

Klinický výskum na Slovensku z pohľadu Národného onkologického inštitútu

MUDr. Mária Rečková, PhD.

Národný onkologický inštitút, Bratislava

Klinický výskum má svoju dôležitú úlohu v zlepšovaní liečebných, diagnostických aj preventívnych možností. Má možnosť odpovedať na vedecké otázky, súčasne formovať na základe dosiahnutých výsledkov vedecké hypotézy, posúvať hranice ľudského poznania a v neposlednom rade umožňuje pacientom dostať sa k potenciálne efektívnejším inovatívnym liečebným postupom. Súčasný článok je prehľadom klinického výskumu na Slovensku z pohľadu Národného onkologického inštitútu.

Kľúčové slová: klinický výskum, inovatívna liečba, národný onkologický inštitút

Clinical research in Slovakia from the perspective of the National Oncology Institute

Clinical research has a very important role in improving therapeutic, diagnostic, as well, as preventive approaches. It has an opportunity to answer the scientific questions and, at the same time, to generate the scientific hypotheses. It has also a potential to push the boundaries of human knowledge and, last but not least, it enables the patients to have an access to potentially more effective innovative treatment approaches. Current manuscript is a review of a clinical research in Slovakia from the perspective of the National Oncology Institute.

Key words: clinical research, innovative therapy, National Oncology Institute

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(2):92-94

Úvod

Klinický výskum má svoju dôležitú úlohu v zlepšovaní liečebných, diagnostických aj preventívnych možností a posúvaní hraníc ľudského poznania. V súčasnosti je pre klinický výskum už prakticky samozrejmosťou byť súčasťou bežnej klinickej praxe v pevne etablovaných onkologických centrách, ktoré sú súčasne afilované s univerzitnými inštitúciami, ale nielen v nich. Dôležité je prepojenie bežnej klinickej praxe, klinických skúšaní a laboratórneho výskumu. Pacientom, ktorí sú štandardne liečení, je tak umožnené participovať na klinickom výskume, byť súčasťou translačného výskumu a okrem možnosti dostať sa k potenciálne efektívnejším inovatívnym liečebným či diagnostickým postupom majú súčasne možnosť prispieť k výskumu v laboratóriách a rozširovaní ľudského poznania. Významné onkologické spoločnosti kladú dôraz na význam klinického výskumu a dôležitosť vytvárania takých podmienok, ktoré umožňujú zabezpečiť vo výskume princípy správnej klinickej praxe (1, 2). Okrem vybudovanej a etablovanej infraštruktúry klinického výskumu je nevyhnutnosťou dobre vyškolený personál vykonávajúci klinické skúšanie. Významnú úlohu v tomto procese má okrem vôle samotných zdravot-

níckych zariadení aj vôľa štátu s tvorbou takej štátnej politiky, ktorá je v jej širšom kontexte personálnej a priestorovej podpore akademického klinického výskumu naklonená.

Súčasný článok je prehľadom doterajších aktivít Národného onkologického inštitútu a ďalších spolupracujúcich zainteresovaných inštitúcií a organizácií vo vzťahu ku klinickému výskumu, ale aj prehľadom dôležitých krokov, ktoré je nevyhnutné uskutočniť s cieľom podpory klinického výskumu na Slovensku.

Koncepcia klinického výskumu v rámci koncepcie onkologickej starostlivosti

Dobre organizovaný klinický výskum (KV) v rámci siete poskytovateľov zdravotnej starostlivosti je kľúčom k efektívne fungujúcemu KV. Súčasťou je prepojenie so základným výskumom v rámci existencie jednotiek translačného výskumu, ktoré sú zriadené priamo na klinických pracoviskách, alebo zabezpečenie úzkej spolupráce s výskumnými pracoviskami, kde základný výskum prebieha. Takéto prepojenie zabezpečuje aplikáciu poznatkov základného výskumu do klinickej praxe, ako aj spätné riešenie klinicky významných problémov v onkológii s využitím experimentálnych

prístupov *in vitro* a *in vivo* na animálnych modeloch (3). V tomto kontexte má dôležitý význam aj budovanie a prepájanie biobáňk, ktoré sú ďalším významným nástrojom pre relevantný výskum a jeho rozvoj. V roku 2019 sa podarilo z prostriedkov Národného onkologického programu zriadiť biobanku v Národnom onkologickom ústave. S klinickým výskumom je však potrebné počítať aj v rámci samotnej koncepcie onkologickej starostlivosti nielen z pohľadu vytvorenia biobáňk, oddelení klinických skúšaní alebo pozícií koordinátorov klinických skúšaní a zdravotných sestier vyškoľených priamo na špecifickú problematiku pacientov liečených v rámci klinických skúšaní (KS), ale aj vytvorenia časových a priestorových podmienok pre samotných lekárov, ktorí majú záujem sa okrem liečebnej starostlivosti venovať aktívne klinickému výskumu, ideálne súčasne prepojenému s výskumom základným. Takýto model existuje v zahraničí a základný výskum v spojení s klinickým je väčšinou etablovaný na univerzitných klinických pracoviskách, kde je súčasne spojený s výučbou v rámci lekárskej fakulty. V súčasnej koncepcii onkologickej starostlivosti uverejnenej vo Vestníku Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) z roku 2009 je spo-

menutá dôležitosť účasti na výskume, ale bez detailnejšieho rozpracovania koncepcie týkajúcej sa klinického výskumu v onkológii (4). Význam má vybudovanie fungujúcej infraštruktúry klinického výskumu v rámci jednotlivých zdravotníckych zariadení a jej prepojenia na národnej aj medzinárodnej úrovni. Dôležitou aktivitou MZ SR v roku 2018 v oblasti podpory klinického výskumu bola pomoc pri vstupe Slovenskej republiky ako pozorovateľa do siete ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) prostredníctvom národného partnera SLOVACRIN (Slovak Clinical Research Infrastructure Network), ktorý je koordinovaný Lekárskou fakultou Univerzity Pavla Jozefa Šafárika (LF UPJŠ) v Košiciach (5). Jedným z dôležitých cieľov organizácie SLOVACRIN je posilniť národnú výskumnú infraštruktúru prepájajúcu pracoviská, ktoré sú zamerané na akademický klinický výskum. Cieľom je navýšiť počet i kvalitu akademicky iniciovaných klinických skúšaní, pričom SLOVACRIN podporuje všetky typy klinického výskumu (klinické skúšanie humánnych produktov a humánnych liekov, klinické skúšanie zdravotníckych pomôcok, overovanie liečebných metód, observačné štúdie), predovšetkým tam, kde sú skúmané inovatívne lieky a prístupy. Ďalšou významnou aktivitou MZ SR bolo vydanie novej zákonnej formy, pri zrode ktorej sa významne podieľalo okrem iných aj Oddelenie klinického skúšania (OKS) Národného onkologického ústavu (NOÚ) a organizácia SLOVACRIN (6, 7). Táto právna norma určuje podmienky začlenenia špecializovaných organizačných útvarov zameraných na vykonávanie biomedicínskeho výskumu a klinického skúšania do organizačného poriadku zdravotníckych zariadení, pričom dodatkom k tomuto príkazu MZ SR poskytlo klinickým jednotkám vzor trojstrannej dohody medzi hlavnými účastníkmi klinického skúšania, čím by sa mohlo uľahčiť vyjednávanie o zmluvných podmienkach so sponzormi klinických štúdií, ktoré býva často časovo aj odborne veľmi náročné (7). V apríli 2019 MZ SR prostredníctvom Inštitútu vedy a výskumu a v spolupráci s organizáciou SLOVACRIN a OKS/NOÚ zorganizovalo prvý certifikovaný kurz pre koordiná-

torov a vedúcich oddelení klinických skúšaní v zdravotníckych zariadeniach, pričom v týchto aktivitách plánujú kontinuálne aj naďalej pokračovať. V roku 2019 bola podpísaná zmluva o spolupráci medzi Národným onkologickým ústavom (NOÚ)/Národným onkologickým inštitútom (NOI) a SLOVACRIN a na základe žiadosti MZ SR a SLOVACRIN boli Národným onkologickým inštitútom poskytnuté z Národného onkologického programu prostriedky na podporu štyroch akademických klinických skúšaní vybraných organizáciou SLOVACRIN (dve z oblasti detskej onkológie, jedna z oblasti radiačnej a jedna z oblasti klinickej onkológie). V súčasnosti sú hľadané ďalšie možnosti spolupráce ako aj nastavenie ďalších konkrétnych krokov a cieľov do budúcnosti, pričom jedným z hlavných cieľov spolupráce je podpora akademických klinických skúšaní na Slovensku.

Slovenská kooperatívna onkologická skupina (SCOG)

V kontexte podpory vytvorenia infraštruktúry pracovísk aktívne participujúcich na klinických skúšaníach (KS) bola v roku 2019 založená pracovná skupina NOI, Slovenská kooperatívna onkologická skupina (SCOG), ktorá je formálnym združením onkologických pracovísk na Slovensku so záujmom aktívnej participácie na KS. Hlavným poslaním SCOG je prepojiť akademické pracoviská, ostatné onkologické klinické pracoviská, farmaceutické a biotechnické spoločnosti s cieľom uskutočňovať koordinovaný onkologický výskum na Slovensku s konečným cieľom zlepšenia starostlivosti o onkologických pacientov. Jedným z hlavných cieľov SCOG je aj vystupovať ako jedna výskumná entita v medzinárodnom prostredí, čím je vytvorená možnosť na spoluprácu s obdobnými združeniami v zahraničí, a tak možnosť jednoduchšie a efektívnejšie participovať na medzinárodných výskumných projektoch. Súčasne je cieľom takéhoto združenia vytvoriť základ na zlepšovanie kvality klinického výskumu na Slovensku prostredníctvom koordinovanej spolupráce s organizáciami, ktorých úlohou je garantovať dodržiavanie regulačných, legislatívnych a etických požiadaviek súvisiacich s realizáciou

klinického výskumu. Súčasne má koordinované prepojenie onkologických pracovísk za cieľ uľahčiť nábor pacientov do klinických skúšaní, a tak zlepšiť prístup slovenských pacientom k inovatívnym liečebným postupom v rámci klinických skúšaní, zvýšiť povedomie doma i vo svete o potenciáli Slovenskej republiky z hľadiska možností uskutočnenia kvalitných národných a medzinárodných onkologických štúdií, či už iniciovaných samotným investigátorom alebo farmaceutickým priemyslom. Od vzniku SCOG sa začali prvé rokovania o spolupráci s dvoma zahraničnými onkologickými skupinami, francúzskou kooperatívnou skupinou pre genitourinárne malignity (GETUG) a stredo európskou onkologickou kooperatívnou skupinou (CECOG). Pracovná skupina bola predstavená Asociácii inovatívneho farmaceutického priemyslu (AIFP), pričom cieľom SCOG je aj koordinácia pri plánovaní a zisťovaní vhodnosti vstupu Slovenska do medzinárodných klinických skúšaní sponzorovaných farmaceutickým priemyslom. V súčasnosti má SCOG 27 členov a bližšie informácie o pracovnej skupine je možné získať na webovej stránke NOI v časti „Klinické skúšania“ (8).

Register onkologických klinických skúšaní

S cieľom informovať odbornú aj laickú verejnosť o prebiehajúcich onkologických klinických skúšaníach na Slovensku bol v roku 2018 vytvorený a začiatkom roku 2019 zverejnený na webovej stránke NOI v časti „Klinické skúšania“, Register onkologických klinických skúšaní, ktorý je na mesačnej báze aktualizovaný na základe informácií z databázy ŠÚKL a ďalších validačných zdrojov od zadávateľov KS na Slovensku (9 – 11). V čase vzniku boli do registra zapísané len KS s otvoreným náborom pre pacientov. Register je prístupný zvlášť pre lekára a v jednoduchšej forme zvlášť pre pacienta, pričom informuje o stave onkologických klinických skúšaní na Slovensku vrátane poskytnutia informácií o otvorených centrách KS pre nábor pacientov. Register tak uľahčuje prístup k inovatívnym liečebným postupom v rámci KS. Súčasne poskytuje aj informácie o ukončených KS od obdobia vzni-

ku Registra KS. Pre lekárov je v registri súčasne uvedený link na webovú stránku európskeho registra klinických skúšaní (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) so synopsou štúdie, v ktorej sú uvedené kritériá na zaradenie pacienta do KS, teda inklúzne a exklúzne kritériá KS. Ošetrovateľovi lekárovi je odporúčané oboznámiť sa s týmito kritériami, a tak zistiť, či je príslušný pacient na zaradenie do KS vhodný ešte pred konzultáciou najbližšieho centra, v ktorom KS prebieha. Pacientom je odporúčané konzultovať prípadnú možnosť účasti v KS so svojim ošetrovateľom/onkológom a nekontaktovať priamo pracoviská, kde skúšania prebiehajú. Ku koncu roka 2019 bolo v registri evidovaných 17 KS s otvoreným náborom, z toho jedno pediatrické KS a 16 KS pre dospelých pacientov, pričom 6 z nich bolo otvorených v aktuálnom roku. V priebehu roka 2019 ďalších 6 skúšaní ukončilo nábor. Zo 17 KS s otvoreným náborom je 10 fázy III, 5 fázy II, jedna fázy I a jedno skúšanie je biomedicínskym výskumom. Tri skúšania fázy II a jeden biomedicínsky výskum sú investigátorom iniciovaným výskumom, kde je sponzorom NOÚ. V súčasnosti je snahou pomôcť pri nastavení procesov v spolupráci s MZ SR a ŠÚKL tak, aby dostupnosť informácií bola systémová a výstupy boli pre používateľov ešte prehľadnejšie.

NOI granty

S cieľom podporiť vzdelávanie, vedu a výskum, šírenie získaných poznatkov, ale aj medzinárodnú spoluprácu na rôznych úrovniach onkologickej starostlivosti bol vytvorený NOI grant pre krátkodobé zahraničné stáže. NOI grant je určený pre individuálneho lekára, teda zdravotníckeho pracovníka s titulom MUDr., ktorý pracuje v oblasti onkológie na Slovensku a má záujem získať teoretické a praktické skúsenosti na prestížnych zahraničných pracoviskách v týchto siedmich uvedených oblastiach týkajúcich sa onkologických ochorení:

1. prevencia,
2. diagnostika,
3. liečba,

4. podporná a paliatívna starostlivosť vrátane starostlivosti po liečbe,
5. veda a výskum,
6. onkologické registre, analýza údajov onkologických ochorení,
7. zdravotnícka ekonomika, národné onkologické plánovanie.

NOI granty sú určené pre tých lekárov, ktorí si dohodnú so zahraničným pracoviskom možnosť absolvovania stáže v súlade s platnými podmienkami a po absolvovaní stáže sa vrátia na Slovensko, aby získané skúsenosti zúročili nielen na svojom domácom pracovisku, ale aj na celoslovenskej úrovni. Podrobnejšie informácie o podmienkach udeľovania NOI grantov, aktuálnych ako aj predchádzajúcich výzvach sú uvedené na webovej stránke NOI v časti „Lekár“ (12). V roku 2019 boli vyhlásené dve výzvy určené na podporu krátkodobých zahraničných stáží pre onkológov a ocenení boli traja žiadatelia. Pre transparentné a nezávislé rozhodovanie o udeľovaní grantov bola zriadená nezávislá odborná komisia na udeľovanie NOI grantov, ktorá má v súčasnosti sedem členov. Od roku 2019 je plánované pravidelné vyhlasovanie výziev na prihlásenie sa o NOI grant, a to v mesiacoch január a jún.

Záver

Záverom je možné konštatovať, že klinický výskum v onkológii má veľký význam. Na Slovensku máme potenciál ľudí, ktorí majú záujem na klinickom výskume participovať, ako aj vytvárať vlastné projekty. Dôležité je však zlepšiť časové a priestorové podmienky, ktoré by pôsobili motivačne pre efektívnejšie napĺňanie tohto potenciálu, ale aj umožniť v tejto oblasti kvalitné kontinuálne vzdelávanie. Význam má prepájanie klinického a základného výskumu vytváraním jednotiek translačného výskumu v rámci univerzitných pracovísk, ktoré by súčasne slúžili ako edukačná platforma pre medikov a postdoktorandov a posilnenie infraštruktúry pracovísk, na ktorých prebiehajú klinické skúšania. Vyškolení koordinátori a zdravotné sestry sú dôležitou súčasťou tímov uskutočňujúcich klinické skúšania. Na podporu

akademických klinických skúšaní je súčasne dôležitá aj politická vôľa s možnosťami finančnej podpory klinického výskumu v rámci výziev, o ktorú by sa mohli uchádzať výskumné tímy. Je dôležité podporovať aj tých, ktorí majú záujem vzdelávať sa v zahraničí, priniesť získané vedomosti a skúsenosti na Slovensko, ako aj vytvárať pôdu pre medzinárodnú spoluprácu. Problematika klinického výskumu by mala byť implementovaná aj do edukačného procesu na lekárske fakultách, fakultách verejného zdravotníctva a stredných zdravotníckych školách. Význam má spolupráca v rámci existujúcich pracovísk, ktoré sa venujú klinickému, ale aj základnému výskumu, zdieľanie informácií o prebiehajúcich klinických skúšaní v rámci kontinuálne aktualizovaného registra klinických skúšaní, čo by v konečnom dôsledku mohlo zlepšiť prístup onkologických pacientov k potenciálne účinnejším inovatívnym liečebným postupom v rámci KS, a tak zlepšiť prognózu ich ochorenia.

Literatúra

1. Cagnazzo C, Campora S, Pirondi et al. Academic Clinical Research: enough players to get out there? *Annals of Oncology*; 2017;28:v511-v520.
2. NCI-Designated Cancer Centers: <https://www.cancer.gov/research/nci-role/cancer-centers>
3. Mego M. Translačný výskum. Výročná správa o stave onkológie na Slovensku za rok 2019. V tlači, 2020.
4. Vestník Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z roku 2009, čiastka 13-17, str. 91-96.
5. <https://www.ecriin.org/>
6. Príkaz ministerky Slovenskej republiky č. 4/2018.
7. Kvietiková I, Světlovská D, Kováčová K. Správa Inštitútu výskumu a vývoja MZ SR. Výročná správa o stave onkológie na Slovensku za rok 2019. V tlači, 2020.
8. Slovenská kooperatívna onkologická skupina. <https://www.noisk.sk/klinicke-skusania/slovenska-kooperativna-onkologicka-skupina>.
9. Popreňáková E. Klinické skúšania – Register. Výročná správa o stave onkológie na Slovensku za rok 2019. V tlači, 2020.
10. Klinické skúšania. <https://www.noisk.sk/klinicke-skusania/informacie-pre-lekarov>
11. Databáza klinického skúšania liekov. Štátny ústav pre kontrolu liečiv. https://www.sukl.sk/sk/klinick-skание-liekov/databaza-klinicko-skания?page_id=2788
12. NOI granty. <https://www.noisk.sk/lekar/noi-granty>

MUDr. Mária Rečková, PhD.
Národný onkologický inštitút
Klenová 1, 833 10 Bratislava
mreckova@gmail.com

