

Jerzy Matysiakiewicz, Robert Pudło, Piotr Gorczyca

Komisja Bioetyki wobec badania nowych leków psychotropowych (z perspektywy badacza)

Oddział Kliniczny Psychiatrii w Tarnowskich Górach Wydziału Lekarskiego w Zabrze
Śląskiej Akademii Medycznej

Streszczenie

Autorzy przedstawiają swoje doświadczenia nabyte w ciągu 4 lat uczestnictwa w programach badań nowych leków. Po przedstawieniu w skrócie zasad prowadzenia tych badań opisują problemy powstające w trakcie uzyskiwania zgody Komisji Bioetycznej na takie badania. Szczególną uwagę zwracają na kontrowersje wynikające z wymogu stosowania placebo w badaniach metodą podwójnie ślepej próby.

Summary

Authors describe 4-years experiences with the new drugs investigations. After the short presentation of the GCP rules some problems concerned obtaining the agreement of the Independent Ethics Committee are described and discussed with the special stress on ethically dubious placebo comparison.

Wprowadzenie

W doniesieniu tym chcielibyśmy się podzielić swoimi doświadczeniami zdobytymi w ciągu 4 lata uczestnictwa w programach badania nowych leków psychotropowych. Jest to zjawisko nowe, bez wątplenia efekt postępującej integracji Polski i innych krajów naszej strefy ze społecznością światową. Jest to również zjawisko kontrowersyjne, nieraz fałszywie, w tonie sensacji opisywane przez prasę tygodniową.

Nie będziemy szczegółowo przedstawiać zasad prowadzenia tych badań, gdyż zostały one opisane przez Jareme w najnowszym wydaniu „Psychofarmakologii doświadczalnej i klinicznej” (3). Ograniczymy się do omówienia jedynie ogólnych reguł, niezbędnych dla zrozumienia naszych rozważań.

Badania nowych leków (IND – Investigational New Drugs) prowadzone były przez nas na zlecenie wyspecjalizowanych firm, tzw. Kontraktowych Organizacji Badawczych (Contract Research Organisation – CRO), które zajmują się nimi dla firm farmaceutycznych (sponsorów). Badania te odbywają się zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice), czyli wymagają uzyskania od chorego tzw. zgody poprzedzonej informacją (informed consent). Ich metodologia jest ściśle określona przez sponsora i CRO w tzw. protokole, zawierającym kryteria włączenia i wyłączenia, środki

bezpieczeństwa, terminarz badań i narzędzia badawcze, sposoby raportowania zdarzeń niepożądanych itd.

Zadanie badacza sprowadza się do postępowania „krok po kroku” za protokołem, a następnie dokumentowania swych spostrzeżeń, tj. m.in. wyników uzyskanych w skalach psychopatologicznych, skalach objawów pozapiramidowych, zdarzeń niepożądanych, zmiany dawki leku, podawania innych leków itd. w dostarczonych przez CRO i sponsora kartach obserwacji klinicznej (Case Report Forms – CRF). Badania laboratoryjne przeprowadzane są prawie zawsze w laboratorium CRO, tak więc i tu zadanie badacza jest czysto techniczne i sprowadza się do pobrania materiału biologicznego i wyeksportowania go pocztą kurierską.

Zasady GCP wymagają by każdy protokół badawczy był zaakceptowany przez niezależną komisję etyczną (Independent Ethics Committee). Ocenie komisji podlegają: protokół, tzw. broszura badacza, zawierająca wszystkie informacje o badanym produkcie, informacja dla pacjenta, formularz świadomej zgody pacjenta oraz inne dokumenty (certyfikat ubezpieczenia itp.). Dokumenty te są przedkładane Komisji Bioetyki wraz z wnioskiem sporządzonym przez badacza.

Zawiera on skrócone informacje na temat programu w postaci wyciągu z protokołu. Jeden z członków Komisji, pełniący rolę recenzenta zapoznaje się z tymi materiałami. W trakcie posiedzenia Komisji badacz referuje założenia planowanego badania oraz odpowiada na pytania członków Komisji. Po wysłuchaniu opinii recenzenta i naradzie – prowadzonej niejawnie dla badacza – zapada decyzja bądź o pełnej lub warunkowej zgodzie na prowadzenie badania, albo decyzja negatywna. Możliwa jest też taka decyzja warunkowa, która w istocie jest decyzją odmowną, gdyż ingerencja w protokół i metodologię jest tak daleko idąca, że nie do zaakceptowania przez sponsora i CRO.

Trzeba dodać, że obecne Komisje Bioetyczne zobowiązane są do zasięgnięcia opinii o planowanym badaniu nowego leku u eksperta z poza swego składu.

Notyfikacji Komisji wymagają również dokumenty wytworzone w trakcie trwania badania: raporty o Poważnych Niepożądanych Wydarzeniach (Serious Advert Events – SEA), zmiany protokołu, uaktualnione wersje broszury badacza, zmiany składu zespołu badawczego itp.

Bez wątpienia najważniejszym i najtrudniejszym elementem procesu uzyskiwania zgody Komisji Bioetyki jest swoiste przesłuchanie, jakiemu poddawany jest przed nią badacz.

Właśnie tutaj ujawniają się wszelkie wątpliwości i zastrzeżenia wobec planowanego badania. Tutaj też badacz ma okazję w trakcie dyskusji przekonać gremium do zgodności planowanego badania z zasadami bioetyki.

Przed Komisją

W ostatnich 4 latach badaliśmy w naszej Klinice 3 leki przeciwdepresyjne, 5 leków o działaniu przeciwpsychotycznym oraz jeden środek normotymiczny.

Osiem programów prowadzonych było przez sponsorów za pośrednictwem CRO, a jeden bezpośrednio przez firmę farmaceutyczną.

Problemy, które powstawały można podzielić na kilka grup:

- związane z koniecznością uzyskania zgody poprzedzonej informacją,
- związane z używaniem placebo,
- związane z wymogiem wash-out i placebo run-in
- związane z wymogiem skutecznej antykoncepcji jako kryterium włączenia do badania kobiet,
- związane z badaniem genomu,
- związane z pojawiającymi się w trakcie badania poważnymi wydarzeniami niepożądanymi (SAE).

Problemy związane z koniecznością uzyskania tzw. zgody poprzedzonej informacją

Podstawowym warunkiem prowadzenia wszelkich badań leków jest uzyskanie tzw. zgody poprzedzonej informacją (informed consent). Każdy kandydat do włączenia do grupy otrzymuje w szczegółowej, pisemnej formie informacje o celu badania, właściwościach badanego leku, możliwych działaniach ubocznych i powikłaniach. Zawsze też jest informowany o tym, jeśli badanie będzie losowe i z zastosowaniem placebo.

W trakcie uzyskiwania zgody na pierwsze prowadzone przez nas badania punktem spornym było to, czy chory psychicznie w ogóle jest w stanie wyrazić świadomą zgodę (takie pytanie zadawano *expressis verbis*). Z biegiem czasu powstał jednak consensus co do tego, że do badań nie należy włączać takich chorych, u których występują wybitne zaburzenia czynności poznawczych lub tak daleko zdezorganizowanych psychotycznie, iż wyrażona zgoda będzie zgodą pozorną – np. z powodu myśli samobójczych (udział w badaniu nowego nieznanego leku jako sposób popełnienia samobójstwa), objawy negatywne schizofrenii tak nasilone, że powodujące całkowity brak zainteresowania treścią informacji i możliwymi konsekwencjami, objawy pozytywne tak nasilone, że wyczerpujące praktycznie kontakt z rzeczywistością.

Nigdy nie korzystaliśmy też z możliwości podpisywania zgody u takich pacjentów przez prawnych opiekunów.

Kilka razy dyskutowaliśmy na posiedzeniu Komisji kwestię – jak szczegółowa powinna być informacja dla pacjenta. Rzeczywiście, niektóre informacje bywały bardzo drobiazgowo i tak sformułowane, że istotnie można było mieć obawy czy chory jest w stanie je zrozumieć.

Warto tu jednak przytoczyć stanowisko Beuchampa i Childressa odnośnie zatajania pewnych informacji w eksperymencie medycznym. Piszą oni: „czasami pacjent nie potrafiłby ich ogarnąć, czasami z kolei trudno jest orzec, czy nie znana mu informacja okaże się istotna dla wydania zgody” (1). Trzeba też dodać, że informacja na piśmie zawsze jest uzupełniana przez badacza ustnie

– czasami polegało to na uczciwym przetłumaczeniu treści pisanych na pojęcia zrozumiałe dla pacjenta („na chłopski rozum”).

Problemy związane ze stosowaniem placebo

Stosowanie placebo jako komparatora w klinicznych badaniach leków psychotropowych jest bardzo kontrowersyjne. W znanym i szeroko dyskutowanym artykule Bilikiewicz stanowczo sprzeciwił się takim praktykom, uznając je za nieetyczne (2). Z drugiej strony zasługuje na uwagę stanowisko prof. Lecrubier, który, odnosząc się do placebo w badaniach leków przeciwdepresyjnych, przypomina, że jest ono skuteczne u 30% chorych na depresję.

Wśród 9 prowadzonych przez nas programów, placebo stosowane było przy badaniu 2 leków przeciwdepresyjnych. Badanie te były jednak prowadzone w 3 grupach równoległych, tj. badany lek versus placebo versus aktywny komparator o sprawdzonym działaniu klinicznym, przy czym stosunek randomizacyjny (randomisation ratio) był taki, że grupa leczona placebo była najmniej liczna.

W każdym przypadku stosowanie placebo było gorąco dyskutowane z Komisją. W każdym przypadku istniała jednak pełna zgoda badaczy na wycofywanie pacjentów z badań w razie pogorszenia lub braku znaczącej poprawy. Taką możliwość dają przecież wszystkie protokoły badania nowych leków.

Jednak wypada zgodzić się z Bilikiewiczem, że najwłaściwsze jest stosowanie aktywnego komparatora. Placebo powoduje dyskomfort psychiczny u badacza, pacjenta i personelu pomocniczego.

Prowadząc badanie metodą podwójnie ślepej próby zawsze przecież staramy się, choćby nieświadomie, „odgadnąć” jaki lek otrzymuje chory. Czasami jest to względnie proste, bo przecież jeśli komparatorem dla atypowego neuroleptyku jest haloperidol, to jeśli u chorego wystąpią ostre dyskinezy to identyfikacja leku jest prawie pewna.

Jeśli komparatorem jest placebo, to w każdym właściwie przypadku podejrzewaliśmy, że nasz pacjent właśnie je otrzymuje i tak naprawdę nie jest przez nas leczony.

Jesteśmy przekonani, że takie nastawienie do leku prowadziło w trakcie rozmów z pacjentami do ujawniania przez nas niepewności i obawy, co mogło stymulować ich do wycofywania zgody na dalszy udział w badaniu – tak się stało kilka razy („po lekarzu widać, że coś jest nie tak z tym nowym lekiem – lepiej się wycofać”).

Sądzimy także, że nie można pomijać w tych przypadkach wpływu personelu pielęgniarskiego, który wiedząc, że pacjent, który, być może zażywa placebo jeszcze się poprawił, w różny werbalny i niewerbalny sposób pogłębia niepewność lekarza i skłania go do przerwania badań („no, doktorze, kiedy zaczniecie go naprawdę leczyć”). Zapewne prowadziło to do licznych przedczesnych wyłączeń chorych, którzy, być może i dostawali aktywny,

wartościowy lek, lecz nie upłynął jeszcze odpowiedni czas by ujawniło się jego działanie. W sposób oczywisty prowadzi to zafałszowania wyników badania i jest kolejnym dowodem na to, że stosowanie placebo wcale nie poprawia metodologii.

Problemy związane z wymogiem wash-out i placebo run-in

W cytowanym już artykule profesor Bilikiewicz odnosi się również krytycznie do powszechnie wymaganej w badaniach nowych leków praktyki pozostawiania pacjentów bez leczenia (wash-out). Wash-out czasami realizowany jest w postaci tzw. placebo run-in.

W naszych badaniach czas ten był różnie długi – od 24 godzin do 14 dni. Krótkie kilkudniowe okresy karencji były dość łatwe do zaakceptowania przez Komisję. Jedynie badanie, w którym okres ten miał trwać dwa tygodnie wzbudziło wątpliwości. Jednak, ponieważ dotyczyło ono chorych na schizofrenię, o przebiegu stabilnym, bez zaostrzeń, tj. takich, u których można by rozważać nawet odstawienie neuroleptyku, plan ten został zaakceptowany, pod warunkiem, zgodnym zresztą z protokołem, iż w razie pogorszenia się stanu psychicznego w okresie wash-out niezwłocznie wrócimy do dotychczasowego leczenia

Problemy związane z antykoncepcją

Jednym z kryteriów włączenia do badań kobiet jest ich niezdolność do zajścia w ciążę.

W praktyce oznacza to, że muszą one stosować skuteczną antykoncepcję, lub być w okresie pomenopauzalnym, lub być niezdolne do koncepcji z innych powodów (sterylizacja chirurgiczna, potwierdzona niepłodność). Protokoły pozostawiają w większości wypadków uznaniu badacza ocenę jako metoda antykoncepcji jest skuteczna, niektóre wyliczają jednak enumeratywnie dopuszczalne sposoby antykoncepcji. Właśnie przy dyskusji nad takim protokołem, w którym wśród dopuszczalnych metod wyliczona była sterylizacja chirurgiczna doszło do dyskusji z jednym z członków Komisji, duchownym, który wyraził poważną obawę, że badacze będą namawiać kobiety do poddania się takiej operacji. Po rozwianiu jego wątpliwości Komisja zaakceptowała badanie. W dwóch przypadkach natomiast doszło do warunkowego przyjęcia programu. Raz musieliśmy w ogóle wyłączyć kobiety z badań, zaś w drugim przypadku wolno nam było kwalifikować tylko kobiety w wieku pomenopauzalnym. Co ciekawe najbardziej restrykcyjne ograniczenie dotyczyło leku najlepiej już poznanego i będącego w końcowym etapie procesu rejestracyjnego w Polsce – risperidonu.

Problemy związane z badaniem genomu

W dwóch programach opcjonalnie prowadzone było badanie genotypu pacjentów. Wymagało one pobrania dodatkowej, niewielkiej ilości krwi, nie była jednak wymaga odrębna zgoda na tę procedurę. Podczas dyskusji jeden z członków Komisji zażądał uzyskiwania dodatkowej zgody na to badanie, gdyż dane o genomie człowieka powinny być tajne. Odstąpił on od tego żądania po przypomnieniu, iż dane osobiste pacjentów są tajne, a w bazach danych występują tylko ich inicjały, data urodzenia i numer randomizacyjny.

Należy sądzić, że włączenie badania genomu do programów badania leków musi znaleźć odrębne uregulowanie. Jak pisze Przyłuska-Fiszler pojawia się bowiem tendencja do utajniania wyników tych badań i patentowania sekwencji genów, gdy tymczasem przyjęta na 29 sesji Konferencji Generalnej UNESCO Powszechna Deklaracja o Genomie Ludzkim i Prawach Człowieka uznaje, że genom ludzki stanowi wspólne dziedzictwo ludzkości i nie pozwala na czerpanie zysków finansowych z badań w tym zakresie oraz na przywłaszczanie sobie prawa do patentowania ludzkich genów (4).

Problemy związane z pojawiającymi się w trakcie badania poważnymi zdarzeniami niepożądanymi

W trakcie każdego wielośrodkowego, międzynarodowego badania zdarzają się poważne wydarzenia niepożądane (Serious Adverse Events), które muszą być natychmiast raportowane sponsorowi i CRO. Każdy badacz otrzymuje informacje o każdym takim zdarzeniu i jest zobowiązany do notyfikowania ich Komisji Bioetyki. Zwykle reakcje na takie notyfikacje polegały na przyjęciu ich do wiadomości. Tylko raz Komisja zasięgnęła opinii recenzenta spoza swego składu i zaleciła w następstwie poszerzenie badań wykonywanych zgodnie z wymogami protokołu o EEG.

Podsumowanie

Kilka prowadzonych w naszej Klinice programów badań nowych leków psychotropowych nie upoważnia nas jeszcze do żadnych uogólnień, jest raczej kazuistycznym opisem problemów powstających w kontaktach z Komisją Bioetyki. Nie chcemy też stwarzać wrażenia u czytelników, że w procesie uzyskiwania zgody na takie badania toczy się jakaś walka pomiędzy badaczami a Komisją. Jest to twórcza dyskusja, polegająca na wyjaśnianiu stanowiska i tworzenia konsensusu.

Osobiście odnosimy wrażenie, że kontrowersje pojawiające się przy pierwszych badaniach (zwłaszcza kwestia zdolności do wyrażenia świadomej zgody) nie pojawiały się już później. Dotyczy to także sprawy antykoncepcji u kobiet.

Świadczy to tworzeniu się, w miarę nabierania doświadczeń, stałych uzgodnień między Komisją i badaczem.

Problemem gorącym przez cały czas było natomiast stosowanie placebo. Zgadza się z profesorem Bilikiewiczem, iż placebo nie poprawia metodologii badań, również z powodu problemów psychologicznych i organizacyjnych, które opisaliśmy wyżej. Dyskomfort badaczy rozszerza się na personel medyczny i pacjentów powodując taką ilość wycofanych pacjentów, która może zafałszować wynik próby. Nie stwarza takich sytuacji stosowanie jako komparatora aktywnego leku o sprawdzonym działaniu i dobrze poznanych działaniach niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Beauchamp T. L., Childress J. F.: Zasady etyki medycznej. Książka i Wiedza, Warszawa, 1996.
2. Bilikiewicz A.: Przeciw nadużywaniu metodologii w psychiatrii. *Psych. Pol.* 1996, XXX, 4, 555–560.
3. Jarema M.: Kliniczne badanie leków psychotropowych. W: Kostowski W., Pużyński S. (red): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa, 1996, 236–251.
4. Przyłuska-Fiszer A.: Etyczne problemy genetyki – zarys problematyki *Prawo i Medycyna* 4 (vol. 1), 1999, 38–48