

Rozvoj klíčových kompetencí v oblasti klinického výzkumu: CONSCIOUS curriculum projects

Jitka Rychlíčková, Zora Čechová, Kateřina Nebeská, Lenka Součková

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Oblast nekomerčních klinických studií zaznamenává v posledních letech významný vzestup hlavně v kontextu precision medicine a individualizované léčby. Nekomerční studie totiž poskytují prostor pro výzkum otázek přílehlavějších klinické praxi a nabízí příležitost pro využití inovativních designů klinických studií. Nekomerční klinické studie ale současně kladou vyšší nároky na hlavní zkoušející a členy jejich týmů, neboť tito svou pozici ve studii rozšiřují o koordinační a manažerskou roli zadavatele.

Na druhé straně je vzdělávání v oblasti organizace a teorie klinických studií na lékařských a farmaceutických fakultách v České republice poměrně skromné. Typicky je zařazeno do výuky farmakologie jako součást přiblížení celého procesu výzkumu a vývoje léčiva. V postgraduálním stupni jsou pak pouze na některých fakultách otevírány komplexní předměty věnující se organizaci a interpretaci klinických studií.

Projekty ERASMUS+ CONSCIOUS a ERASMUS+ CONSCIOUS II tak mohou pomoci zaplnit mezeru ve vzdělávání v této oblasti, nabízí totiž ucelený, bezplatně přístupný soubor lekcí pro pregraduální a postgraduální studenty biomedicínských oborů a plánována je také otevřená pilotní výuka formou dvanácti on-line lekcí s mezinárodní účastí.

Klíčová slova: nekomerční klinické studie, vysokoškolské vzdělávání, biomedicínské obory, kurikulum, problémová výuka.

Building key competencies in clinical research: CONSCIOUS curriculum projects

The field of non-commercial clinical trials has experienced significant expansion in recent years, especially in the context of precision medicine and individualized treatment. Indeed, non-commercial trials provide a venue for research on questions relevant to clinical practice and offer the opportunity to use innovative clinical trial designs. At the same time, however, non-commercial clinical trials place greater demands on principal investigators and their team members as they extend their position in the study to include the coordination and management role of the sponsor.

On the other hand, training in the organization and theory of clinical trials at medical and pharmaceutical faculties in the Czech Republic is limited. It is typically included in pharmacology as part of an introduction to the overall process of drug research and development. At the postgraduate level, only some faculties offer comprehensive courses on the organization and interpretation of clinical trials. The ERASMUS+ CONSCIOUS and ERASMUS+ CONSCIOUS II projects can thus help to fill the gap in education in this area, offering a comprehensive, free-of-charge collection of lessons for undergraduate and postgraduate biomedical students, and an open pilot course of twelve on-line lessons with international participation is also planned.

Key words: non-commercial clinical trials, academic education, biomedical students, curriculum, problem-based learning.

Cesta léčiva na trh nebo upřesnění jeho terapeutického či bezpečnostního profilu po registraci vede přes široké spektrum studií. Lékaři, ale i další odborníci podílející se na péči o pacienta musí v kontextu medicíny založené na důkazech (EBM) umět výsledky

těchto studií správně interpretovat a aplikovat. Samotná interpretace vyžaduje rozsáhlé porozumění nejen dané odborné oblasti, léčebným postupům a podmínkám jejich volby, ale i porozumění teorii klinického výzkumu, designům klinických studií a sta-

tistice. V neposlední řadě je žádoucí také schopnost kritického zhodnocení výkladu výsledků autory publikace. Kombinace výše uvedeného spolu se zohledněním potřeb daného pacienta vede k optimalizaci léčby, což je ústřední cíl.

V návaznosti na požadavek individualizované léčby a precision medicine narůstá v posledních letech význam specifického typu klinických studií – tzv. investigátorem iniciovaných klinických studií nebo také nekomerčních klinických studií. Tyto studie typicky vycházejí z klinické praxe lékařů či z akademické půdy (např. nemocnice, univerzity, vědecko-výzkumných center) (1). Obvykle se zabývají relevantními otázkami a potřebami z klinické praxe, věnují se oblastem a populacím pacientů, které jsou často opomíjené v klasických komerčních studiích, čímž mohou podpořit vývoj nových, zpřesňujících doporučení (1). Jinými slovy komerční studie jsou obvykle orientované na samotný léčivý přípravek, nikoli na pacienta jako takového, jak je tomu u investigátorem iniciovaných studií. To, že se ani v našich podmínkách nejedná o ojedinělý typ výzkumu, dokládá práce Hořavové a kol. analyzující klinické studie zahájené v České republice do roku 2018 (2).

Rozmach precizní medicíny, individualizace léčby, používání cílených a biologických léčiv má dopad i na přizpůsobení designů a metodiky klinických studií, např. „studie v rámci kohort“ (TwICs) je pragmatický přístup k randomizovaným studiím, při němž jsou účastníci studie náhodně vybráni z existující kohorty, která je součástí klinické studie, a zároveň je vyhodnocovaná větev standardní léčby (3). Další možností je zohlednění dynamického trendu vývoje nových léčiv v inovativním adaptivním designu klinické studie, který umožňuje flexibilně modifikovat nábor pacientů do jednotlivých ramen či uzavření či otevření nového výzkumného ramene dle předem definovaných podmínek (4).

Tyto typy klinického výzkumu je tudíž třeba vnímat jako relevantní nejen v posunu kvality a individualizace léčby pacienta, ale i v kontextu potřeby tréninku expertů navrhujících a provádějících vlastní (akademickou) studii (1). Investigátoři mohou mít zkušenosti z komerčních klinických studií, nicméně v investigátorem iniciovaných studiích hlavní zkoušející, resp. jejich zastřešující organizace, přebírají roli zadavatele a jsou tak zodpovědní za koordinační a manažerské činnosti (1, 5). Současně ale

orientace absolventů biomedicínských oborů v organizaci klinického výzkumu nemusí být optimální. Zahraniční pohled na tuto otázku nabízí např. Alfaar a kol. (6). Podobná data za Českou republiku nejsou k dispozici, nicméně ze screeningu veřejně dostupných informací o předmětech vyučovaných na lékařských a farmaceutických fakultách v České republice vyplývá, že v pregraduálním studiu je téma klinického hodnocení léčiv vyučováno pouze okrajově, jako součást přednášek nebo seminářů z farmakologie k pochopení výzkumu a vývoje nového léčiva. Na farmaceutických fakultách jsou studentům k dispozici další volitelné předměty, které se klinickému hodnocení léčiv věnují podrobněji, ať už ve spojitosti s preklinickým výzkumem, nebo s přesahem do industriální farmacie. V rámci postgraduálního studia existují pouze na dvou fakultách ucelené předměty věnující se plánování, organizaci a hodnocení klinických studií nebo správné klinické praxi. Na ostatních fakultách má toto téma v různých předmětech konkrétní aplikaci, výběrem např. Etika ve zkoušení léčiv, Farmakokinetika v klinickém hodnocení léčiv, nebo Farmaceutická toxikologie (7–10).

Realizaci nejen nekomerčních klinických studií dále, hlavně v krátkodobém horizontu, ztěžuje nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) Reg. EU 536/2014 a aktuálně vrcholící přechodná doba, kdy je možné se řídit jak původně platnou směrnicí, tak novým nařízením (11). Z hlediska výzkumníků plánujících klinickou studii je tak třeba věnovat velkou pozornost relevanci publikovaných pokynů a dalších dokumentů.

V kontextu všeho výše uvedeného je nám potěšením se s vámi podělit o dva mezinárodní projekty realizované v rámci programu ERASMUS+ KA2-Strategická partnerství, konkrétně projekty CONSCIOUS (The Curriculum Development of Human Clinical Trials for the Next Generation Biomedical Students) (2018-1-HU01-KA203-047811) a CONSCIOUS II (Curriculum Development of Human Clinical Trials for the Next Generation of PhD Students and Early Career Researchers in the Medical, Science, Pharmacy and Health Professions) (2021-1-CZ01-KA220-HED-000023177).

Projekt CONSCIOUS byl v minulém roce úspěšně ukončen a zaměřoval se na přípravu vzdělávacích materiálů pro pregraduální studenty biomedicínských oborů – souhrn základních informací o klinickém výzkumu a klinických studiích a popis klíčových dokumentů doprovázejících klinickou studii. Projekt CONSCIOUS II je aktuálně ve fázi realizace a zaměřuje se na tvorbu vzdělávacích materiálů pro postgraduální studenty medicíny, farmacie a dalších biomedicínských oborů, a to především pro jejich roli potenciálních investigátorů a iniciátorů klinických studií či členů studijních týmů. Projekt CONSCIOUS II je tedy více orientovaný na praktickou stránku návrhu, plánu, realizace a publikace výsledků klinické studie, proto je zařazena i část věnovaná rozvoji interdisciplinárních dovedností, které jsou přirozeně od investigátorů a lékařů-výzkumníků v akademické sféře očekávány.

Oba projekty budou nabízet kurikulum v rozsahu 12 kapitol, které jsou (v případě projektu CONSCIOUS) a budou (v případě projektu CONSCIOUS II) dostupné na výukové platformě Moodle po jednoduché a bezplatné registraci. Výstupy projektu CONSCIOUS II budou pak dostupné i v tisknutelné formě bez interaktivních prvků na webu projektu. Každá lekce projektu CONSCIOUS je doplněna učitelským manuálem, který nabízí řešení aplikačních cvičení, témata k rozvinutí diskuze a praktické poznámky k využití lekcí. Příprava učitelských manuálů pro lekce navazujícího projektu CONSCIOUS II není zamýšlena, neboť manuály budou nahrazeny pilotní výukou vedenou formou COIL (Collaborative Online International Learning) lekcí předběžně rozvrhovaných od listopadu 2023 do dubna 2024. Tyto lekce budou volně přístupné jak pro vyučující, tak pro potenciální uživatele z řad studentů.

Bezplatně dostupné materiály připravené v rámci obou projektů CONSCIOUS a CONSCIOUS II tak umožňují svým rozsahem pokrýt celosemestrální výuku a svým obsahem představují ucelený výukový materiál, který lze využít jak v samostudiu, tradičním formátu výuky, tak v tzv. modelu blended classroom. Věříme, že kurikulum projektů CONSCIOUS a CONSCIOUS II tak pomůže zaplnit pomyslnou mezeru v pregraduálním i postgraduálním vzdělávání budoucích in-

vestigátorů nekomerčních klinických studií či členů jejich studijních týmů.

V rámci výukových materiálů mnohdy narážíme na určitou odtrženost od reálné praxe. V souvislosti s tím je třeba podotknout, že veškerý obsah lekcí byl připravován lidmi aktivně se podílejícími na plánování či realizaci klinických studií, ať už na pozicích členů projektového, či přímo studijního týmu. Materiály projektu CONSCIOUS II podléhají kromě interní revize partnery konsorcia také revizi zástupci ECRIN jako asociovaného partnera projektu CONSCIOUS II, tedy členy infrastruktury zaměřené na provádění nekomerčních klinických studií na evropské úrovni. V tomto kontextu je samozřejmě nutné připomenout možnost využití služeb Velké výzkumné infrastruktury CZECRIN (Czech Clinical Research Infrastructure Network, www.czecrin.cz), o jejíž asistenci při plánování, návrhu i realizaci studie může výzkumník oficiálně požádat. To ovšem nesnižuje

uplatnitelnost výstupů projektů CONSCIOUS a CONSCIOUS II, ba právě naopak – spolupráce může být oboustranně efektivnější díky vyšší míře vzájemného porozumění, lepšímu návrhu základní myšlenky studie, designu apod.

Bližší informace o projektech lze nalézt na webových stránkách: <http://conscious.novaims.unl.pt/> a <http://conscious2.eu/>. Jednotlivé výstupy projektu CONSCIOUS II budou navíc prezentovány na nadcházejících Multiplier events, jejichž přesné termíny a lokace budou opět zveřejňovány na webových stránkách projektu.

Zajímalo by vás více? Rádi byste byli informováni o aktuálním dění v projektech a plánovaných setkáních? Chtěli byste použít materiály ve výuce? Máte jakékoliv dotazy k výše uvedeným informacím? Neváhejte se obrátit na korespondujícího autora či hlavního řešitele projektu za Českou republiku.

Poděkování:

Jménem konsorcia partnerů ERASMUS+ projektu CONSCIOUS II: Jitka Rychlíčková (hlavní řešitel projektu CONSCIOUS II), Masarykova univerzita; Gábor László Kovács, Pécsi Tudományegyetem; Stéphane Mouly and Viktória Nagy, Université Paris Cité; Frances Shiely, University College Cork; Annamária Németh, Szegedi Tudományegyetem; Joana Batuca, Universidade NOVA de Lisboa.

Dedikace:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VI CZECRIN (LM2018128) a z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZECRIN_4 PACIENTY (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826) a projekty ERASMUS+ CONSCIOUS (2018-1-HU01-KA203-047811) a ERASMUS+ CONSCIOUS II (2021-1-CZ01-KA220-HED-000023177).

LITERATURA

1. Konwar M, Bose D, Gogtay NJ, Thattai UM. Investigator-initiated studies: Challenges and solutions. *Perspect Clin Res.* 2018;9(4):179-183. doi:10.4103/picr.PICR_106_18.
2. Hořavová L, Součková L, Nebeská K. Academic clinical trials in Czech Republic. 2018. ISBN 978-80-906595-6-8.
3. Bibby AC, Torgerson DJ, Leach S, Lewis-White H, Maskell NA. Commentary: considerations for using the Trials within Cohorts' design in a clinical trial of an investigational medicinal product. *Trials.* 2018;19(1):18.
4. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskoei B, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med.* 2018;16(29):1-15.

5. Del Álamo M, Bühner C, Fisher D, et al. Identifying obstacles hindering the conduct of academic-sponsored trials for drug repurposing on rare-diseases: an analysis of six use cases. *Trials.* 2022;23(1):783.
6. Alfaar AS, Hassan WM, Bakry MS, Ezzat S. Clinical Research Recession: Training Needs Perception Among Medical Students. *J Cancer Educ.* 2017;32(4):728-733.
7. Prohlídka katalogu [Internet]. Informační systém Masarykovy univerzity. [cited 2022 Dec 07]. Available from: <https://is.muni.cz/predmety/katalog>.
8. Předměty [Internet]. Univerzita Karlova | Informační systém UK. [cited 2022 Dec 07]. Available from: <https://is.cuni.cz/studium/predmety/index.php>.

9. Portál UPOL – Prohlížení [Internet]. Univerzita Palackého v Olomouci. [cited 2022 Dec 07]. Available from: <https://stag.upol.cz/portal/studium/prohlizeni.html>.
10. Portál OSU – Prohlížení [Internet]. Centrum informačních technologií; c2019. [cited 2022 Dec 07]. Available from: <https://studistag.osu.cz/portal/studium/prohlizeni.html>.
11. Six-month countdown to go-live for the Clinical Trials Information System (CTIS) [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2022 Dec 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/six-month-countdown-go-live-clinical-trials-information-system-ctis>.