

Klinické hodnocení léčiv a jeho význam pro diabetologii

K. Macek¹, J. Kopecký², D. Svoboda³

¹ Centrum klinické farmakologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

² Ústav experimentální biofarmacie, společné pracoviště AV ČR a PRO.MED.CS, a.s. Praha, Hradec Králové, ředitel PharmDr. Zbyněk Svoboda, Ph.D.

³ PharmTest s.r.o., Hradec Králové, předseda představenstva RNDr. Dalibor Svoboda

Souhrn: Systém klinického hodnocení léčiv se postupně stal základním pilířem zásad farmakoterapie označovaných jako medicína založená na důkazech (evidence based medicine). Slouží zejména k zajištění účinnosti a bezpečnosti nově zaváděných léčiv. Na území dnešní České republiky byl první ústav zabývající se léky založen již v roce 1918. Tehdejší ústav pro zkoumání léčiv se stal jedním z předchůdců moderního Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Definice klinického zkoušení léčivých přípravků zahrnuje několik základních faktorů, jako je farmakodynamika, farmakokinetika, nežádoucí účinky, bezpečnost a účinnost léčiva a zejména systematickosti testování. Vlastní klinické zkoušení probíhá ve 4 základních fázích. Každá z nich je tvořena souborem studií, které na sebe racionálně navazují. Ve fázi I., první podání léčiva člověku, je základním hodnoceným faktorem bezpečnost léčiva. Ve fázi II. jsou prováděny pilotní studie u pacientů, které slouží k ověřování bezpečnosti a sledování účinnosti. Před registrací nového léčiva jsou ve fázi III. prováděny rozsáhlé klinické studie na velkých souborech pacientů postihující řadu farmakologických vlastností léčiva. Statistické hodnocení rozsáhlého souboru získaných dat rozhoduje o kvalitní interpretaci výsledků studií. Omezení významu negativních vlivů (vychýlení – bias) lze dosáhnout touto cestou. K tomu slouží naplánování kontrolní skupiny, randomizace a zaslepení klinické studie. V průběhu přenosu dat klinického hodnocení léčiva do praktické farmakoterapie je třeba zohledňovat i některé limity klinických studií. Celý systém hodnocení léčiv se bude měnit v závislosti na některých moderních metodách (biotechnologie, farmakogenetika).

Klíčová slova: klinické hodnocení léčiv – fáze klinického hodnocení – klinické studie

Drug Clinical Trials and Their Importance for Diabetology

Summary: The system of drug clinical trials has gradually become the basic pillar of pharmacotherapy principles denoted as evidence-based medicine. It serves, in particular, to ensure the efficacy and safety of newly introduced drugs. The first institute dealing with drugs in the territory of the current Czech Republic was founded as early as in 1918. The then drug research institute became one of the predecessors of the modern State Institute for Drug Control. The definition of drug clinical trials covers several basic factors, such as pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse effects, drug safety and efficacy and, in particular, testing systematicness. The clinical trial itself is carried out in four basic stages. Each of them consists of a set of studies which rationally follow up one another. In stage I, the first administration of the drug to the patient, the basic evaluated factor is the drug's safety. In stage II, pilot studies are carried out in patients, which serve to verify safety and to monitor efficacy. Before a new drug is registered, extensive clinical studies in large cohorts of patients are carried out in stage III, covering many pharmacological characteristics of the drug. The statistical evaluation of the extensive set of data thus obtained determines the quality of interpretation of the study results. The significance of negative effects (bias) can thus be reduced. The planning of a control group, randomization and clinical study blinding serves this purpose. When applying the drug clinical trial data in practical pharmacotherapy, certain limits of clinical studies need to be taken into consideration as well. The entire system of drug trials will change based on certain modern methods (biotechnology, pharmacogenetics).

Key words: drug clinical trials – clinical trial stages – clinical studies

V posledních desetiletích období bouřlivého rozvoje farmakoterapie se postupně rozvinul systém požadavků na nová léčiva před jejich uvedením na trh s léky [1]. Většinou se označuje výrazem klinické hodnocení léčiv. Tento komplikovaný dlouhodobý a ekonomicky náročný proces by měl zejména zajistit prověřenou účinnost a současně bezpečnost nově zaváděných léčiv. Stal se základním pilířem zásad farmakoterapie, označovaných jako medicína založená na dů-

kazech (evidence based medicine). Má proto zásadní význam pro všechny lékařské obory včetně diabetologie.

Historie hodnocení léčiv

Historie objevování léků je velmi bohatá. Za její začátek můžeme považovat první organickou syntézu léku, kyseliny acetylsalicylové, provedené Kolbem již v roce 1853. Rovněž objev a další výzkum inzulinu ve 20. letech minulého století významně přis-

spěl k postupnému formování principů moderní farmakoterapie. Objev sulfonamidů v roce 1935 a penicilinu během 2. světové války zásadně změnil možnosti léčby infekčních chorob, staly se tak důkazem velkých možností moderní léčby.

Za mezník lze pokládat i rozsáhlou americkou studii s nově objevenou Salkovou vakcínou proti poliomyelitidě v roce 1954, která zahrnovala 1,8 milionu dětí.

Tab. 1. Základní právní rámec.

- 1991 ICH-GCP
International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny 1997
- Dodatkový protokol o zákazu klonování lidských bytostí 1998
- Směrnice Evropského parlamentu a rady EU 2001/20/ES, 2001/20/EC, 2005/28/EC
- Zákon o léčivech č. 79/1997 Sb., novela 2003
- Vyhláška, kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv č. 472/2000 Sb., novela 2003

Tab. 2. Etické aspekty klinických studií.

- účelnost, odbornost
- individuální rozhodnutí (nadřazeno „kolektivnímu“ zájmu)
- pacient – podpis Informovaného souhlasu
- zkoušející – splnění Protokolu studie
- nezávislé posuzování – etické normy (etické komise)
 - právní normy (regulační úřad)
 - odborné vlivy (surveillance)
- systém kontroly kvality – monitorování
 - audit
- reprodukovatelnost výsledků

Na území dnešní České republiky byla první instituce zabývající se léky založena již v roce 1918 při jejím vzniku a jmenovala se Ústav pro zkoumání léčiv. Lékovou problematikou se zabýval i v roce 1931 konstituovaný Státní zdravotní ústav, který je již jedním z přímých předchůdců dnešního Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Ten byl založen v roce 1952 a na moderních principech kontroluje a ovlivňuje lékovou politiku dodnes.

V USA byl v roce 1930 založen Úřad pro potraviny a léčiva (FDA – Food and Drug Administration). Tento úřad se po celou dobu své existence zásadně podílí na vzniku a rozvoji nových metod hodnocení léčiv. V roce 1968 vznikla mezinárodní skupina pro sledování nežádoucích účinků léků s českou účastí, jako výzkumný orgán zajišťující důraz na bezpečnost léků. Rychlý rozvoj nových druhů léků, nutnost včasné kontroly účinnosti a bezpečnosti vedla k ustavení globální Harmonizační konference ICH-GCP (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Phar-

maceuticals for Human Use). Základní metodou klinického hodnocení léčiv se stala Správná klinická praxe (Good Clinical Practice – GCP).

Definice klinického zkoušení

Klinické zkoušení léčivých přípravků je podle dnešní definice systematické testování prováděné na subjektech hodnocení za účelem zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky, stanovit nežádoucí účinky, studovat farmakokinetiku jednoho nebo několika hodnocených účinných přípravků s cílem ověřit jejich bezpečnost nebo účinnost. Proces probíhá ve složitém prostředí a mimo odborných vlivů se významně uplatňují i etické aspekty (tab. 1) a právní rámec (tab. 2) [2].

Vývoj principiálně nového léku je dlouhodobý proces, který od objevení nové molekuly do zavedení léku na farmaceutickém trhu může trvat i 10–15 let. Ekonomická náročnost na vývoj nového léku se pohybuje v řádu stamilionů amerických dolarů.

Období vývoje léku můžeme rozdělit na fázi preklinickou, klinickou a mar-

ketingovou. Každá z těchto fází představuje racionální systém experimentů, studií a hodnocení. Preklinická fáze zahrnuje zkoumání fyzikálních a chemických vlastností molekuly, jejích fyziologických účinků a ověření bezpečnosti a účinnosti na modelech u experimentálních zvířat. Končí žádostí o povolení prvního podání léčiva člověku na základě rozsáhlé dokumentace. Do klinické fáze vstupuje asi jedna z deseti tisíce molekul. Klinická fáze je zahájena právě prvním podáním a končí žádostí o povolení uvedení léčiva na trh. Jejím dalším členěním se zabýváme v následujícím textu. V průběhu klinické fáze, zejména na základě nepříznivého poměru risk : benefit, je ukončeno hodnocení léčiva tak, že lékem se stává jedna z tisíce látek vstupujících do klinické fáze. Rovněž v marketingové fázi po uvedení léku na trh je možné získávat další informace o léčivu, např. dávkování, použití u populačních podskupin, chronofarmakologické údaje a další.

Fáze klinického zkoušení léčiv

Vlastní klinické zkoušení probíhá ve 4 základních fázích. Každá z nich je tvořena více studiemi, které na sebe racionálně navazují. Chronologický aspekt je tedy základním dynamických ukazatelem rozvoje léku. Plánování každé klinické studie je ovlivněno nejen fází klinického zkoušení, ale i účelem studie a typem léku [3].

Fáze I začíná prvním podáním léčiva člověku. Většinou se jedná o zdravé dobrovolníky. Úvodní dávka je stanovena na základě výsledků preklinického zkoušení a bývá 1/10 stanovené účinné dávky na zvířecím modelu. U zdravých dobrovolníků jsou intenzivně sledovány základní vitální funkce, metabolické ukazatele, funkce vylučovacích orgánů a další ukazatele s ohledem na typ léčiva a zamýšlenou indikaci. Základním sledovaným aspektem (primární end-point) všech studií fáze I je bezpečnost léčiva. Na základě měření hladin léčiva jsou stanoveny farmakokinetické parametry u člověka

a další údaje o metabolismu léku. Objevují se první informace o účincích léčiva. Výjimečně podle charakteru léku (cytostatika, léky proti HIV apod.) může být první podání uskutečněno u pacienta.

V úvodu fáze II klinického zkoušení (někdy označované IIa) jsou prováděny pilotní studie u pacientů (pilot trials). Přetrvává důraz na sledování bezpečnosti. Současně je však cílem i úvodní zkoumaná účinnost léčiva – kombinovaný end-point. Zařazení studie do fáze klinického zkoušení závisí na formulaci základního sledovaného parametru. Může docházet i k překrývání, např. při sledování farmakokinetiky a účinnosti, současně se jedná o studie fáze I/IIa. Častým cílem studií je ověřování dávky a dávkového intervalu. Ve fázi IIb (pivot trials) se objevují studie na početně omezených populacích pacientů v řádu desítek a postupně až stovek subjektů. Mají přesně definovanou diagnózu a mimo stanovených parametrů účinnosti jsou dále pečlivě monitorovány bezpečností ukazatele. Informace o léčivu získané v průběhu fáze II slouží zejména k naplánování rozsáhlých klinických studií jak z farmakoterapeutického, tak ekonomického hlediska.

Účinnost testovaného léčiva je sledována zejména v průběhu fáze III. Do přísně kontrolovaných studií jsou zařazovány až tisíce pacientů. Chronologické uspořádání systému těchto studií zabezpečuje nárůst znalostí o efektu léku při omezení rizika slepé uličky studií s nesprávně formulovaným primárním end-pointem.

Hodnota léčiva je sledována nejen s ohledem na účinnost a bezpečnost, ale ve studiích se zkoumají i účinky u podskupin pacientů, lékové interakce, dávkování a podávání v závislosti na příjmu potravy, kinetika při poruchách funkce eliminačních orgánů, farmakoekonomika, kvalita života a další ukazatele. Zásadní postavení v systému hodnocení léčiv mají mortalitní studie. Informace o léčivech jsou postupně kompletovány a při-

Tab. 3. Statistické aspekty v klinickém hodnocení léčiv.

- Vychýlení – BIAS
Definice:
- Vychýlení je systematická tendence jakýchkoliv faktorů souvisejících s plánem, vedením, analýzou a vyhodnocením výsledku klinického hodnocení, která způsobí, že odhad léčebného účinku se liší od jeho skutečné hodnoty.
- Techniky k zamezení vychýlení:
 - kontrolní skupina
 - randomizace
 - zaslepení

Tab. 4. Limity kontrolovaných klinických studií.

- omezená doba podávání
- limitovaná populace
- konkomitantní medikace
- compliance, concordance
- regionální rozdíly
- sekundární end point, post hoc analýzy, metaanalýzy
- statistické hodnocení (odhad vstupních parametrů)
- ekonomické vlivy – lobismus
- subjektivní vlivy – interpretace

pravovány k podání žádosti o uvedení léku na trh regulačnímu úřadu. Žádost (New Drug Application) musí obsahovat přesně stanovené údaje v závazném formálním uspořádání (Regulatory Dossier). Označení fáze IIIb se někdy používá pro časové období mezi podáním žádosti a vydáním rozhodnutí regulačního úřadu.

Studie organizované po uvedení léku na trh jsou označovány jako fáze IV. Mohou sloužit k doplnění profilu účinnosti a bezpečnosti, srovnávání terapeutických režimů nebo sledování léku při podání pacientům s přesněji definovanou diagnózou. O studii fáze IV se jedná pouze v případě použití stejné lékové formy u stejné indikace, pro kterou byl schválen. Podle účelu je můžeme rozdělit na kontrolované klinické studie (well-controlled), studie post-marketingové surveillance a marketingové studie. Uvedením léku na trh by neměla skončit snaha o trvalé doplňování informací, posuzování poměru risk : benefit a pružné posuzování postavení léku mezi dalšími terapeutickými postupy. V tomto smyslu přetrvává odůvodnění dělení na léky originální a generické.

Statistické aspekty klinického hodnocení

Zpracování tak obrovského množství údajů, jaké je získáno v průběhu všech fází hodnocení léku, vyžaduje použití objektivních racionálních a ověřených matematických metod. Některé důležité statistické aspekty klinického hodnocení bychom zde rádi zmínili. Pouze adekvátní statistické zpracování poskytuje reálné výsledky, které skutečně odrážejí biomedicínskou realitu a jsou necitlivé vůči negativním vlivům.

Jedním z těchto negativních vlivů na statistické hodnocení klinických zkoušení je vychýlení (bias). Podle jedné z definic je vychýlení systematická tendence jakýchkoliv faktorů souvisejících s plánem, vedením, analýzou a vyhodnocením výsledků klinického hodnocení, která způsobí, že odhad léčebného účinku se liší od jeho skutečné hodnoty (tab. 3) [4]. Úkolem použitých statistických metod je mimo jiné eliminovat zdroje vychýlení, odhalovat potenciální zdroje vychýlení a prokázat, že jejich možný vliv není důležitý. Základními prostředky k zamezení vychýlení jsou naplánované kontrolní skupiny, randomizace (náhodný výběr)

a zaslepení klinické studie. Všechny tyto prostředky jsou součástí protokolu klinické studie. Předpokladem jejich funkčnosti je zejména naplánování, použitá metoda a provedení klinické studie a cílem je získání robustních statistických závěrů.

Limity klinických studií

Klinická hodnocení léčiv je hluboce zpracovaný systém. Každá součást studie nebo aspekt studie je pečlivě rozpracován a administrativně určen. Plánování, průběh a hodnocení klinických studií je svázáno množstvím předpisů. Cílem je samozřejmě bezpečnost pacientů, které se dosahuje standardizací postupů. Kontrolované klinické studie mají však i své limity (tab. 4). Interpre-

tace jejich výsledků musí být racionální s ohledem na tato omezení. Představují je např. omezená doba podávání léku, limitované množství subjektů ve studii, současně podávaná léčba. Problémem je i sledování compliance pacientů ve studii. Možnosti objektivního průkazu jsou velmi omezené. V rámci statistického hodnocení je rizikový odhad vstupních parametrů statistického plánu. V neposlední řadě nelze zcela vyloučit vliv subjektivních faktorů nejen v průběhu studie, ale i při hodnocení výsledků.

Systém hodnocení léčiv je základem pro rozšiřování možností moderní farmakoterapie. Měl by však být vnímán jako pružný, odrážející aktuální stav poznání. Změny v hodnocení léčiv a názo-

rech na ně přinesou v krátké době léky vyvinuté biotechnologiemi nebo farmakogenetické postupy.

Literatura

1. Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. Chichester: John Wiley & Sons 1983.
2. Strnadová V. Klinické hodnocení nových léčiv na prahu 21. století. Farmakoterapie 2005; 2: 186–190.
3. Spilker B. Phases of Clinical Trials and Phases of Drug Development. DN&P 1996; 9/10: 601–606.
4. Svoboda D. Statistika v klinickém hodnocení. Farmakoterapie 2005; 4: 395–398.

MUDr. Karel Macek, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: macek.karel@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 30. 1. 2009

www.geriatrickarevue.cz