

Marcin Walter

Badania kliniczne leków w świetle wymagań stawianych w Unii Europejskiej (UE), USA i w Polsce oraz wobec uwarunkowań w skali globalnej¹

Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce²

1. Troska o język: Badanie kliniczne a „eksperyment”

Mianem medycyny klinicznej określa się działalność służącą opracowywaniu i wdrażaniu nowych metod rozpoznawania i leczenia chorób. Aby to jeszcze bardziej uściślić sięgnę do publikacji WHO „International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects”³, w której czytamy: „Badania z udziałem ludzi obejmują takie, które są podejmowane dla leczenia pacjenta (*badania kliniczne*) oraz te, które są podejmowane z udziałem pacjentów lub innych ludzi, lub tylko z danymi ich dotyczącymi, wyłącznie w celu poszerzenia zakresu wiedzy ogólnej (*niekliniczne badania biomedyczne*)”. Szacunek, jakim współczesna medycyna otacza etyczną działalność badawczą odpowiadającą wysokim wymaganiom naukowym powoduje, że od czasu Deklaracji Helsińskiej wszystkie dokumenty wydane przez WHO i Unię Europejską (UE) posługują się wyłącznie podanymi wyżej określeniami, nie używają natomiast w odniesieniu do badań z udziałem ludzi słowa „eksperyment”. Niestety, związanych z tym „wpadek” nie uniknęła ani obecna Ustawa o Zawodzie Lekarza, ani wydawana przez Naczelną Radę Lekarską „Gazeta Lekarska” w niektórych publikacjach⁴.

2. Od „chemicznej czystości” do Dobrej Praktyki Badań Klinicznych

Jeszcze przed 100 laty, każdy mógł sprzedawać środki farmaceutyczne w USA bez jakichkolwiek zezwoleń i ograniczeń. Pierwszy nadzór ze strony władz pojawił się w USA w 1927 r. (**powołanie FDA**) i dotyczył „chemicznej

¹ Tekst z niewielkimi modyfikacjami publikowany uprzednio w kwartalniku „Prawo i Medycyna” 1999 Nr 3, str. 94–103.

² Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, ul. Kubickiego 5, 02-954 Warszawa, Fax (0-22) 642 6735

³ International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS/WHO, Genewa 1993, ISBN 92 9036 056 9

⁴ Piotr Janaszek „Króliczek”, Gazeta Lekarska, nr 10 (81) październik 97

czystości” sprzedawanych produktów i wiarygodnych informacji o składzie produktu na etykietach. Wypadki z Sulfanilamidem w USA w 1937 r.⁵, oraz z Thalidomidem w Europie⁶ w 1960 r. spowodowały poprawienie tzw. Food, Drug and Cosmetic Act w USA w 1962 r. oraz wprowadzenie przez kraje europejskie wymagań rejestracyjnych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności nowych leków poprzez kontrolowane badania kliniczne. Wymagania i procedury stawały się coraz bardziej skomplikowane i długotrwałe, aż do roku 1980 r. kiedy epidemia AIDS zmieniła sposób współpracy władz i przemysłu na ścisłe partnerstwo w szybkim i właściwym przygotowaniu do wprowadzenia rzetelnie przebadanych, bezpiecznych i skutecznych leków.

Równoległe z tym procesem trwały prace nad ochroną praw pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych. Zwołana w 1964 r. przez World Medical Association Konferencja Helsińska opracowała dokument zwany „**Deklaracją Helsińską**” będący fundamentem wszystkich późniejszych kodyfikacji w zakresie etyki badań biomedycznych w wielu krajach. Dokument ten (*Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects*) wymaga, aby badania takie miały określone podstawy naukowe (badania przedkliniczne), protokół badania (określający cel, metodykę i plan), protokół badania winien być zatwierdzony przez niezależną (od badacza i sponsora) komisję etyczną, pacjent powinien być poinformowany o celu, metodzie, ryzyku i potencjalnych korzyściach badania, badania powinny być prowadzone przez badaczy o odpowiednich kwalifikacjach, zgoda na udział w badaniu powinna być wyrażona na piśmie, badacz i sponsor powinni być odpowiedzialni za bezpieczeństwo pacjenta w badaniu.

Jednak pomimo takich wskazówek zdarzały się nadal badania, gdzie tych zaleceń nie przestrzegano. W 1972 r. przerwano pod naciskiem prasy tzw. „Tuskegee Study” prowadzone w USA od 1932 r. na czarnoskórych mieszkańcach Alabamy, w którym obserwowano przebieg nieleczzonej kiły. Badaniem tym objęto ok. 600 pacjentów, którym od 1973 r. wypłacono tytułem odszkodowań 10 mln USD, a prezydent USA dopiero w kwietniu 1997 r. przeprosił jego ofiary.

Aby zatem maksymalnie chronić dobro pacjenta, a jednocześnie zapewnić rzetelność danych uzyskanych w wyniku badania klinicznego opracowano zasady tzw. **Dobrej Praktyki Badań Klinicznych (Good Clinical Practice – GCP)** wywodzące się z Deklaracji Helsińskiej, z tzw. *Proposed establishment of regulations on obligations of sponsors, monitors and investigators* wydanych w USA w 1977 r. (i innych regulacji opublikowanych w *Federal Register*) oraz z dokumentu *Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community* (1991). Ostateczna wersja tych zasad opracowana przez

⁵ Zmarło w wyniku zastosowania leku ok. 100 osób, lek rozpuszczano w glikolu.

⁶ Thalidomid zsyntetyzowano w Niemczech w 1954 r., z powodu zastosowania u kobiet ciężarnych, do momentu wycofania go ze sprzedaży w 1962 r. spowodował wady wrodzone u ok. 5000 osób.

Międzynarodową Konferencję ds Harmonizacji (ICH – patrz niżej) została wprowadzona z niewielkimi modyfikacjami przez ustawodawstwo USA (Publikacja w Federal Register 9 maja 1997 r.), Japonii (Marzec 1997 r.) i Unii Europejskiej (*aktualnie stanowi aneks do dyrektywy 75/318/EEC, w trakcie przygotowywania⁷ jest kolejna Dyrektywa pt.: European Parliament and Council Directive on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to the implementation of Good Clinical Practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use*). Dokument ten został również wydany w polskim przekładzie przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej w 1998 roku⁸.

Zasady Dobrej Praktyki Badań Klinicznych są międzynarodowym standardem medycznym, etycznym i naukowym w zakresie planowania, prowadzenia, dokumentowania i ogłaszania wyników badań prowadzonych z udziałem ludzi. Określają one i rozgraniczają odpowiedzialność i obowiązki badacza (lekarza), sponsora, komisji etycznej i odpowiednich władz (instytucji) w badaniu klinicznym. Szczególne wymagania stawiają one Niezależnym Komisjom Etycznym⁹. Komisja Etyczna zatwierdza protokół, informację/zgodę pacjenta, zatwierdza zmiany w protokole, opiniuje kwalifikacje badacza/ośrodka, ocenia ryzyko w trakcie badania (może nawet zalecić przerwanie badania). Zgodnie z GCP w skład Komisji Etycznej powinno wchodzić co najmniej pięciu członków, w tym jedna osoba, której główny obszar profesjonalnych zainteresowań leży poza sferą nauki i 1 osoba niezależna od ośrodka, przy którym Komisja jest afiliowana. Komisja powinna posiadać pisemne procedury postępowania (SOP) oraz sprawozdania ze spotkań i dokumenty te archiwizować. W trakcie rozpatrywania wniosku mogą głosować jedynie członkowie Komisji obecni na zebraniu. Komisja powinna wydać w rozsądnym czasie pisemne zawiadomienie o decyzji/powodach/sposobach apelacji. Powinna prowadzić bieżącą ocenę bezpieczeństwa badania. Badacz nie może dopuszczać jakichkolwiek odchyień od protokołu badania czy też zmian w protokole bez zgody sponsora i przed wyrażeniem przez komisję etyczną pisemnej opinii.

Jakkolwiek dokument GCP do tego się bezpośrednio nie odnosi, zakłada on jednak, że Komisja Etyczna zna wskazówki Światowej Organizacji Zdrowia i CIOMS¹⁰ dotyczące badań biomedycznych z udziałem ludzi, a w szczególności

⁷ Dyrektywa jest przygotowana i zatwierdzona przez Komisję Europejską, aktualnie po pierwszym czytaniu w Parlamencie Europejskim.

⁸ Zasady Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych, MZiOS Warszawa, 1998, ISBN 83-908810-2-0

⁹ Określone w GCP obowiązki badacza, sponsora, monitora i protokołu badania nie są tutaj omawiane. W Polsce działalność Komisji Bioetycznych reguluje Rozporządzenie MZiOS z dnia 11 maja 1999 r., Dz.U. 47, poz. 480. Rozporządzenie to jednak nie gwarantuje, że Komisja Bioetyczna będzie działała zgodnie z zasadami GCP – zainteresowanym szczegółami polecam lekturę artykułu: „Liberum veto albo na marginesie Rozporządzenia MZ i OS w sprawie Komisji Bioetycznych”. „Prawo i Medycyna”, 1999 r., Nr 3, Str. 115–120.

¹⁰ CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences (agenda afiliowana przy WHO)

broszurę: *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Dokument ten (patrz przypis 3) został przygotowany w 1982 r., poprawiony w 1993 r. i jest jednym z kilku podstawowych¹¹ opracowań na temat etyki badań klinicznych i nieklinicznych badań biomedycznych.

3. Uwarunkowania w skali globalnej = sposób finansowania

Mitem pokutującym jeszcze w niektórych środowiskach jest opinia, że badania kliniczne nowych leków mogą być prowadzone we wszystkich ośrodkach akademickich i klinicznych, a koszty ich pokryje budżet uczelni bądź Komitet Badań Naukowych. Nie wszyscy bowiem jeszcze zdają sobie sprawę, że średni koszt przeprowadzenia nowego leku przez wszystkie fazy badań klinicznych wynosi obecnie ok. **500 milionów USD**¹². Niesie to określone skutki dla możliwości prowadzenia takich badań oraz zawęża listę potencjalnych ich sponsorów. Takich kosztów **nie jest w stanie pokryć budżet żadnego z państw Unii Europejskiej (ani Polski)**, stwarza to również barierę nie do przebycia dla polskiego przemysłu farmaceutycznego. Warto może dopowiedzieć, że prowadzone przez polski przemysł badania bio-równoważności „starych” leków (tj. takich, które zostały już wcześniej zarejestrowane przez innego producenta i utraciły po kilkunastu latach ochronę patentową – właściwa nazwa angielska „generic compound”) z tzw. „odpowiednikiem leku badanego” również będą musiały być prowadzone według zasad GCP, co niewątpliwie wpłynie na ich koszty.

Poważne konsekwencje tak wysokich kosztów dla zagranicznego przemysłu farmaceutycznego nie są u nas w kraju dostrzegane i brane pod uwagę. Do roku 1985 globalne krzywe przychodów ze sprzedaży leków i wydatków poniesionych na badania bieły równolegle. Od 1985 r. linie te coraz szybciej się rozchodzą, co jest spowodowane stale rosnącymi kosztami badań naukowych, w szczególności klinicznych (o tym w dalszej części). Następnym wydatków na badania, nie zabezpieczanych zyskami ze sprzedaży są bankructwa firm, sprzedaż ośrodków naukowo-badawczych innym firmom i pozostanie przy produkcji tzw. „generic compounds” (sytuacja niewiele różniąca się od sytuacji polskiego przemysłu), łączenie się firm z redukcją zatrudnienia oraz przejmowanie mniejszych firm przez większe. Jest to trend „globalizacji”, który dotyczy również innych gałęzi przemysłu, banków, linii lotniczych etc. Co z tego wynika? Otóż, w ciągu zaledwie kilku lub kilkunastu lat **o istotnym postępie światowej farmakoterapii będą decydowały (choćby tylko ekonomicznie) wyłącznie firmy o zasięgu globalnym, to jest takie, które zdolne są rejestrować**

¹¹ CIOMS/WHO ponadto opracowały *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies*, Genewa 1991 r.

¹² *Financial Times* 9 grudnia 1998 r.

i sprzedawać leki na najważniejszych rynkach świata (USA to 32% światowej sprzedaży leków, Japonia 21%, Europa jako całość 27%, reszta świata 20%). **Firm takich będzie nie więcej niż kilkanaście** (aktualnie wielkość rocznej sprzedaży firmy otwierającej listę gigantów wynosi 13,5¹³ mld USD, ale już na dziesiątym miejscu spada do ok. 6 mld USD, a na dwudziestym do 2 mld USD). Co zatem spowodowało tak niewiarygodny wzrost kosztów badań naukowych nowych leków? Wbrew pozorom, to nie nowe technologie w części przedklinicznej (inżynieria genetyczna czy tzw. „combinatorial chemistry” lub „high throughput screening” pozwalający przetestować 50.000–100.000 nowych związków w ciągu tygodnia). Krzywa poniesionych kosztów łagodnie wznosi się przez fazę przedkliniczną aż do pierwszej fazy¹⁴ badań klinicznych włącznie. Ostre zgięcie krzywej kosztów następuje **między pierwszą i drugą fazą badań klinicznych i odtąd będzie się ona wspinać prawie pionowo aż do momentu rejestracji leku** w USA bądź Unii Europejskiej (UE) kiedy osiągnie już owe 500 mln USD lub nawet więcej. Co ciekawe, ta proporcja kosztów fazy klinicznej do przedklinicznej była jeszcze w roku 1980 dokładnie odwrotna. Dlatego wiele ośrodków akademickich, ale również małych firm biotechnologicznych jest w stanie doprowadzić związek chemiczny do momentu „drug candidate”, lub nawet w wyjątkowych wypadkach do pierwszej fazy badań klinicznych, a następnie zmuszonych jest go odsprzedać gigantowi, który będzie w stanie sponsorować program kliniczny z tą substancją.

Wzrost kosztów badań klinicznych spowodowały coraz większe (aczkolwiek jak najbardziej uzasadnione) wymagania organów rejestracyjnych w USA i UE. W roku 1980 aby zarejestrować nowy lek w USA należało objąć badaniami klinicznymi średnio 1500 pacjentów, w roku 1992 – 3500, a obecnie nawet ponad 5000 pacjentów (z tego też powodu badania prowadzone są jednocześnie w wielu krajach, gdyż w wielu wskazaniach nie jest już praktycznie możliwe przedstawienie materiału zebranego wyłącznie w jednym z krajów UE). Średnia ilość badań klinicznych na jedną rejestrację wynosiła w 1980 r. 30, a w 1992 r. już 60! W związku z coraz dłużej trwającymi badaniami klinicznymi przedrejestracyjnymi (**ok. 8–10 lat – sic!**) coraz krótszy jest pozostający po rejestracji okres ochrony patentowej i tak, jeśli patent wynosi 12 lat, to na sprzedaż, która mogłaby zwrócić poniesione 500 mln USD pozostaje zaledwie 2 lata. Trwa zatem nacisk na skrócenie okresu badań klinicznych poprzez lepszą organizację pracy. Aby sobie uświadomić w pełni wszystkie naciski, jakim podlega przemysł, wystarczy policzyć, że równo **1 mln USD kosztuje każdy dzień** skrócenia okresu badań klinicznych dla ważnego leku, który w okresie wygasania patentu przynosiłby sprzedaż rzędu 300 mln USD rocznie.

¹³ Tekst został napisany przed połączeniem się firmy Hoechst i RPR w koncern Aventis, który planuje przychody ze sprzedaży 20 mld USD rocznie.

¹⁴ Pierwsza faza badań klinicznych to badania leku z udziałem zdrowych ochotników.

4. Wymagania organów Unii Europejskiej (UE)

W Unii Europejskiej powołano w 1993 r. **European Medicines Evaluation Agency (EMEA)**¹⁵, która ma trzy zadania: wysokiej jakości ocenę produktów medycznych jednocześnie udzielając wskazówek dot. badań tych produktów, rozwijanie procedur pozwalających na szybki dostęp pacjentów z całej UE do innowacyjnych leków poprzez pojedynczą akceptację oraz ochronę bezpieczeństwa leków poprzez sprawowanie nadzoru farmakoepidemiologicznego. Jej komisją naukową opiniującą metodykę badań jest tzw. **Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)**. W Komisji Europejskiej¹⁶ można zaopatrzyć się w pisemne wskazówki¹⁷ określające dokumentację, jaką należy przedstawić EMEA dla rejestracji leku w UE. Należy tutaj dodać, że istnieją dwie procedury rejestracji leku w krajach UE:

1. **Procedura centralna** (*centralised procedure*), obowiązkowa dla produktów medycznych uzyskanych metodą biotechnologii i alternatywna dla tzw. innowacyjnych produktów medycznych. Wniosek składany jest bezpośrednio do biura EMEA i po ocenie trwającej ok. 210 dni i otrzymaniu pozytywnej opinii CPMP przekazywany jest on przez EMEA do pojedynczych krajów UE dla indywidualnych rejestracji.
2. **Procedura zdecentralizowana** (*decentralised procedure*) oparta o zasadę tzw. *mutual recognition* stosowana jest do pozostałych produktów. Wniosek składa się wtedy do władz jednego z krajów UE i jego ocena przez władze tego kraju stanowi podstawę do rozpatrzenia dokumentacji w pozostałych krajach UE.

Jakie zatem wymagania stawia EMEA badaniom klinicznym?

We wspomnianym w przypisie „Notice to Applicants 2A” w **rozdziale IX „Dokumentacja Kliniczna”** czytamy, że „zgodnie z **Dyrektywą 91/507/EEC** wszystkie badania kliniczne muszą być planowane, przeprowadzane i raportowane zgodnie z zasadami **Dobrej Praktyki Badań Klinicznych**”. Jest to jedyny wymóg, który ma uniwersalne zastosowanie do wszystkich bez wyjątku prowadzonych badań, które stanowią część wniosku rejestracyjnego. Pozostałe wskazówki znajdują się w tomie 3-cim, ponieważ jednak większość z nich została rozwinięta i uzupełniona w dokumentach ICH, należy w tym miejscu powiedzieć o pracach Międzynarodowej Konferencji ds Harmonizacji (ICH).

Z uwagi na to, że badania kliniczne prowadzone są jednocześnie w wielu krajach i obejmują coraz więcej pacjentów, organy rejestracyjne USA, UE

¹⁵ European Medicines Evaluation Agency (EMEA), 7 Westferry Circus, London E14 4 HB, wskazówki dotyczące badań klinicznych i wniosków rejestracyjnych można znaleźć na stronach internetowych tej agencji: www.eudra.org

¹⁶ European Commission, Directorate General for Industry, DGIII/E/3 – Pharmaceuticals, 200 Rue de la Loi, B-1049 Brussels, Fax. +3222961520, Tel. +3222961656

¹⁷ Notice to Applicants Volume 2A: Administrative requirements for the submission of an application for marketing authorisation and guidance for companies. Notice to Applicants Volume 2B: Presentation and content of the application dossier

i Japonii zdecydowały w 1990 r. o powołaniu **Międzynarodowej Konferencji ds Harmonizacji (ICH)**, której prace zmierzają do unifikacji wymagań stawianych danym z badań przedklinicznych i klinicznych w procesie rejestracji leków w tych regionach. Wpływa to na zmniejszenie ilości pacjentów, których należy objąć badaniami, zmniejsza koszty i skraca czas badań produktu. Uczestnikami procesu ICH są: Komisja Europejska (+ EMEA), FDA (USA), Japońskie Ministerstwo Zdrowia (MHW), organizacje międzynarodowe (EFPIA) a jako obserwatorzy: Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) i władze Kanady. Prace podzielono na 4 kategorie: Q (Quality), S (Safety), E (Efficacy) i M (Multidisciplinary).

5. Jak wygląda realizacja programu badań klinicznych nowego leku

Po ukończeniu fazy przedklinicznej sponsor zestawia tzw. Clinical Development Plan uwzględniający większość planowanych badań klinicznych. Nie jest to jednak plan niezmienny, gdyż często schemat badania fazy trzeciej może zależeć od wyników uzyskanych w fazie drugiej. W USA istnieje obowiązek powiadomienia FDA przed rozpoczęciem pierwszej fazy badań składając tzw. Investigational New Drug Application (IND)¹⁸. FDA w terminie 30 dni po otrzymaniu IND może wydać zakaz przejścia do fazy klinicznej z badanym produktem. W praktyce wskazane jest jak najwcześniejsze nawiązanie dialogu z FDA i omówienie planu klinicznego. Trudno sobie bowiem wyobrazić dzisiaj sponsora rozpoczynającego niezwykle kosztowną fazę III badań klinicznych (szczególnie IIIB) bez zapoznania się z uwagami FDA. Wniosek o rejestrację leku (New Drug Application – NDA) składa się zwykle po ukończeniu fazy IIIa, w wyjątkowych wypadkach (ciężkich schorzeń, gdzie nie istnieje skuteczne leczenie) po ukończeniu fazy II.

W Wielkiej Brytanii wystarczy jedynie uzgodnić z władzami rozpoczęcie badań klinicznych fazy I (CTX – Clinical Trial Exemption certificate), ale na badania fazy II i III należy uzyskać zgodę odnośnych władz (CTC – Clinical Trial Certificate). Oczywiście, każde pojedyncze badanie musi uzyskać pozytywną opinię/akceptację Institutional Review Board (IRB) w USA względnie Niezależnej Komisji Etycznej w UE.

Ilu pacjentów należy objąć badaniami klinicznymi, aby uzyskać rejestrację leku? Zależy to od konkretnego programu badawczego. Liczba powinna być adekwatna, aby uzyskać wystarczające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Generalnie w fazie I uczestniczy 20–80 zdrowych ochotników (w szczególnych przypadkach: pacjentów). W fazie II badany lek podaje się 100–200 pacjentom. Liczba pacjentów w fazie III-ciej może ulegać największym wahaniom. Należy przy tym pamiętać, że aby zarejestrować preparat do

¹⁸ CoIND powinien zawierać jest opublikowane w: Guidance for Industry: Content and format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including well-characterized, therapeutic, biotechnology-derived products. Strony internetowe FDA: www.fda.gov

przewlekłego leczenia zgodnie z ICH Guideline E1A¹⁹ lek powinno otrzymać co najmniej 1500 pacjentów, w tym 300–600 pacjentów leczonych przez 6 miesięcy i ok. 100 poddanych działaniu leku przez 12 miesięcy.

Celem udowodnienia skuteczności FDA wymaga²⁰ minimum dwu właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych badań, każde z nich powinno przynieść niezależnie od drugiego wyniki przekonujące o skuteczności. W szczególnych sytuacjach wniosek może zostać przyjęty w oparciu o jedno adekwatne i dobrze kontrolowane badanie.

Aby sprawdzić zgodność z ICH GCP, FDA przeprowadza inspekcje w tych ośrodkach, gdzie badanie kliniczne przedrejestracyjne jest/było prowadzone, bez względu na kraj. Rozmawiając z badaczami inspektorzy FDA sprawdzają kto był za co odpowiedzialny, w których pomieszczeniach badanie było przeprowadzane, jak zapisywano dane, jak ewidencjonowano badany produkt, jak pracował monitor badania. Następnie inspektorzy przechodzą do inspekcji danych z przeprowadzeniem tzw. weryfikacji danych źródłowych. Konsekwencje ew. stwierdzonych przez FDA odchyień od zasad GCP mogą być bardzo poważne dla badacza i sponsora. Dlatego też monitorzy badań klinicznych²¹ i pracownicy działu kontroli jakości sponsora są osobami od których rzetelności i skrupulatności tak wiele zależy.

6. Miejsce polskiej medycyny klinicznej w tym procesie

W tym miejscu muszę się odnieść do drugiego rozpowszechnionego w środowisku medycznym mitu, że Polska jest tanim krajem dla prowadzenia badań klinicznych i to właśnie jest powodem uczestniczenia w nich polskich ośrodków badawczych. Otóż **badania kliniczne w Polsce, sponsorowane jako część międzynarodowych programów badawczych przez wiodące, zagraniczne firmy wcale nie są tańsze od części tego badania prowadzonego w krajach UE**. Tych spośród moich rodaków, którzy wciąż żyją złudzeniami w tym zakresie, odsyłam do niedawnego artykułu w najpoważniejszym piśmie przemysłu farmaceutycznego SCRIP²² będącego plonem konferencji IBC w Budapeszcie we wrześniu 1998 r. Oprócz samej kompensacji, przekraczającej niejednokrotnie kwotę płaconą w niektórych krajach UE istnieją w Polsce liczne „ukryte” koszty, jak chociażby inwestycje w słabo działającą telekomunikację.

¹⁹ The extent of population exposure to assess clinical safety for drug intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions (CPMP/ICH/375/95)

²⁰ FDA: Guidance for Industry. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products (Dokument można uzyskać na internetowych stronach FDA)

²¹ Wg obowiązującej od 1988 r. „Guideline for the monitoring of clinical investigations”, opublikowanej przez FDA, monitorem badań klinicznych może być: „...lekarz, lekarz weterynarii, tzw. „clinical research associate”, pomocniczy personel medyczny, pielęgniarki i technicy. Monitor nie musi posiadać kwalifikacji niezbędnych dla rozpoznawania i leczenia choroby, ale w szeregu osób przeglądających dane z badania powinna się znaleźć osoba o takich kwalifikacjach”.

²² Clinical trials no cheaper in CEE. SCRIP, No 2376, 7 październik 1998, str. 6

Zagranicznych sponsorów wywodzących się z etycznego przemysłu farmaceutycznego przyciągnęły do Polski we wczesnych latach dziewięćdziesiątych nie niższe koszty (choć nie można zaprzeczyć, że w latach 1992–1994/5 były one istotnie niższe), ale dwie niezmiernie ważne sprawy. Pierwszą było powołanie Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych (CEBK), częściowego odpowiednika zachodnich „regulatory authorities”. Po pierwsze, CEBK rozpatrywała (i nadal rozpatruje) aplikacje o wpis do rejestru badań z pełnym uwzględnieniem zasad GCP. Wywołało to być może niepokój innej części podmiotów, jako że skończyła się dowolność w tym zakresie (wydany w 1992 r. polski przekład GCP dla UE, pomimo auspicji MZiOS pozostawał aż do 1994 r. niezbyt często oglądaną publikacją). Po drugie, CEBK zobowiązała się do rozpatrywania aplikacji w ciągu 42 dni. Znaczenia tego nie sposób przecenić, jeśli spojrzeć na ostatnie zdanie z części mojego artykułu dotyczącej finansów oraz na fakt, że w „czasach przed CEBK” wnioski takie mógł być rozpatrywany przez Komisję Rejestracji Środków Farmaceutycznych przez 6 miesięcy lub nawet dłużej. Niestety, należy ubolewać, że nie doszło jeszcze do zapowiadanych inspekcji badań klinicznych prowadzonych w Polsce pod względem zgodności z GCP przez przedstawicieli CEBK lub MZiOS.

Drugim czynnikiem, który przyciągnął sponsorów, było rosnące zaufanie do polskiej medycyny klinicznej pośród tych sponsorów, którzy przed upadkiem muru berlińskiego mieli jeszcze jakieś wątpliwości. Jak wielokrotnie przedstawiano to na międzynarodowych konferencjach Drug Information Association (DIA) rzetelność prowadzonych w Polsce badań klinicznych oraz jakość uzyskanych danych przy starannym monitorowaniu była bardzo dobra. Jakkolwiek nie ma jeszcze w Polsce inspekcji władz, firmy (zgodnie z GCP) prowadzą własny system kontroli jakości i wewnętrznych inspekcji (zwanym audytem). Szczególnie dbałość o jakość i rzetelność popłaca, kiedy do polskich ośrodków przyjeżdża inspekcja FDA lub – w przyszłości – EMEA. Inspektorzy FDA potrafią spędzić w danym ośrodku nawet 2 tygodnie, sprawdzając zgodność badania z zasadami GCP. Jakkolwiek nieprawidłowości stwierdzone przez nich w polskim ośrodku mają nieobliczalne konsekwencje dla firmy, co odbija się na całym wniosku rejestracyjnym (sumującym dane z wszystkich krajów) i ewentualnych późniejszych aplikacjach.

Innym mitem jest brak współdziałania polskich badaczy w opracowywaniu projektów badań. Oczywiście ciągle zdarzają się sponsorzy, którzy zapraszają polskich naukowców do współpracy w momencie, kiedy protokół badania lub cyklu badań jest już zamknięty. Jednak coraz większa liczba firm zaprasza polskich badaczy do wniesienia swoich uwag i pomysłów przed zamknięciem protokołu międzynarodowego badania (tzw. „orientation meeting”). Polscy badacze są często członkami międzynarodowych „Steering Committees” a także koordynują badania wieloośrodkowe. Ograniczeniem „swobody tworzenia” jest tutaj jednak nie firma, ale FDA lub EMEA, które stawiają określone granice protokołom badawczym w postaci instrukcji i wskazówek (guidelines), z którymi można się zapoznać na internetowych stronach tych instytucji.

Niestety, po zamknięciu protokołu nie powinno się od niego odchodzić bez uzasadnionych przyczyn i zgody Komisji Etycznej i CEBK, a w szczególności łamać kryteriów włączenia i wyłączenia, co nadal zdarza się niektórym polskim badaczom (z rozmowy z jednym z badaczy: „...i po co tyle dyskusji o kilka mm Hg różnicy RR w stosunku do kryterium włączenia wg protokołu, jesteście przecież zasłużonym ośrodkiem...”).

Często można zetknąć się z rozgoryczeniem ośrodków akademickich, które ma jeszcze inne inne źródła. Dotyczy ono wymuszonego prawami ekonomii **zawężenia spektrum badań, które mogą być prowadzone bez współpracy z przemysłem przez uczelnie i tak zwane „non-profit organizations”**. Dokładnie takie same obawy wyraził Dr Denis Lacombe, EORTC²³ na seminarium w Londynie 26.X.1998 r.²⁴ Jako zakres takich badań wymienił lepsze zastosowanie uprzednio zarejestrowanych leków lub ich kombinacji z innymi metodami leczenia (chirurgia, radioterapia), poszukiwanie nowych metod (szczepionka przeciw rakowi etc.), rozwój nowych cząsteczek, poprawę leczenia pacjentów ze schorzeniami mało atrakcyjnymi dla rynku leków (rzadko występujące nowotwory), udoskonalanie „state-of-the art” terapii, oraz szybkie przekazywanie odkryć do świata lekarzy i pacjentów. Jednak, również on (reprezentujący medycynę kliniczną Unii Europejskiej) nie potrafił dojrzeć skutecznych źródeł finansowania takich badań. Mało tego, istnieją obawy, że nadchodząca Dyrektywa UE obejmie również te rodzaje badań, co spowoduje dalszy wzrost kosztów. Jak dotąd zasady ICH GCP mogą być do nich stosowane, ale nie ma takiego wymagania prawnego. (Punktem wspólnym są niewątpliwie procedury związane z uzyskaniem zgody pacjenta i opinii Komisji Etycznej.)

Każda zmiana paradygmatu wywołuje dużo obaw i zawirowań. Niewątpliwie sposób finansowania badań klinicznych leków w Polsce uległ po upadku muru berlińskiego radykalnej zmianie, i nie różni się on zasadniczo od zasad finansowania w Unii Europejskiej.

Podzielał troski polskich badaczy związane z procesami globalizacji. Niepokoń o losy jednostki i indywidualnych poszukiwań są mi równie bliskie jak psychologom, filozofom czy pisarzom apelującym do społeczeństwa o refleksję nad kierunkiem rozwoju cywilizacji u schyłku XX wieku²⁵. Zanim wszakże pojawi się nowy trend w regułach światowej ekonomii i zarysuje się zmiana w spojrzeniu na narzucone przez nią ograniczenia, należy skutecznie działać dla zapewnienia godnego miejsca należnego polskiej medycynie klinicznej pośród współczesnych trudnych wyzwań i uwarunkowań. Wspólnym celem tych działań jest sytuacja, gdy w odpowiedzi na cierpienie, jakim jest choroba, medycyna dysponuje skutecznym, rzetelnie zbadanym lekiem najszybciej, jak to jest tylko możliwe.

²³ European Organization for Research and Treatment of Cancer, Bruksela

²⁴ D. Lacombe: Preparing for the changes in GCP for investigational products. How will this affect non profit organizations? Wykład na seminarium: „Examining the Impact of the EC Clinical Trials Directive”, Londyn 26.X.1998 r.

²⁵ Myślę o pismach E. Fromma, H. Hessego czy E. Drewermann.