

Przewrót kopernikański w badaniach klinicznych

Kres szczegółarstwa

Zanosi się na rewolucję w prowadzeniu dokumentacji dotyczącej badań klinicznych. Dziś monitor zasypywany jest stertą papierów i dokumentów. W przyszłości będzie prościej, a kontrola z drobiazgowej zmieni się w wyrywkową.

W ciągu ostatnich 20 lat przeprowadzono w Polsce co najmniej 7 tys. badań klinicznych. Wzięło w nich udział nie mniej niż 500 tys. osób (pacjentów lub zdrowych ochotników). Dla każdego z nich zapisano gigabajty danych – najpierw w dokumentacji medycznej, potem w papierowych lub elektronicznych CRF, a na końcu w bazach danych. Każdy zapis podlegał weryfikacji przez monitora, wiele było dodatkowo kontrolowanych przez audytorów, a później przez inspektorów z Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*), Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency – EMA*) czy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Wszystko po to, by nie było wątpliwości, że wszystkie zebrane podczas badania informacje są rzetelne i wiarygodne, a wydana na ich podstawie decyzja o dopuszczeniu leku do obrotu – właściwa.

Urwanie głowy

Weryfikowanie 100 proc. zbieranych danych wymaga jednak dużo czasu i generuje ogromne koszty. Jak się okazuje, wychwycone błędy stanowią przy tym jedynie niewielki odsetek danych i w większości wypadków nie odnoszą się do krytycznie istotnych aspektów badania. Dla porównania, w projektach akademickich, prowadzonych bez wsparcia przemysłu farmaceutycznego, odsetek sprawdzanych przez monitora danych zwykle nie jest większy niż 15–20 proc. Nie oznacza to, że wyniki tych prób są mniej wiarygodne, a ustalone na ich podstawie standardy leczenia łatwe do podważenia. Również w badaniach zlecanych przez Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (*National Institutes of Health – NIH*) nie ma wymogu sprawdzenia wszystkich informacji zapisanych w CRF. Powyższe obserwacje i presja na cięcie kosztów spowodowały, że przyjęty przed laty standard, który firmy farmaceutyczne i działające na ich zlecenie organizacje prowadzące badania kliniczne (CRO) narzuciły sobie dobrowolnie, ulega powolnej erozji. Od kilku lat obserwuje się stały trend zmniejszania zakresu danych, które są weryfikowane przez monitorów (ryc. 1).

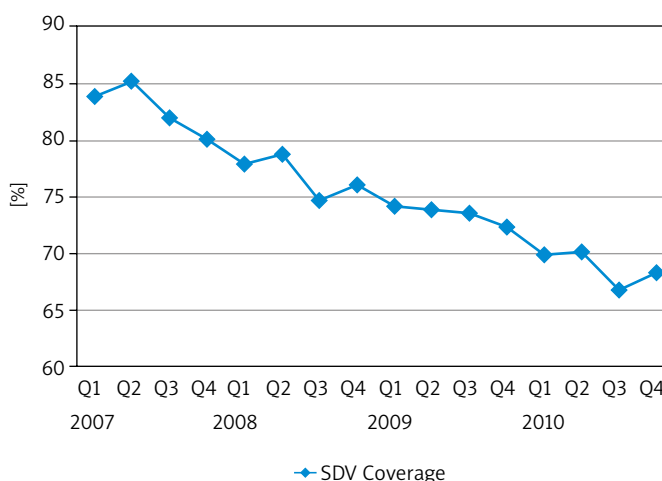
Skupić się na najważniejszym

Zamiast sprawdzać wszystkie zapisane w CRF informacje, firmy postanowiły skupić się na kontroli danych mających największe znaczenie dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego. Pozostałe dane zapisane przez badaczy w dokumentacji medycznej i następnie przeniesione do CRF miałyby być sprawdzane wrywkowo albo wcale. Choć brzmi to nieprawdopodobnie, to do podobnych wniosków doszła EMA, rozpoczynając w maju 2011 r. konsultacje wytycznych odnoszących się do sposobu monitorowania opartego na ocenie ryzyka. W ślad za nią poszła FDA, której wytyczne dla przemysłu dotyczące nadzoru nad

prowadzonym badaniem klinicznym oraz monitorowania opartego na ocenie ryzyka ukazały się dwa lata później. Zbiegło się to w czasie z inicjatywą kilkunastu największych firm farmaceutycznych i biotechnologicznych, które mimo że konkurują ze sobą pod względem marketingowym, postanowiły razem opracować zasady działania dotyczące prowadzenia prac badawczo-rozwojowych. Metodologia określona przez powołaną do tego celu organizację o nazwie TransCelerate zaczyna być coraz śmielej adaptowana przez sponsorów badań klinicznych i CRO.

Nowy sposób monitorowania danych

W odniesieniu do monitorowania danych uzyskanych w trakcie badania klinicznego jesteśmy świadkami przewrotu na miarę tego, który dokonał się, gdy Kopernik „wstrzymał Słońce i ruszył Ziemię”. Zamiast weryfikować 100 proc. zbieranych informacji, firmy będą na początku projektu określać, które dane mają istotne znaczenie dla oceny skuteczności badanego produktu leczniczego i bezpieczeństwa uczestników badania. Te dane będą zawsze sprawdzane przez monitora.



Źródło: Medidata Insights Metric Warehouse, grudzień 2012

Rycina 1. Średni odsetek danych weryfikowanych przez monitorów we wszystkich badaniach sponsorowanych przez przemysł

Tabela 1. Wymagania ALCOA obowiązujące w odniesieniu do badań klinicznych

- Zgodnie z wymaganiami ALCOA dane mają być:
- *Attributable* – odnoszące się do właściwej osoby
 - *Legible* – czytelne
 - *Contemporaneous* – aktualne
 - *Original* – oryginalne
 - *Accurate* – dokładne

„Zgodnie z nowymi zasadami monitor nie będzie wizytował ośrodka tak często jak obecnie”



for: iStockphoto.com

„Wychwycone błędy stanowią jedynie niewielki odsetek danych i w większości wypadków nie odnoszą się do krytycznie istotnych aspektów badania”

Pozostałe informacje, uznane za mniej istotne, będą weryfikowane wyrywkowo. Jeśli nie zostaną stwierdzone żadne nieprawidłowości, monitor może zaprzestać ich sprawdzania. Gdy błędów będzie dużo, kontrola może być rozszerzona na inne elementy niż krytycznie istotne, a nawet objąć 100 proc. danych.

Zgodnie z nowymi zasadami monitor nie będzie też wizytował ośrodka tak często jak obecnie. W większości firm plan monitorowania do tej pory dopuszczał jedynie niewielkie odchylenia od zasady systematycznych wizyt, często niezależnych od ilości pracy, którą monitor miał wykonać. Zgodnie z nowymi wytycznymi wizyta monitoringowa odbędzie się, gdy w ośrodku zbierze się odpowiednio dużo danych istotnych z punktu widzenia zarządzania ryzykiem, które będą musiały być zweryfikowane przez monitora. Za to częściej monitor będzie kontaktował się z badaczem lub zespołem badawczym telefonicznie lub za pomocą poczty elektronicznej. Tą drogą lub za pośrednictwem faksu będą przesyłane do monitora wymagające sprawdzenia dokumenty składające się na podstawową dokumen-

tację badania klinicznego. Na przykład sprawdzenie, czy nie zostały naruszone warunki przechowywania badanego produktu leczniczego, może się odbyć przy biurku monitora na podstawie weryfikacji przesłanego logu odczytu temperatury, a nie podczas wizyty w oddalonym o kilkaset kilometrów ośrodku.

Warto przy tym dodać, że liczba audytów nie zmniejszy się, a wręcz wzrośnie. By świadomie zarządzać ryzykiem, firmy potrzebują danych świadczących, że jest ono pod kontrolą. Nie zaryzykują bowiem wydania 100 mln dolarów na przeprowadzenie badania o wątpliwej jakości, nawet jeśli oszczędzą przy tym kilka lub kilkanaście procent budżetu. Również inspektorzy będą chcieli się przekonać, czy nowy sposób jest co najmniej tak samo dobry jak dotychczas stosowane metody.

Kto zapewni jakość

Zapewnienie jakości pozostanie obowiązkiem badacza. Należy przy tym podkreślić, że nie nastąpi przesunięcie obowiązków z monitora na prowadzący badanie zespół. Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, a szczególnie zasadami GCP oraz krajowymi przepisami zawartymi w ustawie Prawo farmaceutyczne czy rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie dobrej praktyki klinicznej, za bezpieczeństwo uczestników badania i jakość dostarczonych danych zawsze odpowiadał badacz. W odniesieniu do danych wystarczyłoby skrupulatne przestrzeganie zasad określonych w rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie rodzajów i zakresu dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania. Pomocne są również wymagania ALCOA odnoszące się do badań klinicznych. Wtedy żmudna weryfikacja wszystkich zawartych w CRF danych nie musiałaby być przez monitora wykonywana. *Clinical research associate* skupiłby się na analizie tych danych, które mają istotne znaczenie dla wyników badania, np. wyłapując sprzeczności między listą przyjmowanych leków a listą schorzeń towarzyszących.

Jak pogodzić ogień z wodą

Wyniki badań ankietowych wskazują, że przedstawiciele branży farmaceutycznej uważają, że nowe zasady:

- poprawią jakość danych (66 proc.),
- przyczynią się do bardziej efektywnego wykorzystania czasu monitorów i zmniejszenia ich obowiązków (52 proc.),
- poprawią bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego,
- przyczynią się do poprawy relacji monitora z badaczem i ośrodkiem, w którym prowadzone jest badanie.

Jednocześnie firmy uważają, że nowy sposób współpracy nie musi spowodować wzrostu oczekiwań badaczy i zespołów badawczych w odniesieniu do wynagrodzenia za wykonaną pracę.

W ocenie badaczy natomiast nowy sposób monitorowania badań spowoduje:

- znaczny wzrost obciążenia badacza i zespołu badawczego,
- znaczny wzrost zapotrzebowania na wykwalifikowany personel,
- znaczny wzrost budżetu, jaki firmy powinny przekazywać badaczom.

Zdaniem ośrodków badawczych nowe zasady wpłyną na:

- obniżenie jakości danych,
- zmniejszenie bezpieczeństwa uczestników badania,
- pogorszenie relacji ze sponsorem lub CRO odpowiadającą za organizację i monitorowanie badania.

Jak będzie naprawdę, pokaże czas. Wydaje się jednak, że od nowych zasad nie ma odwrotu. Już ponad 67 proc. firm, które sponsorują lub organizują badania kliniczne, zadeklarowało ich zastosowanie co najmniej w jednym badaniu, a 34 proc. zamierza je stosować we wszystkich rozpoczynanych projektach.

Czy to się sprawdzi

Istnieją jednak duże wątpliwości, czy globalna inicjatywa będzie mogła być jednakowo szybko zaimplementowana we wszystkich krajach. Polska jest tego doskonałym przykładem.

Mimo precyzyjnych zapisów rozporządzenia ministra zdrowia w sprawie rodzajów i zakresu dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania, jakość dokumentacji medycznej oraz danych źródłowych, które stanowią podstawę do uzupełnienia CRF, wciąż pozostawia wiele do życzenia. Duża grupa badaczy nie przestrzega zasad ALCOA i uzupełnia dokumentację tuż przed przyjazdem monitora lub wręcz w jego obecności, mimo że wizyta pacjenta odbyła się przed tygodniem lub dwoma. Niektórzy opuszczają w dokumentacji wpisy dotyczące kryteriów wyłączenia z badania, twierdząc, że gdyby coś niepokojącego znaleźli, z pewnością by to opisali. Zapominają przy tym o podstawowej maksymie, którą jak mantrę powtarzają inspektorzy FDA: „jeśli nie ma dowodu, że coś zostało wykonane, uznajemy, że nie zostało”. Jak zatem udowodnić, że lekarz przeprowadził badanie, jeśli nie ma po nim żadnego śladu w dokumentacji?

Kolejnym problemem jest raportowanie zdarzeń niepożądanych. Mimo obowiązku poinformowania sponsora o wystąpieniu ciężkiego zdarzenia niepożądanego w ciągu 24 godzin od powzięcia wiadomości, część badaczy czeka z wypełnieniem formularza do przyjazdu monitora. Na razie monitorzy odwiedzają ośrodki średnio co 6 tygodni. Zgodnie z nowymi zasadami ta częstość może się zmniejszyć np. do 2 wizyt w roku. Czy bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego nie zostanie wystawione na próbę, jeśli sponsor dopiero po kilku miesiącach dowie się, że jego lek powoduje



Fot.: iStockphoto.com

„Zamiast sprawdzać wszystkie zapisane w CRF informacje, firmy postanowiły skupić się na kontroli tych danych, które mają największe znaczenie dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanego produktu”

ciężkie powikłania? Pamiętajmy, że audytorzy i inspektorzy nie złączą przymykać oczu na niedociągnięcia. Wątpliwości dotyczące jakości umieszczonych w raporcie z badania danych mogą spowodować odrzucenie wniosku o dopuszczenie leku do obrotu. Sponsorom badań klinicznych i CRO nie pozostanie zatem nic innego, jak zaprzestanie współpracy z badaczami, którzy nie wykonują swych obowiązków. A to może się okazać większym przewrotem, niż ktokolwiek sądzi.

Wojciech Masetbas
 Autor jest wiceprezesem Stowarzyszenia na Rzecz
 Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce.