

INFOLISTY

Informační listy Státního ústavu pro kontrolu léčiv určené široké laické veřejnosti

KLINICKÉ HODNOCENÍ LÉKŮ – I. ČÁST

Před tím, než je lék uveden na trh, probíhá několikaletý výzkum. Cílem tohoto postupu je prokázání kvality, účinnosti a bezpečnosti použití daného léku.

Klinické hodnocení je systematické testování léku na pacientech či na zdravých dobrovolnících, jehož hlavním úkolem je:

- prokázat bezpečnost a snášenlivost léku,
- prokázat a ověřit léčivé účinky daného léku,
- zjistit, jaké jsou jeho **nežádoucí účinky** (takto označená slova najdete vysvětlena ve slovníčku),
- určit **farmakokinetické parametry** a chování léku v lidském organismu.

Co předchází klinickému hodnocení

Klinické hodnocení prováděné na lidech má velmi přísná pravidla a probíhá dle předem určeného plánu, tzv. protokolu. Samotnému klinickému hodnocení předchází tzv. preklinické testování, které je realizováno na zvířatech či buněčných kulturách, a testuje se při něm např. akutní a chronická **toxická, karcinogenita, mutagenita** a další.

Žádost o provedení klinického hodnocení musí být posouzena a odsouhlasena **Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL)** a nejméně jednou etickou komisí. Posuzuje se splnění požadavků na správnou klinickou praxi, což je standard pro plánování, provádění, vedení, monitorování a další činnosti, které zajistí věrohodné a přesné údaje, ochranu práv a integritu osob zařazených do klinického hodnocení i důvěrnost jejich údajů.

Dále se hodnotí poměr možných rizik a přínosů léku pro pacienty, vědecké opodstatnění klinického hodnocení, kvalita používaných léků a další parametry.

V ČR jsou organizovány převážně mezinárodní (účastní se více zemí) multicentrická (probíhající ve více centrech) **klinická hodnocení III. fáze**. V posledních letech jsou klinická hodnocení nejvíce zaměřena na oblast **onkologických, kardiiovaskulárních či neurologických onemocnění**.

Fáze klinického hodnocení

Podle stupně vývoje léku se rozlišují čtyři fáze klinického hodnocení.

Fáze I

Lék je poprvé podán lidem, nejčastěji zdravým dobrovolníkům. Zjišťuje se, zda lidský organismus novou látku toleruje

léku. Zároveň je možné získat další informace o jeho bezpečnosti.

Fáze III

V České republice se nejčastěji provádějí studie fáze III, často mezinárodně organizované, kterých se účastní více zemí, a studie multicentrické, které probíhají ve více centrech.

Poté, co lék projde potřebnými fázemi klinického hodnocení, je možné získané údaje předložit v žádosti o jeho registraci, kterou provádí v případě České republiky SÚKL, na evropské úrovni pak **Evropská agentura pro léčivé přípravky**. Ve chvíli, kdy má lék platnou registraci, nic nebrání

Klinické hodnocení probíhá v několika fázích, kdy se každá z nich zaměřuje na jiné cíle – toleranci organismu, účinky, dávkování, chování v organismu, účinnost, vhodné indikace, bezpečnost, nežádoucí účinky.

a jaká je její „cesta“ v organismu. Zároveň se sledují případné nežádoucí účinky. Nejdříve se podávají nízké dávky léku, a ty jsou postupně zvyšovány, aby byla zjištěna maximální tolerovaná dávka. Na zdravých dobrovolnících se výzkum neprovádí, jestliže je podání látky zdravému jedinci nevhodné a bylo by pro něj nebezpečné (např. u **cytostatik**).

Fáze II

V klinickém hodnocení fáze II je lék poprvé podán malému počtu přesně vymezených nemocných pacientů, a to na základě velmi přísných kritérií. Prokazují se tak léčebné účinky, hledá se vhodná dávka a shromažďují se další údaje o léku. Pokud je v této fázi potvrzena dobrá účinnost převyšující riziko nežádoucích účinků, je možné přejít do fáze III, kde jsou již zapojeny stovky až tisíce pacientů, aby se mohla ověřit účinnost

tomu, aby se používal při poskytování zdravotní péče. Tím však zkoumání jeho účinnosti/možných rizik nekončí.

Fáze IV

V této fázi se pečlivě sleduje výskyt nežádoucích účinků, účinky léku při dlouhodobém užívání, informace o možných interakcích s dalšími léky. Popřípadě se provádí další klinická hodnocení fáze „III. b“, ve kterých se zkouší nové indikace, nová léčebná schémata, či užívání léku specifickými skupinami pacientů, jakými jsou např. děti nebo staří lidé.

Účastníci klinického hodnocení

Subjektem hodnocení, tedy člověkem, který se klinického hodnocení účastní, může být buď zdravý dobrovolník (např. u studií s očkovacími látkami či studií **farmakokinetiky**), nebo nemocný jedinec – pacient.

Dobrovolníkem se může stát ten, koho osloví lékař a nabídne mu ve studii účast. Dobrovolník však musí splňovat jisté požadavky, vstupní a vyřazovací kritéria. Těmi jsou jeho aktuální i minulý zdravotní stav, laboratorní výsledky a další důležitá data. Dobrovolník je zároveň povinen řídit se pokyny hodnotícího lékaře, dostavovat se na předem naplánované kontroly, případně vést záznamy o užívání léků, vyplňovat dotazníky či deníky, jsou-li součástí dokumentace.

Vlastní zařazení jednotlivých pacientů nebo zdravých dobrovolníků do klinického hodnocení musí být vždy podloženo podepsaným souhlasem dané osoby, která tím stvrzuje, že byla informována o průběhu klinického hodnocení, jeho účelu, o možných rizicích léčby, o povinnostech s účastí spojených a o dalších požadavcích daného hodnocení. Účastník studie musí všem informacím rozumět a při jakékoli nejasnosti má možnost kdykoli se znovu zeptat.

Klinické hodnocení prováděné na lidech má velmi přísná pravidla a probíhá dle předem určeného plánu, tzv. protokolu.

Aby se zabránilo předpojatosti a aby měla získaná data vysokou vypovídající hodnotu, provádí se před vlastním zahájením tzv. **randomizace**, tedy náhodné přiřazení subjektu hodnocení (pacienta nebo dobrovolníka) k jedné z léčebných skupin.

Účast v klinickém hodnocení nepředstavuje pouze možnost, jak získat nově vyvíjený a zatím jinak nedostupný přípravek, ale také přijetí odpovědnosti a povinností spojených s účastí subjektu hodnocení. Proto je velmi důležité, aby se každý účastník před podepsáním dobrovolného souhlasu s účastí podrobně a důkladně seznámil s dokumentem „Informace pro pacienta“, kde jsou jasně popsány jeho povinnosti a odpovědnost v průběhu klinického hodnocení, stejně jako možné nežádoucí účinky a rizika spojená s účastí v něm.

Každý účastník má také možnost se kdykoli zeptat svého ošetřujícího lékaře (zkoušejícího či jiného člena studijního týmu) na vše, co jej o klinickém

hodnocení zajímá. Rovněž má možnost kdykoli svůj souhlas s účastí v klinickém hodnocení odvolat.

Klinické hodnocení probíhá v několika fázích, kdy se každá z nich zaměřuje na jiné cíle – toleranci organismu, účinky, dávkování, chování v organismu, účinnost, vhodné indikace, bezpečnost, nežádoucí účinky.

Studie bioekvivalence

Tyto studie se používají u **generických přípravků** k prokázání shodných vlastností s originálním přípravkem. Klinické hodnocení je v případě bioekvivalenčních studií většinou prováděno na zdravých dobrovolnících.

Vlastnosti referenčního přípravku jsou obvykle dobře známé, vlastnosti testovaného přípravku se s ohledem na obdobné složení od referenčního přípravku příliš neliší. Podání testovaného a referenčního přípravku bývá nejčastěji jednorázové nebo

krátkodobé. Subjekty hodnocení účastníci se bioekvivalenčních studií musí dodržovat velmi přísný režim, který provedení takovéto studie vyžaduje (např. jíst předem stanovené množství stravy v daném čase, podstupovat opakované odběry a vyšetření, po podání přípravku dodržovat předem daný pohybový režim atd.).

Schvalování klinického hodnocení

Každé klinické hodnocení léků musí být schváleno SÚKL a nejméně jednou etickou komisí. Posuzování hodnoceného léku a organizace studie provádí odborní pracovníci SÚKL ve spolupráci s odborníky v daném klinickém oboru, pro který je lék určen.

Předmětem posuzování je zejména **poměr risk-benefit**, tzn. možné riziko pro pacienty proti možnému přínosu studie (nejen pro jednotlivce, ale pro celou populaci), posouzení designu studie (tzn. výběr pacientů, systém návštěv, zvolené kontroly a vyšetření, dávkování a délka léčby, stanovené cíle a výběr parametrů

k jejich prokázání), na jehož základě je možné ze studie získat objektivní a validní výsledky, a v neposlední řadě posouzení kvality používaných léků.

Etické komise se zaměřují zejména na posouzení etické stránky studie, posouzení výběru lékařů dle jejich kvalifikace a praxe a výběru zvoleného pracoviště, jeho vhodnosti a vybavenosti v souvislosti s navrhovaným klinickým hodnocením. Jejich úkolem je posouzení zajištění ochrany a práv zařazovaných subjektů, zajištění pojištění a vhodnost všech informačních materiálů určených pacientům či zdravým dobrovolníkům.

Typy etických komisí:

- Místní etická komise
- Komise, která schvaluje pro dané klinické hodnocení výběr zkoušejícího a pracoviště.
- Multicentrická etická komise
- Komise, která schvaluje klinické hodnocení pro celou ČR, vyjma výběru hodnotících subjektů a pracovišť. Tato etická komise se může vyjadřovat ke zkoušejícímu a pracovišti u příslušného poskytovatele zdravotnických služeb, nebo pokud některý poskytovatel zdravotnických služeb nemá svoji místní etickou komisi, pak na základě písemné smlouvy mezi zřizovatelem etické komise a poskytovatelem zdravotnických služeb centra i k němu.

Etickou komisí je oprávněn ustavit poskytovatel zdravotních služeb nebo také Ministerstvo zdravotnictví.

Přehled schválených klinických hodnocení

Přehled klinických hodnocení je veřejně dostupný v databázi na portálu www.olecich.cz.

Přehled zahrnuje všechna klinická hodnocení schválená od 31. 12. 2007. Informace o klinických hodnoceních z let 2004–2007 jsou postupně doplňovány zpětně.

V dalším vydání infoLISTŮ se dozvíte např. o tom, jaké jsou role jednotlivých účastníků klinického hodnocení, nebo také to, co je „informovaný souhlas“ pacienta.

SLOVNÍČEK

Bioekvivalence	Dva léčivé přípravky obsahující chemicky totožnou látku se považují za bioekvivalentní, pokud jejich rychlost a rozsah pohybu v lidském organismu (vstřebávání, pohyb v krevním oběhu, přeměna v játrech, vylučování) je v předem stanoveném limitu. Hodnota tohoto limitu je u generik většinou 80–125 % hodnoty originálu.
Cytostatika	Léky užívané k léčbě zhoubných nádorů.
Evropská agentura pro léčivé přípravky	EMA (European Medicines Agency, dříve zkratka EMEA) je jedna z institucí Evropské unie se sídlem v Londýně. Jejím hlavním úkolem je hodnocení léčivých přípravků. EMA odpovídá za hodnocení žádostí o registraci léčivých přípravků v rámci Evropské unie (tzv. centralizovaným postupem). Dalším úkolem EMA je sledování bezpečnosti léčivých přípravků.
Farmakokinetika	Vědní obor, který se zabývá osudem léčiva v organismu v průběhu času po podání.
Generické přípravky – generika	Obsahují stejné léčivo ve stejném množství jako příslušný originální přípravek, mají i stejnou lékovou formu, např. tablety a tobolky, a stejnou biologickou účinnost. Typ a poměr použitých pomocných látek (plniv, pojiv, barviv apod.) může být od originálu odlišný. Generikum může být zaregistrováno až po uplynutí ochrany duševního vlastnictví (patentu), který chrání originální léčivo.
Karcinogenita	Schopnost vyvolat rakovinotvorné bujení. V odborných textech je používán i výraz kancerogenita, karcerogenicita.
Kardiovaskulární onemocnění	Onemocnění srdce a cév.
Klinické hodnocení	Klinické hodnocení, nebo též klinická studie, slouží k ověření bezpečnosti a účinnosti nových léčebných postupů.
Klinické hodnocení III. fáze	Srovnává nový léčebný postup se standardní léčbou, zařazuje stovky až tisíce pacientů, na základě výsledků se žádá registrace léku.
Mutagenita	Schopnost vyvolat mutaci – změnu, např. struktury, funkce apod.
Neurologické onemocnění	Onemocnění nervového systému (mozku, míchy, nervů, svalů).
Nežádoucí účinek léku	Nezamýšlená, nepříznivá odezva na podání léku. Každý lék může kromě léčebných účinků, pro které je vyvíjen, působit u pacientů i nežádoucí účinky. Léčivo však projde všemi fázemi klinického hodnocení a může být schválen pro používání v klinické praxi pouze tehdy, když jeho léčebný přínos významně převyšuje možné riziko nežádoucích účinků.
Onkologické onemocnění	Nádorové onemocnění.
Originální přípravek (nebo také referenční přípravek)	Většinou se jedná o první zaregistrovaný lék s konkrétní léčivou látkou. Jedná se o lék, jehož léčivá látka, popřípadě i další know-how jsou chráněny lhůtami duševního vlastnictví majitele (patentová ochrana).
Poměr risk-benefit	Poměr mezi rizikem a přínosem klinické studie
Randomizace	Náhodný výběr při zařazování nemocných do jednotlivých ramen (skupin) klinické studie.
SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv	Státní léková agentura, jejímž hlavním úkolem je zajištění bezpečných, jakostních a účinných léků pro české pacienty.
Toxicita	Jedovatost; výskyt jedů. Vystupňované riziko se závažným až nevratným poškozením organismu po vysoké dávce nebo dlouhodobou expozicí dávkám terapeutickým.
Zdroj: VOKURKA, Martin; HUGO, Jan. Velký lékařský slovník. 6. Praha: Maxdorf, 2006. www.olecich.cz	