

25 rokov oddelenia klinických skúšaní Národného onkologického ústavu

RNDr. Daniela Světlovská, PhD.^{1,2}, Alžbeta Jančíková¹, Simona Turňová¹, Bc. Andrea Krieschová¹

¹Oddelenie klinických skúšaní, Národný onkologický ústav, Bratislava

²Translačná jednotka Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a NOÚ, Bratislava

Oddelenie klinických skúšaní (OKS) NOÚ sa už 25 rokov venuje profesionálnej podpore klinického výskumu v NOÚ. OKS ako organizačná, koordinačná a administratívna podpora vytvára priaznivé podmienky na realizáciu tak sponzorovaných, ako aj akademických klinických skúšaní. Vykonávanie klinického výskumu vedie v NOÚ k zvyšovaniu zdravotnej starostlivosti, pretože klinické skúšania umožňujú pacientom prístup k finančne náročnej inovatívnej liečbe a uplatňujú najnovšie diagnostické a terapeutické postupy.

Kľúčové slová: oddelenie klinických skúšaní, klinické skúšanie, akademický výskum, štúdie, publikácie, Národný onkologický ústav

25 years of the Department of Clinical Trials of National Cancer Institute

The Department of Clinical Trials of National Cancer Institute (NCI) has been dedicated to the professional support of clinical research for 25 years in the NCI. As organizational, coordination and administrative support, Department of Clinical Trials creates favorable conditions for the implementation of sponsored and academic clinical trials as well. Clinical research leads to increased healthcare in the NCI, as clinical trials allow patients access to costly innovative treatments and apply the latest diagnostic and therapeutic procedures.

Key words: Department of Clinical Trials, clinical trials, academic research, studies, publications, National Cancer Institute

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(2):84-86

História oddelenia

Klinický výskum v NOÚ sa začal profesionálne podporovať začiatkom 90. rokov minulého storočia pod vedením MUDr. RNDr. Jozefa Haľka z **oddelenia klinickej farmakológie**. Dr. Haľko je výraznou osobnosťou klinického výskumu, spolupodieľal sa aj na vytvorení prvého Zákona o lieku na Slovensku. Bol členom Komisie pre bezpečnosť liekov a Komisie pre lieky a vypracovával posudky pre Štátny ústav pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) v súvislosti s klinickým skúšaním. Administratívnej a organizačnej podpore klinického výskumu sa venovali aj viaceré pracovníčky (medzi inými PharmDr. Andrea Kuzmická, PharmDr. Monika Horníková) na Onkologickej klinike NOÚ.

Neskôr sa v NOÚ vytvorilo **samostatné oddelenie klinických štúdií (aktuálne skúšaní)** a prvou primárkou, ktorá toto oddelenie viedla s veľkým entuziazmom, sa stala PharmDr. Eva Chalachanová (od 1995). Oddelenie bolo založené na základe vízie vtedajšieho riaditeľa NOÚ Doc. MUDr. Štefana Korca, CSc. Následne oddelenie viedli PharmDr. Eva Bučková (od 1997), MUDr. Miriam Drahokoupilová (od 1999) a RNDr. Daniela Světlovská, PhD., od 2002, ktorá toto oddelenie vedie aj v súčasnosti (1, 2).

Podpora

Oddelenie KS mohlo rozvíjať svoju činnosť nielen vďaka veľkému úsiliu pracovníkov OKS, ale aj vďaka podpore a cenným radám mnohých hlavných riešiteľov i riadiacich pracovníkov. Dovoľm si spomenúť doc. MUDr. Jozefa Mardiaaka, CSc., prof. MUDr. Ivana Kozu, DrSc., prof. MUDr. Michala Megu, DrSc., doc. MUDr. Ľuboša Drgoňu, CSc., MUDr. Jozefa Šufliarskeho, PhD., MUDr. Tomáša Šáleka, ktorí existenciu tohto oddelenia podporovali v mnohých dôležitých medzinárodných vývoja NOÚ a vytvorili priaznivé podmienky na jeho činnosť (1, 2).

Poslanie OKS

- Organizačná a administratívna podpora
- Podpora kvality priebehu klinického výskumu
- Možnosť uskutočniť väčší počet klinických skúšaní
- Realizácia akademických klinických skúšaní
- Rozvíjanie medzinárodnej a národnej spolupráce



- prístup k inovatívnej liečbe pre pacientov
- presné diagnostické a terapeutické postupy
- publikačná a osvetová činnosť (1, 2, 3, 4)

Výsledky

V roku 1995 začala pracovať v NOÚ Etická komisia. Štátny ústav pre kontrolu liečiv má povinnosť schvaľovať klinické skúšania od 1. 6. 1998, predtým ich schvaľovalo Ministerstvo zdravotníctva SR. OKS okrem klinického skúšania spolupracuje aj na mnohých projektoch biomedicínskeho výskumu (1, 2). Väčšina pacientov liečených v intervenčných KS bola zaradená do klinických skúšaní fázy III 65 %, ďalej fázy II 29 %, fázy IV len 5 % a minoritne do fázy I je 1 – 2 % v období rokov 2004 – 2019 (2).

Zaradení pacienti 2000 – 2019

- 1 360 pacientov intervenčné klinické skúšanie fáza I – IV
- Približne 1 540 pacientov intervenčné KS fáza I – IV + probiotiká
- Približne 3 100 pacientov (intervenčné klinické skúšanie fáza I – IV + probiotiká + biomedicínsky výskum)

Počty klinických skúšaní

- Približne 500 klinických skúšaní + projektov biomedicínskeho výskumu schválených EK NOÚ od 1997, 2
- 305 intervenčných klinických skúšaní fáz I – IV (1998 – 2019)⁵
- 34 nekomerčných intervenčných klinických skúšaní fáz I – IV (1998 – 2019)⁵

Kvalita

Vykonávanie klinických skúšaní v našom ústave je, aj z dôvodu vynikajúceho rozsiahleho náboru z celosvetového hodnotenia, pravidelne auditované. **Auditori ocenili prácu centra a jeho excelentnú organizovanosť pri vedení klinického výskumu, veľmi dobrú compliance pri reportovaní dát a požiadaviek protokolov.** Naše centrum bolo dokonca pri jednom medzinárodnom audite označené ako jedno z najlepších, ktoré boli v poslednom čase auditované v rámci celého sveta (1, 2, 4).

Príkaz ministerky zdravotníctva SR č. 4/2018

OKS celé obdobie svojho pôsobenia nemalo potrebnú **legislatívnu oporu** na svoju prácu. Až vďaka **Príkazu ministerky zdravotníctva SR č. 4/2018** sa umožnilo začlenenie špecializovaných organizačných útvarov na podporu vykonávania biomedicínskeho výskumu a klinického skúšania do organizačného poriadku zdravotníckych zariadení. Pri tvorbe príkazu sa významne podieľalo aj **OKS NOÚ so svojimi takmer 25-ročnými skúsenosťami** (1, 2, 3, 4). Po troch mesiacoch od vydania príkazu takto mohlo na Slovensku pribudnúť v rámci biomedicínskeho výskumu 7 a v rámci klinického skúšania 12 nových organizačných útvarov (D. Svätlovská, L. Drgoňa, M. Mego, P. Čvapek, D. Kollár, K. Kováčová, R. Imrich, B. Čečetková, P. Valkovič, J. Rosocha, S. Špánik, I. Kvietiková, Zdravotnícke noviny 32/2019) (6).

Významnú podporu pri tvorbe Príkazu ministerky zdravotníctva SR č. 4/2018 poskytli štátny tajomník MZ SR prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Inštitút vedy a výskumu MZ SR pod vedením RNDr. Ivica Kvietikovej, PhD., doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc. a prof. MUDr. Michal Mego, DrSc. (NOÚ).

Klinické skúšania v NOÚ

- akademický výskum,
- medzinárodný akademický výskum,
- sponzorované klinické skúšania.

Akademický klinický výskum v NOÚ

Akademický klinický výskum sa rozvíjal od začiatku existencie onkologického oddelenia NOÚ od roku 1990 vďaka nadšeniu doc. MUDr. Jozefa Mardiaaka, CSc. Doc.

Tabuľka 1. Akademický klinický výskum v NOÚ 1990 – 2020

Karcinóm prsníka
J. Mardiak: Adjuvant clodronate therapy in patients with locally advanced breast cancer--long term results of a double blind randomized trial. Slovak Clodronate Collaborative Group.
M. Mego: Phase II study of Vinorelbine, cisplatin, disulfiram and copper in CTC_EMT positive refractory metastatic breast cancer.
Testikulárne nádory
J. Mardiak: Sequential intermediate high-dose therapy with etoposide, ifosfamide and cisplatin for patients with GCTs. A Phase II study.
J. Mardiak: Carboplatin and cyclophosphamide in the treatment of metastatic seminoma. A Phase II study.
J. Mardiak: Gemcitabine plus cisplatin and paclitaxel (GCP) in second-line treatment of GCTs. A Phase II study.
J. Mardiak: Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of GCTs: A phase II study.
J. Mardiak: Paclitaxel, bleomycin, etoposide, and cisplatin (T-BEP) as initial treatment in patients with poor-prognosis GCTs: A Phase II study.
J. Mardiak: Bevacizumab in a growing teratoma syndrome.
M. Mego: 18031977 The histone deacetylase inhibitor (HDAC) valproic acid as second line treatment for hormone refractory metastatic prostate cancer. A phase II. Study.
M. Rečková, J. Mardiak: GCTSK 001 - Phase II study of Sunitinib in refractory TGCTs.
M. Mego, J. Mardiak: GCTSK 002 - Phase II study of Everolimus refractory TGCTs.
M. Mego, J. Mardiak: GCTSK 003 - First Line TIP in Poor Prognosis TGCTs .
M. Mego, J. Mardiak: GCTSK 004 - Phase II study, Study of Gemcitabine, Carboplatin and Veliparib in refractory TGCTs.
M. Mego: GCTSK 005 - Phase II study of Avelumab refractory TGCTs.
M. Mego: GCTSK 006 - Phase II study of Disulfiram and cisplatin in refractory TGCTs.

Tabuľka 2. Probiotiká – protokoly v NOÚ

Probiotický biomedicínsky výskum
M. Mego: Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain Enterococcus faecium M-74. Pilot study phase I study.
M. Mego: Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain Enterococcus faecium M-74. Phase II study.
M. Mego, L. Drgoňa: Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo-controlled pilot study. Colon Dophilus MONSEA.
M. Mego, L. Drgoňa: Prevention of Irinotecan Induced Diarrhea by Probiotics: A randomized double blind, placebo-controlled study. ProbioSk-5.
M. Mego, V. Zajac: Monitoring of bacterial microflora in patients with colon cancer. BAKT01.

Mardiak sa venoval hlavne **výskumu testikulárných nádorov a karcinómu prsníka**.

Jeho pokračovateľom je prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., ktorý napísal viacero vlastných protokolov klinického skúšania zameraných najmä na objavenie účinnej liečby u pacientov po vyčerpaných terapeutických možnostiach, prípadne u pacientov so zlou prognózou. Zoznam 15 akademických klinických skúšaní, kde protokol bol napísaný riešiteľom v NOÚ, je uvedený v tabuľke 1. Prof. MUDr. M. Mego, DrSc., sa spolu s kolegami úspešne venuje aj **vplyvu probiotík** na zmiernenie nežiaducich účinkov podávanej chemoterapie, pričom sa v NOÚ zrealizovalo viacero protokolov v tejto oblasti (tabuľka 2). Akademický klinický výskum v NOÚ sa snaží nielen pomôcť pacientom, ale aj reprezentuje NOÚ v domacom a zahraničnom vedeckom prostredí, pretože výsledky výskumu sú publikované v renomovaných odborných časopisoch (1, 2).

NOÚ je zadávateľom aj ďalších klinických skúšaní, lebo v istom období bo-

lo v Zákone o lieku uvedené, že zadávateľ klinického skúšania musí mať sídlo v SR. Medzinárodné akademické skupiny však nemali zastúpenie v SR, takže zodpovednosť v niekoľkých skúšaniach a aj organizáciu a administratívnu podporu (podanie na ŠÚKL, výročné správy, záverečná správa, podanie na Etickú komisiu...) zabezpečoval NOÚ v spolupráci s OKS (1, 2). ŠÚKL schválil 34 nekomerčných klinických skúšaní počas rokov 1998 – 2019 v NOÚ (5).

Medzinárodný akademický klinický výskum

NOÚ úspešne spolupracuje s Európskou organizáciou pre výskum a liečbu rakoviny (**EORTC**). NOÚ sa stal **členom EORTC skôr ako centrá v okolitých štátoch**, ako napr. v Čechách, Maďarsku (NOÚ bol po Varšave druhý ústav, ktorý sa dostal do EORTC vo východnom bloku). Spolupráca s touto organizáciou začala vďaka snahe MUDr. Ľubici Švancárovej, ktorej sa podarilo

zorganizovať aj medzinárodné stretnutia Sarkómovej skupiny EORTC v našom ústave. MUDr. Švancárová je aj autorkou prvého medzinárodne realizovaného protokolu napísaného pracovníkom NOÚ. Neskôr sa ústav zapojil do práce v ďalších skupinách – Genitourinárnej (doc. MUDr. J. Mardiak, CSc.), Lymfómovej (MUDr. A. Vranovský, PhD.), Skupine infekčných ochorení (doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.) a štafetu v Sarkómovej skupine prevzal MUDr. J. Šufliarsky, PhD. (1, 2, 3).

NOÚ spolupracoval aj s ďalšími organizáciami: s Genitourinárnou skupinou v Paríži (GETUG) – MUDr. M. Rečková, PhD., doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Centrálnou európskou kooperatívnou skupinou (CECOG) – prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., MUDr. Jozef Šufliarsky, PhD., Českou myelómovou skupinou (CMG) – MUDr. Veronika Ballová a Rakúskou skupinou pre liečbu nádorov (AGMT) – MUDr. Miriam Ladická a MUDr. Eva Mikušková, PhD. (1, 2, 3).

Čo sme objavili vďaka klinickému skúšaniam?

Výsledky klinických skúšaní sú publikované v renomovaných vedeckých a medicínskych časopisoch a zvyšujú medzinárodnú prestíž ústavu. Vďaka klinickému výskumu a probiotickým biomedicínskym projektom bol odkaz na klinické skúšania v NOÚ spomínaný v 72 odborných publikáciách a 10 000 citáciách týchto publikácií podľa Web of Science (tabuľka 3).

Výsledky klinického skúšania prinášajú spoločnosti dôležité informácie o účinnosti a toxicite experimentálnej liečby, prípadne jej porovnanie so štandardnou terapiou. Aj v prípade nepotvrdenia benefitu novej liečby je táto informácia veľmi dôležitá, pretože tieto lieky sa nedostanú do bežného používania. Vďaka zapojeniu do medzinárodnej spolupráce mohli pracovníci NOÚ participovať aj na klinických skúšaniach, ktoré viedli k dôležitým objavom v onkológii. Uvádzame niekoľko príkladov:

Pazopanib etablovaný v I. línii alebo po liečbe cytokínmi pokročilého karcinómu obličky. Journal of Clinical Oncology 2010;28:6:1061-1068 (Hlavný skúšajúci – PI – J. Mardiak)

Adjuvantná liečba trastuzumabom u HER-2 pozitívneho karcinómu prsníka. N Engl J Med. 2005;353(16):1659-72. (PI – I. Koza)

Tabuľka 3. Publikačná činnosť v súvislosti s klinickým skúšaním a probiotickým biomedicínskym výskumom

Klinické skúšanie	Počet publikácií
Medzinárodné akademické	22
Akademické	8
Probiotický výskum	4
Sponzorované	25
V rámci skupiny investigátorov	13

Spolu 72 publikácií + 10 000 citácií

Liečba BRAF-mutovaného malígneho melanómu v prvej línii BRAF/MEK inhibíciou. Lancet Oncol. 2018;19(5):603-615 (PI – T. Šálek)

Krizotinib efektívny u vybraných malignít. Lancet Respir Med. 2018;6(6):431-441. a Lancet Respir Med. 2018;6(6):431-441. (PI – J. Šufliarsky)

Atezolizumab v kombinácii s chemoterapiou v prvolíniovnej liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc. N Engl J Med. 2018;378(24):2288-2301. (PI – R. Godál)

Ukotvenie používania perorálnej antibiotickej liečby pacientov s nízkorizikovou febrilnou neutropéniou. J Clin Oncol. 2013;31(9):1149-56. (PI – Ľ. Drgoňa)

Zavedenie udržiavacej liečby rituximabom do liečby relapsu folikulárneho lymfómu. Blood. 2006;108(10):3295-301. (PI – A. Vranovský)

Registrácia nilotinibu u novodiagnostikovaných chronických myeloidných leukémií. N Engl J Med. 2010;362(24):2251-9. (PI – Ľ. Demitrovičová)

Registrácia obinutuzumabu u ne-liečených pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou s komorbiditami. N Engl J Med. 2014;370(12):1101-10 (PI – E. Mikušková)

V rámci vykonávaných klinických skúšaní sme zaznamenali aj prípady, kedy konkrétnemu pacientovi skúšaný produkt priniesol výrazný benefit, aj keď celkové štatistické vyhodnotenie KS nepreukázalo superioritu experimentálnej liečby (1, 2, 3).

Stabilný tím

Dôležitým predpokladom na kvalitnú organizačnú podporu klinického výskumu v NOÚ je skúsený profesionálny tím. Oddelenie klinických skúšaní NOÚ tvorí stabilný tím, Dr. Daniela Světlavská, PhD., na oddelení pracuje už 20 rokov, p. Alžbeta Jančíková 15 rokov, Bc. Andrea Krieschová 14 rokov a p. Simona Turňová takmer 7 rokov.

Obrázok 1. Tím oddelenia klinických skúšaní



Vpredu: D. Světlavská, vpravo A. Krieschová, vľavo A. Jančíková, vzadu S. Turňová

Výzvy

Doterajšia prax a nové výzvy v oblasti klinického výskumu však ukázali, že je potrebné doplniť katalóg pracovných činností pre pracovníkov, ktorí sa venujú jeho profesionálnej podpore. Jeho základom je Príkaz ministerky zdravotníctva SR č. 4/2018.

Záver

Záverom môžeme povedať, že oddelenie klinických skúšaní je skúsenou dlhoročnou oporou na vykonávanie klinického výskumu v Národnom onkologickom ústave, a tým prispieva k zlepšeniu zdravotnej starostlivosti pre pacientov.

Literatúra

1. Světlavská D. 25 rokov Oddelenia klinických skúšaní Národného onkologického ústavu, Bratislavské onkologické dni, ústna prezentácia 20.9.2019
2. Světlavská D. 25 rokov Oddelenia klinických skúšaní v NOÚ. 25 rokov klinických skúšaní v NOÚ, workshop, ústna prezentácia 27.11.2019
3. Světlavská D. Aktívne klinické skúšania v SR (TBA), Lymfómové fórum, ústna prezentácia 16.3.2019
4. Světlavská D. Oddelenie klinických skúšaní v NOÚ, Vykonávanie klinických skúšaní v zdravotníckom zariadení, ústna prezentácia 26.4.2019
5. Kalavský E., Gibala P., Fundárková S. Nariadenie EÚ č.536/2014: aktuálny stav príprav, perspektívy a úlohy z pohľadu ŠÚKL-u. 25 rokov klinických skúšaní v NOÚ, workshop, ústna prezentácia 27.11.2019
6. D. Světlavská, Ľ. Drgoňa, M. Mego, P. Čvapek, D. Kollár, K. Kováčová, R. Imrich, B. Čečetková, P. Valkovič, J. Rosocha, S. Špánik, I. Kvietiková. Organizačná podpora klinického skúšania a biomedicínskeho výskumu v zdravotníckych zariadeniach v SR Zdravotnícke noviny č. 32/2019, str. 7

RNDr. Daniela Světlavská, PhD.
Oddelenie klinických skúšaní, NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
daniela.svetlavska@nou.sk

