

Akademické klinické studie v České republice – přehled za období 2004–2017

Lenka Hořavová^{1,4}, Kateřina Nebeská¹, Jana Merhautová¹, Regina Demlová^{1,3}, Lenka Součková^{1,2,3}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Cíle: Za akademické klinické studie se označují takové klinické studie, na jejichž plánování a realizaci se nepodílí žádný komerční subjekt. Akademické klinické studie často řeší relevantní klinické otázky. Oblast jejich zájmu není ovlivněna potřebami farmaceutických společností, ale potřebami pacientů. Výsledky takového výzkumu jsou považovány za nezávislé a často hodnoceny jako klinicky významné a pro praxi potřebné. Předmětem tohoto výzkumu byla analýza mezinárodních registrů klinických studií s cílem zmapovat situaci akademických intervenčních klinických studií (AIKS) v České republice (ČR). Analyzovány byly také zdroje financování akademického klinického výzkumu.

Metody: Pomocí klíčových slov „Non-commercial“, „Interventional studies“ a „Czech Republic“ byly systematicky prohledány čtyři různé mezinárodní registry klinických studií: ClinicalTrials.gov, The European Union Clinical Trials Register, BioMed Central International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISCTRN) a Australia and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), za období od 1. 1. 2004 do 31. 12. 2017. Výsledky byly kontrolovány a vzájemně porovnány dvěma nezávislými recenzenty. Nalezené AIKS byly rozděleny do kategorií dle intervence, fáze hodnocení, dle terapeutické oblasti, designu, národního či mezinárodního provedení a typu financování. Extrahovaná data byla podrobena deskriptivní statistické analýze.

Výsledky: V registru ClinicalTrials.gov bylo nalezeno 239 studií, v registru The European Union Clinical Trials Register 235, v registru ISCTRN 52 a v ANZCTR 26 studií. Celkově bylo zaznamenáno 552 nálezů, z nichž duplicit bylo objeveno 40, celkem 67 studií mělo komerčního zadavatele, i když byly v registrech vedené jako akademické, a celkem 42 studií bylo z další analýzy vyloučeno, protože nesplňovaly daná kritéria (začátek studie byl mimo vyhledávané období nebo se jednalo o neintervenční studii). Za období 1. 1. 2004 – 31. 12. 2017 bylo ve čtyřech výše zmíněných registrech evidováno 403 unikátních AIKS probíhajících v ČR. Nejčastěji měly prováděné AIKS charakter klinického hodnocení léčivého přípravku a nejvíc jich bylo zaměřeno na oblasti onkologie a kardiologie. Nejčastější zdroj financování AIKS představovaly neziskové organizace, a to mezinárodní a národní grantové agentury. Na financování AIKS se dále podíleli nadace, vládní organizace, samotné univerzity, fakultní nemocnice a další.

Závěr: Vyhledávání přesných údajů o klinických studiích je časově náročný proces, neboť i přes snahu národní a mezinárodní vědecké komunity jsou registry neúplné a neobsahují transparentní data. V současnosti v ČR probíhá jen několik mezinárodních randomizovaných klinických studií, které jsou iniciovány a koordinovány českými výzkumníky. Vzhledem k zásadnímu dopadu AIKS, které jsou zdrojem nezávislých a objektivních výsledků přímo uplatnitelných v klinické praxi, vyvstává reálná potřeba podpory provádění mezinárodních AIKS iniciovaných z ČR, a to zejména ze strany státu, grantových agentur i samotných výzkumných institucí a zdravotnických zařízení. Nezastupitelnou roli v této oblasti hraje velká národní výzkumná infrastruktura CZECRIN, která nabízí výzkumníkům kompletní servis při provádění AIKS.

Klíčová slova: klinická studie, veřejné financování, granty, Česká republika.

Investigator-initiated clinical trials in the Czech Republic – overview for 2004–2007

Aims: Investigator-initiated (“academic”) clinical trials (IICTs) are designed and carried out without a participation of any commercial subject. IICTs adopt a patient-oriented approach and attempt to answer relevant questions from the clinical practice that may not be attractive for the pharmaceutical companies. The results obtained by IICTs are considered independent and clinically significant. The purpose of this study was to analyse data from the clinical trial public registers to describe a current status of IICTs and their financial support in the Czech Republic (CR).

Methods: The search was performed in four international clinical trials databases – ClinicalTrials.gov, The European Union Clinical Trials Register, BioMed Central International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISCTRN) and Australia and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR). Entries were filtered by date from 01/01/2004 until 31/12/2017. The key words “Czech Republic”, “Interventional studies”, and “Non-commercial” were used. The results were separately checked and compared by two independent reviewers. Identified IICTs were categorized by intervention, phase, therapeutic area, design characteristics, and type of funding. The descriptive statistics were used for the analysis of the data.

Results: 239 trials were found in ClinicalTrials.gov register, 235 in The European Union Clinical Trials Register, 52 in ISCTRN, and 26 trials in ANZCTR. In total, 552 trials were identified, from these 40 were recognized as duplicates, and 67 were found having a commercial sponsor, although marked as non-commercial trials. Other 42 were also discarded because they did not meet the inclusion criteria (the start of the study was beyond the time period or they were only observational). To sum up, the search identified 403 unique IICTs conducting in the Czech Republic. Most trials investigated the use of medicinal products and were focused on cancer or cardiovascular diseases. The most common sources of the Czech IICTs’ funding were non-profit organizations, including international and national grant agencies, endowment funds and foundations, governmental organizations, universities, university hospitals, or others.

Conclusion: Despite efforts of the national and international scientific community, collecting data about clinical trials from the public registers is a time-consuming process, as the registers are incomplete and do not contain transparent information. Currently, only a few multinational randomized IICTs are coordinated by national investigators from the Czech Republic. Considering the importance of IICTs providing more independent and objective results directly applicable in the clinical practice, there is a need of increasing of the support incentives of the government, grant agencies, research institutions, and healthcare providers. The large research infrastructure CZECRIN plays an indispensable role and offers researchers the complete services in the implementation of IICTs.

Key words: clinical trial, community financing, grants, Czech Republic.

Úvod

Intervenční klinická hodnocení (též klinické studie) jsou základním nástrojem klinického výzkumu, jehož výsledky jsou nezbytným podkladem k lékařskému rozhodování postavenému na principu evidence based medicine, tedy medicíny založené na důkazech (1). Na rozdíl od observačních (též neintervenčních) studií, ve kterých výzkumníci nezasahují do průběhu léčebné péče a výhradně ji zaznamenávají a analyzují, je v intervenčních studiích přítomný cílený zásah do procesu léčby, tj. intervence.

Obecně klinické studie představují jednu z nejvyšších úrovní evidence a přináší významné výsledky o použití léčivého přípravku, zdravotnického prostředku, léčebné či diagnostické metody v reálné klinické praxi. Často slouží odborným společnostem jako podklady pro vytváření odborných doporučení (Guidelines) a léčebných algoritmů. Z tohoto důvodu je zcela zásadní mít k dispozici validní výsledky z kli-

nického výzkumu, který má správný design, je objektivní a ideálně též nezávislý.

Klinická hodnocení léčivých přípravků nebo klinické zkoušky zdravotnických prostředků jsou nejčastěji prováděny za účelem získání dat potřebných k registraci, jsou tedy primárně orientována na produkt a jeho uvedení na trh (2). Zadavateli těchto studií bývají farmaceutické, biotechnologické společnosti a výrobci zdravotnických prostředků.

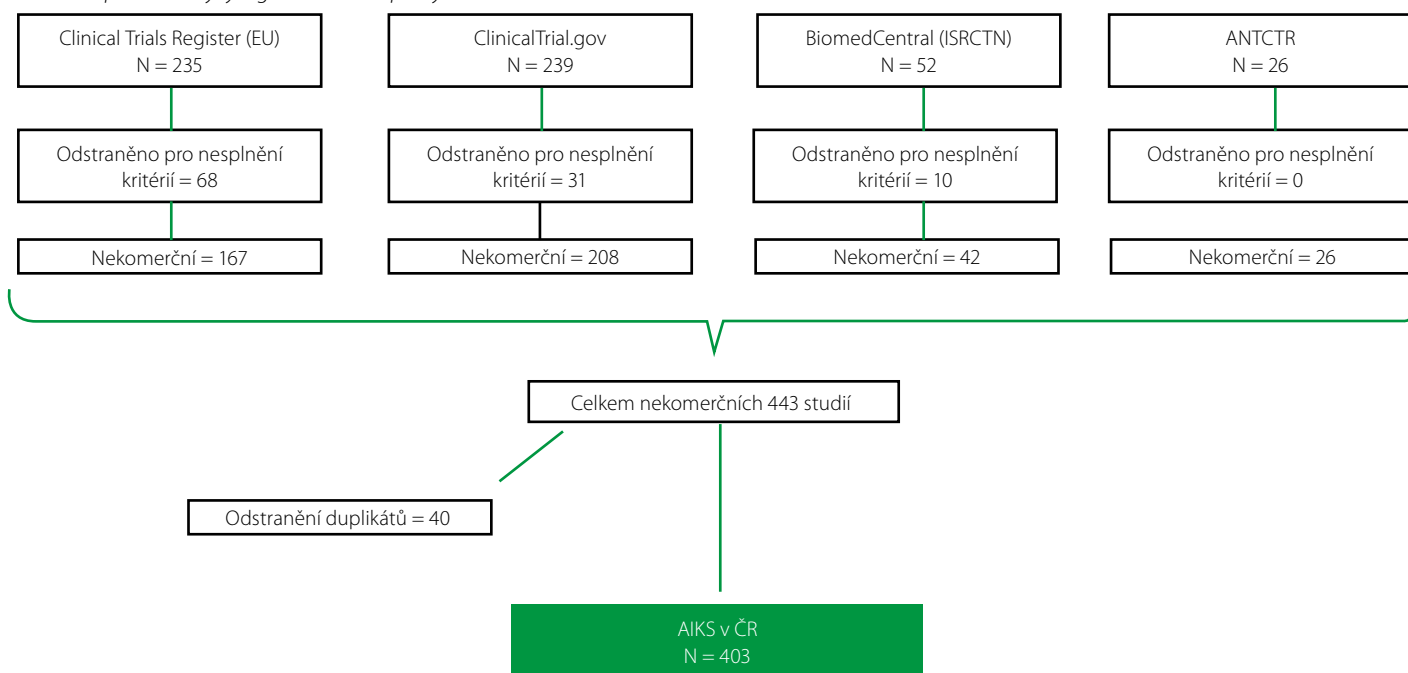
Méně často jsou zadavateli nekomerční subjekty a instituce, jako jsou např. výzkumné ústavy a centra, univerzity, zdravotnická zařízení, jejichž hlavním motivem provádění klinických studií je rozšíření znalostí o zkoumaných léčivech nebo zdravotnických prostředcích s cílem optimalizovat stávající klinickou praxi (3).

Klinické studie iniciované nekomerčními subjekty, které se obvykle označují souhrnným přívlastkem „akademické“, nebo též jako studie iniciované zkoušejícím lékařem (investigator-

-initiated clinical trials) jsou orientované spíše na pacienta a zlepšení stávající lékařské péče.

Cílem akademických intervenčních klinických studií (AIKS) je najít odpovědi na aktuální relevantní otázky z klinické praxe. AIKS bývají zaměřené na oblasti, které jsou mimo zájem komerčních subjektů hlavně z důvodu předpokládané minimální návratnosti nákladů vložených do výzkumu. Týká se to zejména léčby vzácných onemocnění, vývoje nových antibiotik nebo léčiv pro pediatrickou či geriatrickou populaci. Na rozdíl od „komerčních“ klinických studií je v rámci AIKS častější specifický design, např. zaměřený na testování vysoce personalizovaných léčebných přístupů, např. „basket“ nebo „umbrella“ design (4). Typické je také hodnocení již registrovaných léčivých přípravků při použití mimo schválené indikace, tzv. off-label, ať už je to v případě léčiv v jiném dávkovacím režimu, u jiné populace či jiného onemocnění, než pro které byl léčivý přípravek uveden na trh. Objevují se také přímá srovnání různých nových léčiv (tzv. head-to-

Obr. 1. Způsob analýzy registrů a finální počty AIKS



-head studie), a to i v léčbě běžných onemocnění dospělé populace. Přímá srovnání však iniciují i komerční subjekty. Zajímavé zjištění přinesla nedávná analýza vzorku 319 klinických studií: publikované výsledky head-to-head komerčních studií vycházejí častěji ve prospěch zadavatelů klinických hodnocení, na rozdíl od AIKS (5).

Financování AIKS

Počty „komerčních“ klinických studií celosvětově převažují nad AIKS (6). Hlavními důvody jsou ekonomické a organizační nároky na klinický výzkum, které je obtížné v akademickém prostředí naplnit. Menší studie je možné financovat z institucionálních či národních zdrojů a grantů, na druhou stranu k získání dat např. při přímém srovnání účinnosti dvou léčiv je nutné zařadit velký počet subjektů. Takové klinické hodnocení pak obvykle musí být multicentrické a často také mezinárodní. Iniciace a organizace mezinárodního klinického hodnocení je časově, personálně i finančně nákladná aktivita vhodná pro financování z mezinárodních zdrojů na podporu výzkumu. Získání mezinárodního grantu je však spojeno se značným osobním nasazením uchazeče při přípravě návrhu výzkumného projektu a vhodná je podpora specialistů na grantovou problematiku, jejichž služby však nejsou dostupné na všech pracovištích.

Dalšími problémy, které se se získáváním finančních zdrojů pro akademický klinický vý-

zkum pojí, jsou časové limity grantových projektů. Tří až pětileté realizační období je z hlediska organizace a provedení AIKS velmi krátké (7). V projektech může být podceněna doba náboru potřebná k zařazení plánovaného počtu subjektů a řada studií je v důsledku toho předčasně ukončena, aniž by byly výsledky zkompletovány a analyzovány.

Pravidla jednotlivých grantových soutěží nastavují tzv. způsobilé a nezpůsobilé výdaje. Za nezpůsobilé výdaje, tj. náklady, které není možné uhradit z přidělené dotace (8), je např. považováno pojištění klinického hodnocení. To ale představuje jeden z legislativních požadavků na zadavatele klinického hodnocení (9). Nezpůsobilými výdaji jsou také náklady, které vzniknou v jiném státě v souvislosti s prováděním mezinárodního klinického hodnocení koordinovaného z ČR. Některé grantové agentury ve svých podmínkách pro účelovou podporu také omezují zapojení smluvní výzkumné organizace (CRO – Contract Research Organisation), která může převzít a zajistit řadu povinností a zodpovědností týkajících se organizace a administrativy klinického hodnocení od zadavatele. Toto omezení zvyšuje nejen finanční náklady, ale i náklady na lidské zdroje, neboť výzkumníci si musí zajistit administrativní a organizační záležitosti sami.

Při plánování grantového projektu, jehož součástí je realizace AIKS, je zapojení národní či mezinárodní výzkumné infrastruktury

do grantového konsorcia považováno za výhodu a zvyšuje pravděpodobnost úspěchu. Během samotné realizace AIKS infrastruktura tyto organizačně-koordinační činnosti zajistí. Ve většině grantů je tento náklad považovaný za způsobilý, protože výzkumné infrastruktury jsou hrazeny z veřejných zdrojů a jedná se o neziskové veřejné platformy (8, 10).

Další možností je získat finance od odborných společností, patientských organizací nebo různých neziskových organizací formou darů (11). V posledních letech také narůstá počet AIKS se spoluúčastí farmaceutické společnosti na financování AIKS (12). V tomto případě již ale nemůžeme hovořit o zcela nezávislém výzkumu. Většina společností si s výzkumníkem (zkoušejícím lékařem) předem uzavírá smlouvu o publikaci dat až po souhlasu dané společnosti, není tedy zaručeno, že budou publikovány všechny výsledky (13, 14).

Metodika

Data byla získávána systematickým prohledáváním čtyř mezinárodních databází – U.S. Clinical Trials Database (www.clinicaltrials.gov), European Clinical Trials Database (www.clinicaltrialsregister.eu), ISRCTN Registry (www.isrctn.com) a Australia and New Zealand Clinical Trials Registry (www.anzctr.org.au). Přestože je každá databáze jinak uspořádána, princip vyhledávání byl shodný, a to za použití stejných klíčových slov („Czech Republic“,

„Interventional studies“ a „Non-commercial“) a časového intervalu (od 1. 1. 2004 do 31. 12. 2017).

Výsledky vyhledávání byly kontrolovány a vzájemně porovnány dvěma nezávislými recenzenty. Databázové záznamy o nalezených AIKS byly jednotlivě studovány a AIKS byly rozděleny do kategorií dle typu a země původu zadavatele, intervence, fáze hodnocení, dle terapeutické oblasti, designu vč. počtu center, národního či mezinárodního provedení a typu financování. Více informací o zdroji financování bylo zjišťováno také z publikací, které se vážaly k dané AIKS.

Výsledky

Celkem bylo ve všech čtyřech databázích vyhledáno 552 studií.

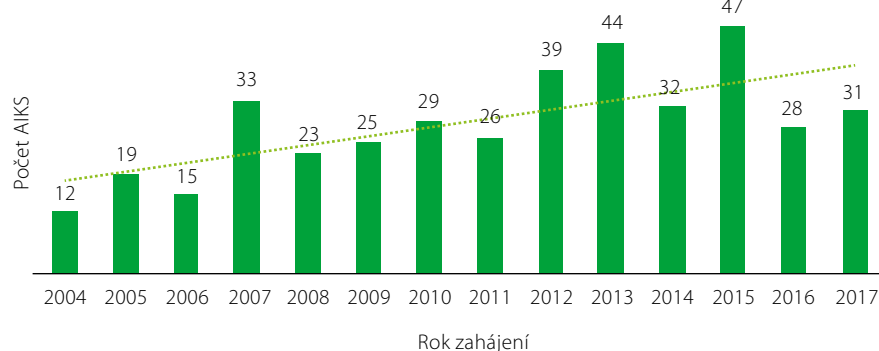
V databázi European Clinical Trials Database bylo nalezeno 235 studií. Přestože bylo zadáno klíčové slovo „non-commercial“, bylo zjištěno, že u 62 studií byla zadavatelem farmaceutická firma a dalších 6 studií bylo vyřazeno, jelikož neodpovídaly zadaným kritériím. Celkový počet byl z tohoto důvodu zredukován na finálních 167 AIKS.

Druhou databází byla U. S. Clinical Trials Database, která je spravována americkou Národní lékařskou knihovnou (U. S. National Library of Medicine). V této databázi však nebylo možné pomocí klíčových slov rozlišit mezi komerčním a nekomerčním klinickým hodnocením, a proto byla využita pouze klíčová slova „Czech Republic“ a „Interventional Studies“ ve vyhledávacím poli Other terms. Nalezeno bylo 239 klinických hodnocení, z nichž 4 byly vyřazeny z důvodu účasti komerčního zadavatele a 27 pro nedodržení zadaných kritérií. Celkový počet AIKS nalezených v této databázi činil 208.

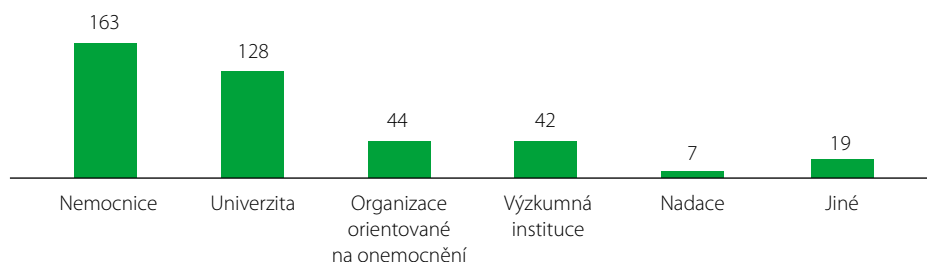
Třetí prohledávanou databází byl registr ISRCTN. Zde bylo opět nutné použít pokročilejšího vyhledávání při upřesnění země nábory, výběru financování a zadání časového období. Při zadání těchto kritérií databáze vyhledala 52 studií. Opět byla vyloučena 1 studie s komerčním zadavatelem a 9 studií, které nevyhovovaly zadaným kritériím. Finální počet vyhledaných relevantních AIKS činil v této databázi 42.

Australia and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) byla poslední prohledávanou databází. Při specifikaci země, zadání časového

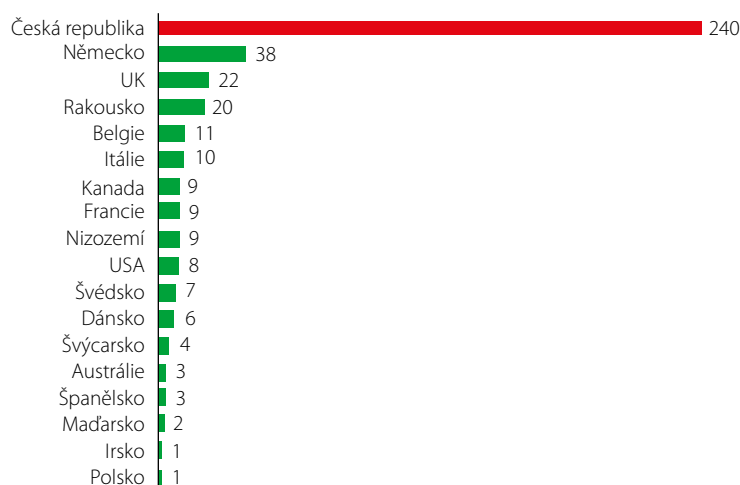
Graf 1. Počty AIKS v ČR zahájených v jednotlivých letech v časovém intervalu 2004–2017



Graf 2. AIKS probíhající v ČR v letech 2004–2017 dle typu zadavatele



Graf 3. Počty AIKS probíhající v ČR dle země zadavatele



období, intervence a zdroje financování, bylo nalezeno 26 AIKS.

Studie byly vzájemně srovnány a během tohoto srovnání bylo zjištěno, že některé studie byly duplicitně vyplněny ve více databázích. Takto bylo podle registračního čísla, čísla protokolu či názvu klinické studie objeveno 40 duplicit, které byly následně odečteny z celkového počtu nalezených studií. Konečný počet je 403 AIKS registrovaných v mezinárodních databázích od 1. 1. 2004 do 31. 12. 2017, do kterých nebyl zapojen komerční subjekt, testovaly nějaký typ intervence a současně probíhaly nebo stále probíhají minimálně v jednom centru v ČR (Obr. 1).

Počet AIKS v ČR

Ve sledovaném období lze pozorovat mírně vzrůstající trend v počtu zahájených AIKS na území ČR (Graf 1) s mírnými výkyvy, kdy v letech 2012 a 2013 došlo k výraznějšímu nárůstu nově zahájených AIKS (N = 39, resp. N = 44). V roce 2014 je pozorován výraznější pokles počtu nových AIKS téměř o čtvrtinu (N = 32). V následujícím roce byl počet AIKS v porovnání s ostatními roky předcházející dekády nejvyšší (N = 47).

Zadavatel AIKS

V 72 % případů AIKS jsou zadavatelem fakultní nemocnice (N = 163) a univerzity (N = 128). V dalších případech jsou zadavateli AIKS orga-

nizace orientované na onemocnění (N = 44), výzkumné instituce (N = 42), nadace (N = 7). V kategorii Ostatní zadavatele představuje samotný výzkumník celkem u 17 projektů AIKS, u zbývajících 2 AIKS je zadavatelem sdružení na podporu výzkumu a vývoje (Graf 2).

Z celkového počtu 403 AIKS se jednalo téměř o 60 % případů (N = 240), kdy zadavatelem byla instituce či výzkumník pocházející z ČR (Graf 3). Ze zahraničních zadavatelů, kteří iniciují AIKS v ČR, dále jsou nejpočetněji zastoupeny Německo (N = 38), Spojené království (UK; N = 22) a Rakousko (N = 20).

Podrobnější analýza se dále zabývala AIKS, které měly českého zadavatele (N = 240). Převážná většina těchto studií byla pouze národních (N = 226) a pouze 5 % AIKS iniciovaných a koordinovaných zadavateli z ČR je realizována mezinárodně (N = 14). Většina AIKS (78 %) probíhá jen v jednom centru (N = 187) na území ČR, multicentrických AIKS pak bylo 42. U 11 AIKS informace nebyla uvedena v žádném z registrů (Graf 4).

Design AIKS

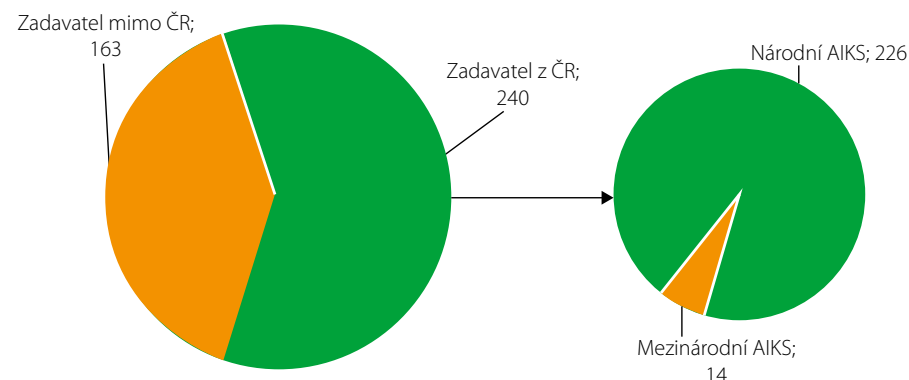
Ve většině případů byly AIKS randomizované (68 %; N = 279), u 35 AIKS tato informace chyběla. Nejčastěji byly registrovány klinické studie v oblasti onkologie (Graf 5). Dalšími nejčastějšími terapeutickými oblastmi AIKS v ČR jsou kardiologie a onemocnění oběhové soustavy, gastroenterologie a traumatologie.

Typ AIKS

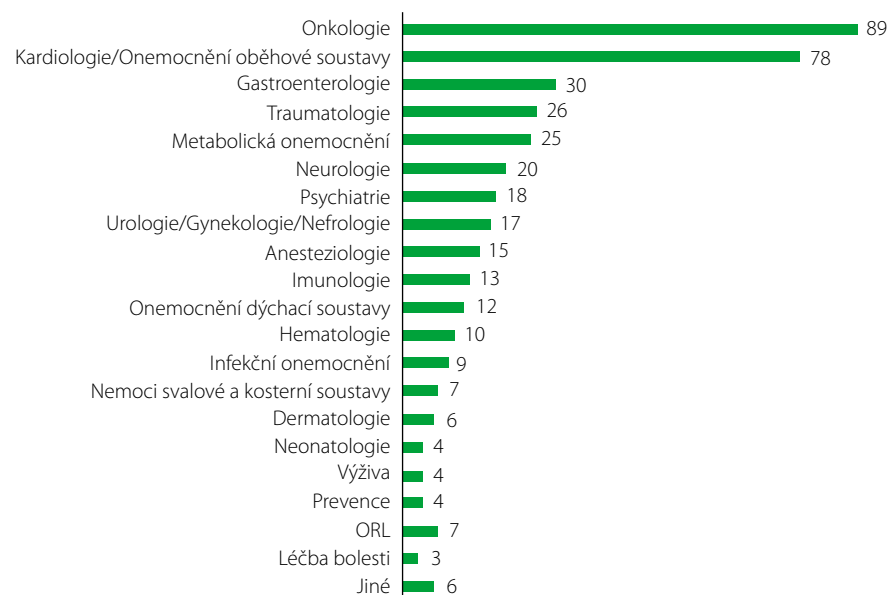
V Grafu 6a jsou AIKS rozdělena dle typu, který představuje buď klinické hodnocení léčivého přípravku, klinickou zkoušku zdravotnického prostředku, kombinaci obojího či hodnocení životního stylu nebo ověřování metody. Největší díl AIKS (55 %) tvoří klinické hodnocení léčivých přípravků (N = 222). Na zdravotnické prostředky bylo zaměřeno 39 studií, další významnou skupinu představovaly studie srovnávající léčebné a diagnostické metody, ty byly pro svou různorodost souhrnně zařazeny do kategorie Jiné. Kategorie „Kombinace“ souhrnně označuje studie, které se zabývaly metodami v kombinaci s LP, případně zdravotnickými zařízeními apod.

Graf 6b dále analyzuje pouze klinická hodnocení humánních léčivých přípravků, u kterých je možné specifikovat fázi. Více jak polovina akademických klinických hodno-

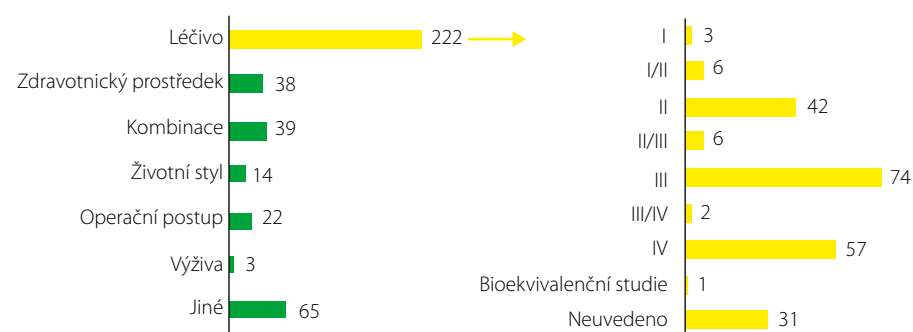
Graf 4. Poměr AIKS probíhajících v ČR za období 2004–2017 dle původu zadavatele (Celkový počet AIKS = 403)



Graf 5. Rozdělení AIKS dle terapeutické oblasti (Celkový počet AIKS = 403)



Graf 6. a) Rozdělení AIKS dle typu (Celkový počet AIKS = 403) b) KH dle fáze (Celkový počet AIKS = 222)



cení byla zařazena do pozdějších fází II až III (N = 122), pouze 1 % tvořila klinická hodnocení fáze I (N = 3).

Status AIKS a zdroje financování

Dle údajů získaných z mezinárodních registrů by v současnosti na území ČR mělo probíhat celkem 222 aktivních AIKS. U 31 AIKS informace o tom, zda studie běží nebo ne, nebyla uvedena, 150 studií pak mělo status ukončeno.

Výzkum se také podrobněji zaměřil na financování AIKS. V registrech je možné specifikovat, zda je studie podporována další stranou, tato podpora může být nejen finanční, ale i v podobě dodávání léčivého přípravku zdarma. U 6 % byla tato podpora ze strany farmaceutického průmyslu (N = 24). Ve více jak polovině případů (N = 232) byla AIKS prováděna ve spolupráci s neziskovým sektorem, v 8 % případů byly studie podporovány jak z komerčního, tak nekomerčního sektoru

(N = 34). Velkým limitem této analýzy bylo, že skoro u třetiny studií tato informace chyběla a nebylo možné ji dohledat v žádném registru, ve kterém byla daná studie evidovaná (N = 113).

Diskuze

Dle dostupných informací se jedná o první komplexní analýzu AIKS za delší časový úsek v ČR. Začátek časového období vyhledávání dat z registrů byl zvolen rok 2004, a to z důvodu vydaného prohlášení Mezinárodní komise vydavatelů lékařských časopisů, které uvádí nutnost registrace klinické studie jako nezbytný podklad pro publikaci výsledků (15, 16).

Veškerá analyzovaná data byla extrahována ze 4 mezinárodních registrů. Podrobnější průzkum se věnuje všem 403 registrovaným AIKS probíhajícím v ČR, které byly hodnoceny dle různých parametrů – typ a původ zadavatele, národní či mezinárodní provedení, terapeutická oblast a použití randomizace jako intervence, typ AIKS, zda se jedná o klinické hodnocení, klinickou zkoušku, srovnání metody či jinou kategorii. U klinických hodnocení léčiv jsme se zaměřili na analýzu jednotlivých fází. U všech studií byly analyzovány zdroje financování a stav ve smyslu, zda AIKS byla již ukončena nebo je stále aktivní. V průběhu jednotlivých let pozorujeme mírně vzrůstající trend v počtu nově registrovaných AIKS v ČR. Na druhou stranu se nemusí jednat o zcela nově zahájené AIKS, ale pouze registrované v daném roce, právě např. z důvodu potřeby publikace výsledků v odborném časopise. Tato AIKS mohla být zahájena mnohem dříve a zveřejnění v registru mohlo být provedeno se značným zpožděním. V roce 2014 došlo k výraznému poklesu počtu nových AIKS, což si vysvětlujeme jako důsledek ukončení působení Interní Grantové Agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky a vzniku Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky o rok později. V roce 2014 tak měli výzkumníci limitované možnosti, jak získat zdroje pro podporu AIKS, což se pravděpodobně projevovalo snížením počtu registrovaných AIKS.

V 60 % případů byl zadavatel AIKS původem z ČR a většina studií byla v ČR prováděna pouze v jednom centru. Důvodem může být podmínka čerpání národních grantů pouze na náklady pracovišť v ČR, přičemž čerpání dotace na zařízení zahraničních center je považováno za nezpůsobilý náklad. Jedná se o poměrně limitující pravidlo, které není aplikováno v ostatních zemích, např. v Belgii,

Dánsku či Spojeném království je možné národní grant čerpat i na zapojení zahraničních partnerů za předpokladu, že nábor subjektů bude realizován i v zemi, odkud dotace přicházejí (17–19). Provedení AIKS mezinárodně významně zvyšuje úroveň klinického výzkumu, urychluje nábor subjektů a v odborných časopisech jsou výsledky považovány za důvěryhodnější. Dalším důvodem pro nízký počet mezinárodních AIKS iniciovaných zadavatelem z ČR je fakt, že organizace a koordinace AIKS na více centrech je značně náročná, především pokud se jedná o zahraniční centra, kde je potřeba splnit regulační a legislativní požadavky dané cizí země.

Nejčastěji byly registrovány AIKS v oblasti onkologie, kardiologie a neurologie, což odpovídá obecným trendům ve vývoji a výzkumu léčiv a léčebných postupů v oblastech, kde je mortalita a morbidita pacientů nejvyšší.

V detailnější analýze rozdělení AIKS dle typu, více jak polovinu tvoří klinická hodnocení léčivých přípravků (N = 222). Z nich více jak polovina je realizována v pozdějších fázích, a to II–IV, kdy ve většině případů je hodnocený již registrovaný léčivý přípravek, ale použitý mimo SPC, což je dostupnější a jednodušší varianta, než vývoj zcela nového léčivého přípravku.

Při srovnání počtu klinických hodnocení za období 2008–2017 získaného ze Státního ústavu pro kontrolu léčiv, bylo přijato pouze 141 národně podaných žádostí s nekomerčními zadavateli, oproti tomu bylo za stejné časové období přijato 3 459 žádostí od komerčních zadavatelů. Akademické studie tedy představovaly jen necelé 4 % z celkového počtu klinických hodnocení za daný časový úsek. Toto zjištění odpovídá datům analýzy publikované v roce 2016, ve které se uvádí, že ve srovnání s ostatními zeměmi EU patří ČR k méně aktivním zemím, kde procentuální zastoupení probíhajících AIKS oproti komerčně zadávaným klinickým studiím nepřevyšuje 5 % (20).

Z celkem 403 AIKS je dle údajů v registru ukončených 150, ale pouze u 70 z nich bylo možné dohledat publikaci se zveřejněním výsledků. Dle Helsinské deklarace by do 1 roku od ukončení studie měl zadavatel zveřejnit výsledky klinické studie (21). Avšak v registrech byla publikována výsledná data jen u 70 studií (46 %). U 35 AIKS informace o stavu zcela chyběla.

Nedostatek informací také komplikoval analýzu zdrojů financování, neboť u čtvrtiny AIKS

nebyl zdroj vůbec uveden. V polovině případů jej tvořily neziskové organizace, do kterých byly zařazeny národní a mezinárodní grantové agentury či nadační fondy.

Za limitace této analýzy registrů považujeme zejména skutečnost, že za úplnost, správnost a přesnost údajů o AIKS v registrech zodpovídá osoba pověřená zadavatelem, což může být v případě AIKS sám zkoušející, ale v podstatě kdokoli. Některé informace tak u jednotlivých AIKS chyběly. Další limitací může představovat fakt, že získané výsledky reflektují pouze AIKS vedené alespoň v jednom z registrů a nemusí tedy přesně odpovídat všem AIKS prováděným na území ČR, právě proto, že nejsou nikde registrované. Povinnost registrovat AIKS v databázích je požadována pouze u klinických hodnocení léčivých přípravků a klinických zkoušek zdravotnických prostředků. V ostatních případech klinického výzkumu je to spíše požadavek editorů časopisů, ve kterých výzkumníci chtějí výsledky publikovat, ale nejedná se přímo o regulační či legislativní požadavek.

Závěr

Zmapování a analýza aktuální situace v oblasti akademického klinického výzkumu realizovaného v ČR a zdrojů jeho financování představuje jeden ze základních kroků, které mají vést k podpoře provádění AIKS v ČR.

Snahou je nejen zvýšit počet AIKS, protože ČR je pod průměrem ve srovnání s ostatními evropskými státy, ale také zvýšit úroveň a kvalitu nezávislého akademického klinického výzkumu v ČR, ale i mezinárodního klinického výzkumu, který bude iniciován zadavateli z ČR. Tyto priority a cíle sleduje také výzkumná infrastruktura CZECRIN, jejíž činnost byla zahájena Rozhodnutím Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy v březnu 2014. Klíčovými oblastmi činnosti CZECRIN pro akademické klinické studie jsou komplexní regulační podpora při přípravě studie a zajištění všech činností nezbytných pro provedení akademické studie v souladu s požadavky Správné klinické praxe, příkladem podpora monitoringu studie, zajištění farmakovigilance nebo data managementu. Díky zapojení a aktivitám CZECRIN na mezinárodní úrovni a propojení s evropskou sítí ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) se otevírá cesta k navýšení počtu mezinárodních AIKS.

V rámci spolupráce s ECRIN lze čerpat řadu výhod, které přispějí k zvýšení konkurenceschopnosti při získání mezinárodních grantů, jako je např. revize designu klinické studie či nezávislé posouzení mezinárodními experty v oblasti metodologie a statistiky se zkušenostmi z čerpání evropských grantů. V současnosti v ČR probíhá jen několik mezinárodních randomizovaných klinických studií, které jsou iniciovány a koordinovány českými výzkumníky.

Vzhledem k důležitosti AKS, které jsou zdrojem nezávislých a objektivních výsledků klinického výzkumu přímo uplatnitelných v klinické praxi, věříme v narůstající podporu provádění mezinárodních AKS iniciovaných z ČR ze strany státu, grantových agentur i samotných výzkumných institucí a zdravotnic-

kých zařízení. Rozvoj klinického aplikovaného výzkumu v ČR cestou akademických klinických studií může významně přispět k objektivnímu posouzení konkrétního přínosu dané léčebné intervence s dopadem do reálné klinické praxe, což je v době medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine) nesporně nutné. Tyto skutečnosti jsou zmíněny i v novelizovaném Nařízení EP a Rady EU 536/2014, kde jsou zejména nízkointervenční akademické klinické studie považovány za klíčový zdroj pro posouzení standardních způsobů léčby a diagnóz, čímž optimalizují využití léčivých přípravků a přispívají tak k vysoké úrovni veřejného zdraví.

Do budoucna by se měli také výzkumníci a zadavatelé zaměřit na kvalitu dat zadávaných

do registrů, která jsou zdrojem dat z reálné klinické praxe, tzv. Real-World Data. Pro jejich správnou interpretaci jsou klíčovou podmínkou přesná a aktualizovaná data, což v současnosti někdy chybí.

Otevřenou otázkou zůstávají omezené možnosti finanční podpory akademických studií na národní úrovni, včetně podmínek čerpání dotace z národních grantových agentur. Základní regulační, legislativní a etický požadavek na provedení klinického hodnocení, tj. zajištění pojištění, není dosud považován za způsobitelný náklad, stejně tak jako náklady k realizaci mezinárodní AKS iniciované z ČR. Všechny tyto aspekty by měly být předmětem diskuze odpovědných klíčových institucí na národní úrovni.

LITERATURA

- Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. *BMJ* 1995; 310(6987): 1085.
- Shenoy P. Multi-regional clinical trials and global drug development. *Perspect Clin Res* 2016; 7(2): 62–67.
- Van Norman GA. Drugs and devices: comparison of European and U.S. approval processes. *JACC Basic Transl Sci* 2016; 1(5): 399–412.
- Simon R. Critical Review of Umbrella, Basket, and Platform Designs for Oncology Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102(6): 934–941.
- Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, et al. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *J Clin Epidemiol* 2015; 68(7): 811–820.
- Fuentes Camps I, Rodríguez A, Agustí A. Non-commercial vs. commercial clinical trials: a retrospective study of the applications submitted to a research ethics committee. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1384–1388.
- Baldi I, Lanera C, Berchiolla P, Gregori D. Early termination of cardiovascular trials as a consequence of poor accrual: analysis of ClinicalTrials.gov 2006–2015 *BMJ Open* 2017; 7: e013482.
- Agentura pro zdravotnický výzkum: Zadávací dokumentace 4. veřejné soutěže ve výzkumu, experimentálním vývoji a inovacích Programu na podporu zdravotnického aplikovaného výzkumu na léta 2015–2022. Dostupné z: <http://www.azvcr.cz/podpora-vyzkumu/zadavaci-dokumentace>
- Vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků
- <https://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/support/faqs/faq-6568.html>
- Ravinetto R, De Nys K, Boelaert M, et al. Sponsorship in non-commercial clinical trials: definitions, challenges and the role of Good Clinical Practices guidelines. *BMC Int Health Hum Rights* 2015; 15: 34.
- Suvarna V. Investigator initiated trials (IITs). *Perspect Clin Res* 2012; 3: 119–121.
- Perkmann M, Schildt H. Open data partnerships between firms and universities: The role of boundary organizations. *Research Policy* 2015; 44(5): 1133–1143.
- Hudson KL, Collins FS. Sharing and Reporting the Results of Clinical Trials. *JAMA* 2015; 313(4): 355–356.
- Wager E. The need for trial identifiers. *Curr Med Res Opin* 2014; 20: 203–206.
- De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004; 351: 1250–1251.
- <https://innovationsfonden.dk/en/application/open-call-2018>
- <http://www.findacure.org.uk/open-call/>
- <http://www.edctp.org/funding-opportunities/calls-for-proposals-for-funding-of-clinical-research-on-poverty-related-infectious-diseases/>
- Madeira C, Pais A, Kubiak C, Demotes J, Monteiro EC. Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN). *Contemp Clin Trials Commun* 2016; 4: 141–148.
- Helsinská deklarace. Dostupné z: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/Helsinska-deklarace-WMA-preklad-2013.pdf>