



Miejsce badań
nad nowymi lekami
w procesie
farmakoterapii

Jak trwoga to... na badania kliniczne

Fot.: iStockphoto 2x

W ubiegłym roku rozpoczęło się w Polsce ok. 400 badań klinicznych, w których wzięło udział niemal 30 tys. uczestników. Zdecydowana większość z nich to pacjenci, którzy z udziałem w próbie klinicznej wiązali nadzieje na wyleczenie, zahamowanie postępu choroby, przedłużenie życia i/lub poprawę jego jakości.

Niemal 70 proc. przeprowadzonych w Polsce badań to testy zaliczane do fazy III lub IV (patrz – ramka), które oferują największe korzyści terapeutyczne. Najczęściej wybierane dziedziny to onkologia, neurologia i reumatologia. Nie jest też przypadkiem, że właśnie w tych obszarach istnieją największe niezaspokojone potrzeby zdrowotne, a ponieważ nie ma dostępnego leczenia, zdesperowani pacjenci niekiedy sami szukają możliwości udziału w badaniu klinicznym.

Kwalifikacje

Czy to oznacza, że każdy pacjent z rozpoznaniem nowotworu, stwardnienia rozsianego lub reumatoidalnego zapalenia stawów może się stać uczestnikiem badania klinicznego? W jakich wypadkach lekarz może zaproponować pacjentowi udział w próbie mającej ocenić bezpieczeństwo i skuteczność nowej terapii? Jakie jest miejsce badań klinicznych w procesie farmakoterapii?

W ustawie Prawo farmaceutyczne, która jest głównym aktem prawnym regulującym sposób prowadzenia badań klinicznych w Polsce, ustawodawca zrównał każde badanie kliniczne z eksperymentem medycznym. Nie sposób oprzeć się przy tym wrażeniu, że motorem tego działania nie była rzetelna wiedza na ich temat. W myśl art. 21 ustawy o zawodzie lekarza „eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia

osoby leczonej”. Ustawodawca określił ponadto, że eksperyment może być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca”. Jeśli zatem nie ma możliwości leczenia chorego w inny sposób, lekarz podejmuje ryzyko związane z przeprowadzeniem eksperymentu i zastosowaniem nowej lub tylko częściowo sprawdzonej terapii.

Rozbieżności

W myśl ustawowej definicji badania klinicznego jego celem jest natomiast odkrycie lub potwierdzenie klinicznych, farmakologicznych, w tym farmakodynamicznych, skutków działania jednego lub wielu badanych produktów leczniczych, zidentyfikowanie ich działań niepożądanych lub śledzenie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych. Celem badania klinicznego nie jest leczenie pacjenta w indywidualny i najlepszy dla niego sposób, tylko obiektywna obserwacja skuteczności i bezpieczeństwa stosowania badanego produktu leczniczego u pacjentów z daną jednostką chorobową. Wyleczenie chorego jest tu jedynie jedną z opcji i równie prawdopodobne może być pogorszenie stanu chorego, jak i brak zmiany. Zatem to właśnie badanie kliniczne powinniśmy uznać za bardziej ryzykowne i związane z gorszym stosunkiem korzyści do ryzyka niż eksperyment medyczny. Tyle że w wypadku badań klinicznych prowadzonych

po dopuszczeniu leku do sprzedaży w najmniejszym stopniu nie jest to prawdą. Jednocześnie negatywne skojarzenia związane z prowadzonymi przez hitlerowskich zbrodniarzy pseudomedycznymi eksperymentami powodują, że pacjenci bardziej obawiają się udziału właśnie w eksperymentach medycznych.

Różne szanse

Poszczególne badania kliniczne znacznie się różnią pod względem szansy odniesienia przez uczestniczących w nich pacjentów korzyści zdrowotnych. Według tego kryterium można je podzielić na:

- badania nieterapeutyczne, które zwykle nie oferują korzyści związanych z wyleczeniem, zahamowaniem postępu choroby, przedłużeniem życia i/lub poprawą jego jakości, są jednak ważne z punktu widzenia rozwoju wiedzy medycznej oraz opracowania nowych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych leków:

- badania fazy I prowadzone zarówno z udziałem zdrowych ochotników, jak i osób chorych,
- badania równoważności biologicznej,
- badania farmakokinetyczne (farmakodynamiczne) u chorych z niewydolnością narządową,
- badania terapeutyczne poznawcze (z placebo lub lekiem referencyjnym), które oferują niewielkie korzyści zdrowotne:
- badania fazy II,
- badania terapeutyczne potwierdzające (z lekiem referencyjnym), zwykle oferujące duże korzyści terapeutyczne:
- badania fazy III,
- badania kliniczne w konstrukcji „badany lek lub placebo w dodatku do standardu terapii”,
- badania terapeutyczne w warunkach praktyki medycznej, w których udział jest najbardziej pożądanym pod względem korzyści terapeutycznych, gdyż każdy

PODZIAŁ BADAŃ Z UŻYCIEM LEKÓW

Badania przed dopuszczeniem do sprzedaży (obowiązkowe)

Fazy I	Badany lek zostaje po raz pierwszy podany człowiekowi, początkowo w niewielkiej dawce, która następnie jest stopniowo zwiększana w celu wywołania efektu farmakologicznego. Celem badań jest ustalenie dawki, ocena tolerancji i bezpieczeństwa testowanego produktu. W badaniach fazy I uczestniczy łącznie kilkadziesiąt osób (100–150 zdrowych ochotników). Badania leków o działaniu cytostatycznym przeprowadza się wyłącznie u osób chorych.
Fazy II	Oceniają bezpieczeństwo i skuteczność leku w grupie ok. 500 starannie wyselekcjonowanych pacjentów, którzy poza schorzeniem będącym przyczyną podjętej terapii nie powinni mieć żadnych innych dolegliwości. Początkowo skupiają się na potwierdzeniu wyboru skutecznej dawki (badania fazy IIA), w drugim etapie na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa nowego leku z obowiązującym standardem leczenia (badania fazy IIB).
Fazy III	Prowadzone w celu zebrania informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leku w warunkach jak najbardziej zbliżonych do jego późniejszego zastosowania klinicznego. Obejmują grupę od kilku do kilkunastu tysięcy pacjentów i zwykle są prowadzone w kilkuset ośrodkach badawczych na całym świecie. Pomyślne przeprowadzenie fazy III badań klinicznych kończy się przygotowaniem wniosku o rejestrację nowego leku.

Badania po dopuszczeniu leku do sprzedaży (zwykle nieobowiązkowe)

Fazy IV	Poszerzają wiedzę na temat stosowania produktu leczniczego we wcześniej zarejestrowanych wskazaniach. Zazwyczaj dopuszczają udział pacjentów z innymi chorobami i przyjmujących inne leki, przez co pozwalają na rzeczywistą ocenę klinicznej wartości leku.
Badania bezpieczeństwa	Są prowadzone jako element nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania danego leku, często na żądanie władz, które wyraziły zgodę na jego sprzedaż.
Badania obserwacyjne (nieinterwencyjne)	Oceniają bezpieczeństwo i tolerancję produktu leczniczego, jak również jego skuteczność w praktyce klinicznej. Ze względu na „nieinterwencyjną naturę” nie wymagają uzyskania pozwolenia prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych na ich przeprowadzenie.

Tabela 1. Etapy kwalifikacji pacjenta do badania klinicznego

Kwalifikacja	Opis
prawna	pacjent po poinformowaniu o celach badania wyraził zgodę na udział i podpisał druk świadomej zgody
medyczna	pacjent spełnia kryteria włączenia do badania i nie ma dolegliwości będących podstawą do wykluczenia z udziału w badaniu
etyczna	pacjent ma szansę odnieść korzyść z udziału w badaniu

uczestnik otrzymuje lek już dopuszczony do sprzedaży, a nierzadko zupełnie niedostępny ze względu na brak refundacji:

- badania fazy IV,
- badania bezpieczeństwa,
- badania nieinterwencyjne.

Powyższy podział wskazuje, że badania nieterapeutyczne wiążą się głównie z rozwojem wiedzy medycznej. Badania terapeutyczne poznawcze dają pewne korzyści terapeutyczne, ale ze względu na to, że o badanym leku wiemy jeszcze niewiele, mogą być polecane tylko tym chorym, u których dotychczas stosowane metody leczenia nie są skuteczne lub ich skuteczność nie jest wystarczająca. Badania potwierdzające oraz badania prowadzone w warunkach praktyki medycznej stanowią uzupełnienie możliwości terapeutycznych, szczególnie jeśli prowadzone są w konstrukcji „badany lek lub placebo w dodatku do standardu terapii”. Lekarz ma bowiem pewność, że w każdym wypadku pacjent otrzyma skuteczne leczenie oparte na standardowo stosowanych lekach. Dodatkowe korzyści wynikające z dołączenia nowego produktu leczniczego mogą zostać potwierdzone w wyniku badania lub też nie. Należy jednak pamiętać, że sukces badania nie musi być jednoznaczny z korzyścią terapeutyczną dla każdego uczestnika, ale i na odwrót – porzucenie planów dalszego rozwoju badanego produktu leczniczego nie oznacza, że żaden z uczestników badania, którzy byli nim leczeni, nie odniósł korzyści terapeutycznej lub że u wszystkich wystąpiły ciężkie działania niepożądane. Badanie kliniczne wpisuje się w pewien fragment terapii. W wypadku chorób przewlekłych pacjent zazwyczaj był leczony przed udziałem w badaniu i będzie leczony po jego zakończeniu. Poza tym badanie zwykle dotyczy jedynie pewnego aspektu, np. oceny stosowania leku przeciwbólowego po operacji na otwartym sercu połączonej z przecięciem mostka. Bynajmniej nie oznacza to, że przedmiotem badania jest choroba serca, choć wszyscy pacjenci będą w tym wypadku ją mieli.

Kryteria

Kryteria kwalifikacji chorych do udziału w badaniu określa protokół badania klinicznego. Jest to wielostronicowy dokument opisujący, jacy chorzy mogą wziąć w nim udział. Zwykle kryteria włączenia i wykluczenia z badania określają nie tylko stan zaawansowania

choroby czy wcześniej stosowane leczenie, lecz także to, czy włączeni do próby pacjenci mogą cierpieć na inne schorzenia, czy mogą przyjmować inne leki, a nawet, w jakim mogą być wieku. Rozpoczęcie badania wymaga uzyskania pozwolenia prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych oraz pozytywnej opinii komisji bioetycznej. Oba te ciała oceniają protokół pod kątem bezpieczeństwa uczestników badania klinicznego oraz przewagi korzyści wynikających z udziału w badaniu nad ryzykiem stosowania nowego leku. Włączanie do badania chorych, którzy nie spełniają kryteriów udziału, powoduje, że ocena współczynnika korzyści do ryzyka może być u nich negatywna. Kwalifikacja pacjenta do udziału w badaniu klinicznym powinna uwzględniać trzy podstawowe etapy (tab. 1.).

„ Poszczególne badania kliniczne znacznie się różnią pod względem szansy odniesienia korzyści zdrowotnych przez uczestniczących w nich pacjentów ”

Oznacza to, że lekarz ma moralne prawo zachęcać do udziału w badaniu klinicznym tylko tych chorych, którzy mają szansę odnieść korzyść z udziału w próbie. W praktyce może się to sprowadzać do grupy chorych, u których dotychczas stosowane metody leczenia nie są skuteczne lub ich skuteczność nie jest wystarczająca. Wobec ograniczonej dostępności wielu nowoczesnych leków wciąż daje to ogromną rzeszę potencjalnych uczestników badań klinicznych, dla których udział w próbie będzie szansą na wyleczenie, zahamowanie postępu choroby, przedłużenie życia i/lub poprawę jego jakości. Pacjenci decydujący się na udział w badaniach, które nie wiążą się z korzyścią terapeutyczną, powinni natomiast być świadomi tego, że robią to dla dobra nauki oraz chorych leczonych tym lekiem w przyszłości.

Wojciech Masetbas
 Autor jest wiceprezeselem Stowarzyszenia
 na rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce.