



V období od ledna do září 2020 jsme měli možnost si v Masarykově onkologickém ústavu vyzkoušet nové programy zabývající se vyhledáváním vhodných pacientů do klinických studií. S našimi poznatky bychom vás rádi seznámili v následujících řádcích.

Jak najít vhodného účastníka klinického hodnocení

Mgr. HANA BLAHYNKOVÁ

Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav (MOÚ) v Brně

Co je klinické hodnocení?

Klinické hodnocení je několikaletý výzkum, kterého se dobrovolně účastní pacienti nebo zdraví jedinci. Jde o proces vývoje nového léčivého přípravku s cílem prokázat kvalitu, účinnost a bezpečnost zkušného léku.¹ V ideálním případě je na konci procesu výzkumu registrace léku a jeho následné zavedení do běžné praxe.

Jak již bylo řečeno, objektem hodnocení je buď zdravý (např. u studií s očkovací látkou), nebo nemocný jedinec. Vlastní zařazení hodnocených jedinců se řídí zákony, podléhá přísné kontrole úřadů a etických komisí. Účast v klinické studii sice představuje pro nemocné pacienty možnost získat nově vyvíjený lék dříve, než je obecně dostupný, ale nese s sebou riziko nežádoucích účinků léčby, které nebyly ještě dostatečně prozkoumány.

Najít vhodného kandidáta pro klinickou studii je jeden z nejtěžších úkolů. Subjekt hodnocení musí splnit všechna vstupní kritéria, nemít žádné vylučovací kritérium, musí být dostatečně fyzicky a psychicky silný na klinickou studii, která s sebou mnohdy nese mnoho nároků, jako jsou krevní odběry, vyplňování dotazníků, častější kontroly na radiologii, nezřídka speciální testy na očním či plicním oddělení nebo v interní ambulanci. Hledáme-li pacienta pro onkologický výzkum, musíme všechny tyto otázky zodpovědně zvážit a uvědomit si, zda je

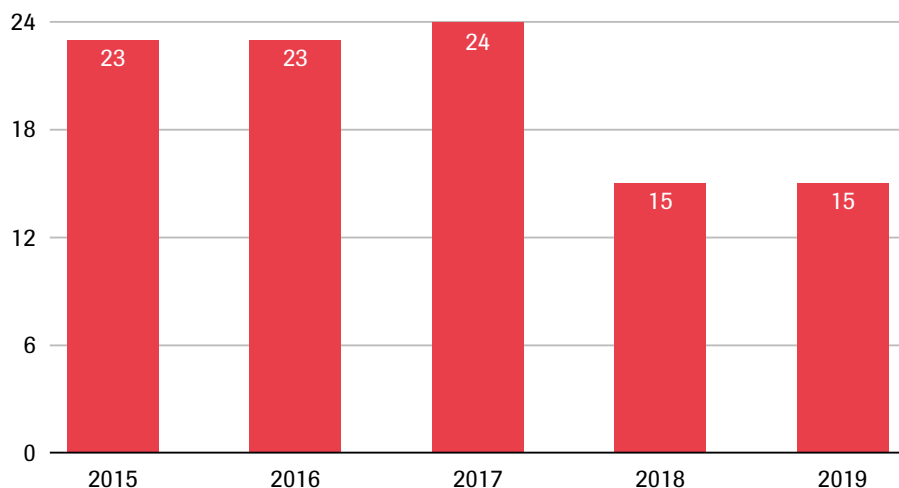
přínos pro pacienta adekvátní a zda je pacient schopen všechny výše zmíněné procedury zvládnout. Fáze klinického hodnocení začínají od prvotní fáze I a končí IV. fází těsně před uvedením léčivého přípravku na český trh.

Masarykův onkologický ústav

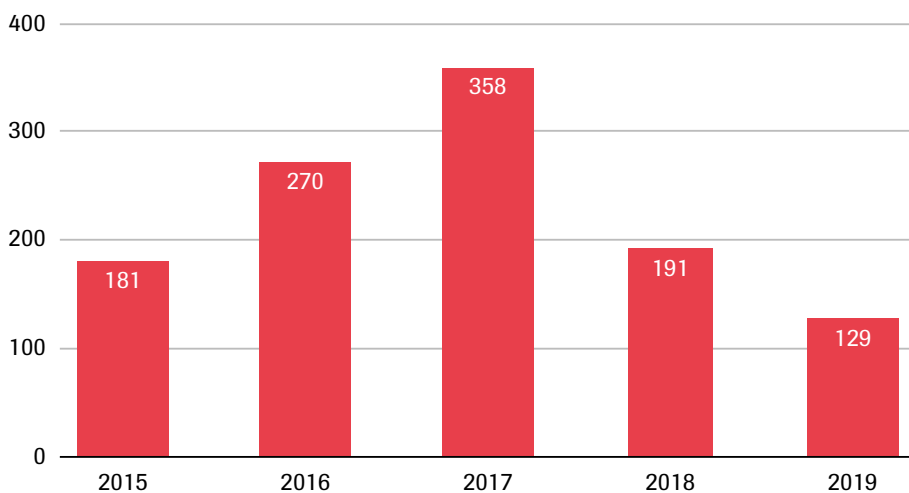
Masarykův onkologický ústav byl založen v roce 1935 a za dobu jeho existence se z něj stalo špičkové pracoviště onkologické léčby. Klinické studie zde mají dlouhou tradici. V 70. letech 20. století spolupracovala nemocnice na vývoji nové chemoterapie s farmaceutickou firmou Lachema a od roku 2000 jsou každoročně v MOÚ zahajovány na dvě desítky nových klinických studií.² Součástí MOU je i samostatné Oddělení pro klinické

hodnocení, které bylo založeno již v roce 2000 a dnes zaměstnává 14 studijních koordinátorek a 3 data manažerky. Provoz tohoto oddělení je naprosto klíčový pro nábor nových pacientů. Prvotní výběr pacientů vhodných pro klinickou studii probíhá na ambulanci lékaře, indikačních komisích nebo lůžkovém oddělení nemocnice. Pokud lékař ošetřuje pacienta, u kterého se domnívá, že by pro něj testovaná léčba byla přínosem, kontaktuje Oddělení klinického hodnocení a konkrétní studijní koordinátorku. Pacientovi stručně vysvětlí základní informace o studii a posílá jej ke koordinátorce. Každá studijní koordinátorka má na starosti 2–4 studie s aktivním nábořem pacientů a zná detailně protokol studie, takže je schopná onkologovi případně pomoci při kontrole vstupních/výstupních kritérií. Koordinátorky jsou nezbytné při komunikaci s pacientem. Mají dostatek času pacientovi vše vysvětlit, zodpovědět všechny jeho dotazy. Pokud se pacient rozhodne pro účast v klinické studii, podepíše informovaný souhlas a studijní koordinátorka naplánuje veškeré procedury nutné pro screening. Jestliže pacient těmito procedurami úspěšně projde, je randomizován a začíná léčebnou část studie. I v této fázi jsou studijní koordinátorky pacientovi stále nablízku, ochotny vše vysvětlit, poradit a poskytnout podporu v případě nesnází.





▲ Graf č. 1: Počty zahájených klinických studií



▲ Graf č. 2: Počty nově zařazených pacientů do klinických studií

Počet studií na Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) zobrazuje graf č. 1. Oblastmi klinických studií jsou nejčastěji karcinom prsu, kolorektální karcinom, melanom, gastrointestinální, plicní, urologické a gynekologické malignity. Naším cílem je zvážit, zda není možno pacientovi kromě léčby standardní nabídnout některou z novějších léčebných metod či postupů.

Hledání vhodných kandidátů

Hledání vhodných kandidátů, kteří jsou schopní a ochotní participovat v klinické studii, je stále složitější. Pacienti stojí před nelehkým rozhodnutím. Jejich ošetřující onkolog nemusí mít přístup nebo

vybavení nutné pro účast v klinické studii, a proto rozhodnutí vstoupit do studie s sebou nese i větší zátěž při cestování do speciálních onkologických center, seznamování se s novým prostředím, personálem. Pacienti mají mnohdy obavy týkající se:

- nežádoucích účinků léčby;
- nového lékaře, na kterého se budou obracet v případě problémů;
- nutnosti finančně se podílet na studii;
- doby trvání studie;
- schopnosti i nadále chodit do práce;
- možnosti pokračovat v léčbě v případě, že se studie u nich projeví jako prospěšná.

Tyto otázky a strach z neznáma mohou být jednou z překážek nábory do klinických studií. Pacient je mnohdy odkázaný

„pouze“ na informace od lékaře a ošetřujícího týmu. Doplňující informace nebo zkušenosti s klinickou studií jsou dostupné na internetu, ale ve velké míře pouze v anglickém jazyce, který je především pro starší pacienty velkým problémem. Uvádí se, že až 75 % studií končí předčasně, protože centra provádějící klinický výzkum nejsou schopná najít vhodné kandidáty.³

Tento trend provádění klinických studií není ale jen o ochotě, neochotě a zájmu pacienta, ale i o stále náročnějším „designu“ klinických studií. Protokol studií jde ruku v ruce s vývojem nových léků, který je – především v onkologické oblasti – stále více specifikovaný a cílený. Molekulární biologie je nedílnou součástí cílené terapie nádorů založené na genetické mutaci.⁴ Tyto genové mutace, typ nádoru, existence měřitelných lézí, stav hormonálních receptorů, předléčenost pacienta, komorbidita pacienta, současně užívané léky a laboratorní výsledky pacienta patří ke stěžejním vstupním kritériím. Tato, ale i další vstupní kritéria bývají velmi detailní, a tak i přes naši aktivní činnost směřující k vyhledávání pacientů bývá nábor velmi pomalý a náročný. Zatímco před 10 lety probíhaly studie, v nichž se počet pacientů pohyboval i v desítkách, dnes jsou takové studie výjimečné. Tento přísný výběr kandidátů je časově velmi náročný. V MOU funguje zavedený systém práce, postupů a interního softwaru, s jehož pomocí se snažíme dané podmínky co nejlépe zvládnout. Počty pacientů ve studii znázorňuje graf č. 2.

Spolupráci klinického onkologa a Oddělení klinického hodnocení považujeme za klíčovou v oblasti nábory pacientů do studií. Zástupci oddělení se pravidelně zúčastňují lékařských porad, kde informují o stavu studií v MOU a jejich současném nábory. Zároveň se začali zúčastňovat i indikačních komisí, kde může dojít k prvotnímu zachytu nových pacientů. Současně dbáme na plnohodnotné a aktualizované údaje v nemocničním informačním systému, v němž si každý



kompetentní zaměstnanec MOU může projít seznam aktivních studií s náborem pacientů.

Nedávno si studijní koordinátorky vyzkoušely funkčnost nových programů, které mají za cíl pomoci vyhledat vhodné kandidáty do klinických studií. Tyto programy využívající umělou inteligenci by v budoucnosti mohly být plně kompatibilní s nemocničním informačním systémem a zjednodušit tak práci při hledání.

si lze měnit na základě požadavků nemocničního zařízení. Když jsme tyto informace zadávali do systému, program vyhodnotil, zda pacient splňuje vstupní kritéria pro některou z klinických studií. Výhodou tohoto „testování“ pacientů bylo propojení se všemi centry v České republice, která klinická hodnocení provádějí. Pacientovi pak bylo možné nabídnout centrum, které bylo nejbližší jeho bydlišti. Studie software hledal propojením s portálem www.clinicaltrials.gov.

Po tomto vložení dat program pracoval již samostatně.

Práce s programy, které mají pomoci s vyhledáváním pacientů do studií, se již stávají součástí běžné praxe v zahraničí. U nás stále narážíme na jazykovou bariéru – všechny programy byly v anglickém jazyce, s čímž je spojena nekompatibilita s nemocničním informačním systémem. Pokud by v budoucnosti bylo možné „propojit“ tyto programy s informačním systémem nemocnice, značně by se tím zvýšil potenciál pro ulehčení práce při hledání pacientů. Vzhledem k počtu studií, které mají jednotlivé koordinátorky na starosti (2–4 s aktivním náborem), je pro nás zatím reálné si informace z protokolu „udržet“ v hlavě. Práce s programy vyhledávajícími klinické studie je tedy vhodná především pro centra s větším množstvím probíhajících studií. Zároveň se ukázalo, že současný systém vyhledávání pacientů pro klinické studie je na MOU zcela funkční.



Firma Roche vyvíjí program NAVIFY® podporující klinické rozhodování, jehož aplikace NAVIFY® Clinical Trial Match app je určena k vyhledávání klinických studií. Zde se zadávají základní údaje o pacientovi, jako například typ nádoru, TNM klasifikace, předléčenost pacienta, rozsah onemocnění dle RECIST klasifikace, hormonální a genové složení nádoru apod. Rozsah zadávaných informací

Bohužel jsme ale narazili také na nevýhodu týkající se omezeného množství dat, která jsou na portálu clinicaltrials.gov dostupná. Nejsou zde nahrána kompletní vstupní a výstupní kritéria studií, tudíž byla nutná naše následná manuální kontrola. Pokud jsme chtěli pracovat s kompletními daty z protokolů studií, bylo nutné celá vstupní a výstupní kritéria zadávat manuálně do programu.

Tím, jak se stávají klinické studie stále specifitější pro daný typ onemocnění, je hledání pacientů náročnou součástí naší práce. Doufáme, že se nám i v budoucnosti bude dařit tyto pacienty nacházet a nabízet jim kvalitní péči v oblasti klinických studií. Práce s takzvanou „umělou inteligencí“ vyhledávající možné účastníky klinického hodnocení má velký potenciál do budoucna a při propojení s nemocničním informačním systémem by mohla být významným pomocníkem při náborech pacientů.



Mgr. Hana Blahynková

Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav (MOÚ) v Brně, Žlutý kopec 7, Brno
Kontakt: hana.blahynkova@mou.cz

Absolventka Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně, obor Všeobecná sestra. Více než 5 let pracuje na oddělení klinického hodnocení MOU, má zkušenosti s koordinací, data-managementem a nově i start-up koordinací klinických studií.

LITERATURA

1. <http://www.sukl.cz/klinicke-hodnoceni-leku>
2. <https://www.mou.cz/>
3. <https://www.patientcentra.com/patient-recruitment-insights/patients-open-to-clinical-trials-but-cant-find-them>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6120722/>