

KLINIČKO ISPITIVANJE LIJEKOVA: KLINIČKI POKUS

CLINICAL DRUG INVESTIGATION: CLINICAL TRIAL

Dinko Vitezić^{1,2}, Jasenka Mršić Pelčić¹, Gordana Župan¹

SAŽETAK

Kliničko ispitivanje lijekova složen je i dugotrajan proces koji osim znanja zahtijeva i velika novčana sredstva. Postupak provođenja kliničkog pokusa uređen je odgovarajućim zakonskim propisima i međunarodnim smjernicama. Kliničko ispitivanje novog lijeka tradicionalno je podijeljeno u četiri faze, a prve tri faze provode prije procesa registracije regulatorna tijela. Klinički pokus može se oblikovati na različite načine, no idealnim kliničkim pokusom danas se smatra onaj koji je kontroliran, randomiziran, dvostruko slijep. Tehnike randomizacije i maskiranja (sljepoća) smatraju se najznačajnijima za izbjegavanje pristranosti u provođenju, evaluaciji i interpretaciji rezultata kliničkog pokusa. Dva u praksi najčešće provedena oblika kliničkog terapijskog pokusa, a s obzirom na tip terapijske usporedbe, paralelni su grupni pokus i križani pokus.

Provođenje kliničkih pokusa jedini je način dobivanja pouzdanih podataka o novom lijeku s grupnom usporedbom, ali i novih podataka o bolesti koju liječimo te je preduvjet za registraciju novog lijeka. Ispitivanje provedeno u skladu s pravilima dobre kliničke prakse korisno je i za bolesnike i za liječnike određene sredine, koji su na taj način najkvalitetnije uključeni u najnovije medicinske spoznaje. Široj društvenoj zajednici kliničko ispitivanje lijekova koristi i s financijskog aspekta jer omogućava uštedu sredstava za liječenje određenih bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: kliničko ispitivanje, kontrolirani pokus, pristranost, maskiranje, randomizacija, placebo

Postupak ispitivanja novih lijekova složen je i dugotrajan proces koji zahtijeva vrhunsko znanje i inventivnost stručnjaka te velika novčana sredstva. Prosječna cijena dobivanja novog lijeka iznosi više od 800 milijuna američkih dolara, a trošak se tijekom zadnjih trinaest godina povećao za dva i pol puta (1991. godine je iznosio 318 milijuna dolara).^{1,2}

ABSTRACT

Clinical drug investigation is a complex and long-lasting process demanding knowledge and large financial funds. The procedure of conducting a clinical trial is regulated by appropriate legislative regulations and international guidelines. The clinical trial of a new drug has been traditionally divided into four phases, and the first three ones are carried out before the drug approval from regulatory authorities. It is possible to design a clinical trial in different ways, but an ideal clinical trial today is considered to be that one which is controlled, randomized and double blind. The randomization and masking (blinding) strategies are considered to be the most important in avoiding bias when running, evaluating and interpreting the results of clinical trials. Two of the most frequent types of clinical trial design, concerning the therapeutic control, are a parallel group design and a crossover design.

Clinical trials are essential for obtaining relevant data about a new drug compared with a control group, but also new data about the disorder being treated. This is a precondition for the approval of a new drug. The study conducted in accordance with the good clinical practice guidelines is therefore desirable not only for patients but also for physicians, i.e. for the medical level of a specific area which is so best included into the most recent global knowledge of medicine. Clinical trials are also of interest for the community because they are also useful from the financial aspect in saving money for treating specific disorders.

KEY WORDS: clinical trial, controlled trial, bias, masking, randomization, placebo

Proces od nove tvari do lijeka uobičajeno traje duže od deset godina, a dijeli se u pretkliničku i kliničku fazu.³⁻⁵ Pretklinička faza obuhvaća probir brojnih tvari koje bi u budućnosti mogle postati lijekom te je potrebno istražiti, prema nekim podacima, čak oko 10 000 tvari za dobivanje jednog lijeka.⁶ U ovoj fazi istražuju se farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva tvari u *in vitro* uvjetima kao i u eksperimentalnih životinja.⁴⁻⁶

Neke od temeljnih principa provođenja kliničkog pokusa postavio je profesor Paul Martini u monografiji *Metodologija terapijskog istraživanja* iz 1932. godine.⁷ U tom djelu Martini je uveo pojam "klinička farmako-

Ustanove: ¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, ² KBC Rijeka

Prispjelo: 5. 5. 2004.

Prihvaćeno: 17. 5. 2004.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Dinko Vitezić, Medicinski fakultet u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka

logija” te raspravio uporabu placeba, veličine uzorka, kontrolne skupine, stratifikacije i dr. Za nas je značajno da je 1984. godine objavljena knjiga profesora Božidara Vrhovca i suradnika *Kliničko ispitivanje lijekova*, u kojoj su opširno prikazana svojstva te opći aspekti kliničkog ispitivanja, kao i specifičnosti ispitivanja pojedinih skupina lijekova.⁸

Cilj je ovog rada prikazati provođenje kliničkog ispitivanja lijekova, odnosno upozoriti na recentne principe provođenja standardnoga kliničkog terapijskog pokusa danas. Treba istaknuti da se do prije nešto više od 30 godina odabir metode liječenja temeljio na kliničkoj impresiji i osobnom iskustvu, a ne na objektivnom i nepristranom pokusu.⁹

Kliničko ispitivanje je prema općeprihvaćenoj definiciji svako ispitivanje koje se provodi na ljudima sa željom da se otkriju ili provjere klinički, farmakološki i/ili drugi farmakodinamički učinci ispitivanog ili ispitivanih proizvoda i/ili da se utvrde nuspojave koje uzrokuju ispitivani proizvodi i/ili da se ispita apsorpcija, raspodjela, metabolizam i izlučivanje ispitivanog proizvoda radi određivanja njegove sigurnosti i/ili djelotvornosti.⁹ Kliničko ispitivanje provodi se u skladu sa smjernicama dobre kliničke prakse (engl., good clinical practice, GCP) koja predstavlja međunarodni standard za planiranje, provođenje, obavljanje, nadzor, bilježenje, analizu i izvještavanje o pokusima na ljudima.⁹ Usklađenost ispitivanja s GCP-om osigurava da će prava, sigurnost i dobrobit ispitanika biti zaštićeni te da su tako dobiveni podaci vjerodostojni. Navedene ICH (International Conference

on Harmonization) GCP-smjernice jedinstveni su standard za Europsku uniju, Sjedinjene Američke Države i Japan, a prihvaćene su i u nas radi pojednostavljena međusobnog prihvaćanja kliničkih podataka od regulatornih tijela.⁹⁻¹¹ GCP-smjernice te drugi podaci o kliničkom pokusu mogu se pronaći na www adresama Europske agencije za evaluaciju medicinskih proizvoda (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>) i Američke uprave za hranu i lijekove (Food and Drug Agency, FDA) (<http://www.fda.gov/oc/gcp/default.htm>).

U nas je problematika provođenja kliničkog ispitivanja lijekova regulirana Zakonom o lijekovima i medicinskim proizvodima (Narodne novine br. 121 od 29. 7. 2003.)¹⁰ te Pravilnikom o kliničkim ispitivanjima i dobroj kliničkoj praksi (Narodne novine br. 175 od 4. 11. 2003.)¹¹

KLINIČKO ISPITIVANJE LIJEKOVA – KONTROLIRANI POKUS

Kliničko ispitivanje lijekova tradicionalno je podijeljeno u četiri faze (tablica 1.).³⁻¹¹

Kao što je naznačeno u tablici 1., prve tri faze kliničkog ispitivanja provode se za potrebu postupka registracije ili stavljanja lijeka u promet. Faza IV. kliničkog ispitivanja predstavlja postregistracijska istraživanja određenih aspekata lijeka, a posebno je značajno za tu fazu praćenje nuspojave novog lijeka.

Tablica 1. Faze kliničkog ispitivanja novih tvari
Table 1 Phases of clinical testing of new compounds

	Faza I.	Faza II.	Faza III.	Faza IV.
<i>Ciljevi</i>	Humana farmakologija	Terapijska istraživanja	Terapijska potvrda	Terapijska uporaba
	– Farmakološka mjerenja učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti – Farmakokinetička mjerenja apsorpcije, distribucije, metabolizma izlučivanja	Utvrđivanje učinkovitost i sigurnosti novog lijeka i određivanje režima doziranja za fazu III. u kontroliranim studijama (mogu biti i placebom kontrolirane)	Veliki usporedni (randomizirani) pokusi oblikovani za utvrđivanje učinkovitosti i sigurnosti, usporedne učinkovitosti i sigurnosti (prema placebo i postojećem liječenju) i optimalnog režima doziranja	Specifična postregistracijska ispitivanja formalnim terapijskim pokusom (kao u fazi III.), marketinške studije, farmakoekonomske studije i praćenje nuspojave novog lijeka
<i>Ispitivana skupina</i>	Zdravi dobrovoljci (20–50 ispitanika) ili ovisno o tvari (npr. antineoplastički lijekovi) bolesnici-dobrovoljci	Mala skupina bolesnika-dobrovoljaca (50–300)	Velika skupina bolesnika-dobrovoljaca (250–1000 ili više; ovisno o tvari)	Bolesnici (2000–10 000 ili više)

Formalni terapijski klinički pokus provodi se tijekom II., III., i IV. faze, a osnovno mu je obilježje da se radi o prospektivnoj studiji koja uspoređuje učinke i vrijednost jedne ili više intervencija u usporedbi s kontrolnom skupinom.^{4,12} Kontrolna skupina ili pojedinac omogućavaju nepristranu usporedbu učinaka novog ispitivanog lijeka s učinkom standardne terapije odnosno lijeka usporedbe (aktivna kontrola) ili placebo (placebom kontrolirano ispitivanje).

Kontrolirano kliničko ispitivanje može biti oblikovano na različite načine, a provodi se tako da se izbjegne mogućnost javljanja pristranosti (engl., *bias*).^{3-5,12} Pristranost se može definirati kao sustavna pogreška istraživanja ili kao razlika između stvarnog rezultata i rezultata koji je dobiven zbog svih drugih uzroka, osim varijabilnosti u svrstavanju u ispitivane skupine. Pristranost može biti posljedica svjesnih i/ili podsvjesnih motiva osoba uključenih u ispitivanje, a može se dogoditi na bilo kojoj razini u provođenju kliničkog pokusa, od oblikovanja pokusa do analize i interpretacije rezultata pokusa. Dva najznačajnija načina kojima se izbjegava pristranost u kontroliranom pokusu jesu:

- slučajan odabir (randomizacija)
- tehnika maskiranja (sljepoća, engl., *blinding*).

Randomizacija u je kliničkom pokusu slučajan odabir u svrstavanju ispitanika u određeni istraživani tretman, odnosno u određenu ispitivanu skupinu.^{4,5} Predstavlja statističku osnovu kojom se ispitivane skupine ujednačavaju po različitim kriterijima (npr. po spolu, dobi, čimbenicima rizika, prognostičkim čimbenicima određene bolesti itd.). S etičkog aspekta randomizacija omogućava da svi ispitanici imaju jednaku mogućnost dobivanja testiranog lijeka, lijeka usporedbe ili placeba.

Placebo je tvar bez specifičnoga farmakološkog učinka, a kao kontrola predstavlja apsolutan standard kliničkog pokusa. Placebom kontrolirani pokusi pokazuju je li aktivan tretman (novi lijek) učinkovitiji ili možda štetniji u odnosu na stanje kada nije primijenjen nikakav tretman.^{4,5,12} S etičkog aspekta uporaba placeba u kliničkom pokusu predmetom je brojnih rasprava, no većina istraživača smatra da je placebo kontrolirano kliničko ispitivanje opravdano ako istraživač evaluira novu intervenciju, a ispitanik još nije liječen odnosno ne postoji odgovarajuće standardno liječenje s dokazano boljom učinkovitosti od placeba.^{4,12} Iznimno je važno da je ispitanik potanko upoznat s činjenicom da se placebo koristi u istraživanju te da postoji podjednaka mogućnost da bude svrstan u skupinu liječenu placebo.

Druga tehnika kojom se pokušava umanjiti pristranost je **tehnika maskiranja (sljepoće)**, a može se

provesti na više načina.^{3-5,12} S obzirom na provedenu tehniku, razlikujemo više vrsta kliničkog pokusa:

- otvoreni pokus (nemaskirani ili pokus bez sljepoće)
- jednostruko slijepi
- dvostruko slijepi
- trostruko slijepi.

Otvoreni pokus provodi se tako da je i ispitaniku i istraživaču poznat podatak o tretmanu u koji je određeni ispitanik razvrstan, ali očigledno je da pri provođenju te vrste pokusa postoji izražen problem pristranosti.

U jednostruko slijepom pokusu samo je istraživaču poznata intervencija koja se provodi u ispitanika, te postoji mogućnost pristranosti istraživača.

Dvostruko slijepi pokus takva je vrsta pokusa kada ni ispitanik, a ni istraživač nisu upoznati s tretmanom koji se primjenjuje. Temeljna prednost pri provođenju takva pokusa jest svodenje pristranosti na najmanju mjeru.

Trostruko slijepi pokus ekstenzija je dvostruko slijepog pokusa, a posebnost mu je da ni odbor koji nadgleda i evaluira rezultate pokusa, niti istraživač i ispitanici nisu upoznati s identitetom liječenih skupina. Odbor analizira i izvješćuje samo o rezultatu skupine, ne vodeći računa o pojedinom ispitaniku. Ako se zamijeti značajna razlika u ishodu između tretiranih skupina, odbor zahtijeva "otvaranje" pokusa, što je etički potpuno opravdano (primjer: *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*).¹²

Temeljem iznesenog, idealnim kliničkim pokusom u današnje vrijeme smatra se onaj koji je kontroliran, randomiziran, dvostruko slijep.

OBLIKOVANJE ("DIZAJN") KONTROLIRANOG, RANDOMIZIRANOG KLINIČKOG POKUSA

S obzirom na tip terapijske usporedbe, dva u praksi najčešće rabljena tipa kliničkog terapijskog pokusa jesu:

- paralelni grupni pokus i
- križani pokus.^{3-5,12}

Pri provođenju paralelnoga grupnog pokusa ispitanici su randomizirani u jednu od dvije ili više istraživanih skupina. Ispitivani tretman za skupine u pokusu može biti ili novi lijek (jedna ili više istraživanih doza) ili usporedna skupina s jednim ili više kontrolnih tretmana (placebo i/ili aktivni, standardni lijek). Takvo oblikovanje koristi se za ona stanja kada bolest varira u svom intenzitetu tijekom kratkoga vremenskog razdoblja (npr. migrena) ili je trajanje bolesti ovisno o liječenju (npr. različita infektivna stanja), a može se koristiti i u stabilnim kroničnim bolestima (npr. Parkinsonova bolest). Križani pokus koristi svakog ispitanika dvaput, kao ispitanika u aktivnoj skupini (novi lijek) te kao člana u kontrolnoj skupini (standardni lijek ili placebo). Stoga se

može reći da je svaki ispitanik sam sebi kontrola. Takvo oblikovanje pogodno je za kronične stabilne bolesti (npr. hipertenzija, stabilna angina pectoris).

Značajan element u oblikovanju velikih kliničkih pokusa, posebice III. faze (ali i IV. faze) njihovo je organiziranje kao **multicentričnih** studija.^{3,4} Pokusi se istodobno, po identičnom protokolu, provode u više centara te je time omogućeno uključivanje dovoljnog broja ispitanika za postizanje ciljeva studije. Multicentrični pokusi osnova su koja poslije dopušta uopćavanje rezultata studije budući da se istraživanja provode u različitim kliničkim sredinama i na širokoj populaciji ispitanika.

U oblikovanju kliničkog pokusa, osim navedenih elemenata, treba definirati i veličinu uzorka odnosno broj ispitanika koji će biti uključeni u ispitivanje.^{4,12} Broj ispitanika može biti fiksno određen prije početka studije, ali može biti i nefiksni broj, npr. broj uključenih ispitanika tijekom definiranog razdoblja uključivanja. Veličina uzorka izravno je povezana s kasnijom statističkom interpretacijom rezultata, a klinički pokus treba imati dovoljnu statističku snagu za određivanje postoje li ili ne značajne razlike između istraživanih skupina.

Sekvencijsko oblikovanje kliničkog pokusa poseban je oblik koji karakterizira provođenje pokusa do postizanja statistički značajne razlike, koja je unaprijed određena.⁴ Radi određivanja prekida studije tijekom takva tipa pokusa, provode se statističke međuanalize rezultata u određenim vremenskim razdobljima. Iz navedenoga, očigledno je da je tijekom istraživanja novih lijekova statistička analiza rezultata jedna od ključnih karika koje su značajne u oblikovanju kliničkoga terapijskog pokusa.

Zaključno, u ovom su radu prikazani najznačajniji elementi koji su potrebni za oblikovanje i provođenje kliničkoga terapijskog pokusa, a čije poznavanje i razumijevanje može olakšati praćenje opisane problematike u stručnoj-medicinskoj literaturi te na medicinskim skupovima. Budući da se u nas u medijima tijekom proteklog razdoblja pojavilo više napisa koji iskrivljeno tumače provođenje kliničkih pokusa, važno je istaknuti da je provođenje kliničkih pokusa jedini način dobivanja podataka o novom lijeku te predstavlja preduvjet za njegovu registraciju.^{13,14} Ispitivanje provedeno u skladu s pravilima GCP-a stoga je poželjno te je korisno i

bolesnicima i liječnicima. Bolesnici (ispitanici) uključeni u klinička ispitivanja, u pravilu su kvalitetno praćeni i zaštićeni u skladu sa svim najvišim etičkim standardima, a postoji mogućnost da će uz primjenu novog lijeka imati i određenu medicinsku korist. Liječnicima koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima, postaju dostupne najnovije medicinske spoznaje koje mogu primijeniti i u svojoj sredini. Kliničko ispitivanje lijekova korisno je i s aspekta dobivanja novih podataka o bolesti ili o stanju koje liječimo. Uz navedeno, široj društvenoj zajednici kliničko ispitivanje koristi i s financijskog aspekta jer šteti sredstva za liječenje određenih bolesti, što u nas ne bi smjelo biti zanemarivo.

LITERATURA

1. Rawlins MD. Opinion: Cutting the cost of drug development? *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 360-364.
2. Vrhovac B, Vrhovac R. Novosti na području lijekova u 2001. g (svijet). *Pharmaca* 2002; 40: 1-23.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. 4. izd. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. 53-57.
4. Barber NS. Evaluation of drugs in man. U: Bennett PN, Brown MJ. *Clinical Pharmacology*. 9. izd. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003: 51-71.
5. Mamelok RD. Drug discovery and development. U: Melmon KL, Morrelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW. *Melmon and Morrelli's Clinical pharmacology*. 3. izd. New York: McGraw-Hill, Inc., 1992: 911-921.
6. Palmer AM. New horizons in drug metabolism, pharmacokinetics and drug discovery. *Drug News Perspect* 2003; 16: 57-62.
7. Shelley JH, Baur MP. Paul Martini: The first clinical pharmacologist? *Lancet* 1999; 353: 1870-1873.
8. Vrhovac B. ur. *Kliničko ispitivanje lijekova*. Zagreb: školska knjiga, 1984.
9. Guideline for Good Clinical Practice; ICH Harmonized Tripartite Guideline. EMEA 2002: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
10. Zakon o lijekovima i medicinskim proizvodima. Narodne novine 2003. 29. srpnja (br. 121).
11. Pravilnik o kliničkim ispitivanjima i dobroj kliničkoj praksi. Narodne novine 2003. 4. studenoga (br. 175).
12. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. 3. izd. New York: Springer-Verlag, 1998.
13. Godeč Ž, Pukanić I, Bajrušić R. Testiranje lijeka: unosni biznis koji spašava živote. *Nacional* 2003. 3. lipnja: 54-58.
14. Ivanović R. Lijekovi boje novca. *Globus* 2003. 11. srpnja (br. 657): 32-37.