

Obsah

Úvod.....	5
Jak to bylo dříve?	6
Proč se klinické studie dělají?.....	8
Jak probíhá hledání nových léků?	8
Fáze klinického výzkumu.....	9
Je důležité, jakou si před klinickým výzkumem položíme otázku? .	10
Co v klinických studiích srovnáváme s čím?	11
Co je to placebo?	11
Co je to randomizace?	12
Co je to správná klinická praxe?	13
Protokol klinické studie.....	14
Kdo klinické studie povoluje a co je k povolení třeba?.....	14
Kdo klinické studie zadává, financuje a provádí?	15
Ve kterých zemích se klinické studie provádí?.....	16
Kdo klinické studie kontroluje?	16
Jak dlouho to trvá od myšlenky ke klinické studii?	17
Závěr	18

Úvod

U každého nového léku, vyšetřovací metody nebo léčebného postupu si musíme být před jejich zavedením do běžné lékařské praxe jisti, že nám poskytují opravdu něco nového ve srovnání se stávajícími léky a postupy a že nemocným nezpůsobují závažné komplikace. Abychom našli odpovědi na otázky týkající se nových léků a léčebných postupů, provádíme klinické studie. V klinických studiích ověřujeme účinnost a bezpečnost léků a léčebných postupů.

Jak to bylo dříve?

Klinické studie jsou dnes jediným možným způsobem, jak zavést nový lék nebo léčebnou metodu do běžné lékařské praxe. Bez klinické studie, která má jasná pravidla, to není možné. Ne vždy tomu tak ale samozřejmě bylo. Klinické studie v podobě, jak je známe dnes, se provádí od konce 20. století.

V minulosti jasná pravidla pro lékařský výzkum neplatila. Tak například v 19. století, kdy se rodila moderní medicína, bylo zkoušení nových léků zdánlivě velmi jednoduché. Lékař se nemusel ptát nikoho, žádné authority, žádné etické komise, žádného kolegy, chtěli nový lék podat. Mohl zkoušet na lidech v podstatě vše, co chtěl a s čím oni souhlasili, aniž by však museli mít přesné informace o zkoušených lécích. Takovým příkladem je objev prvního účinného léku pro pacienty s leukemiemi – arseniku (Fowlerovy soluce). Německý lékař Lissauer (jeho křesní jméno neznáme) podal dvěma ženám s chronickou myeloidní leukemií arsenik (obr. 1). Není nám jasné, co přesně ho k tomu vedlo, ale z jeho článku z roku 1865 (Lissauer: Zwei Fälle von Leucaemie. Berlin. Klin. Wochenschrift, 2, s. 03–404, 1865) se dozvídáme, že tato látka navodila u pacientek ústup nemoci a výrazně zlepšila jejich zdravotní stav. Bohužel tohle je jeden z mála příkladů úspěšné léčby v 19. století. Lze předpokládat, že většina pokusů s novými léky v té době neslavila úspěch, nemocným nepomáhala, nebo je dokonce poškozovala. Bylo to samozřejmě zejména proto, že o podstatě mnoha nemocí nebylo nic známo. A není-li známa podstata, nelze dobře hledat účinné léky. Lissauer měl jen štěstí, vždyť dokonce v době jeho objevu nebylo ani známo, že leukemie jsou nemoci vycházející z kostní dřene.

V průběhu 20. století přibývalo poznatků o podstatě nemocí, a tedy i objevů nových léků, které vycházely z těchto poznatků. Příkladem je objev prvního chemoterapeutika mustargenu. Mustargen je derivát yperitu, hořčičného plynu (mustard gas). Během první svě-

tové války pozorovali manželé Helen a Edward Krumbhaarovi výrazný úbytek bílých krvinek u vojáků otrávených yperitem (Edward B. Krumbhaar a Helen D. Krumbhaar: The blood and bone marrow in yellow cross gas (mustard gas) poisoning. J. Med. Res, 40, s.497-508, 1919). Na této objev navázal vývoj mustargenu, který byl u nemocných vyzkoušen v roce 1946 (Luis S. Goodman, Maxwell M. Wintrobe, William Dameshek a kol.: Nitrogen Mustard Therapy. JAMA, 132, s. 126-146, 1946). Toto zkoušení nového léku už nese některé rysy dnešních klinických studií.

II. Zwei Fälle von Leucaemie.

Mitgetheilt

von
Dr. Lissauer in Bendorf.

Der in Nr. 31. dieser Wochenschrift von Dr. Valentiner mitgetheilte Fall von Leucaemie, bei welcher zur Coupirung des Fiebers Liq. arsenic. Fowler angewandt wurde, brachte mir zwei Fälle derselben Krankheit in Erinnerung, die ich kurz nach einander im Landkrankenkause in Cassel zu beobachten Gelegenheit hatte, von welchen bei einem Liq. arsen. Fowler. eine Zeit lang versuchsweise von gutem Erfolge war. Ich theile beide Fälle hier kurz mit, theils als einen kleinen Beitrag zur Kenntniss dieser im Ganzen immer noch selten diagnosticirten Krankheit, theils, um zur weiteren Anwendung obigen Mittels anzuregen.

N. N., 32 Jahre alt, weiblichen Geschlechts, wurde im October v. J. aufgenommen. Sie gab an, früher stets gesund, mit 17 Jahren regelmässig menstruir gewesen zu sein, und vor ungefähr einem Jahre ein uneheliches Kind geboren zu haben, das bald nach der Geburt gestorben sei. Von ihrem Liebhaber, der ihr die Ehe versprochen, hintergangen, habe sie sich sehr geämt und viel Sorgen gemacht. Zugleich will sie seit dieser

¹⁾ Malgaiguo l. c. p. 1004. Revue medic. chirurg., 1859, T. V., p. 246.

Obr. 1 – Úvodní odstavce článku o léčbě leukemie arsenikem (Lissauer, 1865).

Proč se klinické studie dělají?

Jak už bylo řečeno výše, v klinických studiích ověřujeme účinnost a bezpečnost nových léků a léčebných postupů.

V medicíně je totiž stále mnoho věcí nejasných. Objevují se nové látky, které by mohly být účinné, ale neví se, která z nich přinese nemocným skutečný prospěch, v jaké se mají dávat dávce, nebo budou-li lepší, než léky stávající. Objevují se také stále nové diagnostické metody.

K tomu, abychom měli oprávnění vše nové používat, musíme mít nezpochybnitelné důkazy o účinnosti těchto novinek. A tyto důkazy nelze získat ze zpětných (retrospektivních) analýz, neboť zpětné hodnocení je zatíženo řadou nepřesností a selekcí. Zjednodušeně lze říct, že to, co se nám podařilo, si pamatujeme lépe a déle, než to, co se nám nepovedlo. Nezpochybnitelné důkazy nám také nepřinesou ani popisy jednotlivých případů (kasuistiky, *case reports*). To, co funguje v jednom případě, nemusí být účinné u většiny nemocných. Výsledky retrospektivních hodnocení a kasuistik lze ale použít jako východiska pro plánování klinických studií.

Jak probíhá hledání nových léků?

Hledání nových léků má dvě části. První se nazývá preklinický výzkum a druhá, na první navazující, klinický výzkum.

Preklinický výzkum (výzkum před podáním nové látky člověku) se soustřeďuje na hledání nových látek, které by bylo možné použít jako léky. Tyto látky se připravují uměle (syntéza nových látek v laboratořích), nebo se hledají v přírodě (fermentace z plísní, extrakce z rostlin nebo mořských hub, atd.). Ročně je například nalezeno přes 15000 nových látek, které by mohly mít účinky proti rakovin-

ným onemocněním (Pavel Klener: Protinádorová chemoterapie. Galén, Praha 1996, 616 s.). Z tohoto množství ale testy na tkáňových kulturách (buňky pěstované v laboratorních podmínkách) a testy na zvířatech projde ročně jen 30–35 látek. A z těchto látek se jen 8–10 dostane do klinického výzkumu.

Klinický výzkum (testování nových látek podáním člověku) se provádí formou klinických studií.

Fáze klinického výzkumu

Klinický výzkum musí probíhat koordinovaně ve čtyřech fázích. Vývoj každé látky musí těmito fázemi projít a není možné, aby některou z nich vynechal. Podmínky podání nové látky musí být vždy jasně definovány.

Fáze I klinického zkoušení – v této fázi se hledá se bezpečná dávka léku (taková dávka, která má únosné nežádoucí účinky). Účinnost léku není hlavní hodnocený parametr. Studie fáze I se většinou provádí jen na omezeném počtu nemocných (desítky) s vážným a pokročilým onemocněním, u nichž už veškeré standardní léčebné postupy selhaly.

Fáze II klinického zkoušení – v této fázi se upřesňuje způsob podání nové látky (injekční podání, infúzní podání, tablety, atd.) a odnotí se i účinnost léčby. Studie fáze II se provádí na desítkách až stovkách nemocných, kteří mají většinou onemocnění, které nelze úspěšně léčit stávajícími léky, ale na druhou stranu nemusí jí o nemocné, u nichž byly všechny standardní léčebné metody vyčerpány.

Fáze III klinického zkoušení – v této fázi se srovnává účinnost nové látky (která už úspěšně prošla fází I a II klinického zkoušení) se standardními léčebnými postupy. Studie fáze III se provádí většinou na stovkách nemocných. Nemusí jít o nemocné s pokročilým one-

mocněním, nové léky lze testovat i na dosud neléčených pacientech krátce po stanovení jejich diagnózy.

Fáze IV klinického zkoušení – tato fáze se týká látek, které již byly uvolněny do běžné praxe a jsou běžně dostupné, registrované pro léčebné použití. Cílem této fáze je snaha získat co nejvíce informací o léku v souvislosti s jeho dlouhodobým užíváním.

Je důležité, jakou si před klinickým výzkumem položíme otázku?

Velmi důležitým předpokladem, aby klinická studie měla vypovídající hodnotu, je skutečnost, aby si výzkumný tým položil jasnou otázku, co chce zjistit, co od nového léku očekává za přínos, jak vidí jeho další uplatnění.

Během klinické studie se hledají odpovědi na otázky, které jsou podle svého významu seřazeny níže od té nejvýznamnější k méně významným. Na každou z těchto otázek by měly klinické studie jasně odpovědět, neboť bez jejich zodpovězení nelze najít jasné postavení nové látky v léčbě. Zde jsou ony otázky:

1. **Vyléčí nový lék onemocnění, na jehož léčbu je určen?**
2. **Prodlouží nový lék nemocným život ve srovnání se stávajícími léky?**
3. **Pokud nový lék život prodlouží, jak dlouhá je doba, o niž život prodlužuje?** Jsou to týdny, měsíce, nebo roky? (Zde je nutné, aby výzkumný tým jasně určil, jaký časový interval prodloužení života považuje za významný. Z hlediska etického je jistě každé prodloužení života významné. Z hlediska zdravotnického ale musíme poměrně chladnokrevně počítat nejen s prodloužením života, ale i s cenou vynaloženou na toto prodloužení. A nejde zdaleka jen o cenu finanční, ale i o cenu kvality života. Například: Má stejnou hodnotu prodlou-

žení života třeba jen o čtvrt roku, kdy je nemocný stále doma se svými blízkými, ve srovnání s prodloužením života o půl roku, kdy je nemocný neustále v nemocnici?)

4. **Pokud nový lék ve srovnání se stávajícími léky život neprodlužuje, prodlužuje aspoň období bez příznaků nemoci, tedy období, kdy nemocný není v běžném životě svou nemocí omezován?**
5. **Pokud lék neprodlužuje život nebo období bez příznaků nemoci, je aspoň méně toxický než stávající léky?**
6. **Pokud se neprokáže nic z výše uvedeného, je nový lék aspoň stejně účinný a toxický než stávající léky? Není horší?**

Co v klinických studiích srovnáváme s čím?

V klinických studiích fáze I a II se věnujeme jen nové látce a jejím nežádoucím a léčebným účinkům. Ve studiích fáze III musíme přesně srovnat účinnost nové látky se stávajícími postupy.

Nový lék v těchto studiích srovnáváme buď s placebem (u onemocnění, pro které žádný účinný lék ještě nemáme), nebo se starším lékem.

Co je to placebo?

Placebo (z latinského placere – líbit se) je neúčinná látka, která je upravena do stejné formy jako lék (stejný vzhled, stejná chuť). Analogicky lze použít pojem placebo i pro celý léčebný postup. Pokud se během testování prokáže, že účinnost placeba je stejná jako účinek testované látky, je zlepšení stavu po použití testovaného postupu

pouze výsledkem sugescí. Takový výsledek testování se interpretuje tak, že testovaný terapeutický postup není účinný.

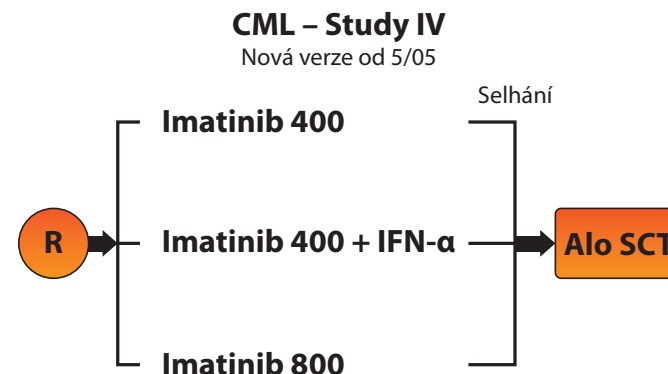
S placebem souvisí tzv. **placebo efekt**. Jde o to, že dokonce i placebo obvykle vykazuje jistý pozitivní dopad na pacientův zdravotní stav. Jeho podstata spočívá v psychologii pacienta. Placebo efekt působí na všechny osoby, míra účinku placeba se však může individuálně lišit. Účinnost placeba se liší u jednotlivých typů nemocí. Například bolest nebo deprese reagují na placebo poměrně silně, onkologická onemocnění včetně leukemií jsou obvykle ovlivněna jen minimálně (<http://cs.wikipedia.org/wiki/Placebo>).

Co je to randomizace?

Aby bylo možné dva léky porovnat, je třeba, aby každý z nich byl podán stejné skupině nemocných. Jde tedy o to, aby se skupiny nemocných, kterým jsou zkoušené léky podávány, lišily pokud možno jen tímto lékem. V obou skupinách by mělo být srovnatelné zastoupení mužů a žen, obě skupiny by měly být srovnatelné po stránce věku, stavu onemocnění, po stránce předešlé terapie, či dalších onemocnění.

Postup, kterým se vybírá pro konkrétního nemocného zařazeného do klinické studie jeho lék se nazývá **randomizace**. Randomizaci neprovádí nikdo ze studijního týmu, ale na základě požadovaných údajů rozhodne o tom, co nemocný dostane, předem naprogramovaný systém. Příklad studie, ve které jsou nemocní s chronickou myeloidní leukémií randomizováni do tří větví ukazuje obr. 2.

V některých případech, aby se dosáhlo co největší objektivnosti studie, neví nemocný ani zkoušející lékař, jaký z léků pacient dostává (pacient bere lék z krabičky, která má jen kódové označení). Takovýmto studiím se říká **dvojitě zaslepené**.



Obr. 2 – Schéma tří léčebných větví německé studie pro pacienty s chronickou myeloidní leukémií (CML IV).

Co je to správná klinická praxe?

Žádná z klinických studií současnosti nemůže být prováděna jak se zkoušejícím lékařům zamane. Všechny studie musí probíhat podle stejných pravidel, které shrnuje označení správná klinická praxe (GSP; good clinical practice).

Správná klinická praxe je standardem pro plánování, vedení, kontrolování, analyzování a hodnocení klinických studií. Tato praxe zajišťuje, že výsledky studií lze považovat za věrohodné, přesné, a že jsou také chráněna práva nemocných, kteří se studií účastní.

Správná klinická praxe řeší otázku informování nemocných o studii (informovaný souhlas), aspekty etické, definuje odpovědnosti každého ze členů výzkumného týmu, odpovědnosti zadavatele studie a řeší i otázku vedení studijní dokumentace, v níž musí být

všechno, co se s pacientem událo, zaznamenáno a musí to v ní být kdykoliv dohledatelné.

Každý člen zdravotnického týmu, který klinické studie provádí musí absolvovat školení o správné klinické praxi.

Protokol klinické studie

Každá klinická studie se musí řídit **protokolem**, který vstupuje v platnost po schválení odborných zdravotnických a etických autorit. Viz níže.

V protokolu je popsán cíl studie, analyzována východiska studie, jasně definován způsob výběru nemocných, způsob léčby, způsob kontroly této léčby, způsob zaznamenávání dat o léčbě, jsou zde kritéria hodnocení léčebné odpovědi, kritéria hodnocení nežádoucích účinků, jsou zde také popsány statistické metody, které budou využity při hodnocení výsledků studie, jsou zde shromážděny informace pro nemocné, a také zapsána jména členů studijního týmu s definicemi jejich pravomocí.

Kdo klinické studie povoluje a co je k povolení třeba?

Klinickou studii lze provádět až tehdy, má-li její zadavatel všechna potřebná povolení. Získat tato povolení je obvykle velmi náročné, neboť jde o přípravu a vyplňování řady formulářů a žádostí.

K povolení provádění klinické studie je nutný souhlas **etických komisí** (etická komise pro každou zemi, kde se studie bude provádět, a také etická komisí každé nemocnice, v níž je studie plánová-

na). V Evropě je potřeba souhlas **Evropské lékové agentury** (EMA, European Medicines Agency). EMA každé studii přiděluje číslo, pod kterým je vedena. Jde o tak zvané EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials). Studie musí být také odsouhlasena lékovou agenturou v každé zemi, kde bude probíhat. V České republice je nutný souhlas **Státního ústavu pro kontrolu léčiv** (SÚKL). Každá klinická studie také musí být **registrována** v celosvětové databázi klinických studií (www.clinicaltrials.gov).

Pro schválení každé studie je nutné mít vypracovaný protokol studie a musí být provedeno **pojištění** všech pacientů, kteří se klinického hodnocení účastní. To proto, aby každý z nemocných, jenž je prováděním studie průkazně poškozen, mohl dostat finanční odškodnění.

Kdo klinické studie zadává, financuje a provádí?

Zadavatelem klinické studie, tedy tím, kdo má zájem na zkoušení nového léku nebo léčebného postupu, může být akademické pracoviště (lékaři univerzitních nemocnic nebo specializovaných ústavů), mohou to být farmaceutické firmy, nebo akademická pracoviště ve spolupráci s farmaceutickými firmami.

Podle toho, kdo je zadavatelem klinické studie, je řešena i otázka financování těchto studií. Akademické klinické studie jsou často placeny ze státního rozpočtu (granty, výzkumné záměry), studie, na kterých mají zájem farmaceutické firmy, jsou financovány těmito firmami. Obecně platí, že provádění klinických studií je velice nákladné a případný neúspěch klinické studie může vážně narušit chod firmy, která ho financuje.

Klinické studie jsou pak prováděny na vybraných pracovištích, které o ně mají zájem, mají dostatečně zkušený **zdravotnický tým** a mají potřebné vybavení a zázemí. Na takovémto pracovišti je pak jeden hlavní zkoušející (*principal investigator*), který za studii na svém pracovišti odpovídá, a doplňují ho další zkoušející (*subinvestigator*), studijní sestry (*study nurse*) a často i farmaceut (*pharmacist*).

Ve kterých zemích se klinické studie provádí?

Obecně lze říct, že klinické studie probíhají ve všech zemích. Ty akademické ale především v zemích s velmi vyspělým zdravotnictvím a dostatkem finančních prostředků ve zdravotnictví. Klinické studie sponzorované soukromými firmami pak mají velkou část pacientů získanou nábořem v zemích s levnějším zdravotnictvím a přitom s relativně dobrou úrovní medicíny (například země střední a východní Evropy). Jde o to, že provedení studie v těchto zemích je levnější a lékaři zde mají větší motivaci do studií nemocné zařazovat než v zemích bohatých. Soukromí zadavatelé klinických studií si také často vybírají země větší, kde je logicky předpoklad zařazení většího množství pacientů při stejných nákladech na povolení studie jako v zemích menších.

Kdo klinické studie kontroluje?

Už v průběhu klinické studie je nutné kontrolovat, zda studie probíhá podle daného protokolu studie. To znamená, že nemocní jsou

správně vybráni, že dostávají lék tak, jak mají, že jsou zaznamenány všechny komplikace léčby, nebo že je lék správně skladován.

Tato kontrola má několik stupňů. Na prvním stupni provádí kontrolu zadavatel klinické studie, respektive specializovaná firma, kterou si za tímto účelem zadavatel najímá. Této kontrole se říká **monitorování klinické studie**. Osoba, které monitorování provádí, musí každé pracoviště, kde studie probíhá, navštěvovat pravidelně a musí zkontrolovat veškerou studijní dokumentaci.

Kromě tohoto rutinního monitorování provádí zadavatel studie na vybraných pracovištích **audit**. Audit vybraných pracovišť provádí i úřady, které studii povolovaly, a které na základě výsledků studií budou povolovat uvolnění nového léku do běžné lékařské praxe (SUKL, EMEA, nebo u studií, které si kladou za cíl registrovat lék ve Spojených státech amerických i americký Úřad pro potraviny a léky [FDA – *Food and Drug Administration*]).

Jak dlouho to trvá od myšlenky ke klinické studii?

Od myšlenky k zahájení klinické studie je cesta nesnadná, neboť je třeba dostat všem výše uvedeným povinnostem zkoušejících. Většinou jde o proces trvající měsíce i roky.

A ještě delší cesta je samozřejmě od objevu nové účinné látky do jejího uvedení do běžné lékařské praxe. Například u imatinibu, léku, který je dnes zlatým standardem léčby chronické myeloidní leukemie, tento proces trval asi 10 let. V 90. letech 20. století popsali Nicholas Lydon, Brian Druker a Charles Sawyers účinnost látky STI571 na buňky chronické myeloidní leukemie. Klinické studie s touto látkou se začaly provádět koncem 90. let 20. století. Lék imatinib (nový název pro STI571) byl americkou FDA schválen k léčbě chronické myeloidní leukemie roku 2001.

Závěr

Tento text představuje základní přehled problematiky klinických studií. Je napsán především pro orientaci nemocných a jejich blízkých. I když ani zdaleka vše, co se klinických studií týká, v něm není obsaženo, mělo by z něj vyplynout především to, že **provádění klinických studií je nezbytné pro pokrok medicíny a že léčba nemocných v rámci klinické studie z nich nedělá žádné „pokusné králíky“**. Léčba v rámci klinické studie má svá jasná pravidla a nemocného by neměla poškodit. Tato léčba by měla být lepší než běžně dostupná léčba, nebo aspoň s touto léčbou srovnatelná.

*Doc. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
Interní hematologická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
62500 Brno
E-mail: mdoubek@fnbrno.cz*

