

O ČEM SE DISKUTUJE V OBLASTI KLINICKÝCH STUDIÍ

Věra Strnadová

Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutické univerzity, Brno

Článek upozorňuje na vybrané, často diskutované problémy klinického hodnocení léčiv, jako je etika klinického výzkumu, správná klinická praxe, klinické hodnocení v pediatrii a postgraduální vzdělávání v oblasti klinického výzkumu. Je uvedena definice klinického hodnocení, ze které vyplývá, že ze zákona není rozdíl mezi klinickým hodnocením dle GCP, které zadává farmaceutická firma a nebo akademické pracoviště, což značně ztěžuje provádění akademického výzkumu. Jsou zdůrazněny různé aspekty diskutované v souvislosti s klinickým hodnocením léčiv, harmonizace vs. unifikace, měnící se náhled na studie v pediatrii, jsou zmíněny hlavní oblasti diskuzí o etické stránce klinického výzkumu v celosvětovém i evropském kontextu a o vzdělávání členů etických komisí. Jsou nastíněny problémy s právně závaznými i doporučujícími předpisy.

Klíčová slova: klinické hodnocení léčiv, akademický výzkum, pediatrie, zadavatel, etika, nařízení.

WHAT IS DISCUSSED RELATE TO CLINICAL TRIALS

The article points some often discussed issues of clinical trials out. It is mentioned ethical aspects, good clinical practice, drug clinical trials in minors and postgraduate education in this field. ICH-GCP definition of clinical trials indicates that sponsor of any clinical experiments with new drugs can be a pharmaceutical producer as well as university or investigator himself. This fact complicates the handle of some part of academic research that should be conducted according to GCP. Some examples of widely discussed clinical trial problems e. g. harmonisation versus unification, change in view on pediatric studies, main ethical aspects of clinical research in the international context, education in this field etc. are presented. Finally the problem with not enough lucid system and excess of directives, guidelance, conventions, protocols etc. is mentioned.

Key words: clinical trials, academic research, pediatry, sponsor, ethics, regulations.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 119–121

Proces vývoje a posléze i proces zavedení nového léčiva do rutinní klinické praxe je dnes nepředstavitelný a z hlediska platné legislativy dokonce nemožný, bez podrobného testování přípravků v plánovaných studiích na lidských jedincích. Kvalitně provedená klinická hodnocení představují v současnosti nejlepší dostupnou možnost získání údajů o účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků. Klinická hodnocení prováděná v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) by měla zajistit, že léčiva, podávaná nemocným, jsou maximálně bezpečná a účinná.

Smyslem tohoto článku je upozornit na vybrané, často diskutované problémy klinického hodnocení léčiv, jako je etika klinického výzkumu, správná klinická praxe, klinické hodnocení v pediatrii a postgraduální vzdělávání v oblasti klinického výzkumu.

Zatímco na počátku zkoumání účinků léčiv na člověka se diskutovaly hlavně odborné fyziologicko-farmakologické aspekty klinických pozorování, dnes se dají hlavní diskutovaná témata rozdělit do několika odlišných oblastí, neboť klinický výzkum při vývoji léčiv je nutno chápat jako součást komplexní procesu, zahrnující jak oblast odbornou, týkající se vědeckého zdůvodnění výzkumných projektů, tak oblast etiky lékařského výzkumu, která se zabývá ochranou práv člověka, který se klinického hodnocení účastní. Součástí tohoto procesu je také oblast závazných metodických pravidel provádění klinické-

ho výzkumu (správná klinická praxe) a v neposlední řadě se diskutuje právní pojetí klinického výzkumu, tedy příslušná legislativa.

Harmonizace

Je zřejmé, že jednotlivé části pokrývající biomedicínský výzkum nelze diskutovat zcela odděleně, avšak je rovněž jasné, že jednotlivé problémy je třeba nejprve diskutovat s odborníky v každé z příslušných oblastí a závěry vytvářet na základě integrování podnětů z jednotlivých diskuzních skupin. Logicky jiné priority budou zdůrazňovat pacienti, jiné kliničtí lékaři, výzkumníci, jinak se na klinický výzkum dívá člen etické komise, jinak právník nebo státní autorita a zcela jinak bude stavět priority autor nebo zadavatel a sponzor výzkumného projektu.

Obdobným způsobem byla např. vytvořena poslední verze správné klinické praxe přijatá mezinárodní harmonizační konferencí, tzv. ICH-GCP (1). Takovýto harmonizační postup je při současné globalizaci světa využíván v nejrůznějších činnostech.

Klinické hodnocení léčiv

Pro ilustraci a pro lepší pochopení toho, proč příslušní odborníci stále diskutují to, co bylo relativně nedávno přijato jako závazná zákonná norma, začnu např. výkladem zásadní definice klinického hodnocení léčiv. Zamysleme-li se nad výkladem definice

klinického hodnocení léčivých přípravků, jak je uvedena v zákoně (2), **jakožto jakékoli systematické testování prováděné na lidských subjektech za účelem objevit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné účinky nebo stanovit nežádoucí účinky a nebo studovat farmakokinetické vlastnosti jednoho léčiva, nebo je porovnávat u několika léčiv s cílem ověřit jejich bezpečnost nebo účinnost**, přičemž zákon neuvádí žádné výjimky a jestliže pojmy klinické hodnocení a klinická studie jsou i dle zákona synonyma, pak musíme akceptovat výklad právníků i Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), že do kategorie klinického hodnocení léčivých přípravků patří i akademický výzkum financovaný z různých grantů a nejen výzkum, který provádí farmaceutické firmy za účelem vývoje nových léků, tedy jinými slovy, marketingově orientovaný výzkum. Zákon se tvořil několik let a důsledně respektoval závěry harmonizační konference správné klinické praxe (ICH-GCP) a tudíž jsou stejné zásady akceptovány v celé evropské legislativě, což bylo ošetřeno evropskou směrnicí č. 20 z r. 2001. (3).

Jestliže se zamyslíme také nad cílem klinických hodnocení léčivých přípravků, pak vidíme, že se cíle, ke kterým směřuje akademický výzkum i výzkum farmaceutického průmyslu, zcela logicky překrývají. Cílem klinického hodnocení u nového léčiva bývá prokázat a upřesnit terapeutickou účinnost a toleranci v příslušných indikacích a v přísluš-

ném dávkování, dále stanovit kontraindikace, možné interakce a nežádoucí účinky u člověka (4). Na klinické hodnocení jsou kladeny stejné požadavky jako na každý vědecký experiment, tedy zejména transparentnost a reprodukovatelnost a navíc se zde uplatňují speciální etické požadavky. Zdálo by se, že zde není o čem diskutovat. Avšak kdo se podrobněji seznámil s pravidly správné klinické praxe pochopí, proč se akademičtí výzkumníci brání akceptovat rozsáhlé formální požadavky, které pro lékaře – zadavatele, ze správné klinické praxe vyplývají.

Firemní a akademický výzkum

Pro představu a pochopení, proč akademická obec diskutuje a zpochybňuje dodržování stejných pravidel (zejména co do formálního rozsahu), uvedu tyto povinnosti, které jsou dány zákonem (2) a kde zadavatel, který má nejvíce zákonem stanovených odpovědností, je definován jako **fyzická osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přijímá odpovědnost za přípravu, provedení, ukončení a případně i financování klinického hodnocení**. Dle českého práva má zadavatel zejména povinnost:

- určit zkoušející,
- podat žádost a informovat SÚKL o zahájení, ukončení, výskytu nežádoucích účinků, o změnách, dodatcích a posílat v určených intervalech zprávy,
- zajistit smluvní pojištění zadavatele, zkoušejícího a subjektu hodnocení,
- postupovat dle správné klinické praxe, včetně zajištění dohledu nad klinickým hodnocením (monitorování) a zpracování údajů a uchovávání nezbytné dokumentace po dostatečně dlouhou dobu (většinou 15 let).

Zadavatel musí obdržet a zkontrolovat před zahájením studie povolení správních úřadů (SÚKL) a etické komise.

Nemálo požadavků je kladeno na zadavatele v souvislosti s kvalitou ve studii hodnoceného léčiva, s jeho výrobou, balením, transportem a označováním. Zadavatel je rovněž spoluodpovědný za cílené sledování výskytu nežádoucích účinků a za průběžnou informovanost úřadů i všech zkoušejících a za to, že veškeré úkony, které jsou v jednotlivých údobích klinického hodnocení prováděny, musí být písemně zaznamenávány, kontrolovány a archivovány.

Snad jediný rozdílný požadavek zvyhodňující akademický výzkum se týká poskytování testovaných léčiv pro klinické hodnocení, kdy je pro zadavatele z řad farmaceutických firem povinností poskytnout zkoušejícím léčivo zdarma, ale je-li zadavatelem přímo zkoušející, akademická instituce,

zdravotnické zařízení nebo stát, není bezplatné poskytování léčiv povinné.

Farmaceutické firmy zaměstnávají pro tyto činnosti celou řadu specialistů a zřizují pro vývoj a výzkum samostatná oddělení a nebo si najímají pro jednotlivé činnosti smluvní výzkumné organizace (CRO- Contract Research Organisation), které jsou tvořeny zkušenými specialisty vyškolenými zejména ve správné klinické praxi. Protože v akademickém výzkumu je většinou spojena role zkoušejícího i zadavatele v jedné osobě (což GCP nevylučuje), je zřejmé, že není v jejích silách dostát jak povinnostem odborným, tak povinnostem formálním, které z dodržování správné klinické praxe vyplývají.

Lze namítnout, že akademické pracoviště si pro zajištění organizačně kontrolních činností může také najmout CRO a nebo zaměstnat specialisty na GCP. Problém se objeví ve financování, neboť nejen v ČR není na akademický výzkum uvolňováno tolik peněz, aby bylo možno zaměstnávat vedle vědeckého týmu i tým drazé vyškolených specialistů dle požadavků GCP. V anglické verzi GCP je zadavatel označován „sponzor“, protože se při tvorbě pravidel vycházelo z modelu farmaceutické firmy, kde se finance, správně investované do výzkumu, navrací firmě zpět po zavedení nového léčiva na trh. Tento výzkum bývá, na rozdíl od akademického, označován jako marketingově orientovaný.

Na základě vlastních zkušeností s činností dle správné klinické praxe se domnívám, že by se univerzitní a akademická pracoviště měla zasadit o změnu stávajícího stavu a pravidla pro akademický výzkum by měla být upravena a zjednodušena co nejdříve, aby se výzkumníci nemuseli pohybovat na hraně platného zákona.

Klinické studie v pediatrii

Další velké téma, které bylo v poslední době diskutováno na všech úrovních, je klinické hodnocení léčivých přípravků používaných v pediatrii. Diskuze, jejíž dílčí závěry byly poskytovány k široké diskuzi, trvala od r. 1998 a vyústila v přijetí zákonů norem. Nejprve na situaci v pediatrii zareagovala FDA (1998 – Pediatric Final Rule, 2002 – Best Pharmaceuticals for Children). V Evropské Unii vznikl návrh na řešení dostupnosti bezpečných léků pro děti v prosinci 2000, v únoru 2002 následoval konzultační dokument „Better Medicines for Children“ a v březnu 2004 byla předána první verze *Nařízení Evropského parlamentu a rady o léčivých přípravcích pro pediatrické použití* k veřejné konzultaci. Poté 12. 12. 2006 schválil Evropský parlament návrh nařízení Evropského parlamentu a Rady o léčivých přípravcích pro pediatrické použití č. 1901/2006 (5). Nařízení vychází ze znalostí fyziologických specifik rostoucího dětského organismu a potvrzuje, že kli-

nický výzkum u dětí je nezbytný pro získání informací potřebných pro léčbu pediatrických pacientů, a popisuje podmínky, za kterých je možno provádět klinický výzkum u dětí tak, aby byla při výzkumu zaručena zvýšená ochrana dětských pacientů. Smyslem nařízení je podporovat vývoj léčivých přípravků určených pro dětskou populaci, získávat nové validní informace o vlastnostech léčivých přípravků používaných u dětí a rozšířit již dostupné informace o používání léčivých přípravků u dětí.

Předcházející poměrně široká diskuze měla vést k uvědomění si změn v postoji ke klinickému testování léčiv tak, aby při zachování důrazu na co nejmenší vystavování dětí nadbytečným rizikům se z nich nestala skupina, která bude léčena většinou léky (off-label), pro které nebyly získány a vyhodnoceny objektivní předpoklady bezpečného a účinného použití u dětí. „Donedávna se říkalo, že je neetické léky testovat na dětech, dnes stále více odborníků vidí, že je ještě horší dávat dětem léky objektivně nevyzkoušené, případně jim kvůli chybějícím údajům nedávat účinné léky vůbec. Etické uvažování se začalo měnit, když se tak postupně z dětí stávala skupina pacientů-sírotků, pro kterou se nevyplácelo výrobcům investovat do klinického výzkumu“ (předsedkyně Odborné spol. pro děti a dorost MUDr. Hana Cabrnová – ústní sdělení, 2006).

Jako off-label přípravky jsou označovány ty registrované přípravky, které jsou použity v rozporu, respektive nad rámec registrovaných údajů uvedených v souhrnu informací o přípravku (SPC-Summary of Product Characteristics). Do této skupiny se neřadí neregistrovaná léčiva, kam patří i v lékárně individuálně připravované léky (IPL).

Etika v klinickém výzkumu

Již v souvislosti s klinickým hodnocením léčiv u dětí jsem se dotkla etiky klinického výzkumu, což je další velké téma, o kterém se stále diskutuje v mezinárodním kontextu. Výzvou pro etiku mezinárodního výzkumu je uplatňování univerzálních etických principů při biomedicinském výzkumu v multikulturním světě s rozmanitostí zdravotnických systémů a značně kolísavou úrovní standardů zdravotní péče (CIOMS, 7). Diskuze jsou především zaměřeny na tzv. rozvojové země, a také na etické postoje k novým přístupům ve vývoji a výzkumu jako např. genové inženýrství, transplantace kmenových buněk, genetické testování, farmakogenomika, atp. Velkým, dá se říci, že společným problémem nejen rozvojových zemí a zemí střední a východní Evropy, je vzdělávání členů etických komisí. Etika klinického výzkumu je typickou oblastí, kde rovněž není možno postupovat podle jednotného standardu, ale je nutné respektovat kulturní a společenské zvyklosti dané země či regionu, při současném respektování autonomie, míry

rizika a spravedlnosti. Etika medicínského výzkumu je typický příklad harmonizační a nikoliv unifikační snahy. O čem konkrétně se diskutuje v souvislosti se vzděláváním členů etických komisí je již nad rámec tohoto informativního sdělení.

Novela evropské směrnice

č. 2001/20/ES

Široká diskuze ve smyslu zastoupení dostatečné reprezentace z jednotlivých členských zemí EU se letos na podzim otevírá na poli Evropské lékové agentury (EMA) na téma: „Je třeba novela evropské direktivy 20, co vyhovuje, co nevyhovuje, jaké by měly být změny?“

Množství norem a předpisů ke klinickému výzkumu

Osobně se domnívám, že negativním průvodním jevem současné doby je nadměrná a neúčelná byrokratizace, a to zejména ve smyslu paralelního vytváření různých dokumentů více či méně právně závazných, týkajících se stejných témat, a malá nebo žádná spolupráce a koordinace autorských skupin, takže vzniká nepřehledné množství snad i dobrých materiálů, které se ale pro své nezařazení do jednoduššího systému míjí pozitivním účinkem a mají ve svém důsledku spíše „jen“ sankční význam, v případě jejich porušení. Např. v oblasti klinického výzkumu vč. klinického hodnocení léčiv, je to např. paralelní vytváření legislativních předpisů Evropskou unií (27 členských států) a Radou Evropy (46 členských států). Zatímco Evropský parlament a komise přijímají v unii směrnice (Directive) a nařízení (Guidance) závazné pro členské státy, Rada Evropy (Council of Europe, 46 států) přijímá úmluvy (Conventions) a dodatkové protokoly k nim, které jsou závazné pro všechny evropské země, které je ratifikovaly a jsou nadřazeny lokálním zákonům (např. Úmluva o biomedicině, kterou ČR ratifikovala

v r. 2001). Navíc je třeba vzít v úvahu ještě dokumenty vznikající na půdě UNESCO, WHO a CIOMS, z nichž mnohé se také podrobně zabývají klinickým výzkumem. Zanedlouho bude k dispozici např. česká verze druhého vydání Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské subjekty vytvořené radou mezinárodních organizací lékařských věd (CIOMS) ve spolupráci s WHO. Přesto, že se některé dokumenty týkají stejných aspektů medicínského výzkumu, nebývá používána ani totožná terminologie a mnohdy chybí pro použité pojmy jednoznačné definice. Pokud by byla ze strany výzkumníků i snaha se příslušnými dokumenty řídit, potřebovali by jen na orientaci o závaznosti a subordinaci jednotlivých předpisů minimálně několikahodinové školení.

Postgraduální vzdělávání v GCP

Tím jsem se dotkla další oblasti, která je v souvislosti s klinickým hodnocením léčiv neustále diskutována, a to je příslušná edukace (kontinuální vzdělávání) jednotlivých specialistů. V evropských zemích existují velké rozdíly v požadavcích na vzdělání v GCP zejména u zkoušejících, kteří smí provádět klinická hodnocení léčivých přípravků a členů etických komisí. Zatímco např. v Maďarsku musí doložit hlavní zkoušející postgraduální vzdělání jak v klinické farmakologii, tak ve správné klinické praxi, v jiných zemích stačí doložit odborné curriculum

vitae a prohlášení o zkušenostech s prováděním klinických studií (i v ČR). Tuto oblast vzdělávání často supluje farmaceutické firmy, které mají bezesporu specialisty nejlépe vzdělané v GCP, kteří se ale logicky nemohou zabývat větší šíří problematiky biomedicínského výzkumu a akcentují pouze ty části, které se bezprostředně týkají příslušného klinického hodnocení a navíc, mnohdy primárně, respektují standardní pracovní postupy zadavatelské (sponzorské) firmy. Ty se často od evropských zákonných požadavků odlišují v závislosti na zemi odkud pocházejí. Lépe než Česká republika je na tom např. sousední Slovensko, kde existuje na Slovenské zdravotnické univerzitě (SZU) státem akreditovaný certifikovaný studijní program na vzdělávání ve správné klinické praxi.

Závěrem mi dovolu optimistickou parafrázi J. Foglara: „Každý problém má své řešení a stateční kliničtí farmakologové a farmaceuti je najdou“

MUDr. Věra Strnadová, CSc.

Ústav humánní farmakologie a toxikologie
Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutické univerzity Brno
Palackého 1–3, 612 42 Brno
strnadovave@vfu.cz

Literatura

1. ICH Topic E6: Guideline for Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95.
2. Zákon č. 79/1997 Sb. o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, 1997.
3. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES o Sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, 2001.
4. Strnadová V, Svobodník A, Křepelka F. Úvod do metodiky klinického hodnocení léčiv. Praha: Grada 2007.
5. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a směrnice (ES) č. 726/2004.
6. Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny, č. 6/2001 Sb. m. s.
7. Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské subjekty vypracované Radou mezinárodních organizací (CIOMS) ve spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací (WHO), CIOMS, Geneva 2002, česká verze – Forum etických komisí, 2007, www.forumek.cz.