

Průvodce pacienta klinickými studii

Obsah

1. Proč jsou klinické studie důležité?
2. Jaké jsou fáze klinických studií?
3. Čím se klinická studie řídí?
4. Jak je zajištěna bezpečnost pacientů?
5. Jaké jsou přínosy a rizika účasti v klinické studii?
6. Jak jsou klinické studie financovány?
7. Jak se můžu do klinické studie v MOÚ přihlásit?
8. Kdo léčbu v rámci klinické studie v nemocnici řídí?
9. Jak probíhá léčba v rámci klinických studií?
10. Co se děje s daty z klinických studií?
11. Kde můžu najít informace o klinických studiích probíhajících v ČR?

1. Proč jsou klinické studie důležité?

Klinické studie jsou výzkumné projekty, kterých se mohou pacienti dobrovolně účastnit. Jsou součástí mnoho let trvajících procesu vývoje nového léčivého přípravku, na jehož konci může být registrace léku a jeho používání v běžné praxi.

Mezi časté mýty o klinických studiích patří to, že se jedná o pochybné testování na lidech nebo že je taková léčba nabízena pouze pacientům, kterým již není pomoci běžnou léčbou. Ačkoliv je pravda, že se jedná o *výzkum*, jsou klinické studie běžnou (a nutnou) součástí medicíny a mohou pro pacienty představovat jednu z léčebných možností již od počátku onemocnění. Existují dokonce i studie preventivní, které mají předcházet např. návratu nebo rozšíření nádoru.

Cesta každého léku začíná v laboratořích, pokračuje testy na zvířatech a po dlouhém výzkumu se léčivé přípravky, které se prokázaly jako dostatečně bezpečné a účinné, začínají zkoušet v klinických studiích na dobrovolnících, v onkologii z řad pacientů.

Všechny studie se řídí zákony a podléhají přísné kontrole úřadů a etických komisí.

JSTE V DOBRÝCH RUKOU



V Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) mají klinické studie dlouhou tradici. V 70. letech 20. století spolupracovala nemocnice na vývoji nové chemoterapie s farmaceutickou firmou Lachema a od roku 2000 jsou ročně v MOÚ zahajovány na dvě desítky nových klinických studií. Studie se staly běžnou součástí každodenní praxe nemocnice a věnuje se jim řada zkušených lékařů, sester a koordinátorů. Nemocnice prošla úspěšně mnoha audity a inspekcemi.

2. Jaké jsou fáze klinických studií?

Klinické studie testují nové léčivé přípravky v několika tzv. fázích.

Studie fáze I: jaká dávka?

Účastníte-li se klinické studie fáze I, znamená to, že se většinou jedná o první podání zkoumaného léku člověku. Těchto studií se účastní na celém světě jen malé množství pacientů (přibližně 15-30).

Hlavními cíly studií první fáze jsou:

- Zjistit, zda je nová léčba bezpečná, sleduje se její chování v těle pacienta
- Zjistit dávku, která je tělem snášena a nezpůsobí výrazné nežádoucí účinky
- Zjistit, jaký způsob podání je nejlepší (tablety, infuze apod.)
- Zjistit, zda nádor na novou léčbu reaguje

Pacienti zařazení do klinických studií fáze I jsou podrobeni intenzivnímu lékařskému dohledu a podání léčby většinou probíhá za hospitalizace.

V Masarykově onkologickém ústavu je pro tyto účely vyčleněna speciální lůžková *Jednotka fáze I* v rámci Kliniky komplexní onkologické péče.

Studie fáze II: pro jaký nádor?

Do další etapy vývoje postupují pouze ty léčivé přípravky, které úspěšně ukončily první fázi – ukázaly se jako dostatečně bezpečné.

V klinických studiích fáze II se obvykle zjišťuje, na jaký typ nádoru nová léčba funguje. Účastní se jich už o něco více pacientů – několik desítek.

Vedlejší účinky léčby a její bezpečnost se samozřejmě sledují i nadále v průběhu všech fází klinických studií.

Studie fáze III: jaký účinek?

Léčivé přípravky, které uspěly i v druhé fázi klinických studií, postupují do konečné předregistrační etapy – studií fáze III.

Jedná se o velké klinické studie, kterých se účastní stovky až tisíce pacientů v různých nemocnicích na celém světě.

Hlavním cílem studií fáze III je získat odpověď na otázku, zda je nová léčba lepší nebo alespoň stejně dobrá jako ta, která se používá standardně. Jedná se většinou o tzv. *randomizované, zaslepené, případně placebem kontrolované* studie. Co to znamená?

Termíny klinických studií

Randomizace je náhodné přidělení léčby, kdy jsou pacienti rozděleni do skupin, tzv. ramen. Jedna skupina pacientů je tak například léčena léčbou standardní (běžně používanou) a druhá skupina je léčena navíc novým testovaným přípravkem. Vlastní randomizaci, tedy rozhodnutí, do které skupiny bude pacient přiřazen, provádí počítač, a je zcela náhodné a anonymní. Lékař nemůže přidělení léčby nijak ovlivnit.

Abychom předešli chybám při hodnocení účinnosti léčby a výskytu nežádoucích účinků, jsou randomizované studie také často tzv. zaslepené – to znamená, že léčivo je označeno pouze číslem. Pacient a většinou také lékař (dvojitě zaslepené studie) tak neví, zda dostává zkoumanou nebo standardní léčbu.

Některé studie obsahují také podání placebo – tzn. neúčinné látky, která je podávána ve stejné formě jako látka účinná. Placebo může vzbuzovat obavy, v onkologických klinických studiích však není možné, aby pacient, pro jehož onemocnění existuje léčba, dostával pouze neúčinnou látku – k placebo je tedy podávána také běžná léčba. Jedná se opět pouze o možnost srovnání nové a standardní léčby. Na oprávněnost podání placebo dohlíží Etická komise.

Pokud se nová léčba v rámci tří fází klinických studií ukáže jako dostatečně bezpečná a účinná, může být zaregistrována Státním ústavem na kontrolu léčiv (SÚKL) nebo Evropskou lékovou agenturou (EMA) a používána v běžné praxi.

Velké množství zkoumaných léčivých přípravků skončí v raných fázích testování z důvodu nežádoucích účinků nebo malé účinnosti. Pokud však nový lék uspěje, jsou klinické studie šancí dosáhnout na moderní nadějnou léčbu o mnoho let dříve, než začne být lék běžně používán.

Studie fáze IV:

Klinické studie pokračují i po schválení (registraci) nové léčby. Jejich výhodou je, že mohou probíhat v široké praxi. Cílem postregistračních studií je většinou získat další nové poznatky o nežádoucích účincích léku.

3. Čím se klinická studie řídí?

Způsob, jakým jsou prováděny klinické studie, přesně popisují zákony ČR (zejm. Zákon 378/2007 Sb. a Vyhláška 226/2008 Sb.) i nařízení Evropské unie. Možná se setkáte také s termínem *Správná klinická praxe* (Good clinical practice, GCP), tedy souborem mezinárodně uznávaných základních principů, které musejí být dodrženy především s ohledem na bezpečnost účastníků studií. Všichni lékaři, sestry a koordinátoři jsou v GCP vyškoleni.

V praxi se každá klinická studie řídí tzv. *protokolem*, který zajišťuje, že bude studie prováděna ve všech nemocnicích na celém světě stejným způsobem a její výsledky tak budou srovnatelné a přesné.

Protokol klinické studie



Protokol vytvářejí odborníci pro zadavatele studie (např. farmaceutickou nebo biotechnologickou firmu, akademické pracoviště apod.) a schvaluje jej spolu s celou řadou dalších dokumentů Státní ústav pro kontrolu léčiv (v ČR) a etické komise. Popisuje od A do Z celý průběh studie.

Pokud budete do klinické studie zařazen/a, o protokolu v průběhu léčby uslyšíte často. Lékař, který vám účast ve studii nabízí, je s protokolem dobře

obeznámen a je povinen jej také zcela dodržovat.

Možná se na začátku dozvíte, že „splňujete“ nebo nesplňujete kritéria“. Tzv. vstupní a vylučující kritéria v protokolu přesně určují, kdo může být do studie zařazen – na základě typu nádoru, předchozí léčby, souběžných onemocnění, výsledků radiologických a

laboratorních vyšetření, celkového zdravotního stavu apod. Kritéria musejí být splněna bez výjimky všechna, a to nikoliv proto, aby do studie nemohlo být zařazeno příliš mnoho pacientů, ale naopak – aby byli zařazeni pouze ti, pro které je léčba bezpečná a nadějná a aby výsledky studie byly po celém světě srovnatelné.

Protokol dále popisuje, jak bude léčba probíhat, jaké se dají čekat nežádoucí účinky, zda může být léčba přerušena nebo dávka snížena, kdy je nutné provést kontrolní vyšetření, a kdy musí nebo může být účast ve studii ukončena.

Žádná klinická studie nemůže v ČR probíhat bez splnění těchto podmínek:

- schválení Státního ústavu pro kontrolu léčiv
- schválení etickou komisí/komisemi
- uzavření smlouvy o provádění klinického hodnocení mezi zadavatelem studie a nemocnicí, jejíž součástí je také povinné pojištění účastníků studie

4. Jak je zajištěna bezpečnost pacientů?

Bezpečnost pacientů je jednou z priorit klinických studií. Jaké jsou nástroje pro její zajištění?

- Dodržování protokolu studie
- Zajištění podpisu Informovaného souhlasu a poučení pacienta
- Kontrola etickými komisemi
- Kontrola Státního ústavu pro kontrolu léčiv, případně dalších orgánů (např. inspekce americké Food and Drug Agency, FDA, nebo Evropské lékové agentury, EMA, audity zadavatelů)
- Povinné pojištění účastníků klinických studií
- Dodržování principů Správné klinické praxe

Masarykův onkologický ústav velice dbá na kvalitu provádění klinických studií a v minulých letech úspěšně absolvoval řadu kontrol – ať již ze strany zadavatelů studií, tak i Státního ústavu pro kontrolu léčiv a americké Food and Drug Agency (FDA). Naši práci také kontrolují tzv. monitoři, které zadavatel studie vysílá na pravidelné kontrolní návštěvy, aby každá klinická studie probíhala přesně podle daných pravidel.

Veškeré informace k bezpečnosti najdete rovněž v Informovaném souhlasu.

Důležitou informací je také to, že léčba v rámci klinických studií probíhá anonymně, to znamená, že mimo zdravotnické zařízení (např. do farmaceutických firem, zahraničních laboratoří apod.) se v žádném případě nedostanou osobní data pacientů, pouze jejich identifikační číslo (např. M-P 2100345).

5. Jaké jsou přínosy a rizika účasti v klinické studii?

Klinické studie nemusí být vhodné pro každého. Rozhodnutí, zda vstoupit do klinické studie, je pouze na vás. Účast je zcela dobrovolná, a pokud ji odmítnete, nepřinese vám to žádné sankce nebo nevýhody a bude vám nabídnuta nejlepší známá standardní léčba. Rozhodování

není snadné a budete na něj potřebovat dostatek času a informací, které získáte z Informovaného souhlasu a rozhovoru s lékařem.

Hlavní přínosy účasti v klinické studii:

- *Pro pacienta:* přístup k nové protinádorové léčbě dříve, než je obecně dostupná
- *Pro ostatní:* pomoc budoucím či dalším onkologickým pacientům prostřednictvím účasti ve výzkumu nové léčby

Hlavní rizika účasti v klinické studii:

- Dosud nejsou známy všechny nežádoucí účinky zkoumané léčby a mohou být závažnější, než u léčby standardní
- Jedná se o výzkumný projekt a může se ukázat, že léčba není lepší nebo dokonce stejně dobrá jako standardní protinádorová léčba

6. Jak jsou klinické studie financovány?

Kdo vlastně za klinickými studii stojí a jak se stane, že se lék testuje zrovna ve vaší nemocnici? Klinickou studii může navrhnout a provádět i samotný lékař, nemocnice či univerzita. Nové léčivé prostředky však v drtivé většině vyvíjejí velké farmaceutické nebo biotechnologické firmy. Vývoj nového léku totiž stojí astronomické částky, až miliardu amerických dolarů. Tomu, kdo klinickou studii organizuje, financuje a odpovídá za její průběh, se říká zadavatel nebo sponzor. Zadavatel si poté vybírá zdravotnická zařízení – tzv. centra, kde bude studii realizovat. Zajímá se zejména o to, aby se jednalo o zkušené, spolehlivé a dobře vybavené zařízení, které se věnuje pacientům vhodným do klinické studie.

Pro pacienta neznamena účast v klinické studii žádné finanční náklady. Někdy se však stává, že návštěvy v nemocnici jsou častější, než by byly v případě standardní léčby, a je proto nutné zvážit náklady na cestování. Velká část zadavatelů však cestovné pacientům proplácí formou peněžní hotovosti nebo poukázek (tzv. stravenek). Léčba, kterou v rámci klinické studie pacient dostává, má však hodnotu až stovek tisíc korun.

7. Jak se můžu do klinické studie v MOÚ přihlásit?

Klinické studie se provádějí pro různé onkologické diagnózy (např. nádory prsu, tlustého střeva a konečníku, ledvin, prostaty, plic, sarkomy, melanom apod.), a zároveň pro různá stádia onemocnění (např. jako léčba pro dosud neléčené nebo naopak předléčené pacienty). Aby mohla být léčba nadějná a efektivní, záleží také dále například na histologickém typu nádoru, jeho velikosti a umístění, na tom, jakou léčbu již pacient má za sebou (některá je dle protokolu povinná, jiná naopak zakázaná) nebo jaké výsledky ukazují radiologická vyšetření (např. CT). Často se musí biologické vzorky (krev, část nádoru) nejprve odeslat na speciální analýzu do zahraničí, aby mohla být léčba skutečně „ušitá na míru“ typu nádoru.

Na možnost účasti v klinické studii se mohou pacienti nebo jejich blízcí samozřejmě sami dotazovat. Skutečnost, zda můžete být do klinické studie zařazen/a, nicméně posuzuje nakonec vždy lékař (onkolog), který zná protokol klinické studie a zároveň je dobře seznámen s vaší nemocí. V Masarykově onkologickém ústavu jsou všichni lékaři o

probíhající klinických studií informování, a pokud by vám některá z těchto studií mohla být aktuálně prospěšná, jistě by vám ji sám nabídl. Každý měsíc takto zařadíme kolem dvaceti nových pacientů.

8. Kdo léčbu v rámci klinické studie v nemocnici řídí?

Klinickým studiím se v MOÚ věnují pouze ti nejzkušenější lékaři. Každá klinická studie má svého vedoucího, tzv. hlavního zkoušejícího. Nemusíte se však bát, že byste kvůli účasti ve studii museli nutně měnit svého ošetřujícího lékaře. Je-li to možné, je tým každé klinické studie stanoven tak, že jsou jeho součástí všichni zkušení lékaři, věnující se dané diagnóze.

Dalším důležitým členem týmu je koordinátorka klinické studie z Oddělení klinického hodnocení. Jedná se o zkušenou pracovníci se zdravotnickým vzděláním. Právě u ní bude každá vaše studiová návštěva začínat a můžete k ní mít plnou důvěru ve všech záležitostech vaší studiové léčby.

Součástí týmu každé klinické studie je také zaměstnanec Ústavní lékárny, lékař z Oddělení radiodiagnostiky, často také lékař internista, patolog apod. O studii jsou informovány rovněž všechny zdravotní sestry z příslušných pracovišť (stacionář, recepce, lůžková oddělení).

Oddělení klinického hodnocení najdete ve 3. patře Švejnova pavilonu, blízko Onkologického informačního centra.

9. Jak probíhá léčba v rámci klinických studií?

INFORMOVANÝ SOUHLAS A PRÁVA PACIENTŮ



S klinickou studií se můžete setkat v jakékoliv fázi léčby své nemoci. Pokud vám lékař nabídne tzv. „studiovou léčbu“ nebo „studii“ jako jednu z vašich léčebných možností, se svým rozhodnutím nespěchejte. Lékař vám vysvětlí, o jakou léčbu se jedná a vysvětlí vám, jaký by pro vás mohla mít přínos. Od lékaře nebo koordinátorky z Oddělení klinického hodnocení (tzv. „studiové oddělení“) však především dostanete

Informovaný souhlas, který si můžete vzít domů a spolu se svými blízkými zvážit všechna pro a proti a připravit si na další návštěvu nemocnice doplňující otázky.

Informovaný souhlas popisuje celý průběh léčby, jednotlivá vyšetření, uvádí všechna rizika i očekávané nežádoucí účinky. Pokud s účastí souhlasíte, jeden výtisk, podepsaný lékařem, patří vám. Je důležité vědět, že svůj souhlas můžete kdykoliv odvolat a ze studie vystoupit, aniž by to mělo vliv na vaši další péči v nemocnici. V opačném případě budete léčeni v rámci studie do té doby, dokud vám bude léčba přínosem nebo dokud její ukončení nestanovuje protokol studie.

VÝBĚR PACIENTA (SCREENING)

Po podpisu informovaného souhlasu následuje krátké období (většinou 4 týdny), kterému se říká screening (skrining). Během něj podstoupíte řadu vyšetření: např. fyzikální vyšetření lékařem, odběr krve a moči, radiologická vyšetření (CT, RTG, ultrazvuk apod.) nebo vyšetření na Oddělení nukleární medicíny (scintigrafie, PET), lékař se vyptá na podrobnou anamnézu, zjistí, na jaká další onemocnění se léčíte a jaké jiné léky užíváte, protože některé z nich může protokol studie zakazovat. Přesný výčet vyšetření a dalších procedur určuje protokol studie a dozvíte se o nich v Informovaném souhlasu.

Jakmile bude mít lékař výsledky všech vyšetření, ověří, zda skutečně vyhovujete kritériím klinické studie, které předepisuje protokol. Může se stát, že některé kritérium nesplníte a do studie nebudete moci být zařazen/a. V tom případě vám bude nabídnuta jiná nejlepší dostupná léčba.

OBDOBÍ LÉČBY



Každá klinická studie je jiná a stejně tak se liší jejich léčebný plán (tzv. design studie). Některé jsou jednoduché a pacienti dostávají např. pouze tablety, jiné jsou náročnější a léčba je podávána během hospitalizace nebo ambulantně na stacionáři. Informace o způsobu léčby (chemoterapie, biologická léčba apod.) a jejím podání (tablety, infuze apod.) budete mít od

počátku a budou součástí vašeho rozhodování.

Váš léčebný plán se řídí podle přehledné tabulky, kterou má k dispozici lékař, koordinátor i zdravotní sestry na ambulancích a je založena ve vaší zdravotní kartě (chorobopise). Díky tomuto přehledu všichni zaměstnanci vědí, kdy vás objednat na další kontrolu, další podání léčby nebo kontrolní vyšetření tak, aby vše probíhalo podle protokolu.

Každou návštěvu (tzv. visitu) zahájíte u své koordinátorky na Oddělení klinického hodnocení. Vyptá se vás na nové zdravotní potíže (možné nežádoucí účinky léčby) a zaznamená si změny v užívaných lécích. Někdy vás může požádat o vyplnění dotazníku, týkající se kvality života. Poté se většinou provádí odběr krve v odběrové místnosti, měření fyziologických funkcí na stacionáři, případně již pacient jde přímo na ambulantní kontrolu nebo na příjem k hospitalizaci.

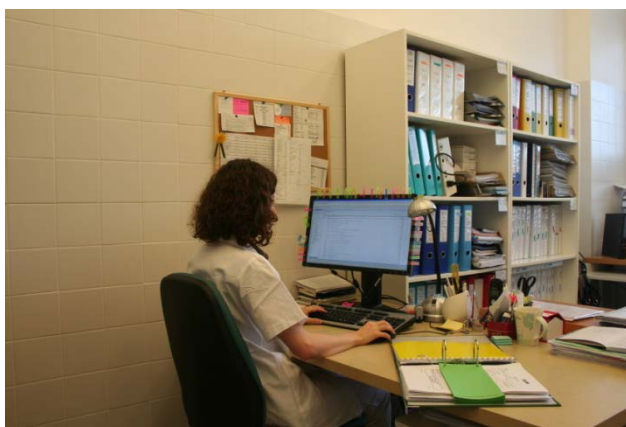
Léčba v klinické studii se řídí také podle vašeho aktuálního zdravotního stavu a lékař může v mezích protokolu léčbu upravovat – např. ji na krátký čas přerušit nebo snížit dávku léku. V případě, že by vám léčba působila vážné nežádoucí účinky (toxicita) nebo v případě, že by vám již nepomáhala v boji se zhoubným nádorem, byla by vaše aktivní účast ukončena.

FÁZE SLEDOVÁNÍ

Po ukončení studiové léčby, ať už z jakéhokoliv důvodu, můžete být ještě různě dlouhou dobu sledování v rámci tzv. follow-up. Ten obnáší občasné kontroly v nemocnici a později například telefonický kontakt.

- **Co je důležité?**
- Vědět, že z klinické studie mohu kdykoliv bez postihu vystoupit
- Zaznamenávat si všechny zdravotní potíže v průběhu studiové léčby, včetně doby, kdy k nim došlo
- Zaznamenávat si všechny léky, které si vezmete nebo změny v jejich užívání
- Nezapomínat co nejdříve hlásit případnou hospitalizaci v jiné nemocnici, informovat o vyšetřeních provedených jinde

10. Co se děje s daty z klinických studií?



Jelikož se jedná o výzkum, jsou veškeré informace o průběhu vaší léčby v klinické studii pečlivě zaznamenávány. Lékař zapisuje do běžné zdravotní karty (chorobopisu), koordinátor nebo data manažer pak tyto informace v anonymizované podobě přepisuje do počítačových databází, tzv. Záznamových listů pacienta (Case Report Forms, CRF). Ze všech nemocnic na celém světě, kde studie probíhá, se tímto způsobem

shromažďují informace o nežádoucích účincích, průběhu léčby a její účinnosti. Data jsou průběžně kontrolována, ověřována a zkoumána a po ukončení studie je statistici vyhodnotí. Výsledky klinické studie jsou tak dostupné až za velmi dlouhou dobu, v řádu několika let.

Ochrana vašich osobních dat je zaručena. Veškerá data, která výše popsaným způsobem opouštějí nemocnici, jsou anonymní – uvádí se pouze číslo pacienta, případně iniciály a pohlaví.

11. Kde můžu najít informace o klinických studiích probíhajících v ČR?

Klinické studie probíhají na celém světě, včetně mnoha českých pracovišť. Studie určené pro pacienty se zhoubnými nádory se soustředí zejména do onkologických center, jejichž přehled najdete na stránkách České onkologické společnosti (<http://www.linkos.cz/pro-pacienty/onkologicka-pracoviste/>).

Databázi všech probíhajících klinických studií nabízí Státní ústav pro kontrolu léčiv (www.olecich.cz), najdete zde také pracoviště, kde dané klinické studie probíhají.

Cílený dotaz na možnost zařazení do klinické studie můžete samozřejmě položit přímo svému ošetřujícímu lékaři/lékařce.

Obecné informace o klinických studiích najdete také zde:

<http://www.sukl.cz/>

<http://www.linkos.cz/slovnicek/klinicka-studie/>

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials> (anglicky)

<http://www.clinicaltrials.com/>

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (anglicky)

Informace o klinických studiích v Masarykově onkologickém ústavu:

Oddělení klinického hodnocení

Masarykův onkologický ústav, Švejdův pavilon 3. patro

www.mou.cz

tel.: 54313 6226

e-mail: studie@mou.cz

*Zpracovala: Mgr. Michaela Hanáková (2016) ©
Masarykův onkologický ústav 2016*