

**Univerzita Pardubice**

**Fakulta ekonomicko-správní  
Ústav podnikové ekonomiky a managementu**

**Rizika spojená s přípravou a průběhem  
klinických studií**

**Bc. Lenka Marhanová**

**Diplomová práce  
2016**

Univerzita Pardubice  
Fakulta ekonomicko-správní  
Akademický rok: 2015/2016

## **ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE**

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Lenka Marhanová**  
Osobní číslo: **E13515**  
Studijní program: **N6208 Ekonomika a management**  
Studijní obor: **Ekonomika a management podniku**  
Název tématu: **Rizika spojená s přípravou a průběhem klinických studií**  
Zadávací katedra: **Ústav podnikové ekonomiky a managementu**

### **Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :**

Cílem práce je charakterizovat rizika vznikající při přípravě a realizaci projektů, provést analýzu řízení rizik se specifikací rizik u klinických studií, jejich členění ve výzkumu a vývoji nových léčiv.

Osnova:

- Analýza a význam rizik projektů.
- Rizika specifická pro klinické studie.
- Zabezpečení jakosti klinických studií.
- Implementace nových možností řízení rizik.
- Vyhodnocení a doporučení návrhů pro snížení rizik.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy: cca 50 stran

Forma zpracování diplomové práce: tištěná/elektronická

Seznam odborné literatury:

EMA. ICH Topic EG (R1): Guideline for Good Clinical Practice, Note For Guidance On Good Clinical Practice. London: Canary Wharf' 2006.

GLICK, H.A, J. A DOSHI, S.S SONNAD a D POLSKY. Economic Evaluation in Clinical Trials: Handbooks in Health Economic Evaluation. 1. vyd. New York: OXFORD University Press, 2007.ISBN 019852997X.

KLH-19 vetze L: Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva. In: Klinické hodnocení léčiv. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv' 2008.

MULCAHY, R. Risk Management: Tricks of the Trade for Project Managers. 1. vyd.USA: RMC Publications, 2003. 336 s. ISBN 0-9711647-9-7.

Vyhláška č.226/2008 sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. In: Sbírka zákonů. L.7.2008,72/2008.


Vedoucí diplomové práce:

  
doc. Ing. Rudolf Kampf, CSc.

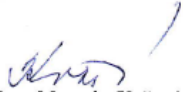
Ústav podnikové ekonomiky a managementu

Datum zadání diplomové práce: 29. září 2015

Termín odevzdání diplomové práce: 29. dubna 2016

  
doc. Ing. Renáta Myšková, Ph.D.  
děkanka

L.S.

  
doc. Ing. Marcela Kožená, Ph.D.  
vedoucí ústavu

V Pardubicích dne 29. září 2015

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 29. 4. 2016

Bc. Lenka Marhanová

## **PODĚKOVÁNÍ:**

Děkuji vedoucímu své práce panu docentu Ing. Rudolfu Kampfovi, CSc. za jeho odborné vedení a firmě Accord Research s.r.o. za velmi vstřícné jednání a poskytnuté zázemí.

## **ANOTACE**

*Tato práce se zabývá riziky, která mohou ovlivnit přípravu a realizaci projektu klinické studie. Je uvedena teoretickým rozбором řízení rizik a analýz v projektech. Dále popisuje projekt klinické studie se zaměřením na specifická rizika pro takový typ projektu a na příkladu konkrétní firmy popisuje způsob zabezpečování kvality v rámci realizace projektu. Na základě získaných poznatků jsou pak vytvořeny podklady pro práci s riziky a pro zavedení řízení rizik ve firmě.*

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

*Řízení rizik, klinická studie, audit, analýza rizik, FMEA formulář*

## **TITLE**

Risks connected with clinical trial preparations and processes

## **ANNOTATION**

*This thesis deals with possible risk that may influence the preparation and realization of clinical study project. The introduction defines theoretical examination of risk analysis and risk management in projects. Then thesis describes a project of a clinical study which was focused on typical risks connected with the certain project. Based on a concrete example there are shown the ways used to secure quality within the project realization. The obtained data function as sources for dealing with risks and for the risk management introduced in the company.*

## **KEYWORDS**

*The risk management, clinical study, audit, risk analysis, FMEA worksheet*

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>11</b>
<b>1 ANALÝZA A VÝZNAM RIZIK PROJEKTŮ</b> .....	<b>13</b>
1.1 KATEGORIZACE RIZIK .....	14
1.2 ŘÍZENÍ RIZIK .....	15
1.2.1 Stanovení kontextu .....	15
1.2.2 Identifikace rizik .....	16
1.2.3 Analýza rizik .....	16
1.2.4 Hodnocení rizik .....	17
1.2.5 Ošetření rizik .....	17
1.3 METODY ANALÝZY RIZIK .....	17
1.3.1 Kvalitativní metody .....	18
1.3.2 Kvantitativní metody .....	18
1.3.3 Kombinované metody .....	18
1.4 VYBRANÉ METODY ANALÝZY RIZIK .....	19
1.4.1 Metoda FMEA .....	19
1.4.2 Mapa rizik .....	20
1.5 NÁSTROJE PRO SNIŽOVÁNÍ RIZIKA .....	21
<b>2 RIZIKA SPECIFICKÁ PRO KLINICKÉ STUDIE</b> .....	<b>23</b>
2.1 KLINICKÁ STUDIE V KONTEXTU VÝZKUMU A VÝVOJE LÉČIV .....	23
2.1.1 Fáze klinického vývoje .....	23
2.1.2 Druhy klinických studií .....	24
2.2 PRŮBĚH KLINICKÉ STUDIE .....	25
2.2.1 Předprojektová příprava .....	25
2.2.2 Povolení studie .....	26
2.2.3 Vlastní realizace studie .....	27
2.2.4 Sběr dat .....	28
2.2.5 Ukončení studie .....	29
<b>3 ZABEZPEČENÍ JAKOSTI KLINICKÝCH STUDIÍ</b> .....	<b>30</b>
3.1 PŘEDSTAVENÍ SPOLEČNOSTI CRO – ACCORD RESEARCH S.R.O. ....	30
3.1.1 Organizační struktura .....	31
3.1.2 Realizované projekty ve společnosti .....	32
3.1.3 Vlastnosti realizovaných projektů .....	33
3.2 SYSTÉM KVALITY .....	33
3.3 LEGISLATIVNÍ POŽADAVKY .....	34
3.3.1 Monitorování klinické studie .....	34
3.3.2 Audit .....	35
3.4 MONITORING A AUDIT V PRAXI VYBRANÉ FIRMY .....	35
3.4.1 Monitoring studie v ZZ .....	36
3.4.2 Audit studie v ZZ .....	36
3.4.3 Audity subkontraktorů .....	37
3.5 ZABEZPEČENÍ JAKOSTI V PRAXI FIRMY .....	37

3.6	CAPA (CORRECTIVE AND PREVENTIVE ACTION) .....	38
3.6.1	<i>Návrh CAPA</i> .....	38
3.6.2	<i>CAPA Plán</i> .....	38
3.6.3	<i>Postup CAPA</i> .....	38
3.7	POSÍLENÍ ZABEZPEČENÍ JAKOSTI .....	39
3.8	REGULAČNÍ AUTORITA SÚKL .....	39
3.9	METODY ANALÝZY RIZIK VE FARMACEUTICKÉM PRŮMYSLU .....	41
<b>4</b>	<b>IMPLEMENTACE NOVÝCH MOŽNOSTÍ ŘÍZENÍ RIZIK.....</b>	<b>43</b>
4.1	STANOVENÍ KONTEXTU .....	44
4.2	IDENTIFIKACE RIZIK .....	45
4.3	ANALÝZA RIZIK .....	49
4.3.1	<i>Metoda FMEA</i> .....	49
4.3.2	<i>MAPA rizik</i> .....	56
4.4	HODNOCENÍ RIZIK .....	57
4.5	OŠETŘENÍ RIZIK .....	59
<b>5</b>	<b>VYHODNOCENÍ A DOPORUČENÍ NÁVRHŮ PRO ŘÍZENÍ RIZIK .....</b>	<b>60</b>
5.1	STAV ŘÍZENÍ RIZIK VE FIRMĚ.....	60
5.2	PŘÍNOSY PROCESU ŘÍZENÍ RIZIK .....	61
5.3	VYHODNOCENÍ NÁVRHŮ PRO ŘÍZENÍ RIZIK A ANALÝZU RIZIK .....	61
5.4	DOPORUČENÍ PRO FIRMU .....	63
5.5	ZAVEDENÍ ŘÍZENÍ RIZIK VE FIRMĚ ACCORD RESEARCH S.R.O. ....	64
	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>65</b>
	<b>POUŽITÁ LITERATURA .....</b>	<b>67</b>
	<b>SEZNAM PŘÍLOH .....</b>	<b>70</b>



## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Srovnání pojmů riziko × nejistota .....	13
Tabulka 2: Mapa ohodnocení významnosti rizik .....	20
Tabulka 3: Doporučené metody reakcí na riziko.....	21
Tabulka 4: Přehled projektů klinických studií za posledních 5 let.....	32
Tabulka 5: Identifikace možných rizik - databáze.....	47
Tabulka 6: Tabulka hodnocení RPN = Význam · Výskyt · Odhalitelnost .....	49
Tabulka 7: Zkrácený výstup FMEA formuláře .....	52
Tabulka 8: Nejvýznamnější rizika index RPN > 200 bodů.....	58

## SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1: Rizika jako působení nejistoty na cíle projektu v prostředí podniku.....	14
Obrázek 2: Proces managementu rizik podle ISO 31000:2009.....	15
Obrázek 3: Výzkum a vývoj léčiva .....	24
Obrázek 4: Organizační struktura společnosti.....	31
Obrázek 5: Model pro postup řízení rizik.....	43
Obrázek 6: Plán řízení rizik .....	45
Obrázek 7: Tři úrovně identifikace rizik .....	46
Obrázek 8: Upravený FMEA formulář.....	50
Obrázek 9: Mapa rizik .....	57
Obrázek 10: Podpora řízení rizik.....	62

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

CAPA	Nápravná a preventivní opatření (Corrective and Preventive Action)
CEO	Výkonný ředitel (Chief Executive Officer)
COM	Provozní manažer (Clinical Operating Manager)
CPA	Odborný asistent (Clinical Project Administrator)
CRA	Monitor (Clinical Research Associate)
CRF	Formulář obsahující získané údaje o subjektu (Case Report Form)
CRO	Smluvní výzkumná organizace (Contract Research Organization)
ČR	Česká republika
EK	Etická Komise
EMA	Evropská léková agentura (European Medicines Agency)
FMEA	Analýza možných vad a jejich následků (Failure Mode and Effects Analysis)
ISO	Systémové normy (International Organization for Standardization)
OECD	Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (Organisation for Economic Co-operation and Development)
PM	Projektový manažer (Project Manager)
QA	Zabezpečování kvality (Quality Assurance)
QC	Kontrola kvality (Quality Control)
QM	Manažer kvality (Quality manager)
RPN	Index priority rizika (Risk Priority Number)
Sb.	Sbírka zákonů
SKP	Správná klinická praxe
SLP	Správná laboratorní praxe
SOP	Standardní pracovní postupy (Standard Operating Procedure)
SÚKL	Státní úřad pro kontrolu léčiv
SVP	Správná výrobní praxe
TMF	Soubor dokumentů studie (Trial Master File)
ZZ	Zdravotnické Zařízení

## ÚVOD

Vývoj nových léčiv prošel v posledních desetiletích dramatickým rozvojem. Bylo objeveno velké množství nových účinných látek i celá řada nových léčebných postupů. Léčivo je však nutné před jeho uvedením na trh velmi pečlivě posoudit a otestovat. Po úspěšném provedení předklinických zkoušek přichází na řadu klinické studie prováděné na lidských pacientech, které představují nejlepší dostupný způsob testování těchto léčebných přípravků a významně se tak podílejí na nalezení nových, vhodnějších, účinnějších a bezpečnějších přípravků a léčebných postupů.

Aby nový nadějný léčivý přípravek směl být uveden na trh a mohl být použit k léčbě široké veřejnosti, je nezbytné jej důkladně a dlouhodobě testovat. Maximální možná bezpečnost pacientů je nejvyšší prioritou a hlavním smyslem klinických studií. Současná doba je dynamická, rychlá, projekty jsou omezovány jak v čase, tak ve zdrojích. Roste riziko vysokých pokut za nesplnění termínů a cílových parametrů. Uspokojit potřebu zadavatele klinických studií je stále náročnější. Rizikům se není možné vyhnout. V těchto podmínkách změn a nejistot vytváří jednu z konkurenčních výhod zavedená metodika řízení rizik. Je nezbytné umět identifikovat nejistoty už při plánování projektu, a jimi vyvolaná rizika pak v průběhu realizace aktivně řídit.

Diplomová práce je rozčleněna do pěti kapitol. První je věnována teoretickým poznatkům zaměřeným na analýzu rizik a problematiku rizik projektu. Jsou popsány základní činnosti v řízení rizik a vybrané metody, které takové řízení usnadňují.

Ve druhé kapitole je popsán průběh klinické studie. Na základě uvedených souvislostí a průběhu celého procesu mohou být identifikována rizika specifická pro takový druh projektů. Projekt vždy zaměstnává skupinu lidí a ovlivňuje jiné skupiny lidí. Projekt je spojen s rizikem neúspěchu, protože je jedinečný a nikdy se zcela přesně neví, co v průběhu jeho realizace nastane. Právě tato nejistota, jedinečnost a rizikovost jsou pro projekt zásadní. Každá společnost se ale může snažit dělat něco pro to, aby na nepříznivé situace byla připravena.

Kapitola třetí stručně představuje firmu Accord Research s.r.o., která se zabývá právě přípravou a realizací klinických studií. Jsou popsány legislativní požadavky na systém kvality a zabezpečení jakosti. Je definován současný stav zajišťování kvality v projektech a definován systém monitorování a auditů ve společnosti Accord Research s.r.o. Vymezeny jsou zde i metody pro analýzy rizik doporučené regulační autoritou.

Na základě vybraných metod se čtvrtá kapitola zabývá implementací nových možností ve společnosti. Snaží se v obecné rovině studií najít způsob, jak potom jednoduše hodnotit rizika na skutečném projektu. Dochází tak k formulaci podkladů, které pomohou urychlit zavedení řízení rizik a usnadnit jeho vedení.

Pátou závěrečnou kapitolou se vyhodnocují firemní aktivity a navrhované možnosti analýzy a řízení rizik. Obsahuje souhrn všech zjištění a následných doporučení na činnosti, které mohou vyjádřit rizika spojená s přípravou a průběhem klinické studie.

Cílem této práce je nalézt společné prvky v klinické studii a navrhnout podklad pro usnadnění organizace řízení rizik takového projektu. Za pomoci expertů v oboru by měla být vytvořena databáze rizik, kde prostřednictvím zobecněných aktivit dojde k identifikaci rizikových faktorů. Záměrem je připravit na průměrné klinické studii podklady, které pomohou ukázat jak přistupovat k práci s riziky. Účelem je poskytnutí jednoduchého návodu a vodítka pro zavedení řízení rizik ve společnosti a představení hlavního smyslu řízení rizik.

# 1 ANALÝZA A VÝZNAM RIZIK PROJEKTŮ

Pojem „riziko“ není zcela jasně a jednoznačně definován. Záleží zejména na tom, v jakém odvětví, oboru či při jaké problematice se o riziku uvažuje. Svou roli hraje víceméně i jazyk, ve kterém se o riziku hovoří - v češtině vyznívá riziko s negativním charakterem. [19]

Na základě aktuálně platné normy ISO 31000:2009 Management rizik<sup>1</sup> je možné riziko specifikovat jako: „účinek nejistoty na dosažení cílů“. [11, 2011, str.66]

Podle stejných zdrojů lze definovat i rizika vznikající při přípravě a realizaci projektů, tedy rizika v projektovém managementu:

*Projektové riziko = nejistá událost nebo podmínka, která, pokud nastane, má pozitivní nebo negativní dopad na cíle projektu.*“ [11, 2011, str.67]

Tedy: „Projektové riziko = účinek nejistoty na dosažení cílů projektu.“ [11, 2011, str.40]

V publikaci [19] autor uvádí definice obsahující slova: nebezpečí, nejistota, neurčitost, újma, škody, ztráty,... Nebezpečí se velmi často s pojmem rizika zaměňuje či překrývá, avšak vlastně mu předchází – např. rizikový inženýr se zabývá nejprve nebezpečím a až poté rizikem. Dále upozorňuje, že riziko není veličinou, která vede k exaktním hodnotám – jeho hodnota je dána odhadem (empirickým či analytickým). Ovšem riziko se právě takto odlišuje od výrazu „nejistota“ - svou měřitelností a vyjádřením, jak je možné vidět na tabulce níže. [19]

**Tabulka 1:** Srovnání pojmů riziko × nejistota

<b>Dimenze</b>	<b>Riziko</b>	<b>Nejistota</b>
<b>Měřitelnost</b>	měřitelné	neměřitelná
<b>Metody</b>	statistika a pravděpodobnost	subjektivní odhad
<b>Data</b>	kvantitativní data	kvalitativní data

*Zdroj: upraveno podle [12]*

Riziko je tedy újma vyjádřená v jednotkách. Obecný vzorec 1 užívaný pro výpočet vyjadřuje tuto hodnotu ze součinu pravděpodobnosti uskutečnění rizika a předpokládané hodnoty dopadu, kterou toto riziko způsobí.

$$\text{Kde:} \quad R = p \cdot D \quad (1)$$

R = riziko, p = pravděpodobnost nastání, D = možný dopad. [19]

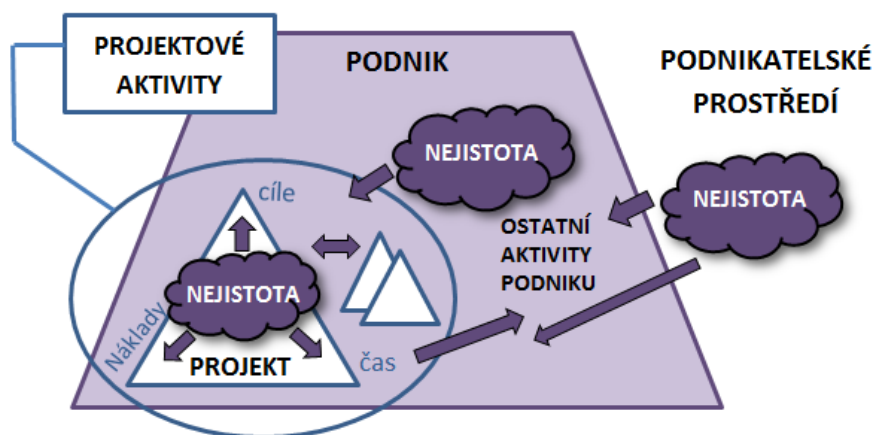
<sup>1</sup> Nejjaktuálnější, obecně zaměřená mezinárodní norma ISO 31000:2009 vydaná v listopadu 2009 (v češtině v říjnu 2010) podrobně popisuje systematický a logický proces managementu rizik.

## 1.1 Kategorizace rizik

Tak jako u definice pojmu, ani klasifikace rizik není jednoznačná. Rozdíly mezi příčinami a rozmanitost jejich důsledků tvoří základ pro nejrůznější kategorizace. Konkrétní rozdělení je možné pouze v užších okruzích např. v jedné organizace, v jednom oboru či činnosti. [19]

Pro specifikaci při členění rizik projektů je uveden Obrázek 1, kde jsou znázorněny nejistoty jako zdroje rizik a jejich působení na cíle. Na obrázku jsou projektové aktivity zasazeny do prostředí aktivit podniku i jeho vnějšího prostředí.

Na úspěch projektu působí nejistoty vycházející z tohoto projektu samotného, tedy z vlastností trojimperativu. Problematika projektů je popsána v bakalářské práci<sup>2</sup>. Další nejistoty vznikají vlivem činností na více projektech zároveň či mezi jinými projekty v rámci podniku. Příkladem může být přetížení využívaných zdrojů. Nejistota a s tím spojená rizika vychází i z neprojektových aktivit podniku, což může mít například finanční dopad. Často největší nejistoty vychází z okolního prostředí, kde má vliv mnoho neovlivnitelných faktorů - například tržní nejistoty, politické, fiskální, legislativní, hospodářské, situace ve světě, vlivy globální ekonomiky, požadavky zákazníka atd. [11]



**Obrázek 1:** Rizika jako působení nejistoty na cíle projektu v prostředí podniku

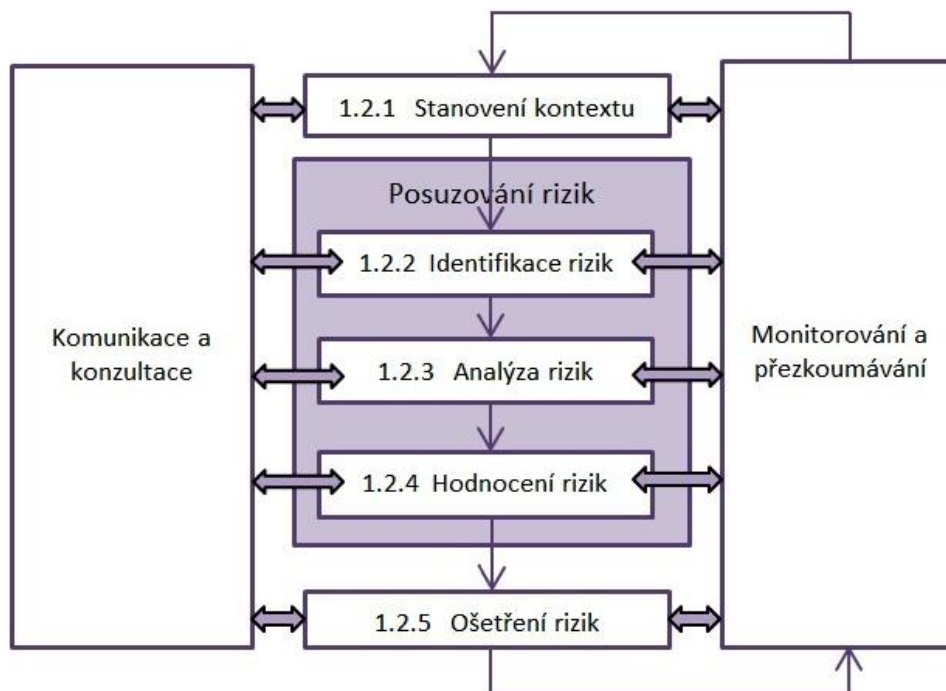
*Zdroj: upraveno podle [11]*

Řadu dalších rizik – rizik ovlivnitelných, může manažer snižovat či částečně odstranit. Snižování rizika na nulovou úroveň v praxi dosáhneme pouze tím, že konkrétní riziko činnosti nebudeme vykonávat, což není v souladu s posláním podnikatele či manažera. Nemůžeme tedy snižovat riziko za každou cenu, ale můžeme investovat přiměřené náklady, odpovídající odhadovaným ztrátám. [4]

<sup>2</sup> Marhanová, L. Teorie a praxe dlouhodobých ekonomických projektů, 2013.

## 1.2 Řízení rizik

Management rizik je soustavný, opakující se proces vzájemně provázaných činností, kde je cílem řídit potenciální rizika - tedy omezit pravděpodobnost jejich výskytu nebo snížit jejich dopad. Management rizik se skládá ze vzájemně provázaných fází, které jsou na základě obecné definice procesu v ISO normě zobrazeny na následujícím obrázku. [11]



**Obrázek 2:** Proces managementu rizik podle ISO 31000:2009

*Zdroj: upraveno podle [11]*

Jednotlivé fáze probíhají za účasti zainteresovaných stran prostřednictvím Komunikace a konzultace a jsou doplněny o trvalou činnost Monitorování a přezkoumávání rizik. Soustavná aktivita získávání a předávání informací, společných konzultací a jednání má stejně jako průběžné zaznamenávání informací, zaznamenávání zkušeností a poznatků velký význam po celou dobu trvání řízení rizik. Ostatní aktivity se strukturují do dílčích procesů, které na sebe navazují. [2]

### 1.2.1 STANOVENÍ KONTEXTU

Tato fáze zahajuje proces řízení rizik. Jejím účelem je stanovení strategického a organizačního rámce, rozsah a kritéria. Shromažďují se podklady a informace k projektu, plány, cíle a jejich priority. Vychází se z organizačních pravidel podniku, z dřívějších znalostí z obdobných projektů i z obchodních informací. Stanovuje se seznam účastníků (projektový tým i ostatní, kteří mohou přispět k odhalení rizik). [14]

Určují se časové a finanční nároky na řízení rizik. Uveden je vhodný postup a členění parametrů – je třeba stanovit:

- vnější kontext (externí vztahy a vazby),
- vnitřní kontext (zejména cíle, vnitřní organizace, hodnoty, prostředí apod.),
- kontext v samotném procesu řízení rizik (například odpovědnosti, rozsah, metody,...),
- určení kritérií (kritéria pro určení úrovně rizik a vyhodnocení jejich závažnosti).

Výstupem této úvodní fáze je plán řízení rizik obsahující postup, metody pro identifikaci a hodnocení rizik, dále plán určuje zodpovědnosti v procesu a odhad nákladů. [11]

### **1.2.2 IDENTIFIKACE RIZIK**

Při posuzování rizik musí nejprve dojít k jejich identifikaci – tedy je potřeba vytvořit vyčerpávající soubor rizikových faktorů, porozumět jejich podstatě a správně je popsat.

Záměrem této fáze je kvantita nalezených rizik, je lepší najít více rizik a později některá vyloučit, než nějaká rizika opomenout. Vhodné je do procesu identifikace rizik zapojit co nejvíce zainteresovaných osob, např. zákazníka, přímého uživatele výsledků projektu, klíčové dodavatele projektu a externí i interní experty. Tato fáze obsahuje dvě etapy, kdy se v první připraví shromážděné podklady a vybírají se vhodné metody identifikace rizik, a v druhé již probíhá samotná identifikace rizik pomocí vybraných metod, zpracuje se seznam rizik a posoudí jejich kompletnost. Navrhují se zde první vlastníci rizik, kteří budou provádět následnou analýzu. [19]

Jako nejvýznamnější metody jsou považovány:

- kontrolní seznamy (check listy), respektive katalogy (registry) rizik,
- pohovory s experty a skupinové diskuse,
- nástroje strategické analýzy (SWOT analýza, PEST analýza, aj.),
- kognitivní (myšlenkové) mapy.

[4, 2014, str.26]

### **1.2.3 ANALÝZA RIZIK**

Analýza má stanovit, v jakém rozsahu mohou identifikovaná rizika ovlivnit výsledky firemních aktivit. Posuzují se a ohodnocují dopady a pravděpodobnosti vzniku rizikových situací. Dochází ke kvalitativnímu či kvantitativnímu ohodnocení - měření rizik tvoří vlastní jádro analýzy. [14] Obecný vzorec výpočtu (1) je uveden na straně 13.



Na základě jejich závažnosti se pak vzájemně porovnávají. Výběr nástrojů ke stanovení těchto rozdělení záleží na dostupnosti zdrojů (finančních a časových), na dostupných informacích pro analýzu, velikosti a složitosti projektu a na účelu analýzy. [4]

Možné metody analýz jsou uvedeny v následující podkapitole 1.3.

#### **1.2.4 HODNOCENÍ RIZIK**

Závěrem posuzování rizik dochází k jejich hodnocení. Riziko je tím významnější, čím pravděpodobnější je jeho výskyt a čím vyšší je intenzita jeho negativního dopadu. Ohodnocení je vždy do určité míry subjektivní, záleží na volbě stupnice, míře pravděpodobnosti i velikosti dopadu – což je vždy výrazem subjektivního názoru hodnotitele. [4]

Cílem této fáze je na základě analýzy provést rozhodnutí, která rizika je nutné ošetřit a která je možné přijmout, nebo zda není zapotřebí dalších analýz. [6]

Rozhodovací proces a popis možných variant strategií je popsán v podkapitole 1.6.

#### **1.2.5 OŠETŘENÍ RIZIK**

V této fázi jen nutné posoudit dostupné možnosti a vybrat takové ošetření, které na základě vynaložených nákladů a získaných přínosů bude vhodné (za předpokladu respektování platných předpisů a zákonů). Dochází k přípravě a implementaci plánu, ve kterém je stanovena zodpovědná osoba, časový charakter, zdroje a způsob provedení. [1]

Jak již bylo uvedeno - kontinuální činnost monitorování a přezkoumávání má i při fázi ošetření rizik zajistit, aby bylo provedení efektivní, byla znovu vyhodnocena rizika, reagovalo se na změny, aby se získané zkušenosti a znalosti znovu analyzovaly. Zajistě také za neustálého vlivu komunikace a konzultace. [11]

### **1.3 Metody analýzy rizik**

Najít a správně použít metodu k analýze rizik vyžaduje znalosti a zkušenosti. Neexistuje univerzální metoda - pro každý případ je vhodné použít jinou, optimálně vybranou metodu nebo kombinaci metod. V současné době existuje poměrně velké množství nástrojů, výchozím hlediskem pro jejich rozdělení je způsob vyjádření veličin, s nimiž pracují. [2]

Všeobecně se rozlišují tři základní typy dělení.

### **1.3.1 KVALITATIVNÍ METODY**

Vyjadřují závažnost potenciálního dopadu a pravděpodobnost, že daná událost nastane. Rizika jsou stanovena určitým rozsahem – bodovou stupnicí (například 1 až 10), určením pravděpodobnosti (0 až 1) nebo pomocí slovního hodnocení (malá, střední, velká).

Výhodou kvalitativních metod je jejich jednoduchost a rychlost provedení. Za nevýhody se dá považovat větší subjektivita (hodnoty jsou většinou stanoveny kvalifikovaným odhadem) a také problémy při posuzování finančních nákladů na eliminaci hrozby. Použití těchto metod je vhodné při neformálním přístupu k analýze rizik.

Často popisovanou je metoda Delphi – nazývaná též jako Metoda účelových interview. Využívá se při nedostatečné kvalitě či kvantitě získaných číselných údajů. [13]

### **1.3.2 KVANTITATIVNÍ METODY**

Metody pracují s matematickým výpočtem rizika vycházejícím z frekvence výskytu hrozby a následného dopadu. Výsledné hodnoty jsou obvykle vyjádřeny ve finančních jednotkách, často jako roční předpokládaná ztráta. [4]

Kvantitativní metody jsou přesnější než kvalitativní metody analýzy rizik, vyžadují však více podkladů, času a úsilí při zpracování. Možnost konkrétního finančního vyjádření rizik je ovšem vyvážena hodně formalizovaným postupem. Náročnost provedení může mít za následek nepostihnutí všech specifík posuzovaného subjektu (podniku, projektu) a často dochází k zahlcení hodnotitele velkým množstvím dat, což může nakonec vést k větší zranitelnosti subjektu.

Kvantitativní metody jsou obvykle zpracovány v podobě softwarových programů jako podpůrné nástroje a nejčastěji se využívají v oblasti bezpečnosti organizací a jejich informačních systémů. [13]

### **1.3.3 KOMBINOVANÉ METODY**

Skupina metod vychází z numerických údajů a informací. Za pomoci spolupráce kvalitativního a kvantitativního hodnocení se výsledek snaží více přiblížit realitě. Využité údaje jsou však ovlivněny (zkresleny) měřítkem použité stupnice a nemusí tak zcela exaktně popisovat pravděpodobnost dané události nebo výši jejího dopadu. [13]

Podle jiných zdrojů mohou být tyto nástroje analýzy nazývány jako Expertní metody. Využívají znalosti, zkušenosti a spolupráce expertů z různých oborů pro získání verbálního a numerického názoru (hodnocení). Použití metod se týká zejména výrobních a zpracovatelských procesů, jakosti výrobků, poruchovosti zařízení a systémů. Jsou účelné při rozhodování o určitém problému (projektu, subjektu) zatíženém mírou nejistoty a neurčitosti. [19]

## 1.4 Vybrané metody analýzy rizik

Pro účel této práce je vhodné blíže popsat postup některých analýz. Existuje mnoho užitečných metod využívaných k analýze rizik. Z těch, které jsou v neplacené podobě, zvládnutelné malou společností a doporučované pro použití firmy nadřazenými orgány (uvedeny v podkapitole 3.9) byly vybrány Mapa rizik a analýza FMEA. V kapitole čtvrté je za využití grafické podpory mapy rizik použita komplexní metoda FMEA (Failure Mode and Effect Analysis), která je označována za nejrozšířenější metodu z expertních analýz.

### 1.4.1 METODA FMEA

Tato metoda má různé varianty a může se aplikovat na design, produkt, systém i proces. Je popsána řadou publikací, ale i norma<sup>3</sup> v postupu počítá s individuální úpravou pro potřeby funkční identifikace způsobů poruch, jejich příčin a důsledků. [21]

FMEA procesu je strukturovaný systémový přístup, kde se odhadují možnosti výskytu problémů v procesu a jejich následky. Metoda je vhodná k prevenci nízké jakosti, dává možnost optimalizovat návrh nebo lze na jejím základě stanovit priority opatření ke zlepšení. Za spolupráce týmu odborníků se ohodnotí jednotlivá kritéria v určeném číselném rozmezí. Výsledky FMEA postupu se průběžně zaznamenávají do FMEA formuláře. Vyplněný formulář by měl být živým dokumentem dokládajícím soustavnou péči o jakost. [21]

Pro provedení analýzy a dosažení co nejefektivnějších výsledků se doporučuje postup:

- Přezkoumat jednotlivé dílčí části produktu, služby nebo operace procesu, a to v pořadí, ve kterém na sebe navazují.
- V týmu lidí identifikovat všechna potenciální rizika a vady.
- Určit jeden nebo více možných dopadů každé rizikové události.
- Přiřadit každé události bodové ohodnocení závažnosti (Význam) a výskytů (Výskyt): škála od 1 do 10, kde 10 je největší závažnost a největší počet výskytů.
- Stanovit běžně prováděné kontroly pro každou potenciální rizikovou událost a ohodnotit možnost zjištění (Odhalitelnost). Tým posuzuje účinnost používaných kontrolních postupů pro odhalení. Hodnota 10 vyjadřuje, že se příčina rizika odhalit nedá, nebo se posuzování neprovádí. Postupně se pak hodnota snižuje s vyšší pravděpodobností odhalení vady, až číslo 1 značí jistou zjistitelnost poruchy.
- Vypočítat index priority rizika (RPN) pro každou událost podle vzorce:

$$RPN = \text{Význam} \cdot \text{Výskyt} \cdot \text{Odhalitelnost.} \quad (2)$$

---

<sup>3</sup> International Standards IEC 60812, second edition 2006

- Seřadit RPN ukazatele od nejvyššího po nejnižší, vyčlenit vysoká riziková čísla podle stanovené kritické hodnoty.
- Navrhnout opatření a způsoby eliminace událostí s nejvyšší hodnotou indexu RPN, návrhy předložit odpovědnému vedoucímu ke schválení. Naplánovat, přidělit odpovědnosti a stanovit termíny.
- Podniknout kroky naplánované v předchozím kroku. Zdokumentovat je a vyhodnotit změnu hodnot - znovu spočítat RPN. [21]

### 1.4.2 MAPA RIZIK

Mapy (nebo také matice rizik) představují grafické nebo tabulkové vyjádření přehledu významnosti jednotlivých rizik. Mají zobrazit rozhodovatelům přehled o stavu rizik vyšetřovaného projektu, poskytují informace o prioritách řízení rizik z hlediska jejich nežádoucího dopadu na subjekt. [19]

Údaje vychází z kvalitativního expertního hodnocení pracovníky, kteří mají potřebné zkušenosti a znalosti, vyjádřené slovně nebo v číselné formě. Pro číselné ohodnocení pravděpodobnosti výskytu rizik a ohodnocení intenzity negativních dopadů se často používá číselná stupnice (například 1–5). Využití slovních popisů ve spojení s číselným označením vytvoří dojem širšího rozložení možností než pouze lineární rozsah. [4]

**Tabulka 2:** Mapa ohodnocení významnosti rizik

Ohodnocení pravděpodobnosti	Ohodnocení intenzity negativních dopadů				
	1 velice malé	2 malé	3 střední	4 vysoké	5 kritické
5 – zvláště vysoká	5	10	15	20	25
4 – vysoká	4	8	12	16	20
3 – střední	3	6	9	12	15
2 – malá	2	4	6	8	10
1 – velice malá	1	2	3	4	5

*Zdroj: Upraveno podle [13]*

V uvedené Tabulce 2 je možné vidět, že nejvýznamnější rizika jsou zobrazena v pravém horním rohu matice a naopak nejméně významná jsou v dolním levém rohu. Podle jejich významu je pak možné rizika rozdělit do určitých skupin (vyznačených plochami s rozlišnou intenzitou zbarvení). Obvykle se používají tři skupiny – skupina málo významných rizik, středně významná a nejvýznamnější rizika.

Ohodnocení pak lze dále využít k seřazení rizik, rozčlenění do skupin, nebo třeba stanovení celkového rizika firmy či projektu. [4]

## 1.5 Nástroje pro snižování rizika

Existuje několik základních možností, jak k riziku přistupovat a jak ho snižovat. Některá rizika, můžeme určitým způsobem přesunout, některá lze redukovat, v určitých situacích je vhodné rizika přijmout (retence) nebo se jim vyhnout.

Uvedená tabulka člení reakce na rizika podle jejich charakteristiky – podle kombinace pravděpodobnosti a tvrdosti dopadu v případě výskytu.

**Tabulka 3:** Doporučené metody reakcí na riziko

RIZIKO	Nízká tvrdost	Vysoká tvrdost
Vysoká pravděpodobnost	Retence a redukce	Vyhnutí se riziku, redukce
Nízká pravděpodobnost	Retence	Přesun

*Zdroj: Upraveno podle [13]*

Tato doporučení lze využít jako pomůcku pro volbu optimální varianty řešení. Z tabulky 3 vyplývá, že pokud má riziko velmi nežádoucí následky a hrozí s vysokou pravděpodobností, je vhodné se mu vyhnout nebo jej snížit. Pokud je jeho nastání ale spíše nepravděpodobné, doporučuje se pro takové riziko možnost přesunu například formou pojištění. Při vysoké pravděpodobnosti a jen slabě hodnocených dopadech se redukcí rizika může snížit celkový objem ztrát (se kterým je nutné počítat) a volba retence je vhodná z důvodů vysokých nákladů na jiné varianty. To je vhodné i pro rizika, která se objevují málokdy a pokud, tak jejich dopady nejsou významné. [6]

Zajisté by měl být vždy použit nástroj v konkrétní situaci nejvýhodnější, nejméně nákladný a vůbec uskutečnitelný pro dosažení cíle. V realitě není ani rozdělení vždy takto jednoznačné a často se reakce na riziko vybírají na základě úsudku, zkušeností či analogií, ale uvedené doporučení může alespoň orientačně pomoci zejména v počáteční fázi nasměrovat uživatele, jak na riziko nahlížet a jaké vybrat vhodné protipatření. [14]

**Retence rizika** (převzetí) patří mezi nejpoužívanější metody snižování, podnikatelské subjekty čelí v podstatě neomezenému množství rizik a často se proti nim nic nedělá.

K vědomé retenci dochází v situaci, kdy je riziko rozpoznáno, ale subjekt nereaguje (reaguje strpěním tohoto rizika). V některých případech se zdržují důsledky možné ztráty, aniž by si kdokoliv uvědomil, že tak činí. Retenci je možné také rozdělit jako dobrovolnou a nedobrovolnou. Při rozpoznání rizika a neexistence jiné „atraktivnější“ varianty řešení se může přijmout s převzetím obsažené ztráty. Nedobrovolná retence nastává při nevědomém zadržení rizik a také v situacích, v nichž není možné provést přesun, redukci nebo se riziku vyhnout. Retence by měla být aplikována na rizika, která vedou k relativně malým ztrátám. [1]

**Redukci rizika** lze rozdělit na tři základní formy.

Cílem první je odstraňování již příčin vzniku, tedy preventivně působit tak, aby byl přinejmenším redukován výskyt rizikových situací. Diverzifikací se rozloží možná rizika na co největší základnu a celkové riziko portfolia se tak sníží. Diverzifikovat se dají například produkty, aktivity, čas, trhy i zákazníci. Třetí formou se rizika alokují – rozmístí tak, aby se dala účelně a účinně ovládat. Alokaci je vhodné vždy specifikovat ve smlouvách a hlavní přístupy jsou:

- centralizace rizik – všechna rizika projektu jsou přidělena jedné osobě (subjektu),
- decentralizace rizik – riziko nese vždy ta osoba, která je schopna ho nejúčinněji ovládat. [19]

**Přesun rizika**, nebo také transfer rizika na jiné subjekty, je založen na principu přenesení konkrétního rizika na jiný subjekt za předem dohodnutých (stanovených) podmínek. Patří mezi defenzivní přístupy a mezi nejvyužívanější způsoby transferu patří:

- pojištění,
- uzavírání dlouhodobých kupních smluv za předem stanovené pevné ceny,
- uzavírání obchodních smluv zajišťujících dohodnuté dlouhodobé podmínky,
- leasing,
- odkup pohledávek formou faktoringu a forfaitingu,
- dokumentární akreditiv, inkaso, bankovní záruky,
- franšíza, atd. [13]

**Vyhnutí se riziku** představuje další možný nástroj pro jeho snižování. Jedná se o strategii spíše negativní, zvláště z dlouhodobého hlediska nezajišťuje firmě růst, protože může být ochuzena o řadu příležitostí. Záleží na tom, v jaké fázi a s jakou motivací se projekt odmítne nebo ukončí. Rozhodovatel však na sebe musí vzít následky a vzít v potaz možná vzniklá rizika z neúčasti, jako například ztrátu důvěryhodnosti, pověsti, navázaných obchodních vztahů i nově vzniklá rizika pro samotného rozhodovatele. [19]

Opodstatněným využitím je situace, kdy se jedná o nepropracovaný podnikatelský záměr s neúnosně velkým rizikem neúspěchu. [13]

## **2 RIZIKA SPECIFICKÁ PRO KLINICKÉ STUDIE**

Vývoj nového léku představuje stále náročnější proces s rostoucími ekonomickými a technologickými nároky, což vede nejen k vývoji účinných i bezpečných látek, ale i k významnému nárůstu nákladů a nejistot spojených s vývojem nového léčiva. Nový lék prochází stadiem výzkumu na molekulární úrovni, řadou fyzikálně-chemických zkoušek a mnoha studiemi na laboratorních zvířatech. V závěru výzkumu přechází nadějný lék do konečné vývojové fáze, kdy je třeba provést definované klinické studie na pacientech. Rizika, která jsou spojena s přípravou a průběhem klinické studie, jsou předmětem dalšího rozboru. [17]

### **2.1 Klinická studie v kontextu výzkumu a vývoje léčiv**

Klinické hodnocení léčiv prováděné na lidech je klíčové ve vývoji nového léku a má velmi přísná pravidla. Cílem klinického hodnocení je podání důkazů o účinnosti a bezpečnosti léku u člověka. Klinické hodnocení probíhá ve třech fázích před registrací léčiva, čtvrtá fáze je peregistrační, kdy už je lék na trhu. Každé pracoviště, na kterém studie probíhá, musí postupovat v souladu se standardy Správné klinické praxe (SKP), což je mezinárodně přijatý soubor pravidel pro navrhování, provádění, vyhodnocování a dokumentaci klinického hodnocení léčiv. [9]

#### **2.1.1 FÁZE KLINICKÉHO VÝVOJE**

Fáze I klinického hodnocení představuje první podání člověku. Cílem této fáze je vyhodnocení bezpečnosti a tolerance nového léčiva. Studie fáze I je krátká, provádí se zpravidla jen jedna na malém počtu pacientů a v jednom zařízení (nejčastěji specializovaném pracovišti). [15]

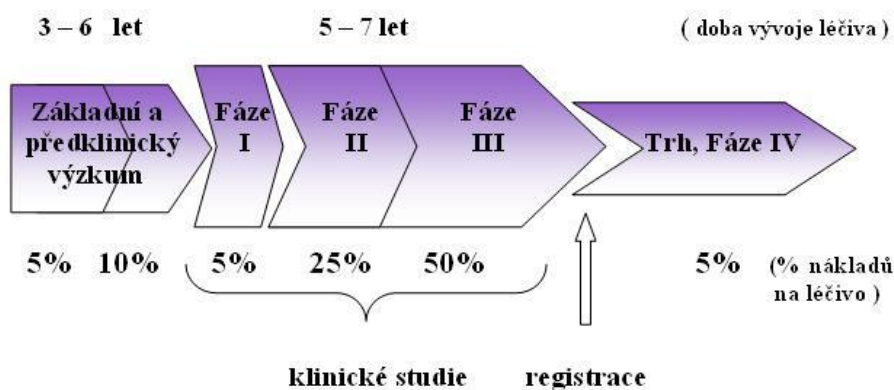
Ve fázi II se provádí zpravidla několik samostatných studií ověření účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku u menší skupiny pacientů (desítky) s cílovým onemocněním, stanovení rozsahu dávkování a vyhodnocení závislosti účinku na dávce.

Ve fázi III se provádí 1-3 studie pro další stanovení bezpečnosti a účinnosti léčby na větším počtu pacientů (stovky) ve srovnání s placebem nebo aktuálně používanou léčbou.

Studie fáze IV (peregistrační) probíhá až po registraci léčiva. Cílem je ověření vlastností léčiva v reálném prostředí v praxi a u širší populace pacientů. Studie jsou atypické v tom,

že jde již v podstatě jen o víceletý sběr dat a statistické zpracování již schváleného a používaného léčiva. [15]

Nejčastější, nejdůležitější i nejdražší jsou studie fáze II a III. Na následujícím obrázku je přehledně znázorněn celý tento proces nového léčiva a je zde vidět, že všechny klinické studie tvoří 80% finančních prostředků potřebných k vytvoření nového léku. V průměru je pro jedno léčivo provedeno 5 studií. Klíčové bývají studie fáze III. Požadována je většinou jedna až dvě. Taková studie probíhá v průměru v 25 zdravotnických zařízeních v 5 různých zemích na 500 pacientech a trvá zhruba 2 roky. Jde o klasický příklad dlouhodobého projektu. [5]



**Obrázek 3:** Výzkum a vývoj léčiva

*Zdroj: Upraveno podle [15]*

### 2.1.2 DRUHY KLINICKÝCH STUDIÍ

Studie se provádí většinou tak, že nový lék je porovnáván se stávajícím lékem, tzv. standardní léčbou, která je v dané době uznávána jako nejvhodnější známá léčba. Výjimečně se může srovnávat i s placebem. Dle způsobu provedení se pak studie fáze II a III dále rozlišují na otevřené a zaslepené. [20]

V otevřené studii je všem účastníkům známo, jaká léčba je u nemocného používána.

V zaslepené studii nemocný neví, jaká léčba je použita. Často se používá model dvojité zaslepené studie, kdy ani lékař ani nemocný neví, jaká léčba je použita. Výsledky tak nejsou ovlivněny subjektivními vlivy nemocného nebo lékaře. [20]

Způsob zařazování nemocných do jednotlivých skupin v zaslepené studii je dán randomizací<sup>4</sup>. Ta zaručuje, že charakteristiky pacientů zařazených do jednotlivých skupin budou srovnatelné v následném statistickém hodnocení. Tedy k propojení informací dochází

<sup>4</sup> Randomizace je náhodné rozdělení jedinců do skupin.



až po vlastní praktické realizaci studie, kdy jsou získaná data a pacienti přiřazena konkrétnímu léku a hodnocena. [15]

Contract Research Organization (CRO) musí dohlížet na dodržení randomizačního schéma a nesmí dopustit tzv. odslepení studie. To je případ, kdy dojde k předčasnému prozrazení léčby u jednoho či více pacientů a tedy závažnému porušení kvality studie. Předčasné odslepení je možné jen při závažných problémech pacienta a za dodržení dalších přesně daných pravidel. [15]

## **2.2 Průběh klinické studie**

Klinické studie jsou dlouhodobé projekty, které jsou vytvářeny na míru pro různá léčiva a jsou prováděna v různých typech zdravotnických zařízení. V tak náročném projektu – co do časového rozsahu, co do počtu lidí a hlavně co do objemu citlivých informací, je pro provedení studie prioritní dodržování zákonů a také utajení dat. Způsob provedení studie a získávání dat musí zaručit důvěryhodnost výsledků a celkovou validitu studie. [17]

Přestože je každý prováděný projekt ve své podstatě jedinečný, dají se v jednotlivých jeho etapách najít rizikové faktory, které jsou pro daný druh projektu společné.

### **2.2.1 PŘEDPROJEKTOVÁ PŘÍPRAVA**

Klinickou studii projektuje organizace – zadavatel (sponsor). Ten fakticky nese odpovědnost za celkové provedení studie a samozřejmě její financování. Studie probíhá v průměru až v 5 zemích a v každé jednotlivé zemi zpravidla provádí studii místní společnost. Tato praxe je dána ryze praktickými důvody, kdy tato společnost zná všechna specifika místní legislativy i jednotlivých typů zdravotnických zařízení (ZZ). Jde o tzv. Contract Research Organization (dále jen CRO). Pojem „smluvní výzkumná organizace“ má v mezinárodní oblasti výzkumu a vývoje léčiv velmi přesné zařazení i směrem k regulačním autoritám. [20]

Získávání zadavatelů je na tomto trhu velmi specifické. Absolutním základem je reference. Z pohledu nového zadavatele jde o jisté doporučení, u stávajících zadavatelů je to spokojenost s realizovanými projekty. Úspěšné navázání na historické zadavatele je relativně pevné, protože je podloženo jejich interním systémem zabezpečování jakosti. Tedy to, že zadavatel prověřuje CRO coby subkontraktora pravidelnými audity. Inzerce, webové stránky, veletržní prezentace a dokonce i cena jsou druhořadé. Prioritní je ověřená kvalita. O to větší negativní dopad má ale na společnost špatně zvládnutý projekt. [5]

Z hlediska úspěšnosti získání studie platí následující. U stálých zadavatelů je úspěšnost více než 80%, u nových je tomu přesně naopak a blíží se spíše 10%. [5]

Důležitou součástí je tzv. studie proveditelnosti. Tu si zadává sponzor u konkrétního CRO a jejím výstupem je, zda v dané zemi je vůbec reálné studii realizovat. Zohledňují se počty vhodných pacientů, úroveň vybraných zdravotnických zařízení a péče o pacienty, právní aspekty pro celkové povolení studie regulačními autoritami, odhady nákladů apod. Výsledkem může být zamítnutí realizace studie v dané zemi. [20]

Jedním z hlavních kroků přípravy je prostudovat zadavatelem dodaný protokol. Protokol je velmi podrobný plán, který jasně stanovuje cíl(e), metodologii, statistickou rozvahu, uspořádání a odpovědnosti všech subjektů podílejících se na studii. Ustanovení, která zadává protokol, musí být striktně dodržována v průběhu celé studie. Neplánované odchylky musí být řešeny v odchylkovém řízení, plánované pozdější změny v protokolu (provedené zadavatelem) musí schválit příslušné regulační autority (SÚKL a EK viz níže). [20]

Protokol je jedním z klíčových dokumentů pro podání žádosti o provedení studie na příslušné orgány, zejména je posuzován Státním úřadem pro kontrolu léčiv (SÚKL). SÚKL posuzuje postup provedení klinické studie s cílem vyhodnotit přínosy pro budoucí léčbu, ale zároveň ochránit pacienty ve studii, kteří by mohli být vystaveni negativním účinkům léčiva. [8]

### **2.2.2 POVOLENÍ STUDIE**

Aktivita začíná po smluvním přijetí CRO zadavatelem, ta tímto může začít reálně plánovat skutečné kroky ke splnění projektu a začít zajišťovat všechny náležitosti pro zahájení studie v ČR. [15]

Tady jde již o konečný výběr zdravotnických zařízení. Hlavními kritérii jsou odborné i praktické zkušenosti konkrétních lékařů s prováděním klinických studií. Dále pak nastává celý proces smluvního jednání. Zde často vznikají další komplikace, kdy ke smlouvě nakonec vůbec nemusí dojít. Jedná se především o nepřijatelné smluvní podmínky ze strany některého ZZ (svévolné cenové navyšování, možnosti obcházení protokolu apod.) nebo prostý fakt, kdy podpis smlouvy se neúnosně protahuje a ohrožuje možnost zahájení studie. Důležité je uzavření všech smluv (byť předběžných) ještě před povolením ze strany etických komisí a SÚKL. [16]

Před zahájením studie musí všechny klíčové podklady projít schválením Etické komise (EK), která hodnotí její význam zejména z pohledu pacienta (přínosy proti riziku možného

poškození zdraví pacienta) a také její proveditelnost v konkrétním zdravotnickém zařízení jmenovitým lékařem. EK posoudí podklady a vydává stanovisko k provedení studie. K jedné studii se obvykle vyjadřuje více etických komisí, protože tuto komisi má každá nemocnice. Etické komise ale spolupracují a jedna vybraná EK má rozhodující postavení v koordinaci i v závěrečném stanovisku, tzv. Multicentrická EK. [8]

Pro zahájení klinického hodnocení je určující povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Toto je klíčové povolení pro praktický začátek studie a jeho podkladem jsou v podstatě všechna předcházející stanoviska, smlouvy a doklady od jiných subjektů včetně EK. [8]

Posláním Státního ústavu pro kontrolu léčiv je v zájmu ochrany zdraví občanů zajistit, aby se při klinickém testování a v praxi používala pouze farmaceuticky jakostní, účinná a bezpečná léčiva, jakostní suroviny pro výrobu a přípravu léčiv s informacemi popisujícími jejich objektivně zjištěné vlastnosti a aby údaje z výzkumu léčiv byly věrohodné a byly získávány eticky. Jde o správní úřad ustavený zákonem č. 378/2007 Sb. (zákon o léčivech), jeho nadřízeným orgánem je Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Působnost ústavu v oblasti regulace léčiv je definována právními předpisy i mezinárodními dohodami. Na rozhodnutí o povolení má SÚKL 60 dnů, ale tato doba se obvykle protahuje, pokud SÚKL požaduje další dokumentaci nebo upřesnění. [10]

Je vhodné zdůraznit, že získání povolení SÚKL je první ze dvou kroků, které určují úspěšnost CRO vzhledem k časovému provedení studie. CRO se zde vymezuje vůči ostatním zúčastněným zemím a jiným CRO. Je vždy přítěžující, pokud jinde studie již běží a v ČR má třeba i několika měsíční skluz. A samozřejmě naopak zde CRO může velmi získat. [18]

### **2.2.3 VLASTNÍ REALIZACE STUDIE**

Vlastní průběh studie se řídí předem určenými postupy v protokolu, které musí být striktně dodržovány v průběhu celé studie. Pacient je pečlivě sledován pro zajištění bezpečnosti a účinnosti podávané léčby. Všechny získané informace jsou pečlivě zaznamenávány. V průběhu studie lékař neprodleně hlásí CRO každou nežádoucí událost. Zadavatel ve spolupráci s CRO je povinen vyhodnotit její závažnost a tzv. závažnou nežádoucí událost nahlásit i příslušným orgánům (SÚKL a Etická komise). Obě instituce (nezávisle na sobě) mohou nařídit ukončení studie. Obvykle tomuto kroku ale předchází audit, na který mají obě instituce ze zákona nárok kdykoliv. [10]

Výběr konkrétních pacientů, kteří se studii zúčastní, provádí vybraní lékaři, kteří jediní s nimi přichází do kontaktu. Nesmí to být nikdo z CRO nebo ze strany zadavatele. Výběr a

zařazení pacientů je podle kritérií, která jsou definována v protokolu. Jde o „kritéria vstupní“ (podmínky pro přijetí) a „kritéria vylučující“ (podmínky vylučující účast). Kritérií je obvykle kolem 30 a kromě definice stavu konkrétní studované nemoci jde např. o věk, pohlaví nebo aktuální laboratorní výsledky. Pacienti jsou vždy plně informováni o možných rizicích a podepisují informovaný souhlas před zařazením do klinické studie. Lékař pacientovi vždy vysvětlí význam studie, její předpokládané výhody a možná negativa. Důležité je to, že vhodný pacient nemusí se zařazením do studie souhlasit nebo může sám kdykoli svou účast ve studii ukončit v jejím průběhu. [5]

CRO musí průběžně kontrolovat správnost zařazení pacientů. Ne vždy totiž lékaři dodrží všechna kritéria. Pokud k tomu dojde, musí se pokračování pacienta ve studii nebo jeho vyřazení probrat a odsouhlasit s příslušným odborníkem zadavatele. Zákonem daná skutečnost, že pacient může sám kdykoli svou účast ve studii ukončit, také vede ke ztížení dobrého odhadu klíčového cíle studie. Tedy počtu dokončených a statisticky hodnotitelných pacientů. Naštěstí k tomuto kroku dochází velmi zřídka. [9]

CRO tedy jen velmi obtížně koordinuje počty pacientů, jejich celkový počet je však pevně dán a pro validitu studie je klíčový. [18]

Zde je vhodné zdůraznit, že dosažení cílového počtu pacientů je druhým ze dvou kroků (první povolení SÚKL – viz výše), které určují úspěšnost CRO vzhledem k časovému provedení studie. Zařazování pacientů se dá velmi špatně odhadnout i při nejlepší přípravě. Realita se od plánu velmi často liší a to většinou směrem k posunu termínu. Ale od zařazení posledního pacienta v provedení studie v podstatě není žádná časová proměnná a vše závisí už přímo na CRO a kvalitě jeho postupů. Pacienti jen dokončí léčbu testovaným lékem a jsou sebrána a zpracována všechna určená data. [10]

#### **2.2.4 SBĚR DAT**

V průběhu léčby jsou získávána protokolem určená data. Jsou to především informace o tom, zda je pacient vhodný pro studii dle výběrových kritérií a pak celá řada předepsaných vyšetření v průběhu studie (např. klinické, laboratorní, radiologické apod.). Výsledky vyšetření jsou nejdříve zaznamenány do standardních karet pacienta a následně do studijních formulářů tzv. CRF (Case Report Form). CRF se vytváří v těsné návaznosti na protokol, jsou v papírové nebo elektronické formě. [5]

CRF vyplňuje lékař. Jde v podstatě o přepis dat z karty pacienta do anonymizovaného formuláře tedy CRF. Vzhledem k dnešní vytíženosti lékařů a běžné nespolehlivosti lidského

faktoru při administrativním procesu je obvyklé, že zde dochází k mnoha chybám. Kontrolní dohled nad správným vyplňováním CRF je úkolem CRO při monitoringu. Samozřejmě musí být minimalizována možnost jakékoliv ztráty nebo poškození CRF v papírové či elektronické podobě. [9]

Správná a úplná data v CRF jsou tím nejpodstatnějším podkladem klinické studie vůbec. [5]

### **2.2.5 UKONČENÍ STUDIE**

Pro úspěšnou realizaci je určující dosáhnout minimálně plánovaného počtu pacientů, kteří studii dokončí. To jsou ti, kteří mohli být zařazeni na základě výběrových kritérií, brali lék po stanovenou dobu a prodělali všechna předepsaná vyšetření. Průměrný počet pacientů ve studii je 100. Zdravotnická zařízení mezi sebou v podstatě „soutěží“, kdy dosažením tohoto stavu je zastaven nábor pacientů. Pak úloha ZZ končí a může být uzavřeno. Zabezpečena zde musí být nejméně desetiletá archivace předepsané dokumentace. [10]

Jestliže jsou aktivity všech ZZ ukončeny, databáze je úplná a veškeré dotazy jsou zodpovězeny, může dojít k uzavření databáze a předání ke statistickému zpracování. Uzavření databáze je možné pouze tehdy, je-li schváleno všemi pracovníky, kteří jsou zodpovědní za tvorbu a správu databáze. [15]

Následuje zpracování dat do formy dílčí statistické i závěrečné zprávy. Zprávy představují hlavní výstup projektu. Posledním krokem je kompletace veškeré předepsané dokumentace do formy Trial Master File (TMF) jehož součástí jsou i zprávy. Kompletní TMF ve formě originálů všech dokumentů a samozřejmě tzv. e-TMF, tedy jejich elektronická kopie, jsou na konci projektu předány zadavateli. [5]

Zde je vhodné uvést studii opět v kontextu výzkumu a vývoje léčiva. Výsledky všech jednotlivých předklinických (na laboratorních zvířatech) a klinických studií (kterých bývá nejméně 5) jsou zadavatelem dodány regulačním autoritám s žádostí o registraci a schválení výroby. V ČR je to Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). [10]

V současné době jsou však téměř všechny nové léky registrovány v celé Evropské unii najednou Evropskou lékovou agenturou (EMA). Tento závěrečný krok provádí zadavatel a je poslední součástí vývoje jeho nového léčiva. Následuje výroba, marketing a prodej. Je ale možno zmínit specifikum léčiv, kdy má zadavatel přímo povinnost sledovat po dobu 5 let svůj lék mezi pacienty a formou klinické studie IV. fáze (viz Obrázek 3) posoudit jeho bezpečnost a účinnost v širší praxi. [3]

### 3 ZABEZPEČENÍ JAKOSTI KLINICKÝCH STUDIÍ

Před samotným popisem jak probíhá zajištění kvalitního provedení projektu přímo ve firmě bude vybraná firma krátce představena. Společnost se zabývá výhradně přípravou a realizací klinických studií. Uvedeny budou i legislativní požadavky na systém kvality a legislativní rámec dohledu nad studií a prováděním kontrol.

#### 3.1 Představení společnosti CRO – Accord Research s.r.o.

Společnost je poměrně mladá, byla založena a funguje teprve od r. 2008. Byla však vytvořena na základě postupně se formujícího týmu zkušených pracovníků, kteří se všichni danou problematikou zabývali již nejméně 10 let a byli osobně navázáni na řadu zadavatelů. Proto mohla firma velmi rychle nastartovat činnosti a to dokonce v portfoliu všech stávajících studií. Do statistik firmou realizovaných klinických studií v grafech je možné nahlédnout v příloze B. Společnost poskytuje svým zákazníkům (zadavatelům) komplexní služby při provedení klinické studie v ČR. Tato společnost je velmi malá co do počtu zaměstnanců a její struktura poměrně jednoduchá. Ale v poslední době se jí daří a roste.

Zadavatelem je obvykle zahraniční farmaceutická společnost. Proto struktura, forma řízení i názvy pozic odpovídají obvyklé struktuře analogických společností (CRO), které existují ve všech těchto zemích a zadavatelé je takto znají.

<b>Management společnosti</b> (Company Management)		<b>počet ve firmě</b>
výkonný ředitel	(Chief Executive Officer – CEO)	1
provozní manažer	(Chief Operating Officer – CEO)	1
odborný manažer	(Chief Medical Officer – COM)	1
manažer kvality	(Quality Manager – QM)	1
<b>Projektový tým</b> (Project team)		
projektový manažer	(Project Manager – PM)	4
odborný asistent	(Clinical Project Administrator – CPA)	4
monitor	(Clinical Research Associate – CRA)	16

Stranou od přímých podílů na projektech jsou 2 sekretářky a účetní. [7]

Pro každou studii je ve firmě určen projektový manažer. Projektový tým dále tvoří 2-4 monitoři a odborná asistent(ka). Tento model projektového týmu je celosvětově používán u všech CRO zabývajících se klinickými studii. [15]

**Projektový manažer** je zodpovědný za provedení projektu v konkrétní zemi. Primárně je sice podřízen řediteli CRO, ale v rámci celkového projektu je přímo odpovědný a komunikuje

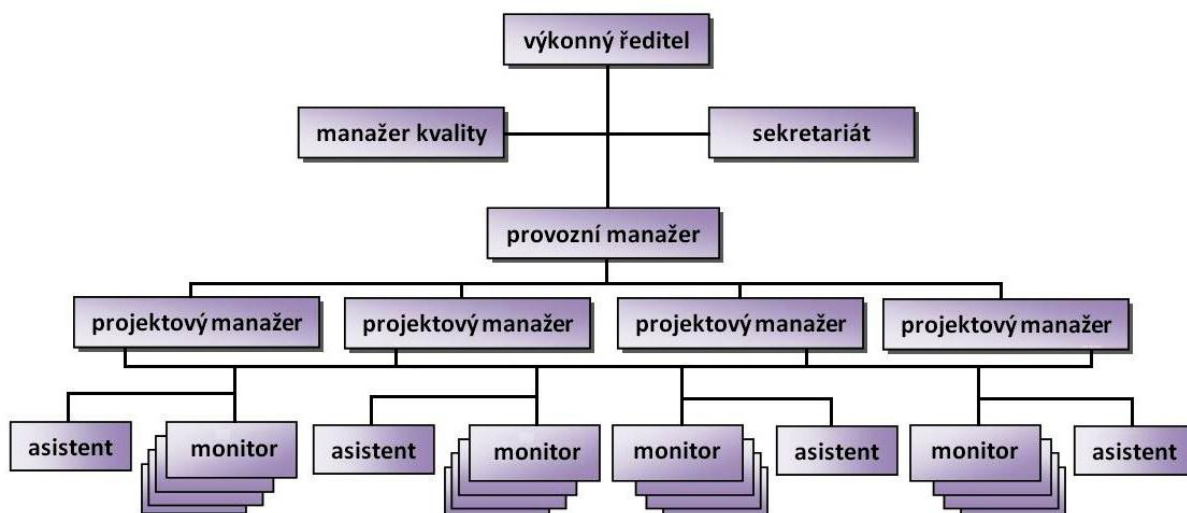
s tzv. Clinical Research Managerem, což je vedoucí pracovník zadavatele a má na starosti celý vývoj léku.

**Monitoři** jsou v podstatě z více než 50% terénní pracovníci, kteří zabezpečují praktický chod projektu a průběžnou kontrolu zdravotnických zařízení.

**Odborný Asistent** je kancelářský pracovník a odpovídá hlavně za dokumentaci. Tedy za přípravu, distribuci, stahování a průběžnou archivaci veškeré dokumentace. Jejím základem je Trial Master File (TMF), což je složka nejméně 40 dokumentů, které jsou postupně kompletovány a jsou také finálním výstupem projektu předávaném zadavateli. [8]

### 3.1.1 ORGANIZAČNÍ STRUKTURA

Vzhledem k velikosti této firmy je její organizační struktura velmi jednoduchá. Můžeme ji definovat jako jednoduchou hierarchickou organizační strukturu s jasně definovanými pravomocemi a odpovědností jednotlivých zaměstnanců. Výhodou této struktury je jednoznačnost definování pravomocí a povinností vedoucího pracovníka, nevýhodou je požadavek na vysokou odbornost i omezená zastupitelnost. Z obrázku je zřejmá přímočarost organizační struktury, kdy každý projektový manažer vede jednu studii.



Obrázek 4: Organizační struktura společnosti

Zdroj: [7]

### 3.1.2 REALIZOVANÉ PROJEKTY VE SPOLEČNOSTI

Společnost Accord Research se soustřeďuje na získávání studií (projektů) z oblasti velkých farmaceutických firem, které mají vlastní výzkum a vývoj nových léčiv. Tito zadavatelé jsou většinou nadnárodní, se sídlem ve vyspělejších zemích Evropy, USA nebo v Izraeli.

Získávání zadavatelů je na tomto trhu velmi specifické. Absolutním základem je reference. Tedy z pohledu nového zadavatele jde o jisté doporučení, u stávajících zadavatelů je to spokojenost s realizovanými projekty. Úspěšné navázání na historické zadavatele je relativně pevné, protože je podloženo jejich interním systémem zabezpečování jakosti. Tedy prověřenými a pravidelně auditovanými subkontraktory, v tomto případě CRO.

Následující Tabulka č.4 ukazuje realizované projekty v posledních pěti letech. Z tabulky je na první pohled vidět, že objem realizovaných zakázek (projektů) se se trvale zvyšuje a koresponduje s růstem firmy.

**Tabulka 4:** Přehled projektů klinických studií za posledních 5 let

Název studie	Typ (fáze)	Zahájení - ukončení	Roční obrat (mil. Kč)				
			2011	2012	2013	2014	2015
S1119	II	2009 - 2011	1,8				
TAIHO I	I	2009 - 2011	3,0				
TEVA 2301	III	2010 - 2012	4,1	2,2			
KOLODIUM	III	2011 - 2013	5,6	5,5	2,6		
ASAPRED	III	2011 - 2014	3,2	5,1	3,2	1,3	
TAIHO III	III	2012 - 2015		3,1	4,0	2,2	
KV-18	II	2012 - 2014		3,2	4,5	2,4	
SLU 01	III	2013 - 2015			2,7	4,5	3,6
SOV 01	II	2013 - 2016			3,8	4,0	2,5
SOV 02	III	2014 - 2015				2,6	3,9
SP 005	III	2014 - 2017				2,1	4,5
SP 010	III	2014 - 2017				2,8	5,1
TEVA 2405	I	2015 - 2016					1,8
SP 017	III	2015 - 2017					1,3
SOV 03	III	2015 - 2018					2,3
Celkem:			17,7	19,1	20,8	21,9	25,0

Zdroj: [7]



### **3.1.3 VLASTNOSTI REALIZOVANÝCH PROJEKTŮ**

Ve společnosti se realizují většinou projekty klinických studií fáze III. V průměru jedna studie trvá 3 roky a probíhá v minimálně 5 zdravotnických zařízeních. Obvyklý objem finančních prostředků spojených s projektem je 10-20 mil. Kč.

Studie fáze II a III jsou z pohledu firmy analogické, liší se spíše z pohledu požadavků na pacienty a na konečné hodnocení. Tyto požadavky však projekt prakticky neovlivňují.

Studie mohou být všech typů léčiv, od masť přes tablety až po dlouhodobé infuze, tedy na všechny typy onemocnění. Tyto požadavky provedení projektů ovlivňují minimálně, mohou se ale lišit v hodnocení rizik především z pohledu manipulace a požadavků na zabezpečení léčiv.

Nejvíce studii ovlivňuje typ zdravotnického zařízení. Je velký rozdíl, zda studie proběhne jen v malých ordinacích, kde vlastník a zkoušející (lékař) jsou obvykle jedna a tatáž osoba. Nebo musí být organizována ve velkých nemocnicích, které mají vlastní právní oddělení, vlastní etickou komisi, na studii se podílí několik lékařů a další členové nemocničního studijního týmu. Tým může být až desetičlenný, všechny je třeba smluvně podchytit a jasně delegovat úlohu a pravomoci ve studii.

Specifikem klinických studií je tedy účast zdravotnických zařízení s pacienty. V průměru jde o 5 nemocnic, ale v případě studie v menších zařízeních (ordinace) jich může být i několik desítek. Všechny je nutno pečlivě vybrat, nechat odsouhlasit zadavatelem a smluvně zajistit. Na druhou stranu je účast konkrétního zdravotnického zařízení ve studii nepodmíněná a v případě problémů může být ukončena. Nebo naopak může k projektu nově přistoupit v jeho průběhu jako náhrada za vyřazený subjekt nebo z důvodů nutnosti urychlení projektu.

Průměrný počet zaměstnanců společnosti, kteří se podílí na projektu, je 9. V první etapě jde jen o plánování a smluvní zabezpečení. Zde se projektu účastní jen vrcholový management. V další etapě vlastní realizace je to projektový manažer (PM), asistent (CPA) a monitoři (CRA). Jako relativně nezávislý účastník projektu zde také pravidelně vystupuje manažer kvality (QM). Ten plní funkci interního auditora v rámci systému Správné klinické praxe.

## **3.2 Systém kvality**

Firma musí mít zaveden systém kvality. Tato skutečnost je dána legislativně. Za implementaci systému kvality je odpovědný ředitel. Systém kvality je v praxi založen

na Zabezpečování kvality (Quality Assurance - QA) a Kontrole kvality (Quality Control - QC). Velmi zjednodušeně lze říci, že QA je zaměřena na prevenci a „dívá se dopředu“, zatímco QC „se dívá dozadu“, tedy kontroluje již provedené činnosti. [10]

QA - Zabezpečování kvality se soustředí na obecné aspekty zajištění, že požadavky na kvalitu mohou být naplněny. Ve vztahu k vlastní realizaci klinických studií, zahrnuje plánované akce a návrhy systémových změn. QA je v kompetenci manažera kvality, který musí fungovat nezávisle na studijních týmech a je podřízen pouze řediteli. Základním zdrojem manažera kvality je interní systémový audit, tedy v podstatě audit fungování celé společnosti nebo tzv. CAPA (Corrective and Preventive Action - nápravná a preventivní opatření). [20]

QC - Kontrola kvality je zaměřena na splnění požadavků na kvalitu a Správnou Klinickou Praxi přímo konkrétní probíhající studie. Vlastní kontrola je obecně dána především aktivitou odpovědného projektového manažera. QC je nedílnou součástí každodenních činností celého studijního týmu. Hlavním nástrojem projektového manažera je tzv. monitoring studie a samozřejmě pravidelná vzájemná informovanost celého studijního týmu. Samostatnou úlohu v QC má interní auditor – manažer kvality, který provádí tzv. audit studie. Běžné nedostatky jsou řešeny v rámci projektového – studijního týmu. Ze závažnějších nedostatků monitoringu i auditu by měla být výstupem CAPA. Tak je zabezpečen přesah nápravných opatření i pro jiné probíhající či plánované studie. [20]

### **3.3 Legislativní požadavky**

Postupy monitoringu i auditu studie jsou zpracovány ve Standardních operačních postupech (SOP). Základem SOP je legislativní rámec, kde jsou tyto aktivity definovány. Upravený a zkrácený text vyhlášky 226/2008 o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků definuje tyto činnosti takto [22] :

#### **3.3.1 *MONITOROVÁNÍ KLINICKÉ STUDIE***

Dohled nad studií je zajištěn monitorováním klinického hodnocení, kterým se ověřuje především že:

- práva a bezpečnost všech subjektů hodnocení nejsou narušeny,
- zaznamenávané údaje jsou správné, úplné a ověřitelné,
- studie probíhá v souladu s protokolem, správné klinické praxe a souvisejícími právními předpisy.

Rozsah a způsob monitorování sponzor určí s ohledem na cíl, účel, uspořádání, složitost a další parametry daného klinického hodnocení. Monitorování se provádí před zahájením, v průběhu a po ukončení klinického hodnocení. Monitor musí mít příslušnou kvalifikaci a být seznámen s hodnoceným léčivem, protokolem, písemným informovaným souhlasem a dalšími písemnými informacemi poskytovány pacientům a příslušnými SOP sponzora. Při monitorování klinického hodnocení postupují monitoři podle přílohy této vyhlášky. [22]

### **3.3.2            *AUDIT***

Za audit se považuje systematické a na sponzorovi nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení, jež má určit, zda byly realizovány činnosti vztahující se ke klinickému hodnocení a zda byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny údaje podle protokolu, SOP sponzora, správné klinické praxe a souvisejících právních předpisů.

Sponzor zajistí, aby audity byly prováděny podle předem schváleného plánu a jím vypracovaných postupů, které stanoví předmět auditu, způsob provedení auditu, frekvenci auditů, formu a obsah zpráv o auditu.

Nálezy auditorů se dokumentují a tyto záznamy se uchovávají v souladu s přílohou této vyhlášky. [22]

Při zjištění nedostatků provede sponzor neprodleně nápravná opatření. Jestliže nedostatky jsou závažné nebo trvalé, sponzor ukončí účast zkoušejícího nebo zdravotnického zařízení v klinickém hodnocení a informuje neprodleně o této skutečnosti etickou komisí a SÚKL.

## **3.4 Monitoring a audit v praxi vybrané firmy**

Monitoring v praxi provádí v každé studii 2-4 monitoři. Ti jsou v případě potřeby v každodenním kontaktu se zdravotnickým zařízením. Obvykle 1 x měsíčně pak provedou monitoring, tedy kontrolu přímo na místě.

Každý monitor má projektovým manažerem určen dohled nad konkrétním zdravotnickým zařízením, kterých bývá 3-5. Samozřejmě je ale vzájemná zastupitelnost monitorů. Z každého monitoringu je vyhotovena zpráva. Monitoringů bývá provedeno v průměru 15 v každém zdravotnickém zařízení, tedy asi 150 v celé studii.

### 3.4.1 *MONITORING STUDIE V ZZ*

Monitoring není jen o kontrole. Začíná tzv. **Iniciační monitorační návštěvou**. Při ní je zkontrolováno, zda má ZZ všechny dokumenty a materiál potřebný ke studii, samozřejmě zejména dostatek testovaného léčiva. Pokud ne, bývá dodán právě v průběhu této návštěvy. Proveďte se proškolení personálu ZZ, který se bude na studii podílet. Předá se veškerá záznamová dokumentace ke studii (CRF) a dokumentace, kterou dostává pacient (informovaný souhlas, dotazníky apod. materiály). CRO obvykle vybaví ZZ i dalšími věcmi pokud nejsou v ZZ běžně k dispozici.

**Průběžná monitorační návštěva**. Při ní je zkontrolována většina dokumentace a záznamů dat pacientů, u klíčových položek vždy 100 %. Ověří se, že ZZ má všechny dokumenty, materiál a léčivo k dalšímu pokračování studie. Proberou se případné odchylky od protokolu nebo nežádoucí příhody po podání léčiva a dohlédne se na jejich předpisový záznam. Kompletuje se záznamová dokumentace pacientů.

**Konečná monitorační návštěva**. Zde je provedena kontrola záznamů posledních pacientů. Jsou zodpovězeny poslední dotazy, aby mohla být uzavřena databáze pro dané ZZ. Následně je zkompletována všechna dokumentace, která je rozdělena na část, která zůstává k archivaci v ZZ a na část, která je odvezena k dalšímu zpracování do CRO. Je provedena kontrola spotřebované medikace a zabezpečení zbylé medikace (protokolární likvidace nebo transport zpět zadavateli).

### 3.4.2 *AUDIT STUDIE V ZZ*

**Audit** provádí obvykle manažer kvality z CRO nebo si zadavatel může sjednat i zcela jiného auditora. Profesionální a zcela nezávislý auditor je komerčně nabízená služba i v České republice. Audit se provádí na základě Plánu auditů pro konkrétní studii, který je v průběhu studie upřesněn. V průměru je v celé studii provedeno 5 auditů. Upřesnění místa a času auditu je dáno průběhem studie, kdy jsou vyhodnocovány informace z monitoringů. Obvykle se provádí v ZZ, která mají nejvíce pacientů a vždy, když je podezření na závažné nedostatky. Auditor kontroluje jen 5-10 % náhodně vybrané dokumentace a dat, v případě kritického nálezu pak ale i 100 % u problematické položky. Proces auditu zhruba odpovídá inspekci, kterou by prováděl SÚKL. SÚKL ale provádí inspekce v ZZ jen ve výjimečných případech při podezření na závažné závady (jen v 1 studii z 10). [10]

### **3.4.3            *AUDITY SUBKONTRAKTORŮ***

Společnost ručí za kvalitu všech sjednaných činností v rámci studie. Tedy i těch, které zabezpečuje formou dalších služeb – subkontraktu u jiných společností. Jedná se většinou o soukromé laboratoře anebo speciální vyšetření prováděná mimo ZZ. Ale týká se také překladatelských agentur nebo kurýrní služby. Například přesný překlad informovaného souhlasu je nesmírně důležitý a překladatel musí znát terminologii oboru, která je zčásti definována legislativou. Téměř v každé studii je také nutno zabezpečovat transporty biologických vzorků, které mají přísné teplotní nebo bezpečnostní požadavky.

QA se podílí v rámci inspekční činnosti na kontrole klíčových subkontraktorů. Audit a posouzení subkontraktora je vždy proveden před uskutečněním první služby. Další následný audit je určen (termín a hloubka) na základě zhodnocení dosavadní úrovně spolupráce, případných reklamací, provozních změn u dodavatele apod. Následný pravidelný audit musí být proveden nejdéle do 3 let od předchozího auditu. Subkontraktor je informován o rozsahu a způsobu provedení auditu. Audit zahrnuje minimálně kontrolu dokumentace, prohlídku provozu (prostor a zařízení), ověření zabezpečování jakosti (akreditace, certifikace, externí kontroly) a reference. Jsou probrány záležitosti týkající se způsobu dodávek, dokumentace, způsob reklamací a jsou domluveny podklady pro smluvní zabezpečení. Manažer kvality vypracuje o auditu zápis. Ředitel pak rozhodne o přijetí subkontraktora.

### **3.5 Zabezpečení jakosti v praxi firmy**

Základním zdrojem sdílených informací jsou pravidelné týdenní schůzky managementu. Klíčoví pracovníci včetně manažera kvality jsou tedy v obraze o průběžných výskytech problémů v jednotlivých projektech i firmě jako celku.

Vlastní zdroj cílených informací manažera kvality je interní systémový audit. Jde v podstatě audit fungování celé společnosti, který je prováděn obvykle 2x ročně. Je plánován ve smyslu definování data, doby trvání, rozsahu, požadovaných dokumentů a přítomných osob. Tedy o něm všichni zúčastnění ví a mohou se na něj připravit. Interní příprava ale znamená, že jsou všichni zainteresovaní pracovníci a materiály k dispozici a ne, že je čas a prostor na zakrytí případných nedostatků.

Audit je obecně zaměřen na kontrolu činností v návaznosti na aplikaci a dodržování zásad správné klinické praxe. Postup auditu je prováděn podle základního schéma, které postihuje hlavní a kritické body činností. Plán je sestavován tak, aby pravidelné audity (2 x ročně) v průběhu roku pokryly všechny aktivity firmy. Může se ale vyskytnout nepravidelný audit,

který je ale také plánován a to již formou dodatku k plánu auditů. Jedná se o audit za účelem kontroly odstranění závažnějších nedostatků zjištěných při předchozím interním auditu nebo auditu zadavatele. Také nejsou výjimkou nepravdivé audity po větších změnách, např. reorganizacích, stavebních úpravách apod.

Výstupem z auditu je zpráva, která je podkladem řediteli pro další rozhodování. Významnější nedostatky nebo preventivní opatření jsou zpracovány samostatnou formou CAPA.

### **3.6 CAPA (Corrective and Preventive Action)**

Každé nápravné a preventivní opatření (CAPA) tvoří 2 dokumenty – Návrh CAPA a CAPA Plán. [16]

#### **3.6.1 NÁVRH CAPA**

V tomto dokumentu se popíše problém a určí se, o jaký jde typ opatření (nápravné, preventivní nebo obojí). Toto provede osoba, která problém objevila nebo má k němu nejblíže. V další části dokumentu manažer kvality provede analýzu příčin, zhodnotí problém v širších souvislostech a navrhne osoby odpovědné za řešení. Návrh ve finále dostává číslo CAPA a schvaluje jej ředitel.

#### **3.6.2 CAPA PLÁN**

Tento dokument obsahuje popis navržených opatření včetně časového provedení. Toto provádí pracovník určený v návrhu, většinou osoba, která má k problému odborně nejblíže. Tuto část plánu schvaluje samostatně opět ředitel. V další části je podrobně popsáno provedení příslušných opatření a potvrzeno jejich provedení. Třetí část dokumentu je vyhrazena kontrole a to nejen vlastnímu provedení plánovaných opatření, ale i prověření toho, zda jsou účinná. Teprve po vyhodnocení účinnosti je možno danou CAPA uzavřít.

#### **3.6.3 POSTUP CAPA**

Postup je poměrně jednoduchý v porovnání s mnohaúrovňovými CAPA procesy velkých firem. Používá jen 2 formuláře – návrh a plán. Ale jsou funkční ve smyslu dobrého provedení nápravných opatření.

Jistou slabinou je, že CAPA ve firmě vždy vnikají na základě již zjištěného problému, tedy jsou vždy primárně nápravná – corrective action. V roce 2015 bylo ve společnosti iniciováno 10 CAPA. Sedm z nich obsahovala kromě nápravy problému i preventivní opatření –

preventive action. Ale žádné opatření nevzniklo primárně proto, že by bylo jen preventivní, přestože to proces umožňuje.

Navíc CAPA se preventivně zabývá jen jedním nebo maximálně několika souvisejícími potenciálními problémy. A vždy vychází z konkrétní praxe, tedy jen probíhajícího projektu, nikoliv plánovaného.

### **3.7 Posílení zabezpečení jakosti**

Firma má zaveden dobrý systém monitoringu i auditů ve zdravotnických zařízeních. QA a QC jsou funkční zařízení a splňují zákonné požadavky na zabezpečování jakosti.

Monitorování, audit a následná opatření ve formě CAPA jsou teoreticky dostačující. Ale prostě nejsou nástrojem pro komplexní posouzení všech možných rizik konkrétního budoucího projektu. Samotná prevence problémů se ve firmě cíleně nevyhodnocuje. Preventivní vyhodnocování rizik je samozřejmě zastoupeno v každodenním rozhodování manažerů všech úrovní. Ale toto know-how zůstává poměrně individuální, není nikde zaznamenáno, nemůže se dobře sdílet a ztrácí se při odchodu pracovníka.

Obecně řízení rizik může účinným způsobem posílit formu právě v oblasti prevence a sdílení know-how. Jde o nástroj, který je široce rozpracován, je dobře dostupný a jeho přínosy jsou jednoznačně pozitivní. Už dávno neplatí, že je vhodný jen pro velké, mnohápobočkové, nadnárodní, nebo jinak vícevrstevné společnosti. Jen je třeba z velmi široké nabídky vybrat vhodnou metodu a i tu ještě upravit na míru dané společnosti a jejím projektům. Což je také cílem této práce.

Společnost analýzu rizik dosud nepoužívá. Ale nejméně jedenkrát za rok se setkává s dotazem zadavatelů, zda tento nástroj má zaveden. Většinou jde o dotaz v rámci výběrového řízení nebo auditu. Tento požadavek není mandatorní a ani určující pro získání zakázky – studie. Ale všichni sponzoři jsou z oblasti rozvinutého farmaceutického průmyslu, kde je již analýza rizik léta používaným standardem. Tedy zavedení analýzy rizik by bylo i jistým přínosem pro formální profesionalizaci firmy.

### **3.8 Regulační autorita SÚKL**

Statní ústav pro kontrolu léčiv je nejdůležitější instituce pro CRO při povolení projektu klinické studie i při následném dozoru a potencionálních inspekcích. SÚKL řeší jen rizika z pohledu dopadu na pacienta a kvality získaných dat. Pokud jde o etické komise, tak zde je už jen odborný pohled na negativa pro pacienta.

V plánu studie i v informovaném souhlasu se musí uvést „Předvídatelná rizika či nežádoucí nepříjemnosti pro subjekt hodnocení“. Zde se přehledně uvede výčet nežádoucích účinků studijní léčby, které jsou do této doby známy nebo je lze reálně odhadnout. Samostatně se musí zmínit také negativa pro plod nebo kojené dítě. A v případě, že se klinického hodnocení účastní ženy, které mohou otěhotnět, musí užívat vhodné metody antikoncepce. [23]

Konečný pozitivní či negativní poměr přínosů a rizik u daného léčiva pro pozdější povolení výroby stanovuje SÚKL nebo Evropská léková agentura (EMA). Toto přezkoumání se provádí při registraci, kdy jsou posuzovány výsledky studií. A později samozřejmě znovu po určité době, kdy je lék již na trhu. Jsou přitom zvažena všechna dostupná data o bezpečnosti, včetně údajů z klinických studií, registrů, a spontánních hlášení nežádoucích účinků tak, aby se mohl posoudit vliv na celkový poměr přínosů a negativ. [23]

CRO negativa pro pacienta v podstatě neřeší. Toto hodnocení je ze zákona na výše uvedených institucích a je samozřejmě daleko odbornější. V analýze rizik CRO se toto riziko objevit musí, ale je uchopeno zcela jinak. Instituce riziko vyhodnotí a teprve potom studii povolí. CRO musí zvážit způsob vyhodnocení tohoto rizika institucemi a stanovit co nejlépe pravděpodobnost, že se v průběhu studie nevyskytnou taková negativa - nežádoucí účinky, aby studie musela být zastavena. A je už jedno, zda institucemi nebo preventivně samotným sponzorem. Toto riziko je zcela klíčové, protože znamená okamžité ukončení všech provozních aktivit CRO na projektu. A přestože není způsobeno žádným pochybením CRO, samozřejmě následuje podrobné prošetření všech aspektů průběhu studie. Jsou tedy důsledně revidovány i všechny kroky provedené CRO. Takováto šetření jsou značně časově i nákladově náročná a mohou odkrýt i jiné třeba jen drobné nedostatky, které CRO diskreditují.

SÚKL může provádět inspekci u samotné CRO a zaměřuje se přitom především na způsob zabezpečování jakosti. Podrobně posuzuje funkčnost systémů QA a QC. V poslední době se dotazuje také na to, zda jsou hodnocena či řízena rizika v klinickém hodnocení. Jde o obecný trend, kdy se tento aspekt zabezpečování jakosti posouvá z výroby (kde je již dávno zaveden) i do oblasti výzkumu a vývoje léčiv. Obdobně jako u posuzování v CRO zadavatelem, je jasné, že i pro inspekci SÚKL je zavedení řízení rizik jistou prestižní výhodou. Navíc se jistě v relativně blízké budoucnosti stane standardem, bez něhož nebude firma konkurenceschopná.



### **3.9 Metody analýzy rizik ve farmaceutickém průmyslu**

Během širokého posuzování metod analýzy rizik vhodných pro CRO a projekt klinické studie se ukázalo, že nejlepší kritérium pro další výběr je vyjít z modelů používaných ve farmaceutickém průmyslu. Jednak jde o velmi širokou škálu a tak ani nevadí, že většinou jsou cíleny primárně na projekty výrobní. Hlavně jde však o modely, které partneři z oboru znají (např. manažeři sponzora, jejich nezávislí konzultanti, inspektoři regulačních autorit).

V následujícím přehledu jsou uvedeny metody, které doporučuje ICH v předpisu Q9 Quality Risk Management, Annex 1: Risk Management Methods and Tools. Bez dalších úprav je přebírá a doporučuje na svých stránkách i SÚKL.

#### **Analýza FMEA (analýza možných vad a jejich následků)**

FMEA umožňuje vyhodnocení možných způsobů selhání procesů a jejich pravděpodobný dopad na výsledky nebo vlastnosti produktu. Analýza je založena na znalostech produktu a procesu. Analýzu FMEA lze využít pro stanovení priorit rizik a sledování účinnosti kontroly rizik. Lze ji uplatnit u zařízení a vybavení a použít ji pro analýzu výrobní činnosti a jejího vlivu na produkt nebo proces. Jedná se o preventivní metodu, která umožňuje včasné identifikovat možné poruchy. [18]

#### **Analýza FMECA (analýza možných vad a jejich kritických následků)**

Analýzu FMEA lze rozšířit tak, aby zahrнула nejen šetření stupně závažnosti důsledků, pravděpodobnost jejich vzniku a jejich detekovatelnost, ale i váhu kritických následků. K tomu je třeba precizně stanovit specifikace produktu nebo procesu. Uplatnění analýzy FMECA se ve farmaceutickém průmyslu předpokládá především u selhání a rizik souvisejících s výrobním postupem; nicméně neomezuje se pouze na toto použití. [18]

#### **Analýza FTA (analýza stromu poruch)**

Metoda FTA je založena na rozboru vrcholové události nebo problému (obecně negativního jevu). Představuje přístup, který předpokládá selhání funkčnosti produktu nebo procesu a pomáhá systematicky identifikovat faktory. Tento nástroj vyhodnocuje selhání systému (nebo subsystému), přičemž může kombinovat více příčin selhání určením řetězců návazností. [18]

Analýzu FTA lze uplatnit při šetření stížností nebo odchylek, kdy umožňuje úplné pochopení jejich původních příčin a zajistí, že zamýšlené zlepšení plně vyřeší problém a nepovede ke vzniku dalších problémů. Výstupem je vizuální znázornění způsobů selhání. Pro jednoduché systémy je vhodnější použít metody FMEA nebo HAZOP. [18]

### **Analýza HACCP (systém kritických bodů)**

Analýza HACCP představuje systematický a preventivní nástroj pro zajištění jakosti, spolehlivosti a bezpečnosti produktu. Jedná se o strukturovaný přístup, který uplatňuje technické a vědecké principy s cílem vyhodnocení, prevence a kontroly rizika. Nebezpečí jsou dána návrhem, vývojem, výrobou a používáním produktů. [18]

Stanovením kritických kontrolních bodů a stanovením kritických limitů, se zavede jejich sledování. Pokud sledování ukazuje, že kritické kontrolní body nejsou pod kontrolou, určí se nápravná opatření. Následným ověřováním a zavedením systému uchovávání záznamů se rizika neustále kontrolují. Analýzu HACCP lze využít pro řízení rizik související s fyzikálními, chemickými či biologickými nebezpečími. Výstupem je informace pro řízení rizik, která usnadňuje sledování kritických bodů nejenom ve výrobním procesu, ale také v jiných fázích životního cyklu. [18]

### **Analýza HAZOP (analýza ohrožení a provozuschopnosti)**

Analýza HAZOP předpokládá, že rizikové události jsou způsobeny odchylkami od projektu či provozních záměrů. Jedná se o systematickou techniku brainstormingu, kdy se identifikují nebezpečí pomocí tzv. klíčových slov. Tato slova (např. Ne/Žádný, Více, Jiný než, Část,...) se aplikují na příslušné parametry.

Analýza HAZOP byla vyvinuta v chemickém průmyslu, lze ji použít na výrobní postupy, včetně speciálních farmaceutických výrob. Podobně jako u analýzy HACCP je výstupem analýzy HAZOP seznam činností kritických z hlediska řízení rizik. To napomáhá pravidelnému monitorování kritických bodů ve výrobním procesu. [18]

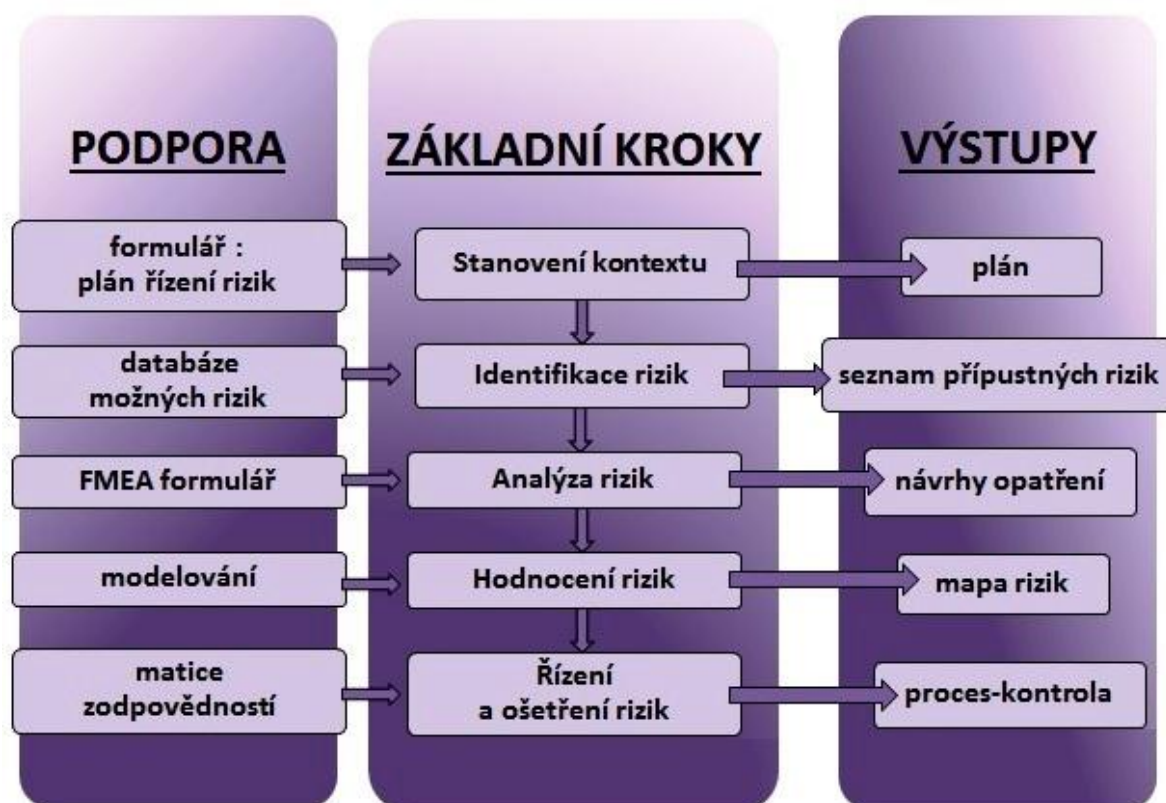
### **Analýza PHA (předběžného posouzení nebezpečí)**

Metoda je založená na aplikaci předchozích zkušeností či znalostí nebezpečí či selhání pro účely identifikace budoucích nebezpečí. Velmi často se používá v raných fázích vývoje projektu, kdy je k dispozici jen málo informací o podrobnostech projektu či provozních postupech a je tedy často předchůdcem dalších nástrojů pro řízení rizik. Tento nástroj vycházející z kombinace závažnosti a z identifikace možných nápravných opatření. [18]

## 4 IMPLEMENTACE NOVÝCH MOŽNOSTÍ ŘÍZENÍ RIZIK

Tato část se věnuje návrhu vlastního procesu řízení rizik ve společnosti Accord Research s.r.o. Navrhuje a specifikuje jednotlivé fáze a doporučující metody vyhodnocené jako vhodné na základě podkladů pečlivě vybraných a uvedených v první kapitole. Pro postup řízení rizik při realizaci klinické studie jako dlouhodobého projektu byl vybrán model řízení definovaný ISO normou (vychází z obrázku 2). Postup je stanoven s ohledem na kontext průběhu klinické studie, popsán v kapitole 2 a využívá doporučených zásad nadřazených společností uvedených v kapitole 3.

Byl vytvořen obecný model pro postup a univerzální dokumenty, které se při každém využití vyplní podle aktuálních a specifických podmínek dané studie. Postup obsahující základní kroky a předdefinované informace byl navržen tak, aby byl co nejsrozumitelnější, nejobsáhlejší a co nejméně administrativně zatěžoval pracovníky. Měl by sloužit jako podklad pro rychlou implementaci rizikové analýzy a jako podklad pro hodnocení a rozhodování.



Obrázek 5: Model pro postup řízení rizik

*Zdroj: Vlastní*

Jednotlivé fáze a kroky zobrazené na obrázku mohou probíhat sekvenčně (po sobě), paralelně (částečně se překrývají) či opakovaně.

## 4.1 Stanovení kontextu

V první fázi stanovení kontextu jsou použity výstupy z bakalářské práce<sup>2</sup>. Byl využit obecný soupis aktivit pro realizaci klinické studie obsahující plánování zdrojů, zpracování rozpisu prací a harmonogramu činností a odpovědností. Tento podklad pro řízení projektu je jednoduchým všeobecným soupisem vzájemně provázaných aktivit s využitím programu Microsoft Office Project 2010<sup>5</sup>. Harmonogram je rozčleněn na dílčí úkony po délce trvání a v současné době je využíván společností vždy jednotlivě upravený pro konkrétní vedení prováděné studie. Do tohoto obecného formuláře jsou zadány specifické charakteristiky a detaily studie a po této velmi snadné a rychlé úpravě poskytuje konkrétní informace o jednotlivých projektech a fázích projektu. Se stejným záměrem jsou vytvářeny i tyto další podklady – tak, aby svou všeobecností podchytily a podpořily oblasti řízení rizik a po jejich snadné úpravě navázaly na specifikaci daného procesu.

Pro stanovení kontextu je určen jako výstup plán řízení rizik. Shrnuté výsledky jsou zde ve stručné a zároveň vypovídající podobě. Plán obsahuje základní kritéria považovaná za podstatná pro řízení rizik. Klíčové skutečnosti jsou členěny do vytvořené osnovy, která je zobrazena na dalším obrázku.

Plán řízení rizik se má stát dokumentem důležitým pro komunikaci a konzultaci a také pro průběžné činnosti monitorování a přezkoumávání při řízení rizik. Po jeho přečtení, by měl pracovník získat základní představu o charakteru projektu, časové náročnosti a rizikovosti projektu. Plán obsahuje seznam osob zainteresovaných a zodpovědných za provádění řízení rizik, také všechny další účastníky řízení rizik, odhad časové a finanční náročnosti řízení rizik. Obsahuje odkazy na všechny související dokumenty, které mohou pomoci nastavit přesné parametry. Odkazy na existující dokumenty a na jejich klíčové části jsou vhodné pro uvedení důležitých souvislostí. Výhodou je informační systém podniku, v němž jsou všechny soubory soustředěny na definovaných místech.

V plánu řízení rizik musí docházet k pravidelným revizím a aktualizacím. Součástí je i formální schválení, které znamená postup do dalších fází. Rozsahem je uzpůsoben k tomu, aby zůstal stručný, ale rizika mohla být řádně identifikována a posouzena.

---

<sup>5</sup> Software nástroj pro podporu projektového řízení.

<i>Záhaví podle pravidel společnosti</i>	<i>číslo</i>
<b>Plán řízení rizik projektu</b>	
<b>Název projektu:</b>	
<b>Projektový manažer:</b>	
<b>Zadavatel:</b>	
<b>Hlavní cíle studie:</b>	
<b>Charakteristika studie:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fáze hodnocení</li> <li>- Důležitost pro podnik</li> <li>- Časový odhad studie</li> <li>- Požadovaný počet pacientů</li> <li>- Rizikovost (výsledná hodnota analýzy)</li> </ul>	
<b>Vstupující subjekty:</b>	
Zadavatel SUKL Etické komise Nasmlouvané ZZ Subkontraktoři	
<b>Hodnocení situace:</b>	
(souvislost s dalšími projekty, činnostmi podniku, okolím, podobné studie či aktivní léčiva, výsledky studie proveditelnosti)	
<b>Účastníci řízení rizik, role, zodpovědnosti:</b>	
<b>Použité podklady:</b>	
<b>Časová náročnost analýzy rizik:</b>	
<b>Odhadované náklady analýzy rizik:</b>	
<b>Aktualizoval</b>	<b>Datum</b>
	<b>schválení</b>

**Obrázek 6:** Plán řízení rizik

*Zdroj: Vlastní*

## 4.2 Identifikace rizik

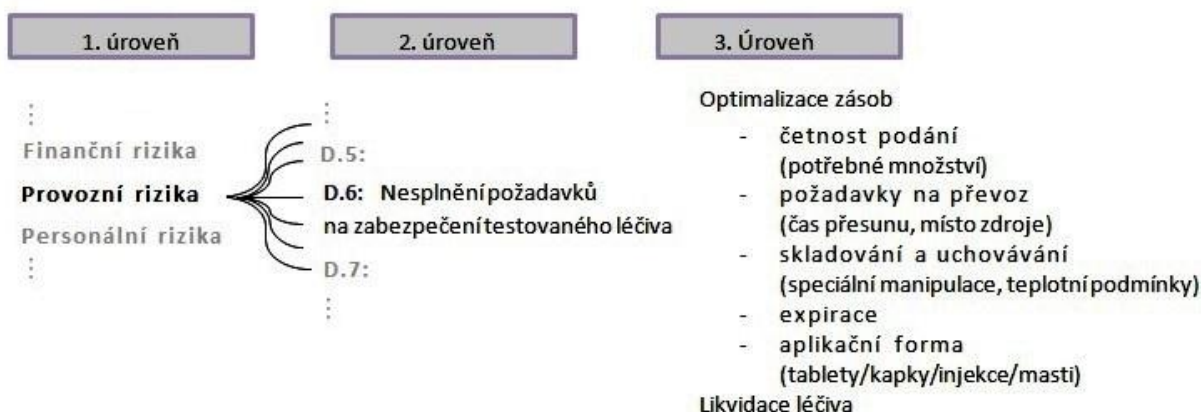
Na začátku došlo k rozložení projektu studie na užší fáze a aktivity vycházející z rozčlenění v bakalářské práci. Byly vymezeny všechny vstupy a subjekty zasahující do její přípravy a průběhu. Došlo k rozčlenění vlivů politických, právních a legislativních, sociálních i ekonomických, vlivy organizační i obchodní a další. Na základě obrázku 1 uvedeném v podkapitole 1.1, se k projektu klinické studie přistupovalo z pohledu samotného projektu, projektových aktivit, ostatních aktivit podniku i podnikatelského prostředí.

Z důvodu velkého množství nejistot v rámci takto dlouhodobého projektu, světového vývoje a celého oboru zdravotnictví se společnost rozhodla zvažovat rizika taková, která pouze přímo ovlivňují přípravu a průběh klinické studie.

Na identifikaci rizik se podílel co nejširší okruh pracovníků firmy se spoustou zkušeností. Došlo tak přizpůsobenou formou brainstormingu a následnou intenzivní skupinovou diskusí k sepsání obsáhlého obecného katalogu možných rizik (následující tabulka 5). Pro lepší orientaci v této databázi rizik a pro větší přehlednost při práci s jednotlivými riziky, byla tato rizika rozdělena do třístupňové úrovně.

V první úrovni byly stanoveny základní kategorie týkající se průběhu projektu podle charakteru. Pod ně byla zařazena rizika formou scénářů (Jaké nepříznivé události mohou nastat?) a ve třetí úrovni jsou tyto scénáře rozepsány podrobně na nejčastější příčiny, problémy, faktory, nedostatky, ale i jména a firemní know-how.

Třetí úroveň si společnost nepřeje zveřejňovat a i pro potřeby této práce se dají specifikovaná rizika považovat za dostačující. Jen pro představu může být uvedeno snadno pochopitelné rozčlenění všech úrovní u testovaného léčiva.



**Obrázek 7:** Tři úrovně identifikace rizik

*Zdroj: Vlastní*

Zvýšenými požadavky na testované léčivo a přesnou specifikací těchto požadavků ve třetí úrovni dochází i k následnému hodnocení celkového rizika „D.6“ v konkrétním případě a jeho míry pravděpodobnosti.

Z této základní databáze (tabulka 5) se mohou dle aktuálních podmínek konkrétní studie vybírat relevantní rizika. Ta poté půjde snadno upravovat, přetvářet a konkretizovat podle aktuálních parametrů. Následnou analýzu by měli provádět zvolení vlastníci rizik, zejména manažer kvality a projektový manažer řízené studie.

Tabulka 5: Identifikace možných rizik - databáze

## Databáze rizik

Identifikace možného rizika	
Kód	Popis možného rizika
<b>Předprojektová rizika</b>	
A.1	Studie má řadu specifik a není na ní odborný personál nebo kapacita.
A.2	V průběhu studie jsou (budou) realizovány společností další a zajímavější projekty.
A.3	Na základě provedené předběžné studie proveditelnosti (proveditelnost) - nemůže být v ČR povolena SÚKL.
A.4	Proveditelnost - nemůže být v ČR povolena Etickou komisí.
A.5	Proveditelnost - je nedostatek vhodných ZZ a zde vhodných pacientů.
A.6	Proveditelnost - ZZ nesouhlasí se základními podmínkami (časové provedení, návrh odměn apod.).
A.7	Proveditelnost - obdobná konkurenční studie probíhá nebo je ve schvalovacím procesu.
<b>Právní a legislativní rizika</b>	
B.1	Nedostatky ve smluvním zabezpečení - smlouva se zadavatelem.
B.2	Nedostatky ve smluvním zabezpečení - smlouva o smlouvě budoucí se ZZ.
B.3	Regulační autorita - SÚKL zjistí nedostatky v dokumentaci (doplňující dotazy, požadavky na změny nebo dodání další dokumentace).
B.4	Regulační autorita - SÚKL vydá negativní stanovisko pro neodstranitelné nedostatky v dokumentaci nebo pro převážení negativ nad přínosy pro pacienta.
B.5	Regulační autorita - Multicentrická nebo Lokální etická komise zjistí nedostatky v dokumentaci (doplňující dotazy, požadavky na změny nebo dodání další dokumentace).
B.6	Regulační autorita - Multicentrická etická komise vydá negativní stanovisko pro převážení negativ nad přínosy pro pacienta.
B.7	Regulační autorita - Lokální Etická komise vydá negativní stanovisko pro převážení negativ nad přínosy pro pacienta nebo nemožnost provedení v daném ZZ.
B.8	Nedodržení právních norem ČR/EU.
<b>Finanční rizika</b>	
C.1	Zadavatel přechodně neplatí smluvní částky v důsledku vlastních finančních problémů (krize, špatná kalkulace,..).
C.2	Zadavatel přestane platit smluvní částky v důsledku vlastních finančních problémů - pozastavení projektu.
C.3	Zadavatel přestane platit smluvní částky v důsledku vlastních finančních problémů - zrušení projektu.
C.4	Růst provozních nákladů, navýšení cen vstupů v provozní fázi projektu.
C.5	Nedostatek vlastních finančních prostředků v provozní fázi projektu.

C.6	Možné kursové ztráty plynoucí z faktu, že alokace na projekt je indikována v EUR/USD, nikoliv v CZK (jednotlivé splátky v etapách projektu).
<b>Provozní rizika</b>	
D.1	Chybný předvýběr ZZ (proveditelnost).
D.2	Špatný protokol (plán) studie - nutné provádět dodatečné změny v projektu.
D.3	ZZ není dostatečně aktivní (málo hodnotitelných pacientů) - nejčastější vlivy: špatný odhad náboru; nepochopení designu; změna priorit (konkurenční studie, změna personálu); nedostatek zkušeností nebo času.
D.4	Málo ZZ - Neoptimální počet zúčastněných ZZ - úzce souvisí s výše uvedeným bodem D.3.
D.5	Moc ZZ - Neoptimální počet zúčastněných ZZ - úzce souvisí s výše uvedeným bodem D.3.
D.6	Nesplnění požadavků na zabezpečení testovaného léčiva.
D.7	Interní monitoring nebo audit zjistí a popíše nálezy v ZZ, další schůzky v širším projektovém týmu řeší možnosti nápravy.
D.8	Mnoho odchylek od plánu studie, zejména hrubých porušení s neschopností snížit jejich počet nebo narůstající trend (kumulace violation).
D.9	Nekvalitní sub-kontraktor, překladatelská agentura, kurýrní služba, jiní (například laboratorní vyšetření mimo ZZ).
D.10	Regulační autority (SÚKL, EK) mají právo studii zastavit v průběhu (např. nové informace o nebezpečnosti pro pacienta, na základě vlastní inspekce v ZZ).
D.11	Selhání ukládání nebo zálohování dat vedoucí k jejich poškození nebo ztrátě.
D.12	Únik dat vlastním zaviněním.
D.13	Nedodržení termínu dokončení studie z výše uvedených důvodů nebo i jiných - ty mohou být specifické pro danou studii a lze je doplnit.
<b>Personální rizika</b>	
E.1	Nedostatečná delegace kompetencí v projektovém týmu.
E.2	Nedostatečný vnitřní kontrolní systém, slabý monitoring nebo nedůsledný audit.
E.3	Málo kvalifikovaní a kvalitní pracovníci projektového týmu.
E.4	Fluktuace zaměstnanců zapojených do provozu projektu.
<b>Rizika "vyšší moci"</b>	
F.1	Kybernetický útok

*Zdroj: Vlastní*



## 4.3 Analýza rizik

Protože se většinou nejedná o snadno kvantifikovatelné rizikové faktory, vychází se z expertního hodnocení pracovníků, z jejich znalostí a zkušeností, z předchozích prováděných studií a z dostupných údajů zveřejňovaných ostatními společnostmi.

### 4.3.1 METODA FMEA

Metoda FMEA byla vybrána manažerem kvality a odsouhlasena dalšími členy společnosti jako nejvhodnější. Metodu využívají často sami zadavatelé a zná ji také SÚKL. Metodu ústav výslovně doporučuje a uznává, jak bylo uvedeno v podkapitole 3.9. Tedy i na základě těchto doporučení byla metoda zvolena. Usnadní rychlé získání orientace v problematice pro ostatní a hlavně může přispět k přehlednosti při prováděných auditech ve společnosti. Základní princip metody je zachován i po nutných úpravách z důvodu specifické problematiky. Každý, kdo se někdy seznámil se systémovým přístupem k FMEA či dokonce byl proškolen, tak snadno pronikne do FMEA formuláře a pochopí údaje v něm uváděné.

Byly odsouhlaseny škály hodnocení uvedené na následující tabulce. Bodové hodnocení 1–10 podporuje slovní komentář, který vymezuje danou hodnotu a napomáhá hodnotiteli vybrat a určit co nejpřesněji vhodnou možnost.

**Tabulka 6:** Tabulka hodnocení RPN = Význam · Výskyt · Odhalitelnost

<b>Význam</b> Závažnost náledků na projekt	<b>Výskyt</b> Pravděpodobnost výskytu	<b>Odhalitelnost</b> Možnost odhalení příčiny	<b>Hodnocení</b> 1-10
Kritické dopady bez výstrahy	Velmi vysoká, událost je téměř nevyhnutelná	Absolutně nemožná, bez varování	10
Kritické dopady s výstrahou	Velmi vysoká pravděpodobnost	Velmi vzdálená, s varováním	9
Velmi vážné dopady	Vysoká pravděpodobnost	Vzdálená, spíše nelze kontrolovat	8
Vážné dopady	Dost pravděpodobné	Velmi malá, nekontroluje se	7
Spíše závažné dopady	Spíše pravděpodobné	Malá, spíše se nekontroluje	6
středně závažné dopady	Průměrné	Průměrná, namátkové kontroly	5
Mírně závažné dopady	Občasné	Mírně nadprůměrná	4
Malé dopady	Spíše nepravděpodobné	Vysoká, probíhají kontroly	3
Velmi malé dopady	Velmi nepravděpodobné	Velmi vysoká	2
Zanedbatelné pro projekt	Téměř jistě nenastane	Jistá zjistitelnost	1

*Zdroj: Vlastní*

Složení týmu bude vždy záviset na realizačním týmu konkrétní studie, tentokrát však byli přizváni všichni s ohledem na odbornost a zapojení do procesu přípravy a průběhu studie.

Na posouzení obecných rizik se podílel následující tým:

- výkonný ředitel (Chief Executive Officer - CEO) - podíl především v oblasti předprojektových, právních a finančních rizik,
- provozní manažer (Chief Operating Officer - COO) - podíl hlavně v oblasti předprojektových, personálních, legislativních, finančních a rizik vyšší moci,
- odborný manažer (Chief Medical Officer - COM) - jde o pracovníka (MUDr.) se specializací na provozní oblasti týkajících přímo odborné zdravotnické problematiky a legislativy,
- manažer kvality (Quality Manager - QM) – všechny oblasti rizik v obecné rovině,
- projektoví manažeři (Project Manager - PM) - účast všech 4 manažerů hlavně v oblasti předprojektových, legislativních, provozních, personálních a rizik vyšší moci,
- monitoři (Clinical Research Associate - CRA) - účast dvou nejzkušenějších monitorů v oblasti provozních rizik.

Na posouzení projektu konkrétní klinické studie se bude podílet následující tým:

- COO, COM, QM, delegovaný PM a minimálně dva CRA delegovaní na studii.

Rozsah analýzy je zaměřen pouze na rizika spojená s přípravou a průběhem klinické studie.

FMEA formulář byl vypracován na základě doporučeného formuláře FMEA procesu. Tento doporučený formulář je možné najít v mnoha zdrojích a je uveden v příloze. Přesto, že se jedná o formulář pro FMEA proces, je myšlen proces výrobní a pro potřeby společnosti je nevyhovující. Vyžaduje vyplnění údajů, které nejsou pro proces projektu relevantní. Na základě společných diskusí s expertním týmem byl formulář co nejpečlivěji upraven do optimální podoby pro funkční využití. Jeho podoba je vidět na dalším obrázku. Společnost se snaží zachovávat svou činnost co nejvíce v souladu s mezinárodně uznávanými standardy a novými etickými kodexy. Tedy se rozhodla chovat velmi otevřeně, kdy výsledný formulář bude na vyžádání k dispozici i zadavateli a konečná verze tedy bude v anglickém jazyce.

Identifikace možného rizika				1 - 10							Výsledky opatření			
Kód	Popis rizika	Dopad	Příčiny	význam	vyskyt	odhali- telnost	RPN	Stávající opatření, prevence	Doporučená opatření	Odpovědná osoba + termín splnění	význam	vyskyt	odhali- telnost	nové RPN
A.1	Co může nastat.	Následky.	3. úroveň	X	Y	Z	=X*Y*Z	Co děláme.	Co by se mohlo.	Kdo, do kdy	X <sub>2</sub>	Y <sub>2</sub>	Z <sub>2</sub>	=X <sub>2</sub> *Y <sub>2</sub> *Z <sub>2</sub>

**Obrázek 8:** Upravený FMEA formulář

*Zdroj: Vlastní*

První fáze FMEA postupu je velmi usnadněna již identifikovanými riziky z předchozí části. Dochází však k rozčlenění dopadů rizik podle různých scénářů. Výskyt události může mít více druhů následků. Od méně vážných dopadů se musí uvažovat i ty vážnější, až kritické dopady na realizaci projektu. Každé variantě se pak přiřadí vlastní hodnoty.

Každý člen FMEA týmu sám ohodnotí faktory X, Y, Z podle svého uvážení a za pomoci uváděných tabulek pro škálu hodnocení. Každý člen týmu stanoví svůj odhad pro hodnoty nezávisle na ostatních. Sdělí se pak nejmenší uvedená hodnota u faktoru, hodnota nejvyšší a aritmetický průměr odhadů členů. Následnou diskusí a porovnáním názorů všech se určí výsledné (co nejobjektivnější) hodnocení jednotlivých rizik.

Po výpočtu indexu priority rizika (RPN) pro každou událost se doporučuje seřadit RPN ukazatele od nejvyššího po nejnižší. Stanovená kritická hodnota oddělí vysoká riziková čísla.

Popis stávajících opatření zaznamenává, co se v současnosti hlídá, způsoby a četnosti prováděné kontroly, jak a kdo může riziko ovlivnit. Tato položka napomáhá i ohodnocení Odhalitelnosti, kde tým posuzuje účinnost používaných kontrolních postupů pro odhalení. Na základě vyhodnocení toho „Co děláme“ se pak v týmu navrhnou „doporučená opatření“, tedy to, co by se mohlo udělat pro snížení míry rizika. Návrhy na opatření jsou omezeny ovlivnitelností rizikových faktorů, finanční a časovou náročností na taková opatření, či jinými omezeními, se kterými je nutné počítat. Každému návrhu je určena zodpovědná osoba za realizaci a reálný, ale závazný termín dokončení.

Nejdůležitější části FMEA formuláře, který byl sestaven a orientačně vyplněn s expertním týmem, jsou uvedeny v následující tabulce. Pro jednotlivá rizika a jejich teoretické dopady zaměstnanci hodnotili obecný význam rizika na projekt, četnost takové události a ohodnotili možnost odhalení, z čehož vznikl index RPN podle vzorce 2. Tyto obecné hodnoty rizik ukazují všeobecnou rizikovost prováděné klinické studie, slouží tak pro odhad v jakém horizontu se rizika pohybují a také pomohly vyzkoušení týmu - jak problematice rozumí.

**Tabulka 7:** Zkrácený výstup FMEA formuláře

Identifikace možného rizika			RPN = Význam · Výskyt · Odhalitelnost			RPN
			1 - 10			
Kód	Popis rizika	Dopad	význam	výskyt	odhalitelnost	
<b>Předprojektová rizika</b>						
A.1	Studie má řadu specifik a není na ní odborný personál nebo kapacita.	Odmítnutí studie nebo posílení společnosti o kvalifikovaný personál.	6	2	1	12
A.2	V průběhu studie jsou (budou) realizovány společností další a zajímavější projekty.	Studie bude mít sníženou prioritu, což se může odrazit na kvalitě.	3	5	1	15
A.3	Na základě provedené předběžné studie proveditelnosti (proveditelnost) - nemůže být v ČR povolena SÚKL.	Nepovolení SÚKL - studie nemůže být realizována.	10	3	2	60
A.4	Proveditelnost - nemůže být v ČR povolena Etickou komisí.	Nepovolení Etickou komisí - studie nemůže být realizována.	10	2	3	60
A.5	Proveditelnost - je nedostatek vhodných ZZ a zde vhodných pacientů.	Riziko je nutno rozčlenit dle jednotlivých ZZ. Celkový dopad rizika se skládá z vyhodnocení všech ZZ a odhadu jejich počtu pacientů.	8	5	2	80
A.6	Proveditelnost - ZZ nesouhlasí se základními podmínkami (časové provedení, návrh odměn).	Zvýšení pracnosti smluvního jednání s jednotlivými ZZ.	8	4	1	32
A.7	Proveditelnost - obdobná konkurenční studie probíhá nebo je ve schvalovacím procesu.	Pozdější problémy s náborem pacientů a prodloužení studie.	3	3	3	27
<b>Právní a legislativní rizika</b>						
B.1	Nedostatky ve smluvním zabezpečení - smlouva se zadavatelem.	Zvýšení nároků na financování projektu z vlastních zdrojů (například nepodchycením dodatečných nákladů).	8	3	3	72
B.2	Nedostatky ve smluvním zabezpečení - smlouva o smlouvě budoucí se ZZ.	Zdržení podpisu smlouvy se ZZ.	6	3	3	54

B.3	Regulační autorita - SÚKL zjistí nedostatky v dokumentaci (doplňující dotazy, požadavky na změny nebo dodání další dokumentace).	Prodloužení doby pro získání povolení.	5	9	1	45
B.4	Regulační autorita - SÚKL vydá negativní stanovisko pro neodstranitelné nedostatky v dokumentaci nebo pro převážení negativ nad přínosy pro pacienta.	Nepovolení projektu. Potenciální ztráty již vložených nákladů, které nejsou smluvně podchyceny.	10	2	1	20
B.5	Regulační autorita - Multicentrická nebo Lokální etická komise zjistí nedostatky v dokumentaci (doplňující dotazy, požadavky na změny nebo dodání další dokumentace).	Prodloužení doby pro získání povolení.	5	9	1	45
B.6	Regulační autorita - Multicentrická etická komise vydá negativní stanovisko pro převážení negativ nad přínosy pro pacienta.	Nepovolení projektu. Potenciální ztráty již vložených nákladů, které nejsou smluvně podchyceny.	9	3	1	27
B.7	Regulační autorita - Lokální Etická komise vydá negativní stanovisko pro převážení negativ nad přínosy pro pacienta nebo nemožnost provedení v daném ZZ	Nepovolení provedení projektu v plánovaném ZZ.	5	2	1	10
B.8	Nedodržení právních norem ČR/EU.	Sankce ze strany Zadavatele nebo státu.	9	4	3	108
<b>Finanční rizika</b>						
C.1	Zadavatel přechodně neplatí smluvní částky v důsledku vlastních finančních problémů (krize, špatná kalkulace,..).	Přechodné zainvestování vlastními prostředky.	3	3	1	9
C.2	Zadavatel přestane platit smluvní částky v důsledku vlastních finančních problémů - pozastavení projektu.	Přechodné zainvestování vlastními prostředky.	4	2	1	8
C.3	Zadavatel přestane platit smluvní částky v důsledku vlastních finančních problémů - zrušení projektu.	Krizový scénář. Dopad je dán smluvními ustanoveními se Zadavatelem.	8	2	1	16

C.4	Růst provozních nákladů, navýšení cen vstupů v provozní fázi projektu.	Zvýšení provozní náročnosti daného projektu a snížení výnosnosti zakázky.	5	5	3	75
C.5	Nedostatek vlastních finančních prostředků v provozní fázi projektu.	Ohrožení kvality nebo celkové udržitelnosti dokončení projektu.	5	2	1	10
C.6	Možné kursové ztráty plynoucí z faktu, že alokace na projekt je indikována v EUR/USD, nikoliv v CZK (jednotlivé splátky v etapách projektu).	Změna předpokládaného profitu z projektu.	5	3	8	120
<b>Provozní rizika</b>						
D.1	Chybný předvýběr ZZ (proveditelnost).	Málo ZZ - zpoždování projektu.	5	6	5	150
D.2	Špatný protokol (plán) studie - nutné provádět dodatečné změny v projektu.	Dodatečné formální změny jen zatěžují svou pracností (oznámení a vysvětlení všem zúčastněným). Podstatné změny (substantial amendment) musí následně schvalovat SÚKL i EC, kdy může dojít i k přerušení studie a to znamená 3-4 měsíční zdržení.	3	4	1	12
D.3	ZZ není dostatečně aktivní (málo hodnotitelných pacientů) - nejčastější vlivy: špatný odhad náboru; nepochopení designu; změna priorit (konkurenční studie, změna personálu); nedostatek zkušeností nebo času.	Zpoždění projektu (prodražení, penalizace). Nižší kvalita provedení a dokumentace. Zvýšení možnosti odchylky.	7	9	6	378
D.4	Málo ZZ - Neoptimální počet zúčastněných ZZ - úzce souvisí s výše uvedeným bodem D.3.	Málo ZZ - zpoždování projektu.	9	8	6	432
D.5	Moc ZZ - Neoptimální počet zúčastněných ZZ - úzce souvisí s výše uvedeným bodem D.3	Moc ZZ - větší jistota splnění, ale vždy vede k menší výnosnosti (povinné "Start Up" poplatky, více smluv, jednání, návštěv, ...).	6	6	5	180

D.6	Nesplnění požadavků na zabezpečení testovaného léčiva.	Navýšení nákladů na další dodávky. Zpoždění projektu (prodražení, penalizace). Nižší kvalita provedení a dokumentace. Zvýšení možnosti odchylky.	8	3	2	48
D.7	Interní monitoring nebo audit zjistí a popíše nálezy v ZZ, další schůzky v širším projektovém týmu řeší možnosti nápravy.	Menší nedostatky se řeší průběžně se ZZ bez závažných dopadů. Větší nedostatky se musí řešit komplexně. Mohou mít přesah i do jiných ZZ a vliv na celkovou kvalitu a realizaci projektu.	7	7	1	49
D.8	Mnoho odchylek od plánu studie, zejména hrubých porušení s neschopností snížit jejich počet nebo narůstající trend (kumulace violation).	Může vést až ke zrušení studie v daném ZZ, nebo i celé studie, pokud nejsou vázány na konkrétní ZZ.	8	7	4	224
D.9	Nekvalitní sub-kontraktor, překladatelská agentura, kurýrní služba, jiní (například laboratorní vyšetření mimo ZZ).	Ohrožená kvality výstupu projektu. Zpoždování projektu.	3	2	2	12
D.10	Regulační autority (SÚKL, EC) mají právo studii zastavit v průběhu (např. nové informace o nebezpečnosti pro pacienta, na základě vlastní inspekce v ZZ).	Krizový scénář. Dopad je dán smluvními ustanoveními se Zadavatelem.	10	1	1	10
D.11	Selhání ukládání nebo zálohování dat vedoucí k jejich poškození nebo ztrátě.	Data jsou klíčovým výstupem projektu. Krizový scénář.	10	3	3	90
D.12	Únik dat vlastním zaviněním.	Diskreditace u zadavatele, popř. smluvní sankce.	8	2	2	32
D.13	Nedodržení termínu dokončení studie z výše uvedených důvodů nebo i jiných - ty mohou být specifické pro danou studii a lze je doplnit.	Krizový scénář. Dopad je dán smluvními ustanoveními se Zadavatelem.	9	7	5	315

Personální rizika						
E.1	Nedostatečná delegace kompetencí v projektovém týmu.	Neefektivní fungování projektového týmu. Ohrožení realizace projektu.	5	2	2	20
E.2	Nedostatečný vnitřní kontrolní systém, slabý monitoring nebo nedůsledný audit.	Neefektivní fungování projektového týmu. Ohrožení realizace projektu.	8	2	1	16
E.3	Málo kvalifikovaní a kvalitní pracovníci projektového týmu.	Ohrožení běžného provozu a dokončení projektu včas a v požadované kvalitě.	8	4	1	32
E.4	Fluktuace zaměstnanců zapojených do provozu projektu.	Nemožnost vytvoření dostatečně kvalitního a stabilního projektového týmu.	6	4	3	72
Rizika "vyšší moci"						
F.1	Kybernetický útok	Ztráta, poškození nebo únik dat.	10	1	1	10

*Zdroj: Vlastní*

#### 4.3.2 MAPA RIZIK

Účelem všech fází je jednoduchost, jasnost, stručnost a časová nenáročnost. I tady lze využít snadné metody ohodnocení s vizuální pomocí mapy rizik.

Pro jednotlivé rizikové faktory se nejprve hodnotí možnost výskytu a také dopad rizikového faktoru prostřednictvím desetibodové číselné lineární stupnice. Stupnice byla zvolena z důvodu relativně velkého množství identifikovaných rizik, ale zachování přehlednosti. Při úpravě stupnice došlo i k navýšení skupin oproti uvedenému příkladu v podkapitole 1.5.

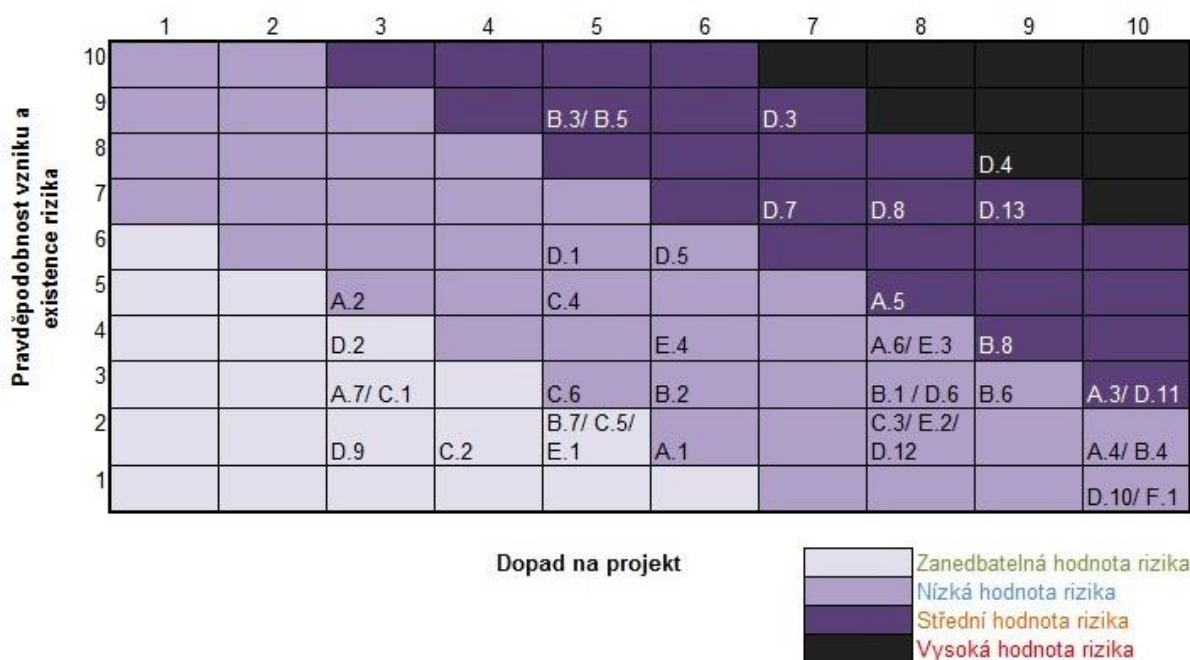
Při porovnání výpočtu pro metodu FMEA (RPN) a výpočtu pro mapu rizik je možné vidět podobnost ve významu při stanovování hodnot:

- Výskyt / pravděpodobnost výskytu rizik
- Závažnost / ohodnocení intenzity negativních dopadů
- Odhalitelnost / X.

Na základě podobnosti není nutné znovu určovat hodnoty pro mapu rizik zvlášť a je možné použít hodnoty již stanovené. Mapa rizik pouze přehledně zobrazí hodnocená rizika. Velmi snadno se pomocí zpracované podpory „modelování“ mapa sama doplní. Na dalším obrázku jsou uvedeny kódy jednotlivých faktorů v prostoru mapy.



Mapa rizik je barevně rozdělena do skupin podle významnosti. Metoda radí zpracovat návrhy na snížení rizika pro kvadrant kritických a významných hodnot rizik, i zde tedy bude vhodné věnovat se dále pouze těm výše hodnoceným skupinám.



**Obrázek 9:** Mapa rizik

*Zdroj: Vlastní*

#### 4.4 Hodnocení rizik

Na základě uvedených analýz je nutné rozhodnout, která rizika je vhodné ošetřit a která je možné přijmout, nebo zda není zapotřebí dalších analýz. Největší pozornost bude věnována položkám s vyšší hodnotou RPN, protože mohou ovlivňovat projekt nežádoucím způsobem nejvíce.

Mapa rizik může vhodně doplnit vizuální podobu hodnocení rizik. Do ní lze také orientačně promítnout čtyři tradiční strategie reakcí na riziko popsané v podkapitole. Levou část tabulky je tak možné vidět a směřovat na strategii – přijmout (zahrnout do rozpočtu). Pravou dolní část směřovat na přesun – zkusit tak dopady rizik smluvně přenášet na jiné subjekty. A rizikům v pravém horním rohu se raději vyhýbat nebo je snižovat a věnovat jim největší pozornost.

V mapě jsou rizika bez násobku odhalitelností, přesto zobrazuje index RPN poměrně podobně. Zejména nejvyšší a nejnižší hodnoty. Na následující tabulce je porovnání nevýznamnějších rizik podle obou variant.

V realizovaném projektu se jako nejrizikovější hodnotí tyto situace:

**Tabulka 8:** Nejvýznamnější rizika index RPN > 200 bodů

FMEA		Mapa rizik		Identifikace možného rizika
riziko	RPN	riziko	X*Y	
D.4	432	D.4	72	Málo ZZ - Neoptimální počet zúčastněných ZZ - úzce souvisí s výše uvedeným bodem D.3.
D.3	378	D.3	63	ZZ není dostatečně aktivní (málo hodnotitelných pacientů) - nejčastější vlivy: špatný odhad nábory; nepochopení designu; změna priorit (konkurenční studie, změna personálu); nedostatek zkušeností nebo času.
D.13	315	D.13	63	Nedodržení termínu dokončení studie z výše uvedených důvodů nebo i jiných - ty mohou být specifické pro danou studii a lze je doplnit.
D.8	224	D.8	56	Mnoho odchylek od plánu studie, zejména hrubých porušení s neschopností snížit jejich počet nebo narůstající trend (kumulace violation).

*Zdroj: Vlastní*

Z mapy rizik vychází, že v černé nejhorší oblasti je pouze riziko D.4. Skutečnost, že je do studie zařazeno podoptimální počet ZZ a tedy začne váznout nábor pacientů hodnotí tým vysokou pravděpodobností s velmi vážnými dopady zejména na zpoždování celé studie. To potvrzuje i nevyšší RPN index (432) a tedy dodává, že se navíc toto riziko i velmi špatně odhaluje. Vždy je tlak na výběr spíše menšího počtu ZZ, ale dostatečně kvalitních ve smyslu aktivního zařazování a vedení pacientů všemi jejich aspekty účasti ve studii. To, že z objektivních příčin jsou a hlavně trvale budou počty pacientů nižší než plánované, se dá odhalit nejdříve v jedné třetině projektu. Ztráta se dohání velmi těžko a samozřejmě za zvýšení nákladů na dodatečné zapojení dalších ZZ.

Převážná část rizik byla ohodnocena jako závažnější, ale s nižší pravděpodobností. Patří sem především taková rizika, která půjde skutečně objektivně hodnotit až na reálné studii. Tam se pak bude zaměstnancům lépe stanovovat hodnota - podle daných specifík studie.

Mezi nižší rizika spadají obzvláště rizika nepravděpodobná, rizika s bezvýznamným dopadem a rizika snadno odhalitelná současným stavem kontrol. Není podstatné důsledně připravovat akce na jejich minimalizaci, nicméně je potřeba je monitorovat jen pro případ, že by se zvýšila pravděpodobnost či možný dopad v průběhu řízení rizik.

Na FMEA formuláři je tato fáze řešena s částí doporučených opatření a tedy prolíná i další fázi (ošetření rizik). Při řízení rizik je tedy vhodné pamatovat na poměr nákladů na snižování rizik ku přínosům z něj. Racionálně zhodnotit finanční a časovou náročnost na taková

opatření. Návrhy na opatření jsou také často omezeny ovlivnitelností rizikových faktorů či jinými omezeními.

Návrhům je určena osoba zodpovědná za ošetření rizik a reálný, ale závazný termín dokončení. Tady je vhodné využít další podpůrný nástroj – matici odpovědností, která je vedena v již zmiňovaném předdefinovaném Microsoft Office produktu. Přidělí každému zmíněnému členu ve společnosti jeho část a úkoly. Matice odpovědností sdílená mezi členy prostřednictvím intranetu je pak také vhodná pro snadné rozložení členů podílejících se na projektu v celém řízení rizik. Je tak snazší vidět proces v rolích a zodpovědnostech a usnadňuje i kontrolu.

#### **4.5 Ošetření rizik**

Po celém procesu posuzování rizik nyní dochází k realizaci konkrétních opatření. Nápad na protiopatření je ovlivněn například osobností posuzovatele, vnitřními procesy, kulturou společnosti a očekáváními. Opatření jsou však zaměřena následujícími způsoby:

- na snižování významu dopadů,
- na snižování výskytu nebezpečí,
- na zvyšování včasné odhalitelnosti.

Ošetření však není konečnou fází. Akce vyvolává reakce a zvláště tady je třeba zhodnotit, jestli ošetřením došlo k nějakým změnám. V celém řízení rizik se nesmí opomíjet soustavné sledování a vyhodnocování, ale i zjišťování nových informací. Zpětná vazba je nezbytná pro správné fungování a rozhodování.

Ve FMEA formuláři se následně provádí nové zhodnocení, porovnání a stanovení nových hodnot čísel. Pokud se žádné ošetření nepřijímá, nechá se odpovídající sloupec prázdný. Cílem je dostat míru rizika měřenou indexem RPN pod požadovanou úroveň.

Na podkladu informací z monitorování a controllingu dochází ke sledování rizik a také přehodnocení jejich současného stavu ohrožení. Identifikovaná rizika se sledují a určuje se, zda jejich vliv už nepominul nebo kdy je vhodný čas na to je ošetřit. Úkolem je také ověřit, že protiopatření bylo provedeno, bylo provedeno efektivně, a dále vyhodnotit případná nová nebo vyvolaná rizika, aby bylo možné reagovat na změny.

## 5 VYHODNOCENÍ A DOPORUČENÍ NÁVRHŮ PRO ŘÍZENÍ RIZIK

Tato kapitola shrnuje a vyhodnocuje dosavadní firemní aktivity v oblasti rizik. Obsahuje souhrn všech zjištění a následných doporučení na činnosti, které mohou vyjádřit rizika spojená s přípravou a průběhem klinické studie.

### 5.1 Stav řízení rizik ve firmě

Společnost řízení a analýzu rizik dosud nepoužívá. Ale často se setkává s dotazem sponzora, zda tento nástroj má zaveden. Většinou jde o dotaz v rámci výběrového řízení nebo auditu. Firma má zaveden systém zabezpečování jakosti, který splňuje zákonné povinnosti i požadavky zadavatelů. Průběžné monitorování, interní audity a následná opatření ve formě CAPA (popsané ve třetí kapitole) jsou teoreticky dostačující. Ale nejsou nástroji pro preventivní a komplexní posouzení možných rizik konkrétního projektu před jeho zahájením. Takovým nástrojem je jen analýza rizik. Pro další práci s řízením rizik je možno zčásti použít stávající QA/QC a CAPA procesy již ve firmě zavedené.

V této souvislosti je možno zmínit obecnou aplikaci systémů kvality ve farmaceutickém průmyslu. Ty se začaly jako první používat ve výrobě. Dnes jsou v zemích OECD regulatorně dány Správnou Výrobní Praxí (SVP). Podchycení výroby léčiva jasnými předpisy je poměrně jednoduché, jde o výrobek jako každý jiný. Stejně tak je analýza a řízení rizik již léta nedílnou součástí procesu výroby léčiv.

Později se ukázalo, že i finální testování nových léčiv v závěru výzkumu a vývoje je potřeba nějak standardizovat. Jde o to, aby mohly být výsledky akceptovány každou jednotlivou regulační autoritou napříč zeměmi bez nutnosti testy opakovat. Pro preklinické studie (laboratorní testy včetně použití zvířat) jde o systém Správné Laboratorní Praxe (SLP) a pro klinické studie systém Správné Klinické Praxe (SKP). Oba tyto systémy jsou o něco volnější než „výroba“ léčiv v SVP. Přesto mají dnes jasná pravidla a v zemích OECD jsou harmonizovány do formy závazných předpisů pro legislativu jednotlivých zemí. [3]

V těchto systémech už je řada prvků z výroby povinných (např. personální dokumentace, záznamová dokumentace, počítačové systémy, metrologie, archivace). Ale jde stále o výzkum a vývoj a žádné hodnocení rizik není legislativně požadováno.

Trendy posledních desetiletí jsou však jasné. Závazné prvky požadavků na jakost z výroby se postupně stávají dobrovolně zaváděnými standardy a po čase jsou často uzákoněny.

Hodnocení rizik je typický příklad. Dnes jde o nepovinnou aktivitu pro firmy pracující v systémech SLP nebo SKP. Ale je oceňována zadavateli z výroby. A je jen otázkou času, kdy se stane právně závaznou. Pokud firma dnes začne používat proces řízení rizik, bude jej mít v té době již dávno plně integrován.

## **5.2 Přínosy procesu řízení rizik**

Nový proces řízení rizik ve firmě:

- bude podkladem řediteli pro rychlejší orientaci v problematice jednotlivých studií a povede ke zvýšení efektivity pravidelných schůzek managementu,
- bude samozřejmě podkladem manažera kvality pro interní audity, kdy bude přehledné na co se prioritně zaměřit a kontrolovat,
- bude dalším nástrojem projektového manažera pro podporu bezproblémového provedení studie,
- bude k dispozici při auditu zadavatele jeho auditorům, kdy tato dobrovolná otevřenost firmy může vést k posílení vzájemné důvěry,
- analýzy již realizovaných projektů začnou vytvářet samostatnou databázi, která se může stát významným know-how firmy,
- bude fungovat také jako systém včasného varování,
- bude tvořit zpětnou vazbu pro nastavení řídicích a kontrolních systémů,
- celkově zvýší profesionalizaci firmy.

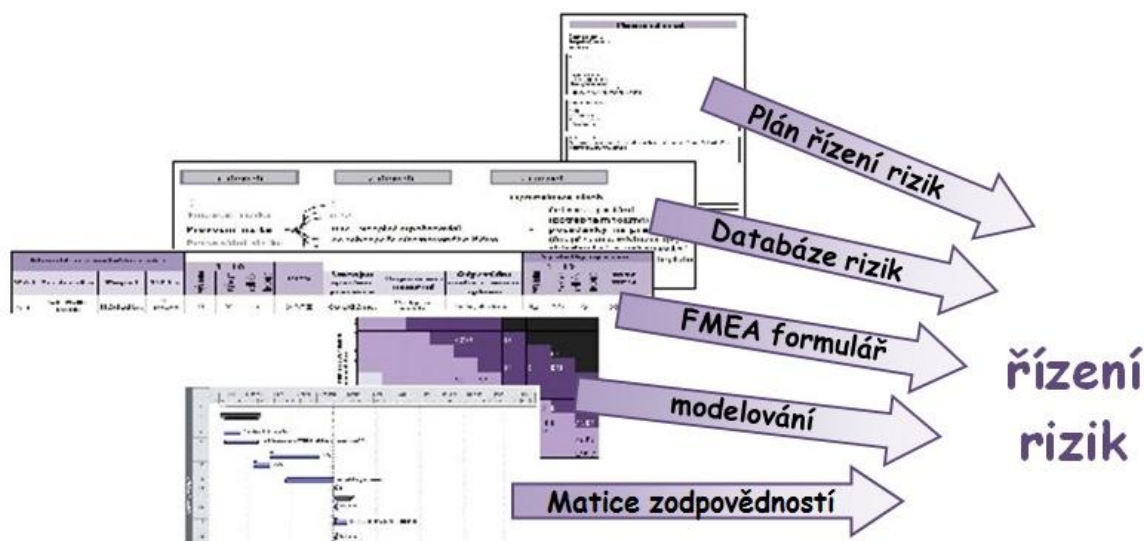
## **5.3 Vyhodnocení návrhů pro řízení rizik a analýzu rizik**

Řízení rizik je dnes široce rozpracováno, metody jsou dobře dostupné a přínosy jednoznačně pozitivní. Už dávno neplatí, že je vhodné jen pro velké, mnohapanoňkové, nadnárodní, nebo jinak vícevrstevné společnosti. Jen je třeba z velmi široké nabídky vybrat vhodnou metodu a i tu ještě upravit na míru dané společnosti a jejím projektům.

Metoda analýzy rizik FMEA byla vybrána na základě širšího konsensu. Její začlenění do celkového řízení rizik konkrétní studie je popsáno v následujících krocích.

Smyslem bylo poskytnout a připravit firmě takové podklady, aby pro ni následná kontrola a řízení rizik bylo co nejsrozumitelnější a nejjednodušší. Řízení rizik bude vycházet z vytvořených podkladů (uvedených na obrázku 5), které by měly usnadnit řízení projektu ve společnosti a napříč jejími projekty.

Pro přehlednost jsou vypracované vstupy uvedeny i na dalším obrázku 10.



**Obrázek 10:** Podpora řízení rizik

*Zdroj: Vlastní*

Prvním krokem je tvorba Plánu řízení rizik. Informace jsou zde ve stručné a zároveň vypovídající podobě. Plán obsahuje základní kritéria považovaná za podstatná pro řízení rizik. Klíčové skutečnosti jsou členěny do vytvořené osnovy ve formě typizovaného formuláře. Zde jsou také určeni účastníci řízení rizik, jejich role a odpovědnosti v následných krocích.

Dalším krokem je identifikace rizik. Byla vytvořena základní Databáze rizik, která obsahuje všechna rizika běžné studie. Popisuje a třídí tato rizika do skupin podle projektových aktivit. Tato základní databáze se bude upravovat podle aktuálních podmínek konkrétní studie. Tento krok je maximálně usnadněn možností snadné úpravy vytvořeného formuláře hlavně proto, aby se na nic nezapomnělo. Zde je nutné poznamenat, že je formulář v této práci detailně rozpracován jen do druhé úrovně (třetí úroveň si společnost nepřeje zveřejňovat). Samozřejmě v rámci práce byla tato úroveň také do značné míry rozpracována. Při hodnocení reálné studie by pak byla databáze třetí úrovně doplněna pracovníky firmy a sloužila by jako podklad pro koordinaci probíhající studie.

Třetím krokem je vlastní analýza identifikovaných rizik. Byl vypracován FMEA formulář do podoby pro jednoduché a funkční použití. Jsou zde určeny hodnocené parametry (význam, výskyt a odhalitelnost) a definována 10 bodová škála kvantitativního hodnocení. Přehledně je začleněn popis stávajících opatření, zhodnocení zda jsou dostačující a případných dalších opatření, které je vhodné provést pro snížení hodnoty rizika. Pro každé další plánované opatření je určena odpovědná osoba a termín. Důležitou součástí formuláře je zpětná vazba, tedy přehodnocení rizika po provedení plánovaného opatření.

Součástí tohoto kroku je i vizualizace ve formě Mapy rizik, kde se přehledně zobrazí hodnocená rizika. Snadno se pomocí zpracované podpory „modelování“ mapa sama doplní.

Na základě těchto analýz je potřeba rozhodnout, která rizika je vhodné ošetřit a která je možné přijmout, nebo zda není zapotřebí zjistit více informací. Tedy krokem hodnocení rizik dochází k vyhodnocení aktuálních hrozeb a situace. Tato část je již plně na vedení společnosti. Pro usnadnění byl vytvořen nástroj Matice zodpovědností, pro vymezení kompetencí a úkolů v týmu. Ta je vedena v systému již fungujícího programu a připomene tak každému kdo, a do kdy má co udělat pro ošetření rizika.

Po aplikaci plánovaného ošetření rizika by mělo dojít ke snížení jeho hodnoty. Ve FMEA formuláři se následně provádí nové zhodnocení a stanovení nových hodnot významu rizika, jeho výskytu a ohodnocení odhalitelnosti. Smyslem je, mít projekt pod kontrolou, přehledně a systematicky splnit stanovené cíle.

Metodika je koncipována s vidinou toho, že systém řízení rizik by byl součástí již zavedených kontrol a auditů a musí být ve shodě s příslušnými formálními i obecnými požadavky na jeho funkčnost.

## **5.4 Doporučení pro firmu**

Jako vhodné pro lepší začlenění procesu do společnosti lze doporučit menší firemní školení pro zaměstnance odborníkem FMEA. Jejich hodnocení je smyslem a podstatou celé analýzy a proto je velmi důležité, aby rizika správně hodnotili a uměli pracovat s následnými opatřeními. Jako nejvíce problematickou položku celé analýzy lze uvést hodnocení odhalitelnosti. Tým byl s celým procesem seznámen a i v jeho průběhu se většina pravidel opakovaně připomínala. Díky doplňujícím slovním komentářům k hodnotám (viz tabulka 6) se skupině pracovalo viditelně jednodušeji a rychleji. V problematice klinických studií nelze však měřit četnost vad a výrobní parametry. Možnost odhalení příčiny byla možná i z důvodu obecné roviny projektu velmi obtížně hodnotitelná. Zejména v rámci několikaletého průběhu studie.

V mapě rizik nyní rozměr odhalitelnosti zcela chybí. Možná proto zde zaměstnanci tuto informaci ani moc nepostrádali. Je ale možné tento rozměr doplnit - například velikostí bubliny s kódovým označením daného rizika. Čím hůře odhalitelný a hlídatelný faktor je, tím větší velikost a tedy větší upozornění na jeho zhoršenou kontrolovatelnost.

Mělo by se také dbát na co nejobektivnější vyjádření dopadů. Vyjádření dopadů na již zmiňovaný trojimperativ projektu – tedy časové zdržení, větší finanční zatížení, negativní

dopady na kvalitu provedení a cíle či dokonce jejich kombinace. To by mělo jít podle mnohaletých zkušeností a znalostí lidí v týmu poměrně snadno. A předvyplněné informace by je měly ještě správně nasměrovat a podpořit. Časové nebo finanční následky jsou v těchto projektech snadněji počitatelné. Zpoždění jednoho termínu může mít za následek posunutí dalších a se včasným upozorněním je reálnější tomu předejít.

### **5.5 Zavedení řízení rizik ve firmě Accord Research s.r.o.**

V analýze jsou možná rizika rozdělena do tří úrovní. Dvě úrovně jsou popsány konkrétně. Třetí úroveň si musí firma definovat sama pro konkrétní projekt. Zde se již jedná o velká specifika projektu. Samozřejmě byla tato úroveň již ve firmě částečně rozpracována na základě diskuzí při identifikaci rizik. Jako u každého nově zaváděného prvku managementu je jasné, že u prvního projektu nebude vše 100%. Je celkem zbytečné zdůrazňovat doporučení, že se všechny zjištěné nedostatky musí zohlednit v dalším projektu. I řízení rizik bude prodělávat jistý vývoj a firma nesmí dopustit jeho stagnaci nebo dokonce útlum.

Smyslem je poskytnout a připravit firmě takové podklady, aby pro ni řízení rizik bylo co nejsnazší. Musí být dobře uchopitelné a zpracovatelné do podoby interního předpisu – SOP. A musí být dobře interpretovatelné a pochopitelné při běžném interním školení dalších pracovníků firmy. Také jejich příspěvek je smyslem celkové analýzy a je velmi důležité, aby rizika správně hodnotili a uměli pracovat s následnými opatřeními. Teprve tehdy může být řízení rizik dobře implementováno a být trvale opravdu funkční.



## ZÁVĚR

Cílem práce bylo vypracovat a nastavit model analýzy a řízení rizik, který je dobře použitelný a přínosný pro konkrétní malou firmu se specifickým typem projektů. K dispozici je dnes velké množství nejrůznějších modelů a přístupů. Některé jsou velmi sofistikované a řada je dostupná i komerčně. Ale jsou pochopitelně velmi drahé.

Složitý model postrádá v malé společnosti smysl. Více než jinde platí, že v jednoduchosti je ta pravá síla. Jakýkoliv příliš komplikovaný model by byl kontraproduktivní. Analýza by mohla zabrat neúměrně času a energie. Pracovníky by mohla zahltit a klíčové informace by mohly zapadnout. Neměla by nastat situace, kdy by se dělala analýza jen pro analýzu jako jeden z nutných byrokratických kroků bez efektivního výstupu a přínosu.

První kapitolou jsou uvedeny teoretické základy pojmů. Byla popsána definice projektového rizika a nejistot, zejména pak jejich působení v podniku zabývajícím se projekty. Podrobně bylo popsáno řízení rizik podle ISO normy. V jednotlivých podkapitolách byly vysvětleny fáze procesu, smysl procesu a výstupy jednotlivých kroků.

Ve druhé kapitole byl představen průběh klinické studie. Nejprve v celkovém kontextu výzkumu a vývoje léčiv, poté byla na průběhu studie charakterizována rizika vznikající při přípravě a realizaci projektu.

Kapitola třetí představuje firmu Accord Research s.r.o. a její činnosti pro zajištění kvalitního provedení studie. Uvedeny jsou i legislativní požadavky na systém kvality a nároky na monitorování a audity v klinické studii.

Čtvrtá kapitola obsahuje návrh vlastního procesu řízení rizik ve společnosti. Na základě teoretických zjištění dochází k návrhu postupu a vytvoření podpůrných nástrojů ke snadnému zavedení a řízení rizik. Přípravou obecného modelu ve spolupráci se zaměstnanci firmy byla vytvořena univerzální podpora ve formě základních dokumentů pro následné hodnocení, rozhodování a vedení skutečného projektu.

Kapitolou pátou pak dochází ke shrnutí návrhů, zhodnocení současného stavu řízení rizik a doporučením pro zavádění řízení rizik ve společnosti Accord Research s.r.o. Závěrem vyhodnocuje všechna zjištění a následná doporučení na činnosti vedoucí k analýzám rizik spojených s přípravou a průběhem klinické studie.

Pro analýzu rizik byla vybrána metoda FMEA (Analýza možných rizik a jejich následků). Tato metoda rozděluje složitý projekt klinické studie do menších jednotek (předprojektová,

provozní, personální apod.). V nich jsou definována možná rizika, která jsou dále rozdělena do tří úrovní. Pro každé riziko je dále obecně nastaven rozbor významu, výskytu a odhalitelnosti. Tato kritéria jsou pro přehlednost hodnocena kvantitativně, tedy pomocí číselné stupnice.

Tato diplomová práce může být podkladem pro tvorbu Standardního operačního postupu, který by mohl být začleněn do stávajících postupů ve společnosti. Vypracovaný obecný model by tak byl vlastně SOP pro proces řízení rizik, definuje metodu, identifikaci, analýzu a hodnocení rizik. Dále by stanovoval komunikaci rizik, tedy zúčastněné a odpovědné osoby ve smyslu funkčního zařazení a způsob schvalování. Navíc by měl popsat základní pravidla pro snížení nebo přijímání rizik včetně kroků pro následné přehodnocení. Vytvořená podpora vzorů pracovních formulářů a kontrolních seznamů by byla funkční přílohou.

Jako je již analýza a řízení rizik nezbytnou součástí procesu výroby léčiv, může být i součástí rizik spojených s přípravou a průběhem klinických studií. Zavedením systematického přístupu k identifikaci, analýze, hodnocení a monitorování všech významných rizik může společnost zajistit, aby rizika byla minimalizována a včas předvídána.

## POUŽITÁ LITERATURA

- [1] BPM téma. Rizika a procesy - úvod. *Politika rizik*. [online]. [cit. 2015-11-10]. Copyright © 2003-2007 BPS Business Process Services. ISSN 1802-5676. Dostupné z: <http://bpm-tema.blogspot.cz/search/label/Rizika>.
- [2] Doporučená praxe Společnosti pro projektové řízení: oblast řízení rizik. In: *Společnost pro projektové řízení: Česká republika* [online]. Zemědělská 5, Brno: International project management association, 2013 [cit. 2015-11-10]. Dostupné z: [http://cspr.cz/wp-content/uploads/2014/09/Dobra\\_praxe\\_Rizeni\\_rizik\\_v1.pdf](http://cspr.cz/wp-content/uploads/2014/09/Dobra_praxe_Rizeni_rizik_v1.pdf).
- [3] EMA. ICH Topic E6 (R1): *Guideline for Good Clinical Practice, Note For Guidance On Good Clinical Practice*. London: Canary Wharf, 2006.
- [4] FOTR, Jiří; HNILICA Jiří. *Aplikovaná analýza rizika ve finančním managementu a investičním rozhodování*. 2. vydání. Praha: Grada Publishing a.s., 2014. 304 s. ISBN 978-80-247-5104-7.
- [5] GLICK, H.A, J. A DOSHI, S.S SONNAD a D POLSKY. *Economic Evaluation in Clinical Trials: Handbooks in Health Economic Evaluation*. 1. vyd. New York: OXFORD University Press, 2007. ISBN 019852997X.
- [6] GRASSEOVÁ, Monika, Radek DUBEC a David ŘEHÁK. *Analýza v rukou manažera: 33 nejpoužívanějších metod strategického řízení*. Vyd. 1. Brno: Computer Press, 2010, s. 169. ISBN 978-80-251-2621-9.
- [7] Interní materiály firmy Accord Research s.r.o., 2016.
- [8] KLH-19 verze 1: *Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva*. In: *Klinické hodnocení léčiv*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2008.
- [9] KLIMASZEWSKI, A. D. (ed.) et al. *Manual for Clinical Trials Nursing: Oncology Nursing Society*. Second edition. Pittsburgh, 2008. ISBN 978-1890504717.
- [10] KOPEČNÁ, E., PASEKA, J., JEDLIČKOVÁ, A.: *Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení*. Galén, Praha: 2009. ISBN 978-80-7262-602-1.
- [11] KORECKÝ, Michal a Václav TRKOVSKÝ. *Management rizik projektů: se zaměřením na projekty v průmyslových podnicích*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, 583 s. ISBN 978-80-247-3221-3.

- [12] MERNA, Tony, Jiří PENC a Faisal F AL-THANI. *Risk management: řízení rizika ve firmě*. Vyd. 1. Brno: Computer Press, 2007, xii, 194 s. ISBN 978-80-251-1547-3.
- [13] RAIS, K., SMEJKAL, V., 2010. *Řízení rizik ve firmách a jiných organizacích*. 3. vyd. Praha: Grada Publishing. 360 s. ISBN 978-80-247-3051-6.
- [14] Řízení rizik v projektech PPP: Identifikace, ohodnocení, alokace, ošetření a kontrola. In: *Ministerstvo financí* [online]. Praha 1, Na Příkopě 3–5: PPP Centrum a.s., 2011 [cit. 2015-11-10]. Dostupné z: <http://www.mfcr.cz/cs/legislativa/metodiky/2011/metodika-řízení-rizik-v-projektech-ppp-9542>.
- [15] SHEIN-CHUNG, Chow a Liu JEN-PEI. *Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies*. third edition. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014. ISBN 978-0-470-88765-3.
- [16] STARK, Nancy J. *Clinical Research Quality Management System: Table of Contents*. 2009 Edition. Chicago, IL: Clinical Device Group Inc, 2009. ISBN 1-889160-18-0.
- [17] STRNADOVÁ, V., SVOBODNÍK, A., KŘEPELKA, F.: *Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků*. Grada Publishing, Praha: 2007. ISBN 978-80-247-1917-7.
- [18] SÚKL - Doplněk 20: Řízení rizik pro jakost. *SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, 2008 [cit. 2015-11-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/doplnek-20>.
- [19] TICHÝ, Milík. *Ovládání rizika: analýza a management*. Vyd. 1. Praha: C.H. Beck, 2006, 396 s. ISBN 80-7179-415-5.
- [20] UNCOB-GYNSOP: *Standard Operating Procedures for Good Clinical Practice* [online]. University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, 179 pages, 2014 [cit. 2015-11-10]. Dostupné z: [https://www.med.unc.edu/tcrb/research/UNCOB-GYNSOP\\_2014.pdf](https://www.med.unc.edu/tcrb/research/UNCOB-GYNSOP_2014.pdf).
- [21] Úloha a aplikační možnosti metody FMEA při zabezpečování spolehlivosti: Princip a možnosti aplikace metody FMEA/FMECA. In: *ČESKÁ SPOLEČNOST PRO JAKOST* [online]. Novotného lávka 5, 116 68 Praha 1, 2001 [cit. 2015-11-10]. Dostupné z: [http://www.csq.cz/fileadmin/user\\_upload/Spolkova\\_cinnost/Odborne\\_skupiny/Spolehlivost/Sborniky/05\\_FMEA.pdf](http://www.csq.cz/fileadmin/user_upload/Spolkova_cinnost/Odborne_skupiny/Spolehlivost/Sborniky/05_FMEA.pdf).

- [22] Vyhláška. Ministerstva zdravotnictví č. 226/ 2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, [cit. 2015-11-10]. Dostupné z: <https://www.mvcr.cz/soubor/sb072-08-pdf.aspx>.
- [23] Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů.

## **SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha A OBECNÝ FMEA FORMULÁŘ

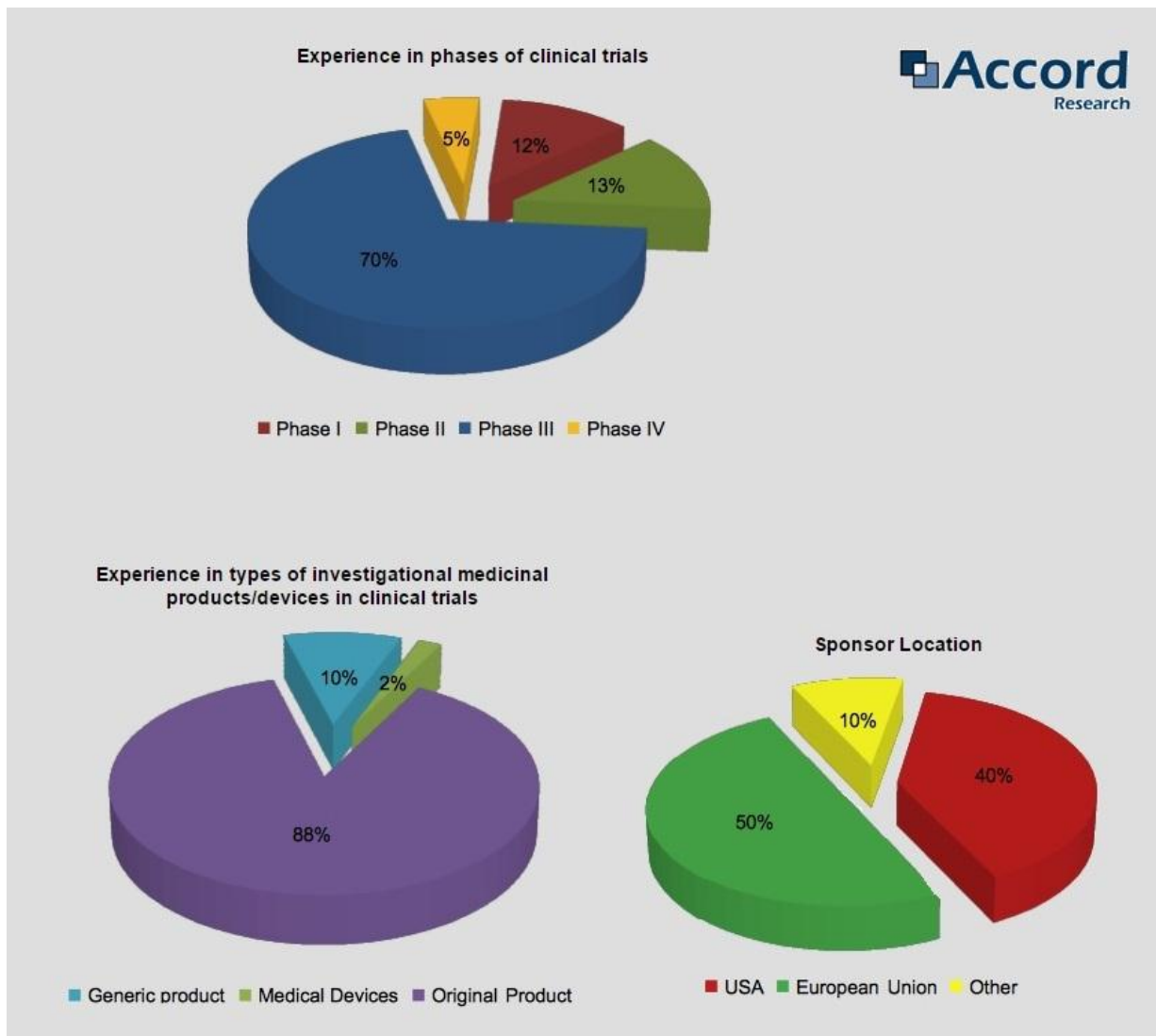
Příloha B FIREMNÍ KLINICKÉ STUDIE V GRAFECH

Příloha C VYSVĚTLENÍ ZÁKLADNÍCH POJMŮ



## Příloha B: FIREMNÍ KLINICKÉ STUDIE V GRAFECH

Následující grafy znázorňují základní údaje z prezentace firmy, která je pouze v angličtině. Grafy obsahují informace za 8 let existence firmy.



Experience in phases of clinical trials – Fáze klinické studie (I-IV)

Experience in types of investigational medicinal products

- Original product – originální léčivo (nový výzkum)
- Generic product – neoriginální léčivo (kopie kterému prošla licence)
- Medical Devices – zdravotnické prostředky (např. implantáty)

Sponsor Location – původ zadavatele



## **Příloha C: VYSVĚTLENÍ ZÁKLADNÍCH POJMŮ**

### **Klinická studie**

Klinické hodnocení je podání důkazů o účinnosti a bezpečnosti léku u člověka.

### **Smluvní výzkumná organizace - Contract Research Organization (CRO)**

Organizace smluvně zavázaná zadavateli k zajištění jedné nebo více povinností či funkcí zadavatele, vztahujících se ke klinickému hodnocení.

### **Subjekt hodnocení - pacient**

Osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčiva nebo jako účastník kontrolní skupiny.

### **Zkoušející - Investigator**

Osoba, která zahajuje a provádí klinické hodnocení sama nebo s dalšími osobami, a pod jejímž bezprostředním vedením je hodnocené léčivo aplikováno, distribuováno nebo užíváno subjektem.

### **Zadavatel - Sponsor**

Osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přijímá odpovědnost za zahájení, vedení a/nebo financování klinického hodnocení.

### **Subkontraktor**

Outsourcing, kdy se podpůrné činnosti smluvně svěří firmě s potřebnou certifikací, nejčastěji jde o překlad dokumentů ke studii, převozy léčiva, statistické zpracování dat,...

### **Hodnocené léčivo**

Léčivá látka upravená do lékové formy nebo placebo, jež jsou testovány nebo použity jako kontrola v klinickém hodnocení, včetně registrovaného léčivého přípravku, pokud je tento používán nebo připraven způsobem odlišným od schválené lékové formy.

### **Etická komise (EK)**

Nezávislý orgán složený ze zdravotnických/vědeckých odborníků a nezdravotnických či nevědeckých členů, který odpovídá za zajištění ochrany práv, bezpečnosti a zdraví lidských subjektů zařazených do klinického hodnocení a poskytuje veřejnou záruku této ochrany.

### **Státní úřad pro kontrolu léčiv (SÚKL)**

Souhlas SÚKL s provedením studie, je klíčové povolení k praktickému zahájení studie. Má možnost zhodnotit celé klinické hodnocení, zkontrolovat postup provedení klinické studie a ochránit tak subjekty, které by mohly být vystaveny zbytečnému riziku, ještě před započatím.

### **Správná klinická praxe (SKP) - Good Clinical Practice (GCP)**

Standard pro plánování, provádění, vedení, monitorování, auditování, zapisování, analyzování a hlášení klinických hodnocení, který zajišťuje, že údaje a nahlášené výsledky jsou věrohodné, přesné, a že jsou chráněna práva a integrita subjektů hodnocení i důvěrnost údajů o subjektech hodnocení.

### **Dokumentace - Documentation**

Všechny záznamy v každé podobě (včetně písemných, elektronických, magnetických a optických záznamů, ale nejen jich, dále scany, RTG snímky a elektrokardiogramy), které popisují nebo zaznamenávají metody, provedení a/nebo výsledky klinického hodnocení, faktory ovlivňující klinické hodnocení.

### **Protokol - Protocol**

Dokument, který popisuje cíl(e), plán, metodologii, statistickou rozvahu a uspořádání studie.

### **Smlouva - Contract**

Písemná, datovaná a podepsaná smlouva mezi dvěma nebo více zúčastněnými stranami, která určuje uspořádání pověření a rozdělení úkolů a povinností a dle situace i o finančních záležitostech.

### **Záznamy o hodnocení pacienta - Case Report Form**

Tištěný, optický nebo elektronický dokument navržený s cílem zaznamenat všechny protokolem požadované informace o každém subjektu hodnocení, které mají být oznámeny zadavateli.

### **Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení - Clinical Trial/Study Report**

Písemný popis klinického hodnocení podávání léčiva prováděného na lidských subjektech, ve kterém jsou klinické a statistické popisné údaje, výsledky a rozborů sjednoceny do jediné zprávy – provádí zadavatel na podkladě dílčích zpráv.

### **Informovaný souhlas -Informed Consent**

Proces, ve kterém subjekt dobrovolně potvrzuje svou ochotu podílet se na konkrétním klinickém hodnocení poté, co byl informován o všech aspektech klinického hodnocení, které jsou důležité pro rozhodnutí subjektu zúčastnit se studie. Informovaný souhlas je dokumentován formou písemného, podepsaného a datovaného formuláře.

### **Zdrojové dokumenty - Source Documents**

Původní dokumenty, údaje a záznamy (např. zprávy z hospitalizace, laboratorní vyšetření, deníky subjektů hodnocení, záznamy o výdeji léků z lékárny, údaje získané z automatických přístrojů, RTG snímky, chorobopisy subjektů hodnocení apod.)

### **Monitorování - Monitoring**

Dohled nad průběhem klinického hodnocení včetně zajištění, že je prováděno, zaznamenáváno a hlášeno v souladu s protokolem, standardními pracovními postupy, Správnou klinickou praxí a právními předpisy.

### **Zpráva o monitorování - Monitoring Report**

Písemná zpráva monitora zadavateli po každé návštěvě místa klinického hodnocení a/nebo po jiném kontaktu vztahujícím se ke klinickému hodnocení podle standardních pracovních postupů zadavatele.

### **Standardní pracovní postupy - Standard Operating Procedures (SOPs)**

Podrobné písemné návody, jejichž cílem je dosáhnout jednotnosti v provádění určitých úkonů.