



## Badania kliniczne

**Teresa Brodniewicz – dr biochemii, prezes MTZ Clinical Research Sp. z o.o. i Stowarzyszenia na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce (GCPpl). Posiada rozległe, wieloletnie doświadczenie w zakresie badań klinicznych nabyte m.in. w Kanadzie, gdzie przez prawie 20 lat pracowała i prowadziła firmy biofarmaceutyczne. Po powrocie do Polski objęła stanowisko dyrektora ds. operacji klinicznych w firmie PAREXEL. W 2002 r. otworzyła swoją firmę MTZ Clinical Research prowadzącą badania kliniczne.**

### **Badania kliniczne mają niedługą historię, jaka jest geneza tych tak ważnych dla współczesnej medycyny procedur?**

Rzeczywiście, badania kliniczne, jako ściśle zdefiniowane i ujęte w ramy prawne procedury medyczne, mają krótką historię. Dobre praktyki kliniczne (DPK), czyli zasady GCP (od ang. *good clinical practice*) zostały wprowadzone dopiero w 1996 r. Te zasady, będące przede wszystkim standardami jakościowymi, naukowymi i bioetycznymi, były późnym pokłosiem uregulowań prawnych przygotowanych na bazie ustaw Kodeksu Norymberskiego, w którym do zbrodni wojennych zaliczono również eksperymenty przeprowadzane na ludziach. Odnosiły się także do różnych nieetycznych zachowań, w których wykorzystywano w sposób bezwzględny do prowadzenia tzw. badań klinicznych pacjentów, a często dzieci, jako słabsze osoby. W Polsce obecnie obowiązujące zasady DPK wprowadzono w 2012 r. Rozporządzeniem Ministra Zdrowia. Jakkolwiek trzeba podkreślić, że wcześniej badania kliniczne w naszym kraju były prowadzone w tym standardzie, na podstawie innych dokumentów, np. ustawy o zawodzie lekarza i dentystry z 1996 roku. W praktyce badacze główni podpisujący się na każdym protokole zobowiązywali się, że będą przeprowadzali badania kliniczne zgodnie z zasadami DPK(GCP). I to było praktyką w Polsce w badaniach klinicznych przed 2012 r.

Można powiedzieć że pierwsze obserwacyjne badanie kliniczne opisano jeszcze w Biblii. Podzielono młodzieńców na dwie grupy. Jednym zalecono dietę wegetariańską, a drugim mieszaną i okazało się, że ci, którzy byli na diecie wegetariańskiej lepiej wyglądali. Na przestrzeni wieków przeprowadzano różne eksperymenty medyczne,

które były swojego rodzaju badaniami klinicznymi. Za pierwsze udokumentowane badanie kliniczne uznaje się eksperyment przeprowadzony w 1747 r. przez Jamesa Lindę, lekarza floty brytyjskiej na marynarzach cierpiących na szkorbut. A szkorbut w tych czasach siał wielkie spustoszenie wśród marynarzy. Podzielił 12 chorych na 6 grup i każdej z nich zalecił spożywanie innych produktów: wody morskiej, rozcieńczonego kwasu siarkowego, cydru, octu, cytrusów oraz mieszaniny musztardy i chrzanu. Okazało się, że tylko tych dwóch marynarzy, którzy spożywali cytrusy wyzdrowiało. Datę tego eksperymentu uznano za początek świadomie przeprowadzonych, zaplanowanych badań klinicznych. W związku z tym około 20 maja każdego roku organizowany jest Międzynarodowy Dzień Badań Klinicznych dla podkreślenia znaczenia, jakie badania kliniczne odgrywają w życiu społecznym. Nasze Stowarzyszenie zaangażowane jest czynnie w ich organizację.

### **Jak jest badana nowa substancja, nowy lek?**

Aby móc rozpocząć badania kliniczne trzeba przygotować bardzo dokładnie protokół, zgodę pacjenta i wiele innych dokumentów, takich jak np. broszurę badacza – dokument charakteryzujący i opisujący lek. Dopiero na podstawie tych dokumentów, zebranych prawidłowo, można uzyskać prawną aprobatę oraz zgodę Komisji Bioetycznej i rozpocząć badanie kliniczne. Substancja, która jest podawana po raz pierwszy człowiekowi musi być przedtem dokładnie przebadana. Istnieje wiele wytycznych europejskich i amerykańskich, które opisują, w jaki sposób dana substancja powinna być sprawdzona i co powinno być uwzględnione w badaniach, np. w przypadku ciał monoklonalnych w onko-

logii, przed pierwszym podaniem człowiekowi w ramach badania klinicznego. Przed pierwszym podaniem, powinna być bardzo dokładnie określona charakterystyka leku i jego profil toksykologiczny na podstawie badań przedklinicznych. Zazwyczaj zaczyna się od badań na komórkach. Potem prowadzi się badania produktu leczniczego na różnych gatunkach zwierząt, w różnych modelach. Po zebraniu w ramach badań przedklinicznych danych o leku i ich analizie, podejmuje się decyzję, czy lek jest obiecujący na tym etapie, czyli skuteczny, w miarę bezpieczny i jaka będzie pierwsza dawka podana człowiekowi. Najczęściej jest to 1/100 dawki, która jest toksyczna u zwierząt. Wszystkie trzy fazy badań klinicznych leków są prowadzone pod bardzo ścisłym nadzorem i kontrolą lekarską. Badacze przy pierwszym podaniu, muszą maksymalnie zadbać o bezpieczeństwo uczestnika badań, tak jak zresztą dbają o nie w trakcie przebiegu wszystkich faz klinicznych (I, II i III) badanego leku.

### **Kto uczestniczy w pierwszej fazie badań klinicznych?**

Najczęściej w I fazie podajemy testowany lek zdrowym ludziom, gdy wiemy, że jego działanie nie będzie miało negatywnego wpływu na stan ich zdrowia. Również pewne leki onkologiczne podajemy w I fazie zdrowym uczestnikom, zależy to od schematu działania danego leku. Np. kinazy tyrozynowe, takie jak *imatynib*, podawano się na początku właśnie zdrowym ludziom, u których dopuszcza się śmiertelność za to, że użyczają swego ciała i czasu dla zbadania bezpieczeństwa leku oraz danych farmakokinetycznych (danych na temat stężenia leku we krwi). Są jednak leki, które działają silnie toksycznie np. stosowane w wielu

chemioterapiach; wtedy to podajemy je już w I fazie pacjentom onkologicznym. Badania są tak zaprojektowane, żeby nawet w I fazie pacjent miał z nich jakieś korzyści, jeśli jest to możliwe. W II fazie uczestniczą zawsze tylko pacjenci, a III faza to już dobór dawek i ustalanie interakcji z innymi lekami. We wszystkich fazach, obserwujemy skuteczność i bezpieczeństwo badanego leku. Leki onkologiczne są bardzo skrupulatnie badane, jeśli jest jakieś badanie, którego wyniki, jak w przypadku *imatynibu*, są bardzo obiecujące, to może być przyspieszony sam proces rejestracji leku, ale po uzyskaniu wszelkich niezbędnych informacji na temat jego działania.

**W odniesieniu do badań klinicznych używa się niezrozumiałych często dla pacjenta terminów, takich jak: badania randomizowane, próba zaślepienia, co one znaczą?**

Badanie randomizowane (z ang. *random*, przypadkowy) to takie, w którym pacjentów dzieli się losowo, przypadkowo, na dwa lub trzy ramiona/grupy. W pierwszym z ramion jest podawane pacjentom np. *placebo*, w drugim testowany lek, a w trzecim np. lek referencyjny, do którego porównujemy lek testowany. Pacjent, który bierze udział w badaniu jest losowany, wyznaczany do jednej z tych grup i bardzo często nie wie, w którym ramieniu badania bierze udział. Badania kliniczne mogą być pojedynczo, podwójnie zaślepienie lub prowadzone bez zaślepienia. Zaślepienie pojedyncze polega na tym, że pacjent nie wie, co dostaje w badaniu – lek testowany, czy *placebo* lub lek referencyjny. W podwójnie zaślepionej próbie nie wie tego ani lekarz, ani pacjent, a ocenia badanie ktoś inny, nie wiedzący kto, co otrzymał.

**Czy podawanie placebo w badaniach klinicznych leków onkologicznych jest Pani zdaniem etyczne?**

Nie ma takiej sytuacji zarówno w onkologii, jak i w przypadku innych leków, żeby pacjent nie otrzymał żadnego leczenia. Pacjent w badaniu klinicznym, nie jest pozbawiony leczenia, jest leczony według obowiązujących standardów, dodajemy mu tylko badany nowy lek lub go nie dodajemy (wtedy mamy do czynienia z tzw. *placebo*), w zależności, do jakiej grupy trafi.

**Jakie korzyści ma pacjent z uczestnictwa w badaniach klinicznych?**

Pacjent uczestniczący w badaniu nie odnosi żadnych korzyści finansowych. Jedynie otrzymuje zwrot kosztów dojazdu na badania kliniczne. Natomiast ma z tytułu uczestnictwa inne korzyści. Po pierwsze jest bardzo dokładnie przebadany, zdiagnozowany; po drugie ma zapewniony dużo wyższy standard opieki medycznej w trakcie badania niż ten, w jakim byłby leczony normalnie. Wynika to z Protokołu badania, który wymaga częstych i dokładnych obserwacji, poza tym Pacjent oczywiście otrzymuje leczenie eksperymentalne.

**Jak wygląda strona prawna udziału polskiego pacjenta onkologicznego w badaniach klinicznych?**

Pacjent podpisuje tzw. świadomą zgodę, składającą się z dwóch części. Pierwsza to informacja dla pacjenta o badaniu klinicznym; w tym dokumencie jest wszystko bardzo dokładnie opisane, kto jest badaczem, kto jest sponsorem, jaki lek jest badany i jak on działa, jak będzie przebiegało badanie, jakie są potencjalnie oczekiwane korzyści z badania, jakie mogą być niepożądane działania leku itp. Drugim dokumentem jest zgoda na przeprowadzenie badania klinicznego, podpisywana w obecności lekarza, który jest świadkiem. Co jest bardzo ważne – i ta informacja jest zawarta w dokumencie zgody – pacjent w każdej chwili może zrezygnować z uczestnictwa w badaniu i nie musi nawet podawać przyczyny. To jest jego niezbywalne prawo.

**Czy pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych, po ich zakończeniu, mają możliwość kontynuowania terapii testowanym lekiem?**

Są protokoły badań, które uwzględniają taką sytuację, że pacjent np. po trzech miesiącach otrzymywania *placebo* przechodzi na testowany lek i kontynuuje badanie. Ale nie zawsze tak jest. Inna jest sytuacja w przypadku zakończenia badania. W Polsce nie ma prawnych uregulowań zobowiązujących sponsora badania po jego zakończeniu do zagwarantowania pacjentom kontynuacji terapii badaniem lekiem, bez względu na to, co otrzymywali w trakcie badania (lek czy *placebo*). Zwykle onkologiczne badanie kliniczne jest jednak prowadzone do momentu pogorszenia stanu pacjenta i nie jest przerywane wtedy, kiedy lek działa. W ramach nowo powstającej ustawy, dostęp do leków po zakończeniu badania dla pacjentów, którzy testowali je w badaniach, na

prawo będzie jednym z głównych postulatów, o który będziemy walczyli wszyscy – badacze, sponsorzy i pacjenci.

**Czy w Polsce jest dostateczna liczba lekarzy i placówek przygotowanych do prowadzenia badań klinicznych leków w zakresie onkologii?**

Moglibyśmy w Polsce tych badań prowadzić znacznie więcej, dużo większa liczba pacjentów mogłoby w nich uczestniczyć. Oczywiście są badania leków dedykowanych chorobom rzadkim i wtedy praktycznie każdy pacjent, który się zgłosi może uczestniczyć w takim badaniu, ale są też prowadzone badania leków przeznaczonych dla dużych grup pacjentów i wtedy nie wszyscy chętni chorzy mogą w nich brać udział. W krajach Beneluksu służba zdrowia stara się, aby każdy pacjent onkologiczny był objęty badaniami klinicznymi, bo zwiększa się jego szanse na dłuższe przeżycie, czy przeżycie całkowite. Z dostępnych danych wynika, że tylko 4 na 100 pacjentów onkologicznych ma dostęp do badań klinicznych w naszym kraju, to jest bardzo mało.

**Gdzie należy szukać informacji o prowadzonych aktualnie badaniach klinicznych?**

Nie ma jednej instytucji w Polsce, która gromadziłaby i upubliczniła dane o aktualnie prowadzonych badaniach klinicznych w naszym kraju. Najlepiej do tego jest predysponowany Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, gdzie rejestruje się wszystkie badania kliniczne. Ta instytucja posiadająca niezbędną wiedzę powinna móc prowadzić taką bazę, z której mogliby skorzystać i lekarze i pacjenci. O ile wiem, udostępnienie danych o tych badaniach blokują aktualne przepisy prawa. Polski pacjent nie ma więc szerokiego dostępu do informacji o badaniach klinicznych w naszym kraju. W Wielkiej Brytanii baza danych o badaniach klinicznych jest na bieżąco sporządzana przez instytucje rządowe, zajmujące się ochroną zdrowia. Polski pacjent znający język angielski może skorzystać z bazy ogólnodostępnej na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), w której są opisane badania kliniczne prowadzone również w Polsce, aczkolwiek nie wszystkie. Zapraszam też na stronę [ciekawebadania](http://ciekawebadania) oraz na [Facebooka MTZ Clinical Research](https://www.facebook.com/MTZClinicalResearch) i [Ciekawychbadan.pl](http://Ciekawychbadan.pl).

**Rozmawiała  
Aleksandra Rudnicka**