

Klinické studie v zemích českých

Celosvětově jsou ročně objeveny tisíce slibných látek a provedeny desetitisíce preklinických a klinických studií. Jen nepatrný počet z testovaných léků ale nakonec zamíří do praxe. Vývoj každého z nich trvá 10–15 let a stojí 1–5 miliard dolarů. Už samo provedení klinické studie ale přináší prospěch všem zúčastněným – pacientům, zdravotníkům i výzkumníkům.

„Z 2250 studií, které v současnosti běží v celé Evropě, se do ČR ročně dostane na 400. Do nich se u nás ročně nabírá mezi 8000 až 10 000 pacientů. V běžících studiích v současné době může ČR mít lehce nad 20 000 pacientů. Lékařů, kteří se do nich zapojují, jsou u nás tisíce,“ upozornil Mgr. Jakub Dvořáček, MHA, výkonný ředitel Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP), během dalšího dílu diskusního cyklu MEDialogy pořádaného 1. LF UK v Praze.

Šance 1 : 10 000

Nejprve připomeňme některé základní informace. Jako klinická je označována část výzkumu, v níž je testovaný přípravek podáván lidem – ve fázi I nepočetné skupině zdravých dobrovolníků, ve fázi II poprvé pacientům (malému počtu) a nejhodnotnější jsou studie fáze III, které nabírají už stovky a tisíce nemocných. Validita studií fáze III roste, jsou-li mezinárodní, multicentrické, randomizované a kontrolované (placebem nebo léčbou s již prokázanou bezpečností a účinností). Ve fázi IV, prováděné po registraci, se pečlivě sledují výskyt nežádoucích účinků, účinky léku při dlouhodobém užívání, informace o možných interakcích s dalšími léky.

Účelem klinického hodnocení je prokázat bezpečnost (fáze I) a účinnost (fáze II a III) testovaného léku. Než bude registrován, musí obstát obvykle ve více mezinárodních, multicentrických studiích na několika tisících účastníků. Přísnější metodologická kritéria rovná se vyšší pravděpodobnost, že se získá odpověď platná nejen pro daný vzorek účastníků studie, ale i v širší populaci. Potřebný počet účastníků se stanovuje s ohledem na zvolené cíle studie, použitou metodologii a následné statistické zpra-

cování. Během registračního procesu se posuzují nejen bezpečnost, účinnost a kvalita přípravku, indikace, kontraindikace, dávkování a klasifikace pro výdej, ale i obsah příbalové informace a návrh textů na obal léčivého přípravku.

Podle Mgr. Dvořáčka se z 10 000 nově objevených sloučenin do předklinické fáze zkoušení dostane přibližně 250. Z nich zlomek postoupí do klinického hodnocení a jen 1 z 5 zkoušených léků, tedy 1 z 10 000 molekul objevených na začátku výzkumu, získá registraci a je uveden na trh. „Před 10–15 lety se říkalo, že nový lék vyjde na 1 miliardu dolarů, z čehož asi 70 % šlo na hodnocení bezpečnosti a účinnosti. Dnes se pohybuje spíše kolem 5–6 miliard.“ Finančně nejnáročnější je vývoj biologických léčiv, které dnes tvoří asi 70 % nových léků. „Jejich testování si mohou dovolit jen největší giganti farmaceutického průmyslu,“ poznamenal prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., přednosta Revmatologické kliniky 1. LF UK a ředitel Revmatologického ústavu, Praha. „Vím o molekule, která je testovaná u Alzheimerovy nemoci – jedná se o biologický lék, jehož vývoj je tak náročný, že bude stát zmíněných 5 miliard dolarů. A výsledek je přitom v tuto chvíli velmi nejistý. Ale léčbu Alzheimerovy nemoci by ovlivnil fantasticky. Takže se dokonce spojí tři největší farmaceutické firmy, aby do tohoto rizika šly,“ dodal.

Do fáze III klinického hodnocení v Evropě ročně postupuje kolem 3000 studií. A z nich vzejde 41 nových registrovaných léků, jak konstatoval Mgr. Dvořáček. Právě fáze III jsou i nejčastější klinická hodnocení uskutečňovaná v České republice, většinou bývají i mezinárodně organizované a multicentrické. V posledních letech jsou klinická hodnocení nejvíce zaměřena

na oblast onkologických, kardiovaskulárních či neurologických onemocnění. V roce 2015 posuzoval Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) 367 klinických studií, z čehož 60 % tvořily studie fáze III, 31 % hodnocení fáze II, zbytek připadl na studie fáze I (4 %) a IV (5 %), a dále 38 studií bioekvivalenčních, speciálních hodnocení, která se používají k prokázání shodných vlastností generických přípravků s přípravkem originálním.

Kdo je za realizací?

Zadavateli klinických hodnocení léčiv jsou nejčastěji jejich výrobci a dále profesionální organizace a agentury tvořené odborníky, kteří vyjednávají podmínky v jednotlivých státech. Klinické studie bývají rovněž součástí výzkumných záměrů akademických pracovišť.

Žadosti o provedení klinického hodnocení v ČR musejí posoudit a schválit SÚKL a etické komise. Posuzuje se splnění požadavků na správnou klinickou praxi, jejíž principy musejí dodržovat všechna pracoviště, kde klinické hodnocení probíhá, a všichni pracovníci, kteří se na jeho provádění podílejí. Dále se hodnotí poměr možných rizik a přínosů léku pro pacienty, vědecké opodstatnění klinického hodnocení, kvalita používaných léků a další parametry.

Financování může mít více zdrojů. „V Evropě i v USA existují iniciativy, které umožňují kofinancování studií – třeba na přípravky pro léčbu vzácných onemocnění. V USA je to podle mého názoru trochu dál než v Evropě. Tam se vymýšlejí způsoby, jak kofinancovat studie, nebo se natahuje patentová ochrana u léků pro tyto skupiny pacientů,“ uvedl Mgr. Dvořáček. Stoupá význam včasného zachytu pacienta. Vývoj nových léků se snaží vyhovět trendu individualizované medicíny – obnáší hledání konkrétněji působících přípravků. Většina z nově vyvinutých léků je podle Mgr. Dvořáčka určena pro velmi zúžené skupiny pacientů, kteří ale mnohem lépe na léčbu odpovídají.

V objektivu „hlídacích psů“

„Záměrem Evropské komise je, aby pacientů v klinických studiích bylo co nejvíce, abychom měli vysokou jistotu bezpečnosti a účinnosti,“ konstatoval Mgr. Dvořáček. Dopravit k pacientům nový lék je podle jeho názoru přesto pro průmysl čím dál těžší. „Inovativní léky posouvají hranice moderní medicíny. Mají-li i nadále pomáhat českým pacientům a potažmo i zdravotnickému a sociálnímu systému, je třeba, aby jejich posuzování probíhalo transparentně, spravedlivě a bez zbytečných odkladů,“ prohlásil. „V Evropě je nový trend – Evropská léková agentura chce zvýšit transparentnost, ve větší míře než dříve zveřejňovat detaily studií a v rámci racionality začíná požadovat i menší kohorty pacientů než v minulosti – třeba 8000 místo 10 000 pacientů. To ale přineslo tak obrovskou administrativní zátěž, že počet nových přípravků začal dramaticky klesat. A na druhou stranu je vyvíjen tlak na průmysl, aby přicházel s novými věcmi.“

Nad průběhem klinické studie ostře bdí několik „hlídacích psů“, jak kontrolní mechanismy označil prof. MUDr. Alexi Šedo, DrSc., děkan 1. LF UK v Praze. „Prvním je přísné dodržování postupů lege artis, druhým průběžné auditování klinických studií nezávislými pracovníky, „hlídacími psy“ jsou i vlastní etický rozměr a zájem farmaceutické firmy – přínést nové léčivo a chránit si vlastní dobré jméno.“ Mgr. Dvořáček ho doplnil: „Marketování léků a vývoj léků nejsou téměř vůbec propojeny. Když půjdete do kterékoli z farmaceutických firem v ČR, zjistíte, že ti lidé vědí velmi málo o tom, co daná firma vlastně ve finále vyvíjí a v jaké fázi. Informování jsou jednou za čas. V naprosté většině případů jsou dnes studie zadávány centrálou – to ona říká „ano, ta studie na základě nějakých výsledků a studijní populace poběží v těchto 10 evropských zemích“. Dalším „hlídacím psem“ jsou špičkoví odborníci, kteří se klinických studií účastní.“

Ovlivnitelnost špičkových odborníků farmaceutickým průmyslem prof. Pavelka téměř vyloučil. Jako důvody uvedl publikaci studie v nejprestižnějších odborných časopisech, kde prochází revizí mnoha odborníků, dále přednášení výsledků na velkém kongresu a posuzování výsledků obrovskou revizí v regulačních agenturách (EMA, FDA). „Nedovedu si představit, jak by za těchto podmínek mohlo dojít k jakémukoli zmanipulování,“ prohlásil prof. Pavelka. Posuzování může být složité, případů, kdy EMA a FDA rozhodou při posuzování nového léku odlišně, je ale minimum. Podle prof. Pavelky se to stává například v situacích, kdy by naprosto nezvratný průkaz přineslo 10leté sledování, avšak k dispozici jsou pouze 2letá data, a další vývoj lze tedy jen predikovat na základě nepřímých důkazů.

Cui bono?

Klinická hodnocení jsou prospěšná pro všechny – pacienty, lékaře i výzkum.

TO NEJLEPŠÍ PRO PACIENTY

Ve studiích se pacienti dostanou k léčbě, která se na trh v ČR dostane zřejmě až za 4–6 let, a navíc jsou léčeni na náklady farmaceutických společností. Tím i české zdravotnictví šetrí částky, které by vynaložilo na léčbu těchto pacientů. Hrazeny bývají i náklady spojené s novou diagnostikou, je-li nutná, a školením odborníků.

Účast v klinické studii pacientovi nabízí vždy lékař. Na stránkách SÚKL je přehled probíhajících studií a i pacient může svého lékaře požádat o zařazení do studie. Účastníkem může být buď zdravý dobrovolník, nebo pacient, který musí splňovat zařazovací kritéria (mj. určitý zdravotní stav, určitá anamnéza, laboratorní výsledky ad.). Je povinen řídit se pokyny lékaře, dostávat se na naplánované vizity, případně vést záznamy o užívání léků, vyplňovat dotazníky či deníky, jsou-li součástí dokumentace. Zařazení jednotlivých pacientů nebo zdravých dobrovolníků do klinického hodnocení musí být vždy podloženo podepsaným souhlasem, ten však pacient může kdykoli odvolat,

aniž by mu hrozila jakákoli penalizace. Závažné nežádoucí příhody podléhají hlášení do 24 hodin, a to jak investigátorovi, tak SÚKL.

Zlepšení povědomí odborníků o novinkách v medicíně tak zlepšuje dostupnost moderní léčby pro pacienty. „Nemocné je nutné léčit podle poznatků vědy v rámci konceptu medicíny založené na důkazech. Jediný objektivní důkaz v tomto konceptu přináší randomizovaná, kontrolovaná studie,“ prohlásil prof. Pavelka. Přínosem pro pacienty či zdravé dobrovolníky je už to, že se před testováním nového léku podrobí komplexnímu vyšetření a jejich zdravotní stav je pravidelně sledován. „Stává se, že jen díky tomu byla včas odhalena nějaká závažná choroba, na niž by se patrně přišlo až mnohem později,“ doplnil.

Ochota pacientů nechat se zařazovat do studií je podle zkušeností prof. Pavelky různá. „Mám pacienty, kteří byli již v pěti, šesti studiích a ptají se po dalších, a naopak i takové, kteří a priori novou léčbu zkoušet nechťejí,“ podotkl. Zdůraznil význam sdílení rozhodnutí o léčbě s pacientem.

PŘÍNOS PRO LÉKAŘE

Zdravotníkům klinická hodnocení umožňují, aby se vzdělávali a seznamovali s novými trendy. „Mnohem dříve se dostanou k nejnovějším poznatkům, naučí se nové techniky vyšetřování, interpretaci statistických dat atd. Pracují s novými principy – léčbou k cíli, pacientem v remisi atd. Odborníci často před studií jezdí na investigátorské mítinky, kde se nové technologie učí. Dostává se jim také možnosti podílet se na mezinárodních projektech v rámci klinického výzkumu a vzdělávání. Auditory jsou navíc přísně kontrolováni, aby se při vyšetřování a léčbě pacienta neodchýlili od zásad správné klinické praxe, a i to přispívá k tomu, že se z nich stávají zkušenější a kvalitnější lékaři. Lékař se zkrátka dostává do prostředí špičkové klinické medicíny a mělo by to na něj mít dopad i v běžné praxi,“ řekl prof. Pavelka.

PROSPĚCH PRO VĚDCE

Při klinickém zkoušení mohou být pozorovány i původně neočekávané účinky. Takové situace, ať se jedná o účinky žádoucí či nežádoucí, mohou zpětně ovlivnit další biomedicínský výzkum. „Pro akademické pracoviště se klinická studie stává zajímavou v situaci, kdy může napovědět, že existuje nějaký další biologický princip, který jsme dosud neznali. Průmysl pak ve svém vlastním zájmu podporuje nejen klinickou studii, ale i badatelský výzkum,“ upozornil prof. Šedo. 1. LF UK, v jejímž čele stojí, je v medicínském výzkumu nejvýznamnější vysokou školou v ČR – její výsledky představují 27 % sumy výsledků všech českých lékařských i jiných zdravotnických fakult. „Klinická hodnocení jsou i důkazem toho, jak důležitý je pro praxi základní výzkum, ale i jak významný může být zpětný dopad praxe do výzkumu,“ dodal. Tato zpětná vazba pak může výzkum dále a dále směřovat. Aplikace jeho výsledků pak posouvá možnosti medicíny.