

Rozmowa z **dr. med. Markiem Stopińskim** z SPS Szpitala Zachodniego im. św. Jana Pawła II w Grodzisku Mazowieckim, konsultantem województwa mazowieckiego ds. chorób wewnętrznych

Badania kliniczne – rzetelność, bezpieczeństwo i rozwój

Jak pan ocenia ideę badań klinicznych, czy są ważne dla medycyny? Jakie ryzyko się z nimi wiąże?

Bez badań klinicznych nie ma postępu w medycynie. To one są gwarancją rozwoju i dają szansę na wypracowanie nowych terapii lekowych oraz procedur leczniczych. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, badania kliniczne są tak skonstruowane, by w pierwszej kolejności zabezpieczać pacjenta. To jest nadrzędny cel, który przejawia się w wielu zapisach ustawowych, także na poziomie międzynarodowym. Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej zabezpieczają najważniejsze prawa pacjenta, którymi są m.in. pełna informacja o badaniu, produkcie badanym i jego możliwych działaniach niepożądanych. Bez świadomej i pisemnie potwierdzonej zgody pacjenta badanie nie może być rozpoczęte. Wszystkie ośrodki,

które zajmują się badaniami klinicznymi, muszą prowadzić je zgodnie z protokołem, w którym bezpieczeństwo pacjenta jest najważniejsze. Nie dopuszcza się żadnych odstępstw od protokołu badania. Zespół lekarski biorący udział w badaniu musi mieć odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie.

Cena wprowadzenia leku na rynek jest bardzo wysoka – wynosi wiele set milionów dolarów, a niekiedy prawie miliard dolarów. Przy takich nakładach od wszystkich uczestników badań wymagana jest wyjątkowa rzetelność.

W jaki sposób dba się o wiarygodność badań klinicznych?

Protokół musi być logiczny i spełniać wszystkie kryteria, z jasno zdefiniowanymi celami, które zapewniają pacjentom dobrą terapię. Badania kliniczne są podzielone na cztery fazy, każda faza ma swoją specyfikę i zasady, które

w głównych założeniach są takie same dla każdego badania. Badania kliniczne nad nową cząsteczką trwają zwykle kilka lat i są kosztowne, muszą być prowadzone zgodnie z protokołem, a wyniki poszczególnych etapów muszą być podawane rzetelnie. Cena wprowadzenia leku na rynek jest bardzo wysoka – wynosi wiele set milionów dolarów, a niekiedy prawie miliard dolarów. Przy takich nakładach od wszystkich uczestników badań wymagana jest wyjątkowa rzetelność. Na koszty badań klinicznych



mają wpływ m.in. koszty poszczególnych faz badania, w których z kolei toczy się po kilka, a nawet kilkanaście badań angażujących duże zespoły złożone z pielęgniarek, lekarzy, statystyków, farmakologów czy epidemiologów. Ponadto badania kliniczne podlegają kontroli audytorów z firm prowadzących badania i agencji rządowych.

Do badań klinicznych kwalifikowani są pacjenci z konkretnymi jednostkami chorobowymi, jak wygląda ich leczenie w perspektywie długoterminowej?

W badaniach klinicznych chorzy włączani są albo do grupy eksperymentalnej, w której otrzymują np. nową cząsteczkę, albo do grupy kontrolnej, tzw. grupy placebo, w której otrzymują terapię standardową. W badaniach z podwójnie ślepą próbą ani pacjent, ani lekarz nie wiedzą, jaką terapię dany pacjent otrzymuje. Ma to na celu jak największe zobiektywizowanie wyników. W tzw. grupie placebo stosuje się standardową terapię, która jest porównywana z terapią eksperymentalną. Nie porównuje się grup chorych, z których jedna otrzymuje nowy lek eksperymentalny, a druga nie jest leczona w ogóle. Nigdy nie pozbawia się pacjenta z daną chorobą możliwości leczenia – placebo to

aktualnie rekomendowane standardowe leczenie. Postępowanie to ma zapewnić pacjentowi przynajmniej aktualny standard leczenia, szczególnie w badaniach klinicznych trzeciej fazy, kiedy leczenie jest długie i trwa niekiedy kilka lat.

Kto sprawuje nadzór nad badaniami klinicznymi w Polsce?

Wiarygodność danych badania oraz rzetelność badaczy potwierdzają na podstawie przeprowadzonych kontroli monitorzy i audytorzy z instytucji kontrolnych. Praktycznie każde badanie jest pod stałym nadzorem monitora, który reprezentuje firmę prowadzącą badanie. Jego rolą jest przede wszystkim zapewnienie rzetelności badania i zgodności procesu jego prowadzenia z protokołem. Firmy prowadzące badania mają niezależne działy zajmujące się audytem. Audyt może być przeprowadzony także przez instytucje rządowe. Celem audytu jest ocena zgodności prowadzenia badania z protokołem i wykrycie ewentualnych nieprawidłowości. W Polsce nadzór nad badaniami ze strony rządowej sprawuje Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Do kontroli mają prawo także agencje zagraniczne, np. *Food and Drug Administration*, jeśli lek ma być zarejestro-

wany na terytorium USA. Audytowi podlegają wszystkie ośrodki, które biorą udział w danym badaniu klinicznym. Są one poinformowane, że muszą się poddać audytowi zarówno ze strony firmy prowadzącej badanie, jak i agencji rządowych, w tym niektórych zagranicznych.

Jakie zgody trzeba uzyskać, by prowadzić badanie kliniczne w Polsce?

Przede wszystkim badanie musi zostać ocenione przez odpowiednią komisję bioetyczną. W Polsce koordynator badania zgłasza się do komisji, która działa w regionie, gdzie znajduje się jego ośrodek badawczy. Komisje działają przy okręgowych izbach lekarskich, instytutach i uczelniach. Zatem koordynator związany np. z uczelnią zgłasza badanie do komisji bioetycznej danej uczelni. Ta z kolei zapoznaje się z protokołem, sprawdza doświadczenie badacza, analizuje bezpieczeństwo pacjenta i cele badania. Komisja bioetyczna wydaje pozwolenie na prowadzenie badania bądź uznaje, że badanie nie może być prowadzone. Drugą niezbędną zgodę wydaje prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Każde badanie przed rozpoczęciem jest zatem zgłaszane do dwóch niezależnych instytucji. Dopiero ich zgoda pozwala na rozpoczęcie badania klinicznego.

Jakie korzyści z udziału w badaniu klinicznym odnoszą pacjenci i lekarze?

Można się spodziewać, że badanie kliniczne zostanie rozpoczęte, jeśli jest bezpieczne dla pacjentów i wiąże się z nim potencjalne korzyści. Korzyścią dla pacjentów jest przede wszystkim dostęp do

nowych leków lub nowych procedur medycznych. Jak już wspominałem, grupa kontrolna, tzw. placebo, jest zawsze ramieniem terapeutycznym, i to z zastosowaniem leczenia, które jest standardowe w danym momencie. Jeszcze raz podkreślam: nie możemy zostawić pacjenta bez terapii, która jest w danym czasie optymalna. Ponadto pacjent uczestniczący w badaniu zawsze jest rzetelnie monitorowany. Przechodzi wiele badań biochemicznych, klinicznych, często odbywają się wizyty kontrolne. Z doświadczenia klinicznego wynika, że jeśli pacjenci są starannie monitorowani, to stosowane terapie są skuteczniejsze niż u pacjentów, którzy leczą się, ale niesystematycznie zgłaszają do lekarza. Częstość wizyt monitorujących jest różna i zależy od badania klinicznego. Czasami są to wizyty cotygodniowe, a czasami są co 3–4 miesiące. Badania kliniczne zawsze niosą ze sobą dość wysoki standard leczenia. Jakie są korzyści dla lekarzy z prowa-

Zaangażowanie lekarzy w badania jest ich pracą na rzecz rozwoju medycyny. To jedyny obiektywny, rzetelny sposób wypracowania nowych form terapii.

dzienia badań klinicznych? To jest wpisane w nasz zawód – obserwacja pacjenta, poszukiwanie nowych kierunków terapii, nowych cząsteczek, pogłębianie wiedzy, współpraca z międzynarodowym zespołem. To jest nasz priorytet. Zaangażowanie lekarzy w badania jest ich pracą na rzecz rozwoju

medycyny. To jedyny obiektywny, rzetelny sposób wypracowania nowych form terapii.

Jak pan ocenia aktualny stan wiedzy na temat badań klinicznych w Polsce?

Bardzo się to zmieniło. W jakimś sensie sam uczestniczę w badaniach klinicznych od 23 lat. Widzę coraz więcej zaangażowanych ośrodków i lekarzy. Kiedyś badania kliniczne w większości były wykonywane w ośrodkach klinicznych, w szpitalach. Dziś są już prowadzone w lecznictwie ambulatoryjnym, także w prywatnych, niepublicznych ośrodkach. Dzięki temu dostęp do badań dla pacjentów jest coraz szerszy. W badaniach klinicznych biorą udział lekarze różnych specjalności, także medycyny rodzinnej. W Polsce rocznie jest prowadzonych ok. 400 badań. Każdy lekarz uczestniczący w badaniu jest zobowiązany do zapoznania się z protokołem, jednak to nie wystarczy – organizowane są spotkania, szkolenia, sympozja poprzedzające badanie, szczególnie jeśli zaplanowano np. szerokie badanie wieloośrodkowe. Obecnie badania kliniczne są elementem większości programów specjalizacji. Każdy lekarz, także POZ, wcześniej

czy później zetknie się w swojej praktyce z badaniem klinicznym. Istotne jest, by potrafił w sposób zrozumiały wytłumaczyć swoim pacjentom, że bezpieczeństwo chorego w badaniu klinicznym jest traktowane priorytetowo.

Jak radzić sobie z obiekcjami lekarzy, którzy odradzają pacjentom udział w badaniach klinicznych?

Lekarz nie powinien zniechęcać chorych, jeśli nie zna zasad prowadzenia badań klinicznych. Ponadto stoję na stanowisku, że lekarz rodzinny powinien być poinformowany o tym, że pacjent pozostający pod jego opieką jest uczestnikiem badania klinicznego. Lekarz musi o tym wiedzieć na każdym etapie badania. W razie pojawienia się działań niepożądanych wiedza o tym, że pacjent stosuje dodatkową terapię, jest niezbędna do postawienia prawidłowej diagnozy. Według mnie nie ma zagrożeń i trzeba propagować uczestnictwo w badaniach klinicznych. Należy przekonywać lekarzy, że bezpieczeństwo pacjenta jest podstawą prowadzenia badań, które są szansą na rozwój nowych terapii. Na potrzeby badania klinicznego przygotowuje się materiały informacyjne dla pacjentów, które po omówieniu z lekarzem chory może zabrać do domu. Pacjent powinien mieć możliwość zadania dowolnej liczby pytań oraz uzyskać jak najbardziej zrozumiałe odpowiedzi na swoje wątpliwości.

Jak pan ocenia regulacje prawne dotyczące badań klinicznych? Czy prowadzenie badań jest opłacalne?

Jest wiele firm, które zajmują się w Polsce prowadzeniem badań klinicznych. Na pewno jest to dziedzina, która przynosi zysk. Warto o to dbać, bo polscy

lekarze są bardzo kompetentnymi badaczami i są cenieni przez międzynarodowe firmy. Polska jest atrakcyjnym partnerem dla firm realizujących badania kliniczne. Nasze przepisy nie utrudniają prowadzenia takiej działalności.

Jak często leki, które są badane, trafiają na nasz rynek czy w ogóle do sprzedaży, skoro rocznie w Polsce prowadzi się ok. 400 badań klinicznych?

To są badania różnych faz – pierwszej, drugiej i trzeciej. Tylko badania trzeciej fazy, jeśli spełnią założenia, prowadzą do rejestracji leku. Mamy wiele dowodów skuteczności badań klinicznych.

Każdy lekarz, także POZ, wcześniej czy później zetknie się w swojej praktyce z badaniem klinicznym. Istotne jest, by potrafił w sposób zrozumiały wytłumaczyć swoim pacjentom, że bezpieczeństwo chorego w badaniu klinicznym jest traktowane priorytetowo.

Są to wszystkie nowe terapie oparte na lekach biologicznych stosowane np. w chorobach reumatoidalnych, inhibitory PCSK9 w leczeniu hipercholesterolemii, nowe leki, które są stosowane w leczeniu cukrzycy, np. inhibitory SGLT2, czyli flozyny. Flozyny np. jeszcze kilka lat temu przechodziły badania kliniczne, po których okazało się, że ich skuteczność jest wysoka i pomagają nie tylko w cukrzycy, ale również zmniejszają

częstotliwość hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a więc działają kardioprotekcyjnie.

Jesteśmy w Europie, w Polsce większość leków jest dostępna w dość krótkim czasie od momentu rejestracji. Oczywiście nie zawsze dana terapia jest refundowana. Mamy z tym olbrzymi problem, bo leki stosowane w cukrzycy, o których powiedziałem, takie jak flozyny czy agoniści GLP-1, są dostępne w Polsce, ale nie są refundowane. Oczywiście chcielibyśmy, żeby nowatorskie terapie weszły aktywniej do leczenia, ale ich dostępność jest na razie ograniczona z powodu braku refundacji. Zdarza się też, że np. lek jest wprowadzany do refundacji, ale tylko z wyłączeniem. W Polsce niezbędne są wyższe nakłady na ochronę zdrowia – wszyscy o tym dyskutujemy. Jeśli chodzi o badania kliniczne, to nie mamy wyboru, bo to jedyna droga rozwoju medycyny.

Czy w takim razie można powiedzieć, że udział pacjentów w badaniach klinicznych jest działaniem prospołecznym?

W pewnym sensie tak. Chory otrzymuje lek lub innowacyjną terapię nieodpłatnie, i to bez względu na to, czy badanie prowadzi ośrodek publiczny czy niepubliczny. W jakimś stopniu jest to element odciążający budżet państwa, jak również pacjen-

ta, który przy okazji ma wykonane kompleksowe badania. Ponadto często komisje bioetyczne stawiają warunek kontynuacji leczenia po zakończeniu badania w trzeciej fazie. Jeśli lek okaże się korzystny dla pacjenta, to chcielibyśmy zapewnić mu terapię po zakończeniu badania jeszcze przed jego rejestracją. Nie zawsze się to udaje, ale zawsze zwracamy na to uwagę, by zapewnić pacjentom jak najskuteczniejsze leczenie.

Czy mogłabym prosić o krótkie podsumowanie naszych rozważań?

Badania kliniczne to przede wszystkim rzetelność badaczy, bezpieczeństwo pacjenta i szansa

na rozwój nowych terapii. Są trzy priorytety, na które zwróciłbym uwagę. Pierwszy to rzetelność badaczy. Drugi – pełna informacja dla pacjenta i podpisanie przez niego przed rozpoczęciem badania formularza świadomej zgody. Chory musi wiedzieć nie tylko o ewentualnych korzyściach, lecz także o działaniach niepożądanych, musi zgodzić się na przeprowadzanie badań diagnostycznych. Powinien być także świadom swoich obowiązków, takich jak wizyty kontrolne. Trzecia kluczowa sprawa to prowadzenie badania zgodnie z protokołem.

Rozmawiała Sylwia Chrabąłowska