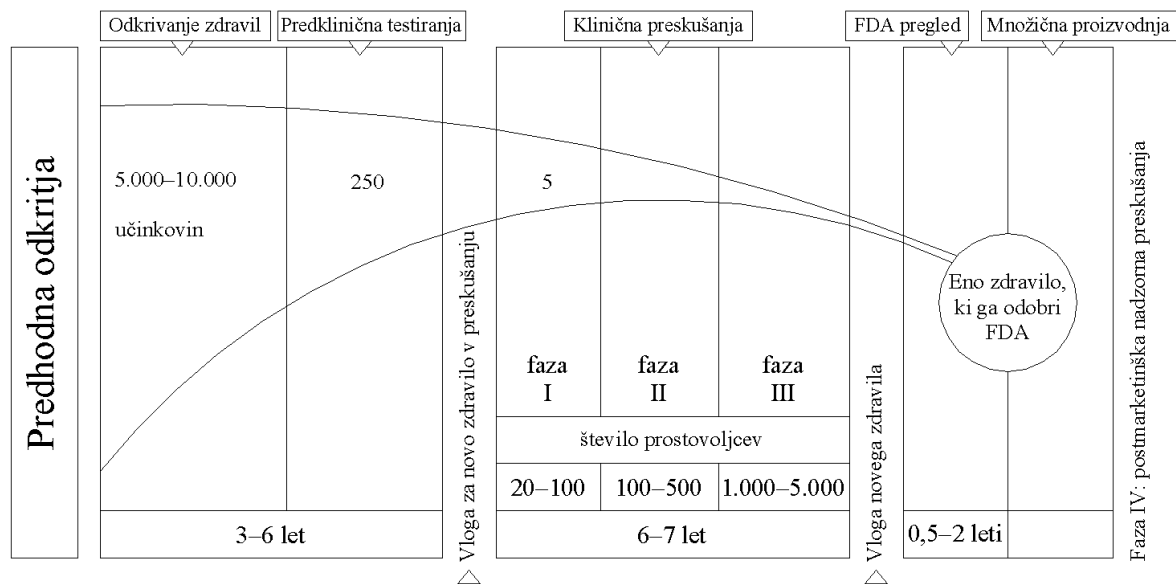
Da lahko farmacevtska podjetja tržijo določeno zdravilo, morajo skozi celoten proces raziskav in razvoja pri njem dokazati tri stvari, in sicer (Network Science, 2012):

1. zdravilo je varno,
2. zdravilo je učinkovito pri zdravljenju bolezni, za katero je bilo zasnovano, in
3. zdravilo se lahko proizvaja v čisti obliki in z zagotovljeno ponovljivostjo ob vsakokratni pripravi.

Kot je prikazano na Sliki 1, stopnji odkrivanja in predkliničnega testiranja potencialnega zdravila trajata v povprečju 3 do 6 let. Na vsakih 5.000 do 10.000 učinkovin, ki na začetku vstopijo v proces raziskav in razvoja zdravila, jih le okrog 250 nadaljuje svojo pot v predklinično razvojno fazo. Izmed teh 250-ih, ki sprva kažejo obetavne rezultate, pa jih samo še 5 vstopi v nadaljnja klinična testiranja na ljudeh. Proces kliničnih preskušanj v povprečju traja 6 do 7 let. Na podlagi vseh dotedanjih predkliničnih kot tudi kliničnih preskušanj pridobljene podatke, zbrane v obsežni dokumentaciji posameznega zdravila, podrobno pregleda Ameriška agencija za hrano in zdravila (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, v nadaljevanju FDA) v Združenih državah Amerike (v nadaljevanju ZDA) oziroma Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, v nadaljevanju EMA) v Evropski

uniji, za kar je potrebno še nadaljnjega 0,5 do 2 let, končni rezultat pa je le 1 za splošno uporabo odobrena učinkovina (Deffner, 2002; Innovation.org, 2012; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2012).

Slika 1: Stopnje procesa odkrivanja in razvoja zdravil



Vir: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, *The Research and Development Process*, 2012.

Celoten proces odkrivanja in razvoja novega zdravila se začne s **predhodnim odkrivanjem** (angl. *pre-discovery*), v okviru katerega znanstveniki farmacevtskih raziskovalnih družb, vladnih, akademskih ter neprofitnih raziskovalnih ustanov z raznovrstnimi proučevanji, ki lahko trajajo od 0,5 pa vse do 10 let, prispevajo k osnovnim spoznanjem glede vzrokov bolezni. S tem omogočajo razumevanje posamezne bolezni in izbiro ciljne molekule za zdravilo. Na osnovi tega razumevanja začnejo znanstveniki iskati najprimernejše zdravilo zanj, kar je predmet nadaljnjega **odkrivanja zdravila** (angl. *drug discovery*). Pri tem bodisi ustvarijo popolnoma novo molekulo ali pa potencialno kandidatko za zdravilo izberejo izmed že obstoječih molekul. Sledijo testiranja in optimizacija (sprememba strukture) izbrane molekule z namenom doseči njeno čim boljše delovanje. V okviru **predkliničnih testiranj** (angl. *preclinical testing*) raziskovalci v laboratoriju in na živalskih modelih testirajo varnost in učinkovitost vsakega potencialnega zdravila, da bi ugotovili, ali je le-to dovolj varno za testiranje na ljudeh (Chin & Lee, 2008; Innovation, 2012; Lombardino & Lowe, 2004; Pharmaceutical Product Development, 2012; Turner, 2010; Woodin & Schneider, 2003).

Ko so predklinične študije uspešno opravljene, se proces odkrivanja novega zdravila zaključi. Z nastopom vmesne faze, ki je potrebna za izpolnitev zahtev ustreznega regulatornega organa za nadaljevanje raziskovanja zdravila in za preskok le-tega iz nekliničnega testiranja v klinično preskušanje, pa potencialno zdravilo vstopi v razvojni proces. V tej fazi morajo raziskovalci oziroma sponzor preskušanja vse do tedaj zbrane raziskovalne podatke ter podroben opis metod, ki jih bodo uporabljali pri nadaljnjih kliničnih preskušanjih (protokol študije) združiti v

obliki **vloge za novo zdravilo v preskušanju** (angl. *Investigational New Drug – IND*) in jo predložiti FDA oziroma EMEA. Agencija podrobno prouči celotno dokumentacijo, na osnovi katere ugotovi, ali je potencialno zdravilo dovolj varno, da odobri njegovo nadaljnje testiranje na ljudeh (Chin & Lee, 2008; Davis, Nolan, Woodcock & Estabrook, 1999; Gad, 2009; Innovation.org, 2012; Network Science, 2012; Turner, 2010).

V kliničnem okolju raziskovalci vsako posamezno kandidatko za zdravilo testirajo na ljudeh v okviru treh faz **kliničnih preskušanj** (Friedman et al., 2010; Gad, 2009; Innovation.org, 2012; Nesbitt, 2004; Pharmaceutical Product Development, 2012; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2012; Turner, 2010; Woodin & Schneider, 2003).

- Preskušanja **faze I** potekajo na 20 do 100 zdravih prostovoljcih. V določenih okoliščinah pa jo izvajajo na bolnikih, kot so na primer bolniki z rakom. Trajajo lahko od šest mesecev do enega leta. Njihov osnovni namen je ugotoviti, ali je zdravilo varno za ljudi. Poleg tega pa služijo ugotavljanju toksičnosti ob spremljanju neželenih učinkov (farmakovigilanca), ocenjevanju prenašanja zdravila (toleranca), spremljanju farmakokinetike in farmakodinamike zdravila, iskanju optimalne vrste aplikacije, odmerka ter intervala odmerjanja.
- Preskušanja **faze II** so zasnovana z namenom ocenjevanja učinkovitosti potencialnega zdravila kot tudi za nadaljevanje ocenjevanja varnosti iz prve faze ob spremljanju neželenih učinkov ter ugotavljanja toksičnosti, združljivosti z drugimi zdravili, biološke uporabnosti in biološke ekvivalence različnih formulacij, režimov in odmerkov. Preskušanja faze II, ki običajno trajajo od šest mesecev do treh let, se sprva izvajajo na manjši skupini bolnikov (faza IIA, okrog 100 prostovoljcev). Njihov namen je pridobivanje začetnih podatkov o učinkovitosti in odmerjanju. Nato preidejo na nekoliko večjo skupino (faza IIB, okrog 500 prostovoljcev) z namenom načrtovanja natančnejših in bolj osredotočenih preskušanj faze III.
- Preskušanja **faze III** ponavadi vključujejo 1.000 do 5.000 prostovoljcev, trajajo od enega do štirih let in so namenjena zbiranju dodatnih informacij glede učinkovitosti in varnosti, ki so potrebne za ocenitev splošnega razmerja med koristmi in tveganji jemanja zdravila. Študije te faze predstavljajo tudi ustrezno podlago za ekstrapolacijo rezultatov na splošno populacijo in zagotavljajo ustrezne podatke za pripravo navodil za uporabo ter označevanje zdravila. Te t. i. predmarketinške študije, ki jih opredeljujemo tudi kot fazo IIIA, vključujejo vsa tista preskušanja, ki se izvajajo potem, ko je učinkovitost zdravila že dokazana, vendar še pred predložitvijo vloge novega zdravila regulatornemu organu.

Če se po zaključku vseh treh faz kliničnih preskušanj in dokončanju vseh istočasno izvajanih nekliničnih študij (Turner, 2010) zdravilo v preskušanju izkaže tako za varno kot tudi učinkovito, farmacevtsko podjetje vse do tedaj zbrane podatke iz vseh študij na živalih (predklinično testiranje) in ljudeh (klinična preskušanja), kot tudi predloge za označevanje in proizvodnjo, pa tudi kopijo celotne študijske dokumentacije združi v enoten obsežen dokument, imenovan **vloga novega zdravila** (angl. *New Drug Application – NDA*) in ga preda

ustrezni agenciji (FDA/EMA). V okviru slednje **strokovnjaki** predloženo dokumentacijo podrobno in skrbno **pregledajo** in proučijo, da ugotovijo, ali vsi rezultati iz vseh študij iz preteklih let dokazujejo, da je zdravilo dovolj varno in učinkovito, da ga odobrijo za trženje in s tem za uporabo pri bolnikih (Davis et al., 1999; Innovation.org, 2012). Pridobitev odobritve za trženje novega zdravila pogosto traja od šest mesecev do dveh let. Prehod s proizvodnje v majhnem obsegu na proizvodnjo v velikem obsegu je zelo zahteven proces (Pharmaceutical Product Development, 2012; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2012).

Običajno nekatera preskušanja faze III potekajo še naprej, medtem ko vloga že čaka na obravnavo pri ustrezni regulatorni agenciji. Te študije, ki se izvajajo z namenom dopolnitve ali dokončanja predhodnih preskušanj, so znane kot študije **faze IIIB**. Njihov osnovni namen je zbiranje dodatnih podatkov o varnosti in možnostih širjenja področja uporabe. Pri tem gre za dokazovanje delovanja zdravila tudi pri drugih vrstah bolnikov ali za druge bolezni poleg tiste, za katero je zdravilo sprva bilo odobreno za trženje, ali v podporo marketinškim trditvam glede zdravila (Innovation.org, 2012; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2012).

Regulatorna agencija včasih od podjetja kot pogoj za odobritev zdravila zahteva bodisi dodatne študije na specifičnih podskupinah bolnikov bodisi nadaljnje spremljanje uporabe zdravila pri veliko večjem številu bolnikov ali ocenjevanje dolgoročne varnosti uporabe zdravila. Gre za odkrivanje neželenih učinkov (farmakovigilanca) ob dolgotrajnem jemanju pri veliko večji populaciji bolnikov in v daljšem časovnem obdobju, kot je to bilo možno spremljati v času kliničnih preskušanj faz I – III. Pri tem gre za t. i. študije **faze IV** ali postmarketinška nadzorna preskušanja, z drugimi besedami tudi postmarketinški nadzor oziroma poprodajno nadzorno fazo. Tovrstne študije farmacevtska podjetja izvajajo tudi za pridobivanje izkušenj še večjega števila zdravnikov z njihovim zdravilom. V okviru raziskovanja novih terapevtskih indikacij lahko farmacevtska podjetja novo zdravilo preizkušajo tudi pri drugih starostnih skupinah, vrstah bolnikov ali na posebnih skupinah bolnikov (na primer otroci, nosečnice, doječe matere ali starejši bolniki). Dodatna možnost teh študij pa je ugotavljanje medsebojnega delovanja proučevanega zdravila z drugimi zdravili. Te pozne študije v sklopu procesa razvoja že odobrenih zdravil, ki se tržijo, lahko trajajo od nekaj mesecev do nekaj let.

V podaljšku procesa odkrivanja in razvoja zdravil, **fazi V**, gre za sklicevanje na primerjalne raziskave o učinkovitosti in na raziskave, ki temeljijo na proučevanju skupnosti. Uporablja se za vključevanje novih spoznanj v medicinsko prakso. V sklopu faze V se klinično raziskovanje nadaljuje skozi celoten življenjski cikel produkta v preskušanju, kar vključuje postmarketinško nadziranje povsod tam, kjer se od sprostitve proizvoda na tržišče dalje regulatornim organom periodično oddajajo poročila o napredku. Poleg tega se izvaja tudi farmakovigilanca, v okviru katere se še naprej spremlja varnost uporabe že trženih zdravil ali medicinskih pripomočkov (Chin & Lee, 2008).



## 1.2 Vrste kliničnih raziskav

Klinična raziskava je vsak eksperiment, pri katerem na ljudeh testiramo različne oblike zdravljenja v obliki randomiziranih in nerandomiziranih študij. Vse znanstvene študije temeljijo na opazovanju in kot navaja Piantadosi (2005), lahko klinične raziskave od drugih študij razločujemo le na osnovi njihove eksperimentalne narave. V praksi se tako pojavljajo najrazličnejše vrste kliničnih študij in raziskav, med katere sodijo (Richesson & Andrews, 2012):

- na bolnika osredotočene raziskave, ki nadalje vključujejo:
  - študije mehanizmov bolezni pri ljudeh,
  - študije zdravljenj ali intervencij za bolezen,
  - klinična preskušanja,
  - študije razvoja novih tehnologij, povezanih z boleznijo;
- epidemiološke študije in študije vedenja, ki proučujejo porazdelitev bolezni, dejavnike, ki vplivajo na zdravje in kako ljudje sprejemajo z zdravjem povezane odločitve;
- raziskave izidov in zdravstvenih storitev z namenom opredelitve najuspešnejših in najučinkovitejših posegov, zdravljenj ter storitev.

Vsaka od navedenih raziskav na svoj način pripomore k pridobivanju kliničnih podatkov, katerih kakovost in posledično uporabnost precej variira. Za ustvarjanje znanstvenih dognanj se medicina poslužuje kliničnih študij (angl. *clinical study*). Te delimo na eksperimentalne in opazovalne (Slika 2).

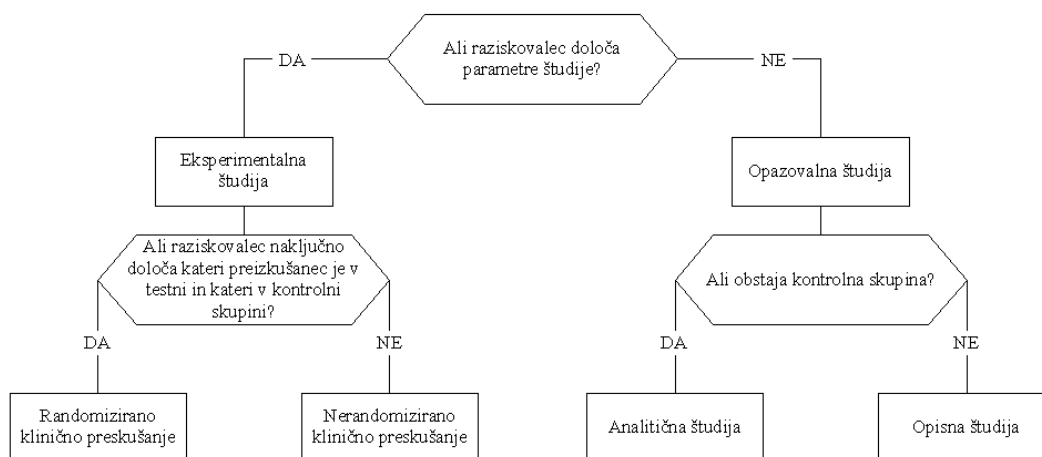
### 1.2.1 Opazovalne klinične študije

Kot navaja Pavlović (2010), pri opazovalni ali observacijski študiji raziskovalci nimajo nadzora nad izbiro parametrov študije, kot je recimo doziranje zdravila ali izbira terapije, in samo opazujejo preizkušance oziroma korelacije med njihovimi terapijami ter njihovim zdravstvenim stanjem ali boleznimi. Merijo le rezultate zdravljenja, tako da v bistvu študije ne upravljajo aktivno. Raziskovalec tudi nima vpliva na razporejanje preizkušancev v testno oziroma kontrolno skupino. Pri tovrstnih študijah prihaja torej do samoizbire parametrov, ali pa gre za t.i. eksperiment narave in so sprejemljive samo v primeru neetičnosti izbiranja parametrov študije. Opazovalne študije, kot so kohortna preskušanja (angl. *cohort study*) ter študije primerov in kontrol (angl. *case-control study*) ali retrospektivne študije, dajejo slabše empirične dokaze, saj brez randomizacije ne moremo odpraviti t.i. sistematičnega odklona (angl. *bias*), do katerega lahko pride zlasti v primerih, ko imamo nekontrolirane parametre študije, pri katerih nove oblike zdravljenja proučujemo v odsotnosti kontrolne skupine. Zaradi slednjega dajejo v primerjavi s kontroliranimi preskušnji tudi manj informacij o samih terapijah. Kljub temu pa tovrstne študije igrajo pomembno vlogo pri vrednotenju novih terapij, saj zagotavljajo preliminarne dokaze, ki so lahko osnova za hipoteze pri obsežnejših eksperimentalnih študijah, kot je randomizirano klinično preskušanje (Wang & Bakhai, 2006).

### 1.2.2 Eksperimentalne klinične študije

V primeru eksperimentalnih oziroma interventnih študij Pavlović (2010) poudarja, da raziskovalci lahko določajo parametre študije in preizkušancem predpišejo določeno zdravilo ali katero drugo obliko intervencije. Pri randomiziranih kliničnih študijah lahko raziskovalec s postopkom naključne izbire, t.i. randomizacijo, celo odstrani morebitni vpliv v študiji neupoštevanih parametrov. Tako lahko na primer raziskovalec naključno izbranim preizkušancem predpiše različne količine zdravila, s čimer v dovolj veliki populaciji preizkušancev zagotovi, da razen kontroliranega parametra, tj. količina zdravila, noben drug nekontroliran parameter, kot na primer starost preizkušancev, ne vpliva na povprečje rezultatov študije. Običajno raziskovalci primerjajo zdravljenje preizkušancev s preizkušanci, ki ne prejema nobenega zdravljenja, ali pa so deležni standardnega zdravljenja in merijo spremembe zdravja preizkušancev. Dobro načrtovane in izvedene eksperimentalne klinične študije, t.i. klinična preskušanja, dajejo najbolj kakovostne empirične dokaze za medicinske predpostavke glede učinkov novih oblik zdravljenja, ki so predmet preskušanj (Pavlović, 2010; Piantadosi, 2005; Wang & Bakhai, 2006).

Slika 2: Razvrstitev kliničnih raziskav



Vir: I. Pavlović, Zbiranje podatkov kliničnega preskušanja s pomočjo spletno zasnovanega sistema z reduciranim upravljanjem podatkov, 2010, str. 2.

### 1.3 Uporabnost kliničnih raziskav v praksi

Klinične raziskave sprva niso imele posebne uporabnosti v praksi, razen za pisanje dokumentacije o zdravlilih oziroma navodil za uporabo, nikakor pa ne za večjo učinkovitost dela zdravnikov. Z leti se je pogled na klinične raziskave vse bolj spreminjal, tako da so slednje postajale vse pomembnejše. Poleg tega pa so tudi zdravniki sami ugotovili, da se lahko na podlagi njih veliko naučijo. Njihovo uporabnost na žalost še vedno zmanjšuje dejstvo, da so raziskave običajno narejene na bolnikih z eno samo boleznijo, ki jih je v vsakodnevni praksi malo, prevladujejo pa bolniki, ki imajo več sočasnih različnih bolezni. Poleg tega se pri kliničnih raziskavah le redko primerja več različnih zdravil za različne bolezni istočasno, s

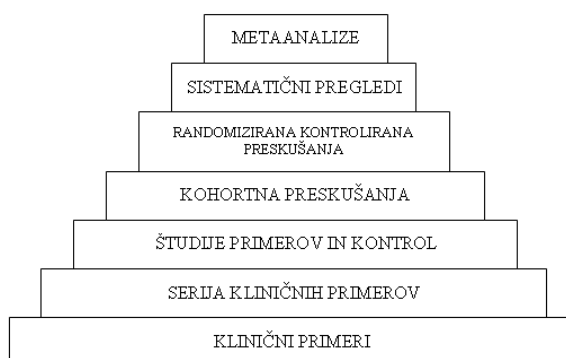
čimer bi ugotovili njihove medsebojne interakcije. Slednje bi zagotovo dalo veliko bolj kakovostne in ne nazadnje tudi uporabne rezultate. Zaradi tega pa bi klinične raziskave postale preveč kompleksne, s čimer bi bile tako s strani zdravnikov raziskovalcev, kakor tudi s strani samih snovalcev kliničnih raziskav praktično neizvedljive. Vse to pa ne pomeni, da se tudi v prihodnosti ne bodo začele izvajati tovrstne klinične raziskave, ki bodo zaradi tega imele bistveno večjo težo, saj bo kakovost in uporabnost podatkov še toliko večja.

Današnja medicinska praksa presega tradicionalni pristop k obravnavi bolnika ter ponuja nov pristop t.i. kritične presoje, ki temelji na vpeljevanju znanstvenih izsledkov iz medicinske literature v klinično prakso (Car, Švab & Rotar-Pavlič, 2000; Kos, 2010). Zaradi izhajanja medicinske prakse iz znanstveno utemeljenih dognanj, govorimo o obdobju na izsledkih temelječe medicine oziroma z dokazi podprte ali znanstveno utemeljene medicine (angl. *Evidence-Based Medicine – EBM*) (Car et al., 2000; Petek, Kopčavar-Guček & Švab, 2001), katere osnovno orodje za ustvarjanje teh znanstvenih dognanj so prav klinične študije, v sklopu katerih medicina po eni strani ustvarja, po drugi strani pa preverja medicinske hipoteze (Pavlović, 2010).

Znanstveno težo izsledkov, izhajajočih iz različnih kliničnih raziskav, lahko tako hierarhično razvrstimo glede na vrsto raziskave, iz katere izhajajo. Najpomembnejši so tisti izsledki, ki izhajajo iz randomiziranih kontroliranih kliničnih študij (angl. *Randomized Controlled Trials – RCT*), najmanj zanesljivi pa izsledki iz opisanih kliničnih primerov (angl. *case reports*). Če se torej zdravniki sklicujejo na opis primera, se morajo zavedati, da je moč kakršnega koli sklepanja o vzročni zvezi med posegom in njegovim izidom neprimerljivo manjša, kot pa v primeru izsledkov, ki izhajajo iz randomizirane kontrolirane klinične študije (Čuk, 2003).

Na Sliki 3 je prikazana hierarhična razvrstitev izsledkov o učinkovitosti zdravljenja glede na kakovost in moč raziskave ter odsotnost napak in pristranskosti (Chin & Lee, 2008; Kos, 2010; Machin & Fayers, 2010; Marc, 2006).

Slika 3: Rangiranje izsledkov glede na vrsto raziskave



Vir: G. Marc, *Klinična preskušanja zdravil: Kaj? Zakaj? Kdo? Kako?*, 2006, str. 13;

M. Kos, *Na izsledkih temelječa medicina*, 2011, str. 16.

Težnjam na izsledkih temelječe medicine sledi tudi farmacevtska panoga, še posebej pa tista velika mednarodna farmacevtska podjetja, ki za potrebe registracije zdravil izvajajo obsežne in

finančno zahtevne randomizirane klinične študije. Izsledki slednjih se uporabljajo naprej za izboljšanje kliničnega odločanja, rezultate same pa podjetja uporabljajo v promocijske namene, kar jim seveda prinaša konkurenčno prednost, poleg tega pa imajo vpliv tudi na objektivnost odločanja zdravnikov v klinični praksi (Čuk, 2004).

Osnovni orodji na izsledkih temelječe medicine, ki sta zdravnikom v veliko pomoč pri iskanju odgovorov na ciljna klinična vprašanja ter snovanju kliničnih smernic, sta sistematični pregled literature in metaanaliza (Kos, 2010). Avtorji sistematičnih preglednih člankov (angl. *systematic reviews*) pregledajo medicinsko literaturo in izberejo samo metodološko najmočnejše in klinično pomembne študije, s čimer zmanjšujejo možnost pristranskosti. Vedno bolj pa se uveljavlja tudi metaanaliza kot metoda, pri kateri kritično pregledujejo in s statističnimi metodami kombinirajo rezultate večjega števila kliničnih študij (Locatelli, 2010). Pravilno izvedena metaanaliza nekaj dobro načrtovanih randomiziranih kontroliranih kliničnih študij nam da sistematičen odgovor na raziskovalna vprašanja. Povečuje tudi statistično moč, saj se zaradi večje količine podatkov povečajo možnosti za pridobitev relevantnih rezultatov (Obradović, 2010) in tako omogoča objektivnejše vrednotenje znanstvenih izsledkov kot pa opisni pregledni članki, saj daje natančnejšo oceno učinkov zdravljenja, obenem pa lahko tudi pojasni razlike med rezultati različnih kliničnih študij (Čuk, 2003). Metaanalize lahko prinesejo nova spoznanja o učinkovitosti, stranskih učinkih in indikacijah posameznih zdravil, predstavljajo pa lahko tudi uvod v nadaljnje raziskave in osnovo za nove registracije (Ščuka, 2005).

## **1.4 Klinične raziskave glede na lokacijo izvajanja**

Na strani Onkološkega inštituta lahko zasledimo ločevanje kliničnih raziskav glede na lokacijo, kjer se izvajajo, torej v eni ali več ustanovah ali celo državah. Tako poznamo naslednje klinične raziskave:

- unicentrične (enocentrične, monocentrične), ki se izvajajo samo na enem centru,
- multicentrične, ki se izvajajo na več raziskovalnih centrih (klinike, bolnišnice) in
- multinacionalne raziskave, ki se izvajajo v več državah.

Centri in ustanove se vse pogosteje med seboj združujejo v različne skupine za klinične raziskave in to ne samo na nacionalni ravni, pač pa tudi na mednarodni, saj se zavedajo, da tako pridejo do boljših in kakovostnejših rezultatov raziskav, hkrati pa se jim poveča tudi spekter znanja in hitrost izvedbe raziskave. Znanje si tako lahko učinkovito izmenjujejo, poveča pa se tudi število v raziskavo vključenih preizkušancev, geografskih lokacij, možnosti vključitve širšega spektra skupin prebivalstva ter možnost primerjave rezultatov med raziskovalnimi centri. Zaradi tega so raziskave posledično veliko bolj točne, verodostojne in omogočajo hitrejšo doseganje izsledkov, ki so zaradi tega tudi kakovostnejši. Hitro, učinkovito in kakovostno opravljene klinične raziskave so nujno potrebne tudi za nadaljnje uspešno delo tako farmacevtskega podjetja kot tudi zdravnikov.

## 1.5 Vloge v kliničnih raziskavah

Za klinična preskušanja je značilna izrazita multidisciplinarnost, ki se kaže v raznovrstnosti nalog ter potrebi po različnih znanjih številnih posameznikov in skupin, ki igrajo ključne vloge v procesu kliničnega preskušanja. Vsi ti akterji doprinesejo svoj pomemben delež pri izvajanju kakovostnih kliničnih raziskav (Gad, 2009).

**Statistik** je vključen v snovanje posamezne raziskave ter vmesne in končne analize rezultatov. Zasnova kliničnih preskušanj mora temeljiti na trdnih statističnih načelih, zato so elementi, kot je velikost vzorca, pravila glede prekinitev sodelovanja udeležencev ali preskušanja samega, opazovani dogodki in njihova izvedljivost glede na cilje, ključnega pomena za uspešnost preskušanja. Skladno s tem so naloge statistika sledeče (Gad, 2009):

- pomaga razjasniti obravnavano vprašanje,
- svetuje potrebno število vključenih preizkušancev, kar pogojuje uporabnost rezultatov in statistično moč študije,
- sprejema tudi odločitve glede tega, ali je nova terapija dejansko boljša.

**Naročnik** ali sponzor je posameznik, podjetje, ustanova ali organizacija, ki prevzame odgovornost glede organizacije, vodenja in/ali financiranja kliničnega preskušanja. V njegovem interesu je, da so stroški izvedbe preskušanja čim manjši, in da so zbrani podatki čim bolj kakovostni. Sicer pa je sponzor odgovoren za (Spriet & Dupin-Spriet, 2005):

- obveščanje raziskovalcev glede varnosti zdravila, pripomočka, naprave ali drugih oblik zdravljenja v preskušanju,
- spremljanje rezultatov študije,
- zbiranje poročil o neželenih učinkih z vseh raziskovalnih centrov,
- pripravo za vsak posamezen raziskovalni center specifičnega prostovoljnega pristanka oziroma obrazca izjave o zavestni in svobodni privolitvi sodelujočih zdravih oseb ali bolnikov v raziskavi (angl. *Informed Consent Document*, v nadaljevanju obrazec ICD),
- izvajanje in vzdrževanje sistemov zagotavljanja in izboljševanja kakovosti preko napisanih standardnih operativnih postopkov (angl. *Standard Operating Procedures*, v nadaljevanju SOP) za zagotovitev, da se preskušanja izvajajo, podatki pa pridobivajo, dokumentirajo in se o njih poroča v skladu s protokolom, GCP ter veljavnimi regulatornimi zahtevami.

**Raziskovalec** je zdravnik ali oseba, ki je zaradi izkušenj z oskrbo bolnikov, strokovnega znanja in znanstvenih izkušenj v državi članici sprejet kot izvajalec raziskav. Biti mora strokovno in moralno neoporečen, osebno zelo angažiran za sodelovanje v študiji, razpolagati pa mora tudi s pomožnim raziskovalnim osebjem, ustreznim prostorom in opremo za izvajanje raziskave (Valania, 2006). Raziskovalca Carson in Dent (2007) nadalje opredeljujeta kot ključnega člana raziskovalnega tima, ki dejansko vodi in je odgovoren za pravilno in uspešno izvajanje klinične raziskave. Raziskovalci, ki imajo kot zdravniki neposreden stik z bolniki, morajo biti strokovno zelo dobro podkovani ter seznanjeni s celotnim potekom same raziskave

pa tudi z informacijskim sistemom, da lahko učinkovito in kakovostno zbirajo ter vnašajo ali vsaj nadzirajo zbiranje in vnos vseh zahtevanih podatkov za potrebe posamezne raziskave (DeRenzo & Moss, 2006).

Raziskovalec je v osnovi odgovoren za (Woodin & Schneider, 2003):

- izvajanje raziskave v skladu s študijskim protokolom,
- izpolnjevanje zahtev GCP, etičnih načel in drugih predpisov,
- osebno izvajanje ali nadziranje preskušanja,
- pridobivanje prostovoljnega pristanka od vsakega preizkušanca,
- varovanje pravic, varnosti in dobrega počutja sodelujočih v preskušanju,
- spremljanje in pravilno poročanje o neželenih dogodkih (angl. *Adverse Events*, v nadaljevanju AE),
- seznanjenost in razumevanje vsebine brošure za raziskovalca (angl. *Investigator Brochure – IB*) že pred samim začetkom preskušanja in
- zagotavljanje, da se ostali sodelujoči v raziskavi zavedajo svojih obveznosti.

Nepoznavanje in nerazumevanje zahtev protokola lahko vodi do kršitev le-tega, kar ima lahko velik vpliv na kakovost študije ali celo njenega predčasnega prenehanja. Če v študiji sodeluje skupina posameznikov, se pravi še drugi zdravniki, medicinsko in tehnično osebje, prevzame raziskovalec vlogo vodje, dobi naziv glavni raziskovalec (angl. *Principal Investigator – PI*) in je tako odgovoren za celotno študijsko skupino, vključno z določanjem vlog preostalih sodelujočih posameznikov, od pojasnjevanja poteka in namena študije, obravnave bolnikov, razdeljevanja zdravil preizkušancem, pa do vodenja evidenc preizkušancev in katerekoli oblike zdravljenja v preskušanju, ter zbiranja in vnašanja podatkov v obrazce za potrebe študije (Spriet & Dupin-Spriet, 2005). V okviru svoje vloge mora osebno, ali pa preko svojega študijskega osebja zagotoviti, da je vsak posamezen preizkušanec oziroma njegov zakoniti zastopnik podrobno pisno obveščen o vseh, za njega pomembnih podatkih o kliničnem preskušanju zdravila, razume tveganja in potencialne koristi sodelovanja v študiji in na osnovi tega poda resnično prostovoljni pristanek, da sodeluje v kliničnem preskušanju zdravila. V skrbi za varnost preizkušancev v kliničnem preskušanju lahko raziskovalec njihovo sodelovanje kadarkoli prekine, če meni, da lahko zdravljenje, ki je predmet preskušanja, škoduje sodelujočim v študiji (DeRenzo & Moss, 2006; Meinert, 2012). Pregledovati mora vsa poročila o AE-jih, ki mu jih pošilja sponzor, ter o njih nemudoma in verodostojno poročati lokalni etični komisiji. Prebirati in razumeti mora tudi vsebino brošure za raziskovalca že pred samim začetkom preskušanja ter zagotoviti, da se tudi vse ostalo študijsko osebje zaveda svojih obveznosti. Raziskovalec si mora tudi prizadevati, da se vzdržuje načrtovana stopnja vključevanja, da se obrazci za zbiranje podatkov (angl. *Case Report Forms*, v nadaljevanju obrazci CRF) izpolnjujejo sproti in v celoti, ter da se kakovost podatkov ves čas ohranja na čim višji ravni (Woodin & Schneider, 2003).

Za uspešnost študije je poleg zainteresiranosti kliničnega raziskovalca za sodelovanje v študiji potrebno tudi primerno, zadostno in usposobljeno **raziskovalno osebje**, ki v osnovi vključuje

raziskovalne medicinske tehnike, pomočnike zdravnika raziskovalca in druge medicinske strokovnjake. Pri tem je pomembna njihova izkušnost glede sodelovanja v kliničnih preskušanjih, fluktuacija med osebjem, ustreznost osebja za sodelovanje v študiji, ali imajo dovolj časa za potrebe študije, pa tudi, ali so posamezniki prijetne in prijazne osebe, saj bodo imeli preizkušanci z njimi veliko opravka.

Raziskovalni ali **študijski koordinator** (angl. *Clinical Research Coordinator – CRC*) igra pomembno vlogo pri uspešnosti študije in je odgovoren za (Pavlović, 2010; Woodin & Schneider, 2003):

- zagotavljanje usklajenosti s protokolom,
- varovanje pravic preizkušancev,
- vodenje študijske dokumentacije, vključno s predložitvami na etično komisijo,
- oblikovanje dokumenta prostovoljnega pristanka za preizkušance,
- izvajanje procesa pridobivanja prostovoljnega pristanka,
- koordinacijo vključevanja in vseh nadaljnjih obiskov preizkušancev,
- poročanje o neželenih učinkih,
- zbiranje podatkov, morebitno dopolnjevanje obrazcev za vnos podatkov,
- zbiranje in pošiljanje izpolnjenih obrazcev in drugih zahtevanih podatkov naročniku,
- zaključitev študije, pri čemer izpolni potrebno dokumentacijo ob zaprtju in
- sodeluje s kliničnim monitorjem naročnika ves čas poteka študije.

Sodelavec za klinične raziskave (angl. *Clinical Research Associate*, v nadaljevanju CRA) mora preveriti tudi **zmogljivosti raziskovalnega centra**, pri čemer mora biti pozoren na (Woodin & Schneider, 2003):

- prisotnost dodatnega osebja in ustreznih prostorov za nego bolnikov,
- opremljenost z osnovno opremo,
- prostorske zmožnosti za shranjevanje študijskega zdravila in drugih potrebščin,
- čistost in vzdrževanost prostorov,
- morebitne dodatne zmogljivosti, potrebne za izvedbo posameznih raziskav, kot na primer laboratorij ali bolnišnična lekarna,
- prostorske zmožnosti za potrebe v času monitoriranja in ne nazadnje
- morebiten obstoj kakršnekoli politike klinike ali bolnice, ki bi lahko omejevala možnost CRA, da pregleduje originalno dokumentacijo, kot so zdravstvene kartoteke bolnikov.

Vse naštetu je nujno za uspešno izvedbo preskušanja in mora biti na voljo za podporo klinične raziskovalne infrastrukture, njihovo prisotnost in ustreznost pa ugotavlja monitor kliničnih raziskav na podlagi evalvacijskega obiska, ki je tudi najboljši način ocenjevanja sposobnosti posameznega raziskovalnega centra za izvedbo kliničnega preskušanja.

**Preizkušanec** je ključni član klinične raziskovalne skupine in velja za partnerja v raziskovalnem procesu. Preizkušanci v kliničnem preskušanju sodelujejo bodisi kot člani testne

oziroma zdravljene ali kontrolne skupine. V prvem primeru so prejemniki nove učinkovine, ali nove kombinacije že obstoječih učinkovin v preskušanju, ali katerekoli terapevtske intervencije, kot so na primer pripomoček, operacija, dieta; v drugem primeru pa so tretirani z obstoječim standardom, se pravi z že obstoječo učinkovino, s placebom, ali pa z ničemer (Nesbitt, 2004).

Vsak preizkušanec mora biti še pred vključitvijo v raziskavo najprej ustno in pisno, v njemu razumljivem jeziku seznanjen s samo klinično raziskavo in njenim namenom, potekom zdravljenja in možnimi tveganji (neželeni učinki) in potencialnimi koristmi sodelovanja v študiji (Carson & Dent, 2007). Podana mora biti tudi možnost za postavljanje morebitnih vprašanj in izražanje pomislekov oziroma zaskrbljenosti v času poteka raziskovanja, kar je bistven vidik programa varstva preiskovancev, v okviru katerega izvajalec preskušanja periodično ocenjuje zaznavanje izkušenj udeležencev s kliničnim raziskovanjem in te podatke uporabi za izboljšanje raziskovalnih aktivnosti (Spriet & Dupin-Spriet, 2005). Po tehtnem razmisleku nato preizkušanci svojo odločitev sporočijo raziskovalcu ali drugi odgovorni osebi. V primeru prostovoljne privolitve morajo še pred samo vključitvijo v raziskavo podpisati obrazec ICD. Udeleženec lahko tudi kadarkoli, brez navedbe razloga, prekine predhodno dano soglasje in izstopi iz raziskave, kar pa nikakor ne sme vplivati na njegovo nadaljnjo obravnavo s strani medicinskega osebja (Spriet & Dupin-Spriet, 2005).

Naročnik kliničnega preskušanja za potrebe zbiranja in preverjanja podatkov kliničnega preskušanja zagotavlja tudi ključne vloge, kot so **monitor**, **koordinator** in **manager kliničnih podatkov**, ki so podrobneje opisane v okviru podpoglavja 3.2 Management kliničnih podatkov.

## 1.6 Etičnost in regulativa kliničnih raziskav

Številni avtorji poudarjajo (DeRenzo & Moss, 2006; Piantadosi, 2005), da morajo klinične raziskave potekati v skladu z načeli etike v humani medicini in veljavno zakonodajo, ki se nanaša na klinična preskušanja zdravil. Pri izvajanju kliničnih raziskav je tako potrebno zagotavljati, da le-te potekajo v skladu z zbirko priporočil za etično ravnanje v biomedicini, imenovano Helsinška deklaracija Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Organization – WHO*) iz leta 1964, Ovijsko konvencijo Sveta Evrope o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino iz leta 1997, ki ima veljavo zakona, in GCP, pri čemer gre za nabor navodil (angl. *guidelines*) oziroma smernice ICH GCP (E6). Slednje je kot vodilo za dobro organizacijo kliničnega preskušanja določila Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih predpisov za registracijo zdravil za uporabo v humani medicini (angl. *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, v nadaljevanju ICH). Zakonodajo, ki podpira standarde GCP v ZDA, predstavlja Zbirka ameriških zveznih predpisov, oddelek 21 (angl. *United States of America Code of Federal Regulations, Title 21*, v nadaljevanju 21 CFR). V državah Evropske unije so to direktive in priporočila Evropske komisije (angl. *EudraLex – Volume 10 Clinical trials guidelines*), in sicer direktive o kliničnih raziskavah (angl. *Clinical Trials Directive*) 2001/20/ES, 2003/94/ES in



2005/28/ES; na Japonskem pa Zakon o farmacevtskih zadevah. Zakonodaja Republike Slovenije, ki se nanaša na klinična preskušanja, vključuje Zakon o zdravilih (Ur. l. RS, št. 31/2006 in 45/2008), Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil (Ur. l. RS, št. 54/2006) ter Pravilnik o pristojbinah na področju zdravil (Ur. l. RS, št. 25/2010 in 65/2011).

Vsako posamezno klinično raziskavo mora odobriti v vsaki posamezni državi za to pristojna etična komisija ter ustrezni regulatorni organ, ki ob predložitvi dokazov o varnosti, kakovosti in učinkovitosti zdravila s strani proizvajalca izda dovoljenje za promet z zdravilom (Mrhar, 2011). Sodelujočim v kliničnih raziskavah je zagotovljeno tudi varovanje osebnih podatkov, ki je regulirano z zakonodajo. Ta je večinoma povsod podobna in usmerjena predvsem v zaščito posameznikov pred zlorabo osebnih podatkov. Tako Zakon o varstvu osebnih podatkov (Ur. l. RS, št. 94/2007-UPB1), v 13. členu navaja, da je uporaba in obdelava občutljivih osebnih podatkov, med katere sodijo tudi zdravstveni podatki, dovoljena le v primeru, če posameznik za to poda izrecno osebno privolitev. Iz tega razloga mora vsak preizkušanec ob vključitvi v študijo (preskušanje) naročniku podati pisno potrdilo o prostovoljnem in zavestnem sodelovanju v študiji (angl. *written consent*) oziroma podpisati obrazec ICD. Velike mednarodne raziskave imajo svoje nadzorne odbore, ki budno spremljajo njihov potek in izvajanje (Carson & Dent, 2007; Chin & Lee, 2008; Machin & Fayers, 2010; Pavlović, 2010).

Družbeni nadzor nad etičnostjo znanstvenih raziskav in načinov uporabe novega znanja je predvsem odziv na pretekle dogodke iz zgodovine medicine, še posebno pomemben pa ostaja v današnjem času, ko so zaradi izjemnega napredka biologije in medicine interesi in pričakovanja, povezana z raziskavami na človeških bitjih, velika kot še nikoli doslej (Trontelj, 2007). Kljub ostrim kritikam glede etičnosti kliničnih raziskav avtorice Angell (2008), ki jih Kučić (2009) v članku tudi povzema in išče vzporednice z raziskavami, ki potekajo v slovenskem prostoru, pa se na področju kliničnih raziskav vsekakor dogajajo veliki premiki v smeri njihove vse večje etičnosti in humanosti. Na to problematiko prav tako opozarja Zveza potrošnikov Slovenije (2007), ki obenem izpostavlja tudi dejstvo, da imajo klinične raziskave nedvomno odločilen vpliv na nadaljnji razvoj farmacevtske panoge in na uspešnejše zdravljenje bolnikov, predvsem pa lahko omogočijo, da bodo farmacevtska podjetja pri svojih raziskavah uspešnejša in bodo proizvajala bolj učinkovita zdravila. Izboljšavam na področju etičnosti kliničnih raziskav vsekakor botrujeta vedno večja ozaveščenost ljudi glede samih raziskav, kot tudi naraščajoča odgovornost farmacevtskih podjetij do javnosti in skrb za lastni ugled. V prihodnosti lahko torej pričakujemo vedno bolj sofisticirane, etične in dobro nadzorovane raziskave, ki bodo dajale tudi vedno bolj zanesljive in kakovostne podatke o vsakem posameznem zdravilu.

## **2 KAKOVOST PODATKOV V KLINIČNIH RAZISKAVAH**

Kakovost v osnovi opredeljujemo kot skupek lastnosti izdelka ali storitve, ki vplivajo na to, da le-ta izpolnjuje ali presega neposredno ali posredno izražene potrebe oziroma pričakovanja stranke (Eppler, 2003).

Visoka raven kakovosti je bistvenega pomena za doseganje poslovnih ciljev podjetja. Kakovost, kot vir konkurenčne prednosti, naj bi bila zaščitni znak izdelkov in storitev podjetja. Visoka kakovost ni dodana vrednost, temveč je bistveni in osnovni pogoj. Kakovost pa se ne nanaša le na končne izdelke in storitve, ki jih podjetje zagotavlja, pač pa tudi na način, na katerega zaposleni v podjetju opravljajo svoje delo kot tudi na delovne procese, ki sledijo za zagotovitev teh izdelkov ali storitev. Delovni procesi morajo biti čim bolj učinkoviti, morajo pa se tudi nenehno izboljševati. Zaposleni v podjetju so najpomembnejši vir za izboljševanje kakovosti in vsak od njih je odgovoren za zagotavljanje učinkovitosti in nenehno izboljševanje delovnih procesov, s tem pa tudi za kakovost izdelkov in storitev (Manghani, 2011).

Kakovost podatkov predstavlja vir konkurenčne prednosti in osnovni pogoj za doseganje poslovnih ciljev podjetja na način vsakodnevnega sprejemanja odločitev in izvajanja vseh drugih za to potrebnih dejavnosti (McGilvray, 2008).

Eckerson (2002), Batini in Scannapieca (2006) so lastnosti kakovostnih podatkov opredelili s termini kot so točnost oziroma natančnost, integriteta oziroma celovitost, doslednost, popolnost, veljavnost, pravočasnost. Morajo pa biti tudi dostopni, razumljivi in uporabni ali koristni. Eppler (2003) poleg zgoraj naštetih meril kakovosti omenja še jasnost, pravilnost, varnost, razlagalnost, možnost sklepanja, zanesljivost, pomembnost, ažurnost ter objektivnost. Inštitut za kakovost podatkov pri opredeljevanju kakovosti podatkov poleg že navedenih uporablja tudi sodila kot so ugled, jedrnatost ter količina.

Na področju kliničnih raziskav Woodin in Schneider (2003) dobre, visokokakovostne podatke na splošno opredeljujeta kot tiste podatke, ki:

- jih lahko ovrednotimo ter analiziramo,
- omogočajo izpeljavo veljavnih zaključkov,
- so celoviti in točni,
- ne predstavljajo osnove za poizvedbe, ter
- so skladni med udeleženci in raziskovalnimi centri.

Kot dodatne značilnosti kakovostnih podatkov pa Woodin in Schneider (2003) navajata sledeče:

- preizkušanci izpolnjujejo vključitvene kriterije,
- vsa aktivna polja so izpolnjena,
- vnosi so berljivi in razumljivi,
- vrednosti so znotraj predvidenih rangov,
- vnosi so logični,
- merilne enote so pravilne, in
- ni posebnih pripomb.

Na samo kakovost podatkov pri kliničnih raziskavah vplivajo številni v nadaljevanju opisani dejavniki. To so kakovostno zastavljena študija, vodenje le-te s strani sponzorja ali pogodbenega izvajalca, nadzor napredovanja kliničnega preskušanja in zagotavljanja izvajanja, beleženje in poročanje v skladu s protokolom, SOP-i, GCP ter veljavnimi regulatornimi zahtevami; izkušnost raziskovalnega osebja, proces pridobivanja prostovoljnega pristanka, obravnave preizkušancev ter sodelovanja le-teh z zdravnikom raziskovalcem, kot tudi metode zbiranja podatkov, njihovega vnosa v program za zbiranje podatkov in končnih statističnih obdelav ter interpretacija rezultatov (Eckerson, 2002; Woodin & Schneider, 2003).

## **2.1 Zasnova kliničnih preskušanj**

Temeljna razlika v z dokazi podprti medicini se torej pojavlja med že zgoraj opisanimi opazovalnimi študijami in randomiziranimi kontroliranimi preskušnji. Opazovalne študije v epidemiologiji, kot so kohortne študije ter študije primerov in kontrol, zagotavljajo veliko manj prepričljive dokaze kot pa randomizirano kontrolirano preskušanje. Pri opazovalnih študijah raziskovalci namreč le opazujejo povezave (korelacije) med zdravljenji, ki so jih deležni udeleženci, ter njihovim zdravstvenim stanjem ali boleznimi. Randomizirano kontrolirano preskušanje pa predstavlja takšno zasnovo študije, ki lahko zagotovi najbolj prepričljiv dokaz, da je proučevano zdravljenje dejansko povzročilo pričakovani učinek na zdravje ljudi (Woodin & Schneider, 2003).

### **2.1.1 Velikost vzorca in statistična moč**

V okviru opredelitve velikosti vzorca Woodin in Schneider (2003) izpostavljata nujnost skrbnega načrtovanja števila oseb, udeleženih v preskušanju. Na splošno velja, da vključitev večjega števila preizkušancev v predvidenem obdobju omogoča hitrejšo izvedbo klinične raziskave in zgodnejšo dostopnost zdravila še za vse ostale bolnike, ki jih je potrebno zdraviti. Zagotavlja pa tudi večjo statistično moč rezultatov preskušanja, kar pa seveda podraži, podaljša in oteži njegovo izvedbo. Prva ovira pri tem je dejstvo, da preskušanja zdravil in pripomočkov ciljajo na točno določen del populacije. Pravi izziv torej predstavlja že sama izbira primernih bolnikov. Druga ovira pa je pridobivanje njihovega soglasja, kar je še dodatno oteženo v primerih, ko od sodelovanja nimajo nobene neposredne koristi (ker niso plačani za to, ker delovanje študijskega zdravila še ni dokazano, ali pa zaradi možnosti, da lahko bolnik prejme placebo).

Etični in finančni vidiki zahtevajo, da študija vsebuje čim manjše, vendar še vedno zadostno število oseb. Statistiki se zato veliko ukvarjajo s tem, koliko oseb bi bilo najmanj potrebnih za pridobitev uporabnih rezultatov. Še vedno pa obstaja možnost, da je vzorec netipičen za populacijo, iz katere je vzet. Glavni faktor za določanje velikosti vzorca je stopnja zanesljivosti, ki jo želi raziskovalec doseči pri izogibanju napakam tipa I in II (tovrstne napake, ki se pojavljajo v fazi analiziranja, so podrobneje obravnavane v okviru odstopanj v kakovosti kliničnih podatkov v podpoglavju 2.6.4). Velikokrat se namreč zgodi, da raziskave niso izvedene na zadostnem številu ljudi, zaradi česar so tudi zelo težko uporabne v praksi, ali pa se

z njimi morebiti niti ne odkrijejo tiste razlike, ki bi jih želeli s posamezno raziskavo zaznati (Woodin & Schneider, 2003).

### 2.1.2 Kontrolne skupine v kliničnih preskušanjih

Da bi zagotovili najvišjo stopnjo zaupanja v veljavnost in vrednost rezultatov, se v klinična preskušanja uvaja kontrola s placebom ali primerjalnim zdravilom ter primerjava s podatki, dobljenimi pri isti osebi ali pa pri drugih bolnikih (DeRenzo & Moss, 2006; Nesbitt, 2004; Wang & Bakhai, 2006; Woodin & Schneider, 2003).

**Primerjava s placebom.** V tem primeru gre za način testiranja terapije, pri katerem ena skupina preizkušancev prejema zdravilo v preskušanju, kontrolna skupina pa placebo tj. navidezno ali lažno zdravilo (angl. *fake treatment*), posebej namenjeno temu, da nima pravega učinka, kar raziskovalcem omogoča, da izolirajo učinek zdravila v preskušanju (Woodin & Schneider, 2003). Placebo se najpogosteje uporablja v slepih preskušanjih, kjer sodelujoči ne vedo oziroma so le seznanjeni z možnostjo o prejemanju le-tega. Uporabe placeba se poslužujemo zaradi t.i. placebo učinka, pri katerem gre ob prejemanju neke terapije izključno za psihološki učinek, da le-ta deluje, in da jim »zdravilo« dejansko pomaga. Tudi raziskovalno osebje lahko bolnikom, ki prejemajo placebo namenja več ali manj pozornosti in ne nazadnje so lahko prisotna tudi določena pričakovanja glede učinkovitosti zdravljenja s strani tistih, ki vodijo raziskavo. Vse naštetu lahko v končni fazi zaradi pojava izkrivljenih podatkov zelo vpliva na samo kakovost dobljenih podatkov in s tem tudi kliničnih raziskav.

Seveda pa se placebo lahko uporabi samo pri tistih bolnikih, katerih zdravje ali celo življenje s tem ne more biti ogroženo. Pri tistih bolezenskih stanjih, pri katerih bi njegova uporaba imela poguben učinek, preiskovana zdravila običajno le dodajo že obstoječi terapiji. Primeri za to vključujejo kemoterapijo za zdravljenje raka, antipsihotike za zdravljenje shizofrenije in antiepileptike za zdravljenje epilepsije. Glede na to, da na ta način zasnovana preskušanja metodološko niso tako dobra kot dvojno slepa randomizirana, s placebom kontrolirana študija, pa morajo v omenjenih primerih etični vidiki kljub temu prevladati nad znanstveno utemeljenostjo (Nesbitt, 2004).

**Primerjava z drugo aktivno učinkovino ali postopkom.** V primerih, kjer uporaba placeba ni etična, kot na primer pri iskanju nove možnosti za terapijo sladkorne bolezni v kontrolni skupini, seveda ne bomo uporabili placeba, saj bi lahko zaradi tega kdo celo umrl. Prav tako je uporaba placeba nesmiselna pri testiranju novih načinov operativnih postopkov ipd. Zdravilo v preskušanju primerjajo z drugim zdravilom, ki je na tržišču ali postopkom in se uporablja kot standardna terapija za proučevano bolezen. Naročnik študije se pri tem nadeja, da se bo njegovo zdravilo v preskušanju izkazalo za statistično boljše od primerjalnega zdravila. Te t.i. aktivno primerjalne študije, znane tudi kot preskušanja z aktivnim nadzorom, so v zadnjih desetih letih postala že kar običajna praksa (Woodin & Schneider, 2003).

**Primerjava z obstoječimi podatki.** V določenih primerih se pri kliničnih preskušanjih poslužujemo primerjave z obstoječimi podatki (angl. *historical control*), že predhodno

pridobljenimi pri istih subjektih, bodisi brez zdravljenja, z enakim zdravljenjem, ali različnim zdravljenjem. Pri drugi vrsti primerjave z obstoječimi podatki pa gre za primerjavo podatkov, pridobljenih pri drugih bolnikih, prav tako bodisi brez zdravljenja, ob enakem zdravljenju ali pri različnem zdravljenju s preskušanim zdravilom (Woodin & Schneider, 2003).

### 2.1.3 Zmanjševanje sistematičnega odklona

V kliničnih preskušanjih se z namenom odpravljanja predhodno omenjenega sistematičnega odklona zaradi potencialne možnosti pristranskosti poslužujemo dveh glavnih tehnik, in sicer randomizacije (angl. *randomization*) ter slepljenja (angl. *blinding*) (DeRenzo & Moss, 2006; Nesbitt, 2004; Wang & Bakhai, 2006; Woodin & Schneider, 2003).

**Randomizacija** je metoda, pri kateri so preizkušanci naključno razporejeni v študijske skupine, bodisi v testno, se pravi eksperimentalno oziroma zdravljeno skupino, ki je deležna nove oblike zdravljenja; bodisi v kontrolno skupino, ki je tretirana z že obstoječim standardom (že obstoječa učinkovina oziroma terapija), placebo ali pa z ničemer (Chin & Lee, 2008; Rang, 2001). Randomizacija pripomore k zmanjšanju pristranskosti v študiji prav preko zagotavljanja naključnosti razporejanja preizkušancev v terapevtske skupine. (Machin & Fayers, 2010; Woodin & Schneider, 2003), s čimer zmanjšuje neravnovesja v značilnostih preizkušancev med skupinami (Chin & Lee, 2008).

**Slepljenje.** Slepe ali slepljene študije pomenijo, da eden ali več sodelujočih v klinični raziskavi ne vedo, kateri obliki zdravljenja so podvrženi preizkušanci in na podlagi tega ugotavljajo dejanske učinke zdravila. Slepljenje se lahko izvede na preizkušancih, raziskovalcih ali drugem študijskem osebju, tehničnem osebju, sponzorjih, monitorjih, statistikih ali katerikoli kombinaciji le-teh. Slepljenje dosežemo na način, da so zdravljenja videti enaka za vsako od obravnavanih skupin. V primeru, da je nemogoče doseči enak izgled katerekoli oblike zdravljenja, pa lahko slepljenje dosežemo na ta način, da vključimo osebo, ki sicer ni v povezavi z dodeljevanjem zdravil preskušanja, medtem ko je raziskovalec še vedno slepljen med obravnavo preizkušancev. Slepi eksperimenti so na področju testiranja zdravil bistvenega pomena, saj tovrstne raziskave dajo veliko bolj objektivne rezultate (Wang & Bakhai, 2006).

Pri **enojno slepih** kliničnih raziskavah bolniki ne vedo, ali uživajo placebo ali zdravilo, medtem ko pa je zdravnik seznanjen, v katero skupino (kontrolno ali testno) spada bolnik. Enojno slepega poskusa se poslužujemo v primerih, ko mora biti raziskovalec seznanjen z vsemi podrobnostmi, in ko ni tveganja za vnos pristranskosti. Na ta način se ugotavlja, ali zdravilo dejansko deluje, ali pa je veliko odvisno od psihološkega stanja bolnika oziroma od tega, kako sprejema zdravilo.

**Dvojno slepe** klinične raziskave so potrebne za doseganje čim večje objektivnosti rezultatov. Doseči želijo višji standard znanstvene dokazljivosti in se nujno izvajajo pri raziskovanju vsakega zdravila, katerega učinek še ni povsem dokazan. Pri tovrstnih kliničnih raziskavah niti preizkušanci niti zdravnik, ki opravlja raziskavo, do konca ne vedo, ali je bil preiskovanec naključno razvrščen v eksperimentalno (testno) ali kontrolno skupino. Šele po zaključenem

zbiranju podatkov, v nekaterih primerih pa šele po končani analizi, raziskovalce seznani, kateri posamezniki so bili v kateri terapevtski skupini. Dvojno slepljenje je potrebno za zmanjševanje sistematičnega odklona, do katerega lahko pride pristranskost raziskovalca, ki bi lahko domnevno koristno študijsko zdravilo predpisal tistemu bolniku, ki bi od tega zdravila imel večje koristi, ali pa izkazoval dodatno pozornost bolnikom, ki prejemajo placebo (Wang & Bakhai, 2006). Oblika dvojno slepe študije omogoča tudi dodatno zavarovanje za primer pristranskosti, placebo učinka ter izvajanja analize v prid ali morda celo v škodo zdravila, kar bi bilo nesmiselno in škodljivo za prihodnost samega zdravila (Chin & Lee, 2008).

O **trojno slepih** študijah govorimo, kadar niti bolnik niti zdravnik raziskovalec, monitorji in ocenjevalec (statistik) ne vedo, kateri bolnik prejema katero zdravilo oziroma ali ta prejema pravo zdravilo ali le placebo.

**Odprte klinične raziskave.** Pri odprtih (angl. *open-label*) oziroma neslepih raziskavah gre za popolno nasprotje slepemu preskušanju. To so vse tiste klinične raziskave, pri katerih vsi sodelujoči vedo, katero zdravilo se uporablja in pri katerih vsi bolniki dejansko prejmejo pravo zdravilo. V teh kliničnih raziskavah se placebo ne uporablja. Tovrstne raziskave so primerne za primerjavo dveh podobnih zdravljenj, da ugotovimo, katero je najbolj učinkovito (Wang & Bakhai, 2006).

#### 2.1.4 Statistični modeli kliničnih raziskav

Obstaja veliko različnih statističnih modelov študij. V praksi se pojavljata zlasti dva, ali njune različice, ki sta opisana spodaj. Gre torej za samo zasnovo eksperimenta, študije, ki predstavlja obliko, način oziroma načrt zbiranja podatkov pod polno kontrolo raziskovalca ali brez nje. Pri načrtovanju poskusov izvajalca poskusa pogosto zanima učinek nekega postopka ali intervencije oziroma zdravljenja na posamezne poskusne enote, ki so lahko ljudje, deli ljudi, skupine ljudi, rastline, živali, itd. (Woodin & Schneider, 2003).

Tovrstna kontrola pri kliničnih raziskavah je nujno potrebna, saj se tako podatki preverjajo oziroma prihajajo podjetja do bolj kakovostnih podatkov, ki pa so nujno potrebni, da se lahko neko zdravilo lansira na trg oziroma kasneje učinkovito uporablja. Taka kontrola je pomembna tudi za same raziskovalce, saj na ta način pride do manjših odstopanj oziroma je tako lažje ugotavljati vzroke morebitnih odstopanj. Klinične študije s kontrolnimi skupinami lahko torej izvajamo na dva načina, kot nepovezano (vzporedni model) ali kot povezano (navzkrižni model) izvajanje poskusov (Woodin & Schneider, 2003).

**Vzporedni model.** Gre za nepovezano izvajanje poskusov, ki je tudi najpogostejši in najbolj enostaven statistični model, ki se uporablja v kliničnih raziskavah. V tem primeru gre za načrt paralelnih skupin oziroma vzporedno študijo, kjer imamo dve skupini, od katerih je vsaka podvržena zdravljenju z A ali B obliko terapije. Vsaka skupina bolnikov prejema le eno vrsto terapije, bodisi A ali B, lahko pa imamo tudi več terapevtskih skupin. Skupine se spremljajo v paralelah. Pri vrednotenju se nato za vsako skupino izračuna povprečni uspeh terapije, na koncu pa se te srednje vrednosti med sabo primerja (Woodin & Schneider, 2003).

Slika 4: Vzporedni model študije

|           |                                                  |
|-----------|--------------------------------------------------|
| Skupina 1 | zdravilo A                                       |
| Skupina 2 | zdravilo B                                       |
|           | Začetek <span style="float: right;">Konec</span> |

Vir: K. E. Woodin in J. C. Schneider, *The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research*, 2003, str. 81, tabela 3.

**Navzkrižni model.** Pri tem govorimo o povezanem izvajanju poskusov, kjer gre za navzkrižni načrt (angl. *cross-over*), pri katerem je vsaka od skupin deležna obeh obravnav oziroma obeh oblik zdravljenj. Začne se na enak način kot vzporedni model študije. V nekem določenem časovnem obdobju je ena skupina deležna ene oblike zdravljenja (na primer A), druga skupina pa druge oblike zdravljenja (na primer B). Temu nato običajno sledi nek časovni premor, zatem pa ista prva skupina prejme drugo obliko zdravljenja (B), druga skupina pa prejme prvo obliko zdravljenja (A). Časovni odmor se nanaša na čas, ki preteče med obema zdravljenjema, določi pa se glede na obstoječa znanja o vplivu zdravila na anatomske in farmakološke procese, tako da po tem obdobju ni več vpliva prve terapije na drugo. Za vsakega bolnika se torej uspešnost zdravljenja določi dvakrat. Pri vrednotenju se najprej za vsakega bolnika izračuna individualna razlika v uspešnosti terapije in ta se potem primerja s povprečno vrednostjo individualne difference uspeha terapije. Pri tem modelu je vsaka skupina lahko primerjana sama s seboj kot tudi z drugo skupino. V primeru tega modela je variabilnost manjša v primerjavi z variabilnostjo pri vzporednem modelu (Nesbitt, 2004).

Slika 5: Navzkrižni model študije

|           |            |                |            |
|-----------|------------|----------------|------------|
| Skupina 1 | zdravilo A |                | zdravilo B |
| Skupina 2 | zdravilo B |                | zdravilo A |
|           | Začetek    | Faza izpiranja | Konec      |

Vir: K. E. Woodin in J. C. Schneider, *The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research*, 2003, str. 81, tabela 4.

Pri paralelnih testiranjih nas torej zanima diferenca srednjih vrednosti, pri navzkrižnih pa srednja vrednost diferenc.

## 2.2 Protokol kliničnega preskušanja

Po opredelitvi osnovnih elementov zasnove preskušanja nastopi čas, da študijski tim pripravi ustrezen načrt t.i. protokol za posamezno klinično raziskavo. Dober protokol tvori hrbtenico raziskovalnega procesa in je bistvenega pomena za izvedbo visokokakovostne študije, ki nam zagotovi tudi kakovostne klinične podatke. V protokolu so natančno opredeljeni zasnova, cilji, namen, metodologija, statistični vidiki in organizacija načrtovanega preskušanja, vključno s potekom, časovnimi okviri, razporedom testiranj, postopkov, zdravljenj in odmerjanj ter načini ugotavljanja učinkov in kaj vse je potrebno za doseganje kakovostnih rezultatov, katero ciljno

skupino bolnikov zajeti, kje jo izvajati, na katera morebitna odstopanja se lahko pripravijo in kako bi lahko le-ta odstranili (Carson & Dent, 2007; Meinert, 2012; Turner, 2010).

Običajno vsebuje tudi znanstveno utemeljitev, se pravi ozadje z vsemi predhodnimi znanstvenimi raziskavami o študijskem zdravilu in razlog(e) za izvajanje preskušanja z vsemi medicinskimi cilji in pričakovanimi učinki. Protokol vsebuje natančen načrt za izvedbo kliničnega preskušanja, ne le za zagotovitev varnosti in zdravja preizkušancev, pač pa tudi za podajanje odgovorov na specifična raziskovalna vprašanja (DeRenzo & Moss, 2006; McFadden, 2007; Wang & Bakhai, 2006). Izvajalcem, na primer pogodbeni raziskovalni organizaciji (angl. *Clinical Research Organization*, v nadaljevanju CRO) ali zdravnikom na raziskovalnih centrih, medicinskim tehnikom ter drugemu kliničnemu študijskemu osebju na različnih lokacijah v primeru multicentričnega preskušanja, protokol na osnovi natančnega opisa njihovih dolžnosti in odgovornosti v času preskušanja narekuje izvajanje preskušanja na povsem enak način, s čimer se dosega primerljivost podatkov med centri (Woodin & Schneider, 2003).

Vse protokole, ki vključujejo ljudi kot preizkušance, zatem pregleda in potrdi njeno primernost neodvisna komisija za strokovno oceno protokola in pomena študije za klinično prakso. Po tem znanstvenem pregledu protokole pregleda še institucionalni svet oziroma odbor za pregled ali komisija za etiko (angl. *Institutional Review Board*, v nadaljevanju IRB), v Sloveniji je to Komisija RS za medicinsko etiko (v nadaljevanju KME). To se zahteva zaradi nujnosti vzpostavitve in zagotavljanja varnosti bolnikov ter etičnosti izvajanja študije. Velikokrat celoten potek raziskave nadzoruje tudi raziskovalni odbor, ki je prav tako neodvisen in lažje kritično spremlja potek celotne raziskave, hkrati pa skrbi, da vse poteka tako kot mora.

Če je torej protokol dobro napisan, zasnova študije pa na trdnih temeljih, lahko pričakujemo, da bo študija ustvarila veljavne in zanesljive podatke, ki bodo s svojo visoko kakovostjo sprejemljivi za znanstveno skupnost, vključno z regulatornimi organi (Davis et al., 1999; Woodin & Schneider, 2003).

## **2.3 Obrazci za zbiranje podatkov**

Na osnovi protokola je mogoče razviti obrazce CRF, ki se uporabljajo med kliničnim preskušanjem z namenom zbiranja s protokolom zahtevanih podatkov za vsakega od preizkušancev. Obrazci imajo izredno velik vpliv na kakovost podatkov, zato bi bilo marsikdaj pomembneje del časa in energije, ki sta sicer namenjena za razvoj protokola, usmeriti v sam proces oblikovanja in razvoja obrazcev. Z obrazci CRF se zbiranje študijskih podatkov poenoti, poleg tega pa tudi omogočajo zagotavljanje izpolnjevanja medicinskih, statističnih in regulatornih potreb, kot tudi potreb managementa podatkov. Razvoj obrazcev je domena specializiranega osebja ali oddelka znotraj sponzorskega podjetja, lahko pa tudi za to specializiranih zunanjih CRO-jev (Davis et al., 1999; Woodin & Schneider, 2003).



Woodin in Schneider (2003) izpostavljata dejstvo, da so dobri obrazci plod doslednega izboljševanja le-teh v daljšem časovnem obdobju, in sicer preko ugotavljanja, kateri obrazci ali deli le-teh so vir napak, kot tudi posredovanja informacij o teh oblikovalcem z namenom izboljševati oblikovne značilnosti. Pri oblikovanju visokokakovostnih obrazcev je zelo koristen pristop t.i. modularizacije, pri čemer oblikovalci izmed predhodno oblikovanih modulov izberejo za aktualno študijo najprimernejše module. Nadalje se priporoča uporaba standardne terminologije, ki je blizu raziskovalcem; na podlagi protokola definiramo vse zahtevane podatke ob upoštevanju, da se z obrazci podatki zbirajo na način, ki omogoča ustrezne analize ter, da po istem podatku vprašamo le enkrat in določimo razporeditev vseh sestavnih elementov in polj obrazca. Senčenje, poravnava in omejevanje števila polj na posamezno stran lahko bistveno zmanjšajo pogostost napak. Obrazce je potrebno oblikovati z raziskovalnim centrom v mislih, pri čemer jih je potrebno narediti medicinsko in klinično smiselne. Dodatni pomen obrazcev za zbiranje podatkov je opisan v sklopu podpoglavja 3.2.3 Elementi procesa managementa podatkov.

Določanje parametrov načrta študije, izdelava dobrega protokola in razvijanje ustreznih obrazcev za zbiranje podatkov predstavljajo temelj za pripravo in izvedbo uspešnega kliničnega preskušanja (Woodin & Schneider, 2003). Slednje je namreč pogojeno s kompleksnostjo zasnove protokola in obrazcev ter količino zbranih podatkov, ki pomembno vplivata na kakovost podatkov (Davis, et al., 1999).

## **2.4 Zbiranje podatkov**

Kot vodilo za dobro organizacijo kliničnega preskušanja je ICH določila nabor navodil, imenovan GCP oziroma smernice ICH GCP (E6). Ena ključnih idej GCP je, da mora biti preskušanje dokumentirano na način, ki tudi po končanem preskušanju omogoča preverjanje vseh korakov preskušanja in vseh podatkov zbranih med preskušanjem (Pavlović, 2010).

Podatki kliničnih raziskav so podatki preizkušancev, ki jih med preiskavo novega zdravila ali medicinskega pripomočka zbirajo zdravniki raziskovalci, raziskovalni medicinski tehniki in koordinatorji študij ter jih posredujejo v center za management podatkov (angl. *Clinical Data Management Center – CDMC*). V preteklosti so se tovrstni podatki zbirali izključno v papirni obliki na t.i. papirne obrazce CRF, ki so jih raziskovalne skupine v izpolnjeni obliki posredovale v podatkovni center. V slednjem je ustrezno osebje podatke nato ročno vnašalo v bazo podatkov. Temu je sledila digitalizacija in validacija podatkov, ki so nato bili posredovani v nadaljnje analize, statistične obdelave ter pripravo poročila o kliničnem preskušanju (angl. *Clinical Study Report*, v nadaljevanju CSR). Takšno centralizirano zbiranje podatkov imenujemo tudi papirno zbiranje podatkov (angl. *Paper Data Collection – PDC*), pri katerem sta glavni nalogi raziskovalcev čitljivo in razumljivo izpolnjevanje dobljenih obrazcev ter pojasnjevanje morebitnih nejasnosti in odstopanj med podatki, ki jih po pregledu le-teh v digitalizirani obliki odkrijejo ustrezni strokovnjaki (Pavlović, 2010). Opisani proces ima številne pomanjkljivosti (Handelsman, 2011), in sicer:

- postopek zbiranja, prepisovanje, digitalizacije in validacije podatkov je dolgotrajen, bodisi zaradi nečitljivosti podatkov na papirnih obrazcih, potrebe po dodatnem pojasnjevanju vnosov ali manjkajočih podatkov,
- s podatki se večkrat manipulira, kar ustvari nove napake,
- nastale napake se prestrežejo šele čez več tednov, in
- vpogled v potek preskušanja s strani naročnika študije je možen šele z zamudo.

Za razrešitev naštetih težav so se sicer že v poznih 80-ih in zgodnjih 90-ih letih pričele pojavljati prve računalniške rešitve, ki so decentralizirale proces zbiranja podatkov in omogočile vnašanje podatkov na daljavo (angl. *Remote Data Entry – RDE*), pri čemer je raziskovalno osebje podatke vnašalo neposredno na raziskovalnem centru (Pavlović, 2010). Z razvojem in izboljšavami posameznih računalniških rešitev, večanjem računalniške moči in razmahom interneta pa je pred nekaj leti na področju zbiranja podatkov iz preskušanj v večini primerov izvajanih preskušanj prišlo do premika v smer elektronskega zbiranja oziroma zajemanja podatkov (angl. *Electronic Data Collection* oziroma *Capture*, v nadaljevanju EDC), katerega glavne koristi so (Handelsman, 2011):

- preverjanje podatkov se lahko izvaja že med samim vnašanjem podatkov, kar določene napake v celoti preprečuje in omogoča takojšnje opozarjanje na odpravljanje nekaterih drugih napak,
- vnos in vpogled v podatke je možen kadarkoli, kar izvajalcem in naročniku raziskave omogoča sprotno spremljanje napredovanja in statusa klinične raziskave in vključenih bolnikov praktično v vsakem trenutku.

Sistem EDC je računalniško podprt sistem za zbiranje podatkov v elektronski obliki. Rešitve EDC so dandanes splošno sprejete s strani farmacevtskih podjetij in CRO-jev po vsem svetu in so skoraj v celoti nadomestile tradicionalno metodologijo zbiranja podatkov v papirni obliki. S poenostavitvijo zbiranja podatkov in povečevanjem njihove točnosti se namreč bistveno skrajšujejo čas, ki je potreben za njihovo zbiranje, kot tudi za začetek trženja zdravil in medicinskih pripomočkov. Sistemi EDC običajno zagotavljajo (Handelsman, 2011):

- grafični uporabniški vmesnik za vnos podatkov (angl. *Graphical User Interface – GUI*),
- validacijsko komponento za preverjanje uporabniških podatkov, in
- orodje za poročanje za namene analize zbranih podatkov.

Z nadaljnjim razvojem programske opreme EDC ponudniki tovrstnih rešitev vključujejo zmogljivosti, ki so jih že pred tem razvili in tržili kot samostojne programske rešitve. To so na primer sistemi managementa kliničnih podatkov in preskušanj, poslovna inteligenca idr. Nadaljevanje tovrstnega združevanja je pričakovati, dokler ne bodo elektronske zdravstvene kartoteke bolnikov prešle v splošno uporabo, kar bo omogočalo pridobivanje podatkov bolnikov neposredno iz elektronskih zdravstvenih zapisov (Handelsman, 2011). Sisteme EDC podrobneje obravnavam v tretjem poglavju v sklopu sistemov managementa kliničnih podatkov (3.2.6).

## 2.5 Pomen kakovosti

Kakovost podatkov vpliva na celotno raziskavo, njen potek in verodostojnost. Do napak, ki zmanjšujejo kakovost, lahko prihaja zaradi motenj pri izmenjavi podatkov, napak pri vnašanju podatkov v sistem, slabega poznavanja sistema, (ne)kakovosti samega programa, ali njegove (ne)primernosti za posamezno klinično raziskavo.

Po navedbah Mansella (2007) mora biti kakovost vgrajena v vsako posamezno fazo procesa kliničnih preskušanj. Pri tem se pojavlja potreba po obširni standardizaciji in jasni odgovornosti pa tudi po zavedanju, da do razlik prihaja. Do slednjih lahko pride zaradi težav pri izvajanju preskušanja, nekakovostnega dokumentiranja ali nepravilnosti v postopkih. Celotno klinično raziskovalno okolje se je s pojavom multicentričnih in mednarodnih preskušanj dramatično spremenilo in to zaradi povečanja kompleksnosti študij, številčnosti sodelujočih, vključenih v klinična preskušanja, ter večje osredotočenosti na razvoj dokazljivosti.

Nobeno klinično preskušanje ni popolno, zaradi česar tudi nobeden nabor podatkov ni popoln. Velja pa tudi obratno, da tudi, če bi bilo mogoče doseči popolno natančnost evidenc, to še ne odloča o kakovosti kliničnega preskušanja. Prisotni morajo biti tudi dober načrt študije, dobro opredeljeni cilji, zagotovitev varnosti sodelujočih in nepristranskosti opazovanj (Kleppinger & Ball, 2010).

Kakovost v kliničnih raziskavah je mogoče opredeliti kot skladnost procesa preskušanja z določenimi zahtevami ter zanesljivost in verodostojnost pridobljenih podatkov, ki zagotavljajo odgovor na posamezno znanstveno vprašanje. Naročniki študij uporabljajo več preventivnih ukrepov in kontrol za zagotavljanje te kakovosti (Switula, 2011), ki jih bom v okviru sledečega poglavja o sistemu managementa kakovosti v kliničnih raziskavah tudi podrobneje obravnavala.

Kakovost v kliničnem preskušanju tako nekateri avtorji opredeljujejo z »visokokakovostnimi podatki«, torej podatki, ki so dovolj močni, da so v podporo končnim ugotovitvam in razlagam. Te so enake tistim, ki izhajajo iz podatkov brez napak. Iniciativa preoblikovanja kliničnih preskušanj (angl. *Clinical Trials Transformation Initiative – CTTI*) opredeljuje kakovost kot sposobnost učinkovito odgovoriti na vprašanje glede koristi in tveganj medicinskega izdelka ali postopka, obenem pa jamčiti varstvo sodelujočih (Kleppinger & Ball, 2010). Nekateri drugi avtorji menijo, da je ustreznejša opredelitev kakovosti v preskušanjih »primernost za uporabo« oziroma »ustreznost za namen«, zato glede na to, da gre pri kliničnih raziskavah za pridobivanje podatkov v podporo odločanju, mora torej kakovost pridobljenih kliničnih podatkov biti tolikšna, da na podlagi veljavnih zaključkov in rezultatov omogoča sprejemanje dobrih odločitev (Mansell, 2007). Slednje nato odločajo o nadaljnji usodi posameznega zdravlila, bolnikov, medicinske prakse in farmacevtskega podjetja.

Vsaka odločitev se sprejme na podlagi znanja, ki temelji na podatkih ter informacijah, ki so zbrane do določenega trenutka. Vsaka od teh odločitev je lahko le toliko dobra, kot so dobri procesi, ki se uporabljajo za zbiranje, analiziranje, interpretiranje in poročanje o podatkih v uporabni obliki tistemu, ki sprejema tovrstne odločitve. V ta namen je Mansell (2007) že pred leti izpostavil tista področja, preko standardizacije katerih bi bilo kakovost možno bolj učinkovito vključiti v proces kliničnega preskušanja. Ta področja vključujejo razvoj protokola in obrazcev za poročanje, sisteme zajemanja in prenosa podatkov ter študijske vsebine, kot na primer opazovani dogodki preskušanja (angl. *endpoints*) in neželeni izidi (angl. *adverse outcome*). Po nevedbah EMEA iz leta 2011 je že prišlo do standardizacije mnogih od teh področij, in sicer protokola, obrazca ICD, varnostnih poročil (angl. *Safety Reports*), CSR-a, dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet ter objave izsledkov študij v člankih.

## 2.6 Odstopanja in njihove posledice

V realnem svetu praktično nikoli ne bo možno opraviti raziskave, pri kateri ne bi bilo kakršnega koli odstopanja. Pri tem je seveda zelo pomembno, kolikšno je to odstopanje in kolikšen vpliv ima na končni rezultat. Velika odstopanja namreč zmanjšujejo verodostojnost raziskav in vplivajo ne le na varnost bolnikov v preskušanju, pač pa preko uvajanja pristranskosti v rezultate preskušanj tudi na varnost vseh bodočih bolnikov. Pri preskušanjih se tako v osnovi pojavljajo štiri vrste napak, in sicer napake pri načrtovanju, vodenju, procesu zbiranja podatkov ter analizi. Pri odpravljanju teh napak pomembno vlogo igra spremljanje oziroma monitoriranje, ki je podrobneje opisano v naslednjem poglavju. V spodnji tabeli so navedene vrste napak, opredeljen pa je tudi njihov potencial za negativen vpliv na varnost bolnikov med preskušanjem in za vnos pristranskosti rezultatov (Baigent et al., 2008).

*Tabela 1: Vrste napak in njihov vpliv na varnost preizkušancev ter pristranskost rezultatov*

| <b>Vrsta napake</b> | <b>Negativen vpliv na varnost med preskušanjem</b> | <b>Pristranskost rezultatov</b> |
|---------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|
| zasnovna            | +++                                                | +++                             |
| procesna            | +++                                                | + (slepe)<br>+++ (neslepe)      |
| zbirna              |                                                    |                                 |
| naključna           | –                                                  | +                               |
| namerna             | +                                                  | –                               |
| analizna            | –                                                  | +++                             |

Vir: C. Baigent et al., *Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods*, 2008, str. 50, tabela 1.

### 2.6.1 Napake v zasnovi študije

Resne napake med snovanjem preskušanja lahko zelo negativno vplivajo na varnost bolnikov ali kompromitirajo interpretacijo rezultatov študije, kar lahko ogrozi tudi vse bodoče bolnike,

ali oboje. Primer takšne zasnovne napake, ki lahko negativno vpliva na bolnikovo varnost v preskušanju, je neuspešnost pri opredelitvi sistematičnega beleženja varnostnih izidov. Posledica takšne napake je lahko nezmožnost odbora za nadzor podatkov (angl. *Data Monitoring Committee – DMC*), da prepozna morebitne velike razlike v varnostnih izidih, ki se lahko pojavijo pred koncem preskušanja. Zasnovne napake, ki v ugotovitve študije uvajajo resno pristranskost, lahko povzročijo, da je interpretacija preskušanja otežena ali celo nemogoča. Tak primer, ko s preskušanjem ni mogoče obravnavati postavljene hipoteze zaradi napak v osnovnem načrtu študije, nastopi ob določitvi neustrezne velikosti vzorca ali neuspešnosti pri zagotavljanju nadaljnjega spremljanja (angl. *follow-up*) vseh prvotno randomiziranih bolnikov. Podobno ima lahko resno pristranskost za posledico tudi napačna metoda randomizacije ali možnost razkritja (angl. *unblinding*), ki tudi lahko, razen v primeru takojšnjega odkritja, onemogoči pravilno interpretacijo ugotovitev preskušanja (Baigent et al., 2008).

Baigent in drugi (2008) poudarjajo, da je preprečevanje tovrstnih napak nujno, zato je še pred pričetkom preskušanja pomembno zagotoviti, da protokol in vse relevantne SOP-e skrbno pregledajo izkušeni raziskovalci, ki šele na podlagi temeljitega pregleda študijske dokumentacije in drugih materialov podajo natančno oceno ustreznosti zasnove preskušanja.

### **2.6.2 Napake pri izvajanju študije**

Napake, vezane na postopek oziroma vodenje ali izvajanje študije, imenujemo tudi procesne napake. Te so opredeljene kot sistematične napake v sledenju študijskemu protokolu ali SOP-om. Tovrstne napake se razlikujejo v svojem potencialu glede vpliva na varnost bolnikov ali uvedbe pristranskosti. Varnost bolnikov v preskušanju je lahko ogrožena v primeru, če so ti vanj vključeni, kljub predhodni neželeni reakciji na študijsko zdravilo. Nasprotno pa vključitev nekaterih bolnikov, ki ne ustrezajo kriterijem za vključitev iz razlogov, ker so bodisi malce prestari ali premladi, ali pa zato, ker je določen klinični parameter, kot na primer krvni tlak ali velikost tumorja, nekoliko izven predpisanih okvirjev, praviloma ne vpliva bistveno na varnost ali kakovost preskušanja (Baigent et al., 2008).

Odstopanja so možna tudi zaradi nepravilnega razumevanja ali razlage pravil, tako s strani bolnikov, kot tudi s strani zdravnikov raziskovalcev. Bolniki si tako lahko posledično v svoj dnevnik zapisujejo določene podatke, ki morebiti niti niso primerni ali pravilni. V tem primeru je možno bolnika opozoriti na nepravilnost njegovega početja in ga prositi, da v bodoče upošteva pravila. Lahko pa se zgodi, da posamezne postavke bolnik v osnovi napačno razume in posledično prav tako vnaša nepravilne podatke. Problem nastopi tudi pri bolnikih, ki niso zanesljivi oziroma v svoje tabele vnašajo nerealne podatke, ker morebiti ob določenih uri ali dnevu pozabijo narediti, kar se od njih pričakuje in si potem, ko to ugotovijo, podatke preprosto izmislijo. Tovrstna odstopanja so precej pogosta in jih je zelo težko odpraviti, saj zdravnik raziskovalec dejansko ne more biti ves čas z bolnikom, da bi ga nadziral, poleg tega pa je tudi zelo težko ugotoviti, da je do tovrstnega početja prišlo.

Čeprav so manjše procesne napake, kot na primer vlaganje dokumentacije za ohranjanje najnovejših različic dokumentov, pogosto v središču pozornosti monitoriranja raziskovalnega centra, pa je le malo verjetno, da bodo takšne napake resnično ogrozile varnost bolnikov v preskušanju, ali uvedle pristranskost v rezultate študije. Procesne napake le v redkih primerih uvedejo resno pristranskost v končne ugotovitve študij. V primeru ponavljajoče se procesne napake, ki ima za posledico napačno razvrstitev študijskih rezultatov, pa lahko zmanjša izmerjeni učinek zdravljenja. Še do večje pristranskosti lahko pride, če je procesna napaka nenaključna glede porazdelitve terapij. Čeprav je tovrstna napaka zelo malo verjetna v pravilno randomizirani multicentrični študiji, v kateri je dodelitev vrste terapije prikrita (slepe študije), pa so obsežna preskušanja, ki imajo odprto zasnovo (neslepe študije), precej dovzetna za tovrstne procesne napake (Baigent et al., 2008).

### **2.6.3 Napake v procesu zbiranja podatkov**

Baigent in drugi (2008) pojasnjujejo, da napake, do katerih pride, ko raziskovalec v obrazec CRF vnese netočne podatke, vključno s ponarejenimi, imenujemo tudi napake pri evidentiranju podatkov. Tovrstne napake so lahko posledica procesnih napak, kot na primer, ko bolnikov krvni tlak ni izmerjen natančno zaradi neumerjenosti sfigmomanometra. V prvem primeru zato pri vseh fazah kliničnega dela raziskav igra ključno vlogo prav nenehno in odprto sodelovanje zdravnikov in testiranih prostovoljcev, saj lahko le tako dobimo zares kakovostne podatke o tem, kako učinkovito in varno je neko zdravilo za končne uporabnike. Zapisovanje vsake najmanjše podrobnosti, redno spremljanje počutja, natančno merjenje zahtevanih parametrov, pa tudi poznavanje samega sebe so stvari, na katere se pri izvajanju kliničnih raziskav nikakor ne sme pozabiti. Da pa bi bili podatki čim bolj natančni, je najbolje, da si testirana oseba vse dosledno zapisuje in to na sledečem študijskem kontrolnem obisku (angl. *visit*) tudi natančno opiše oziroma poroča zdravniku raziskovalcu. Slednji vse te ugotovitve tudi vpiše v program klinične raziskave, ob pojavu morebitnih resnih neželenih učinkov pa prepreči nadaljnje poslabšanje zdravstvenega stanja in po potrebi celo prekine testiranje.

Najpogosteje prihaja do napak ravno pri vnašanju podatkov v sisteme zbiranja in obdelave podatkov, zato na tem mestu potekajo nenehne kontrole, na podlagi katerih tako odgovorne osebe kot tudi sistem sam sproti obvešča o morebitnem vnosu vprašljivih podatkov ali o manjkajočih podatkih. Če se podatki zbirajo v papirni obliki, se ti v podatkovnem centru pregledujejo, morebitna ugotovljena odstopanja, do katerih lahko vedno prihaja, pa nato naknadno pojasnijo raziskovalci. Posebno vrsto težav predstavljajo manjkajoči podatki, saj jih je izredno težko, če ne celo nemogoče, naknadno pridobiti. Tako lahko torej do odstopanj oziroma napak pride pri samem pretipkavanju podatkov v podatkovnem centru, ko oseba, ki je odgovorna za vnos podatkov v sistem za obdelavo podatkov, naredi tipkarsko napako ali morebiti nepravilno prebere že sicer nečitljivo zapisane podatke. Zaradi tega je potrebna vzporedna kontrola podatkov.

Posebno vrsto odstopanj predstavljajo odstopanja, ki so posledica nerazumevanja programov za zajemanje podatkov oziroma nezadostnega izobraževanja njihovih končnih uporabnikov.

Rešitve, ki se ponujajo same, so na strani snovalcev teh programov, ki bi jih lahko vsaj v določenih primerih naredili bolj priročne in razumljive, ali pa bi zdravnike raziskovalce veliko bolje poučili o vseh možnostih in zahtevah programov.

Med raziskavami tako lahko pride do nastanka dveh vrst napak v podatkih. Ena vrsta je posledica namernega ponarejanja podatkov, druga vrsta pa je posledica človeške napake ali napake v meritvi, kot na primer netočni vnosi in prenosi podatkov, napačne razlage in omejitve merilnih instrumentov. Napake, ki izhajajo iz ponarejenih podatkov, so vedno resne in jih je potrebno ustrezno obravnavati, druge vrste napak pa so lahko resne ali trivialne. V vsakem primeru pa mora vsaka klinična študija vključevati postopke oziroma metode za preprečevanje ali zmanjševanje verjetnosti nastanka pomembnih napak, kot so navidezni udeleženci, prirejanje podatkov, vključitve neustreznih preizkušancev, naključno pomešanje podatkov ter napake meritev izidov, ki ogrožajo integriteto raziskovalnih podatkov.

Kot najpomembnejšo skrb pri napakah v okviru zbiranja podatkov Baigent in drugi (2008) izpostavljajo njihov potencial za ustvarjanje resne pristranskosti pri izsledkih preskušanja. Enako kot pri procesnih napakah je možnost pristranskosti največja, ko so takšne napake nenaključne. Iz tega sledi, da obstaja možnost določenega tveganja pristranskosti takrat, ko osebe razpolaga z vedenjem o dodelitvi terapij. Zgolj naključne napake, kot so neustrezno razbiranje števil pri prepisovanju rezultatov krvnih preiskav ali zaokroževanje rezultatov, pa zelo malo verjetno uvedejo resno pristranskost, vendar pa še vedno lahko škodujejo preskušanju, če so zelo obsežne, saj lahko povzročijo zmanjšanje izmerjenega učinka zdravljenja (Baigent et al., 2008).

#### **2.6.4 Napake pri analiziranju**

Napake, ki se pojavijo med analizo in interpretacijo rezultatov preskušanja, se imenujejo analizne napake. Gre za različna odstopanja, ki se pojavijo med samo obdelavo podatkov in so predvsem posledica človeške ali računalniške napake. Pri računalniških napakah se lahko zgodi, da se določeni podatki sploh ne upoštevajo oziroma niso vključeni v proučevanje, saj jih računalnik ne zajame, kar je lahko posledica programske napake ali kakšne druge oblike odstopanja. Zaradi tega je zelo pomembno, da se ob koncu obdelave temeljito pregleda celoten obdelani vzorec, na osnovi tega pa ugotovijo in določijo morebitna odstopanja. Kadar pa gre za človeške napake, so odstopanja mogoča tudi zaradi bolnika samega, ki naj bi dejansko zaznal določene učinke, kljub temu da teh v bistvu ni, in o tem poročal zdravniku.

Pojavljata se dva tipa teh napak (Chin & Lee, 2008):

- napaka tipa I: do te pride, če se določi razliko med A in B, kljub temu da ta v resnici ne obstaja, kar predstavlja lažno pozitiven zaključek, ki kasneje ne daje več (dovolj) učinkovitih rezultatov;

- napaka tipa II: do te pride, če ne najdemo razlike med A in B, kljub temu da ta obstaja, kar predstavlja lažno negativen zaključek. Ali drugače povedano, pomanjkanje statistično značilne koristi zdravljenja se lahko včasih zamenja za dokaz, da je zdravljenje neučinkovito, v resnici pa je le bilo preskušanje premalo obsežno za identifikacijo prepričljivo zmernih učinkov.

Čeprav tovrstne napake običajno niso predmet monitoriranja, pa bi morale njihovo odkrivanje vendarle biti del zagotavljanja kakovosti glede na to, da lahko odločilno vplivajo na uporabo zdravila v bodoče, pri čemer gre lahko bodisi za uporabo neučinkovitega ali celo zdravju škodljivega zdravila, ali pa pride celo do opustitve razvojnega programa sicer učinkovitega zdravila (Baigent et al., 2008).

### 2.6.5 Napake, kršitve in goljufije

Vsa zgoraj opisana odstopanja lahko glede na izvor, namen in vpliv na kakovost podatkov iz preskušanj razdelimo v tri skupine, ki so opisane v nadaljevanju. Pomembno se je zavedati, da obstajajo, da do njih vedno znova prihaja, da predstavljajo resno težavo, in da jih je potrebno zaradi večjega ali manjšega vpliva na kakovost izsledkov posameznega kliničnega preskušanja tudi načrtno odkrivati in obvladovati. Nepogrešljivo vlogo pri njihovem zmanjševanju in/ali odpravljanju v prihodnje igra prav CRA, ki se z njimi nenehno srečuje na raziskovalnih centrih, in sicer preko dajanja (dodatnih) navodil in usposabljanja raziskovalnega osebja (Carson & Dent, 2007; Spriet & Dupin-Spriet, 2005; Woodin & Schneider, 2003).

Po definiciji je **napaka** dejanje, ki vključuje nenamerno odstopanje od resnice ali točnosti in je posledica nerazumevanja ali pomanjkanja pozornosti. Do napak med kliničnimi preskušanji vedno prihaja, CRA pa pri monitoriranju študij najpogosteje naleti prav na tiste, ki se pojavljajo v obrazcih CRF, pri razdeljevanju zdravil, v študijski dokumentaciji, pri sledenju zahtevam protokola ali kateremu koli drugemu vidiku izvajanja študije.

Vrste napak, ki jih zasledimo v obrazcih CRF, izhajajo iz manjkajočih vrednosti, protislovij oziroma neskladij, napačnih vpisov, vnosov izven določenega območja, nelogičnih ali nejasnih vnosov. Med slednje sodijo neberljivi odgovori, ki jih ni mogoče prebrati zaradi nečitljive pisave, ali na primer vnosi z izbiro več vrednosti za isti odgovor, kjer to ni predvideno. Na splošno lahko napake segajo od manjših razlik pa vse do očitnih neskladij (Woodin & Schneider, 2003).

Ker so napake v osnovi nenamerne, obstaja možnost, da jih odpravimo ali vsaj zmanjšamo njihovo pojavljanje v okviru poteka študije. Na splošno velja, da jih je razmeroma precej enostavno najti in popraviti. Običajno se njihova pojavnost z napredovanjem preskušanja tudi zmanjšuje, njihov vpliv na samo študijo in njene rezultate pa je, čeprav v odvisnosti od posameznega parametra, ravno zaradi popravljivosti običajno precej majhen in nepomemben (Woodin & Schneider, 2003).



**Kršitev** je resnejša kot napaka, pomeni pa, da je nekdo zavestno naredil nekaj, kar je v nasprotju s pravilnim ravnanjem, in je izvedena za doseganje ustreznega kriterijem. Nekatere bolj pogoste vrste kršitev so vezane na vključevanje preizkušancev, ki skoraj ustrezajo ob postavljanju približkov vrednosti, na primer za vitalne znake, ter poenostavljanju za namen uskladitve z zahtevami protokola.

Kršitve imajo lahko na študije večji vpliv kot napake, to pa zato, ker jih morda niti ne odkrijemo, če pa že, so lahko nepopravljive, tako da se lahko celo zgodi, da so podatki za vse vključene preizkušance neuporabni. Če kršitev ni odkrita, lahko v odvisnosti od obsežnosti bistveno vpliva na rezultate študije. Tako lahko študija preiskovano zdravilo prikaže kot učinkovito ali varno, pa čeprav ni, ali obratno. V nobenem primeru pa izid raziskave ni ugoden za uporabnike zdravila. Tudi za monitorja je odkrivanje kršitev veliko težje od odkrivanja napak, saj mora biti pri pregledovanju originalne dokumentacije zelo pozoren in natančen, še posebej, ko gre za preverjanje vključitvenih in izključitvenih kriterijev za posameznika (Woodin & Schneider, 2003).

**Goljufija**, pri kateri gre, tako kot pri kršitvi, za namerno zavajanje oziroma delanje stvari napačno, je od vseh treh najbolj hudo kaznivo dejanje, poleg tega pa jo je tudi najtežje odkriti, ker je pogosto izvedena na zelo premišljen način in v velikem obsegu ter v osebno korist in običajno služi povečanju prihodkov od študij. Njen vpliv na študijo je zelo velik, ugotavlja pa se ga lahko le, če pride do njenega odkritja. Nekateri bolj pogosti načini pojavljanja goljufije so: uporaba fiktivnih preizkušancev in/ali fiktivnih podatkov, ponarejeni rezultati testiranj in ponarejena študijska dokumentacija.

Goljufijo je težko odkriti, kajti storilec je običajno zelo previden in skrben – naredi vse, kar je v njegovi moči, da ostane prevara skrita. Na srečo je pojavnost goljufij v kliničnih preskušanjih zelo nizka, vendar je kljub temu zelo pomembno, da CRA ostane pozoren in se zaveda tudi možnosti goljufij (Woodin & Schneider, 2003).

Do ponarejanj najpogosteje prihaja v povezavi z izključitvenimi kriteriji, podatki preizkušancev, sočasnimi zdravljenji, ponarejanjem podpisa preizkušanca na dokumentu za prostovoljni pristanek, laboratorijskimi izvidi in rezultati drugih testiranj, vzorci telesnih tekočin, datumi obiskov, fiktivnimi obiski, evidencami zdravil in njihovim odmerjanjem ter dnevnikih bolnikov. Ob odkritju goljufivega dejanja, je potrebno o tem poročati regulatornemu organu, ta pa posledično izvede vzročno revizijo preiskovalnega centra (Woodin & Schneider, 2003).

V nadaljevanju Woodin in Schneider (2003) razpravljata, da so posledice goljufivih dejanj v preskušanjih lahko katastrofalne tako za naročnika študije kot tudi za raziskovalca in/ali CRA. Podatki, pridobljeni na raziskovalnem centru, na katerem uporabljajo goljufije pri izvajanju študijskih obveznosti, najverjetneje niti niso uporabni. To ima lahko za posledico neuspešnost celotne študije, saj se zaradi tega lahko podaljša čas za odobritev vloge novega zdravila ali pa pride do tega, da regulatorni organ vlogo razglasi za nesprejemljivo. Navedeno lahko

razvojni program zdravila vrne za več let nazaj ali pa celo povzroči, da se program popolnoma ustavi. Naročnik mora ponovno analizirati podatke in odstraniti vse vprašljive podatke. Posledice za preiskovalce, ki so udeleženi pri goljufanju, so prav tako hude, saj jih FDA/EMA zaradi tovrstnih prestopkov lahko uvrsti na seznam izključenih raziskovalcev in raziskovalcev z omejitvami, ali pa nimajo več dovoljenja za sodelovanje v kliničnih raziskavah. V najhujših primerih pa jih lahko doleti finančna in/ali zaporna kazen. Kar se tiče posledic morebitnih goljufivih dejanj na raziskovalnih centrih za monitorja, pa je odvisno od kakovosti njegovega monitoriranja ves čas poteka študije.

Woodin in Schneider (2003) torej kot prvo obrambno linijo proti napakam, kršitvam in goljufijam, ki se lahko pojavljajo pri kliničnih preskušanjih, omenjata monitorja oziroma CRA. Pri preprečevanju in odkrivanju tovrstnih nepravilnosti igrata odločilno vlogo prav kakovostno monitoriranje in zavedanje glede njihove pojavnosti.

Vsi zgoraj podrobno opisani dejavniki v veliki meri vplivajo na kakovost samih podatkov, posledično pa tudi na kakovost kliničnih raziskav. V želji po odpravljanju odstopanj zato na vsako stopnjo procesa izvajanja kliničnih raziskav vpeljujemo mehanizme za preprečevanje ali vsaj omilitev večjih odstopanj, ki jih bom v sledečem poglavju tudi podrobneje obravnavala.

### **3 SISTEM MANAGEMENTA KAKOVOSTI V KLINIČNIH RAZISKAVAH**

Kot je navedel že Pivka (2000), so napake povsem človeške in ni sistema, kjer ne bi prihajalo do takšnih ali drugačnih napak. Iz tega razloga moramo te že vnaprej pričakovati ter opredeliti sisteme, s katerimi jih bomo preprečili, ali vsaj omilili njihove posledice in na ta način raziskave naredili čim bolj verodostojne, s tem pa tudi kakovostne. Tudi Dolinšek (2005) se strinja, da je tehnologija napredovala že do te mere, da lahko sama na kakovosten način zazna napake in neustrezne podatke.

Izvajalec kliničnih preskušanj lahko svoje cilje najbolje doseže z vzpostavitvijo sistema managementa kakovosti (angl. *Quality Management System* – QMS). Elementi slednjega so: organizacijska struktura, odgovornosti, management podatkov, postopki, procesi, viri, zadovoljstvo, nenehno izboljševanje, kakovost izdelka ali storitve, vzdrževanje, trajnostni razvoj ter preglednost in neodvisna revizija (Valania, 2006). Zahteve glede sistema kakovosti na področju medicinskih izdelkov so mednarodno priznane kot način zagotavljanja tako varnosti in učinkovitosti izdelkov, kot tudi zadovoljstva strank (Valania, 2011). Gre torej za sistematično dejavnost, ki se ne osredotoča le na trenutno zadovoljstvo odjemalcev, pač pa tudi na bodoče, pri čemer stremi k nenehnemu izboljševanju (Eppler, 2003).

Za zagotovitev zaščite pravic, varnosti in dobrega počutja preizkušancev ter pridobivanje kakovostnih podatkov so bili v okviru sistema managementa kakovosti razviti številni standardi za izvajanje visokokakovostnih kliničnih raziskovalnih programov – od nadzora kakovosti in postopkov zagotavljanja kakovosti, politik in smernic, SOP-ov in delovnih

navodil, s preskušanjem povezanih navodil, protokola, obrazcev CRF, internih postopkov raziskovalnih centrov in laboratorijev, preko managementa podatkov in raziskovalnih centrov, procesa izboljševanja kakovosti, statistične podpore, klinične informatike pa do izbiranja najprimernejših človeških virov, opremljenosti in prostorskih zmogljivosti ter ustreznega usposabljanja vseh delujočih na področju kliničnega raziskovanja (Carson & Dent, 2007; Switula, 2011).

Valania (2006) meni, da je vzdrževanje kakovosti v času celotne klinične raziskave nenehen, dinamičen proces, ki je obenem tudi strogo reguliran in nadzorovan z zahtevami, opredeljenimi v dokumentih, kot so klinični protokol, načrt managementa podatkov (angl. *Data Management Plan*, v nadaljevanju DMP) in spremljajoči projektni načrt. Klinične raziskave se skozi obdobja spreminjajo in izboljšujejo prav zaradi nenehno potekajočega procesa nadziranja pridobivanja in vrednotenja podatkov kliničnih raziskav, pa tudi zaradi odpravljanja nepravilnosti ter različnih načinov iskanja kakovostnejšega izvajanja le-teh.

### 3.1 Nadzor in zagotavljanje kakovosti

Nadzor kakovosti (angl. *quality control*) in zagotavljanje kakovosti (angl. *quality assurance*) sta ključna sistema kakovosti in kot taka del managementa kakovosti. Sponzorji kliničnih preskušanj in CRO-ji so odgovorni tako za vzpostavitev, management ter spremljanje lastnih sistemov nadzora in zagotavljanja kakovosti kot tudi njihovih SOP-ov in drugih dokumentov kakovosti, kar zagotavlja visokokakovostne izdelke in storitve, ki v celoti zadovoljijo potrebe in pričakovanja strank (Manghani, 2011).

**Nadzor kakovosti** se osredotoča na izpolnjevanje zahtev glede kakovosti. V povezavi s kliničnimi preskušnji je definiran kot vse tiste periodične operativne tehnike ter aktivnosti, ki se izvajajo v okviru sistema zagotavljanja kakovosti. Tako se preveri, ali so bili izpolnjeni vsi pogoji za kakovost s preskušanjem povezanih aktivnosti in, ali so bili klinični podatki pridobljeni, zbrani, obravnavani, analizirani in prikazani v skladu s protokolom, SOP-i in GCP (Manghani, 2011; Valania, 2006).

**Zagotavljanje kakovosti** pa je osredotočeno na zagotavljanje zaupanja, da bodo/so izpolnjene vse zahteve glede kakovosti in je v povezavi s kliničnimi preskušnji v smernicah ICH GCP (E6) opredeljeno kot vse tiste načrtovane in sistematične aktivnosti, ki se izvajajo z namenom zagotavljanja, da je preskušanje izvedeno, podatki pa pridobljeni, dokumentirani, analizirani in se o njih poroča v skladu s protokolom, SOP-i, GCP in veljavnimi regulatornimi zahtevami (Manghani, 2011; Valania, 2006).

Manghani (2011) pojasnjuje, da je nadzor kakovosti v pristojnosti operativnih enot in sponzorja, zagotavljanje kakovosti pa je naloga oddelka za zagotavljanje kakovosti. Poslanstvo slednjega je zagotoviti učinkovit in uspešen sistem zagotavljanja kakovosti, delovati mora neodvisno od operativnih enot ter redno opravljati aktivnosti pregledovanja kakovosti (revizije lastnih pregledov in notranje revizije) z namenom zagotavljanja skladnosti s standardi

kakovosti, dobrimi delovnimi praksami, kot so dobra proizvodna praksa (angl. *Good Manufacturing Practice*, v nadaljevanju GMP), dobra laboratorijska praksa (angl. *Good Laboratory Practice*, v nadaljevanju GLP) in GCP, ter lokalnimi, nacionalnimi, regionalnimi in mednarodnimi pravnimi, etičnimi in regulatornimi zahtevami. Glavni namen metod zagotavljanja kakovosti je zaščita pravic, varnost sodelujočih v preskušanju ter zmanjšanje verjetnosti vpliva pristranskosti na rezultate preskušanja, kar navsezadnje vpliva tudi na varnost vseh bodočih bolnikov.

### 3.1.1 Izziv kakovosti

Cilja kakovosti v kliničnih raziskavah sta (Switula, 2011):

- upoštevanje etičnih, regulatornih standardov in standardov dobrih delovnih praks,
- verodostojnost in zanesljivost kliničnih podatkov.

Namen zagotavljanja kakovosti ni zagotoviti, da so podatki 100-odstotno brez napak, pač pa zagotoviti, da so rezultati kliničnega preskušanja zanesljivi, kar pomeni, da so opaženi učinki zdravljenja resnični, in da je ocena njihovega obsega nepristranska (Buyse, 2007).

Na področju managementa kakovosti kliničnih podatkov je na vsaki ravni raziskave potrebno nenehno spremljanje postopkov zbiranja podatkov in praks managementa podatkov, kar vključuje (Valania, 2006 in 2011):

- zagotavljanje, da med študijo pridobljeni podatki odražajo tisto, kar je določeno v protokolu (CRF vs. protokol),
- ujemanje podatkov v CRF-ih s podatki, zbranimi v originalni dokumentaciji (angl. *source documents*) (CRF vs. originalna dokumentacija) in
- primerjanje podatkov v bazi podatkov študije s podatki v CRF-ih ali e-CRF-ih (baza podatkov vs. CRF/e-CRF) z namenom zagotavljanja, da so analizirani podatki tisti, katerim lahko sledimo nazaj do točke, kjer so nastali.

Zagotavljanje kakovosti se nadaljuje tudi po tem, ko se je preskušanje že končalo, saj lahko tudi kasneje pride do nepravilnosti, ki bi lahko vplivale na končno kakovost klinične raziskave, zato se v okviru nadaljnje kontrole preverja (Valania, 2006 in 2011):

- ali so bili tabele, preglednice in grafiki (angl. *Tables, Listings and Graphs – TLG*), na podlagi katerih tudi potekajo analize celotnih rezultatov študije, natančno načrtovani in odražajo podatke v bazi podatkov (TLG-i vs. baza podatkov),
- ali so podatki v tabelah, preglednicah in grafikonih, ki so vključeni v CSR tisti, ki so predstavljeni v besedilu, in da so pridobljeni sklepi, ki so prav tako predstavljeni v tem poročilu, tudi podprti s podatki, predstavljenimi v teh TLG-ih ter prilogah (CSR vs. TLG-i),
- ali so vsi vidiki procesov managementa podatkov v skladu s SOP-i in GCP, kar se preverja z revizijami procesov.

### 3.1.2 Načrt kakovosti

Valania (2011) poudarja, da se zgoraj navedene aktivnosti ne zgodijo po naključju, pač pa so temeljito načrtovane in dokumentirane v načrtu kakovosti študije (angl. *quality plan*). Načrt kakovosti opisuje, kako se bodo procesi nadzora in zagotavljanja kakovosti izvajali v celotnem kliničnem preskušanju, ob jasni opredelitvi različnih, s kakovostjo povezanih nalog. V načrtu so tako podrobno opredeljeni specifični postopki za doseganje kakovosti, viri in aktivnosti nadzora ter zagotavljanja kakovosti, ki so pomembni za vsako posamezno študijo.

Dva osnovna mehanizma, ki se ju v okviru nadzora in zagotavljanja kakovosti naročniki študij poslužujejo pri zagotavljanju visoke kakovosti zbranih podatkov, sta v nadaljevanju opisano monitoriranje in centraliziran management podatkov, ki ga podrobneje obravnavam v sklopu podpoglavja 3.2 Management kliničnih podatkov.

### 3.1.3 Nadzor kakovosti

Pri nadzoru kakovosti gre za dejavnosti in tehnike, ki se uporabljajo za zagotovitev, da produkti dosledno izpolnjujejo zahteve. V povezavi s kliničnimi raziskavami gre za sistematična preverjanja skladnosti procesa in zanesljivosti preskušanja ter verodostojnosti podatkov, ki se izvajajo na vsaki stopnji procesa kliničnega preskušanja in uporabljajo za vsako fazo obdelave podatkov. Tako protokol preskušanja za seboj potegne odobritev in podpise sponzorja ter odobritev etične komisije, zbiranje podatkov terja monitoriranje raziskovalnih centrov, združevanje podatkov v bazi podatkov pa spremlja popravljanje, preverjanje in ustvarjanje poizvedb ter analiza izstopajočih podatkov. Nadalje se v sklopu analize opredeljujejo posebni primeri, raznolikost in trendi in ne nazadnje poročilo o kliničnem preskušanju zahteva odobritev in podpis (Switula, 2011).

Kot se izraža Valania (2006) gre za taktične dejavnosti, izvedene z namenom preverjanja, ali so bili izpolnjeni pogoji za kakovost rezultatov, zato je zelo pomembno, da managerji preskušanja razvijejo načrt nadzora kakovosti za vsako ključno fazo študije, ki določa standarde, glede na katere se bo izvajal nadzor kakovosti, in sicer:

- načrt vzorčenja, ki se uporablja, če je to potrebno,
- viri podatkov, ki se uporabljajo za nadzor kakovosti na vsaki fazi,
- kriteriji, ki se dokumentirajo,
- sprejemljive ravni kakovosti, in
- ustrezne metode za poročanje in distribucijo rezultatov.

Valania (2006) nadalje pojasnjuje, da načrt nadzora kakovosti vključuje primerjavo študijskih obrazcev CRF z vnaprej opredeljenimi cilji protokola, s čimer se zagotovi, da je ta zasnovan z namenom zbiranja vseh potrebnih podatkov. Prav tako je predmet načrta nadzora kakovosti tudi zahteva po pregledu navodil za izpolnjevanje obrazcev CRF.

Če želimo zagotoviti visokokakovostne podatke, je smiselno, da se pri izvajanju temeljito in natančno opravljajo vse vzporedne kontrole podatkov, saj se lahko le tako pravočasno zaznajo morebitna odstopanja in se še pravočasno tudi odpravijo. Prav tako je pomembno, da se že vnaprej jasno določi, katere podatke je potrebno kontrolirati, pri čemer najpogosteje kontroliramo tista področja, za katera je že vnaprej znano, da pri njih lahko pride do odstopanj. Ker pa ni pomembno samo to, kako poteka pridobivanje podatkov, je za celosten management raziskovalnega centra potreben tudi celovit načrt nadzora kakovosti, ki obravnava (Valania, 2006):

- izbiro primerne raziskovalca,
- izvedbo študije (monitoriranje),
- preverjanje originalne dokumentacije,
- razreševanje poizvedb (angl. *query*), in
- skladnost s predpisi.

Skozi dolgoletne izkušnje na področju kliničnih raziskav se je izkazalo, da pride najpogosteje do odstopanj v kakovosti podatkov prav pri vnašanju podatkov v sistem, zaradi česar je pomembno, da v času procesa managementa podatkov neodvisna oseba vzporedno kontrolira tudi prvotni vnos podatkov oziroma vnos istih podatkov in posledično primerja oba niza podatkov. Realnost podatkov se tako preverja s pomočjo programa za preverjanje logičnih napak in temu sledečega ročnega pregleda. Na ta način ugotovimo, ali dejansko obstajajo napake v podatkih in ali so morda potrebna pojasnila raziskovalnega osebja. Določena neskladja pa se razrešijo s pomočjo bolj izkušene osebe za vnos podatkov. Po vnosu vseh podatkov in razrešitvi vseh odstopanj ter obrazložitvi morebitnih nejasnosti se vnose v bazo podatkov nato primerja z obrazci CRF, s katerih so bili podatki tudi prepisani. Tabele, preglednice in grafikoni (TLG), ki se generirajo med statistično analizo podatkov, so prav tako pregledani, da se zagotovi njihova točnost, kot tudi vsako besedilo v CSR-u, ki se nanaša nanje (Valania, 2006).

**Monitoriranje** je mehanizem za doseganje kakovostnih kliničnih podatkov in posledično tudi preskušanj. Monitoriranje je bodisi v rokah CRA ali različnih odborov preskušanja, katerega člani so PI, statistik, koordinator preskušanja, medicinska sestra koordinatorica in manager podatkov, v nekaterih primerih pa tudi drugi izkušeni raziskovalci (Baigent et al., 2008).

Pri doseganju visoke kakovosti igrajo pomembno vlogo tako dobro zastavljen protokol študije, obrazci za zbiranje kliničnih podatkov kot tudi izbira primerne raziskovalca in kakovostna izvedba srečanj za raziskovalce ter zagonskega sestanka (iniciacijsko srečanje), vendar pa brez dobrega nadzora študije tudi najboljša priprava le-te ne bi rezultirala visokokakovostnih podatkov (Woodin & Schneider, 2003).

Obstajajo tri osnovne kategorije monitoriranja, in sicer: nadzor preko odborov preskušanja, centralni nadzor, ki ga izvaja center za management podatkov in nadzor na raziskovalnem centru samem, ki ga izvaja CRA (Baigent et al., 2008). Vsaka od zgoraj navedenih vrst nadzora

preskušanja igra svojo vlogo pri odpravljanju napak, s čimer lahko izboljšajo kakovost sklepanja iz podatkov, zbranih v preskušanju (Wang & Bakhai, 2006).

**Nadzorni odbori preskušanja** predstavljajo primerno izhodišče za učinkovit sistem spremljanja poteka preskušanja ter izboljševanja kakovosti podatkov in so odgovorni za zagotavljanje, da so na voljo sistemi za prepoznavanje ter izognitev napakam v zasnovi kot tudi analitičnim napakam, pri čemer skrbijo za (Baigent et al., 2008; Wang & Bakhai, 2006):

- primernost strategije monitoriranja ob upoštevanju:
  - tveganja za nastanek v predhodnem poglavju opredeljenih vrst napak,
  - posledic teh napak tako za udeležence preskušanja, kot tudi bodoče bolnike,
  - možnosti za odkritje napak s centralnim nadzorom in nadzorom na raziskovalnem centru ter
  - razpoložljivih sredstev,
- zagotavljanje primernosti zasnove preskušanja,
- spremljanje napredka in pravilnost izvajanja preskušanja,
- zagotavljanje upoštevanja protokola, SOP-ov ter regulatornih zahtev,
- pripravo informacij za druge nadzorne odbore in zunanje agencije,
- preverjanje podatkov glede celovitosti, veljavnosti in skladnosti s protokolom preskušanja,
- zagotavljanje varnosti udeležencev preskušanja,
- pregledovanje vmesnih rezultatov, in
- zaščito verodostojnosti študije ter zagotovitev veljavnosti njenih rezultatov.

**Centralni nadzor** omogoča ocenitev, ali so bili vstopni postopki in drugi vidiki protokola upoštevani, kar omogoča izogibanje procesnim napakam in identificiranje odmikov od pričakovanega, ki bi lahko kazali na napačne postopke, ali celo goljufije pri podatkih. Tehnike centralnega statističnega nadzora vključujejo preverjanja glede (Baigent et al., 2008):

- manjkajočih ali neveljavnih podatkov,
- primernosti obiska za potrebe študije glede na dan v tednu,
- izstopajočih vzorcev podatkov med raziskovalnimi centri,
- pogostosti in narave prijavljenih AE-jev ter manjkajočih podatkov med raziskovalnimi centri,
- kazalcev uspešnosti, kot so število opravljenih obiskov, trajanje obiskov, zamude pri vnašanju rezultatov ali prenosu podatkov, in
- ujemanja podatkov s podatki iz zunanjih virov.

Centralni nadzor zagotavlja učinkovitejše in cenejše načine spremljanja preskušanja kot pa tradicionalne metode intenzivnega spremljanja na kraju samem s 100-odstotnim preverjanjem originalne dokumentacije. Vključuje rutinski nadzor podatkov že med njihovim nastajanjem na raziskovalnem centru, preko statističnega pregleda pa zagotavlja kvantitativno oceno verjetnosti glede tega, ali je bil določen nabor podatkov pridobljen z goljufijo, zaradi česar predstavlja izredno zmogljivo tehniko za prepoznavanje goljufij (Baigent et al., 2008).

**Nadzor raziskovalnega centra** se pogosto šteje za absolutni pogoj skladnosti s smernicami ICH GCP (E6), sicer pa ga je bolj primerno obravnavati kot mentorstvo, ki nudi možnost za usposabljanje in podporo študijskega osebja in bi kot tak načeloma moral vključevati (Baigent et al., 2008):

- stalno usposabljanje za namen ohranjanja znanja ter razumevanja protokola študije in zahtevanih postopkov,
- preverjanje primernosti vključenih preizkušancev z ozirom na vključitvene ter izključitvene kriterije,
- preverjanje poučenosti preizkušancev, ki podpišejo obrazec za prostovoljno privolitev oziroma soglasje, s čimer pristanejo na sodelovanje v raziskavi in se zavedajo morebitnih tveganj, do katerih lahko pride,
- preverjanje razpoložljivosti vseh potrebnih sredstev na raziskovalnem centru, kot je prostor, interne lekarne in laboratorijev za opravljanje preiskav na centru samem,
- preverjanje izpolnjevanja zahtev za poročanje o AE-jih in evidentiranje konkomitantnih oziroma sočasnih zdravljenj,
- preverjanje vodenja evidence zdravil in nadziranje primernosti njihovega skladiščenja, pri čemer je pomembno, da raziskovalni center študijska zdravila skrbno evidentira glede dobave in razdeljevanja preizkušancem, hkrati pa da je določen tudi njihov status glede tega, kje se nahajajo (primernost lokacije, temperature in svetlobe) oziroma preprečevanje ali onemogočanje, da bi zdravilo prišlo v napačne roke,
- preverjanje originalne dokumentacije, kar vključuje zdravstvene zapise, laboratorijske izvide, zapiske o napredku in diagnostične teste, in
- razreševanje poizvedb (angl. *query*) v primeru morebitnih odstopanj, pri čemer gre za izpolnjene obrazce za pojasnitev podatkov (angl. *query form*).

V okviru monitoriranja t.i. monitorji oziroma CRA-ji, ki jih angažira naročnik študije, periodično obiskujejo raziskovalne centre in ugotavljajo morebitna odstopanja od protokola preskušanja ter primerjajo v obrazce CRF vnesene podatke s podatki v originalni zdravstveni dokumentaciji posameznega preizkušanca (Davis, et al., 1999; Pavlović, 2010).

Slab nadzor študije po mnenju mnogih poznavalcev (Piantadosi, 2005; Woodin & Schneider, 2003) najbolj prispeva k slabši kakovosti, zato sta kakovosten nadzor in management posameznega raziskovalnega centra, ki ga izvaja CRA, bistvenega pomena za kakovost podatkov in posledično tudi študij.

Woodin in Schneider (2003) pojasnjujeta, da mora splošni načrt monitoriranja v principu ostati dokaj konsistenten, pri čemer pa se lahko strategija precej spreminja tako v odvisnosti od izkušenosti raziskovalnega osebja posameznega centra kot tudi od napredovanja študije ter v odvisnosti od kompleksnosti protokola, pogojev študije, števila vključenih preizkušancev in uspešnosti delovanja raziskovalnega centra, če želimo kakovost podatkov vzdrževati na najvišji ravni.



Vse raziskovalne centre mora monitor obiskati kmalu po vključitvi prvih preizkušancev, da se prepriča, da raziskovalno osebje razume in pravilno sledi postopkom v protokolu, saj v zgodnji fazi prestrežene in rešene težave prihranijo veliko sicer nepotrebnega dodatnega dela, ki je prihranjeno ob napredovanju študije. Na pogostost obiskov monitorja nadalje vpliva stopnja vključevanja tako, da več preizkušancev kot ima center vključenih in hitreje kot center vključuje ter več podatkov kot nastaja, pogostejše je potrebno monitoriranje na centru. Z napredovanjem študije se pogostost obiskov monitorja nekako ustali, ob koncu obdobja vključevanja preizkušancev pa se razmiki med posameznimi obiski monitorja lahko povečajo. Manj nadzora je potrebnega tudi v vseh tistih primerih, ko se obiski preizkušancev na centru za potrebe študije časovno razmaknejo. Skratka, CRA mora vsak raziskovalni center obiskati dovolj pogosto, da ves čas opravlja vse aktivnosti, ki so potrebne za dobro monitoriranje, ki zagotavlja vzdrževanje visoke kakovosti podatkov (Woodin & Schneider, 2003).

CRA mora imeti splošni načrt, ki opredeljuje, kaj bo predmet nadzora na vsakem obisku posameznega centra, na podlagi katerega tudi izpolni poročilo monitoriranja, ki je standardni dokument in se uporablja za vse nadzorne obiske ter služi kot kontrolni (angl. *checklist*), vendar ne edini seznam aktivnosti, ki jih je potrebno izvesti z namenom vzpostavitve, ohranjanja in večanja kakovosti delovanja posameznega raziskovalnega centra, iz katerega se v podatkovni center stekajo kakovostni podatki. Nekatera področja izvajanja študije zahtevajo več pozornosti v času nadzora v primerjavi z drugimi, ker prav pri njih najbolj verjetno pride do težav med izvajanjem študije, tako da tudi revizijske ter inšpekcijske službe na njih najpogosteje zasledijo pomanjkljivosti, in sicer (Woodin & Schneider, 2003):

- neupoštevanje protokola,
- neuspešnost vodenja ustreznih in natančnih evidenc,
- problemi z obrazcem za informirani pristanek,
- neizpolnjevanje dolžnosti glede poročanja o AE-jih, ter
- napake pri upoštevanju sheme razdeljevanja študijskega zdravila.

Kot povzemajo Baigent in sodelavci (2008), zagotavljanje kakovosti v preskušanjih poteka preko ugotavljanja vseh tistih napak, ki lahko najbolj ogrozijo varnost bolnikov ali vplivajo na pristranskost rezultatov študije. Za vsako novo preskušanje je potrebno izvesti oceno tveganja, na podlagi katere se izmed različnih nadzornih strategij, ki so na voljo, glede na možne vire napak, njihove posledice za bolnike in veljavnost študije ter glede na razpoložljive vire, določi optimalen način nadzora. Odbori za management preskušanj bi morali centralno statistično monitoriranje imeti za ključni vidik nadzora preskušanj, kajti le sistematična uporaba tega pristopa lahko privede do dejanskih prednosti, s čimer bi se sredstva, ki se trenutno porabljajo za marsikdaj premalo učinkovito monitoriranje na samih centrih, lahko preusmerila k povečanju velikosti vzorcev ali izvajanju več preskušanj.

### 3.1.4 Zagotavljanje kakovosti

Pri zagotavljanju kakovosti gre za sklop aktivnosti za zagotovitev zaupanja, da bodo izpolnjene zahteve glede kakovosti. Če klinične raziskave ne bi vsebovale toliko dodatnih kontrol, bi bile napake veliko večje, njihova zanesljivost in uporabnost pa veliko manjša. V povezavi s kliničnimi raziskavami gre torej za sistematične in neodvisne revizije vseh s preskušanjem povezanih procesov in funkcij, kot tudi za inšpekcijske preglede. Revizije se izvajajo preko funkcije zagotavljanja kakovosti, ki zaradi možnosti navzkrižja interesov ni vključena v raziskovalni proces, njihov namen pa je oceniti učinkovitost postopkov sponzorjevega nadzora kakovosti. Razlika med revizijo in inšpekcijskim pregledom je v njunih izvajalcih, pri čemer so revizije domena farmacevtskih podjetij, CRO-jev ter institucionalnih svetov, odborov, komisij ali skupin za etiko; inšpekcijski pregledi pa so v rokah vladnih uradov, agencij, zdravstvenih organov ter regulatornih organov za zdravila (Prokscha, 2007; Valania, 2006).

**Revizije za zagotavljanje kakovosti** obsegajo za preskušanje oziroma projekt specifične revizije ter revizije sistemov. Sistem je določen proces in vse z njim povezane dejavnosti, viri, organizacija, dokumentacija (vključno z zapisi in SOP-i), zmogljivosti in oprema (Switula, 2011).

Za preskušanje specifične revizije vključujejo (Switula, 2011):

- revizijo protokola študije, CRF-ov in brošure za raziskovalca,
- revizije na raziskovalnih centrih,
- revizijo baze podatkov preskušanja,
- revizijo grafov, tabel in statistične analize, in
- revizijo poročila o kliničnem preskušanju.

Revizije sistemov so vezane na določen proces in vse z njim povezane dejavnosti, vire, organizacijo, dokumentacijo (vključno z zapisi in SOP-i), zmogljivosti in opremo. Tako imamo v sistemu zbiranja in ravnanja s podatki opraviti z (Switula, 2011):

- revizijami računalniških sistemov za zbiranje podatkov (revizije preverjanja veljavnosti),
- revizijami centralnega laboratorija, etičnih komisij, CRO-jev in proizvodnje,
- revizijo sistema monitoriranja,
- revizijo managementa intelektualne lastnine (angl. *Intellectual Property Management – IPM*) in distribucijskega sistema,
- revizijo sponzorjevega sistema za farmakovigilanco, ter
- revizijo managementa in arhiviranja dokumentacije.

Aktivnosti zagotavljanja kakovosti, ki se izvajajo v času posameznega kliničnega preskušanja, so vključene v revizijski načrt zagotavljanja kakovosti. Temeljit revizijski načrt zagotavljanja kakovosti jasno opredeljuje (Carson & Dent, 2007; Prokscha, 2007; Valania, 2006):

- število raziskovalnih centrov, kriterije izbora ter ponudnike storitev, ki bodo revidirani,

- kateri notranji procesi študije bodo revidirani, od začetnega načrta študije preko managementa raziskovalnih centrov in podatkov pa do statistične analize in končnega CSR-a ter na kakšen način,
- člane revizijske skupine, ki morajo vedno biti druge osebe, kakor so sami izvajalci raziskave, saj se lahko le na tak način zagotovi neodvisnost revizij,
- revidiranje, osebe, ki bodo podvržene reviziji za vsako posamezno fazo študije,
- standarde, na podlagi katerih bo revizija izvedena, kot so protokol, smernice za izpolnjevanje CRF-ov, SOP-i, smernice ICH GCP (E6), regulatorne zahteve in standarde posameznih držav, v katerih se revizija izvaja, pa tudi
- dokumente, ki morajo biti pregledani, ter
- lokacijo, datum, pričakovano trajanje revizije in vse ugotovitve le-te.

Revizijski načrt sponzorja in postopki za revizijo preskušanj so pogojeni s pomembnostjo preskušanja za predložitev regulatornim organom, številom sodelujočih v preskušanju, vrsto in zahtevnostjo preskušanja, stopnjo tveganja za sodelujoče ter morebitnimi ugotovljenimi težavami.

Za namene izvedbe revizij mora sponzor (Carson & Dent, 2007):

- imenovati posameznike, ki so neodvisni od kliničnih preskušanj in sistemov,
- zagotoviti, da so revizorji ustrezno kvalificirani za pravilno vodenje revizij na podlagi izobraževanj ter izkušenj, kar mora biti tudi dokumentirano, in
- zagotoviti, da se revizija preskušanj in sistemov izvaja v skladu s pisnimi postopki sponzorja glede tega, kaj in kako revidirati, glede pogostosti revizij ter glede oblike in vsebine revizijskih poročil.

**Revizije na raziskovalnih centrih** so ključnega pomena pri zagotavljanju kakovosti delovanja posameznega raziskovalnega centra in s tem posledično tudi kakovosti pridobljenih kliničnih podatkov. Izvajajo jih farmacevtska podjetja, CRO-ji ter institucionalni sveti, odbori, komisije ali skupine za etiko. Najpogostejši razlog za sponzorjevo revizijo raziskovalnega centra je ocenjevanje ter zagotavljanje izvajanja preskušanja kot tudi skladnosti le-tega s protokolom, SOP-i, dobrimi praksami (GCP, GMP, GLP) in veljavnimi predpisi. V tem primeru govorimo o rutinskih revizijah, ki so neodvisne in ločene od siceršnjega rednega spremljanja oziroma monitoriranja ter funkcij za nadzor kakovosti (Woodin & Schneider, 2003). Nadalje Woodin in Schneider (2003) opisujeta t.i. revizije z razlogom, ki jih lahko sponzor izvaja tudi zaradi domnevnega neupoštevanja predpisov ali protokola, na podlagi katerih želi naročnik bodisi identificirati problem ali se prepričati, da ni nobenega problema. V obeh primerih naročnikove revizije le-te izvajajo revizijske ekipe iz oddelka za zagotavljanje kakovosti, ki jih pošlje naročnik študije in delajo po enakem načrtu, kot ga uporablja tudi FDA. Na ta način se zagotavlja varnost in dobrobit preizkušancev, obenem pa tudi preveri in potrdi, ali so bile vse težave, o katerih so poročali monitorji med obiski monitorja, tudi odpravljene (Carson & Dent, 2007).

Do kritičnih težav v povezavi z vprašljivimi podatki na posameznem raziskovalnem centru lahko prihaja iz več razlogov, in sicer zaradi:

- nedoslednega upoštevanja vključitvenih in izključitvenih kriterijev,
- manjkajočih poročil o SAE-jih,
- manjkajočih informiranih pristankov,
- manjkajoče odobritve odbora za etiko,
- slabega vodenja evidenc izdelka v preskušanju,
- manjkajočih zapisov sočasnih oblik zdravljenja (konkomitantna zdravljenja),
- nenormalnih laboratorijskih vrednosti,
- goljufij.

Prav tako lahko revizije na raziskovalnih centrih izvaja institucionalni svet ali odbor za pregled oziroma IRB v ZDA oziroma neodvisna komisija ali odbor za etiko (angl. *Independent Ethics Committee – IEC*) izven ZDA ter KME v Sloveniji. Pri tem gre bodisi za rutinske revizije, na podlagi katerih se omenjeni organ prepriča, da raziskovalni center študije pravilno vodi, ali za revizije z namenom, če obstaja razlog za obstoj kršitve etičnosti ali skladnosti. Komisija mora FDA poročati o vsakršnem primeru nepredvidenih težav, ki vključujejo tveganje za preizkušance, resno ali ponavljajoče se neupoštevanje predpisov in zahtev komisije, ali kakršnokoli prekinitev komisije ali prenehanje odobritve (Woodin & Schneider, 2003).

Najpogostejši kriteriji, ki sprožijo postopek revizije na določenem raziskovalnem centru, po mnenju Valanie (2006) so:

- visoko število vključenih bolnikov,
- velika fluktuacija raziskovalnega osebja,
- izstopajoče število AE-jev (visoko ali nizko),
- izstopajoča stopnja vključevanja bolnikov (visoka ali nizka), ki je nepričakovana glede na lokacijo raziskovalnega centra in demografijo.

Na podlagi revizij raziskovalnih centrov se zagotavlja tudi ustreznost dokumentacije o anamnezah preizkušancev (originalna dokumentacija), kot so zdravstvene kartoteke, zapisi o napredku, bolnišnične evidence, evidence zdravil, elektrokardiogrami, rezultati laboratorijskih testov, poročila o SAE-jih ter informirani pristanki. Med revizijo se tako (Valania, 2006):

- preveri, ali so bili vsi klinični testi opravljeni takrat, kot je to določeno v protokolu študije.
- pregleda postopek zbiranja vzorcev, njihovega shranjevanja ter morebitnega transportiranja,
- preveri časovne okvire pregledovanja rezultatov kliničnih testov in vnašanja podatkov v obrazce CRF,
- preverja točnost podatkov na podlagi primerjave le-teh s podatki v originalnih dokumentih, in
- preverja, ali se za vse produkte, ki so predmet raziskovanj, vodijo ustrezne evidence.

**Revizije notranjih procesov.** Kot navaja Valania (2006), so revizije notranjih procesov še ena pomembna odgovornost zagotavljanja kakovosti. Pri notranjih revizijah se pregledujejo vsi procesi razvoja zdravila, izvajani že v več študijah, da bi odkrili morebitne sistemske težave, ki so se pojavljale že v preteklosti. To vključuje pregled usposabljanja zaposlenih, skladnost s SOP-i in regulatornimi zahtevami ter dokumentiranih dokazil, da je bil nadzor kakovosti pravilno izveden na izhodu vsakega notranjega procesa, kot tudi končni izsledek.

Revizije notranjih procesov izbire in managementa raziskovalnih centrov zagotavljajo, da so izbrani ustrezno usposobljeni raziskovalci, da le-ti razpolagajo z ustrezno opremo in ustrezno usposobljenim osebjem, ter da je bila študija izvedena v skladu s protokolom, SOP-i in vsemi zakonskimi zahtevami. Vse te kontrole pa niso pomembne le za izvajalce klinične raziskave, pač pa tudi za naročnika, ki tako dobi zagotovilo, da je bilo vse narejeno tako, kot mora biti. Ključni kriteriji managementa raziskovalnih centrov so (Valania, 2006):

- odstotek pravočasno opravljenih nadzornih obiskov (angl. *monitoring visit*),
- odstotek ustrežajočih preizkušancev (brez kršitev protokola),
- odstotek SAE-jev, o katerih je potrebno v roku 24-ih ur obvestiti pristojne organe in sponzorja,
- odstotek pravilno izvedenih postopkov pridobitve zavestne in svobodne privolitve (ICD),
- število poizvedb glede na število pregledanih strani CRF-ov,
- število manjkajočih vnosov podatkov glede na število pregledanih strani CRF-ov.

Zaradi vse strožjih zahtev v povezavi s skladnostjo lahko v prihodnosti pričakujemo še več revizij, strožjih nadzorov in še večjih zahtev za usposabljanje celotnega kliničnega raziskovalnega osebja. Pri vsem tem lahko CRA-ji pomagajo z lastno poučenostjo o pravilnih postopkih v zvezi s kliničnimi preskušnji ter pozornim spremljanjem poteka dela na raziskovalnih centrih, za katere so odgovorni, obenem pa s skrbnostjo glede usposabljanja raziskovalnega osebja za namene doslednega upoštevanja in izvajanja raziskav v skladu z GCP. CRA-ji naj bi svojim raziskovalnim centrom praviloma pomagali pri razumevanju samega revizijskega postopka ter pripravi na revizije. Pri čemer pa ne moremo mimo dejstva, da je najboljša priprava na revizijo že samo pravilno izvajanje študije (Woodin & Schneider, 2003).

**Inšpekcijski pregledi.** Kot je določeno z Zakonom o zdravilih in sorodnih snoveh, lahko regulatorni organ pregleda izvajanje kliničnega preskušanja na podlagi obiskov raziskovalnih centrov. Inšpekcijski pregledi so omejeni na primere, ko obstaja razlog za domnevo, da je raziskovalni center potrebno pregledati glede usposobljenosti, ali ko obstajajo dokazi glede neskladij z GCP (Davis, et al., 1999). Inšpektorji imajo pravico, da opravijo tako napovedane kot tudi nenapovedane preglede. Inšpekcijski pregledi se lahko izvajajo naključno in/ali iz posebnih razlogov. Inšpektorji morajo v vsakem trenutku imeti neoviran dostop do sponzorja, raziskovalnih centrov, njihovih zmogljivosti in laboratorijev, bodisi da so napovedani ali nenapovedani. Imeti morajo tudi neoviran dostop do vseh bolniških kartotek in neobdelanih podatkov, vključno z viri podatkov (angl. *source data*), ki obstajajo že od prej ali pa nastanejo med preskušanjem. Za preverjanje morajo biti na voljo tudi vsi podatki, dokumenti in poročila

raziskovalnega centra. Vsa opažanja in ugotovitve morajo biti preverljivi, da se zagotovita verodostojnost podatkov, in da so predstavljeni zaključki pravilno pridobljeni iz neobdelanih podatkov. Postopki preverjanja morajo zato biti natančno določeni in upravičeni.

Takšen pregled mora vključevati primerjavo postopkov in praks posameznega kliničnega raziskovalca z obveznostmi, določenimi v protokolu, in poročili, ki jih regulatornemu organu predloži raziskovalec ali sponzor. Na osnovi pregleda mora biti ugotovljeno, kdo ima skrbništvo nad evidencami – raziskovalec ali kdo drug.

Inšpekcijski pregledi, ki jih izvaja FDA/EMA torej vključujejo nadzorne obiske raziskovalnih centrov oziroma raziskovalcev, naročnikov študij, odborov oziroma komisij za nadzor ali etiko (IRB ali KME), CRO-jev in laboratorijev za testiranja na živalih, in to kadarkoli v okviru razvojnega programa zdravila, pripomočka ali diagnostičnega postopka ter z namenom ugotavljanja skladnosti s predpisi in ustreznimi SOP-i posamezne organizacije. Vsi ti programi nadzora pa imajo enake cilje (Davis, et al., 1999; Woodin & Schneider, 2003):

- zagotoviti visoko kakovost informacij, ki so posredovane FDA/EMA,
- varovati dobrobit subjektov, ki so podvrženi preizkušanjem.

Na kliničnih raziskovalnih centrih FDA izvaja tri vrste inšpekcijskih pregledov, in sicer, s študijo ali raziskovalcem povezane preglede ter preglede bioekvivalenčnih študij. Njihov namen pa je trojen (Woodin & Schneider, 2003):

- potrditi veljavnost in celovitost podatkov,
- oceniti upoštevanje predpisov in smernic,
- ugotoviti, ali so bile pravice in varnost preizkušancev ustrezno zaščitene.

S študijo povezane revizije oziroma inšpekcijski pregledi se najpogosteje izvajajo na tistih študijah, ki so pomembne za predložitev vloge novega zdravila agenciji. Raziskovalni centri, ki so izbrani za revizijski postopek, pa so ponavadi tisti centri, ki prispevajo največ podatkov k vlogi, s tem pa tudi k samemu razvojnemu programu zdravila. CRA-ji so pogosto načrtno poslani na tiste raziskovalne centre, za katere obstaja velika verjetnost, da bodo predmet revizije, da se na ta način zagotovi, da je celotna študijska dokumentacija na razpolago in organizirana za pregled FDA/EMA.

Do pregledov v povezavi z delom raziskovalcev pride, če (Woodin & Schneider, 2003):

- raziskovalec izvaja veliko študij ali študije, ki so izven njegovega področja dela,
- je raziskovalec opravil ključno študijo, ki je odločilnega pomena za vlogo novega zdravila,
- ugotovitve raziskovalca glede varnosti ali učinkovitosti niso v skladu z rezultati drugih raziskovalcev,
- je naročnik ali IRB/KME FDA obvestila o resnih težavah ali pomislekih glede raziskovalnega centra,
- se je preizkušane pritožil nad protokolom ali glede kršenja svojih pravic,

- je število preizkušancev z ustrezno diagnozo za študijo nepričakovano veliko,
- je vključevanje na posameznem centru veliko hitrejše od pričakovanj, ali
- sta študija in raziskovalec izrazito pritegnila pozornost medijev.

Razen kadar sponzor FDA ni opozoril na nepravilnosti, verjetno ne bo vnaprej vedel za preglede v povezavi z raziskovalci. Iz tega razloga je najboljša priprava raziskovalnega centra na revizijo ta, da se stvari delajo pravilno. Ob najavi revizije pa se raziskovalni center nanjo pripravi tako, da se celotna študijska dokumentacija zbere na enem lahko dostopnem mestu, se temeljito pregleda, s čimer se preveri, ali se vse ujema ter ali je popolna in dobro organizirana. Študijski dokumenti, ki morajo biti na razpolago za pregled, vključujejo vse informirane pristanke, bolniške kartoteke in druge originalne dokumente, obrazce za vnos podatkov ter študijski regulatorni register. Ko inšpektor zahteva na vpogled nek določen dokument, mu ga bi raziskovalno osebje moralo priskrbeti enostavno in hitro (Woodin & Schneider, 2003).

Woodin in Schneider (2003) pojasnjujeta, da se revizijski postopek v bistvu začne z uradno obvestitvijo raziskovalnega centra. Temu sledi dogovor o ustreznem predvidenem časovnem okviru pregleda, v primeru hujših kršitev pa se lahko FDA tudi nenapovedano pojavi na raziskovalnem centru, brez predhodnega obvestila. V vsakem primeru se je inšpektor dolžan predstaviti kot uradna oseba z veljavnimi pooblastili. Raziskovalec mora biti v času revizije navzoč, inšpektorju zagotoviti miren in udoben prostor za njegovo delo, zbrati zahtevano dokumentacijo ter odgovarjati na zastavljena vprašanja, in sicer s področij protokola, bolniških zapisov, informiranih pristanikov, odobritev IRB/KME, poročil za sponzorja, evidenc izdelka v preskušanju, shranjevanja študijskih evidenc ter elektronskega podatkovnega sistema. Po pregledu študijskih registrov, zdravstvenih kartotek in obrazcev CRF opravi inšpektor z raziskovalcem še zaključni razgovor z namenom pregleda ugotovitev revizije in morebitne potrebe po pojasnjevanju. Na koncu inšpektor pripravi tudi revizijsko poročilo.

Woodin in Schneider (2003) navajata tudi, da so lahko posledice med revizijami ugotovljenih težav zelo obsežne, še zlasti v primerih, ko imajo vpliv na velike količine podatkov iz preskušanj, ki so ključnega pomena za razvojni proces novega produkta. Tako lahko pride do razveljavitve študije na določenem raziskovalnem centru, še posebno če je bila originalna dokumentacija pomanjkljiva, če sočasna zdravljenja niso bila v večji meri evidentirana ali če je prihajalo do napak pri upoštevanju protokola. Tovrstne težave lahko privedejo do odloga predložitve vloge novega zdravila, ali pa rezultirajo v zavrnitvi vloge ali potrebi po ponovitvi študije, kar lahko na koncu koncev cikla razvoja zdravila podaljša za več let. Obstajajo tudi pomembne posledice teh nepravilnosti za raziskovalce, saj lahko pride do njihove diskvalifikacije ali omejitev pri izvajanju kliničnih preskušanj, kar jih uvrsti na »črno listo«, znano kot seznam izključenih raziskovalcev in raziskovalcev z omejitvami. Posledično lahko sploh nimajo več dovoljenja za izvajanje ali sodelovanje v kliničnih raziskavah ali pa imajo druge omejitve, kot so sodelovanje v študijah kot pomožni raziskovalec (angl. *Associate Investigator* – *AI* oziroma *Sub-* ali *Co-Investigator*) ali možnost izvajanja le ene študije na vsaki dve leti, v najslabših primerih pa jih lahko doleti denarna, zaporna kazen ali oboje.

Med najpogostejši ugotovitvi inšpekcij glede pomanjkljivosti pri delu kliničnih raziskovalcev sodita kršitev protokola in ponarejanje podatkov, drugi najpogostejši razlogi FDA za podajo pritožb zoper raziskovalce pa so še: nezadostnost in netočnost študijskih evidenc, nespoštovanje informiranega pristanka, nepravilno in nedosledno poročanje o AE-jih ter nedosledno vodenje evidenc izdelkov, ki so predmet preskušanj (Woodin & Schneider, 2003).

## **3.2 Management kliničnih podatkov**

Različne vrste kliničnih preskušanj so namenjene preverjanju različnih hipotez in pridobivanju pravih odgovorov za vsako posamezno potencialno kandidatko za zdravilo. Vse te raziskave ustvarjajo obsežne količine podatkov, za katere je management neobhodno potreben, saj je to ključni proces v življenjskem ciklu razvoja posameznega zdravila (Prokscha, 2007). Vse v času poteka klinične raziskave pridobljene podatke je potrebno skrbno proučiti in oceniti njihovo veljavnost, pri čemer je prav tako pomembna obdelava vseh neveljavnih podatkov, saj lahko le tako dosežemo, da je klinična raziskava resnično verodostojna in s tem kakovostna. Le kakovostne klinične raziskave so tiste, ki doprinesejo kakovostne in zanesljive izsledke, ki jih lahko podjetja kasneje uporabijo tudi v praksi. Klinične raziskave zahtevajo veliko strokovnega znanja, vendar lahko kljub temu kaj hitro pride do napak, ki jih je potrebno čim hitreje odkriti in učinkovito odpraviti. Zaradi tega farmacevtska podjetja, ki sponzorirajo klinična preskušanja in razvoj zdravil, vse bolj prepoznavajo splošne prednosti skrbnega managementa kakovosti kliničnih podatkov (Valania, 2006 in 2011).

Prokscha (2007) poudarja, da učinkovit management kliničnih podatkov (angl. *Clinical Data Management*, v nadaljevanju CDM) zagotavlja drastično skrajšanje časa od razvoja pa do trženja. Gre za tehnološko podprt proces managementa kliničnih podatkov z namenom pridobivanja visokokakovostnih, čistih in za analizo primernih baz podatkov (eClinical Solutions, 2012). Skrben management podatkov je tako bistvenega pomena za zagotavljanje kakovosti podatkov, posledično pa tudi uspešnosti študij (McFadden, 2007). Management kliničnih podatkov je proces zbiranja, vnašanja, čiščenja in sporočanja podatkov, zbranih med izvajanjem kliničnega preskušanja (Prokscha, 2007).

### **3.2.1 Funkcije managementa kakovosti kliničnih podatkov**

Zagotavljanje, da so med klinično študijo zbrani podatki najvišje kakovosti, vključuje procese, ki se izvajajo v skladu z veljavnimi zakonskimi zahtevami, smernicami in predpisi. Kot funkcije managementa kakovosti kliničnih podatkov Valania (2006) in Prokscha (2007) navajata sledeče:

- zagotavljanje skladnosti s protokolom, SOP-i in GCP,
- omogočanje reševanja sistemskih problemov še pred koncem študije,
- igranje ključne vloge pri obravnavanju primerov neskladij pri izvajanju preskušanj,
- pomoč pri zmanjševanju števila poizvedb za podatki (povprečje je 150 \$ na poizvedbo),
- opredelitev načinov za skrajšanje trajanja ciklov za različne procese,



- zagotavljanje integritete podatkov med celotno študijo in tega, da so zbrani podatki tisti, ki jih zahteva protokol,
- zagotavljanje popolnosti, točnosti in skladnosti podatkov, tako da baza podatkov preskušanja odseva to, kar se je dejansko dogajalo v času preskušanja, in
- zagotavljanje, da je baza podatkov preskušanja tudi dovolj čista za podporo statistični analizi in kasnejši predstavitvi ter interpretaciji podatkov v končnem CSR-u.

### 3.2.2 Kriteriji managementa podatkov

Po vnosu vseh podatkov in razrešitvi vseh odstopanj ter vprašanj je kakovost baze podatkov nadzorovana na osnovi primerjanja baze podatkov z obrazci CRF, iz katerih so bili podatki tudi preneseni (Valania, 2006). Pri zagotavljanju kakovostnega managementa podatkov Valania (2006) izpostavlja te kriterije:

- odstotek napak v bazi podatkov,
- odstotek podanih poizvedb,
- čas, ki preteče od končne obravnave zadnjega bolnika, torej od zaključka študije, pa do zaklenitve baze podatkov, in
- pogostost ponovnega odprtja že zaklenjene podatkovne baze.

Vnos podatkov in proces nadzora kakovosti baze podatkov sta kritični področji procesa managementa podatkov. Oboje presoja osebje za zagotavljanje kakovosti, pri čemer gre za pregledovanje dokumentiranih dokazov, ki izkazujejo, da sta bili točnost in integriteta podatkov preverjeni in pregledani ročno, neodvisno in programsko, s čimer se je zagotovila logičnost podatkov. Tovrstne presoje poleg tega zagotavljajo tudi, da se razrešijo vse podatkovne poizvedbe, in da je celoten pregled nadzora kakovosti podatkovne baze izveden v skladu s SOP-i nadzora kakovosti (Valania, 2006).

### 3.2.3 Elementi procesa managementa podatkov

Elementi ali faze procesa managementa podatkov so skorajda univerzalni in vsaka skupina, odgovorna za management podatkov, bodisi znotraj podjetja ali CRO-ja, mora te naloge izvajati ali pa vsaj biti tesno vključena v njihovo izvajanje.

**Načrt managementa podatkov** (DMP) opisuje dejavnosti, ki se izvajajo v okviru obdelave podatkov. Poleg SOP-ov, ki jih je potrebno upoštevati, navaja tudi sistem managementa kliničnih podatkov (angl. *Clinical Data Management System*, v nadaljevanju CDMS), ki naj bi se uporabljal, in obravnava vse elemente procesa managementa podatkov. Oblikovanje načrta je ključna zahteva večine metod zagotavljanja kakovosti z namenom preprečevanja, odkrivanja in popravljanja napak ali težav, poleg tega pa DMP natančno določa, kateri dokumenti morajo nastati v času študije (Prokscha, 2007).

Prednosti načrta se kažejo v jasnem opisu zadolžitev in dela, ki ga je potrebno opraviti; navedeni so pričakovani dokumenti, ki jih je potrebno ustvariti v času izvajanja študije; olajša

izpolnjevanje regulatornih zahtev; izpostavlja naloge managementa podatkov; zagotavlja kontinuiteto procesa ter kronološko preglednost projekta, pri čemer kljub morebitnim začetnim težavam ob njegovem oblikovanju in ob zaključevanju študije prihrani dragoceni čas (Prokscha, 2007).

**Validacijo računalniških sistemov in aplikacij** za obdelavo kliničnih podatkov, ki omogočajo pridobivanje kakovostnih podatkov, ter hitro in učinkovito zaznavanje nepravilnosti, zahteva regulatorni organ (na primer FDA). Njihova prednost je tudi v tem, da omogočajo hitro obdelavo podatkov in možnost vpogleda v vmesne rezultate, kar nadalje omogoča nekoliko bolj natančen vpogled v sam potek klinične raziskave. Prav tako programi sproti javljajo morebitne napačno vnesene podatke in opozarjajo vnašalca, da jih spremeni oziroma popravi, kar je vsekakor tudi eden izmed načinov zmanjševanja pogostosti nastanka napačnih podatkov (Prokscha, 2007).

Da bi se vse navedeno v povezavi z uporabnostjo računalniških sistemov za management podatkov tudi dejansko realiziralo, pa je nujno potrebna validacija teh sistemov, kar se opravlja tako na ravni strojne kot tudi programske opreme, s čimer se zagotavlja točnost, zanesljivost, doslednost delovanja in sposobnost zaznavanja neveljavnih ali spremenjenih zapisov. To vključuje začetno namestitev in postopke dokumentiranja upravičenosti, odobritve ter implementacije sprememb v računalniški sistem. Validacijski postopek se začne z obravnavo zahtev uporabnikov, rezultatov testiranj strokovne usposobljenosti za namestitev začetne strojne opreme, testiranj operativne usposobljenosti ter usposabljanjem in izpopolnjevanjem uporabnikov. Rezultati testiranja sprejemljivosti za uporabnika (angl. *User Acceptance Testing*, v nadaljevanju UAT) se nato primerjajo z uporabnikovimi zahtevami, s čimer se zagotovi, da so te zahteve izpolnjene (angl. *performance qualification*). Šele ob zagotovitvi, da je računalniški sistem za management podatkov validiran, se lahko začne podatke tudi vnašati (Valania, 2006).

**Obrazci za zbiranje podatkov** predstavljajo osnovno orodje zbiranja podatkov za klinično preskušanje in so lahko v papirni ali elektronski obliki. Prvi so v tiskani obliki in poslani na raziskovalne centre, ki izvajajo klinično preskušanje. Tam jih raziskovalno osebje ročno izpolni, zatem pa po kurirski službi pošlje nazaj v podatkovni center. Elektronski obrazci CRF (angl. *electronic Case Report Forms*, v nadaljevanju eCRF) omogočajo neposredno vnašanje podatkov v ustrezna polja ob uporabi računalnika, prav tako pa se v elektronski obliki prenašajo v podatkovni center. Obrazci CRF so razviti na podlagi zahtev kliničnega protokola za zbiranje potrebnih podatkov. Biti morajo jasni in preprosti za uporabnike, tj. klinične raziskovalce in drugo raziskovalno osebje, in učinkoviti za procesiranje managementa podatkov ter ustrezni za nadaljnje analize, na podlagi katerih lahko sprejmemo odločitve glede varnosti in učinkovitosti zdravila. Pri formiranju obrazcev CRF je treba poskrbeti, da ustvarjajo čim manjšo potrebo po dodatnem preverjanju podatkov, minimizirajo njihovo podvajanje ter pojav manjkajočih in dvoumnih odgovorov (McFadden, 2007; Prokscha, 2007).

Najboljši način zagotavljanja kakovosti snovanja obrazcev CRF je ta, da izkušeni člani ekipe vsako stran CRF-a skrbno pregledajo in potrdijo, pri elektronskem načinu zbiranja podatkov pa managerji podatkov igrajo vse pomembnejšo vlogo pri sooblikovanju računalniške aplikacije za vnos kliničnih podatkov. Prokscha (2007) tudi poudarja, da so SOP-i za oblikovanje obrazcev CRF pomemben dejavnik, prav tako pa imajo podjetja velike koristi od uporabe standardnih modulov za oblikovanje CRF-ov, ker lahko uporabljajo enaka navodila, enak načrt baze podatkov, enak način preverjanja ter enake programe razvrščanja in analiz. Poleg tega pa je tudi lažje primerjati in združevati podatke iz različnih študij, pri katerih se uporabljajo standardni obrazci.

**Baza podatkov.** Podatki iz kliničnega preskušanja se zbirajo in shranjujejo v neke vrste računalniški sistem. Začetna metoda zbiranja podatkov je lahko papir, računalniška aplikacija za vnos podatkov na raziskovalnem centru, laboratorijski instrument, centralni laboratorijski sistem ali pa dlančnik, ki se uporablja za zbiranje informacij iz bolnikovega dnevnika. Ne glede na to, na kakšen način se podatki zbirajo na začetku, pa se v končni fazi zbirajo in shranijo v računalniški sistem ali sisteme, ki omogočajo kompleksno čiščenje podatkov, pregledovanje in poročanje. Baza podatkov je strukturiran niz podatkov (Prokscha, 2007).

Ne glede na osnovno uporabo baze podatkov ali programske opreme je natančno shranjevanje podatkov glavni cilj oblikovanja vseh baz podatkov, ki vsebujejo podatke iz kliničnih preskušanj. Poleg natančnosti pa dobro načrtovanje baze podatkov uravnoteži različne potrebe, preference in omejitve, kot so (Prokscha, 2007):

- jasnost, enostavnost in hitrost vnosa podatkov,
- učinkovito ustvarjanje nizov analiznih podatkov za biostatistike,
- oblike podatkovnih zbirk za prenos,
- teorija načrtovanja podatkovne baze, in
- programske zahteve aplikacij baz podatkov.

Zasnova baze podatkov vedno temelji na zahtevah protokola. Te določajo, katere podatke je potrebno zbrati in na katerem obisku. Posebno pozornost pa je potrebno nameniti tistim področjem in njihovi organizaciji, ki v večji meri vplivajo na management podatkov, se pravi na shranjevanje, analizo in obdelavo kliničnih podatkov. Najboljši načini za zagotavljanje kakovosti pri načrtovanju in oblikovanju baz podatkov so uporaba standardov in podobnih modulov, politika kontrole oblikovanja, upoštevanje SOP-ov ter sodelovanje managerjev podatkov, ki so veliko bolj seznanjeni z značilnostmi podatkov kot pa programerji, ki sicer razvijajo sisteme EDC (Prokscha, 2007).

**Statistična analiza.** Po nadzoru kakovosti baze podatkov se ta izvozi v sistem statistične analize (angl. *Statistical Analysis System*, v nadaljevanju SAS), da lahko razvijejo analitične programe, s katerimi se oblikujejo podatki v TLG-ih. Slednje nato pregledajo in potrdijo neodvisni programerji, ki te programe za generiranje TLG-ov tudi pripravljajo. Na ta način se

ob razrešitvi vseh odstopanj zagotovi točnost tovrstnih podatkov, še preden so ti vključeni v CSR (Valania, 2006).

Zagotavljanje kakovosti procesa statistične analize omogoča validiranje programov sistema statistične analize za generiranje vseh TLG-ov preko preverjanja izpolnitve vseh zahtev in testiranja mejnih pogojev. Pri tem gre tudi za preverjanje, ali je bil načrt statistične analize (angl. *Statistical Analysis Plan – SAP*) razvit v skladu s SOP-i in ali ga je odobril pristojni organ. Poleg pregledovanja procesa statistične analize se z zagotavljanjem kakovosti izvaja tudi nadzor nad predhodno določenim vzorcem TLG-ov. Poročilo zagotavljanja kakovosti vsebuje sledeče podatke (Valania, 2006):

- odstotek TLG-ov s številčnimi ali oblikovnimi napakami,
- odstotek primerno ovrednotenih programov SAS in
- čas od zaprtja baze podatkov do končnega TLG-a.

**Namestitev študije.** Za namestitev študije v CDMS lahko SOP za management podatkov, ki opisuje korake, potrebne za izgradnjo, testiranje, sprostitev in vzdrževanje aplikacije baze podatkov za študijo, deluje kot validacijski načrt za vse študije. Validacija vedno vključuje testiranje, validacijska pravila pa so vnaprej določene elektronske kontrole, ki zagotavljajo integriteto in konsistenco podatkov kliničnih raziskav. Napaka pri oblikovanju baze podatkov ali slaba izbira načrtovanja vpliva na shranjevanje podatkov in morebiti na analizo. Namen testiranja je prepoznati te napake, še preden pride do shranitve podatkov v aplikacijo. Do testiranja aplikacije klinične baze podatkov običajno pride ob vnašanju podatkov bolnikov iz obrazcev CRF v aplikacijo za vnos podatkov. Ob spremembah v aplikaciji baze podatkov je potrebno oceniti, kakšno spremembo to predstavlja za sistem, in jo, če je potrebno, izvesti v okviru procesa nadzora spremembe (Prokscha, 2007).

Za razvijanje aplikacij EDC za študije veljajo podobne zahteve kot za validacijo. Aplikacije EDC oblikujejo programerji, ki opravijo začetno testiranje sistema in/ali validacijsko testiranje, managerji podatkov pa izvedejo dodatno testiranje sprejemljivosti za uporabnika (UAT), pri čemer preizkuševalec vnese podatke v eCRF in spremlja, ali deluje, kot je bilo predvideno. Vsako namestitev baze podatkov je potrebno validirati kot aplikacijo, ki bo imela velik vpliv na odločitve glede varnosti in učinkovitosti za obravnavano zdravilo. Obvladovanje sprememb pa lahko še dodatno izboljša kakovost procesa in podatkov, upoštevanje SOP-ov pa omogoča izpolnjevanje validacijskih zahtev (Prokscha, 2007).

**Vnos podatkov.** Pri uporabi eCRF-ov podatke vnaša raziskovalno osebje neposredno v računalnik na samem raziskovalnem centru, kateremu je bil predhodno odobren dostop do aplikacije. Pri zbiranju podatkov kliničnih študij na papirne CRF-e pa je potrebno podatke naknadno prenesti v bazo podatkov s pomočjo aplikacije za vnos podatkov, kar izvajajo operaterji za vnos podatkov. Glavne naloge pri vnosu podatkov so (Prokscha, 2007):

- izbira metode za pretipkavanje podatkov iz obrazcev CRF v bazo podatkov,
- ugotoviti, kako natančno se morajo podatki ujemati s CRF-i,

- ustrezno evidentiranje morebitnih nejasnosti med podatki na seznam poizvedb,
- oblikovanje postopkov za reševanje problematičnih podatkov,
- opravljanje urejanja in spreminjanja podatkov brez ogrožanja kakovosti,
- nadzor kakovosti celotnega procesa.

Natančno prepisovanje podatkov iz CRF-ov v bazo podatkov je bistvenega pomena. Do napak pri prepisovanju običajno pride zaradi tipkarskih napak ali nečitljivosti vrednosti na CRF-u. Pri zmanjševanju števila napak pri prepisovanju podjetja uporabljajo eno od sledečih metod (Prokscha, 2007):

- dvojni vnos podatkov, pri katerih usklajevanje odstopanj opravi tretja oseba,
- dvojni vnos podatkov, pri katerih usklajevanje odstopanj opravi druga oseba,
- enojni vnos z obsežnim preverjanjem podatkov,
- uporaba optičnega prepoznavanja znakov (angl. *Optical Character Recognition*, v nadaljevanju OCR) z enim ali več sledečih vnosov ali pregledov.

Pri dvojnem vnosu podatkov prvi operater najprej vnese vse podatke, zatem pa te iste podatke ponovno vnese neodvisni operater. Za ugotavljanje in reševanje neskladij se uporabljata dve različni tehniki. Pri prvi se oba vnosa shranita, zatem primerjalni program preveri vnose ter identificira morebitne razlike, tretja oseba, izkušen operater ali koordinator, pa na osnovi pregleda poročila o morebitnih razlikah sprejema odločitve glede (ne)jasnosti posameznega odstopanja. Pri drugi metodi dvojnega vnosa neskladja rešuje drugi, bolj izkušen operater za vnos podatkov na ta način, da po prvem vnosu izbere sklop podatkov in jih ponovno vnese. V primeru odstopanj se drugi operater na tem mestu odloči bodisi za pravilnost vrednosti ali za registracijo neskladja, ki ga reši tretja oseba. Enojni vnos s preverjanjem se pri tradicionalnem managementu kliničnih podatkov pojavlja relativno redko, operater za vnos pa mora dobro poznati protokol in proces vnašanja dojemati kot proces kakovosti in pregledovanja, ne le kot enostaven proces prepisovanja. EDC je idealen primer tovrstnega vnosa podatkov s preverjanjem, pri čemer je raziskovalno osebje v vlogi operaterja za prepisovanje podatkov iz originalne dokumentacije, znotraj aplikacije pa se morebitne napake takoj ugotovijo. Pri tehniki OCR programska oprema prepozna številke in potrditvena polja (angl. *check box*) v dokumentu, drugi operater pa nato vizualno preverja prepoznane vrednosti ter vnese besedilo ali druga polja, ki jih OCR ne prepozna. Zaradi nevarnosti pojava napak pri prepisovanju je potrebno ponovno vnašanje in dodatno preverjanje (Prokscha, 2007).

**Sledenje obrazcem in popravkom.** Osnovni namen katerekoli metode sledenja je zagotoviti, da se podatki ne izgubijo, poleg tega pa omogoča hitro preverjanje statusa posameznega podatka in uporabo informacij za načrtovanje bodočih študij. S sledenjem obrazcem CRF skozi proces managementa podatkov se zagotavlja, da vsi podatki pridejo v zbirko podatkov za shranjevanje, ločeno sledenje podatkom preko poizvedb pa omogoča učinkovite posodobitve podatkov. Prednosti dobrega sistema sledenja so velike, saj ta lahko znatno skrajša čas, potreben za administrativna dela, in uvede višjo raven zaupanja v kakovost obdelave. Naprednejšim ciljem sistemov sledenja je najboljše zadoščeno s sledenjem podatkom s

posamezne strani CRF-a skozi preostali del cikla managementa podatkov, pri čemer se vzdržuje povezava med posameznim podatkom in njegovo izvorno stranjo v CRF-u (Prokscha, 2007).

Prokscha (2007) nadalje obravnava neskladja, ki so katerekoli težave s podatki, ki jih je potrebno rešiti. Pri tem so nekatera neskladja poslana na raziskovalne centre v obliki poizvedb. Ker raziskovalno osebje podatek popravi in ga posreduje nazaj na poizvedbenem obrazcu, mu je potrebno slediti, da se zagotovi, da se noben popravek ne izgubi. V nekaterih primerih sistem managementa odstopanj sledi poizvedbam v okviru managementa in obdelave odstopanj, pri drugih sistemih pa se lahko isti sistem za sledenje obrazcem CRF uporablja tudi za sledenje poizvedbam. Cilji sledenja poizvedbam so enaki kot tisti za sledenje CRF-om, in sicer zagotoviti, da ni izgub podatkov ter zagotavljanje informacij o stanju podatkov v sistemu. Sledenje poizvedbam in s tem povezanim podatkom je bistvenega pomena za študijo, ki je ni mogoče zapreti za namene analize, vse dokler niso vsaj evidentirana, če že ne rešena vsa neskladja in poizvedbe.

Sledenje obrazcem CRF in poizvedbam je pomemben del sistema kakovosti managementa podatkov, saj zagotavlja celovitost in točnost podatkov. Kot pri vseh sistemih kakovosti, dokumentiranje ali poročanje zadošča za potrditev poteka sledenja in služi kot pomoč pri reviziji nadzora kakovosti podatkov v CRF-ih glede na vrednosti v bazi podatkov. SOP-i ali smernice opredeljujejo potek sledenja ter vrsto zahtevane dokumentacije za dokazovanje ustreznosti uporabe sledenja. Dober sistem sledenja lahko podpira in povečuje učinkovitost celotnega procesa managementa podatkov. Tesna povezanost s sistemom managementa podatkov in neskladij omogoča bolj enostaven dostop, samodejne posodobitve in podpira prizadevanja za čiščenje podatkov (Prokscha, 2007).

**Čiščenje podatkov.** Preverjanje podatkov glede neskladij in pridobivanje prečiščenih podatkov je največja naloga za katerokoli skupino za management podatkov. Neskladja so vse tiste nedoslednosti pri kliničnih podatkih, ki zahtevajo raziskovanje, izhajajo pa iz različnih virov (Prokscha, 2007):

- ročni pregled podatkov in CRF-ov v okviru managementa podatkov,
- računalniško (avtomatsko) preverjanje podatkov v okviru CDMS-a ali aplikacije za vnos,
- računalniško (zunanje) preverjanje ali analize v okviru managementa podatkov ali s pomočjo zunanjih sistemov za biostatistiko (na primer aplikacija SAS).

Neskladja lahko odkrijemo kadarkoli med obdelavo pri pregledovanju obrazcev CRF ali podatkov, najpogostje pa jih pri vnosu ali takoj po njem samodejno odkrije sam CDMS na osnovi pravil glede sprejemljivosti podatkov. Vsako odstopanje je registrirano ali shranjeno preko procesa ali sistema, imenovanega sistem managementa neskladij, vse dokler ni rešeno. Prvotno se je sledenje opravljalo ročno, današnji CDMS-i pa omogočajo prepoznavanje, shranjevanje, sledenje statusa neskladij ter zapisovanje njihovih rešitev (Prokscha, 2007).

Kriteriji za ugotavljanje odstopanj pri kliničnih podatkih vključujejo preverjanje glede celovitosti in doslednosti podatkov, njihove realnosti, nadzor kakovosti, izpolnjevanje zahtev protokola, varnostni aspekt z ozirom na laboratorijske vrednosti in odkrivanje goljufij (Prokscha, 2007).

Odstopanja večinoma rešujejo skupine za management podatkov, v določenih primerih pa tudi CRA-ji. Odstopanja, ki jih na raziskovalni center pošljejo v obliki poizvedb, posamezni raziskovalec ročno reši, podpiše, datira, odgovore posreduje v podatkovni center ter vloži v bolnikovo dokumentacijo. V podatkovnem centru se nato sistem managementa neskladij posodobi z rešitvijo za vsako posamezno odstopanje ali poizvedbo. Poizvedbe se vodijo v okviru sistema managementa neskladij, s čimer je zagotovljeno njihovo sledenje. Pri sistemu EDC se poizvedbe formirajo znotraj samega sistema, podatkovne vnose v eCRF-ih lahko popravlja le osebje raziskovalnega centra, ki ima dostop do aplikacije (Prokscha, 2007).

Kot poudarja Prokscha (2007), so dobri sistemi in procesi managementa neskladij vključeni v procese zagotavljanja in nadzora kakovosti, pri čemer omogočajo poznavanje sprememb in razlogov zanje, kar je tudi sestavni del zagotavljanja kakovosti. Povratne informacije (angl. *feedback*) kot element zagotavljanja kakovosti lahko še dodatno izboljšajo kakovost zbranih podatkov. Nadzor kakovosti vnesenih podatkov poteka v obliki revizij podatkov glede na obrazce CRF, management neskladij v povezavi s poizvedbami pa mora biti zmožen upoštevati razlike med podatki v bazi podatkov in obrazcih CRF. Prav tako morajo biti revidirane vse resolucije, katerih posledice so bile spremembe v bazi podatkov. Evidence sistema neskladij morajo izkazovati, da ima vsaka od sprememb v kliničnih podatkih povezavo z odkritim neskladjem. Management neskladij in razreševanje poizvedb predstavljata velik in intenziven del procesa managementa podatkov, kjer imajo že majhne izboljšave velik vpliv na zmanjšanje potrebnih sredstev in skrajšanje časovnih okvirov, prav tako pa v njem svojo nepogrešljivo vlogo igrajo tudi SOP-i.

Odkrivanje odstopanj že zgodaj in ves čas v celotnem procesu managementa podatkov daje bolj kakovostne podatke in omogoča hitrejša zapiranje študij. Pri zgodnjem odkrivanju neskladij je pogosto možno odkriti težave z aplikacijami ali nesporazume, pri čemer s pojasnjevanjem ali dodatnim usposabljanjem lahko preprečimo pojavljanje enakih odstopanj v nadaljevanju študije. Prokscha (2007) navaja še en način za doseganje izboljšav. Pri njem si na koncu študije vzamemo nekaj časa za pregled kriterijev neskladnosti, na osnovi katerih nato lahko izboljšamo naslednje obrazce CRF, nadaljnja preverjanja urejanja popravkov ter nadaljnja usposabljanja.

**Management laboratorijskih podatkov.** V času študij se laboratorijski podatki zbirajo za namen zagotavljanja informacij o učinkovitosti in varnosti zdravila v preskušanju kot tudi za presejanje (angl. *screening*) bolnikov glede primernosti za vključitev. V nekaterih primerih se vrednosti zapisuje neposredno v obrazec CRF, v drugih pa vrednosti posredujejo iz centralnega laboratorija v papirni ali elektronski obliki. Ne glede na vir management laboratorijskih podatkov in vseh z njimi povezanih vrednosti pogosto predstavljajo dovršen del prizadevanj

managementa podatkov za študijo, tako zaradi samega obsega tovrstnih podatkov kot tudi zaradi številnih s tem povezanih nalog. Iz tega razloga marsikatera skupina za management podatkov imenuje enega ali več članov osebja za skrbnika ali koordinatorskega podatkov, poleg tega pa morajo vnašanje, prenos in nalaganje laboratorijskih podatkov ter postopki obdelave neskladij potekati v skladu z ustreznimi SOP-i in smernicami (Prokscha, 2007).

Za shranjevanje laboratorijskih podatkov in z njimi povezanih informacij oblikovalci baz podatkov pripravijo tudi zbirke tabel, ki so lahko v različnih formatih in služijo preverjanju glede normalnih razponov ter primerjanju podatkov različnih študij. Prokscha (2007) razlaga, da opravljajo podjetja dve vrsti nadzora nad laboratorijskimi podatki. V prvem primeru gre za preprosto preverjanje verjetnosti podatkov, na podlagi česar se odkriva neskladja, v drugem primeru pa gre za ocenjevanje klinične pomembnosti rezultatov, pri čemer mora ocenjevalec izhajati iz normalnih vrednosti za posamezni test. Abnormalni laboratorijski rezultati lahko namreč kažejo na varnostne težave pri študiji ali pa le na težave s podatki.

Pri multicentričnih preskušanjih se večinoma uporabljajo centralni laboratoriji za reševanje kompleksnih vprašanj nadzora kakovosti. Smernice GCP zahtevajo od vseh laboratorijev popolno dokumentacijo, sledljivost podatkov, izvajanje standardnih postopkov, usposobljeno osebje, arhive vzorcev in podatkov ter redne inšpekcijske preglede zagotavljanja kakovosti. Pri preskušanjih z enim ali nekaj raziskovalnimi centri pa lahko udobno in cenovno ugodno možnost pridobivanja laboratorijskih podatkov zagotavlja že lokalni laboratorij (Prokscha, 2007).

Pogoja, ki ju Prokscha (2007) izpostavlja za zagotavljanje ustrezne ravni zaupanja v laboratorijske podatke, ob zagotovitvi, da so podatki zanesljivi in odražajo dejanske rezultate, sta sponzorjevo izvajanje revizij računalniških sistemov zbiranja in shranjevanja podatkov posameznega laboratorija ter vzpostavitev postopkov preverjanja. Pri slednjem pristopu k zagotavljanju zanesljivosti laboratorijskih podatkov gre za monitoriranje le-teh na podoben način kot za podatke v obrazcih CRF, pri čemer laboratorij obdelava vzorce, evidentira rezultate v skladu s postopki ter jih pošlje sponzorju v obliki elektronske datoteke. Ta jih naloži ali shrani v CDMS, kjer so podvrženi revizijskemu sledenju. Monitor seznane podatkov iz CDMS-a in morebitnih odstopanj primerja z originalnimi laboratorijskimi podatki in jih v primeru najdenih napak popravi.

Kakovost laboratorijskih podatkov ni odvisna samo od uporabljenih aplikacij, pač pa tudi od laboratorija, kajti nimajo vsi laboratoriji tehnične podpore za sprotno pošiljanje podatkov kot tudi ne sledenja postopkom managementa podatkov (Prokscha, 2007).

**Zbiranje podatkov o neželenih dogodkih.** Neželene izkušnje bolnikov, do katerih med kliničnimi študijami vedno pride in so ali pa tudi ne povezane s študijskim zdravilom ali pripomočkom, so znane kot AE-ji. Ti podatki se prav tako kot vsi drugi klinični podatki zbirajo s pomočjo papirnih ali elektronskih obrazcev CRF in shranjujejo skupaj z drugimi podatki bolnikov v bazo podatkov. Proces managementa podatkov o AE-jih vključuje redno kodiranje



izrazov za poročanje in potrebo po navzkrižnem preverjanju poročil o AE-jih glede na tiste, ki so že v sistemu podjetja za poročanje o le-teh (Prokscha, 2007).

Neželeni dogodki se lahko zbirajo ob vsakem obisku bolnika na posameznih straneh ali v ločenem razdelku registratorja bolnika ali pa na posebnem formularju. Za vsak posamezen AE je potrebno zbrati zelo veliko podatkov in jih je potrebno reševati, tako da so pripravljeni za vmesne analize ali varnostni pregled kot tudi za končno analizo. Regulatorne zahteve glede poročanja o AE-jih so zelo visoke in lahko zahtevajo povzetke iz vseh študij po vsem svetu, zato je poenotenje njihovega zbiranja in shranjevanja že od začetka zelo smiselno. Za namene povzemanja, poročanja, ocenjevanja pogostosti AE-jev morajo analitiki enake izraze grupirati, kar naredijo na podlagi ujemanja poročil o AE-jih z izrazi v slovarju izrazov za AE-je (Prokscha, 2007). Kot dodaten izziv opozarja Prokscha (2007) na resne neželene dogodke (angl. *Serious Adverse Events – SAE*), o katerih je potrebno poročati neposredno skupini ali koordinatorju za varnost. Zaradi podrobnejših informacij ter zahtev glede njihovega poročanja pa zahtevajo poseben sistem za obdelavo in management. Ta sistem je nato vir teh podatkov, ki se uporabljajo v analizah, poročilih ali vlogi novega zdravila za regulatorne agencije.

Skupine za management podatkov lahko pomagajo zagotavljati kakovost podatkov o neželenih učinkih z vzpostavitvijo jasnih postopkov za obdelavo, kodiranje in usklajevanje teh podatkov. Naročniki študij s tem namenom izvajajo revizije izrazov za AE-je, prav tako pa na izboljšanje kakovosti vpliva uvedba standardov. Vpis podatkov AE-jev urejajo običajne smernice za vnos, posebni SOP-i ali smernice pa so potrebni za dovoljene in zahtevane spremembe izrazov za poročanje, usklajevanje med podatki v poročilih o AE-jih v okviru obrazcev CRF in v sistemu za hitro poročanje o SAE-jih, kot tudi za kodiranje, razvrščanje v bazo podatkov in varnostne sisteme, poročanje o neskladjih, poizvedovanja in posodobitve podatkov (Prokscha, 2007).

Kot poudarja Prokscha (2007), so podatki AE-jev ključnega pomena pri ocenjevanju varnosti in učinkovitosti zdravljenja in lahko bistveno vplivajo na potek in zaključevanje študije.

**Priprava poročil in prenos podatkov.** Oddelek za management podatkov je pogosto odgovoren za pripravo poročil ali seznamov študijskih podatkov. Pri tem gre lahko za standardno obliko poročil, ki se uporablja vedno znova v okviru iste študije ali pri več študijah, lahko pa gre tudi za *ad-hoc* poročila, pripravljena za reševanje določenega problema s podatki ali neko potrebo. Najpomembnejša lastnost vseh poročil je njihova vsebina, ki služi bodisi za ocenjevanje oziroma sprejemanje odločitev glede varnosti in učinkovitosti zdravljenja ali pa le za administrativne namene, sledenje ali pregledovanje. Informacije, ki so vključene v poročila, morajo odražati, od kod izhajajo, na podlagi česa so bile izbrane, kdaj so bile pridobljene in kaj določajo. Pri prenosu podatkov pa gre za razpošiljanje podatkov za potrebe analiziranja, pregledovanja in poročanja. Za potrjevanje zahtev glede poročil in nadzor kakovosti ter preverjanje prenosov morajo podjetja imeti ustrezne SOP-e in/ali smernice (Prokscha, 2007).

**Zaklepanje študij.** Po tem, ko v podatkovni center prispejo podatki še zadnjega bolnika, nastopi obdobje zapiranja in zaklenitve študije (angl. *study lock*), čemur sledi končna analiza in

sprejemanje sklepov. Pred samo zaklenitvijo baze podatkov in posledično študije pa je potrebno preveriti, ali so bili zbrani vsi klinični podatki, nastali v času študije, pri čemer gre v prvi vrsti za podatke bolnikov, zbrane v obrazcih CRF; ali je prišlo do razrešitve vseh odstopanj, vključno s popravki v okviru podatkovnih poizvedb v centrih; ali so navedene vse izračunane vrednosti in na osnovi teh odkrita morebitna odstopanja v izhodiščnih podatkih tudi odpravljena; ali so vsi poročani AE-ji in zdravljenja pravilno kodirani; ali so zbrani vsi laboratorijski podatki; prav tako pa je potrebno tudi usklajevanje z drugimi bazami podatkov ter izvedba temeljitega končnega nadzora kakovosti. Ker kakovost podatkov vpliva na kakovost sledečih analiz, je že ves čas potekanja, še dodatno pa ob samem zaključku posamezne študije, posebno velik poudarek na preverjanju kakovosti podatkov. Pri tem vse oblike preverjanja podatkov, od revizij baz podatkov glede točnosti prepisa podatkov iz obrazcev CRF ali drugih virov v bazo podatkov, podrobnega pregleda podatkov ter preproste analize podatkov glede izstopajočih vrednosti v okviru nabora podatkov in usklajevanja med podatki, ki se oziroma naj bi se nahajali v različnih sistemih, pripomorejo k zagotavljanju njihove kakovosti in pravilnosti, obenem pa ustvarjajo prostor za morebitne potrebne spremembe podatkov (Prokscha, 2007).

Ko so vse zgoraj navedene naloge, opredeljene v SOP-u ali DMP-u, uspešno opravljene, klinična skupina odobri zaklenitev baze podatkov, s čimer se študija šteje za zaklenjeno, podatki pa pripravljene za analizo. Statistiki in višji management sprejemajo zaključke, ob večjem številu potrebnih sprememb zaradi nepredvidenih težav s podatki, nepričakovanih podatkov ali manjkajočih podatkov, in če so te spremembe dovolj pomembne, pride do začasne odklenitve študije oziroma baze podatkov, čemur sledi popravljanje podatkov, po vnovični kontroli kakovosti, pregledu in potrditvi pa ponovna zaklenitev študije. Z zaklenitvijo nastopi čas za preverjanje popolnosti študijske dokumentacije ter evidentiranje morebitnih povratnih informacij v zvezi s študijo kot tudi za pregled tistih delov obrazcev CRF, ki so povzročili neobičajno količino težav in jih je potrebno spremeniti še pred ponovno uporabo v naslednji študiji. To je tudi čas, primeren za pregled številnih drugih parametrov študije, tako da lahko skupina za management podatkov na osnovi čim več pridobljenih informacij iz zaklenjene študije poda čim bolj natančne napovedi in ocene za naslednjo raziskavo (Prokscha, 2007).

### **3.2.4 Infrastruktura za potrebe managementa podatkov**

Na podlagi primerne infrastrukture lahko skupina za management podatkov svoje delo izvaja dosledno in v skladu z regulatornimi zahtevami. Pri tem gre zlasti za predpise, s katerimi se zahtevajo pisni postopki, usposobljeno osebje in omejen dostop do kliničnih podatkov.

**Standardni operativni postopki in smernice.** Tako SOP-i kot smernice sodijo med dokumente kakovosti, med katere se uvrščajo tudi pravilniki, načrt managementa kakovosti, delovna navodila, konvencije, obrazci, predloge, evidence, oznake in etikete. Vsi dokumenti kakovosti zagotavljajo učinkovitost in uspešnost sistemov kakovosti in so končni rezultat standardizacije, ki je namenjena doseganju optimalne stopnje urejenosti na določenem področju (Carson & Dent, 2007; Manghani, 2011).

Smernice ICH in predpisi FDA izrecno zahtevajo SOP-e, ki urejajo posamezne procese in pri izvajanju managementa podatkov obvezujejo k upoštevanju veljavnih predpisov in konsolidiranih smernic (21 CFR 11 in ICH GCP (E6)) (Turner, 2010). Smernice ICH GCP (E6) tako med drugim opredeljujejo tudi sponzorjeve dolžnosti glede izvajanja in vzdrževanja sistemov zagotavljanja in nadzora kakovosti na podlagi pisnih SOP-ov z namenom zagotavljanja, da se preskušanja izvajajo, podatki pa generirajo, dokumentirajo in se o njih poroča v skladu s protokolom, GCP in veljavnimi regulatornimi zahtevami (Prokscha, 2007).

Prokscha (2007) poudarja, da je prvi korak pri zagotavljanju poznavanja postopkov usposabljanje zaposlenih, pri čemer mora biti tem omogočen lahek dostop do najnovejše verzije posameznega SOP-a in smernic. Tovrstno usposabljanje je mišljeno tako za vse na novo zaposlene kot tudi za vse ostale ob vsaki spremembi SOP-ov, vsi zaposleni pa bi morali imeti to usposabljanje dokumentirano. Samo usposabljanje in dostop pa še ne moreta zagotoviti skladnosti, ki se dosega s pomočjo SOP-ov in smernic, pač pa morajo obstajati trdni dokazi, da so zaposleni postopke tudi dejansko upoštevali. Najboljši dokaz o skladnosti je nekaj, kar se uporablja in je v pomoč pri izvajanju postopka, določenega v SOP-u, na primer orodje ali nekaj, kar je končni produkt izvajanja tega postopka. Odličen primer je uporaba kontrolnega seznama, ki ne dokazuje samo izvedbo vseh korakov SOP-a, pač pa članom osebja preprečuje, da bi nenamerno izpustili kakšen korak. Primer dokaza kot končnega produkta postopka snovanja baze podatkov je predloga obrazcev CRF z obrazložitvami. Še sprejemljive oblike dokazov izvedbe postopkov so podpisani obrazci, povezani s številnimi postopki managementa podatkov (Prokscha, 2007).

Zanimivo pri tem je, da tudi za SOP-e obstaja SOP, razvit na ravni podjetja in vsebuje sklice na posamezne dele SOP-a, podaja napotke glede vsebin SOP-a za razliko od smernic ali delovnih navodil, praviloma pa tudi zahtevke glede periodičnega pregledovanja vsakega SOP-a. SOP-i niso statični, saj jih je zaradi nenehnega spreminjanja postopkov, sistemov, predpisov in smernic, poslovnih praks potrebno redno posodablјati (Kleppinger & Ball, 2010; Prokscha, 2007; Spriet & Dupin-Spriet, 2005).

**Usposabljanje.** Tako kot SOP-i je tudi usposabljanje osebja ključni del infrastrukture, kar je izrecno opredeljeno tudi v zveznih predpisih 21 CFR 11 in smernicah ICH GCP (E6), v skladu s katerimi mora biti vsak posameznik, ki je vključen v izvajanje preskušanja, ustrezno kvalificiran tako glede izobrazbe kot dodatnega usposabljanja in izkušenj za opravljanje dodeljenih nalog (Davis, et al., 1999; Prokscha, 2007).

Poleg usposabljanja na področju SOP-ov je prav tako potrebno usposabljanje na področju sistema za management podatkov, ustreznih smernic, določenega poteka dela, za posamezno študijo specifičnih postopkov ter praktičnega dela ali preskusov, ki se zahtevajo kot prvi pogoj, da je osebje ustrezno usposobljeno za opravljanje svojih nalog. Vse to je lahko opredeljeno v ustreznem SOP-u ali načrtu za usposabljanje zaposlenih. Usposabljanja lahko izvajajo skupine trenerjev, zunanji trenerji, mentorji; osebje je lahko odgovorno tudi za lastno izobraževanje, vse bolj pa prevladujejo treningi, ki se izvajajo po spletu (Prokscha, 2007).

Prokscha (2007) poudarja, da so ena prvih stvari, po katerih običajno povpraša revizor, prav evidence zaposlenih glede izobrazbe, usposabljanja in izkušenj. Slednje se lahko zbirajo centralno, lahko jih vzdržujejo zaposleni sami, vse bolj pa prevladuje spletno zasnovana oblika le-teh. Kakorkoli, tovrstne evidence morajo vsebovati življenjepis, ki ga morajo zaposleni redno posodabljati, tako da odraža trenutni položaj osebe v podjetju. Udeležba na dodatnih izobraževanjih, ki vključujejo seminarje, delavnice in druge tečaje, se izkazuje s pridobljenimi certifikati; konference se lahko navedejo posebej ali v sklopu življenjepisa; dokazila za zunanja usposabljanja pa se nahajajo takoj za življenjepisom. Številna podjetja zagovarjajo pristop, pri katerem se v evidence vloži le seznam usposabljanj s podpisi, nekatera pa imajo raje, da se poleg seznama shranjuje še osnutke dnevnih redov. Zelo pomembno je, da se evidence o usposabljanju vzdržujejo za vse, ki so sodelovali pri študiji.

Usposabljanje in izobraževanje sta primarna pogoja za zagotavljanje, da imajo glavni in pomožni raziskovalci ter drugo raziskovalno osebje kliničnih preskušanj dosledno in celovito razumevanje svojih odgovornosti. Pri tem mora klinično raziskovalno osebje opraviti splošni program usposabljanja glede svojih vlog in odgovornosti. Obsežno izobraževanje in usposabljanje raziskovalcev in drugega kliničnega osebja, tako na začetku študije kot tudi med samo študijo, je bistvenega pomena za ustrezno izpolnjevanje zahtev protokola in poznavanje vseh veljavnih predpisov, vključno s tistimi, ki se nanašajo na zaščito sodelujočih. Poleg pojasnjevanja podrobnosti zahtev študijskega protokola, pravil izpolnjevanja obrazcev, vnašanja podatkov ter izvajanja postopkov mora usposabljanje vključevati tudi predstavitve osnovnih konceptov raziskovalnih metod, GCP in bioetike (Davis, et al., 1999). Sponzor je namreč odgovoren za izbor raziskovalcev, ki so usposobljeni za izvedbo preskušanja na podlagi predhodnih izkušenj in usposabljanja, pri čemer mora imeti tudi pravilnike za odobritev veljavnosti usposabljanj ter glede zahtev periodičnega obnavljanja le-teh; vse skupaj pa mora biti tudi dokumentirano. Da bi zagotovili ustreznost izobraževalnih postopkov, je testiranje znanja zelo priporočljivo (Kleppinger & Ball, 2010; Spriet & Dupin-Spriet, 2005).

**Nadzor dostopa in varnost.** V 21 CFR 11 in smernicah so poudarjene verodostojnost, integriteta in zaupnost elektronskih zapisov. Obenem so zahtevane tudi kontrole in postopki, vključno z omejevanjem dostopa do sistema le na pooblaščne posameznike in avtoriziranim preverjanjem za zagotovitev, da lahko samo pooblaščeni posamezniki uporabljajo sistem, elektronsko podpisujejo ali spreminjajo zapise ter dostopajo do procesa ali naprave za vnašanje podatkov (Prokscha, 2007).

Nadalje Prokscha (2007) pojasnjuje, da se omejevanje dostopa dosega z ustreznim managementom uporabniškega računa le-tega, kar vključuje dodeljevanje in vzdrževanje uporabniških imen in gesel kot tudi programirano zaklepanje dostopa v primeru odhoda uporabnika ter njegovo ponovno prijavljanje v sistem za vnašanje podatkov. Uporabniško ime mora unikatno identificirati osebo, kombinacija uporabniškega imena in gesla pa predstavlja podpis avtorizirane osebe. Avtorizirana kontrola se vzpostavlja preko nadzora dostopa, s katerim z opredeljevanjem vlog omogočamo dostop do študij in določamo, katere pravice ali dovoljenja imajo uporabniki v CDMS-u, na kakšen način je posameznim uporabnikom

omogočen dostop do določenih funkcij CDMS-a ter kdaj in kako se ta dostop prekliče. Dober management uporabniškega računa za dostop in nadzor dostopa je potrebno doseči s kombinacijo elementov CDMS-a (ali EDC) in postopkov. Skupine za management podatkov običajno vodijo seznam ljudi, ki so delali na določeni študiji, skupaj z njihovimi vlogami, bodisi v papirni obliki, v Excelovi preglednici ali aplikaciji znotraj baze podatkov.

Za vzdrževanje računa za CDMS-e običajno zadostuje že preprost SOP ali delovna navodila, ker pa tako FDA kot tudi skupine za management podatkov varnost dostopa do podatkov jemljejo zelo resno, mora tudi vsak posameznik svoj račun vzdrževati v skladu s politiko in postopki podjetja (Prokscha, 2007).

**Pogodbene raziskovalne organizacije.** CRO je oseba ali organizacija, ki jo najame naročnik študije za izvedbo ene ali več s preskušanjem povezanih obveznosti in nalog. Tovrstne organizacije lahko izvajajo več ali celo vse naloge, povezane z razvojem zdravila, vključno z razvojem spojin kandidatka za zdravilo, izvajanjem študij toksičnosti, vseh faz od I do IV kliničnih preskušanj, prigrasitvijo vlog za pridobitev dovoljenja za izvajanje študij in še veliko več. Čeprav lahko sponzor del ali vse s preskušanjem povezane obveznosti in naloge prenese na zunanjega izvajalca, pa je končna odgovornost za kakovost podatkov preskušanj vedno na strani sponzorja. Zaradi te odgovornosti sponzor pred kakršnimkoli sodelovanjem s CRO-jem opravi revizijo, kar vključuje pregled pisnih navodil in postopkov, kot tudi razgovore z osebjem CRO-ja, da bi ugotovil, ali CRO deluje v skladu s predpisi in standardi panoge. Številna podjetja imajo SOP, ki natančno opredeljuje postopke in posebne zahteve za sklepanje pogodb s CRO-ji, vključno z zahtevo glede revizije; skupine za management podatkov pa lahko pripravijo tudi priročnik za natančno opredelitev pričakovanj glede managementa podatkov (Manghani, 2011; Prokscha, 2007).

Takoj po podpisu pogodbe s CRO-jem začne osebje sponzorja za management podatkov izvajati nadzor nad potekom izvajanja študije. Sodelovanje med obema partnerjema pa je potrebno redno vzdrževati še ves čas študije kot tudi v zaključni fazi. S tem, ko sponzor posamezni študiji namenja več časa, ima od nje tudi več koristi in boljše možnosti za visoko kakovost pridobljenih podatkov. Poleg vsega naj bi se študijski skupini in skupini za management podatkov CRO-ja in sponzorja tudi redno sestajale z namenom razpravljati o nastalih vprašanjih in razreševati morebitne težave (Prokscha, 2007).

### **3.2.5 Vloge za potrebe managementa kliničnih podatkov**

Za namen centraliziranega zbiranja podatkov naročnik praviloma vzpostavi podatkovni center, v katerega raziskovalno osebje in monitor posreduje s protokolom zahtevane podatke v obliki izpolnjenih obrazcev CRF in drugo zahtevano dokumentacijo. V centru koordinator preskušanja skupaj z managerji podatkov skrbi, da so podatki z vseh raziskovalnih centrov pravočasno zbrani in posredovani v podatkovni center, na tem mestu tudi preverjeni ter shranjeni v digitalni obliki za potrebe nadaljnje statistične obdelave in analize rezultatov preskušanja (Pavlović, 2010).

V nadaljevanju so opisane vloge, ki jih naročnik kliničnega preskušanja zagotavlja za potrebe zbiranja in nadaljnje obdelave podatkov (Pavlović, 2010).

**Sodelavec za klinične raziskave (CRA)** ali monitor kliničnega preskušanja preverja podatke neposredno na posameznem raziskovalnem centru ali na daljavo preko računalniške aplikacije. Biti mora dober poznavalec GCP in lokalnih predpisov. Do potankosti mora poznati izdelek, ki je predmet preskušanja, postopke kliničnih raziskav in zahteve protokola ter druge s študijo povezane dokumente (Spriet & Dupin-Spriet, 2005).

Glavna odgovornost CRA je spremljanje oziroma nadziranje poteka kliničnega preskušanja. Sicer pa mora pri svojem delu slediti SOP-om, ob upoštevanju katerih (Woodin & Schneider, 2003):

- zagotavlja, da se študija izvaja, o njenih izsledkih pa poroča v skladu s protokolom kliničnega preskušanja, SOP-i in veljavno zakonodajo,
- zagotavlja skladnost s postopkom pridobivanja in dokumentom informiranega pristanka preizkušancev, zahtevami poročanja o AE-jih ter potrebami evidentiranja študijskega materiala,
- preverja aktivnosti raziskovalnih centrov, vključno z vnašanjem podatkov in reševanjem poizvedb
- opravlja periodične obiske na raziskovalnih centrih ali preko oddaljenega dostopa,
- pregleduje obrazce za zbiranje podatkov, s čimer preverja in potrjuje točnost vnesenih podatkov, ter
- komunicira s kliničnimi raziskovalci in drugimi člani raziskovalnega osebja.

**Koordinator kliničnih podatkov** (angl. *Clinical Data Coordinator – CDC*) obvladuje klinične podatke v zvezi s preskušanjem in raziskovalnimi študijami ter koordinira delo raziskovalnih centrov in njihovo prispevanje podatkov, pri čemer je odgovoren za (Woodin & Schneider, 2003; Prokscha, 2007):

- oblikovanje študijskega protokola in obrazcev za zbiranje podatkov,
- predložitev protokola na različne odbore v pregled ter regulatorne organe,
- pripravo validacijskih politik ter podatkovnih baz,
- sledenje obrazcem za zbiranje podatkov,
- management elektronskih podatkov z namenom zagotavljanja celovitosti in natančnosti kot tudi upoštevanja vseh predpisov,
- prečiščevanje baz kliničnih podatkov, kar vključuje podajanje poizvedb na podlagi pregledanih podatkov ter reševanje pojasnil podatkov,
- evidentiranje odgovorov na poizvedbe in posodabljanje zbirk kliničnih podatkov,
- usklajevanje kliničnih podatkov,
- evidentiranje dokončno obdelanih obrazcev
- oblikovanje in vzdrževanje poročil o kliničnih preskušanjih in druge študijske dokumentacije, ter

- izvajanje revizij baz kliničnih podatkov.

**Manager kliničnih podatkov** (angl. *Clinical Data Manager*) je odgovoren za management podatkov v oddelku kliničnih raziskav. Je tudi ključni član klinične projektne ekipe. Običajno je vključen v vse vidike preskušanja, od začetnih razprav o možnostih zbiranja podatkov, nadzora razvoja orodij za zbiranje podatkov, izbire ustrežajočih preizkušancev, zagotavljanja, da so podatki vključenih preizkušancev zbrani, validirani, točni in konsistentni, pa vse do objave končnih izsledkov v poročilu o kliničnem preskušanju in znanstvenih člankih (Pavlović, 2010; Prokscha, 2007).

V skladu s SOP-i in smernicami je odgovoren za oblikovanje, posodabljanje, vzdrževanje in potrjevanje podatkovnih baz kliničnih študij ter za zagotavljanje izdelave poročil o kliničnih preskušanjih. V okviru managementa kliničnih preskušanj skrbi za pregledovanje in pomoč pri razvoju ter izvajanju strategije čiščenja podatkov kot tudi za shranjevanje in revizijo kliničnih podatkov ter njihovih baz. Je tudi v vlogi nadzornika kakovosti podatkov, pri čemer pregleduje sezname podatkov, vodi preverjanja in skupaj s koordinatorjem izvaja računalniške analize na nizih podatkov. Njegove naloge so (Pavlović, 2010; Prokscha, 2007):

- sodelovanje pri oblikovanju CRF/eCRF-ov in podatkovne baze ter preverjanju vnosov,
- pregledovanje in odobritev zasnove CRF-ov in baze podatkov ter temeljnih pravil za pregledovanje podatkov v skladu z SOP-i in protokolom,
- razvoj in koordinacija testiranja sprejemljivosti CRF/eCRF-ov in validacijskih dokumentov za uporabnika (UAT),
- pregledovanje, analiziranje in vrednotenje podatkov kliničnih preskušanj za zagotavljanje skladnosti, celovitosti in točnosti, ki temelji na smernicah, specifičnih za projekt,
- vzdrževanje popolnosti in doslednosti podatkov kliničnega preskušanja preko pregledovanja obrazcev za zbiranje podatkov in vnašanja morebitnih sprememb podatkov, ki izhajajo iz odgovorov na poizvedbe,
- urejanje transferja podatkov med zunanjimi ponudniki podatkov in/ali laboratoriji ter sponzorjem,
- usklajevanje različnih podatkovnih tokov študije z namenom zagotoviti kakovost in pravočasnost podatkov iz laboratorijev, skupin za kodiranje, odzivnih sistemov in EDC,
- management in usposabljanje uporabnikov EDC ter baz kliničnih podatkov,
- zagotavljanje kakovosti podatkov v okviru EDC za namene statističnega pregleda, vmesnih pregledov (angl. *interim review*) in končne zaklenitve baze podatkov (angl. *database lock*),
- pomoč pri standardizaciji postopkov managementa podatkov, katere rezultat je dokumentacija za operativne postopke oddelka,
- razvoj in vzdrževanje smernic managementa podatkov in dokumentacije, kot je DMP,
- evidentiranje vseh ugotovljenih neskladnosti v aplikaciji za sledenje poizvedbam,
- poizvedovanje glede nedoslednih podatkov in pregledovanje obrazcev CRF v skladu z ustreznimi SOP-i ter smernicami stranke in regulatornega organa,
- urejanje dostopa do podatkov in izsledkov, ter
- usklajevanje arhiviranja študijskih baz podatkov in dokumentov.

Manager podatkov skrbi za centralizirano digitalizacijo podatkov in preverjanje njihove kakovosti, v okviru česar zagotavlja, da se statistični podatki in rezultati iz kliničnih preskušanj natančno zapisujejo. Ves čas je v stiku z drugimi ponudniki podatkov (na primer centralnim laboratorijem, ki procesira zbrane vzorce krvi) ter zagotavlja, da se ti podatki prenašajo varno, in da so skladni z drugimi podatki, zbranimi v kliničnem preskušanju, saj lahko že vsako najmanjše odstopanje bistveno izkrivi rezultate študije. Ob zaključku preskušanja manager podatkov zagotovi, da se vsi dobljeni pričakovani podatki upoštevajo, ter da so vse aktivnosti managementa podatkov v celoti izpeljane. Na tej stopnji so podatki razglašeni za končne in kot take jih manager kliničnih podatkov preda v statistično analizo. Med preskušanjem zbrani podatki predstavljajo namreč osnovo za nadaljnje analize glede varnosti in učinkovitosti zdravila, na podlagi katerih se sprejemajo odločitve v zvezi z razvojem izdelka. Iz tega razloga tesno sodeluje z raziskovalci, da lahko pride do natančnih statističnih izračunov in potrdi rezultate (Pavlović, 2010; Prokscha, 2007; Woodin & Schneider, 2003).

### 3.2.6 Sistemi zbiranja in managementa kliničnih podatkov

Vsi managerji kliničnih podatkov se pri svojem delu redno srečujejo z računalniškimi programskimi aplikacijami, opisanimi v nadaljevanju.

**Sistem managementa kliničnih podatkov (CDMS)** je specializirana računalniška aplikacija oziroma orodje, ki se uporablja pri kliničnem raziskovanju za management podatkov kliničnega preskušanja. Ti se po naboru na posameznem raziskovalnem centru na obrazcih za zbiranje podatkov v ta sistem tudi shranijo. Pri CDMS-u gre torej za centraliziran sistem managementa in analize kliničnih podatkov, ki je v pomoč skupinam za management kliničnih podatkov pri opravljanju njihovih nalog na večjem številu in sočasno potekajočih študijah. Poleg zbirke podatkov vsebujejo CDMS-i tudi aplikacije, ki podpirajo celoten spekter nalog managementa podatkov, kar jih ločuje od sistemov EDC ali drugih vrst orodij in aplikacij za zbiranje podatkov. CDMS-i tako podpirajo (Prokscha, 2007):

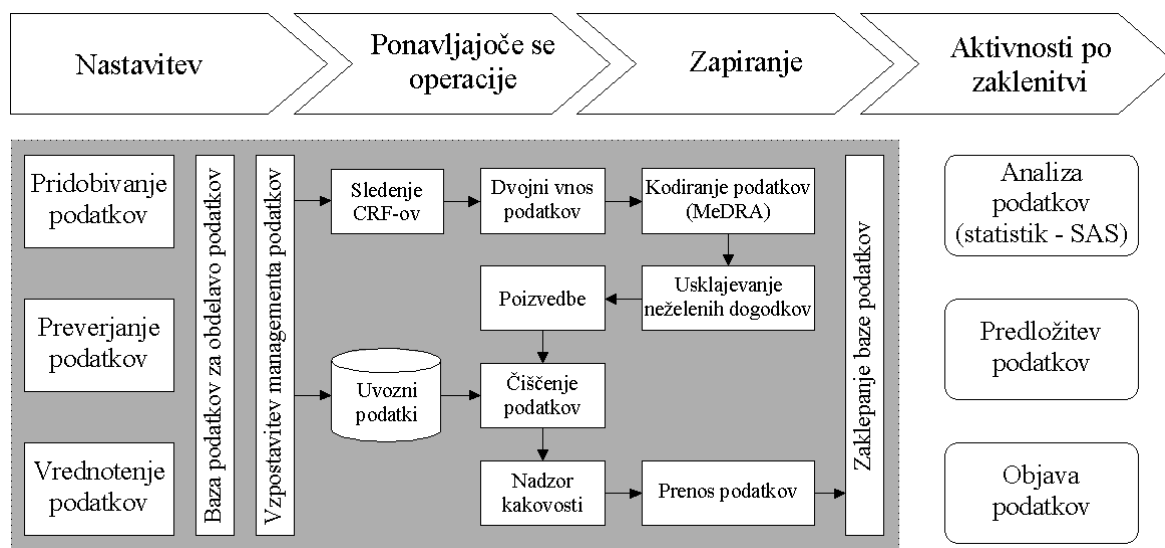
- načrtovanje baze podatkov,
- oblikovanje aplikacij za vnos podatkov,
- vnos podatkov,
- čiščenje podatkov s pregledovanjem in urejanjem,
- management neskladij ter reševanje poizvedb,
- zaklepanje študij,
- pridobivanje podatkov za izdelavo poročil in analiz,
- management računa in dostopa ter
- nalaganje zunanjih podatkov, vključno z laboratorijskimi podatki,
- kodiranje glede na MeDRA in druge slovarje.

Prokscha poudarja (2007), da so CDMS-i več kot le orodja za zbiranje podatkov ali aplikacije za vnašanje podatkov, saj podpirajo ključne naloge managementa podatkov za več študij istočasno in veliko množico podatkov, pri čemer omogočajo zbiranje podatkov, ki odražajo



zahteve protokola, njihovo shranjevanje in prečiščevanje, obenem pa tudi pridobivanje teh podatkov za namene analize. Bolj kompleksni sistemi vsebujejo več funkcij za več nalog, večjo fleksibilnost in dodatne možnosti za konfiguracijo. SOP-i za CDMS-e zajemajo izvajanje, validacijo in nadzor, oblikuje pa jih skupina za informacijske rešitve, v določenih primerih pa skupina za management podatkov.

Slika 6: Syntelova rešitev za management kliničnih podatkov



Vir: Syntel, *Clinical Data Management in Clinical Trials*, 2012.

CDMS lahko na splošno razdelimo na sisteme papirnega in elektronskega zajemanja podatkov. V prvem primeru papirno obliko obrazcev CRF na raziskovalnih centrih ročno izpolni raziskovalno osebje in jih nato pošlje nazaj naročniku študije, pri katerem se nato podatke z obrazcev prenese v CDMS. Najpogosteje uporabljena metoda pri tem je dvojno vnašanje podatkov, pri čemer dve različni osebi vnašata podatke v sistem neodvisno, vnosa pa sta nato sistemsko primerjana. V primeru odstopanj v vnosih sistem na to tudi opozori, tako da se nato lahko ročno opravi preverjanje. Podatki se nato iz CDMS-a prenesejo v sisteme za validacijo podatkov, kjer se jih po pregledu glede tipkarskih napak preveri tudi glede logičnih napak (na primer starost preizkušancev), s čimer se zagotovi, da so v okviru vključitvenih kriterijev. Če gre za odstopanja pri podatkih, jih raziskovalni centri lahko pojasnjujejo na papirnih obrazcih, imenovanih poizvedbe. Te raziskovalno osebje po obrazložitvi pošlje nazaj v podatkovni center. Pri sistemih z EDC raziskovalci podatke nalagajo neposredno v CDMS in ko so podatki enkrat vneseni, jih skupina za validiranje podatkov preveri oziroma potrdi glede veljavnosti ter v primeru odstopanj na raziskovalne centre pošlje elektronska opozorila oziroma poizvedbe. Ob koncu kliničnega preskušanja se podatke, ki so zbrani v CDMS-u, ekstrahira in posreduje v nadaljnjo statistično analizo, po kateri se jih tudi vključi v poročilo o kliničnem preskušanju in pošlje regulatornim organom v odobritev (Prokscha, 2007).

Ena od funkcij CDMS-a je tudi kodiranje podatkov, ki je v splošnem osredotočeno na področje AE-jev ter področje nazivov zdravil. Pri tem se v CDMS naložijo standardni slovarji terminov,

na podlagi katerih lahko sistem vnesene podatke preverja. Najpogosteje uporabljana slovarja za AE-je sta *MedDRA* in *WHOART*, za zdravila pa *COSTART* in *WHO Drug Dictionary*.

Danes večina farmacevtskih podjetij uporablja spletno osnovane sisteme zajemanja, managementa in sporočanja kliničnih podatkov. To pa jim ne pomaga le pri hitrejšem in bolj učinkovitem zajemanju podatkov, temveč tudi pospeši sam proces razvoja zdravil. Določeni sistemi se lahko celo povežejo z drugimi zunanjimi sistemi, kot so interaktivni glasovni odzivni sistemi (angl. *Interactive Voice Response Systems*, v nadaljevanju IVRS), ki raziskovalnim centrom ob uporabi telefona in/ali faksa omogočajo registracijo vključenih bolnikov in razporejanje le-teh v določeno terapevtsko skupino. Za management multicentričnih in multinacionalnih kliničnih preskušanj je poleg tehnologije IVRS na razpolago tudi spletna različica tovrstnega orodja (angl. *Interactive Web-based Response Systems – IWRS*), ki se poslužuje storitev standardnega spletnega brskalnika ter elektronske pošte in so včasih del sistema EDC. Tudi izidi, o katerih poročajo bolniki, se vse pogosteje zbirajo z uporabo dlančnikov, včasih pa tudi brezžičnih naprav, imenovanih *ePRO* ali *eDiary*. Statistična programska oprema se uporablja za analiziranje zbranih podatkov in pripravo le-teh za predložitev regulatornim organom. Vedno več tovrstnih aplikacij je na voljo na spletnih portalih kliničnih preskušanj, preko katerih lahko do njih tudi dostopamo (Life Sciences Strategy Group, 2009).

Prednosti CDMS-a so torej v tem, da omogoča (Quintegra, 2012):

- hitrejša procesa snovanja in načrtovanja preskušanja,
- bolj učinkovito zbiranje in management podatkov bolnikov ter administrativnih podatkov preskušanja,
- izboljšano usklajenost z zahtevami FDA,
- varen, centraliziran dostop do raziskovalnih centrov, preskušanj in programov,
- visoko natančnost vnosa podatkov,
- celovito preverjanje veljavnosti podatkov,
- popolnoma elektronsko revizijo.

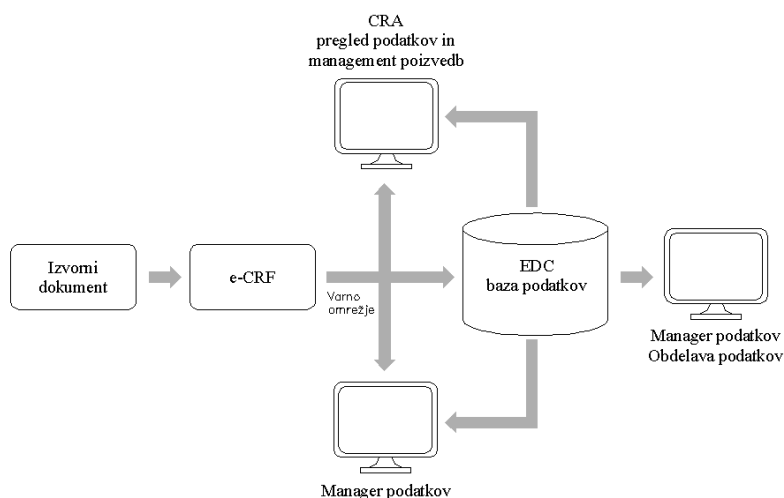
**Sistem elektronskega zbiranja podatkov (EDC)** omogoča prenos podatkov kliničnih preskušanj z raziskovalnih centrov do naročnika v elektronski obliki namesto na papirnih obrazcih CRF. Pri tem lahko osebje centra vnaša podatke neposredno v bazo podatkov preko aplikacije za vnos podatkov, ali pa najprej podatke zapiše na papir, ki ni CRF, kasneje pa jih vnese še v računalnik. V večini sedanjih sistemov EDC je raziskovalni center preko spleta povezan s centralnim računalnikom, na katerega se podatki tudi shranijo; nekateri EDC-ji pa centrom omogočajo delo brez spletne povezave ter lokalno shranjevanje podatkov vse do vzpostavitve povezave (Prokscha, 2007).

Sistemi EDC, ki so regulirani s SOP-i, so optimizirani za dejavnosti raziskovalnega centra med kliničnim preskušanjem in običajno vključujejo (Prokscha, 2007):

- eCRF-e za vpis podatkov,

- posamezna in navzkrižna preverjanja podatkov v poljih za vnose,
- orodja, ki raziskovalnim centrom omogočajo pregledovanje ter reševanje odstopanj,
- načine, ki sponzorju omogočajo odkrivanje odstopanj med pregledovanjem podatkov,
- uporabo pravih elektronskih podpisov, da lahko raziskovalec potrdi vnesene podatke,
- možnost zaklepanja vnesenih podatkov,
- orodja za pomoč pri monitoriranju,
- poročila za raziskovalne centre o bolnikih in za naročnika o raziskovalnih centrih,
- portal, ki nudi informacije glede študije raziskovalnim centrom, ter
- različne načine pridobivanja podatkov za pregledovanje in analizo.

*Slika 7: Elektronsko zbiranje podatkov*



Vir: Syntel, *Electronic Data Capture for Clinical Trial Management*, 2012.

Čeprav sistemi EDC enako kot CDMS-i služijo zbiranju podatkov in urejanju odstopanj, prvih iz več razlogov ne moremo obravnavati kot še eno vrsto drugih (Prokscha, 2007).

- CDMS-i so zgrajeni v podporo večjemu številu preskušanj istočasno, sistemi EDC pa so izdelani kot specifične aplikacije za vsako posamezno preskušanje.
- Obsežna preskušanja imajo več tokov ali virov podatkov, ki jih je potrebno med izvajanjem preskušanja navzkrižno preverjati glede na podatke bolnikov z namenom ugotavljanja neskladij ali nenavadnih pojavov, pri čemer sistemi EDC večjega števila podatkovnih tokov ne podpirajo dobro, saj v veliki meri temeljijo na posameznem bolniku in niso prilagojeni za nespecifične podatke bolnikov.
- Za večje CDMS-e je značilna močna podpora za proces kodiranja, medtem ko sistemi EDC lahko podpirajo le uvoz kod šele po predhodnem kodiranju zunaj.

- Sistemi EDC se od klasičnih CDMS-ov razlikujejo v tem, da osrednji računalnik za shranjevanje podatkov preskušanja običajno ni računalnik naročnika, pač pa so aplikacije EDC najpogosteje del sistema ponudnika ali kakšne druge tretje osebe.
- Pri sistemih EDC mora biti celotna aplikacija zgrajena, preizkušena in odobrena še pred pričetkom vključevanja bolnikov.
- Ker sistemi EDC ne zagotavljajo enake ravni podpore za več preskušanj, imajo večja podjetja običajno nekakšno skladišče podatkov, kar je najpogosteje CDMS; manjša podjetja, ki uporabljajo zlasti EDC, pa za namene skladiščenja podatkov in dostopanja do študij pogosto uporabljajo SAS.

Glavne prednosti EDC-ja se kažejo v zmanjšanju potrebe po managementu odstopanj, kar vključuje identificiranje in razreševanje le-teh. To je posledica sprotnega preverjanja vnosov, ki je programirano v vstopne aplikacije za vnos podatkov, s čimer se pogoste napake in manjkajoče vrednosti takoj identificirajo, tako da je posamezni raziskovalni center glede odstopanj seznanjen takoj, kar po eni strani olajša njihovo razreševanje, po drugi strani pa zmanjšuje njihovo pojavnost v bodoče. Poleg tega številni sistemi EDC vključujejo preverjanja na ravni posameznih zaslonov, ki temeljijo na pregledovanju podatkov v poljih za vnose na zaslonu eCRF-a, nekateri pa so zmožni tudi bolj kompleksnih preverjanj med več stranmi eCRF-a. Še ena velika prednost sistemov EDC se kaže v znatnem skrajšanju časa, potrebnega za zaklenitev študije, kar je posledica odsotnosti potrebe po preverjanju baze podatkov glede na CRF-e, ob iskanju napak zaradi prepisovanja (Prokscha, 2007).

### **3.3 Doseganje stalnih izboljšav kakovosti**

Kot že rečeno, se pri randomiziranih kliničnih preskušanjih pojavljajo štiri vrste napak, in sicer v zasnovi študije, v procesu njenega izvajanja, pri zbiranju podatkov (tako naključne kot namerne) in analitične (Baigent et al., 2008), sistem kakovosti pa mora obravnavati vsako od teh. Eden od možnih načinov za reševanje odstopanj je uvedba sistema managementa kakovosti (QMS), pristopa, ki na podlagi opredeljenih težav omogoča razvoj varnih izdelkov in zagotavlja veljavnost podatkov. Po vzpostavitvi takšnega sistema lahko največje zadovoljstvo stranke učinkovito dosežemo takrat, ko sistem omogoča izboljševanje procesa (Kleppinger & Ball, 2010).

Ta neprestani proces izboljševanja kakovosti mora potekati na vseh ravneh in mora vsebovati formalna poročila o samem poteku kliničnega preskušanja, njegovem zaključku, pa tudi izsledke raziskav zadovoljstva strank, zaposlenih, drugih sodelujočih in strokovne javnosti glede kliničnega preskušanja, kot tudi revizijska poročila. Če zgoraj navedeni elementi manjkajo ali so pomanjkljivi, pomeni, da je v prihodnje potrebno nekaj spremeniti, saj je mogoče le na tak način doseči boljše rezultate. V neprestanem procesu izboljševanja pomembno vlogo igra torej poročilo, ki dokazuje, da je celotna klinična raziskava potekala v skladu s protokolom, in da ni prihajalo do nobenih večjih napak in težav. Prav tako se ne sme

zanemariti poročil, ki so jih izdelale notranje in zunanje revizije in nakazujejo morebitne nepravilnosti, ki jih je mogoče v prihodnje odpraviti (Valania, 2006).

Med najbolj razširjenimi orodji za nenehno izboljševanje je model kakovosti v štirih korakih, in sicer cikel managementa kakovosti oziroma cikel načrtuj-naredi-preveri-ukrepaj oziroma cikel PDCA (angl. *Plan-Do-Check-Act, P-D-C-A Cycle*) (Manghani, 2011), poznan tudi kot Demingov (Eppler, 2003) ali Shewartov cikel, ki je predstavljen v Tabeli 2. Druge pogosto uporabljane metode stalnih izboljšav so še *Six Sigma*, *Lean Six Sigma* ter celovito obvladovanje kakovosti (angl. *Total Quality Management – TQM*) (Kleppinger & Ball, 2010).

*Tabela 2: Cikel načrtuj-naredi-preveri-ukrepaj*

| Korak                                                                                                                                                                  | Faza cikla                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Identificiraj napako v procesu in razvij rešitve.                                                                                                                      | <b>Načrtuj:</b> Kdo je pooblaščen za pridobivanje soglasij? Ali obstaja vzorec? Kako je osebje usposobljeno? Ali so vključeni tudi drugi dejavniki? Razvij načrt za ponovno usposabljanje.                                                                                                 |
| Uporabi načrtovane spremembe                                                                                                                                           | <b>Naredi:</b> Ponovno usposobi osebje.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Oceni rezultate z monitoriranjem in preverjanjem glede morebitnih napak.                                                                                               | <b>Preveri:</b> Neposredno opazuj osebje, ki izvaja postopek pridobivanja soglasja; izvedi notranjo revizijo nadaljnjih 20 obrazcev za soglasje, še preden preizkušanci zapustijo kliniko.                                                                                                 |
| Izvedi načrt v večjem obsegu, če so bili vsi preverjeni obrazci za soglasje podpisani; če pa se še vedno najdejo nepodpisani obrazci za soglasje, ponovno začni cikel. | <b>Ukrepaj:</b> Če datumi še vedno manjkajo, naj preizkušanci datirajo njihova soglasja, ponovno usposobi osebje ali pooblasti drugo osebo za pridobivanje soglasij, popravi katerikoli drug dejavnik, ki bi lahko bil vpleten (na primer preobremenjeno osebje ali raztresen član ekipe). |

**Opomba:** Pri modelu načrtuj-naredi-preveri-ukrepaj ni niti začetka niti konca. V prikazanem primeru se predpostavlja, da preizkušanci v kliničnem preskušanju niso datirali obrazcev za soglasje, kar se v najboljšem primeru odkrije med sistematično revizijo.

*Vir: C. F. Kleppinger in L. K. Ball, Building Quality in Clinical Trials With Use of a Quality Systems Approach, 2010, str. 114, tabela 2.*

Raziskovalna skupnost ima na razpolago številne prijeme za izboljšanje procesa kliničnih raziskav, na osnovi česar se dosega večja kakovost njihovih izsledkov (Kleppinger & Ball, 2010; Valania, 2006):

- človeški faktor:
  - obravnava človeških virov v sistemu kliničnih preskušanj,
  - najemanje izkušenega, dobro usposobljenega in angažiranega osebja,
  - izogibanje navzkrižju interesov ter finančnih spodbud,
  - primernost raziskovalnega osebja,
  - poučenost preizkušancev glede morebitnih tveganj, in
  - zmanjšanje pogostosti rokovanja s podatki;

- sistemi in standardizacija:
  - ustvarjanje in uvajanje sistemov, ki omejujejo priložnosti za napake,
  - poenostavitev protokolov in ovrednotenja izidov,
  - realnost glede količine zbranih podatkov,
  - standardiziranje sistemov in oblik, kjer in ko je to mogoče,
  - uporaba že validiranih orodij,
  - zapisovanje vseh postopkov, ki jih mora upoštevati klinično osebje (poročanje o AE-jih in evidentiranje sočasnih zdravljenj),
  - vodenje evidence zdravil in nadziranje primernosti shranjevanja,
  - uporaba kontrolnih seznamov,
  - uporaba že predhodno razvitih in validiranih predlog obrazcev (na primer CRF),
  - vzdrževanje števila amandmajev na minimumu,
  - preverjanje obrazcev za poročanje ter soglasja glede na vsako spremembo, in
  - skladnost s predpisi;
- integrirani načrti:
  - razviti integriran okvir s podatki in načrti za spremljanje varnosti, management, zagotavljanje kakovosti in analizo podatkov,
  - pred samo implementacijo dati načrte v pregled ustreznim strokovnjakom;
- usposabljanje celotnega osebja kliničnega preskušanja:
  - vztrajanje na usposabljanju v GCP ter poznavanju protokola in SOP-ov,
  - periodično ponavljanje usposabljanj in testiranje znanja;
- razkrivanje dodelitve v testne skupine:
  - skrben razmislek glede postopkov razkrivanja (namerno, nenamerno) pri slepih študijah,
  - preverjanje glede zavedanja in poznavanja teh postopkov celotnega osebja;
- načrtovanje za primer katastrofe:
  - izdelati načrt za primer katastrofe z vsemi podrobnostmi glede ukrepov, tako za primer zunanje (orkan) kot tudi notranje katastrofe (nezadovoljen delavec);
- komunikacija:
  - zavedanje velikega pomena komuniciranja ves čas poteka študije,
  - če raziskovalec nima časa za tedenska srečanja raziskovalne ekipe ali klic, je verjetno tudi preveč zaposlen za vključitev v klinično preskušanje,
  - izkušnje centrov, ki aktivno vključujejo, so zelo koristne za vse tiste centre, ki z vključevanjem še niso pričeli,
  - očitne napake v protokolu in/ali njegovi interpretaciji se lažje odkrijejo in popravijo z odprto komunikacijo;
- management podatkov:
  - preverjanje originalne dokumentacije,
  - sistematičen in hiter prenos podatkov iz originalnih dokumentov v obrazce za zbiranje podatkov in/ali EDC,
  - ažurno in natančno razreševanje poizvedb s pojasnitvijo podatkov,

- osebje za management podatkov naj bi sproti izvajalo preglede in zapiralo podatkovne poizvedbe, s čimer se čistijo podatki v realnem času,
- veliko težje je odpravljati neskladja, najdena več mesecev po zaključku preskušanja ali celo po odhodu osebja na druga delovna mesta;
- revizije:
  - implementacija sistemov in postopkov ter posledično vzpodbujanje notranje revizije,
  - potrebno je biti odkrit in pošten,
  - pomembno je vedeti, kaj je narobe in potrebuje popravek, še preden to najde zunanji revizor.

Kleppinger in Ball (2010) poudarjata, da je aktivna udeležnost najvišjih ravni organizacije predpogoj za uspešnost prizadevanj pri implementaciji sistema kakovosti. V hitro spreminjajočem se okolju kliničnih raziskav je nujno potreben stalen nadzor, da se lahko zagotovi integriteta podatkov in zaščita vseh sodelujočih. Dodatno delo, vloženo v začetna načrtovanja in priprave, skupaj z neprestanim procesom izboljšav, povečuje kakovost in učinkovitost kliničnih preskušanj, kar navsezadnje daje tudi visokokakovostne podatke.

### **3.4 Prednosti sistemov kakovosti**

Pomen pravilne vzpostavitve in managementa sistemov nadzora in zagotavljanja kakovosti s celovitimi, dobro napisanimi SOP-i in drugimi dokumenti kakovosti za doseganje poslovnih ciljev podjetja je zelo velik, saj vodijo do uspeha na ta način, da podjetju omogočajo doseganje visokokakovostnih procesov, postopkov, sistemov in ljudi, s posledično visokokakovostnimi izdelki in storitvami ter (Manghani, 2011):

- večanjem zadovoljstva strank, s tem pa tudi njihove lojalnosti, poslovanja in pogostosti priporočil,
- pravočasno registracijo zdravil z izločitvijo nepotrebnih elementov in dela,
- izboljšanjem operativnih rezultatov, kot so prihodki, dobičkonosnost, tržni delež in izvozne priložnosti,
- boljšo prilagoditvijo procesov z doseganjem boljših rezultatov,
- večanjem razumevanja in motiviranosti zaposlenih v smeri politike kakovosti in poslovnih ciljev podjetja kot tudi sodelovanja pri stalnih pobudah za izboljšanje kakovosti, in
- večanjem zaupanja zainteresiranih strank v učinkovitost in uspešnost podjetja.

## **4 MANAGEMENT KAKOVOSTI KLINIČNIH RAZISKAV V PODJETJU PFIZER**

Po navedbah farmacevtskega podjetja Pfizer (2009) se klinična preskušanja izvajajo z namenom zbiranja podatkov, na podlagi katerih se v okviru akademskih krogov, farmacevtske panoge in regulatornih organov sprejemajo odločitve glede varnosti in učinkovitosti preiskovanih zdravil za posamezne bolezni. Ob vsem tem je potrebno zagotoviti, da raziskovalci dosledno upoštevajo protokol, delujejo v skladu z regulatornimi standardi in načeli

GCP ter zbirajo in posredujejo kakovostne podatke, kar pa se zagotavlja na ta način, da sponzorji kliničnih preskušanj nenehno in dosledno spremljajo (monitorirajo) napredek oziroma potek teh preskušanj. Bistvena elementa tovrstnega nadzora sta zagotavljanje varnosti preizkušancev in potrjevanje integritete oziroma celovitosti kliničnih podatkov, kar se v okviru procesa zagotavljanja kakovosti dosega predvsem s periodičnimi obiski raziskovalnih centrov monitorjev oziroma CRA-jev ves čas trajanja študije. Na podlagi monitoriranja identificirane ugotovitve se nato posredujejo v pregled kliničnemu timu ter oddelku za zagotavljanje kakovosti (angl. *Quality Assurance Department*) sponzorja in se lahko posledično vodijo kot domnevno pomembno odstopanje, čemur sledi izvedba ocen tveganja in vrednotenja. Pri pomembnih odstopanjih od regulatornih in/ali GCP zahtev morajo biti sprejeti ukrepi za njihovo odpravljanje, kar lahko vključuje obveščanje regulatornih organov in/ali odborov za etiko. Ves čas so varnost in pravice preizkušancev prednostna naloga sponzorja preskušanja.

## **4.1 Komponente zagotavljanja kakovosti**

Kakovost v kliničnih raziskavah je odvisna od številnih dejavnikov in bi praviloma morala biti vključena v procese kliničnih preskušanj že veliko pred samim začetkom vsake raziskave kot tudi v sam protokol. Pri podjetju Pfizer navajajo naslednje komponente procesa kakovosti v povezavi z raziskovalnimi centri (Pfizer, 2009):

- vzpostavitev, izvajanje in upoštevanje SOP-ov za izvedbo preskušanja,
- načrtovanje protokola na podlagi kakovostnih znanstvenih in medicinskih podatkov,
- predhodna ocena in izbor najustrežnejših raziskovalcev in raziskovalnih centrov,
- odobritev od regulatorne agencije in komisije za etiko,
- razvoj in zagotavljanje ustreznega informiranega pristanka oziroma izjave o zavestni in svobodni privolitvi sodelujočih preizkušancev (ustrezen jezik, transparentnost med koristmi in morebitnimi tveganji) ter odobritev postopka pridobivanja informiranega pristanka od komisije za etiko,
- srečanja in usposabljanja za raziskovalce,
- ustrezno evidentiranje, vnašanje in posredovanje podatkov,
- uspešno in učinkovito spremljanje (monitoriranje), ter
- revizije.

Primerno načrtovanje pred pričetkom preskušanja, ustrezen nadzor, periodično spremljanje (monitoriranje) med potekom preskušanja in preverjanje z namenom zagotavljanja natančnega poročanja o rezultatih ob zaključku preskušanja, vzpostavljajo okvir za zagotavljanje kakovosti v kliničnih študijah. Tak sistematičen pristop, katerega cilja sta zagotoviti varnost preizkušancev in visoko kakovost podatkov, omogoča integracijo kakovosti v celoten proces klinične študije (Pfizer, 2009).

Po navedbah podjetja Pfizer (2009) je v središču procesa kliničnega preskušanja zanašanje na vodenje, sposobnost in prizadevnost posameznih raziskovalcev, da uspešno izvedejo ali vsaj nadzirajo preskušanje. Pri izvajanju preskušanja je potrebno zagotoviti upoštevanje protokola



študije, regulatornih zahtev in standardov GCP. Sponzorji kliničnih raziskav imajo širok spekter obveznosti, ki imajo neposreden vpliv na tisoče preizkušancev, vključenih v klinična preskušanja po vsem svetu in vključujejo odgovorno izbiranje, usposabljanje in podpiranje tako raziskovalcev kot monitorjev. Ker na mednarodni ravni prihaja do precejšnjih odstopanj v ravneh znanja, lokalnih zakonodajnih zahtevah in standardih ter dostopnosti do zdravstvenih storitev, lahko zagotavljanje kakovosti marsikdaj predstavlja pravi izziv.

Pred pričetkom izvajanja vsakega preskušanja je tako potrebno zdravnike raziskovalce seznaniti s kakovostnim zbiranjem podatkov in jim ustrezno razložiti program, da bodo lahko svoje raziskovalno delo izvedli kakovostno in natančno. Tudi sami raziskovalci ugotavljajo, da je velikokrat vse premalo časa za usposabljanje oziroma seznanjanje s programom za zbiranje podatkov, in da ravno zaradi tega velikokrat prihaja do napak oziroma nepravilnega vnašanja podatkov. Želja po kakovostnih podatkih mora obstajati ves čas snovanja protokola raziskave, potekanja celotne raziskave in obdelave podatkov, saj se lahko le na tak način dobijo resnično verodostojni podatki. Ob tem mora biti izvedena tudi ustrezna kontrola sodelujočih, pri čemer je potrebno proučiti zdravnike raziskovalce, ugotoviti, koliko izkušenj imajo s kliničnimi raziskavami in kakšno je bilo njihovo predhodno delo, ter izključiti najšibkejše člene, pri katerih se že vnaprej porajajo dvomi oziroma kakršna koli možnost, da bi lahko prišlo do nastanka nekakovostnih podatkov. Pri zagotavljanju čim višje kakovosti študije, s tem pa tudi z njo pridobljenih podatkov so zelo pomembne revizijske komisije, ki neodvisno opravljajo revizije znotraj posameznih raziskovalnih ustanov ter kontrolirajo postopke izvajanja in nastajanje morebitnih napak, o tem obveščajo raziskovalce in javnost ter preprečujejo izvajanje nekakovostnih študij. Omenjene komisije bi morala plačevati država in ne sponzorji, ker v tem primeru lahko delujejo pristransko in svoje naloge ne opravljajo dovolj strokovno oziroma neodvisno (Pfizer, 2009).

## **4.2 Specifičnost kliničnih raziskav**

Vsaka klinična raziskava je specifična, kar pomeni, da zahteva določeno količino znanja, in to ne le zdravnikov raziskovalcev, pač pa tudi snovalcev raziskave. Če se upošteva specifičnost, raziskava pa se prilagodi zahtevam samega področja raziskovanja, lahko pridemo do veliko bolj kakovostnih podatkov, ki ne bodo pomembni le za farmacevtsko panogo oziroma sponzorja, temveč tudi za razvoj medicine. Upoštevati je potrebno tudi specifičnost preizkušancev glede vseh možnih neželenih stranskih učinkov, na katere mora biti zdravstveno osebje ustrezno pripravljeno in primerno ukrepati. Zaradi tega je še kako pomembno predhodno poznavanje zdravila in vseh njegovih morebitnih predhodnih raziskav. Vsaka klinična raziskava s seboj prinaša nova vprašanja, od snovalcev in izvajalcev pa zahteva veliko mero strpnosti, znanja in sposobnosti za pravočasno in pravilno ukrepanje. To velja tudi za področje pridobivanja kakovostnih podatkov, saj je potrebno vsakršna morebitna odstopanja pravočasno zaznati in odpraviti (Pfizer, 2009).

### 4.3 Načini analiziranja podatkov

V času izvajanja vsake klinične raziskave poteka tudi analiziranje podatkov, in to na različne načine. Najprej se večinoma sestane komisija, ki ugotavlja morebitna odstopanja. Če ne pride do ugotovitve virov nastanka odstopanj, se lahko skliče neodvisna komisija, ki analizira celoten potek in prekontrolira podatke ter odstopanja, s čimer skuša ugotoviti vzrok(e) za nepravilnosti. Ta neodvisna komisija se imenuje revizijska komisija in je sestavljena iz različnih strokovnjakov ter igra zelo pomembno vlogo, kakor se je izkazalo tudi pri podjetju Pfizer (2009).

Podatki kliničnih raziskav bi se morali analizirati neprestano, v vsaki fazi oziroma na vsaki stopnji procesa, pri čemer bi se morala ugotavljati tudi odstopanja. Pri velikih odstopanjih je nujno potrebno ukrepati in ugotoviti, zakaj prihaja do njih oziroma do napak. Podatki se lahko analizirajo ročno, lahko pa jih analizira že sam program in nam sproti javlja odstopanja ter napake, ki so se morebiti pojavile in ki bi jih bilo potrebno odpraviti. Seveda obstajajo področja, kjer lahko zelo pogosto prihaja do napak, zaradi česar bi jih bilo potrebno še dodatno testirati, analizirati in kontrolirati. Med tovrstna področja sodijo komunikacija med bolnikom in zdravnikom raziskovalcem, oblikovanje protokola in upoštevanje morebitnih tveganj ter odstopanj, analiziranje podatkov, pridobljenih na podlagi domnev, ter seznanjanje izvajalcev oziroma zdravnikov raziskovalcev z zamislimi snovalcev glede poteka kliničnih raziskav oziroma zahtev protokola (Pfizer, 2009).

Analiziranje ustreznosti podatkov izvede tudi končna komisija, ki poda mnenje glede dejanske uporabnosti podatkov za nadaljnje raziskovanje in medicinsko stroko. V preteklosti se je namreč vse preveč pogosto dogajalo, da so se opravljale različne klinične raziskave, ki so temeljile predvsem na ustreznosti zdravila in za pripravo dokumentacije o zdravilu, niso pa služile zdravnikom pri oblikovanju njihovega mnenja o zdravilu oziroma nadaljnjem zdravljenju.

### 4.4 Obvladovanje tveganj

V danem trenutku lahko nekateri sponzorji izvajajo več sto do več tisoč kliničnih preskušanj na najrazličnejših lokacijah po vsem svetu. Iz tega razloga ima za napovedovanje, preprečevanje in obravnavo morebitnih neskladij s protokolom, regulatornimi zahtevami, in/ali GCP vsako sponzorsko podjetje praviloma pripravljene načine reševanja nastalih situacij, ki izhajajo iz najboljših praks managementa tveganj. Te upoštevajo vse dele procesa, pri čemer so navedene tudi kontrole, katerih moč je potrebno nenehno preverjati. Vsako morebitno tveganje ali odstopanje je prednostno obravnavano, s čimer se timu, ki skrbi za zagotavljanje kakovosti, omogoči, da lahko svoja prizadevanja osredotoči na posamezne dele procesa preskušanja (EMA, 2011; Pfizer, 2009).

Podjetje Pfizer (2009) v svojih študijah navaja pet korakov kontinuiranega managementa kakovosti, ki se prične z načrtovanjem in prednostno obravnavo. Vsaka posledica je

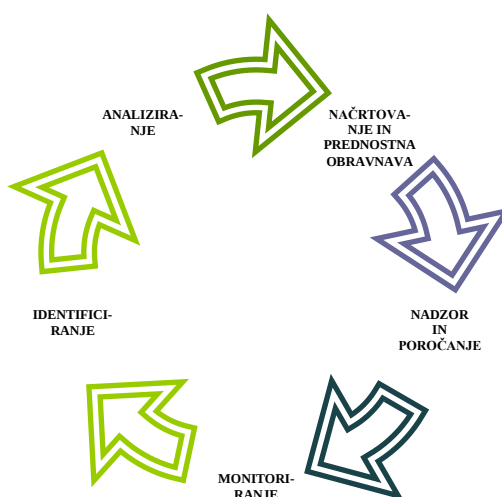
opredeljena z resnostjo (angl. *severity* – *S*), verjetnostjo nastanka (angl. *likelihood of occurrence* – *O*) in zaznavnostjo (angl. *detectability* – *D*). Pri izračunu števila prednostne obravnave tveganja pa podjetje navaja enačbo (1):

$$\text{Prednostna obravnava tveganja} = S \times O \times D \quad (1)$$

S tem, ko so vsa možna tveganja količinsko opredeljena in zajeta v študiji, se zmanjšuje verjetnost za dejanski nastanek tveganja tako v fazi nadzora in poročanja kot tudi v fazi spremljanja. Poveča se sposobnost odkrivanja težav v fazi prepoznavanja, kar v končni fazi omogoči analitično fazo, kasneje pa tudi ukrepanje in preprečevanje. Čim več tveganj je določenih, tem kakovostnejša je lahko raziskava. Pomembno je tudi, da se med raziskavo proučujejo dodatna tveganja in se o njih obvesti vse sodelujoče, da so nanje pozorni.

Slika 8 nam jasno prikazuje, katere faze so potrebne za kontinuiran management kakovosti. Prvi korak se naredi z načrtovanjem in prednostno obravnavo, na kateri se člani odbora in raziskovalnega tima pogovorijo o samem poteku klinične raziskave in možnih tveganjih. Nato sledi nadzor o poteku raziskave in redno poročanje, pri čemer tudi lahko prihaja do morebitnih novih odstopanj, ki se dodatno upoštevajo in o katerih se obvesti vse sodelujoče. Skozi fazo spremljanja oziroma monitoriranja poteka neka vrsta kontrole izvajanja klinične raziskave, odkrivanje morebitnih napak in njihovo odpravljanje, kar se nadaljuje v fazi štiri, v kateri se te napake dejansko identificirajo, v fazi pet pa analizirajo. Torej se morebitna odkrita tveganja ponovno obravnavajo, dodajo v proces odkrivanja napak in morebitnih tveganj, s čimer se ustvari kontinuiran proces, ki traja ves čas poteka raziskave. Več kot se morebitnih tveganj ugotovi oziroma najde, bolje je za samo raziskavo oziroma njeno kakovost (Pfizer, 2009).

*Slika 8: Prikaz petih korakov kontinuiranega managementa kakovosti*



*Vir: Pfizer, Quality Management in Clinical Trials, 2009, str. 3.*

## 4.5 Celovitost in točnost podatkov

Pri podjetju Pfizer (2009) poudarjajo, da ves čas trajanja kliničnih raziskav poteka odkrivanje morebitnih težav in odpravljanje tveganj zanje, kar se opravlja predvsem na področju napačnih in vprašljivih vnosov podatkov. Najbolje je, da se ti odkrijejo še pred njihovim dejanskim nastopom, saj se jim na ta način lahko v celoti izognemo ali pa vsaj omilimo njihove posledice, pri čemer jih veliko hitreje in učinkoviteje odpravimo. Pri napačnem vnosu podatkov so odstopanja marsikdaj neizogibna, in to kljub temu da imamo najboljše namene in vse metode za njihovo preprečevanje. Tudi vsi vpleteni se zavedajo, da je izredno pomembno, da so vneseni podatki točni in s tem verodostojni ter pravilni, vendar se kljub temu dogaja, da kdo naredi napako, ne da bi se tega zavedal, torej nenamerno. Iz tega razloga je sestavni del proaktivnosti prav v zaznavanju morebitnih težav, še preden do njih dejansko pride (Pfizer, 2009).

Pfizerjevi ekipi za zagotavljanje kakovosti se je tako pred nekaj leti na področju osrednje Evrope primerilo, da je ob rutinskem monitoriranju odkrila nepravilnosti pri zbiranju podatkov, pri čemer je šlo za vprašljive vnose podatkov. Namreč eden od primarnih študijskih elementov je bila uporaba bolniških dnevnikov. Preizkušanci so bili naprošeni, da v dnevnik zapisujejo določene podatke v zvezi s preskušanjem. Podatki so bili v povezavi z obravnavanim zdravstvenim stanjem in preizkušanci naj bi jih med vnaprej določenimi obdobji za vsak nastali dogodek zapisovali kronološko (v realnem času) v vsakega od določenih stolpcev v okviru posamezne vrstice, kar je pomenilo izpolnjevanje več vrstic dnevno. Med nadzornim obiskom je monitor opazil, da so bili nekateri vnosi v stolpce dnevnih vpisov narejeni z različnimi pisavami in celo različnimi barvami, kar je dajalo vtis, da so bili dnevni vnosi zaključeni ločeno za celoten stolpec in ne kronološko za vsako posamezno vrstico, kar je seveda bilo v nasprotju s tem, kako naj se bi dnevnik izpolnjeval. Monitor je o teh vprašljivih vnosih poročal podjetju Pfizer in na podlagi začetne ocene sporočenih dejstev je bila sprejeta odločitev, da se izvede obisk za zagotavljanje kakovosti na tem raziskovalnem centru z namenom ocenitve izvajanja študije s poudarkom na domnevnih nepravilnostih glede evidentiranja podatkov v dnevnik (Pfizer, 2009).

Za lažje razumevanje nastale situacije so se v Pfizerju odločili temeljito proučiti nastalo stanje v centru oziroma ugotoviti, kje prihaja do odstopanj in zakaj se pojavljajo nepravilnosti, ki niso predvidene v protokolu. Obisk Pfizerjeve ekipe se je začel z ločenimi razgovori z glavnim in pomožnim raziskovalcem, ki sta bila edina izmed osebja v centru tudi neposredno vključena v izvajanje s kliničnim preskušanjem povezanih aktivnosti. Ekipa za zagotavljanje kakovosti je postavljala vprašanja v zvezi s tem, kako je bila izvedena implementacija protokola. Razgovori so bili opravljeni tudi s študijskim monitorjem, da bi lahko ugotovili, kako so potekale aktivnosti monitoriranja, in odgovorili na konkretna vprašanja v zvezi z opaženimi nepravilnostmi glede podatkov. Pfizerjeva ekipa je poskušala razumeti potek s študijo povezanih aktivnosti na tem raziskovalnem centru, in to ne z namenom, da bi okrivila ali kritizirala delovanje raziskovalcev ali centra (Pfizer, 2009).

V postopku predstavitve pojasnil procesov in skrbi raziskovalnega centra glede izvajanja preskušanja, je postalo jasno, da je nekatere vnose in/ali popravke v dnevnik naredil pomožni raziskovalec, ne pa bolniki sami, kot bi bilo v skladu s protokolom. Pomožni raziskovalec je priznal, da je spremembe ali dopolnitve v dnevnik naredil na podlagi informacij, ki jih je dobil od posameznega bolnika v času obiska. Omenjeni raziskovalec je preprosto zapisal podatke, ki mu jih je navedel bolnik med obiskom in bi jih sicer moral bolnik sam vpisati v dnevnik en do tri dni pred samim obiskom. Raziskovalec je sprva sicer mislil, da je spreminjanje ali dodajanje v dnevnik v skladu s protokolom, vendar pa je med pogovorom in ob razmisleku o predhodnih pogovorih s študijskim monitorjem spoznal, da je z delanjem popravkov in vnosov kršil protokol (Pfizer, 2009).

Iz končnega razpleta opisanega primera lahko vidimo, da si raziskovalci prizadevajo, da bi bile klinične raziskave opravljene čim bolje, in da bi lahko z njimi pridobili čim več kakovostnih informacij, pa čeprav včasih nevede kršijo sam protokol, kar pa lahko močno vpliva na samo raziskavo, predvsem pa na njeno kakovost. Bolnikov dnevnik bi namreč moral vedno izpolnjevati bolnik sam že zaradi ažurnosti in natančnosti podatkov, poleg tega pa lahko za specifične potrebe raziskave na določene dogodke bolnik gleda s povsem drugačnimi očmi, kakor jih vidi zdravnik raziskovalec, zaradi česar bi se v tabele vpisani podatki razlikovali. Pri raziskavah lahko prihaja še do številnih drugih napak, ki nikakor niso povezane samo z nepoznavanjem in nedoslednim izvajanjem nalog protokola, pač pa tudi z morebitno površnostjo, pozabljivostjo, da ob predvidenem času vpišejo podatke v tabele, da dosledno vsak dan vodijo pregled nad dogajanjem, njihovim počutjem in jemanjem zdravil, kar je za celotno klinično raziskavo še kako pomembno.

## **4.6 Ukrepanje**

V situacijah, kakršna je opisana zgoraj, problematike glede kakovosti, odkrite med monitoriranjem in potrjene na osnovi pregleda ekipe za zagotavljanje kakovosti, sta potrebna dva ukrepa. Kot prvo je potrebno vprašljive podatke obravnavati, kot drugo pa je potrebno sprejeti odločitev glede nadaljnjega sodelovanja raziskovalca in/ali raziskovalnega centra v študiji (Pfizer, 2009).

### **4.6.1 Zagotavljanje kakovosti podatkov**

Podatki, ki jih dobimo na osnovi kliničnih raziskav, so povzeti v CSR-u, ki vključuje celoten protokol, vzorec obrazcev za zbiranje podatkov, informacije za raziskovalce, vse informacije v zvezi s preiskovanim zdravilom, ki je predmet študije, kot tudi vse statistične analize, objave, tabele in druge podatke. Gre torej za integrirano poročilo, ki vsebuje vse informacije v zvezi s študijo in se ga po zaključku vsake študije predloži ustreznemu regulatornemu organu.

V Pfizerju (2009) pojasnjujejo, da običajno vprašljive podatke iz dela študijske analize o učinkovitosti odstranijo, s čimer se zagotovi zanesljivost analize, v poročilu pa se obrazloži, zakaj so bili ti podatki izključeni. Še vedno pa se tovrstni podatki lahko uporabijo za analize

glede varnosti. V nekaterih primerih se analiza izvede z vprašljivimi podatki in brez njih, pri čemer se regulatornemu organu v obravnavo predloži obojne rezultate. Preglednost obojih podatkov in procesov za analiziranje podatkov je bistvenega pomena za razumevanje etičnosti poteka preskušanja.

#### **4.6.2 Določitev nadaljnjega statusa raziskovalnega centra**

V zgoraj opisanem primeru je Pfizerjeva ekipa za zagotavljanje kakovosti glede svojih ugotovitev na osnovi revizije obvestila skupino za klinične študije. Ta je morala sprejeti odločitev glede nadaljnjega statusa obravnavanega raziskovalnega centra. Pri podjetju Pfizer navajajo, da se v takih primerih status centra določa na podlagi podatkov oziroma odstopanj, ki se pojavijo, ob tem pa se lahko sprejmejo naslednji ukrepi (Pfizer, 2009):

- raziskovalni center z ugotovljenimi nepravilnostmi se lahko zapre ali
- pa ta lahko nadaljuje z izvajanjem študije, vendar ob povečanem nadzoru nad njegovimi študijskimi aktivnostmi,
- raziskovalce (ali druge člane ekipe) na centru se lahko ponovno usposobi, ali
- se sprejmejo morebitni drugi ukrepi, predvsem takrat, ko so nastali problemi zaradi neskladij s protokolom ali usposabljanjem zaposlenih.

Če bi se sprejela odločitev o zaprtju raziskovalnega centra zaradi neskladnosti z GCP, bi odgovorni pri podjetju Pfizer (2009) o svoji odločitvi opozorili lokalne in vse druge ustrezne regulatorne organe, poleg tega pa bi o odkritih nepravilnostih obvestili tudi odbor za nadzor ali etiko oziroma etično komisijo (IRB/IEC oziroma KME), nastalo problematiko pa dokumentirali v CSR-u.

### **4.7 Pfizerjev pristop h kakovosti**

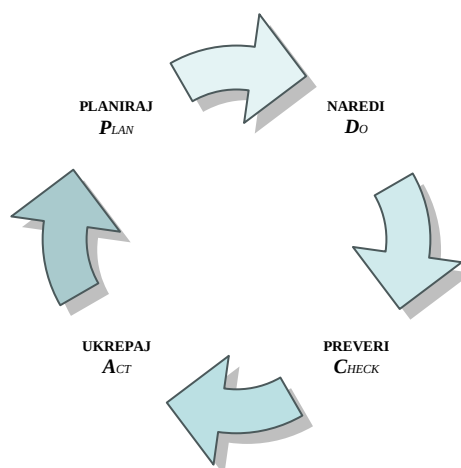
Če želi neka institucija izvajati učinkovit program zagotavljanja kakovosti, mora pri tem zajeti širok spekter najrazličnejših tveganj in morebitnih odstopanj, do katerih lahko pride med samim potekom klinične raziskave. Pri tem pa ni pomembno le to, da se načrtno poiščejo različna odstopanja in tveganja, pač pa je potrebno navesti tudi kriterije, ki omogočajo njihovo odpravljanje oziroma preprečevanje. V ta namen se v drugih primerih kot odgovor na odstopanja in tveganja, razkrita z monitoriranjem, pojavlja revizija oziroma kontroliranje vnesenih podatkov in poteka raziskave. Vsako izmed nastalih nepravilnosti je potrebno dobro raziskati in odkriti, zakaj je prišlo do posamezne napake, ter najti rešitev, kako jo odpraviti oziroma v prihodnje preprečiti. Pri zagotavljanju neločljive povezanosti kakovosti z vsakim vidikom raziskovalnega procesa se uporablja Demingov ali Shewhartov model, ki velja za najbolj učinkovitega na tem področju. Omenjeni model je v ospredju procesov zagotavljanja kakovosti podjetja Pfizer, sestavljen pa je iz štirih bistvenih korakov, ki si kontinuirano sledijo (Pfizer, 2009):

- načrtovanje (kaj počnemo in kako to počnemo),
- izvrševanje načrta (narediti to, kar je načrtovano),

- preverjanje rezultatov (ali so se stvari zgodile po načrtu), in
- ukrepanje (kako se izboljšati naslednjič).

Ti ukrepi se uporabljajo pri zagotavljanju kakovosti v kliničnih raziskavah po vsem svetu in so do sedaj dajali še najboljše rezultate, predvsem pa omogočali, da so se morebitne nepravilnosti hitro in učinkovito odpravljale, in to še v času, ko je to mogoče. Prav hitro in učinkovito ukrepanje pri izvajanju kliničnih raziskav je namreč ključ do kakovostnih podatkov in rezultatov.

*Slika 9: Shewhartov model zagotavljanja kakovosti*



*Vir: Pfizer, Quality Management in Clinical Trials, 2009, str. 6.*

## 5 KLINIČNE RAZISKAVE IN SLOVENSKA STROKOVNA JAVNOST

Velika farmacevtska podjetja so vodilna in primarni ter najpomembnejši vir financiranja za raziskave in razvoj novih zdravil v svojih lastnih laboratorijih kot tudi za vse skrbno načrtovane klinične raziskave, ki se izvajajo v številnih drugih državah po vsem svetu, med katere prav gotovo sodi tudi Slovenija. Klinične raziskave se torej v okviru farmacevtskih podružnic kot tudi domačih farmacevtskih podjetij izvajajo v slovenskih zdravstvenih ustanovah in kliničnih centrih, s čimer prispevajo nepogrešljive izsledke o učinkovitosti, varnosti in optimalni uporabi vsakega posameznega zdravila na širši populaciji bolnikov z določeno boleznijo in/ali drugimi sočasnimi zdravljenji. Poleg tega farmacevtska podjetja izvajajo klinične raziskave tudi z namenom širjenja področja indikacij zdravil(a), ugotavljanja morebitnih dodatnih neželenih in nepričakovanih učinkov, ki se pokažejo šele ob daljši uporabi le-teh, obenem pa raziskave na ta način pripomorejo tudi k splošnemu razvoju zdravstvene stroke.

Klinične raziskave po mnenju farmacevtskih podjetij niso pomembne samo za lansiranje zdravil na tržišče, pač pa tudi za seznanjanje zdravnikov z zdravili in njihovo učinkovitostjo. Zavedajo se namreč, da se ob vsem tem s kliničnimi raziskavami povečuje tudi samo zaupanje

zdravnikov v zdravila, ki jih zaradi boljšega poznavanja in prepričanosti o njihovi učinkovitosti in varnosti na podlagi lastnih izkušenj veliko pogosteje in z boljším občutkom uporabljajo oziroma predpisujejo v svoji praksi, kar je seveda velika konkurenčna prednost za podjetje, saj se na ta način povečuje tudi njihova prodaja.

Kar se tiče raziskav in razvoja znotraj domačih farmacevtskih podjetij, se lahko v Krki, d. d., Novo mesto (v nadaljevanju Krka) kot največjem slovenskem farmacevtskem podjetju, ki razvija inovativna generična zdravila, t.i. generična zdravila z dodano vrednostjo, ki so plod lastnega znanja, v vseh preteklih letih pohvalijo z nenehnim naraščanjem vlaganj v raziskave in razvoj. Vsa njihova zdravila so visokokakovostna, učinkovita in varna, cenovno pa veliko bolj dostopna (O Krki, 2012). Gospodarski krizi v zadnjih letih navkljub Krka ni zmanjševala obsega sredstev za razvoj in raziskave, saj so bili izdatki zanje tudi v lanskem letu večji kot v preteklih letih, vendar je kljub temu iz letnega poročila 2011 o poslovanju tako za leto 2010 kot tudi 2011 razviden manjši upad deleža izdatkov za razvoj in raziskave v prihodkih od prodaje v primerjavi s prejšnjimi leti (Krka, 2012a). V obdobju od januarja do septembra letošnjega leta pa sta se tako višina izdatkov kot tudi njihov delež za razvoj in raziskave v prihodkih od prodaje še nekoliko povečala (Krka, 2012b). Tudi v podjetju Lek d.d. (v nadaljevanju Lek) izvajajo skrbno načrtovane klinične raziskave in se lahko pohvalijo z vsakoletno rastjo vlaganj v raziskave in razvoj (Lek, 2012). Lek s svojim razvojnim centrom biofarmacevtike v Mengšu igra ključno vlogo pri krepitvi Sandozovega vodilnega položaja na področju podobnih bioloških zdravil v svetu. Biofarmacevtika kot najsodobnejša in najhitreje rastoča veja farmacije omogoča razvoj bioloških zdravil, ki so postala nepogrešljivi del sodobnega zdravljenja. Podobna biološka zdravila ponujajo primerljivo varnost, kakovost in učinkovitost, obenem pa so cenovno bolj dostopna kot referenčni izdelki, tako da njihovo uvajanje s seboj prinaša prihranke in povečuje vzdržnost zdravstvenih sistemov, zato povpraševanje po njih vedno bolj narašča tako na globalnih trgih kot tudi na slovenskem trgu (O Leku, 2012).

Slovenska raziskovalna dejavnost je s sodelovanjem številnih strokovnjakov z univerz in raziskovalnih inštitutov ter zdravnikov raziskovalcev vpeta tako v domačo kot tudi globalno raziskovalno-razvojno mrežo. Njeni dosežki predstavljajo pomemben prispevek k dosežkom celotne farmacevtske panoge. V zadnjih letih je sicer na pogostost izvajanja raziskav v Sloveniji nekoliko vplivala tudi kriza v zdravstvu in vse bolj negotovo stanje na tržišču. Iz navedenih razlogov me je zanimalo, kakšno je stanje, v kakršnem se dandanes nahajajo klinični raziskovalci in drugo raziskovalno osebje; kako vsi skupaj dojemajo pomen in smiselnost kliničnih raziskav; kako ocenjujejo objektivnost kliničnih raziskav in kateri so tisti dejavniki, ki po njihovem mnenju najbolj vplivajo nanjo; kakšne so njihove izkušnje in percepcija v zvezi s kakovostjo kliničnih podatkov, preko katerih parametrov se odraža vpliv posameznega dejavnika na kakovost podatkov in katere predloge bi imeli za izboljšanje kakovosti podatkov; in ne nazadnje, kakšno je njihovo mnenje glede prihodnosti kliničnih raziskav. Da bi lahko nekoliko bolje spoznala, kako potekajo raziskave v slovenskem prostoru, koliko jih je in kaj je njihovo bistvo, sem izvedla pisno anketo v obliki vprašalnika med 40-imi zdravniki raziskovalci in drugimi člani raziskovalnega osebja.



Pri samem izvajanju moje raziskave ni bilo posebnih problemov, odziv zdravnikov in pomožnega osebja je bil izredno dober, izvajanje raziskave oziroma anketiranje pa je potekalo na področju celotne Slovenije. Vprašalnik sem pripravila na podlagi lastnih teoretičnih in praktičnih znanj ter izkušenj na področju kliničnega raziskovanja, kjer sem opravljala vlogo sodelavke za klinične raziskave. V okviru tega so moje glavne odgovornosti vključevale management raziskovalnih centrov, vzdrževanje študijskih datotek, zagotavljanje celovitosti in točnosti kliničnih podatkov, skladnosti z zahtevami posamezne študije in skrb za pravočasne zaključke študij v okviru proračuna. V zvezi z izvedbo raziskave na ta način se popolnoma zavedam, da ima raziskava svojo omejitev. Ta izhaja iz verjetnosti zmanjšanja objektivnosti rezultatov kot posledica dejstva, da sem vprašalnik poslala le raziskovalcem in drugim članom raziskovalnega osebja, kar ima za logično posledico določeno pristranskost rezultatov, saj gre dejansko in izključno za pogled raziskovalnega osebja in na ta način ne morem govoriti o neki vsesplošni oceni objektivnosti in kakovosti podatkov kliničnih raziskav.

## **5.1 Metode izvajanja kliničnih raziskav**

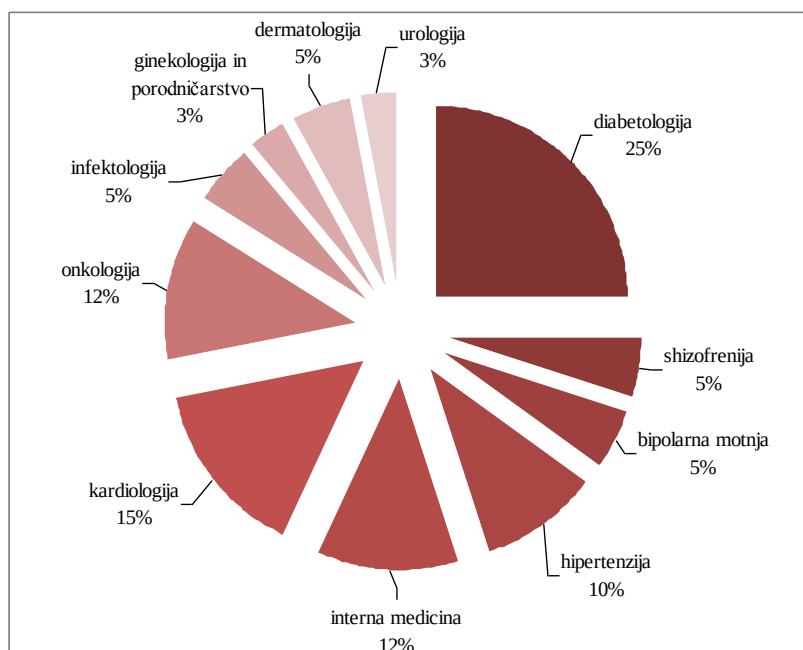
Klinične raziskave se lahko izvajajo v obliki nepovezanega izvajanja preizkusov, pri čemer govorimo o načrtu paralelnih skupin ali kot povezano izvajanje preizkusov, kjer gre za t.i. *cross over* oziroma navzkrižni načrt. Pri nepovezanem izvajanju preizkusov vsaka skupina bolnikov v času študije prejema le eno vrsto terapije, po končanem zbiranju podatkov pa se pri vrednotenju za vsako skupino izračuna povprečni uspeh terapije in se na koncu med sabo primerja tako dobljene srednje vrednosti. Kadar pa gre za povezano izvajanje preizkusov, je bolnik, ki se odloči za sodelovanje v klinični raziskavi, deležen obeh obravnav, saj neko časovno obdobje prejema določeno zdravilo, po tem zdravljenju pa po nekem krajšem časovnem odmoru prejme še alternativno zdravilo. Pri vsakem bolniku se torej uspeh zdravljenja ugotavlja dvakrat, nato pa se pri vrednotenju za vsakega izmed bolnikov najprej izračuna individualna razlika v uspešnosti terapije, ta pa se potem primerja s povprečno vrednostjo individualne difference uspeha terapije. Pri izvajanju kliničnih raziskav v Sloveniji ugotavljam, da se na podlagi vzorca štiridesetih sodelujočih zdravnikov iz najrazličnejših področij v praksi uporablja samo nepovezana oblika izvajanja preizkusov.

## **5.2 Terapevtska področja raziskovanja**

Klinične raziskave se v praksi izvajajo na najrazličnejših področjih, pri čemer nikakor ne velja, da je predmet ugotavljanja učinkovitosti le zdravilo, pač pa se lahko klinična raziskava opravlja tudi za pripomoček, napravo ali morebiti kakšno drugo metodo zdravljenja ali diagnosticiranja, preden se dejansko potrdi, da je učinkovita. Iz pridobljenih podatkov na osnovi moje raziskave je razvidno, da klinične raziskave potekajo v Sloveniji skoraj na vseh področjih. Odziv je bil največji pri zdravnikih s področja diabetologije, kardiologije in psihiatrije, nekoliko manj jih je bilo s področja onkologije, kar pa nikakor ne pomeni, da se na drugih področjih ne delajo klinične raziskave, vendar morebiti le nisem našla raziskovalca, ki bi bil pripravljen sodelovati v anketiranju oziroma raziskavi. Raziskovalna področja anketirancev so bila tale: shizofrenija, bipolarna motnja, diabetologija, hipertenzija, kardiologija, nekateri so uporabili kar splošen

izraz interna medicina, onkologija, infektologija, ginekologija in porodničarstvo, dermatologija ter urologija.

*Slika 10: Prikaz zastopanosti področij sodelovanja raziskovalcev*



### 5.3 Zdravila in klinične raziskave

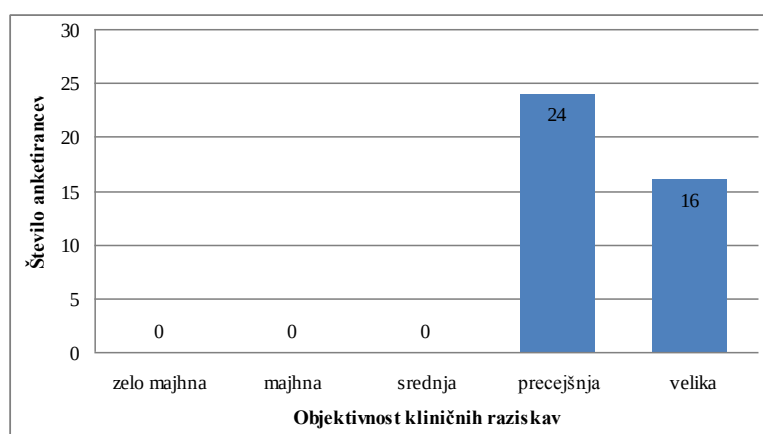
Na izvajanje kliničnih raziskav vplivajo številni dejavniki, predvsem pa sponzorstva, ki običajno diktirajo, za katera zdravila se klinične raziskave izvajajo pogostejše. Med brskanjem po literaturi in dosegljivih člankih sem lahko zasledila, da se farmacevtska podjetja veliko raje odločajo za preizkušanje zdravil na področjih, ki so v danem trenutku najbolj aktualna, in da lahko zaradi tega ostanejo nekatera področja, ki pa niso nič manj pomembna, neraziskana. Na podlagi moje raziskave oziroma anketiranja sem ugotovila, da se najpogostejše klinično testirajo zdravila, kot so: antidiabetiki, antipsihotiki, stabilizatorji razpoloženja, zdravila za hipertenzijo ter onkološka zdravila. Pri kliničnih raziskavah za zdravila z več možnimi indikacijami se za vsako indikacijo izvaja posamezna klinična raziskava. Anketiranci so bili mnenja, da bi se zelo težko opredelili za določeno zdravilo, ki bi bilo morda nekoliko pogostejše testirano, so mi pa zaupali oziroma potrdili zgornjo domnevo, da je klinično testiranje v veliki meri odvisno od sponzorjev oziroma od posameznega farmacevtskega podjetja, ki določeno zdravilo proizvaja. Več denarja kot ga ima neko farmacevtsko podjetje na razpolago za raziskave in razvoj, pogostejše in bolj poglobljene raziskave si lahko privošči. A kot nadalje kaže moja raziskava, klinična testiranja niso pomembna le za farmacevtsko panogo, pač pa tudi za zdravnike, ki na tak način zdravilo bolje spoznajo in ga posledično tudi pogostejše uporabljajo oziroma predpisujejo v svoji praksi, saj vedo, kakšne učinke ima in kaj dejansko lahko od njega pričakujejo.

## 5.4 Objektivnost kliničnih raziskav

Klinične raziskave, ki se izvajajo z namenom pridobivanja koristnih informacij o samem zdravlju in njegovem delovanju, naj bi bile čim bolj objektivne oziroma bi morale dajati čim bolj objektivne rezultate. V moji raziskavi je vseh štirideset anketirancev odgovorilo, da po njihovem mnenju klinične raziskave dajejo bolj ali manj objektivne rezultate, pri čemer pa seveda ne morem mimo dejstva, da gre za njihovo osebno mnenje in dožemanje kliničnega raziskovanja na splošno, tako da gre izključno za subjektivno, torej pristransko oceno glede objektivnosti kliničnih raziskav.

Zanimalo pa me je tudi to, v kolikšni meri so po njihovem mnenju pridobljeni rezultati objektivni. Anketiranci so objektivnost kliničnih raziskav oziroma rezultatov kliničnih raziskav ocenjevali po lestvici od 1 do 5, kjer je 1 pomenilo najmanj, 5 pa najbolj objektivno. Kar 60 odstotkov jih je bilo mnenja, da je po njihovih izkušnjah stopnja objektivnosti rezultatov pri kliničnih raziskavah v rangi štiri, medtem ko je 40 odstotkov zdravnikov raziskovalcev prepričanih, da je objektivnost raziskav na najvišji možni stopnji, kar tudi prikazuje Slika 11.

*Slika 11: Prikaz ocene objektivnosti kliničnih raziskav*

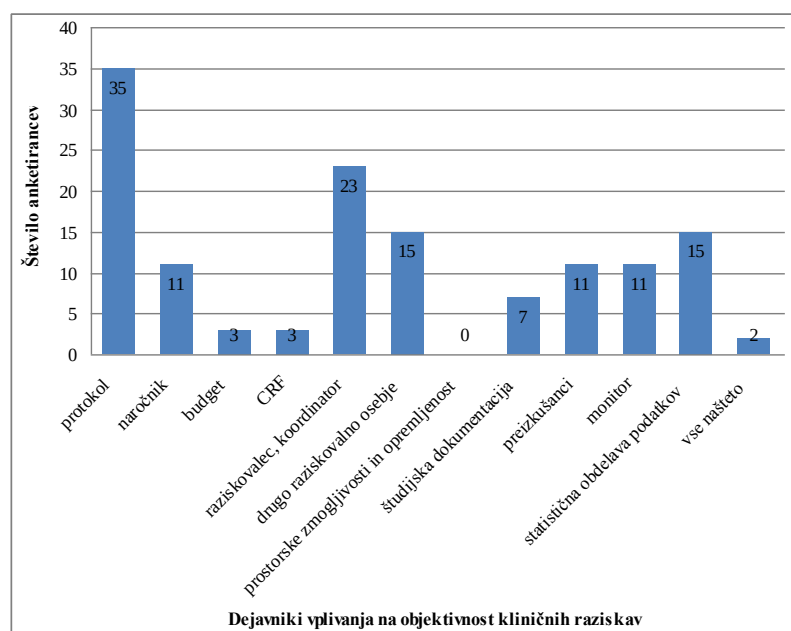


Na objektivnost pridobljenih rezultatov lahko vplivajo številni dejavniki, ki so tako zunanji kot notranji in so povezani s samim naročnikom raziskave kakor tudi s tistim, ki raziskavo izvaja, saj mora ta biti dovolj usposobljen za njeno izvajanje, medtem ko morajo zunanji naročniki oziroma sponzorji in tudi ustanova, v okviru katere se sama raziskava izvaja, delovati čim bolj objektivno in nepristransko. Slednje pa je marsikdaj izredno težko doseči, saj vsak naročnik pričakuje, da bo klinična raziskava pokazala, da je prav njegovo zdravlje najbolj učinkovito, in da lahko zasenči konkurenčna zdravila oziroma na tem področju doseže konkurenčno prednost.

Z namenom čim boljše proučitve vplivov na objektivnost rezultatov sem zdravnikom v odgovor na vprašanje glede možnih vplivov na samo objektivnost rezultatov ponudila različne dejavnike, pri čemer je lahko posamezen zdravnik izbral le enega ali več možnih odgovorov, ali dodal še kakega po svoji presoji. Pri tem sem prejela rezultate, ki so prikazani na Sliki 12. Kar 90 odstotkov zdravnikov je menilo, da na objektivnost raziskave vpliva načrt raziskave,

torej protokol oziroma to, kako je ta pripravljen. Bolj kot je načrt klinične raziskave natančno opredeljen in vključuje tudi vsa morebitna odstopanja ter rešitve zanje, tem bolj je objektivni in tudi samim raziskovalcem omogoča, da so čim bolj objektivni. Iz slike je lepo razvidno, da po njihovem mnenju to predstavlja tudi največji vpliv na objektivnost raziskave. Na objektivnost klinične raziskave v veliki meri vpliva tudi raziskovalec in/ali koordinator študije ter osebje, ki je vključeno v raziskavo in ne nazadnje tudi statistična obdelava podatkov, ki se izvede na koncu. Veliko manj pa po mnenju raziskovalcev na objektivnost raziskave vplivajo dejavniki, kot so sponzorji, višina finančnih sredstev (slednja lahko pusti posledice predvsem pri samem izvajanju klinične raziskave), obrazci za vnos podatkov, vključeni bolniki, monitor oziroma CRA, študijska dokumentacija itn. Prav vsi vprašani pa so se strinjali, da na samo klinično raziskavo nikakor ne smejo vplivati in ne vplivajo prostorske zmogljivosti in opremljenost posameznega raziskovalnega centra.

*Slika 12: Prikaz zastopanosti dejavnikov vplivanja na objektivnost kliničnih raziskav*



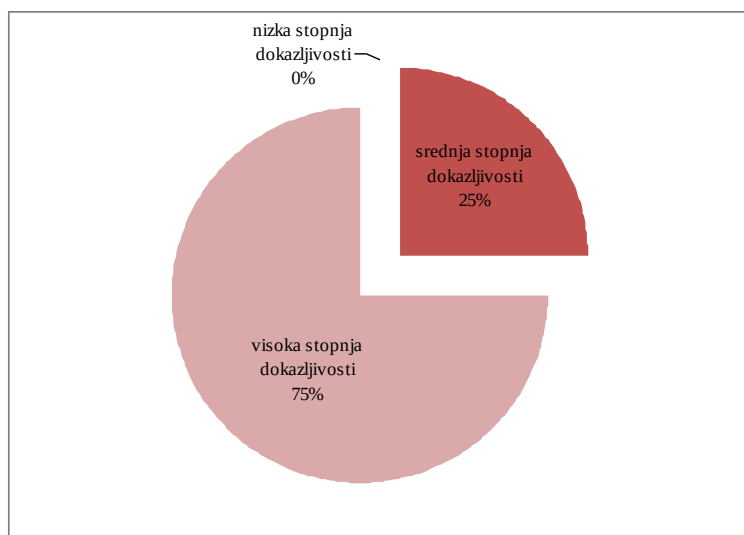
## 5.5 Stopnja dokazljivosti

Pri vsaki klinični raziskavi skušajo dokazati učinkovitost zdravila oziroma kakšnega pripomočka, aparature ali postopka na zdravje bolnika oziroma na sam potek zdravljenja. Med potekom klinične raziskave se seveda lahko tako tudi dokaže, da je neko zdravilo praktično neučinkovito oziroma ne bi pripomoglo k ozdravitvi, vendar pa se lahko kljub temu izkaže, da ima nekatere druge pomembne pozitivne učinke, kot je denimo lajšanje simptomov bolezni in se zato lahko uporablja kot nekakšen dodatek. Iz omenjenih razlogov v praksi tako poznamo različne stopnje dokazljivosti glede učinkovitosti izdelka, ki je predmet preskušanja. V anketi sem podala naslednje stopnje dokazljivosti, in sicer nizko, srednjo ter visoko, pri čemer pomeni, da se pri visoki stopnji izkaže, da je zdravilo povsem učinkovito in je primerno za nadaljnje zdravljenje ter ga je celo priporočljivo uporabljati pri širši populaciji bolnikov. Z opredelitvijo za srednjo stopnjo dokazljivosti raziskovalci v bistvu izrazijo svoj dvom glede

zanesljivosti kliničnih študij pri dokazovanju učinkovitosti farmacevtskih izdelkov oziroma opaženo razliko v kakovosti postavitve in izvedbe posamezne raziskave; v primeru izbora za tretjo možnost, se pravi za nizko stopnjo dokazljivosti, pa zdravniki ostajajo mnenja, da se s kliničnimi raziskavami v bistvu niti ne pride do pomembnih spoznanj in zaključkov. Ob tem je potrebno še enkrat opozoriti na to, da se klinične raziskave običajno izvajajo na bolnikih z eno samo boleznijo, kar pomeni, da zaradi tega ne pridemo do rezultatov za tiste primere oziroma bolnike, ki imajo še kakšno drugo ali celo več bolezni. Slednje prav gotovo vpliva tako na objektivno kot tudi subjektivno zaznavanje stopnje dokazljivosti.

Anketiranci so se tako na podlagi svojih izkušenj z raziskavami najpogosteje, kar v 75-ih odstotkih, odločili za to, da je stopnja dokazljivosti kliničnih raziskav in s tem tudi njihovo zaupanje v zanesljivost rezultatov izvajanih študij visoka. V manjšem številu, in sicer 25-ih odstotkih, pa so se opredelili za srednjo stopnjo dokazljivosti, kot je tudi prikazano na Sliki 13.

*Slika 13: Prikaz stopnje dokazljivosti kliničnih raziskav*



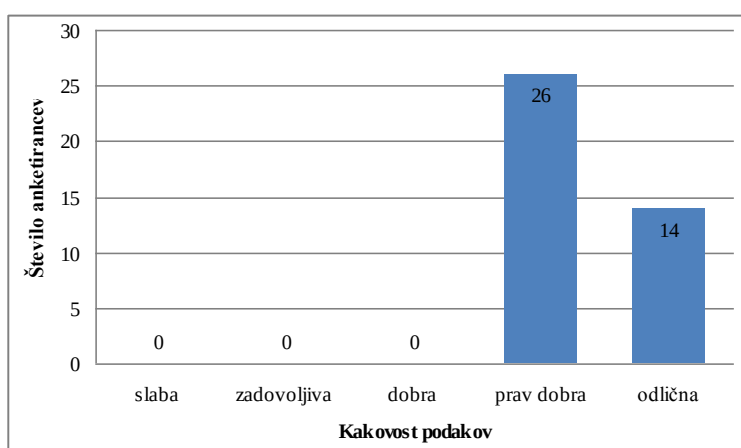
## 5.6 Kakovost kliničnih podatkov

Da lahko govorimo o učinkovitih in kakovostnih kliničnih raziskavah, kot predpogoj potrebujemo kakovostne klinične podatke, na podlagi katerih pridemo tudi do kakovostnih končnih rezultatov. Pri tem so odločilnega pomena učinkovito in kakovostno pridobivanje podatkov, učinkoviti, uporabni in razumljivi programi izvajanja kliničnih raziskav ter sama obdelava podatkov. V veliki meri lahko na kakovost podatkov vplivajo raziskovalci, a le pod pogojem, da je temu primerno zasnovana raziskava, pripravljen dober načrt oziroma protokol zanj, vzpostavljen kakovosten sistem zbiranja podatkov z obrazci in ustreznimi postopki ter ne nazadnje programsko podprta analiza vseh pridobljenih podatkov. Vsak, pa naj bo iz vrst stroke, profitne ali neprofitne organizacije, si kot naročnik ali izvajalec raziskave želi, da bi mu rezultati dali dejansko sliko stanja in mu bili v pomoč pri nadaljnjem delu in razvijanju zdravil, zdravniki pa bi lahko na podlagi resnično kakovostnih izsledkov raziskav dosegali tudi večjo učinkovitost in uspešnost pri zdravljenju bolnikov.

Pri vsem tem se moramo zavedati, da ima vsako zdravilo svoje specifične lastnosti, ki jih je potrebno pri samem snovanju načrta raziskave upoštevati in nanje opozoriti tudi raziskovalce, da se ti po eni strani zavedajo morebitnih stranskih učinkov, po drugi strani pa zaradi tega lahko veliko lažje izberejo najbolj ustrezno skupino bolnikov, ki je najprimernejša za vključitev v klinično raziskavo.

Kakovost pridobljenih podatkov je torej odvisna od številnih dejavnikov in se lahko med raziskavo tudi spreminja. Takoj, ko sistem oziroma kontrolor zazna nepravilnost, je nujno, da o njej obvesti odgovorno osebo in se nepravilnost tako skuša čim prej odpraviti. Slovenski zdravniki raziskovalci so v principu s kakovostjo kliničnih podatkov zadovoljni, saj večinoma menijo, da so podatki kakovostni oziroma zelo kakovostni. Kar 65 odstotkov vprašanih je bilo mnenja, da so podatki, pridobljeni s kliničnimi raziskavami, prav dobre kakovosti (ocena 4), medtem ko je 35 odstotkov vprašanih menilo, da so podatki odlične kakovosti (ocena 5). Svojo odločitev so morali opredeliti glede na lestvico od 1 do 5, pri čemer je 1 pomenila slabo kakovost, 5 pa odlično kakovost podatkov.

*Slika 14: Prikaz ocene zadovoljstva s kakovostjo kliničnih podatkov*



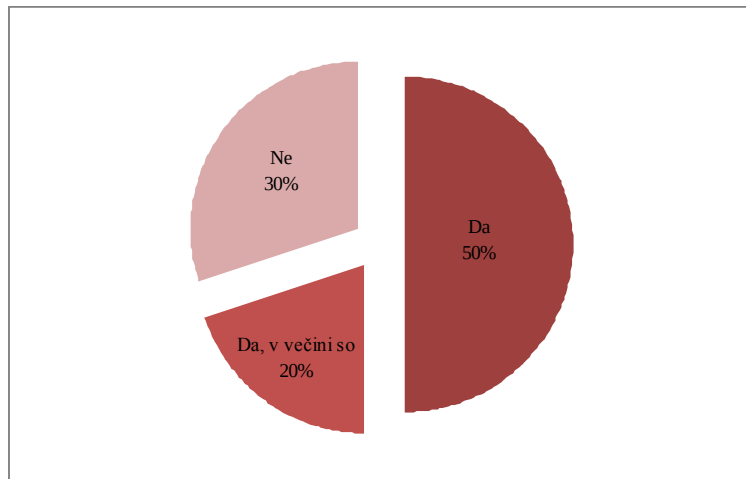
#### **5.6.1 Kakovost podatkov in programi izvajanja kliničnih raziskav**

Prvi kriterij, ki je pomemben pri sami izvedbi klinične raziskave, je ustrezno zastavljen način oziroma postopek, na podlagi katerega pridemo do podatkov in posledično izsledkov raziskav. Pri tem so mišljeni programi izvajanja kliničnih raziskav ali drugače rečeno klinični raziskovalni programi, ki jih je potrebno oblikovati na ta način, da o kakovosti razmišljamo že vnaprej in v skladu s tem tudi načrtujemo vsako posamezno fazo kliničnega procesa. Le na ta način je moč doseči želeni cilj, ki ga v primeru kliničnih raziskav predstavljajo visokokakovostni klinični podatki.

V povezavi s tem me je tudi zanimalo, kakšno mnenje imajo o teh programih sami izvajalci raziskav oziroma zdravniki, ki imajo neposreden stik z bolniki in morajo pri svojem delu zbrati celo vrsto podatkov, na osnovi katerih lahko z raziskavo nato pridemo do končnega rezultata, ki je uporaben tudi pri njihovem nadaljnjem delu v vsakodnevni klinični praksi.

Polovica vprašanih ali 50 odstotkov le-teh meni, da so programi, po katerih se izvajajo klinične raziskave zaenkrat dovolj učinkoviti, medtem ko jih je kar 30 odstotkov vprašanih odgovorilo, da programi niso dovolj učinkoviti, 20 odstotkov vprašanih pa je mnenja, da so programi v večji meri dovolj učinkoviti.

*Slika 15: Prikaz zastopanosti mnenja zdravnikov glede učinkovitosti kliničnih programov*



#### **5.6.2 Doseganje večje učinkovitosti kliničnih raziskovalnih programov**

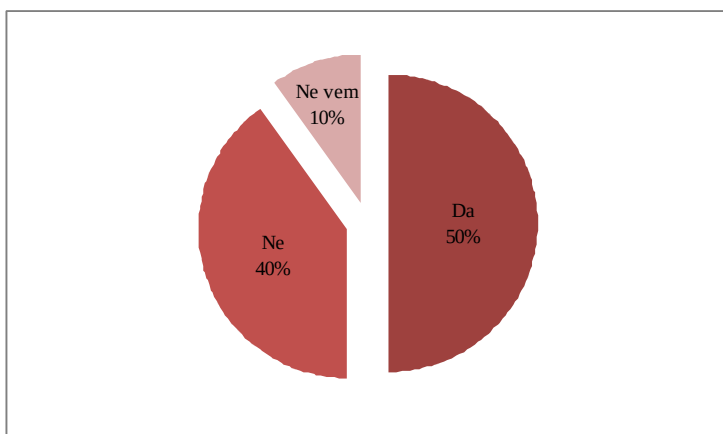
Glede na to, da je bilo kar 30 odstotkov vprašanih nezadovoljnih z učinkovitostjo programov, po katerih se izvajajo klinične raziskave, me je tudi zanimalo, v čem je vzrok za to nezadovoljstvo oziroma sem poskušala najti predloge za spremembe pri teh programih, ki bi slednje naredile veliko bolj učinkovite.

Kar 50 odstotkov vprašanih je tako menilo, da bi zagotovo nekaj spremenili oziroma si želijo sprememb glede same učinkovitosti programov in mi zaupali, kaj je tisto, kar jih pri sedanjih programih najbolj moti oziroma navedli nekatere izmed svojih idej, kako bi se lahko povečala učinkovitost oziroma uporabnost teh programov in na kakšne načine bi lahko prišli do bolj kakovostnih podatkov:

- večja sistematičnost izvajanja raziskav,
- bolj jasna navodila sponzorja glede uporabe različnih oblik in programskih orodij za zbiranje podatkov, in
- boljša organiziranost same raziskave, saj zdravniki opažajo, da so nekatere klinične raziskave preslabo organizirane, kar vsekakor lahko vpliva na izvedljivost in kakovost celotne klinične raziskave.

Nadaljnjih 40 odstotkov anketirancev je mnenja, da ne bi ničesar spremenili, 10 odstotkov raziskovalnega osebja pa se ni posebej opredelilo glede vprašanja o načinih povečevanja učinkovitosti programov oziroma ni podalo nobenega konkretnega predloga, kako in v kateri smeri bi se ti programi lahko spremenili, da bi doprinesli k povečanju kakovosti podatkov, s tem pa tudi raziskav.

Slika 16: Prikaz stanja možnih sprememb pri izvajanju kliničnih raziskovalnih programov

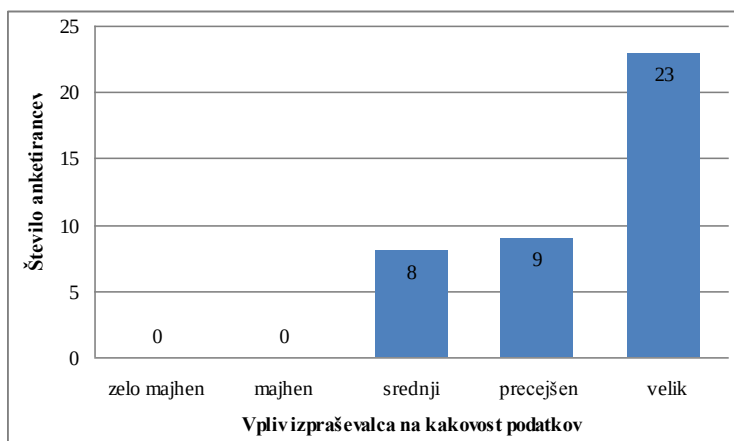


### 5.6.3 Kakovost podatkov in izpraševalec

Na kakovost podatkov velikokrat vplivajo tudi izpraševalci oziroma zdravniki raziskovalci ali drugo raziskovalno osebje, ki imajo neposreden stik s samim bolnikom in morajo biti pozorni na vsako najmanjšo spremembo v času njegovega zdravljenja, saj je morebiti bolnik niti ne prepozna in o njej ne spregovori, hkrati pa morajo svoja spoznanja in pridobljene informacije skrbno in natančno vpisovati v centralni računalnik, kjer se tovrstni podatki obdelajo. Ob tem lahko pride ne samo do siceršnjih tipkarskih napak, pač pa že pred tem tudi do napačnega vnosa predvsem v primeru, kadar si izpraševalci pridobljene informacije zapišejo najprej v papirni obliki in jih šele nato prenesejo v računalniško obliko.

Kako lahko izpraševalec vpliva na kakovost podatkov, nam prikazuje tudi Slika 17, iz katere je lepo razvidno, da kar 58 odstotkov zdravnikov raziskovalcev meni, da je kakovost podatkov v veliki meri odvisna od izpraševalca, 22 odstotkov vprašanih meni, da je precej odvisna in 20 odstotkov jih meni, da je srednje odvisna od veščosti izpraševalca. Nihče pa se ni opredelil za preostala dva odgovora, s čimer bi izrazil mnenje, da je kakovost podatkov malo ali zelo malo odvisna od izpraševalca. Prav zaradi slednjega je še kako pomembno, da izpraševalec za svoje delo zbere vse potrebne informacije in je o vseh morebitnih spremembah pri bolnikih dobro obveščen, kakor tudi o morebitnih odstopanjih, do katerih lahko pride med samo raziskavo.

Slika 17: Prikaz ocene vpliva izpraševalca na kakovost podatkov





#### **5.6.4 Izboljšanje kakovosti podatkov**

Kljub temu da je večina vprašanih mnenja, da je kakovost pridobljenih podatkov prav dobra oziroma odlična, me je zanimalo, kako bi se dalo še dodatno izboljšati že tako dobro kakovost podatkov in doseči še boljše rezultate kliničnih raziskav. Zavedati se je namreč treba, da so prav zdravniki tisti, ki imajo neposreden stik z bolniki in izvajajo same raziskave, zaradi česar sem menila, da bi lahko podali tudi kakšne izredno koristne predloge, ki bi lahko služili nadaljnjemu razvoju kliničnih raziskav v smeri izboljšanja kakovosti pridobljenih podatkov.

Slovenski zdravniki raziskovalci in drugo raziskovalno osebje je tako mnenja, da bi lahko kakovost pridobljenih podatkov v kliničnih raziskavah izboljšali s/z:

- doslednim upoštevanjem pravil izvedbe klinične raziskave,
- premišljenimi in kakovostnimi protokoli,
- več časa, namenjenega za izvajanje posamezne klinične raziskave,
- večjo objektivnostjo udeležениh,
- treningi in dodatnimi usposabljanji pred pričetkom raziskave,
- večjo začetno monitorjevo pomočjo,
- dobrim načrtom oziroma dobro zasnovano raziskavo,
- večjim številom bolnikov,
- večjimi finančnimi sredstvi,
- doseganjem večje konsistentnosti osebja sponzorja,
- primernejšim dizajnom raziskave.

Nekateri izmed odgovorov so se med mojo raziskavo pojavili večkrat, kar pomeni, da bi bilo v prihodnje smiselno bolje razmisliti glede časa, namenjenega za raziskave, glede števila bolnikov, ki so vključeni v raziskavo, kot tudi glede načrta same raziskave in treningov pred pričetkom vsake raziskave. Glede na pridobljene informacije menim, da si zdravniki želijo veliko več informacij in resnično temeljite in poglobljene raziskave, da bi lahko še kakovostneje uporabljali nova kot tudi že uveljavljena zdravila in pripomočke ter z njihovo pomočjo prišli do novih dognanj.

### **5.7 Klinične raziskave v prihodnje**

Klinične raziskave so se izkazale za izredno učinkovite, predvsem pa nujno potrebne za nadaljevanje in izpopolnjevanje kakovostnega zdravljenja široke populacije bolnikov, na ta način, da omogočajo izgrajevanje trdne, z dokazi podprte medicine v vsakodnevni klinični praksi. Zdravniki se namreč po njih seznanijo s posameznim zdravilom in pridobijo koristne, obenem pa tudi nujne informacije glede tega, kako zdravilo uporabljati in kakšne morebitne neželene učinke lahko pričakujejo. Hkrati jim dajejo tudi možnost, da v bistvu na podlagi lastnih izkušenj pridejo do spoznanj, katero zdravilo je tudi v praksi dejansko učinkovito. Trenutno v gospodarstvu vlada recesija, ki je še dodatno zmanjšala finančna sredstva, namenjena raziskavam in razvoju. Poleg tega pa je do sprememb prišlo tudi pri naročnikih

kliničnih raziskav, pri čemer so tako v preteklosti prednjačile predvsem neprofitne organizacije in državne ustanove, medtem ko so v zadnjem obdobju naročniki večinoma farmacevtska podjetja, ki klinične raziskave tako ali drugače potrebujejo, če želijo kakovostno razvijati neko zdravilo oziroma dati to novo zdravilo na tržišče.

Naj navedem mnenja slovenskih zdravnikov raziskovalcev o prihodnosti kliničnih raziskav.

- Številni menijo, da tudi v prihodnosti ne bo velikih sprememb na področju kliničnih raziskav.
- Spet drugi menijo, da je lahko prihodnost kliničnih raziskav zelo svetla, še posebno ko se bodo sedanje gospodarske razmere nekoliko stabilizirale in ko se bo za klinične raziskave ponovno začelo namenjati nekoliko več finančnih sredstev.
- Nekateri pričakujejo hitrejši razvoj, predvsem pa večjo objektivnost, kakor jo imamo sedaj. Resda je objektivnost raziskav dandanes že na zelo visoki ravni, vendar pa drži dejstvo, da če so njihovi naročniki neodvisne institucije, je lahko objektivnost raziskav še veliko večja. Mnogi so prepričani, da bi pri snovanju in izvajanju raziskav morali vsi vpleteni objektivno opravljati svoje delo.
- Spet drugi so prepričani, da se bodo klinične raziskave izvajale, vse dokler bodo imela podjetja na razpolago dovolj finančnih sredstev za raziskave in razvoj. Če pa bo farmacevtskim in tudi drugim podjetjem pričelo le-teh primanjkovati, pa lahko tudi na področju kliničnih raziskav pričakujemo drastičen upad.
- Nekateri so celo prepričani, da klinične raziskave sploh nimajo svetle prihodnosti, saj podjetja vse preveč stremijo le h kratkoročnemu dobičku in vse premalo denarja namenjajo kliničnim raziskavam. Glede na to bi moralo priti tako v podjetjih kot tudi pri nekaterih posameznikih do korenite spremembe miselnosti, predvsem pa bi bilo potrebno klinične raziskave učinkoviteje vključiti v prakso.

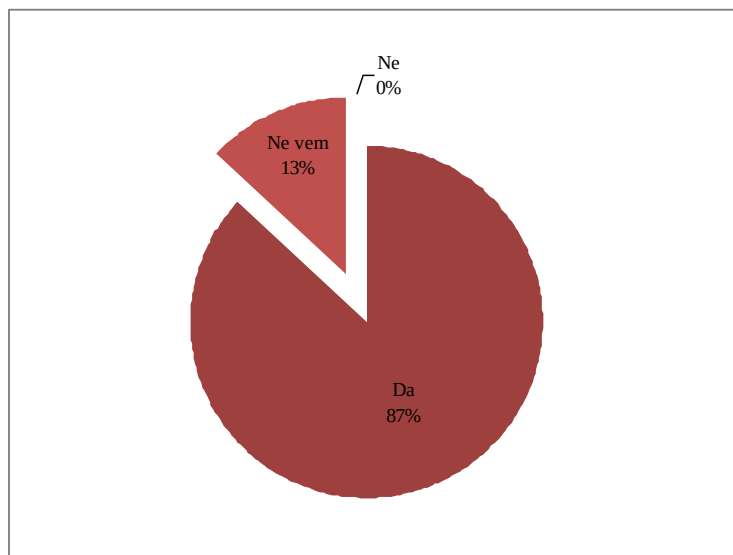
## **5.8 Pomen rezultatov testiranj na bolnikih z več boleznimi**

Trenutno se v Sloveniji kakor tudi drugod po svetu izvajajo klinične raziskave predvsem na bolnikih, ki imajo eno samo bolezen, za katero je zdravilo tudi namenjeno. To pa je lahko velikokrat težava, zlasti takrat, kadar zdravnik v vsakodnevni klinični praksi obravnava bolnika z več različnimi boleznimi, pri čemer je velikokrat pred težkim vprašanjem, kaj naj naredi oziroma kako naj takšnega bolnika zdravi, da bo učinek takšen, kot bi moral biti. Nekatera zdravila si lahko namreč glede učinkov nasprotujejo ali celo medsebojno interagirajo, zaradi česar bi zdravnik posledično ob napačni presoji lahko dosegel več negativnih kot pa pozitivnih učinkov, kar bi imelo zelo slabe posledice tako za bolnika kot tudi za zdravnika. Zaradi tega sem zdravnike raziskovalce povprašala, kaj menijo glede kliničnega testiranja bolnikov z več boleznimi in ali bi morebiti takšna testiranja dala drugačne rezultate v smislu večje uporabnosti in objektivnosti.

Dejstvo je, da bi testiranja na bolnikih z več boleznimi zahtevala tudi veliko bolj zapletene in premišljeno sestavljene protokole, saj bi lahko v tem primeru veliko hitreje prišlo do odstopanj, navzkrižij ter neželenih učinkov. Hkrati pa bi bilo za eno samo zdravilo potrebno narediti veliko različnih raziskav, ki bi potrdile ali ovrgle možnost, učinkovitost ter varnost kombiniranega zdravljenja in ujemanja z drugimi zdravili. Kljub temu da se morebiti tovrstni scenariji danes zdijo skorajda neverjetni, jih lahko v prihodnje prav zagotovo pričakujemo, pomembno je le zagotoviti dovolj sredstev in narediti ustrezne raziskave, ki bi pokazale, kaj lahko tovrstno testiranje pomeni in kako bi bilo potrebno ukrepati ob morebitnih zapletih. Zagotovo pa bi predvsem pri že uveljavljenih zdravilih bilo kar nekaj bolnikov, ki bi prostovoljno sodelovali v tovrstnih kliničnih raziskavah, poleg tega pa bi se na ta način izboljšala tudi sama kakovost zdravljenja predvsem tistih bolnikov, ki boleajo za več boleznimi hkrati.

Rezultati moje raziskave so pokazali, da se zdravniki zelo dobro zavedajo pomena oziroma težavnosti testiranja zdravil na bolnikih z več boleznimi, poleg tega pa se tudi zelo strinjajo, da bi bili pridobljeni rezultati prav zagotovo drugačni in kot taki tudi bolj objektivni, relevantni ter uporabni v njihovi vsakodnevni klinični praksi. Tako je sklepalo kar 87 odstotkov vprašanih zdravnikov, le 13 odstotkov pa jih je menilo, da zelo težko rečejo, kakšni bi bili pridobljeni rezultati. Nihče pa se ni opredelil za odgovor, da testiranja pri bolnikih z več boleznimi ne bi dala drugačnih, bolj objektivnih rezultatov.

*Slika 18: Prikaz zastopanosti mnenja zdravnikov raziskovalcev glede objektivnosti in uporabnosti rezultatov testiranja na bolnikih z več boleznimi*



Naj navedem, kateri so po mnenju raziskovalcev najpomembnejši vzroki za drugačnost rezultatov kliničnih raziskav pri bolnikih z več boleznimi.

- Pri bolnikih je mogoče najti medsebojno povezane bolezni v smislu vplivanja druge na drugo ali bolezni, ki so povsem neodvisne, zato je na vprašanje, kako se bo kako zdravilo obneslo v povezavi z drugim, večinoma zelo težko odgovoriti oziroma je izredno težko predvideti učinke in morebitne zaplete, še zlasti če z zdravilom nimamo predhodnih izkušenj.

- Rezultati pri tovrstnem testiranju bi zagotovo bili drugačni, saj bi lahko na ta način ugotavljali medsebojne vplive med različnimi zdravili za različne bolezni kakor tudi vplive na posameznega bolnika. Ob tem se raziskovalci zavedajo, da bi na ta način bolnike še dodatno obremenili z morebitnimi stranskimi učinki zaradi možnih medsebojnih negativnih (ali pozitivnih) interakcij. Obenem pa tudi opozarjajo na vse bolj zapletene in zahtevne študije, ki bi imele tako svoje časovne in stroškovne zahteve kakor tudi celo vrsto novih problemov, povezanih z objektivnostjo in kakovostjo podatkov, pridobljenih pri raziskavah.
- Raziskave na bolnikih z več boleznimi bi prav gotovo doprinesle bolj objektivne rezultate, obenem pa tudi več dodatnih komplikacij ter potrebo po veliko večji objektivnosti in doslednosti pri spremljanju učinkovanja posameznega zdravila.
- Povsem drugačni rezultati testiranja bi bili posledica cele vrste konkomitantnih zdravljenj pridruženih bolezni.
- Več komorbidnosti, večje število konkomitantnih zdravil in slabše prognoze.
- Kombinacija več zdravil, vendar se je potrebno zavedati, da v praksi zdravniki zdravijo ravno tovrstne bolnike in bi jim izkušnje take vrste še kako prav prišle, hkrati pa bi bile takšne raziskave veliko bolj prenosljive v prakso.

## 5.9 Pogostost kliničnih raziskav v Sloveniji

Klinična testiranja so se v Sloveniji zlasti v bližnji preteklosti izvajala zelo pogosto, čemur je najverjetneje botrovala prav velika pripravljenost naših zdravnikov raziskovalcev za sodelovanje v kliničnih raziskavah kakor tudi dobro razvit zdravstveni sistem, s katerim skuša država zdravnikom omogočiti dostop do čim več in čim bolj kakovostnih informacij. Tako je bilo v moji analizi kar nekaj zdravnikov mnenja, da se klinične raziskave v Sloveniji izvajajo relativno pogosto, vendar so ob tem opozorili na dejstvo, da je naša država v precejšnji meri omejena s svojo majhnostjo in togostjo zdravstvenega sistema, kar dodatno omejuje število kliničnih raziskav. Medtem ko so si bili zdravniki raziskovalci na področju diabetologije enotni, da v določenih obdobjih poteka nekoliko manj raziskav, spet drugič nekoliko več, vsi pa bi si jih vsekakor želeli veliko več. Nekatera indikacijska področja so nekoliko bolje pokrita z raziskavami, vendar mi je kar nekaj zdravnikov zaupalo, da je število opravljenih raziskav še najbolj odvisno od višine finančnih sredstev, ki so na razpolago, in da ta vrednost nenehno niha. Hkrati pa se problemi v Sloveniji pojavljajo tudi v zvezi z vodstvi zdravstvenih ustanov, ki se ne strinjajo vedno z izvajanjem kliničnih raziskav oziroma po mnenju mnogih raziskovalcev te zahtevajo prevelik delež finančnih sredstev, namenjenih izključno izplačilom raziskovalnemu osebju za opravljeno delo. Problem je tudi pomanjkanje časa pri naših zdravnikih, ki so že tako prekomerno obremenjeni z vsakodnevnimi delovnimi obveznostmi.

## 5.10 Sodelovanje v kliničnih raziskavah

Zdravniki z izvajanjem kliničnih raziskav prispevajo k večjemu poznavanju zdravila, njegove učinkovitosti in uporabnosti. Tovrstno sodelovanje pa ni pomembno samo za tistega, ki je

raziskavo naročil, pač pa tudi za samega zdravnika, saj lahko na ta način pridobi veliko uporabnega znanja in morebiti tudi kakšen odgovor na svoja do tedaj neodgovorjena vprašanja, hkrati pa se veliko lažje znajde pri naslednjem tovrstnem primeru. Če se ponovno ustavimo pri pereči problematiki kliničnih raziskav, ki se izvajajo predvsem na bolnikih z eno samo boleznijo, so zdravniki v vsakodnevni klinični praksi praktično prepuščeni samim sebi, saj se morajo zaradi pomanjkanja znanj v povezavi z zdravljenjem bolnikov s pridruženimi obolenji sami še vedno odločati po občutku, predvsem pa uporabljati lastno znanje iz vsakodnevne prakse, ko se odločajo za kombiniranje zdravil. Slednje namreč ni predmet nobenih konkretnih raziskav, zato seveda prav tako obstaja veliko tveganje, da je katero izmed zdravil kontraindicirano bodisi zaradi pridružene bolezni bodisi zaradi interakcij z nekim drugim sočasno jemanim zdravilom, s čimer se celotno zdravljenje samo še zakomplicira, podaljša in upočasni.

Koliko kliničnih raziskav bo naredil določen zdravnik, je zlasti odvisno od samega področja, na katerem ta deluje, in od tega, koliko finančnih sredstev so naročniki pripravljeni vlagati v to področje oziroma kakšen je interes farmacevtskih podjetij. Največ kliničnih raziskav se trenutno izvaja na področju onkologije, saj so rakava obolenja v zadnjih letih močno v porastu, razvijalcem zdravil oziroma farmacevtskim podjetjem pa do danes še ni uspelo na tržišče dati nobenega zares učinkovitega zdravila za zdravljenje onkoloških bolnikov. Tako lahko določen zdravnik v obdobju enega leta sodeluje pri številnih raziskavah, medtem ko kak drug samo pri eni. Zdravniki si želijo, da bi lahko sodelovali v čim več raziskavah, in da bi te imele veliko večjo uporabnost tudi v praksi.

## **5.11 Izbira bolnikov**

Bolniki, ki sodelujejo v klinični raziskavi, so prostovoljci in morajo ustrezati zahtevam protokola, ki z vključitvenimi in izključitvenimi kriteriji jasno narekuje, koliko morajo biti stari, kakšnega spola morajo biti, da nimajo nobenih posebnih dodatnih bolezni, za katere bi morali prejemati kakršnokoli terapijo, in še vrsto drugih karakteristik, ki jih uvrstijo med preizkušance. Hkratnost še drugih bolezni in zdravljenj predstavlja veliko težavo pri izbiranju bolnikov, saj je v realnosti veliko več bolnikov, ki imajo še kakšno drugo bolezen, kot pa tistih, ki bi imeli samo eno, še zlasti kadar so za študijo potrebni nekoliko starejši bolniki.

Poleg tega so nekatera obolenja, ki so predmet proučevanja, izredno specifična in zahtevajo prav tako specifične bolnike, med katerimi je zelo majhna izbira, saj je Slovenija z vidika velikosti zelo omejena in nima velikega števila prebivalcev, zaradi česar se nekatere bolezni pri nas pojavljajo le v zelo majhnem številu. V tem primeru je vprašanje, koliko je sploh smiselno delati neko klinično raziskavo na premajhnem številu bolnikov, kajti šele večje število v študijo vključenih bolnikov nam da boljše in uporabnejše rezultate, obenem pa se zmanjšajo tudi morebitna odstopanja, do katerih bi lahko prišlo. Pri izbiri bolnikov je pomembno tudi okolje, iz katerega prihajajo, njihove prehranske navade in drugi zunanji vplivi, ki bi lahko prav tako vplivali na samo klinično raziskavo in njeno kakovost.

Prav tako je pomembno izbrati skrbne bolnike, za katere se že vnaprej ve, da bodo naloge za potrebe študije opravljali natančno in v skladu z navodili zdravnika raziskovalca, da bodo zdravila zaužili ob točno določenih predpisanih urah, in da bodo skrbno zapisovali vsakršno, še tako majhno in na videz nepomembno spremembo. Pri celotni raziskavi ni pomembno samo delo zdravnikov raziskovalcev, pač pa tudi bolnikov, ki morajo dejansko zaužiti proučevana zdravila, nato pa pristati na različne postopke, ki se izvajajo med študijo za namen ugotavljanja dejanskega delovanja zdravila, in jih prestati.

## **5.12 Povzetek raziskave**

Raziskava, ki sem jo opravila med slovenskimi zdravniki raziskovalci in drugimi člani raziskovalnega osebja je pokazala, da se klinične raziskave sicer izvajajo na vseh področjih, vendar kljub temu obstajajo nekatera področja, ki so nekoliko bolj zaželeni in v katera se vlaga veliko več denarja. Morebiti je razlog v tem, da so tiste bolezni prevladujoče, da njihovo število hitro narašča ali pa na tržišču za tovrstne bolezni ne obstaja nobeno zares učinkovito zdravilo. Glede na opravljeno raziskavo ugotavljam, da so močno v porastu klinične raziskave s področja onkologije, ki je ravno eno izmed področij, kjer je vedno več bolnikov. Ob tem je potrebno upoštevati, da je na področju onkologije tudi zelo veliko različnih oblik te bolezni, kar še dodatno vpliva na povečanje števila raziskav na tem področju.

Na podlagi opravljene raziskave sem ugotovila, da nekateri zdravniki v kliničnih raziskavah sodelujejo pogosteje in to tako za različna zdravila kot tudi področja, medtem ko so nekateri bolj ali manj specializirani za eno samo področje. Prav tako rezultati kažejo, da se klinične raziskave v praksi izredno dobro obnesejo, in da se zdravniki na podlagi le-teh veliko naučijo, predvsem pa pridobijo zaupanje v posamezno zdravilo, ki ga kasneje veliko raje in pogosteje predpisujejo. Razlog je morebiti tudi v tem, da se med izvajanjem raziskave v proučevano zdravilo poglobijo, tako da posledično vedo, kakšne učinke in morebitne neželene učinke lahko pričakujejo in kako je potrebno v posameznih situacijah ukrepati. Poleg tega so prav vsi sodelujoči potrdili, da si sicer želijo kliničnih raziskav na bolnikih z več boleznimi, ker bi jim te dale še veliko bolj objektivne rezultate in bi v medicinski praksi bile veliko bolj uporabne. Obenem pa se tudi zavedajo, da bi tovrstne raziskave za seboj potegnile veliko večje odgovornosti, angažiranosti, več finančnih sredstev, kakor tudi tveganja, saj bi se bolniki z različnimi sočasnimi boleznimi in možnimi zdravljenji le-teh nanje precej verjetno različno odzivali.

Zdravniki raziskovalci so tudi potrdili, da si želijo v prihodnje veliko več raziskav, je pa res, da je trenutna gospodarska in finančna kriza v prvi vrsti v veliki meri zmanjšala sredstva, ki so bila pred tem namenjena za klinične raziskave, poleg tega pa je v zadnjem času tudi vse manj sponzorjev oziroma naročnikov, ki bi lahko zagotovili zadostna finančna sredstva. Istočasno so izrazili željo po nekoliko bolj obsežnih in poglobljenih kliničnih raziskavah, bolj obsežnem izobraževanju in pripravah na sam potek klinične raziskave ter zmanjšanju napak, ki so po njihovem mnenju posledica predvsem napačnih vnosov, pri čemer igrata zdravnik raziskovalec

ter oseba, ki vnaša podatke, ključno vlogo, kako učinkovita in kakovostna bo lahko klinična raziskava.

V povezavi z zgoraj omenjeno pristranskostjo moje raziskave, ki sem jo izvedla med člani raziskovalnega osebja, bi uravnoteženje zahtevalo postavitev in izvedbo veliko bolj obsežne in poglobljene raziskave z moje strani, ki bi lahko hitro presegla okvire magistrskega dela.

## **SKLEP**

Klinične raziskave so že v preteklosti imele odločilen pomen za obstoj in uspešno delovanje farmacevtske panoge, vendar glede na aktualne informacije vse kaže, da postajajo čedalje bolj pomembne tudi za prihodnost medicinske stroke. V preteklosti so se že pokazale številne pomanjkljivosti raziskav, ki so jih tako stroka kot tudi sami snovalci skušali odpraviti na različne načine. Pri tem so skušali izboljšati programe, bolj ozavestiti izvajalce in najti ter odpraviti ali vsaj ublažiti čim več odstopanj, ki vplivajo na samo kakovost podatkov. Nekaj pa je zagotovo, in sicer, da bo potrebno uvesti nekatere spremembe, s katerimi bo mogoče klinične raziskave postaviti na višjo raven, na kateri se učinki farmacevtskih izdelkov ne bodo proučevali le na bolnikih z eno samo boleznijo, pač pa bodo v vsakodnevne raziskave vključeni tudi tisti bolniki, ki imajo istočasno več bolezni. A žal se pri tem ponovno poraja novo vprašanje glede tega, kako bomo lahko v tem primeru zagotovili ustreznost in kakovost podatkov, pa tudi glede tega, koliko raziskav bo dejansko potrebnih, da bomo prišli do vseh potrebnih in uporabnih odgovorov. Bolezni je namreč veliko, poleg tega pa so možne tudi različne kombinacije in medsebojna vplivanja le-teh.

V glavnem, prihodnost kliničnih raziskav bi lahko glede na nekatere vidike bila veliko bolj rožnata, vendar se na tem mestu ponovno pojavlja vprašanje njihovega financiranja. Financiranje se je sicer z nastopom gospodarske krize do določene mere zmanjšalo, tako zaradi zmanjšanja števila sponzorjev kot tudi zaradi omejitve na izvajanje predvsem tistih raziskav, ki so nujno potrebne za razvoj medicine in ne nazadnje za obstoj farmacevtskih podjetij. Kaj pa se bo v bodoče dogajalo s tistimi indikacijskimi področji, ki za farmacevtska podjetja sicer niso tako zanimiva, ker ne prinašajo velikih dobičkov, s stališča bolnikov pa so prav tako kritična, ostaja še naprej neznanka. Tudi takšne bolezni bi morale biti enakopravno obravnavane in predmet raziskovanja, a se je v praksi že velikokrat izkazalo, da pri farmacevtskih podjetjih, kot tudi drugih sponzorjih, iz takšnega ali drugačnega razloga ni dovolj zanimanja zanje.

Različne študije so pokazale, da na kakovost podatkov vplivajo številni dejavniki. Več dejavnikov tveganja za odstopanja, kot jih lahko predvidi študijska ekipa, tem bolj kakovostno je lahko izpeljana študija oziroma raziskava. To nam daje potrditev, da je na pridobivanje kakovostnih kliničnih podatkov potrebno misliti veliko prej ter dovolj časa in energije vlagati v vsako posamezno fazo kliničnih raziskovalnih programov, ki morajo biti skrbno načrtovani. Katera odstopanja so še možna, pa se ugotavlja ves čas potekanja raziskave in proučevanja kakovosti podatkov. Velikokrat se namreč zgodi, da se določena pomanjkljivost pokaže šele med samim izvajanjem, pri čemer je zelo pomembno, da študijska ekipa in snovalci protokola

hitro odreagirajo ter skušajo nastalo odstopanje hitro in učinkovito odpraviti. Slednje je že del procesa izboljševanja kakovosti, v okviru katerega ključno vlogo poleg usposabljanja kliničnih raziskovalcev in drugih članov raziskovalnega osebja igra tudi standardizacija terminologije, oblik in programske opreme, ki omogoča zbiranje in prenos podatkov v matično bazo oziroma v centralni računalnik, kjer se podatki obdelajo in kjer je možno ugotoviti morebitna odstopanja oziroma napake. Prav tako so kandidati za standardizacijo orodja in sistemi, ki se uporabljajo za analiziranje podatkov. V zvezi s podatki zbranimi v času kliničnega preskušanja se je potrebno posluževati strategije poenostavitve zbiranja podatkov na osnovi razlikovanja ključnih podatkov za nadaljnje odločitve. Še ena strategija, ki omogoča izboljšanje celotnega procesa zagotavljanja kakovosti in veljavnosti podatkov, pa vsekakor vključuje izboljšave v metodah nadzora in zagotavljanja kakovosti.

Pri kakovosti podatkov imajo ključno vlogo managerji kliničnih podatkov, monitorji in revizorji, ki nadzirajo zbiranje in opravljajo kontrolo podatkov kot tudi poteka procesa klinične raziskave. Različne študije so pokazale, da lahko le strokoven in neodvisen nadzor odkrije določene pomanjkljivosti, in da je potrebno nenehno testiranje ter preverjanje podatkov. Napake se namreč lahko pojavljajo že pri povsem enostavnih stvareh, kot je (ne)razumevanje osnovnih zahtev protokola glede na primer izpolnjevanja dnevnika. Če se na tovrstnih kritičnih točkah ne izvaja reden strokovni nadzor, je kasneje napako izredno težko odkriti in popraviti.

Na kakovost kliničnih raziskav ne vpliva le osebje, ki je na razpolago za potrebe posamezne študije, pač pa je pomembno tudi to, kako je študija zastavljena, pomembna je populacija, na kateri se klinične raziskave izvajajo. Slednja mora biti čim bolj raznolika in mora zajemati tako ženske kakor moške pripadnike, kot tudi pripadnike vseh starostnih skupin. Možno je namreč, da se bodo nekatere bolezni, ki se sedaj pogosteje pojavljajo pri starejših bolnikih, v prihodnje pojavljale tudi pri mlajših, ipd. Vedno je torej potrebno razmišljati, kaj se lahko zgodi v prihodnosti, biti korak naprej in misliti tudi na to, kako bomo takrat reševali tovrstne probleme. Prav gotovo se bodo v prihodnosti odvijale še velike bitke tako glede področij izvajanja raziskav kot tudi na področju kakovosti podatkov.



## LITERATURA IN VIRI

1. Angell, M. (2008). *Resnica o farmacevtskih podjetjih*. Ljubljana: Krtina.
2. Baigent, C., Harrell, F. E., Buyse, M., Emberson, J. R., & Altman, D. G. (2008). Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods. *Clinical Trials*, 5(1), 49–55. Najdeno 18. februarja 2012 na spletnem naslovu [http://rds.epi-ucsf.org/ticr/syllabus/courses/26/2009/02/10/Other/readings/Baigent\\_08.pdf](http://rds.epi-ucsf.org/ticr/syllabus/courses/26/2009/02/10/Other/readings/Baigent_08.pdf)
3. Batini, C., & Scannapieca, M. (2006). *Data Quality: Concepts, Methodologies and Techniques*. Berlin; New York: Springer.
4. Buyse, M. (2007). *Quality assurance in clinical trials*. Najdeno 25. septembra 2011 na spletnem naslovu [http://crash2.lshtm.ac.uk/Audio/SensibleGuidelines\\_MarcBuyse.pdf](http://crash2.lshtm.ac.uk/Audio/SensibleGuidelines_MarcBuyse.pdf)
5. Car, J., Švab, I., & Rotar-Pavlič, D. (2000). Znanstveno utemeljena družinska medicina. *Znanstveno utemeljena medicina, Učne delavnice za zdravnike družinske medicine*, 17, 1–8. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine, Slovensko zdravniško društvo.
6. Carson, P. A., & Dent, N. (2007). *Good Clinical, Laboratory and Manufacturing Practices: Techniques for the QA Professional*. Cambridge: RSC.
7. Chin, R., & Lee, B. Y. (2008). *Principles and Practice of Clinical Trial Medicine*. Amsterdam; Boston: Elsevier/ Academic Press.
8. Čuk, A. (2003). Na izsledkih temelječa medicina – I. Splošna načela. *Zdravniški vestnik*, 72(12), 695–699.
9. Čuk, A. (2004). Na izsledkih temelječa medicina – II. Klinična uporaba in kritike. *Zdravniški vestnik*; 73(1), 19–23.
10. Davis, J. R., Nolan, V. P., Woodcock, J., & Estabrook, R. W. (1999). *Assuring Data Quality and Validity in Clinical Trials for Regulatory Decision Making*. Workshop report. Washington, D. C.: National Academy Press.
11. Deffner, H. (2002). Pomen in vloga inovacij v farmacevtskih raziskavah. *Isis*, 11(7), 54–55.
12. DeRenzo, E., & Moss, J. (2006). *Writing Clinical Research Protocols: Ethical Considerations*. Burlington, MA; London: Elsevier Academic.
13. Dolinšek, S. (2005). *Management kakovosti. Študijsko gradivo*. Koper: Fakulteta za management.
14. *eClinical Solutions*. Data management. Najdeno 1. junija 2012 na spletnem naslovu <http://www.eclinicalsolutions.com/ServiceOfferings/DataManagement.aspx>
15. Eckerson, W. W. (2002). Data Quality and the Bottom Line. Achieving Business Success through a Commitment to High Quality Data. *The Data Warehousing Institute*. Najdeno 15. septembra 2011 na spletnem naslovu <http://download.101com.com/pub/tdwi/Files/DQReport.pdf>
16. Eppler, M. J. (2003). *Managing Information Quality: Increasing the Value of Information in Knowledge-intensive Products and Processes*. Berlin: Springer.
17. European Medicines Agency (EMA). (2011, 4. avgust). *Reflection paper on risk based quality management in clinical trials*. Najdeno 21. februarja 2012 na spletnem naslovu [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500110059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf)

18. European Medicines Agency (EMA). (2006). *ICH Topic E6 Guideline for Good Clinical Practice*. Najdeno 21. februarja 2012 na spletnem naslovu <http://ichgcp.net/pdf/ich-gcp-en.pdf>
19. Evropska komisija. (2003, 8. oktober). Direktiva Komisije 2003/94/ES o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v humani medicini v preskušanju. *Uradni list Evropske unije*, UL L 262, 22–26.
20. Evropska komisija. (2005, 8. april). Direktiva Komisije 2005/28/ES o načelih in podrobnih smernicah za dobro klinično prakso v zvezi z zdravili v preskušanju za humano uporabo ter o zahtevah za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo ali uvoz takšnih izdelkov. *Uradni list Evropske unije*, UL L 91, 13–19.
21. Evropski parlament in Svet. (2001, 4. april). Direktiva 2001/20/ES o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi. *Uradni list Evropske unije*, UL L 121 (posebna izdaja v slovenščini poglavje 13 zvezek 26), 299–309.
22. Evropska komisija. Direktive in priporočila. *EudraLex – Volume 10 Clinical trials guidelines*. Najdeno 21. februarja 2012 na spletnem naslovu <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>
23. Friedman, L. M., Furberg, C. D., & DeMets, D. L. (2010). *Fundamentals of Clinical Trials* (4<sup>th</sup> ed.). New York: Springer.
24. Gad, S. C. (2009). *Clinical Trials Handbook*. New Jersey: Wiley.
25. Gordon, K. (2007). *Principles of Data Management: Facilitating Information Sharing*. Swindon, UK: British Informatics Society Limited.
26. Handelsman, D. (b.l.). Electronic Data Capture: When Will It Replace Paper? *SAS Institute Inc*. Najdeno 17. novembra 2011 na spletnem naslovu <http://www.sas.com/news/feature/hls/sep05edc.html>
27. *ICH GCP. Good Clinical Practice*. Najdeno 28. avgusta 2011 na spletnem naslovu <http://ichgcp.net/>
28. *Innovation.org. Inside Drug Discovery. Inside innovation: The Drug Discovery Process*. Najdeno 8. januarja 2012 na spletnem naslovu <http://www.innovation.org/index.cfm/InsideDrugDiscovery>
29. *Innovation.org (b.l.). Drug Discovery and Development. Understanding the R&D Process*. Najdeno [http://www.innovation.org/drug\\_discovery/objects/pdf/RD\\_Brochure.pdf](http://www.innovation.org/drug_discovery/objects/pdf/RD_Brochure.pdf)
30. *Inštitut za kakovost podatkov. Modeli kakovosti podatkov*. Najdeno 27. avgusta 2011 na spletnem naslovu <http://www.ikp-dqi.com/podatkovni-modeli.aspx>
31. Janodia, M. D. (2007). Drug Development Process: A review. *Pharmainfo.net*. Najdeno 22. januarja 2012 na spletnem naslovu <http://www.pharmainfo.net/reviews/drug-development-process-review>
32. Kesič, D. (2006). Modeli tržnega prilagajanja farmacevtskih družb iz tranzicijskih držav v procesu globalizacije trga. *Naše gospodarstvo*, št. 3–4, 140–146. Najdeno 12. junija 2012 na spletnem naslovu <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-OSWI7TRH/>
33. Kleppinger, C. F., & Ball, L. K. (2010). Building Quality in Clinical Trials With Use of a Quality Systems Approach. *Clinical Infectious Diseases*, 51(Supplement 1), 111–116.

34. Kos, M. (b.l.) *Na izsledkih temelječa medicina*. Najdeno 25. avgusta 2011 na spletnem naslovu [http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/p-Farmakoterapija/FTP-2\\_EBM.pdf](http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/p-Farmakoterapija/FTP-2_EBM.pdf)
35. Krka, d. d. (2012a). *Letno poročilo 2011*. Novo mesto: Krka d. d. Najdeno 14. maja 2011 na spletnem naslovu [http://www.krka.si/media/doc/si/za\\_vlagatelj/2012/KRKA%20Letno%20porocilo%202011.pdf](http://www.krka.si/media/doc/si/za_vlagatelj/2012/KRKA%20Letno%20porocilo%202011.pdf)
36. Krka, d. d. (2012b). *Medletno poročilo. Nerevidirano poročilo o poslovanju skupine Krka in družbe Krka v obdobju januar–september 2012*. Novo mesto: Krka d. d. Najdeno 7. oktobra 2012 na spletnem naslovu [http://www.krka.si/media/doc/si/za\\_vlagatelj/2012/Nerevidirano%20porocilo%20o%20poslovanju%20Krka%20v%20obdobju%20januar-september%202012.pdf](http://www.krka.si/media/doc/si/za_vlagatelj/2012/Nerevidirano%20porocilo%20o%20poslovanju%20Krka%20v%20obdobju%20januar-september%202012.pdf)
37. Kučić, L. J. (2009, 4. april). Neprijetna resnica o farmacevtski industriji. *Sobotna priloga Dela*. Najdeno 5. septembra 2011 na spletnem naslovu <http://www.lenartkucic.net/2009/04/04/neprijetna-resnica-o-farmacevtski-industriji/>
38. Lek d.d. (2012). *Letno poročilo Leka*. Ljubljana: Lek d.d. Najdeno 14. maja 2011 na spletnem naslovu [http://www.ajpes.si/Letna\\_porocila/](http://www.ajpes.si/Letna_porocila/)
39. Locatelli, I. (2010, 28. oktober). *Meta-analiza, Socialna farmacija 2010/2011, 3. letnik EMŠF*, Ljubljana: Fakulteta za farmacijo. Najdeno 21. septembra 2011 na spletnem naslovu [http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/em%C5%A1f-Socialna\\_farmacija/Predavanja/SF7\\_-\\_Meta-analiza.pdf](http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/em%C5%A1f-Socialna_farmacija/Predavanja/SF7_-_Meta-analiza.pdf)
40. Lombardino, J. G., & Lowe, J. A. (2004). The role of the medicinal chemist in drug discovery – then and now. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 3(10), 853–862.
41. Machin, D., & Fayers, P. M. (2010). *Randomized clinical trials: Design, Practice and Reporting*. Chichester: Wiley.
42. Manghani, K. (2011). Quality assurance: Importance of systems and standard operating procedures. *Perspectives in Clinical Research*, 2(1), 34–37.
43. Mansell, P. (2007, 22. maj). Quality must be backbone of clinical trial process, says FDA deputy. *BioPharma Reporter.com*. Najdeno 18. februarja 2012 na spletnem naslovu <http://www.diahome.org/NR/rdonlyres/73D402E5-594D-43A2-ADA6-C000CFF8CAC9/0/BioPharmaReporterQualityBackboneofClinTrials52207.pdf>
44. Marc, G. (2006, 17. november). *Klinična preskušanja zdravil: Kaj? Zakaj? Kdo? Kako?* Ljubljana: Roche farmacevtska družba d.o.o.
45. McFadden, E. (2007). *Management of Data in Clinical Trials* (2<sup>nd</sup> ed.). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons.
46. McGilvray, D. (2008). *Executing Data Quality Projects: Ten Steps to Quality Data and Trusted Information*. Amsterdam; Boston: Morgan Kaufmann/Elsevier.
47. Meinert, C. L. (2012). *Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis* (2<sup>nd</sup> ed.). New York: Oxford University Press.
48. Mrhar, A. (b.l.). *Registracija zdravil. Pridobitev dovoljenja za promet z zdravili*. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo. Najdeno 27. avgusta 2011 na spletnem naslovu [http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Klinicna\\_farmacija/Regulativa/Mrhar\\_RegulativaRegistracija.pdf](http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Klinicna_farmacija/Regulativa/Mrhar_RegulativaRegistracija.pdf)

49. *Network Science*. The Process of Drug Development. Najdeno 5. januarja 2012 na spletnem naslovu <http://www.netsci.org/Courseware/Drugs/Intro/slide02.html>
50. Nesbitt, L. A. (2004). *Clinical Research: What it is and how it works*. Boston: Jones and Bartlett Publishers.
51. *O Krki*. Najdeno 5. septembra 2012 na spletnem naslovu <http://www.krka.si/sl/o-krki/>
52. *O Leku*. Najdeno 5. septembra 2012 na spletnem naslovu <http://www.lek.si/si/o-nas/predstavitev/>
53. Obradović, M. (b.l.). *Sistematični pregled literature in meta-analiza*. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo. Najdeno 23. septembra 2011 na spletnem naslovu [http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Klinicna\\_farmacija/Terapijski\\_izidi\\_zdravil/Obradovic\\_Meta-analiza.pdf](http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Klinicna_farmacija/Terapijski_izidi_zdravil/Obradovic_Meta-analiza.pdf)
54. *Onkološki inštitut Ljubljana*. Klinične raziskave na področju raka. Najdeno 25. septembra 2011 na spletnem naslovu [http://www.onkoi.si/za\\_javnost\\_in\\_bolnike/klinicne\\_raziskave/](http://www.onkoi.si/za_javnost_in_bolnike/klinicne_raziskave/)
55. Pavlović, I. (2010). *Zbiranje podatkov kliničnega preskušanja s pomočjo spletno zasnovanega sistema z reduciranim upravljanjem podatkov* (doktorska disertacija). Ljubljana: Fakulteta za elektrotehniko.
56. Petek, D., Kopčavar-Guček, N., & Švab, I. (2001). Znanstveno utemeljena družinska medicina. *Zdravniški vestnik*, 70 (4), 235–237.
57. Pfizer. (2009). *Quality Management in Clinical Trials*. Najdeno 25. septembra 2011 na spletnem naslovu [http://www.pfizer.com/files/research/research\\_clinical\\_trials/Quality\\_Management\\_ClinicalTrials\\_030209.pdf](http://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/Quality_Management_ClinicalTrials_030209.pdf)
58. Pfizer. Faze razvoja zdravil. Najdeno 17. junija 2012 na spletnem naslovu <http://www.pfizer.si/index.asp?id=01.04>
59. *Pharmaceutical Product Development (PPD)*. About Drug Discovery and Development. Najdeno 8. januarja 2012 na spletnem naslovu [http://www.ppd.com/about\\_ppd/drug\\_development.htm](http://www.ppd.com/about_ppd/drug_development.htm)
60. *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)*. The Research and Development Process. Najdeno 8. januarja 2012 na spletnem naslovu <http://www.phrma.org/research-development-process>
61. Piantadosi, S. (2005). *Clinical Trials: A Methodologic Perspective* (2<sup>nd</sup> ed.). Hoboken, New Jersey: Wiley-Interscience.
62. Pivka, M. (2000). *Management kakovosti*. Maribor: Ekonomsko-poslovna fakulteta.
63. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini. *Uradni list RS* št. 59/2006, 109/2010.
64. Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini. *Uradni list RS* št. 53/2006, 16/2011.
65. Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil. *Uradni list RS* št. 54/2006.
66. Pravilnik o načelih dobre laboratorijske prakse. *Uradni list RS* št. 38/2000, 2/2004.
67. Pravilnik o ocenjevanju in o postopkih nadzora skladnosti z načeli dobre laboratorijske prakse. *Uradni list RS* št. 38/2000.
68. Pravilnik o pristojbinah na področju zdravil. *Uradni list RS* št. 25/2010, 65/2011.
69. Prokscha, S. (2007). *Practical guide to Clinical Data Management* (2<sup>nd</sup> ed.). Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis Group.

70. *Quintegra*. Clinical Data Management. Najdeno 1. junija 2012 na spletnem naslovu <http://www.quintegrasolutions.com/clinicaldatamanagement.htm>
71. Rang, H. P., Dale, M. M., & Ritter, J. M. (2001). *Pharmacology*. New York: Churchill Livingstone.
72. Richesson, R. L., & Andrews, J. E. (2012). *Clinical Research Informatics*. London; New York : Springer.
73. Rondel, R. K., Varley, S. A., & Webb, C. F. (2000). *Clinical Data Management* (2<sup>nd</sup> ed.). Chichester; New York: Wiley.
74. Spriet, A., & Dupin-Spriet, T. (2005). *Good Practice of Clinical Drug Trials* (3<sup>rd</sup> ed.). Basel; New York: Karger.
75. Switula, D. (b.l.). *The concept of quality in clinical research*. Astra Zeneca. Najdeno 25. septembra 2011 na spletnem naslovu <http://www.aite.wroclaw.pl/events/RCR/Switula.pdf>
76. Syntel. Clinical Trials Management. Najdeno 1. junija 2012 na spletnem naslovu <http://www.syntelinc.com/IndustriesHealth.aspx?id=684>
77. Ščuka, L. (2005). Pomen metaanalize v medicini. *Zdravniški vestnik*, 74(1), 39–48.
78. Trontelj, J. (2007). Bioetika, raziskovanje na človeku in nevarnost zlorabe. *Zbornik prispevkov Biološka znanost in družba. Mednarodni posvet GENIalna prihodnost – genetika, determinizem in svoboda*, (str. 190–199). Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za šolstvo.
79. Turner, J. R. (2010). *New Drug Development: An Introduction to Clinical Trials* (2<sup>nd</sup> ed.). New York: Springer.
80. Valania, M. (2006, 1. marec). Quality Control and Assurance in Clinical Research. *Applied Clinical Trials*, 15(3), 72–78.
81. Valania, M. (2011, 20. februar). *Quality Control and Quality Assurance in Clinical Research*. Najdeno 24. septembra 2011 na spletnem naslovu <http://blog.pharmanet.com/?tag=/Quality+Assurance>
82. Wang, D., & Bakhai, A. (2006). *Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting*. London; Chicago: Remedica.
83. Woodin, K. E., & Schneider, J. C. (2003). *The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research*. Boston, MA: Thomson Centerwatch.
84. Zakon o medicinskih pripomočkih. *Uradni list RS* št. 98/2009.
85. Zakon o varstvu osebnih podatkov. *Uradni list RS* št. 94/2007-UPB1
86. Zakon o zdravilih. *Uradni list RS* št. 31/2006, 45/2008.
87. Zveza potrošnikov Slovenije (ZPS). (2007, 25. julij). *Klinični preizkusi zdravil: revni preizkusni zajčki za bogate*. Najdeno 30. septembra 2011 na spletnem naslovu <http://www.zps.si/nega-sport-zdravje/zdravila/klinicni-preizkusi-zdravil-revni-preizkusni-zajcki-za-bogate.html?Itemid=627>



## **PRILOGE**





## Priloga 1: Seznam kratic in izrazov

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| adverse         |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| outcome         | neželeni izid                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| AE              | Adverse Event, neželeni dogodek                                                                                                                                                                                                                                                |
| AI              | Associate Investigator, pomožni raziskovalec                                                                                                                                                                                                                                   |
| bias            | sistematični odklon                                                                                                                                                                                                                                                            |
| blinding        | slepljenje – pri slepljenju eden ali več sodelujočih v klinični raziskavi ne ve, kateri obliki zdravljenja so podvrženi preizkušanci, s čimer se eliminira psihološki oziroma t.i. placebo učinek zdravljenja in osami dejanski učinek zdravlila                               |
| case-control    |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| study           | študija primerov in kontrol                                                                                                                                                                                                                                                    |
| case report     | klinični primer                                                                                                                                                                                                                                                                |
| CDC             | Clinical Data Coordinator, koordinator kliničnih podatkov                                                                                                                                                                                                                      |
| CDM             | Clinical Data Management, management kliničnih podatkov                                                                                                                                                                                                                        |
| CDMC            | Clinical Data Management Center, center za management podatkov                                                                                                                                                                                                                 |
| CDMS            | Clinical Data Management System, sistem managementa kliničnih podatkov                                                                                                                                                                                                         |
| CFR             | United States of America Code of Federal Regulations, Zbirka ameriških zveznih predpisov<br>- 21 CFR – CFR, Title 21, Zbirka ameriških zveznih predpisov, oddelek 21<br>- 21 CFR 11 – predpisi CFR za izvajanje managementa podatkov, 11. del: elektronske evidence in podpisi |
| check box       | potrditveno polje                                                                                                                                                                                                                                                              |
| checklist       | kontrolni seznam aktivnosti                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Clinical Data   |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Manager         | manager kliničnih podatkov                                                                                                                                                                                                                                                     |
| clinical study  | klinična študija                                                                                                                                                                                                                                                               |
| clinical trial  | klinično preskušanje                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Clinical Trials |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Directive       | direktiva o kliničnih raziskavah                                                                                                                                                                                                                                               |
| cohort study    | kohortno preskušanje                                                                                                                                                                                                                                                           |
| CRA             | Clinical Research Associate, sodelavec za klinične raziskave, monitor                                                                                                                                                                                                          |
| CRC             | Clinical Research Coordinator; raziskovalni ali študijski koordinator oz. koordinator preskušanja                                                                                                                                                                              |
| CRF             | Case Report Form, obrazec CRF, obrazec za vnos podatkov ali obrazec za zbiranje podatkov preizkušanca ali obrazci za poročanje                                                                                                                                                 |
| CRO             | Contract ali Clinical Research Organization, pogodbeni raziskovalna organizacija ali organizacija za vodenje in nadzor kliničnih raziskav                                                                                                                                      |
| cross-over      | navzkrižni načrt, pri katerem je vsaka od skupin deležna obeh oblik zdravljenja                                                                                                                                                                                                |
| CSR             | Clinical Study Report, poročilo o kliničnem preskušanju                                                                                                                                                                                                                        |
| CTTI            | Clinical Trials Transformation Initiative, iniciativa preoblikovanja kliničnih preskušanj                                                                                                                                                                                      |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D            | detectibility, zaznavnost posledice                                                                                                                                                                                                                                                   |
| database     |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| lock         | končna zaklenitev baze podatkov                                                                                                                                                                                                                                                       |
| drug         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| discovery    | odkrivanje zdravil                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| DMC          | Data Monitoring Committee, odbor za nadzor podatkov                                                                                                                                                                                                                                   |
| DMP          | Data Management Plan, načrt managementa podatkov                                                                                                                                                                                                                                      |
| eCRF         | electronic Case Report Form, elektronski obrazec CRF, elektronska oblika obrazca za zbiranje podatkov                                                                                                                                                                                 |
| EBM          | Evidence-Based Medicine, na izsledkih temelječa medicina, z dokazi podprta medicina, znanstveno utemeljena medicina                                                                                                                                                                   |
| EDC          | Electronic Data Capture oziroma Collection, elektronsko zajemanje oziroma zbiranje podatkov                                                                                                                                                                                           |
| EMA          | European Medicines Agency, Evropska agencija za zdravila                                                                                                                                                                                                                              |
| endpoints    | opazovani dogodki preskušanja                                                                                                                                                                                                                                                         |
| FDA          | U.S. Food and Drug Administration, Ameriška agencija za hrano in zdravila                                                                                                                                                                                                             |
| feedback     | povratne informacije                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| follow-up    | nadaljnje spremljanje bolnika                                                                                                                                                                                                                                                         |
| GCP          | Good Clinical Practice, dobra klinična praksa                                                                                                                                                                                                                                         |
| GLP          | Good Laboratory Practices, dobra laboratorijska praksa                                                                                                                                                                                                                                |
| GMP          | Good Manufacturing Practices, dobra proizvodna praksa                                                                                                                                                                                                                                 |
| GUI          | Graphical User Interface, grafični uporabniški vmesnik                                                                                                                                                                                                                                |
| guidelines   | smernice, nabor navodil                                                                                                                                                                                                                                                               |
| historical   |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| control      | primerjava z obstoječimi podatki                                                                                                                                                                                                                                                      |
| IB           | Investigator Brochure, brošura za raziskovalca                                                                                                                                                                                                                                        |
| ICD          | Informed Consent Document, obrazec izjave o zavestni in svobodni privolitvi sodelujočih zdravih oseb ali bolnikov v raziskavi, oziroma obrazec za prostovoljno privolitev v sodelovanje pri preskušanju zdravila, oziroma prostovoljni pristanek ali obrazec za informirani pristanek |
| ICH          | International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Mednarodna konferenca o uskladitvi tehničnih predpisov za registracijo zdravil za uporabo v humani medicini                                                    |
| ICH GCP (E6) | Guidance for Industry, E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance, Konsolidirane smernice za dobro klinično prakso                                                                                                                                                              |
| IEC          | Independent Ethics Committee, neodvisna komisija ali odbor za etiko                                                                                                                                                                                                                   |
| IND          | Investigational New Drug, novo zdravilo v preskušanju                                                                                                                                                                                                                                 |
| interim      |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| review       | vmesni pregled                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IPM          | Intellectual Property Management, management intelektualne lastnine                                                                                                                                                                                                                   |
| IRB          | Institutional Review Board, institucionalni svet ali odbor za pregled oziroma komisija za nadzor v ZDA                                                                                                                                                                                |

|               |                                                                                                                                                                         |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IVRS          | Interactive Voice Response System, interaktivni glasovni odzivni sistem                                                                                                 |
| IWRS          | Interactive Web-based Response System, spletno osnovan interaktivni glasovni odzivni sistem                                                                             |
| KME           | Komisija RS za medicinsko etiko                                                                                                                                         |
| monitoring    |                                                                                                                                                                         |
| visit         | nadzorni obisk                                                                                                                                                          |
| NDA           | New Drug Application, vloga novega zdravila                                                                                                                             |
| O             | likelihood of occurrence, verjetnost nastanka posledice                                                                                                                 |
| OCR           | optical character recognition, optično prepoznavanje znakov                                                                                                             |
| open-label    | odprta oziroma neslepa klinična raziskava                                                                                                                               |
| PDC           | Paper Data Collection, zbiranje podatkov na papirju                                                                                                                     |
| PDCA          | Plan-Do-Check-Act Cycle, cikel načrtuj-naredi-preveri-ukrepaj                                                                                                           |
| PhRMA         | Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, državna vodilna farmacevtska raziskovalna in biotehnološka podjetja                                               |
| PI            | Principal Investigator, glavni raziskovalec                                                                                                                             |
| placebo       | fake treatment, navidezno ali lažno zdravilo oziroma zdravljenje                                                                                                        |
| performance   |                                                                                                                                                                         |
| qualification | izpolnitev zahtevanih pogojev                                                                                                                                           |
| preclinical   |                                                                                                                                                                         |
| testing       | predklinično testiranje                                                                                                                                                 |
| pre-discovery | predhodna odkrivanja                                                                                                                                                    |
| QA            | quality assurance, zagotavljanje kakovosti                                                                                                                              |
| QC            | quality control, nadzor kakovosti                                                                                                                                       |
| QMS           | Quality Management System, sistem managementa kakovosti                                                                                                                 |
| QA            |                                                                                                                                                                         |
| Department    | oddelek za zagotavljanje kakovosti                                                                                                                                      |
| quality plan  | načrt kakovosti študije                                                                                                                                                 |
| query         | poizvedba                                                                                                                                                               |
| query form    | poizvedbeni obrazec, obrazec s poizvedbo oziroma vprašanjem za dodatno pojasnitev                                                                                       |
| randomization | randomizacija – naključno izbiranje vzorca, pri katerem je zagotovljeno, da imajo vse enote enako možnost priti v vzorec, in da nobena lastnost ne vpliva na njen izbor |
| RCT           | Randomized Controlled Trials, randomizirane kontrolirane klinične raziskave                                                                                             |
| RDE           | Remote Data Entry, vnašanje podatkov na daljavo                                                                                                                         |
| S             | severity, resnost posledice                                                                                                                                             |
| SAE           | Serious Adverse Event, resni neželeni dogodek                                                                                                                           |
| Safety        |                                                                                                                                                                         |
| Reports       | varnostna poročila                                                                                                                                                      |
| SAP           | Statistical Analysis Plan, načrt statistične analize                                                                                                                    |
| SAS           | Statistical Analysis System, sistem statistične analize                                                                                                                 |
| screening     | presejanje bolnikov glede primernosti za vključitev                                                                                                                     |
| SOP           | Standard Operating Procedure, standardni operativni postopek                                                                                                            |

|                    |                                                                                            |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| source data        | viri podatkov                                                                              |
| source documents   | originalna zdravstvena dokumentacija                                                       |
| study lock         | zaklenitev študije                                                                         |
| systematic reviews | sistematični pregledni članki                                                              |
| TLG                | Tables, Listings and Graphs, tabele, preglednice in grafikoni                              |
| TQM                | Total Quality Management, celovito obvladovanje kakovosti                                  |
| UAT                | User Acceptance Testing, testiranje sprejemljivosti za uporabnika                          |
| unblinding         | razkritje, kateri preizkušanec je zdravljen s katerim zdravilom oziroma obliko zdravljenja |
| visit              | študijski kontrolni obisk                                                                  |
| WHO                | World Health Organization, Svetovna zdravstvena organizacija                               |
| written consent    | pisno potrdilo o sodelovanju v študiji                                                     |

## Priloga 2: Anketna vprašanja za raziskovalce in druge člane raziskovalnega osebja

1. Katere metode se običajno poslužujete pri izvajanju kliničnih raziskav? (ustrezno obkrožite)
  - a) nepovezano izvajanje preizkusov (*načrt paralelnih skupin*)
  - b) povezano izvajanje preizkusov (*cross-over oziroma navzkrižni načrt*)
2. Navedite terapevtsko področje/področja, na katerem/katerih ste izvajali klinične raziskave.
3. Ali obstajajo zdravila, za katera se pogosteje izvajajo klinične raziskave?
4. Ali vam klinične raziskave, ki jih izvajate, pomagajo pri nadaljnjih zdravljenjih? Na kakšen način?
5. Menite, da klinične raziskave dajejo objektivne rezultate? (ustrezno obkrožite)

|    |    |
|----|----|
| DA | NE |
|----|----|
6. Če DA, v kolikšni meri so ti rezultati po vašem mnenju objektivni? (ustrezno obkrožite; 1 pomeni najmanj, 5 pa najbolj objektivni)

|   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
7. Če NE, zakaj je temu tako?
8. Kateri dejavniki po vašem mnenju najbolj vplivajo na objektivnost rezultatov? (obkrožite lahko več odgovorov)
  - a) načrt raziskave (protokol),
  - b) sponzor (profitna/neprofitna organizacija)
  - c) višina finančnih sredstev (budget)
  - d) obrazci za vnos podatkov (CRF)
  - e) raziskovalec, koordinator preskušanja (izkušenosť, strokovnost, predanost)
  - f) drugo osebje, vključeno v raziskavo (izkušenosť, število, čas)
  - g) prostorske zmogljivosti in opremljenost
  - h) študijska dokumentacija
  - i) vključeni bolniki
  - j) monitor (CRA)
  - k) statistična obdelava podatkov
  - l) drugo \_\_\_\_\_

9. Katero stopnjo dokazljivosti (angl. *Level of Evidence*) običajno dosegajo zdravila v kliničnih raziskavah? (ustrezno obkrožite)

nizko

srednjo

visoko

10. Menite, da so programi za izvajanje kliničnih raziskav dovolj učinkoviti?

11. Ali bi morda kaj spremenili? (navezuje se na zgornje vprašanje)

12. Kako ocenjujete kakovost podatkov, pridobljenih na osnovi kliničnih raziskav? (ustrezno obkrožite; 1 pomeni najmanj, 5 pa najbolj kakovostni)

1

2

3

4

5

13. Menite, da je kakovost podatkov odvisna tudi od izpraševalca? V kolikšni meri? (ustrezno obkrožite)

1

2

3

4

5

(zelo malo)

(malo)

(srednje)

(precej)

(veliko)

14. Kako bi lahko dosegli višjo kakovost podatkov pri kliničnih raziskavah?

15. Kakšna je prihodnost kliničnih raziskav?

16. Menite, da bi testiranja pri bolnikih z več boleznimi dala drugačne in bolj objektivne rezultate? (ustrezno obkrožite)

DA

NE VEM

NE

17. Zakaj? (navezuje se na zgornje vprašanje)

18. Kako pogosto se izvajajo klinične raziskave v Sloveniji?

19. V koliko kliničnih raziskavah ste že sodelovali?

20. Katere bolnike najpogosteje vključite? Ali obstajajo kakšne starostne skupine oziroma na kakšen način izberete ustrezne bolnike?