Jak zorganizować prowadzenie badania klinicznego w gabinecie lekarskim?

How to organize a clinical trial in a doctor's cabinet?

dr n. med. Robert Henryk Kranc

PDF TEXT www.gabinetprywatny.pl

Streszczenie: Praca zawiera praktyczne wskazówki dla lekarza, który chciałby przeprowadzić badanie kliniczne w swoim gabinecie. Jest rodzajem kompendium dla głównego badacza, zawierającym wszelkie aspekty związane z prawidłowym przebiegiem takiego badania. **Słowa kluczowe**: badania kliniczne, praktyka lekarska, ICH GCP.

Abstract: The paper contains practical tips for a physician who would like to conduct a clinical trial in own cabinet. It is a compendium for the principal investigator, containing all aspects related to the correct course of such study **Keywords:** clinical trials, clinical practice, ICH GCP.

Wprowadzenie

Badania kliniczne są podstawą współczesnej medycyny i podstawowym warunkiem dostępu pacjentów do nowoczesnych terapii. Dodatkową korzyścią dla lekarza jest dostęp do nowej i/lub poszerzenie posiadanej wiedzy zawodowej. Wspólnota Europejska ma obowiązek wdrożenia Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Postanowienia tego rozporządzenia w znaczący sposób zmienią funkcjonujące do tej pory zasady uzyskiwania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego.

W warunkach, z którymi obecnie mamy do czynienia, tj. w dobie wielu chorób cywilizacyjnych, zagrożeń dla zdrowia i życia ludzkiego, niżem demograficznym i starzejącym się społeczeństwem, pacjenci oczekują takich terapii, które są nowe, skuteczne, bezpieczne. Dostęp do nowoczesnych terapii jest możliwy tylko po procesie dopuszczenia leku do obrotu, który ma miejsce wtedy, gdy przeprowadzono badania kliniczne.

Lekarz uczestniczący w badaniu klinicznym może zaoferować swojemu pacjentowi, który zdecyduje się na uczestnictwo w badaniu klinicznym, korzystanie z najnowocześniejszej terapii oraz opieki medycznej

o podwyższonym standardzie. Często jest to jedyna możliwa metoda, jaką może mu zaproponować i jedyna szansa na dostęp do leku, na przykład w przypadku chorób terminalnych. Dodatkowo lekarz kwalifikując pacjenta do badania klinicznego ma możliwość uzyskania wyników z bezpłatnych badań przesiewowych, które często pozwalają na wczesną diagnozę innych dodatkowych schorzeń.

Badacz i naukowiec, który jest zaangażowany i wykonuje czynności związane z prowadzeniem badania klinicznego, zyskuje możliwość zdobycia unikatowej wiedzy, jak i możliwość gromadzenia doświadczenia w danej dziedzinie medycyny poprzez dostęp do nowych terapii, możliwość skorzystania z wysokiej klasy aparatury medycznej. Ponadto ma możliwość wymiany specjalistycznej wiedzy w ramach sieci specjalistów i badaczy, a także zapewniony dostęp do dodatkowych materiałów i szkoleń. Beneficjentem jest też sam pacjent, który może skorzystać nieodpłatnie i szybko z opieki wysoko wykwalifikowanego personelu.

Rynek badań klinicznych w Polsce

Około dwie trzecie wszystkich kosztów pracy nad daną cząsteczką stanowią wydatki związane z badaniami klinicznymi. Rola badań klinicznych oraz związane z nimi koszty systematycznie rosną ze względu na wzrastające zaawansowanie technologii medycznych wykorzystywanych w nowoczesnych lekach oraz konieczność dostosowania się do coraz wyższych standardów bezpieczeństwa stosowania produktu.

Badanie kliniczne jest serią badań medycznych przeprowadzanych wśród pacjentów z daną jednostką chorobową lub zdrowych ochotników, podczas których określa się czy dany lek, technologia medyczna bądź terapia przynosi spodziewaną korzyść medyczną, a jednocześnie jest skuteczna i bezpieczna dla pacjenta.

Poza komercyjnym badaniem sponsorowanym lekarz może w swoim gabinecie prowadzić także badania niekomercyjne. Badania takie prowadzone są przez podmioty, które nie zajmują się sprzedażą i wytwarzaniem leków lub organizacją badań na usługi sektora farmaceutycznego. Do takich podmiotów zaliczamy zakłady opieki zdrowotnej, placówki zdrowotne, samych badaczy i ich organizacje. Badania niekomercyjne ze względu na swoją naturę najczęściej przyczyniają się do poprawy skuteczności i bezpieczeństwa schematu diagnostycznego i terapeutycznego stosowanego przez lekarza w codziennej praktyce lekarskiej. Przyczyniają się do rozwoju nauki, wiedzy, praktyki medycznej zarówno w przypadku chorób dotyczących znacznej populacji pacjentów, jak i tak zwanych chorób rzadkich. Dlatego też mają bezpośrednie przełożenie na opiekę sprawowaną nad pacjentem i standard prowadzonej u niego terapii. Dodatkowo wyniki badań niekomercyjnych mogą być przydatne administracji publicznej przy ustalaniu stopnia refundacji leku z budżetu państwa. Podsumowując, celem badania niekomercyjnego nie jest wprowadzenie nowego leku; przedmiotem badań są leki, które zostały dopuszczone do obrotu. W czasie tych badań analizowana jest skuteczność leków w stosunku do różnych grup pacjentów, w innym dawkowaniu bądź w innych wskazaniach niż te zarejestrowane [1].

Badania kliniczne z jednej strony mają na celu zgromadzenie danych, które są nie-

zbędne do tego, aby lek został zarejestrowany, z drugiej strony to jeden z najbardziej skomplikowanych procesów naukowo-badawczych prowadzonych w zakresie zaawansowanych technologii. Głównym i ostatecznym beneficjentem badań klinicznych jest pacjent, który po zakończeniu badania oraz rejestracji leku otrzymuje skuteczny i przetestowany produkt. Dla większości pacjentów uczestnictwo w badaniu może być jedynym lub najlepszym sposobem leczenia, zwłaszcza gdy możliwości oferowane koszykiem świadczeń gwarantowanych są ograniczone. Gdy wyczerpano już wszystkie możliwe opcje terapeutyczne, uczestnictwo w badaniu klinicznym pozostaje dla niektórych pacjentów jedyną możliwą nadzieją na poprawę lub całkowite wyleczenie. Szczególnie jest to widoczne w przypadku osób chorujących na schorzenia rzadkie, gdzie udział w badaniu klinicznym jest często jedyną możliwością terapeutyczną.

Głównym i ostatecznym beneficjentem badań klinicznych jest pacjent, który po zakończeniu badania oraz rejestracji leku otrzymuje skuteczny i przetestowany produkt.

Badania kliniczne zapewniają niewątpliwie wyższy standard opieki, gdyż ze względu na swą specyfikę wymagają lepszego rozpoznania, monitorowania przebiegu choroby i skuteczności terapii, z czym związana jest większa częstotliwość i jakość kontaktu z lekarzem, dodatkowa diagnostyka oraz szybka reakcja na pogorszenie się stanu zdrowia. Pacjenci terminalni mogą zyskać dodatkowe miesiące, lata życia.

Istotnym elementem są badania przesiewowe, które prowadzi się przed rozpoczęciem badania klinicznego. Screening pozwala niejednokrotnie zdiagnozować inne jednostki chorobowe u kandydata, który przewidziany jest do wzięcia udziału w badaniu klinicznym. Pacjent co prawda zostaje wykluczony z właściwego badania klinicznego, ale może rozpocząć terapię wykrytej jednostki chorobowej, co często decyduje o skuteczności leczenia. Niewątpliwie przynosi to dodatkowe korzyści dla płatnika publicznego, co zostanie omówione w dalszej części [2].

Pomimo obserwowanego spadku liczby nowo zarejestrowanych badań klinicznych w Polsce, zauważa się wzrost liczby badań fazy trzeciej. Ich procentowy udział jest typowy dla krajów Europy Środkowo-Wschodniej i bliski jest 70% ogólnej puli obejmującej wszystkie fazy. Pod względem dziedzinowym dominuje, podobnie jak w poprzednich latach, onkologia. Dołącza do niej neurologia, pulmonologia oraz pediatria. Jako główne zalety Polski w stosunku do Europy Środkowo-Wschodniej podaje się po pierwsze jakość sprzętu oraz jakość pracy personelu medycznego. Dodatkowo wskazywana jest efektywność rekrutacji pacjentów oraz zarządzanie badaniem wewnątrz ośrodka, na przykład wydzielenie działu zajmującego się wyłącznie badaniami klinicznymi.

Najwięcej badań klinicznych prowadzonych jest w Stanach Zjednoczonych oraz Europie Zachodniej. Kluczowym motorem rynku badań klinicznych jest niewątpliwie wielkość populacji, skuteczna rekrutacja pacjentów oraz wysoka jakość prowadzenia badań. Statystyki kolejno za USA podają Niemcy, Francję, Kanadę, Hiszpanię, Włochy, Japonię, Wielką Brytanię oraz Holandię [3].

Jak wygląda kwalifikacja gabinetu lekarskiego ubiegającego się o prowadzenie badania klinicznego

Niewłaściwa kwalifikacja ośrodków, w konsekwencji problemy z właściwą rekrutacją do badania, a co za tym idzie wydłużenie jego trwania są przyczyną dodatkowych kosztów, które obarczają sponsora badania klinicznego i mogą zachwiać budżetem samego badania. Sponsor, którego celem jest realizacja badania klinicznego na terytorium danego kraju przeprowadza tzw. *feasibility process.* Celem jego jest wyłonienie ośrodków, w których badanie kliniczne będzie przeprowadzane i z którymi sponsor podpisze umowę. Kwalifikacja ośrodka przez stronę sponsora przebiega za pośrednictwem monitora badania i/lub lidera badania klinicznego, może również przebiegać za pośrednictwem osoby wydelegowanej przez firmę do zawierania i realizacji umów z badaczami. W czasie tej wizyty sprawdzanych jest kilka elementów, które opisano poniżej.

Skuteczne techniki rekrutacji pacjentów do badania to jedna z kluczowych barier, z jaką muszą się zmierzyć firmy farmaceutyczne i CRO, prowadząc badania kliniczne.

Pierwszym elementem jest zainteresowanie samego ośrodka proponowanym badaniem klinicznym, tzw. *investigator/site interest.* Informacja taka przekazywana jest przez kierownika samego ośrodka podczas rozmowy ze sponsorem. Czy ośrodek chciałby uczestniczyć w procesie oceny nowej cząsteczki lekowej, która może pomóc w danym schorzeniu, przyczyniając się tym samym do poprawy życia społeczeństwa, pozwalając żyć lepiej, dłużej i łatwiej? Jednocześnie, czy wyraża zainteresowanie i chęć pogłębienia wiedzy z zakresu badanego tematu, chęć uczestnictwa w spotkaniach badaczy oraz wnoszenia własnego wkładu w proces oceny leku?

Następnie lekarz pytany jest o profil pacjenta przychodzącego do danego szpitala, przychodni, kliniki. Ma to niewątpliwie istotne znaczenie przy rekrutacji do danego badania klinicznego. Pacjent, aby brać udział w badaniu klinicznym, musi spełnić wszystkie kryteria włączenia i nie spełnić żadnego z kryteriów wykluczenia. Pytanie, czy ośrodek sprawuje opiekę nad takim typem pacjenta, jaki jest pożądany w danym badaniu klinicznym, jest zatem kluczowe. Zobowiązanie badacza dotyczące liczby osób, które planuje zrekrutować do badania, znajduje odzwierciedlenie w umowie z nim zawartej.

Niezmiernie istotnym elementem jest wcześniejsze doświadczenie ośrodka w prowadzeniu badań klinicznych, szczególnie badań klinicznych określonego typu, na przykład specjalizowanie się w przeprowadzaniu badań fazy drugiej, w której to, jak podają statystyki, odnotowuje się najwięcej niepowodzeń. Fakt wcześniejszego doświadczenia w prowadzeniu badań jest niezwykle istotny, ze względu na wypracowaną praktykę ośrodka, opracowane procedury postępowania czy też, jak to ma miejsce w przypadku niektórych ośrodków bądź laboratoriów, standardowe procedury postępowania, (*standard site operating procedure*, SSOP).

Skuteczne techniki rekrutacji pacjentów do badania to jedna z kluczowych barier, z jaką muszą się zmierzyć firmy farmaceutyczne i CRO, prowadząc badania kliniczn-

ne. W czasie tegorocznej konferencji „Badania kliniczne – porozmawiajmy o innowacjach" podano, że szacuje się, że 85% badań klinicznych ma opóźnienia w rekrutacji, a miesiąc takiego opóźnienia kosztuje około czterdziestu milionów dolarów straty w sprzedaży nowo zatwierdzonego leku. Propagowany jest udział mediów społecznościowych, aby ten trend odwrócić. W czasie tegorocznego spotkania mówiono o tzw. e-pacjencie, czyli osobie korzystającej z Internetu i innych narzędzi komunikacyjnych on-line, aby szukać, dzielić się, komentować i kreować informację o zdrowiu (konkretnych schorzeniach i sposobach leczenia), wellness/fitness oraz ubezpieczeniu, niezależnie od tego, czy jest zdrowa, czy chora.

Badanie może być przeprowadzone w zakładzie opieki zdrowotnej, miejscu indywidualnej praktyki lekarskiej lub indywidualnej specjalistycznej praktyki lekarskiej, czy też w miejscu prowadzenia praktyki grupowej.

W tym miejscu na podkreślenie zasługuje fakt powstania platformy Europejskiej Akademii Pacjentów (EUPATI) [4]. Jest to ogólnoeuropejski projekt obejmujący inicjatywy dotyczące innowacyjnych leków prowadzony przez trzydzieści trzy organizacje, a kierowany przez Europejskie Forum Pacjentów. Akademia koncentruje się na działaniach i szkoleniach, których celem jest zwiększenie potencjału oraz możliwości pacjentów w zakresie rozumienia badań nad lekami i ich opracowywania oraz włączania się do nich. Autorzy dokładają wszelkich starań, aby zapewnić odbiorcom obiektywne, wiarygodne oraz łatwe do przyswojenia informacje. W styczniu 2016 r. wprowadzono internetowy zestaw materiałów i narzędzi oferowany w językach: angielskim, włoskim, hiszpańskim, polskim, niemieckim, francuskim oraz rosyjskim, przeznaczony dla rzeczników pacjentów w całej Europie.

Aby strategia rekrutacyjna była skuteczna i efektywna, media społecznościowe powinny być używane razem z dotychczasowymi metodami rekrutacji pacjentów. Jest to niewątpliwie podawana na pierwszych miejscach bezpośrednia rozmowa lekarza specjalisty z rodziną lub samym chorym na temat jego uczestnictwa w badaniu. Dodatkowo ważna jest osoba działająca na terenie społeczności lokalnej, zajmująca się danym typem schorzenia, np. w ramach fundacji, jak to ma miejsce przy chorobach rzadkich.

Posiadanie wykwalifikowanego personelu zaangażowanego w prowadzenie badania klinicznego stanowi kolejny element gwarantujący sprawne przeprowadzenie takiego badania.

Ośrodek zapewnia dostęp do personelu wymaganego protokołem badania klinicznego. W nim określona jest sylwetka głównego badacza ośrodka, wymagany stopień specjalizacji, doświadczenie zawodowe oraz inne dodatkowe elementy w zależności od prowadzonego badania. Ustawa Prawo Farmaceutyczne oraz ICHGCP podają definicję badacza, którym może być lekarz albo lekarz dentysta, jeżeli badanie kliniczne dotyczy stomatologii, albo lekarz weterynarii w przypadku badania klinicznego weterynaryjnego. Badacz musi posiadać aktualne prawo wykonywania zawodu na terytorium Rzeczpospolitej Polskiej oraz odpowiednio wysokie kwalifikacje zawodowe,

wiedzę naukową i doświadczenie w pracy z pacjentami. Główny badacz jest w pełni odpowiedzialny za badanie kliniczne prowadzone w danym ośrodku. Badacz wyznaczany jest przez sponsora za zgodą kierownika ośrodka (w przypadku badań prowadzonych w dużych jednostkach, klinikach) lub bez takiej zgody w przypadku badań prowadzonych w gabinetach lekarskich. Badacz jest kierownikiem zespołu przeprowadzającego badanie w danym ośrodku. Każde badanie ma swojego głównego badacza krajowego. Badanie może być przeprowadzone w zakładzie opieki zdrowotnej, miejscu indywidualnej praktyki lekarskiej lub indywidualnej specjalistycznej praktyki lekarskiej, czy też w miejscu prowadzenia praktyki grupowej.

Sprzęt zapewniający właściwe przeprowadzenie badania powinien posiadać aktualne paszporty potwierdzające jego regularną konserwację oraz odpowiedni serwis zgodnie z wymogami producenta. Zapewniający realizację procedur przewidzianych badaniem i uzyskanie danych właściwej jakości sprzęt powinien stanowić element wyposażenia ośrodka, chyba że dopuszczono realizację określonych procedur z podwykonawcami badania, na co musi wyrazić zgodę sponsor badania oraz zostanie to odpowiednio zapisane w umowie badacza/ośrodka ze sponsorem badania klinicznego.

Celem samego badania klinicznego jest uzyskanie właściwych jakościowo danych, które pozwolą zakończyć etap badania klinicznego i przejść do kolejnej fazy bądź przedłożyć dokumenty wymagane do zarejestrowania danego leku. Stąd też poza właściwym zbieraniem i raportowaniem tych danych, ważne jest, aby badacz/lub osoba oddelegowana odpowiadała na pytania zespołu badawczego ze strony sponsora (*study team*), na tzw. *query* w wyznaczonym do tego terminie.

Oceniane jest również to, czy badacz/ośrodek zapewni właściwą opiekę medyczną w zakresie parametrów jakości świadczonych przez siebie usług oraz ciągłość rozumianą jako opiekę nad pacjentem także po zaprzestaniu badania. Kompleksowość stanowi również kryterium oceny, rozumiana jako pełen zakres świadczeń oferowanych pacjentowi w ramach procedur przewidzianych danym badaniem, bez konieczności oddelegowywania pacjenta do innych ośrodków.

Jeden z elementów kluczowych to oczywiście posiadanie obowiązkowego ubezpieczenia OC, które wymagane jest nie tylko w przypadku chęci realizacji badania klinicznego, ale również w przypadku podmiotu, który chce zawrzeć umowę z płatnikiem, jakim jest Narodowy Fundusz Zdrowia.

Komisja Bioetyczna

Komisja Bioetyczna to niezależna instytucja opiniująca i kontrolująca projekty badań klinicznych, stworzona w celach zapewnienia właściwej ochrony godności ludzkiej w czasie prowadzenia badania z udziałem ludzi. Organ ten sprawdza zasadność, wykonalność i plan badania klinicznego, analizę przewidywanych korzyści i ryzyka, jak i poprawność napisanego protokołu badania klinicznego. Badania klinicznego nie można rozpocząć bez uzyskania zgody Komisji Bioetycznej. Komisja Bioetyczna powoływana jest przez okręgową radę lekarską na obszarze swojego działania, drogą uchwały. W przypadku komisji działającej przy uczel-

ni lub medycznej jednostce badawczo-rozwojowej jest ona powoływana drogą zarządzenia wewnętrznego rektora lub dyrektora tej jednostki. Skład jest powoływany na trzy lata, liczy od jedenastu do piętnastu osób. Obejmuje lekarzy specjalistów z danej dziedziny oraz po jednym przedstawicielu innego zawodu, tj. duchowny, prawnik, farmaceuta, pielęgniarka. Przewodniczącym jest lekarz, natomiast zastępcą może być osoba niebędąca lekarzem. Komisje wyrażają swoją opinię o projekcie eksperymentu medycznego. Zastosowanie mają tu: Prawo farmaceutyczne – w zakresie badań klinicznych produktów leczniczych oraz ustawa o wyrobach medycznych – w zakresie wyrobów medycznych różnego przeznaczenia i aktywnych wyrobów medycznych do implantacji.

Badania klinicznego nie można rozpocząć bez uzyskania zgody Komisji Bioetycznej.

W naszym kraju funkcjonuje również Odwoławcza Komisja Bioetyczna, która wydaje opinie o projekcie eksperymentu medycznego na podstawie złożonego odwołania. Odwołanie może wnieść lekarz lub podmiot, który prowadzi takie badanie. Jest to niezależne ciało, które może wypowiadać się na tematy bioetyczne związane z zasadami prowadzenia eksperymentów biomedycznych na człowieku. Odwoławcza Komisja Bioetyczna powoływana jest przez Ministra Zdrowia spośród autorytetów naukowych, medycznych, etycznych i prawniczych.

W Polsce działalność prowadzi pięćdziesiąt sześć Komisji Bioetycznych. Każda działa według swoich zasad, ustala własne harmonogramy i procedury, pobiera opłaty według własnego cennika. Rozporządzenie 536/2014 podkreśla, że ocena etyczna badania klinicznego jest tak samo istotna jak jego ocena naukowa. Zgodnie z tym rozporządzeniem system funkcjonowania Komisji Bioetycznych w Polsce wymaga przeorganizowania. Zmian wymaga system prawny, na podstawie którego działa Komisja Bioetyczna w zakresie zarówno oceny etycznej, wprowadzenia do protokołu badania istotnej zmiany, jak też zgłaszania podejrzanych, nieoczekiwanych, ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem badanym (*suspected unexpected serious advers reactions*, SUSARs). W praktyce oznacza to konieczność przeprowadzenia szkoleń dla członków Komisji Bioetycznych i wprowadzenia nowych wewnętrznych procedur postępowania [4,5].

Rozporządzenie NR 536/2014 Parlamentu Europejskiego i Rady (EU)

Prawodawca europejski zdecydował się na wprowadzenie nowego aktu prawnego (zastępującego dyrektywę 2001/20) w obawie przed zmniejszeniem konkurencyjności Europy jako miejsca prowadzenia badań klinicznych. Celem było stworzenie aktu, który uregulowałby rynek badań klinicznych w sposób kompleksowy i jednolity we wszystkich krajach członkowskich UE. Zdecydowano się na wprowadzenie nowych przepisów w formie rozporządzenia, a nie dyrektywy, gdyż cechą charakterystyczną rozporządzenia jest obowiązek jego stosowania we wszystkich krajach członkowskich UE bezpośrednio i wprost, bez konieczności implementacji do krajowego porządku prawnego.

W tym roku zaplanowano uruchomienie procesu legislacyjnego, tzw. ustawy okołorozporządzeniowej dotyczącej Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (EU) NR 536/2014 z 16 kwietnia 2014 r., w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE. Rozporządzenie 536/2014 zostało już wdrożone przez kilka krajów europejskich. Na podstawie informacji, które uzyskano podczas tegorocznej konferencji „Badania Kliniczne – porozmawiajmy o innowacjach", jaka miała miejsce na Uniwersytecie Warszawskim w dniu 25 maja 2017 r., proces adaptacyjny jeszcze w naszym kraju się nie rozpoczął. Nie przedstawiono projektu ustawy okołorozporządzeniowej, prace nadal trwają w Ministerstwie Zdrowia. Biorąc pod uwagę konieczność poddania takiego projektu konsultacjom społecznym, wszystkim stronom zainteresowanym oraz długi czas trwania samego procesu legislacyjnego, implementacja pozostaje pod znakiem zapytania. INFARMA, POLCRO oraz stowarzyszenie GCPpl, jako główni interesanci rynku badań klinicznych, podczas tegorocznej konferencji wyrazili głębokie zaniepokojenie obecnym stanem rzeczy.

W naszym kraju funkcjonuje również Odwoławcza Komisja Bioetyczna, która wydaje opinie o projekcie eksperymentu medycznego na podstawie złożonego odwołania.

W tym miejscu warto się odnieść do trzech sytuacji, które zostały przedstawione w ostatnim raporcie „Badania kliniczne w Polsce" przygotowanym przez Firmę PricewaterhauseCoopers na zlecenie Związku Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA, Stowarzyszenia na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych GCPpl oraz Polskiego Związku Pracodawców Firm Prowadzących Badania Kliniczne na Zlecenie POLCRO. Scenariusz pierwszy zakłada rozpoczęcie stosowania rozporządzenia nr 536/2014 bez działań dostosowujących otoczenie prawne w Polsce. Scenariusz drugi zakłada uzupełnienie rozporządzenia 536/2014 o przemyślane regulacje krajowe maksymalizujące jego pozytywny wpływ na rynek. Scenariusz trzeci mówi o aktywnym wsparciu poprzez system zachęt i ułatwień oferowanych wszystkim uczestnikom rynku.

Negatywny pierwszy scenariusz, kiedy działania Polski ograniczą się tylko do rozpoczęcia stosowania rozporządzenia bez działań dostosowawczych w obszarze nieuregulowanym bezpośrednio przez legislację unijną, spowoduje, że nasz kraj stanie się mało atrakcyjny do prowadzenia badań. W efekcie doprowadzi to do spadku liczby badań klinicznych prowadzonych na naszym terenie. Drugi scenariusz neutralny, kiedy zostaną wprowadzone adaptująco/modyfikujące przepisy krajowe z obszarów nieobjętych bezpośrednio tym rozporządzeniem, przewiduje, że Polska stanie się krajem o warunkach prowadzenia badań klinicznych porównywalnych z innymi krajami Unii Europejskiej. Zlikwidowana zostanie część badań administracyjnych i skrócony czas potrzebny na rozpoczęcie badania. Efektem tego będzie rozwój Polski na podobnym lub nieco wyższym poziomie w porównaniu do średniej europejskiej. Trzeci pozytywny scenariusz przewiduje likwidację kluczowych barier i wprowadzenie rozwiązań, które mają na celu zwięk-

szenie atrakcyjności polskiego rynku na tle pozostałych krajów regionu CEE oraz Europy Zachodniej, między innymi poprzez wprowadzenie zachęt finansowo podatkowych, stworzenie platform informacyjnych dla pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, wspieranie szpitali biorących udział w badaniach klinicznych oraz wprowadzanie tzw. koordynatorów współpracujących ze sponsorami badań klinicznych [6].

Sponsor badania klinicznego

Sponsorem badania klinicznego komercyjnego najczęściej jest firma farmaceutyczna posiadająca swój dział badań klinicznych, prowadzący badania nad cząsteczkami, które mają stać się potencjalnymi lekami stosowanymi w różnych jednostkach chorobowych. Prowadzi badanie w kilku krajach równocześnie i w pełni kontroluje jego przebieg. W roli sponsora może również występować firma prowadząca badania kliniczne na zlecenie (Contract Research Organisation, CRO). Firma CRO występuje w roli sponsora na podstawie umowy o przeprowadzenie badania klinicznego z firmą farmaceutyczną w określonym, zawartym w tej umowie zakresie. W tym miejscu należy wspomnieć o podziale badań klinicznych na komercyjne i niekomercyjne, gdyż podział ten warunkuje również to, kto jest sponsorem takiego badania. Kto jest sponsorem badania komercyjnego opisano powyżej, natomiast badania niekomercyjne mają swoich sponsorów. Są nimi instytuty naukowe, uczelnie wyższe lub też środki pozyskane w obrębie grantów Narodowego Centrum Nauki (NCN), Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (NCBIR) i inne. Badania niekomercyjne prowadzone są bardzo rzadko, a liczba tych badań systematycznie spada. W ubiegłym roku stanowiły one zaledwie dwa procent wszystkich badań w naszym kraju. Badania niekomercyjne są prowadzone bar-

MEDYCZNA KSIĘGARNIA INTERNETOWA
www.sklep.medyk.com.pl

JUŻ W SPRZEDAŻY! DIETA DASH
w teorii i zastosowaniu

MEDYK Sp. z o.o. Zadzwoń i zamów: tel. 801 55 45 42 www.medyk.com.pl

REKLAMA WYDAWCY

dzo rzadko z kilku powodów. Jednym z nich są bardzo wysokie ubezpieczenia takich badań. Ponadto podlegały one takim samym procedurom jak badania sponsorowane, tzn. musiały być tak samo opracowane, prowadzone i monitorowane. Jedynym ukłonem w stronę tych badań był brak obowiązku przedstawiania pełnego sprawozdania w tradycyjnej formie, konieczne było tylko streszczenie takiego badania. Rozporządzenie 536/2014 reguluje kwestie prowadzenia badań niekomercyjnych, o czym traktuje jeden z powyższych rozdziałów.

Badanie kliniczne musi być odpowiednio monitorowane przez sponsora badania. To, czy badanie prowadzone jest zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Badań GCP, zgodnie z protokołem badania oraz wytycznymi sponsora, weryfikowane jest podczas cyklicznych wizyt monitora badań klinicznych.

Wizyta monitora badania w gabinecie lekarskim

Badanie kliniczne musi być odpowiednio monitorowane przez sponsora badania. To, czy badanie prowadzone jest zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Badań GCP, zgodnie z protokołem badania oraz wytycznymi sponsora, weryfikowane jest podczas cyklicznych wizyt monitora badań klinicznych (Clinical Research Associate, CRA). Wizyty odbywają się w różnych odstępach czasowych, w zależności, jak przewiduje to plan monitoringowy. Ze względu na charakter wizyt podzielono je na trzy zasadnicze typy, tj. wizytę inicjującą, monitoringową oraz zamykającą, opisano też czynności wykonywane podczas każdej z tych trzech wizyt.

Wizyta inicjująca to sygnał dla ośrodka, że może rozpocząć rekrutację pacjentów. W czasie takiej wizyty przeprowadzane jest spotkanie, w czasie którego monitor prezentuje aspekty badania, zazwyczaj podczas interaktywnej prezentacji lub wykładu, co stanowi jednocześnie przygotowanie zespołu do rozpoczęcia badania. Celem takiej wizyty jest zapewnienie prawidłowego przebiegu badania klinicznego w ośrodku badawczym. Wizyta ta przeprowadzana jest po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej oraz zgody na przeprowadzenie badania ze strony Prezesa URPL. Wizyta ta odbywa się po dostarczeniu materiałów i leku badanego, ale przed włączeniem pierwszego pacjenta. W czasie spotkania powinien być obecny główny badacz oraz współbadacze, pielęgniarka, koordynator, farmaceuta, monitor badania oraz inne osoby przewidziane. Spotkanie przebiega zgodnie z agendą spotkania przesłaną przez monitora głównemu badaczowi. Główny badacz pisemnie potwierdza obecność zespołu na spotkaniu oraz sam termin spotkania.

W czasie tego spotkania omawiany jest protokół badania, procedury i wymogi, kwestie związane z produktem badanym, dokumentacja, czy też kwestie praktyczne, np. sposób kontaktu. Przedstawiana jest liczba wizyt, ramy czasowe, procedury poszczególnych wizyt, czy też randomizacja. Szczególny nacisk kładziony jest na kryteria włączenia i wykluczenia z badania oraz procedury związane z uzyskaniem świadomej zgody na udział w badaniu. Omawiana jest kwestia dokumentów źródłowych pacjenta oraz weryfikacja danych źródłowych. Jeżeli wcześniej ośrodek nie miał do czynie-

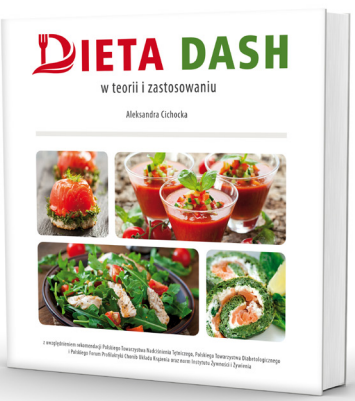
nia z systemem telefonicznym wykorzystywanym przy badaniu klinicznym (*Interactive Voice Response System*, IVRS) lub systemem platformy internetowej *Interactive Web Response System* (IWRS), szkolenie takie winno być przeprowadzone. System ten najczęściej wykorzystywany jest przy randomizacji. Omawiana jest zasada nadawania numerów randomizacyjnych, zasada łamania kodów randomizacyjnych oraz jak powinno wyglądać przechowywanie produktu badanego, wydawanie go pacjentowi oraz rozliczenie leku (*Drug Accountability Log*). Przedstawiana jest zasada wypełniania kart obserwacji klinicznej (*Case Report Form*, CRF) za zwróceniem uwagi na problematyczne miejsca. Kompletowana jest dokumentacja badania, między innymi dokument *Delegation Log*, w którym powinna znaleźć się informacja kto za co będzie odpowiedzialny. Przedstawiana jest informacja o możliwych audytach i inspekcjach oraz o częstotliwości, procedurach i przebiegu wizyt monitoringowych. Omawiane są procedury i wymagania związane z laboratorium oraz zaplecze administracyjne ośrodka – przechowywanie leku badanego, dokumentacji oraz możliwość archiwizacji. Szczegółowo podejmowana jest kwestia bezpieczeństwa badania klinicznego, procedury zgłaszania działań niepożądanych (*Adverse Event*, AE), ciężkich działań niepożądanych (*Serious Adverse Event,* SAE). Podawane są zasady raportowania: do kogo należy raportować i z jakich formularzy należy korzystać.

Wizyty monitorujące to regularne, planowane wizyty w ośrodku badawczym, przeprowadzane przez Monitora Badań Klinicznych, celem sprawdzenia, czy prawa i bezpieczeństwo pacjentów jest przestrzegane, czy badania przebiega w zgodzie z protokołem, ICH

DIETA DASH
w teorii i zastosowaniu

Każdy z nas marzy o diecie
smacznej, **łatwej i szybkiej w przygotowaniu**,
opartej na łatwo dostępnych produktach,
uwzględniającej nieskomplikowane przepisy kulinarne,
i co najważniejsze, która szybko daje
korzystne efekty zdrowotne.

Taka właśnie jest dieta DASH, którą można nazwać dietą naszych marzeń.
Książka ta powstała, aby pomóc w spełnieniu tych marzeń!



MEDYK Sp. z o.o. Zadzwoń i zamów: tel. 801 55 45 42 www.medyk.com.pl

REKLAMA WYDAWCY

GCP i prawem oraz czy raportowane dane są rzetelne i prawdziwe. Monitor jest główną linią komunikacji pomiędzy badaczem a sponsorem. Badacz podczas takiego spotkania omawia status badania, ewentualne problemy, które pojawiły się od ostatniej wizyty. Badacz odpowiada między innymi za kompletność *Investigator Site File* (ISF), czy wszystkie dokumenty są na odpowiednich miejscach i niczego nie brakuje. ISF jest dokumentacją ośrodka i tutaj zostaje po zakończeniu badania. W odróżnieniu od *Investigator Master File* (IMF), który stanowi dokumentację sponsora i jest przechowywany w jego siedzibie. Główny badacz zapewnia kompletność *Screening Log*, poprawność zgód pacjentów i ich obecność w ISF oraz poprawność wypełniania kart obserwacji klinicznej. Po takiej wizycie badacz otrzymuje pismo podsumowujące spotkanie od monitora, tzw. *follow-up letter.*

Wizyta zamykająca ma miejsce na zakończenie badania w konkretnym ośrodku badawczym. Jej celem jest upewnienie się, że dokumentacja jest kompletna i gotowa do archiwizacji. Powinna odbyć się planowo po zakończeniu udziału wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu.

Podstawowa dokumentacja badania klinicznego

Dokumentacja badania klinicznego to wszystkie dokumenty, na podstawie których można odtworzyć przebieg badania klinicznego oraz ocenić jakość uzyskanych danych. Celem prowadzenia dokumentacji jest ocena prowadzenia badania klinicznego oraz ocena jakości danych. Dokumentacja jest też przedmiotem niezależnej kontroli badania (audytu). Dokumentacja, o czym wspomniano powyżej, jest przechowywana u sponsora oraz w ośrodku badawczym. Sponsor przechowuje dokumentację badania jako całość oraz dokumentację z poszczególnych ośrodków badawczych. Badacz przechowuje dokumenty z samego badania w ośrodku oraz dokumenty źródłowe, np. historie choroby, karty ambulatoryjne, karty zleceń.

Dokumentację w ośrodku należy przechowywać w sposób umożliwiający poufność uzyskanych danych, np. w zamykanej szafie z ograniczonym dostępem. Dokumenty powinny zostać podzielone na te uzyskiwane przed rozpoczęciem badania, w trakcie jego trwania oraz po jego zakończeniu.

Przed rozpoczęciem badania sztandarowym obowiązkowym dokumentem jest broszura badacza (*Investigator Brochure*), zawierająca zestawienie klinicznych i niekli-nicznych danych na temat produktu badanego. Celem tego dokumentu jest przekazanie badaczowi dostępnych informacji o produkcie badanym. Broszura badacza powinna znaleźć się zarówno w dokumentacji sponsora, jak i badacza. W broszurze tej znajduje się protokół badania klinicznego.

Protokół badania klinicznego to podstawowy dokument każdego badania, opisujący cel, model, metody, analizę statystyczną oraz organizację samego badania. Każde badanie ma swój specyficzny protokół o swoim tytule, numerze oraz wersji. Kluczowe informacje, które protokół winien zawierać, to informacje dotyczące populacji pacjentów, kryteriów włączenia i wykluczenia, wielkości próby ocenianej. Przedstawia informacje dotyczące schematu wizyt, przewidzianych badań, schematu leczenia czy też niedozwolonych leków, procedur, stanów. Powinien być podpisany przez osoby upoważnione ze strony sponsora oraz przez głównych

badaczy. Protokół musi uzyskać pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przed rozpoczęciem badania. Każda poprawka do protokołu tzw. *amendment*, również musi taką akceptację uzyskać. Protokół winien być przestrzegany, każde odstępstwo, tzw. *Protocol deviations*, czy jego pogwałcenie *Protocol violations*, jest odpowiednio monitorowane.

Kolejnym dokumentem, który każdy badacz musi podpisać, jest umowa o zachowaniu poufności, tzw. *confidentiality agreement*, czyli pisemne zobowiązanie badacza do zachowania w tajemnicy wszelkich informacji o badaniu i leku badanym. Następny dokument to formularz świadomej zgody na udział w badaniu (*Informed Consent Form*), czyli pisemne wyrażenie zgody pacjenta (ochotnika) na uczestnictwo w badaniu. Zawiera obszerną informację o badaniu we właściwym języku oraz stronę, gdzie pacjent i badacz składają podpisy i daty. Wersja i data tego dokumentu zmieniają się przy wprowadzaniu jakiejkolwiek zmiany. Formularz świadomej zgody uczestnika powinien znajdować się w dokumentacji badacza, u sponsora znajduje się tylko wzór tego dokumentu.

Karta obserwacji klinicznej pacjenta (*Case Report Form*, CRF) jest to dokument, w którym zbierane są informacje dotyczące każdego pacjenta biorącego udział w badaniu. Nie zawiera danych osobowych pacjenta, tylko jego numer i inicjały. CRF nie jest źródłem danych, wypełniany jest przez badacza lub wyznaczoną przez niego osobę na podstawie dokumentacji źródłowej. Kolejny dokument wymagany to obowiązek posiadania polisy ubezpieczeniowej. Ubezpieczenie OC powinno znaleźć się w dokumentacji sponsora i badacza.

W dokumentacji muszą znaleźć się również umowy pomiędzy sponsorem badania klinicznego a badaczem lub badaczami. Polska jest obecnie jedynym krajem, w którym wymóg ten jest obecny; w zeszłym roku obowiązek taki istniał również w Bułgarii, gdzie wraz z ubieganiem się o rozpoczęcie badania klinicznego istnieje obowiązek przedstawienia wszystkich umów zawartych z badaczami. W obecnej sytuacji Rozporządzenie 536/2014 porządkuje ten zapis i zwalnia z tego wymogu, jednak w Polsce, jak zauważono powyżej, wprowadzenie tego rozporządzenia potrwa.

W dokumentacji muszą znaleźć się również umowy pomiędzy sponsorem badania klinicznego a badaczem lub badaczami. Polska jest obecnie jedynym krajem, w którym wymóg ten jest obecny.

Należy również zwrócić uwagę na formularz FDA 1572, tzw. *Statement of the investigator*, który nie jest dokumentem wymaganym przez ICH GCP, a umową pomiędzy FDA a głównym badaczem. Przy każdej zmianie badacza konieczny jest nowy formularz. Podpisując ten formularz, badacz zobowiązuje się do prowadzenia badania zgodnie z protokołem, osobistego nadzoru i przeprowadzenia badania oraz zgodności z wymaganiami uzyskiwania świadomej zgody. Deklaruje właściwe raportowanie zdarzeń niepożądanych i poinformowania wszystkich osób z zespołu o ich obowiązkach oraz właściwego prowadzenia dokumentacji i udostępniania jej inspektorom Food and Drug Administration FDA.

Financial Disclosure Form to ujawnienie ewentualnych powiązań finansowych badacza ze sponsorem. Podobnie jak poprzedni,

Tabela 1. Obowiązkowa dokumentacja badania klinicznego. Źródło: Opracowanie własne

Lp.	Rodzaj dokumentu	Dokumentacja powinna się znajdować w dokumentach: ISF – Investigator Site File – badacz TMF – Trial Master File – sponsor	
PRZED ROZPOCZĘCIEM BADANIA KLINICZNEGO			
1	Broszura badacza	ISF	TMF
2	Podpisany protokół wraz z ewentualnymi zmianami oraz przykładowa karta obserwacji klinicznej	ISF	TMF
3	Oświadczenie świadomej zgody uczestnika badania klinicznego, informacja przeznaczona dla uczestników badania, inne pisemne informacje, ogłoszenia dotyczące naboru uczestników	ISF	TMF
4	Udokumentowane porozumienia finansowe pomiędzy badaczem, ośrodkiem badawczym a sponsorem	ISF	TMF
5	Informacja o warunkach ubezpieczenia uczestników badania	ISF	TMF
6	Podpisane umowy pomiędzy stronami	ISF	TMF
7	Opinia Komisji Bioetycznej i jej skład	ISF	TMF
8	Pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego i/lub na zmianę w protokole badania klinicznego	ISF	TMF
9	Dokumenty potwierdzające dorobek naukowy badacza i jego kwalifikacje i/lub współpracowników	ISF	TMF
10	Normy/zakresy prawidłowe wartości dotyczące badań laboratoryjnych i innych badań dodatkowych przewidzianych w protokole	ISF	TMF
11	Procedury medyczne, techniczne i laboratoryjne	ISF	TMF
12	Przykłady etykiet dołączanych do opakowań produktu badanego		TMF
13	Instrukcje postępowania z badanym produktem leczniczym i innymi materiałami	ISF	TMF
14	Udokumentowanie dat wysyłki, numerów serii i sposobów przesłania badanego produktu leczniczego i innych materiałów	ISF	TMF
15	Zaświadczenie dotyczące kontroli przesłanego produktu leczniczego		TMF
16	Procedura ujawniania przynależności uczestnika do grupy wybranej w sposób losowy	ISF	TMF
17	Raport osoby monitorującej z rozpoczęcia badania klinicznego w danym ośrodku badawczym	ISF	TMF
W TRAKCIE BADANIA KLINICZNEGO			
18	Uaktualnienia broszury badacza	ISF	TMF
19	Zmiany dotyczące: protokołu, CRF, oświadczeń świadomej zgody uczestnika, innych informacji przeznaczonych dla uczestnika badania, ogłoszeń związanych z naborem	ISF	TMF
20	Opinia Komisji Bioetycznej dotycząca wszelkich zmian: w protokole, oświadczeń świadomej zgody, innych informacji przeznaczonych dla uczestnika, ogłoszeń związanych z naborem	ISF	TMF

21	Informacja dotycząca zmian w protokole badania klinicznego	ISF	TMF
22	Dokument potwierdzający dorobek naukowy i kwalifikacje każdego nowego badacza	ISF	TMF
23	Uaktualnienie prawidłowych wartości laboratoryjnych, testów i procedur medycznych, technicznych	ISF	TMF
24	Udokumentowanie dat wysyłki, numerów serii i sposobów przesyłania badanego produktu leczniczego i innych materiałów	ISF	TMF
25	Zaświadczenia dotyczące kontroli nowych serii badanego produktu leczniczego	ISF	TMF
26	Sprawozdania z wizyt osoby monitorującej		TMF
27	Dokumenty potwierdzające kontakty z ośrodkiem badawczym inne niż wizyty, w szczególności listy, notatki, faksy	ISF	TMF
28	Podpisane oświadczenia świadomej zgody uczestników badania klinicznego oraz zgody na przetwarzanie danych osobowych i dostęp do dokumentacji medycznej	ISF	
29	Dokumenty źródłowe	ISF	
30	Podpisane, datowane i wypełnione karty obserwacji klinicznej (jeżeli papierowe) lub eCRF	ISF	TMF
31	Zawiadomienie sponsora przez badacza o ciężkich niepożądanych zdarzeniach oraz odpowiednie sprawozdania	ISF	TMF
32	Zawiadomienie przez sponsora lub badacza Prezesa URPL i Komisji Bioetycznej o niespodziewanych, ciężkich działaniach niepożądanych	ISF	TMF
33	Sprawozdania roczne do Komisji Bioetycznej i URPL	ISF	TMF
34	Lista osób podlegających badaniom przesiewowym	ISF	TMF
35	Lista kodów identyfikujących uczestników badania klinicznego	ISF	
36	Lista osób włączonych do badania klinicznego	ISF	
37	Dane dotyczące zgodności ilościowej badanego produktu leczniczego w danym ośrodku badawczym	ISF	TMF
38	Wzory podpisów osób uprawnionych do wypełniania i poprawiania kart obserwacji klinicznej	ISF	TMF
	PO ZAKOŃCZENIU BADANIA KLINICZNEGO		
39	Dane o zgodności ilościowej badanego produktu leczniczego w danym ośrodku badawczym	ISF	TMF
40	Dokumentacja zniszczenia lub odesłania badanego produktu leczniczego	ISF	TMF
41	Lista osób włączonych do badania i kodów identyfikujących uczestników badania klinicznego	ISF	
42	Sprawozdanie osoby monitorującej z wizyty zamykającej		TMF
43	Dokumentacja potwierdzająca przekazanie sponsorowi wszystkich informacji dotyczących ujawnienia przynależności uczestnika badania klinicznego do grupy wybranej losowo		TMF
44	Raport końcowy		TMF

nie jest to dokument wymagany przez ICH GCP. Następny z dokumentów to *curriculum vitae* (CV) każdej osoby, która w prowadzenie badania klinicznego jest zaangażowana. *Lab Normal Ranges* to zestawienie nazw badań laboratoryjnych z podanymi granicznymi wartościami prawidłowymi i jednostkami.

Kolejne to: *Screening Log, Enrollment Log* oraz *Patient identification log*. Pierwszy dotyczy wszystkich pacjentów, którzy podpisali świadomą zgodę, nie zawiera pełnych danych pacjenta, tylko inicjały lub numer. Drugi stanowi tabelę z wymienionymi wszystkimi pacjentami, którzy podpisali świadomą zgodę i zostali włączeni do badania. Również nie zawiera pełnych danych pacjenta, jedynie inicjały lub numer. Ostatni dokument to także tabela z wymienionymi wszystkimi pacjentami, którzy podpisali świadomą zgodę. Oprócz inicjałów lub numeru to jedyny dokument zawierający dane pacjenta, jego imię, nazwisko oraz adres. Ten dokument może się znaleźć tylko i wyłącznie w dokumentacji badacza. [7]

Kolejny to *Site visit log*, czyli tabela z datami wizyt monitora podpisywana przez monitora i badacza, *Delegation log* – czyli lista podpisów osób upoważnionych przez głównego badacza do wykonywania poszczególnych funkcji w badaniu oraz tzw. *Shipment records* – dokumentacja związana z transportem i przesyłką materiałów. Inne to formularze rozliczenia leków w ośrodku, logi temperaturowe oraz dokumentacja źródłowa. Dokumentację możemy podzielić na tę, która winna być prowadzona przed rozpoczęciem badania klinicznego, w jego trakcie oraz po jego zakończeniu. Rodzaje tej dokumentacji w podziale na powyższe etapy, przedstawiono w tabeli 1.

Postępowanie z produktem badanym

Produkt badany jest farmaceutyczną postacią aktywnego składnika lub placebo, która jest badana lub stanowi punkt odniesienia w badaniu klinicznym. Produktem badanym może być także produkt wcześniej dopuszczony do obrotu, jeśli używany jest w innej postaci, opakowaniu lub w innych wskazaniach. Produkt może być dostarczony wyłącznie po aprobacie Komisji Bioetycznej i po rejestracji badania klinicznego.

Obowiązkiem badacza badania jest zgodność ilościowa produktu badanego, za którą odpowiada on sam, lub czynność tę oddelegowuje farmaceucie lub innej osobie upoważnionej. Musi prowadzić on dokumentację dotyczącą ilości produktu dostarczonego do ośrodka, inwentaryzację produktu badanego w ośrodku oraz zużycia przez każdego uczestnika badania produktu badanego – to znaczy ilość jego otrzymaną i zwróconą. Badacz winien dopilnować, aby badany produkt używany był zgodnie z protokołem. Powinien przekazać uczestnikowi badania klinicznego informację o tym, jak stosować badany produkt i sprawdzać, czy przekazane zalecenia są wypełniane. Daty, ilość, numery serii, daty ważności muszą być zgodne z wymaganiami sponsora, odpowiednio i systematycznie muszą być wypełniane logi temperaturowe, a sam produkt badany musi być przechowywany w szafie z ograniczonym dostępem.

Pacjent otrzymuje leki od badacza lub upoważnionej przez niego osoby. Na miejscu w ośrodku wydawane są leki do domu, do czasu wyznaczonej następnej wizyty. Jest on zobowiązany do zwrotu wszystkich niezużytych leków, ale również pustych pudełek, blistrów, opakowań. Wszystkie niezgodności

lub braki muszą zostać wyjaśnione. Monitor natomiast przy okazji tzw. *drug compliance* sprawdza, znając sposób dawkowania, czy pacjent przyjął właściwe dawki.

Co to jest monitoring zdalny i zcentralizowany

Coraz częstszym modelem monitoringu w badaniach klinicznych jest *remote site monitoring,* czyli monitoring zdalny. Nie wchodząc w szczegóły, polega na monitoringu przeprowadzanym zazwyczaj telefonicznie i komputerowo, bez konieczności cyklicznych wizyt monitora w ośrodku. Monitorowanie scentralizowane natomiast polega na zdalnej ocenie gromadzonych danych i realizowane jest według określonego harmonogramu i przy wsparciu odpowiednio wykwalifikowanych i przeszkolonych osób (np. administratorów danych, biostatystyków). Procesy monitorowania scentralizowanego zapewniają dodatkowe możliwości nadzoru, które mogą uzupełnić i ograniczyć zakres i/lub częstotliwość monitorowania prowadzonego na miejscu w ośrodku, oraz ułatwić rozróżnienie danych wiarygodnych od danych potencjalnie niewiarygodnych.

W ramach przeglądu danych pochodzących z monitorowania scentralizowanego, mogących obejmować analizy statystyczne, można między innymi wykryć brakujące dane, niespójne dane, wartości skrajne, niestandardowy brak zmienności danych i odstępstwa od protokołu. Monitorowanie centralne pozwala dokonać oceny trendów takich jak zakres, spójność i zmienność danych, zarówno w obrębie poszczególnych ośrodków, jak i pomiędzy ośrodkami. Daje to możliwość wykrycia błędów powtarzających się lub innych istotnych błędów w gromadzeniu i raportowaniu danych w obrębie ośrodków i pomiędzy ośrodkami. Również pozwala na wychwycenie potencjalnej manipulacji danymi lub nieprawidłowości związanych z integralnością danych. Pozwala przeanalizować charakterystykę i wskaźniki efektywności ośrodka oraz wybrać ośrodki i/lub procesy, które powinny podlegać celowanemu monitorowaniu na miejscu w ośrodku.

Jak prawidłowo prowadzić dokumentację medyczną

Jednym z najczęstszych problemów wskazywanych przez monitorów jest fakt nieprawidłowego prowadzenia dokumentacji medycznej, które niejednokrotnie pozostaje niezgodne z literą prawa, protokołem i pozostawia wiele do życzenia. Pierwszym „standardowym" problemem jest brak numeracji poszczególnych stron dokumentacji, czy brak dat sporządzania wpisów podczas wizyty lekarskiej. Zaraz za nim fakt braku danych osoby, która dokonała wpisu, informujących o numerze prawa wykonywania zawodu, posiadanej specjalizacji i danych personalnych (imię i nazwisko), brak danych osoby kierującej na badanie czy takie badanie wykonującej. Kolejne uchybienia dotyczą danych pacjenta, tj. braku jego danych personalnych. Jest to stwierdzane podczas procesu *Source Data Verification* (SDV).

Bardzo często dokumentacja medyczna uzupełniana jest wstecz, wpisy nie są dokonywane niezwłocznie. W związku z tym zawsze należy pamiętać o tym, aby tworzona była przez personel medyczny zgodnie z literą prawa. Dokumentacja medyczna stanowi nie tylko przedmiot kontroli monitora badań klinicznych, ale i Narodowego Funduszu

Zdrowia, stanowi przedmiot kontroli prowadzonych audytów, które mogą być przeprowadzane przez Ministerstwo Zdrowia, Najwyższą Izbę Kontroli czy też inne organy do tego uprawnione. Ta dokumentacja może być również przedmiotem kontroli ze strony European Medicine Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), czy też krajowych instytucji, takich jak Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Wreszcie prawo do wglądu w swoją dokumentację medyczną ma sam pacjent. Prawidłowo prowadzona i czytelna dokumentacja medyczna stanowi podstawowe źródło obrony dla lekarza w przypadku jakiegokolwiek postępowania toczącego się przeciwko niemu, związanego z udzielaniem świadczeń medycznych.

Prawidłowo prowadzona i czytelna dokumentacja medyczna stanowi podstawowe źródło obrony dla lekarza w przypadku jakiegokolwiek postępowania toczącego się przeciwko niemu, związanego z udzielaniem świadczeń medycznych.

Dokumentacja medyczna może być kontrolowana przez Najwyższą Izbę Kontroli. W ubiegłorocznym sprawozdaniu NIK w swoim wystąpieniu stwierdził, że: „Placówki medyczne nie przykładają wystarczającej wagi do prawidłowego prowadzenia dokumentacji medycznej pacjentów, choć są to dokumenty wpływające na przebieg leczenia, postępowania sądowe czy rozliczenia z NFZ. Największy nieład stwierdzono w dokumentacji przychodni: w kartach pacjentów brakowało istotnych informacji na temat przebytych chorób, pobytów w szpitalu, czy chorób przewlekłych. Nieco lepiej sytuacja wyglądała w szpitalach, ale tam problemem jest zróżnicowana częstotliwość dokonywanych wpisów, wadliwa korekta błędów i brak prawidłowej autoryzacji wpisów." NIK dostrzegł problem braku czasu na uzupełnianie dokumentacji, jednocześnie wskazuje jednak, że część uchybień wynika po prostu z braku należytej staranności personelu. NIK informuje, że: „Właściwe dokumentowanie wszystkich istotnych informacji w indywidualnej dokumentacji medycznej pacjenta, związanych z jego leczeniem, jest obowiązkiem wynikającym z przepisów prawa. Proces ten ma istotne znaczenie przede wszystkim dlatego, że dokumentuje czynności podejmowane wobec pacjenta, i jednocześnie jest formą wzajemnego przekazywania informacji o stanie zdrowia pacjenta w trakcie leczenia."

Skala nieprawidłowości stwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjentów prowadzonej w lecznictwie stacjonarnym (w szpitalach i zakładach opiekuńczo-leczniczych) była mniejsza niż w lecznictwie ambulatoryjnym. W dokumentacji medycznej prowadzonej przez szpitale uchybienia stwierdzono w blisko połowie przypadków. Problemem stwierdzanym w lecznictwie stacjonarnym jest częstość dokonywanych wpisów. Pierwszy wpis dokonywany jest w dniu przyjęcia pacjenta na oddział, natomiast w dalszych wpisach wskazano różnorodność. Częstotliwość ich dokonywania waha się od jednego wpisu raz na 2-3 dni, w skrajnych przypadkach ograniczającego się do jednego wpisu na 14 dni. Często przytaczany jest przypadek, kiedy w dokumentacji medycznej pacjenta hospitalizowanego przez 24 dni nie było żadnego wpisu. Świadczeniodawca zawsze może przytoczyć

w tym momencie brak regulacji prawnej częstotliwości dokonywania wpisu w dokumentacji medycznej chorego, jednak jest on wskazany chociażby ze względu na fakt dokumentowania monitoringu terapii.

Dokumentacja medyczna osoby chorej winna dotyczyć niej samej. Zdarzało się, że w dokumentacji medycznej hospitalizowanych pacjentów znajdowała się część dokumentacji innego chorego, na przykład jego wyniki badań, co mogło prowadzić do niewłaściwej interpretacji stanu pacjenta na podstawie dokumentów, które go nie dotyczą.

Nowelizacja ICHGCP i inne dokumenty regulacyjne

ICHGCP (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; Międzynarodowa Rada Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) jest międzynarodowym standardem dotyczącym zasad prawidłowego prowadzenia badań klinicznych, tzw. Dobrej Praktyki Klinicznej (*Good Clinical Practice*), i zarazem dokumentem regulującym cały rynek badań klinicznych. Pierwotna wersja tego dokumentu została przyjęta przez kraje członkowskie Wspólnoty Europejskiej (UE), Japonię i Stany Zjednoczone Ameryki Północnej 17 stycznia 1997 r. W Polsce dokument ten wszedł do naszego prawa Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej wydanym 9 maja 2012 r. W ostatnich kilkudziesięciu latach nastąpiło jednak wiele zmian dotyczących badań klinicznych. Powstał szereg szeroko stosowanych innowacyjnych rozwiązań, jak np. scentralizowany monitoring, czy też prowadzenie badania na podstawie ryzyka, które do tej pory nie były oficjalnie uregulowane. W poprzednich latach pojawiały się publikacje odnoszące się do tych rozwiązań, jak na przykład „Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring", wydany w sierpniu 2013 r. przez (FDA), lub opracowany przez EMA w listopadzie 2013 r. „Reflection paper on risk based quality management in clinical trials". Dokument Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej ostatecznie sfinalizowano 9 listopada 2016 r. Przyjęta obecnie wersja ICHGCP weszła w życie 16 czerwca 2017 r.

Zintegrowany Dodatek do wersji ICH E6 powstał już po opublikowaniu Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi wraz z uchyleniem dyrektywy 2001/20/WE. Rozporządzenie to jest aktualnie obowiązującym prawem w krajach Unii Europejskiej, pomimo że zacznie być stosowane dopiero po uzyskaniu funkcjonalności portalu unijnego, co spodziewane jest w drugiej połowie 2018 r.

Nowelizacja ICHGCP obejmuje w sumie 26 zmian. Pokrótce zostaną przytoczone te, które są istotne z punktu widzenia lekarza prowadzącego badanie. Wraz z rozwojem nowych technologii oraz procesów zarządzania ryzykiem pojawiły się nowe możliwości w zakresie poprawy skuteczności prowadzenia badania klinicznego. Z czasem zwiększyła się skala, złożoność i koszty badań klinicznych. W paragrafie 4.2. mowa jest o tym, że badacz powinien móc wskazać, że jest w stanie włączyć do badania określoną liczbę osób w czasie przewidzianym na rekrutację (np. na podstawie retro-

spektywnych danych po przejrzeniu własnej bazy danych, tzw. *pre-screening log*; deklaracja lekarza co do liczby włączonych pacjentów zawarta jest w umowie ze sponsorem). Ponadto lekarz powinien dysponować określoną ilością czasu, konieczną do właściwego przeprowadzenia badania i ukończenia go we właściwym terminie. Powinien dysponować odpowiednią liczbą wykwalifikowanego personelu oraz odpowiednim sprzętem i warunkami lokalowymi na przewidziany okres prowadzenia badania, tak aby mógł je prowadzić właściwie i bezpiecznie. Lekarz badania powinien się upewnić, że wszystkie osoby pomagające mu w prowadzeniu badania są zaznajomione z protokołem, badanym produktem oraz ich obowiązkami dotyczącymi badania. Uzupełniono powyższe o zapis, że badacz odpowiada za nadzór nad osobami i podmiotami, którym powierza realizację obowiązków i funkcji związanych z prowadzeniem badania w danym ośrodku. Badacz zobowiązany jest do upewnienia się, że wskazana osoba lub podmiot posiadają odpowiednie kwalifikacje do realizacji tychże obowiązków i funkcji. Zobowiązuje również badacza do wdrożenia odpowiednich procedur gwarantujących zgodność obowiązków i pełnionych funkcji oraz wszelkich wygenerowanych danych.

Uzupełnienie 4.9.0. mówi, że badacz/instytucja badawcza zobowiązana jest przechowywać odpowiednie i dokładne dokumenty źródłowe oraz inne dokumenty związane z badaniem. Dokumenty winny zawierać wszystkie stosowne obserwacje dotyczące poszczególnych uczestników badania prowadzonego w danym ośrodku. Dane źródłowe powinny być identyfikowalne, ze wskazaniem autora zapisu, czytelne, aktualne (prowadzone na bieżąco), oryginalne, dokładne i kompletne. Zmiany w danych źródłowych powinny być tak oznaczone, aby można było prześledzić ich pochodzenie. Nie mogą zasłaniać zapisów oryginalnych i powinny być opatrzone komentarzem, o ile będzie to konieczne (np. musi być zachowany tzw. *Audit Trail*, czyli możliwość odtworzenia kto, kiedy i dlaczego wprowadził poprawkę oraz jaki był zapis pierwotny).

System przechowywania i archiwizacji wykorzystywany w badaniu, niezależnie od formatu danych, powinien uwzględniać identyfikację dokumentu, historię jego zmian oraz pozwalać na wyszukiwanie i odzyskiwanie dokumentów.

W punkcie ósmym powyższego dokumentu wprowadzono uzupełnienie, które mówi że sponsor i badacz/instytucja badawcza powinni dokumentować miejsce (miejsca) przechowywania podstawowych dokumentów badania, w tym dokumentów źródłowych. System przechowywania i archiwizacji wykorzystywany w badaniu, niezależnie od formatu danych, powinien uwzględniać identyfikację dokumentu, historię jego zmian oraz pozwalać na wyszukiwanie i odzyskiwanie dokumentów. Lista podstawowych dokumentów danego badania powinna być odpowiednio rozszerzona lub w uzasadnionych przypadkach zredukowana (przed rozpoczęciem badania), stosownie do znaczenia i istotności poszczególnych dokumentów w ramach badania. Sponsor powinien upewnić się, że badacz ma dostęp do danych z Karty Obserwacji Klinicznej (CRF)

przekazywanych sponsorowi i stałą nad nimi kontrolę. Sponsor nie powinien sprawować wyłącznej kontroli nad tymi danymi. Kopia zastępująca oryginał dokumentu (np. dokumenty źródłowe, Karty Obserwacji Klinicznej) ma spełniać wymagania dotyczące kopii poświadczonych. Ponadto badacz/instytucja badawcza powinni sprawować kontrolę nad wszystkimi podstawowymi dokumentami badania i danymi wygenerowanymi przez badacza/instytucję badawczą, zarówno przed badaniem, jak i w trakcie oraz po zakończeniu badania [8,9].

Etapy badawcze

Po zakończeniu procesu badań przedklinicznych prowadzonych na modelach komórkowych bądź zwierzęcych, w zależności od sposobów kwalifikacji stosowanych przez różne firmy prowadzące badania kliniczne czy też instytucje naukowe i towarzystwa, typowy proces obejmuje cztery fazy badań klinicznych. Faza pierwsza (*first in human use*) to pierwsze użycie leku u człowieka, obejmujące wstępne badania nad bezpieczeństwem i właściwościami farmakologicznymi leku. Zazwyczaj obejmuje 50-100 zdrowych uczestników. Faza druga, w czasie której substancja zostaje zastosowana u właściwej grupy chorych (*therapeutic exploratory*), obejmuje badania, w czasie których określana jest dawka, przeprowadzana wstępna analiza bezpieczeństwa i skuteczności leku. Faza ta obejmuje w zależności od źródła literaturowego 300-600 pacjentów z konkretnym typem dolegliwości. Faza trzecia (*therapeutic confirmatory*) może zostać podzielona na A – właściwe badanie, B – badanie trwa nadal, a jednocześnie prowadzona jest procedura rejestracyjna. To najbardziej kosztowny, najdłuższy etap, który może obejmować nawet ponad 3 tys. pacjentów. Celem tej fazy jest potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa leku, co umożliwia rejestrację i wprowadzenie na rynek. Faza czwarta to tzw. badania postmarketingowe prowadzone celem potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa. Rejestracja danego produktu leczniczego na rynku na podstawie wyników badań fazy trzeciej oznacza, że do rąk pacjenta trafia sprawdzony produkt, który odpowiada na konkretne potrzeby zdrowotne danej populacji. Bez badań klinicznych nie byłoby nowych leków.

Immunoonkologia i inne nowe trendy w badaniach klinicznych

Immunoterapia raka jest to strategia leczenia nowotworu, która polega na aktywacji układu immunologicznego. Układ odpornościowy posiada naturalne mechanizmy odporności przeciwnowotworowej. To, że choroba nowotworowa rozwija się, jest uwarunkowane wydostaniem nowotworu spod kontroli układu immunologicznego, przez co staje się on nierozpoznawalny dla układu immunologicznego. Rak to jedyna taka jednostka chorobowa, która unika i wymyka się spod kontroli zastosowanego leczenia. Współcześnie immunoterapia odgrywa coraz istotniejszą rolę i sukcesywnie jest rozwijana. W 2013 r. podczas konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) zapowiedziano, że immunoterapia onkologiczna zdominuje leczenie chorób nowotworowych i po 2020 r. może być wykorzystywana w leczeniu nawet co drugiego nowotworu. Natomiast w lutym 2016 r.

ASCO uznało immunoterapię nowotworów za największe osiągnięcie w onkologii minionego roku.

Do niewątpliwych zalet immunoterapii nowotworów należy mała inwazyjność i niska szkodliwość dla chorego. Jest ona precyzyjnie skierowana na ognisko nowotworowe, nie uszkadza sąsiednich tkanek i narządów. Immunoterapia raka pobudza, a zarazem wzmacnia odpowiedź układu odpornościowego, który precyzyjnie nakierowuje czynniki terapeutyczne w miejsca zmienione chorobowo. Jest to obecnie jedyna strategia terapeutyczna stosowana w onkologii, która nawet na etapie zaawansowanego lub uogólnionego procesu nowotworowego może potencjalnie doprowadzić do całkowitego wyleczenia osoby chorej, niezależnie od chemiowrażliwości samego nowotworu [10].

W praktyce klinicznej w metodzie tej wykorzystywane są przeciwciała monoklonalne, skierowane przeciwko antygenom nowotworowym. Mogą one nasilać odpowiedź immunologiczną gospodarza lub hamować rozwój raka poprzez blokowanie czynników wzrostu nowotworu.

Przełom w tej dziedzinie nastąpił kilka lat temu, kiedy w praktyce klinicznej wykorzystano wiedzę dotyczącą tzw. punktów kontroli układu immunologicznego. Punkty te powodowały, że dochodziło do wyłączenia aktywności układu immunologicznego w zakresie mechanizmów odpowiedzi przeciwnowotworowej. Pierwsze dane na temat działania inhibitorów punktów kontrolnych dotyczyły czerniaka. Wykazano, że co piąty chory na czerniaka, u którego wykorzystano wszystkie standardowe terapie, może przeżyć co najmniej 10 lat, podczas gdy kilka lat wcześniej, ponad 2 lata przeżywał średnio zaledwie co czterdziesty chory. 5 lat temu został zarejestrowany ipilimumab do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka, w 2015 r. doszło do rejestracji dwóch nowych leków: pembrolizumabu i niwolumabu, najnowocześniejszych inhibitorów punktów kontrolnych, które mają udowodnioną efektywność u chorych na raka płuca i czerniaka.

Obecnie coraz częściej stosuje się podział na immunoterapię swoistą i nieswoistą. Podział ten oparty jest na sposobie indukowania odpowiedzi nowotworowej. Immunoterapia nieswoista to preparaty immunostymulujące, cytokiny, monocyty, komórki LAK, natomiast immunoterapia swoista oparta jest na szczepionkach przeciwnowotworowych i przeciwciałach monoklonalnych. Aktualnie prowadzonych jest kilka badań klinicznych dotyczących immunoterapii nowotworów, w które zaangażowanych jest kilka ośrodków w naszym kraju.

Świadoma zgoda uczestnika badania klinicznego

Pacjentowi, który bierze udział w badaniu klinicznym, przysługuje kilka praw. Pierwszą zasadą jest to, że pacjent ma prawo do wszelkich informacji związanych z udziałem w badaniu. Jeżeli są one niezrozumiałe, ma prawo uzyskania dalszych wyjaśnień od lekarza prowadzącego i personelu współpracującego z badaczem. Konieczne jest uzyskanie dobrowolnej zgody pacjenta na udział w badaniu klinicznym. Pacjent ma prawo do odmowy udziału w badaniu klinicznym oraz do wycofania się w każdym momencie z badania klinicznego bez ponoszenia konsekwencji. Pacjent ma prawo do informacji o swoim stanie zdrowia w każdym momencie trwania badania, do ochro-

ny swoich danych osobowych oraz do informacji o wszelkich nowych danych dotyczących testowanego leku, które mogą mieć wpływ na jego dalszy udział w badaniu. Udział pacjenta w badaniu klinicznym jest bezpłatny. Wszelkie koszty leczenia (koszt badanych leków, specjalistycznych badań oraz opieki lekarskiej) ponosi sponsor badania [11].

Aby wziąć udział w badaniu, pacjent musi wyrazić tzw. świadomą zgodę na udział w badaniu. Jest to proces, podczas którego potencjalny uczestnik badania dowiaduje się wszystkiego o badaniu, a następnie dobrowolnie podejmuje decyzję o wzięciu w nim udziału. Osoba zgłaszająca swój udział musi zostać poinformowana o wszystkich aspektach badania, które są istotne przy podjęciu decyzji o uczestnictwie. Zgoda udzielana jest w formie pisemnej na tzw. formularzu świadomej zgody. Istotne jest, aby pacjent miał odpowiednią i wystarczającą ilość czasu na zapoznanie się z informacją o badaniu oraz na podjęcie decyzji. W przypadku niejasności bądź niezrozumienia przez pacjenta sformułowań zawartych w informacji o badaniu ma on możliwość uzyskania informacji od lekarza proponującego mu udział w badaniu. Informacja przedstawiana pacjentowi podlega ocenie przez niezależne Komisje Bioetyczne, m.in. pod kątem możliwości zrozumienia jej przez przeciętnego pacjenta. Po wyrażeniu zgody na badanie pacjent otrzymuje kopię informacji o badaniu oraz egzemplarz dokumentu świadomej zgody, podpisany przez siebie i lekarza [12].

Każdy uczestnik badań ma prawo do odmowy udziału w badaniu klinicznym bez ponoszenia jakichkolwiek konsekwencji. Odmowa nie spowoduje utraty przysługujących pacjentowi praw do leczenia uznanego za standardowe i odpowiednie w jego przypadku. Pacjent może także po podjęciu decyzji o uczestnictwie w badaniu w każdej chwili zrezygnować z udziału w nim, jeśli uzna, że leży to w jego interesie. Rezygnacja z udziału w badaniu nie niesie za sobą żadnych konsekwencji dla pacjenta. Powinien on jednak poinformować lekarza o swojej decyzji, a także odbyć wizytę kontrolną po określonym czasie, w celu oceny stanu zdrowia po zakończeniu udziału w badaniu. Lekarz ma obowiązek kontynuować leczenie pacjenta po rezygnacji z badań zgodnie z przyjętymi zasadami sztuki lekarskiej. Na każdym etapie badania klinicznego pacjent ma prawo do uzyskania od lekarza informacji o swoim stanie zdrowia oraz do wglądu w dokumentację dotyczącą przebiegu badania. W trakcie badania oraz po jego zakończeniu pacjent ma prawo do zgłaszania lekarzowi wszelkich zmian w swoim samopoczuciu [13,14,15,16].

W toku badań mogą pojawić się nowe informacje, które mogą wpłynąć na decyzję pacjenta o jego dalszym udziale w badaniu. Pacjent ma prawo być o nich informowany, jak również powinien otrzymać ewentualne nowe informacje dotyczące ryzyka wynikającego ze stosowania testowanego leku. W przypadku trwałego uszczerbku na zdrowiu pacjenta, którego przyczyną były badania kliniczne, pacjent ma prawo do odszkodowania. Może zgłosić swoje roszczenie lekarzowi prowadzącemu badanie albo ubezpieczycielowi, który ubezpiecza badacza lub sponsora badania. Zarówno sponsor badania, jak i lekarz pro-

wadzący badanie są zobowiązani do ubezpieczenia się od odpowiedzialności cywilnej w związku z prowadzonym badaniem. Warunki, zakres ubezpieczenia i minimalne sumy gwarancyjne ubezpieczenia OC badacza i sponsora określa Rozporządzenie Ministra Finansów w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora. Minimalna suma gwarancyjna ubezpieczenia OC zależy od liczby uczestników badania klinicznego.

Kontrakt z Narodowym Funduszem Zdrowia a prowadzenie badania klinicznego w tym samym gabinecie lekarskim

W związku z licznymi problemami interpretacyjnymi odnoszącymi się do kwestii rozliczeń świadczeń udzielanych pacjentom włączonym do badania klinicznego, Narodowy Fundusz Zdrowia poinformował na swojej stronie, że „eksperyment medyczny oraz badanie kliniczne są terminami zdefiniowanymi w Ustawie o zawodzie lekarza oraz Ustawie Prawo Farmaceutyczne. Ponadto zasady ich prowadzenia reguluje rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej". Było to w 2009 r. Jest to w zasadzie jedyne do tej pory oficjalne stanowisko płatnika publicznego. Zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej każde badanie kliniczne posiada protokół, który powinien być załącznikiem do umowy pomiędzy sponsorem/CRO a ośrodkiem badawczym. Protokół badania klinicznego stanowi kluczowy dokument, na podstawie którego w przypadku kontroli płatnika wyklucza się ewentualne podejrzenia dotyczące podwójnego finansowania świadczeń. Dyrektor ośrodka badawczego posiadającego umowę z płatnikiem ma obowiązek nadzorować prawidłowość finansowania badania klinicznego zgodnie z protokołem oraz dopilnować zgodności umowy pomiędzy ośrodkiem badawczym a sponsorem/CRO z zapisami protokołu badania. Na podstawie treści protokołu w każdym przypadku możliwe jest ustalenie, jakie czynności i w jakim terminie wykonywane były wyłącznie na potrzeby badania klinicznego. W związku z powyższym obowiązkiem sponsora jest finansowanie badanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych u pacjenta na potrzeby badania klinicznego, komparatorów stosowanych w badaniach zaślepionych, komparatorów stosowanych w badaniach otwartych, w przypadku gdy nie stanowią standardowego leczenia finansowanego przez NFZ. Sponsor jest zobligowany do finansowania badań diagnostycznych wykonywanych na potrzeby badania klinicznego, procedur medycznych wymaganych przez protokół badania, które nie byłyby wykonywane w przypadku standardowego leczenia finansowanego przez NFZ w danym momencie oraz leczenia Ciężkiego Niepożądanego Działania Produktu Leczniczego Badanego (SAE), leczenia powikłań procedur medycznych przewidzianych przez protokół. Hospitalizacje i wizyty kontrolne na potrzeby badania klinicznego, które nie byłyby realizowane w przypadku standardowego leczenia finansowanego przez NFZ, również stanowią element obciążający sponsora badania klinicznego.

Płatnik finansuje komparatory stosowane w badaniach otwartych, w przypadku gdy stanowią standardowe leczenie finan-

sowane przez NFZ, świadczenia wykonane przed włączeniem pacjenta do badania stanowiące kryterium kwalifikacji, a jednocześnie będące w koszyku świadczeń gwarantowanych, świadczenia nieprzewidziane protokołem, w tym: leczenie zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem leczenia działań niepożądanych badanego produktu lub powikłań procedur przewidzianych przez protokół. Zgodnie ze stanowiskiem z 2009 r., NFZ płaci za hospitalizacje i wizyty kontrolne realizowane na potrzeby standardowego leczenia oraz pozostałe koszty związane z leczeniem pacjentów, zgodnie ze szczegółowymi materiałami informacyjnymi NFZ w zakresie kontraktowania świadczeń zdrowotnych. Dodatkowo lekarz prowadzący badanie kliniczne powinien swoje działania zaplanować w czasie (w innych godzinach), kiedy nie udziela świadczeń zdrowotnych na podstawie zawartego kontraktu z Narodowym Funduszem Zdrowia.

Lekarz prowadzący badanie kliniczne powinien swoje działania zaplanować w czasie (w innych godzinach), kiedy nie udziela świadczeń zdrowotnych na podstawie zawartego kontraktu z Narodowym Funduszem Zdrowia.

Na podstawie informacji i dostępnych danych rynkowych analitycy PricewaterhouseCoopers oszacowali korzyści z prowadzenia badań klinicznych w naszym kraju i przedstawili je w raporcie, o którym wspomniano powyżej. Wynika z niego, że niemal jedna trzecia środków finansowych przeznaczonych na badania trafia do budżetu państwa w formie podatków i opłat. W 2014 r. kwota ta wyniosła ponad 300 mln zł. O skali kontrybucji świadczy fakt, iż przeznaczenie równowartości tej kwoty na wynagrodzenia umożliwiłoby stworzenie prawie 6 tys. nowych miejsc pracy. Podkreślenia wymaga również fakt, że szacowana wartość uwzględnia jedynie wpływy bezpośrednie, czyli podatki płacone przez sponsorów i firmy CRO oraz opłaty na rzecz URPL i Komisji Bioetycznych. Wartość ta nie uwzględnia efektów pośrednich w postaci podatków PIT i VAT płaconych przez badaczy, pracowników firm i inne osoby osiągające dochody z tytułu wykonywania pracy w badaniach klinicznych, czy też podatki płacone przez wszystkie firmy świadczące swoje usługi na rzecz sponsorów badań klinicznych oraz firm CRO.

Wydatki płatnika ulegają znacznej redukcji z tytułu badań klinicznych prowadzonych przez podmioty działające na polskim rynku. W ramach prowadzonych badań wykonuje się skomplikowane badania diagnostyczne, które w innych warunkach obciążałyby budżet NFZ. Skala i zakres badań dodatkowych często przyczyniają się do zdiagnozowania chorób współistniejących, a co za tym idzie – podjęcia leczenia, co zwiększa bezpieczeństwo pacjentów, a ponadto pozwala uniknąć potencjalnych hospitalizacji. W konsekwencji prowadzi to do zmniejszenia środków finansowych wydawanych przez NFZ na tych pacjentów w przyszłości. Ponadto sami pacjenci i uczestnicy badań klinicznych mają możliwość długotrwałego leczenia w zakładach opieki zdrowotnej o podwyższonym standardzie i korzystają z intensywniejszej opieki medycznej, przy braku wzrostu zaangażowania NFZ.

Jeden z rozdziałów niniejszej pracy traktuje o immunoonkologii, nowego trendu, w obrębie którego prowadzi się badania kliniczne. W Polsce ok. 4% pacjentów cierpiących na różnego rodzaju choroby nowotworowe bierze udział w badaniach klinicznych. Leczenie tych pacjentów jest finansowane przez sponsorów, dzięki czemu w samym tylko 2014 r. płatnik mógł zaoszczędzić nawet ok. 160 mln zł. Należy zaznaczyć, że powyższe szacunki są ostrożne, gdyż standard leczenia oraz zaawansowania terapii podczas badań klinicznych jest zwykle istotnie wyższy niż podczas terapii finansowanej przez NFZ. Dobrym wskaźnikiem określającym faktyczną różnicę pomiędzy standardową terapią finansowaną przez NFZ a standardem leczenia oferowanym w ramach badań klinicznych jest średni poziom wydatków na leki onkologiczne w przeliczeniu na pacjenta w krajach rozwiniętych. Poziom tych wydatków jest tam średnio pięć razy większy niż w Polsce [17,18,19].

Podsumowanie

Badania kliniczne przyczyniają się do budowania nowoczesnej rzeczywistości w obszarze polskiej medycyny. Trudno wyobrazić sobie postęp oraz nowe technologie bez badań klinicznych, zarówno sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne, jak i tych niekomercyjnych, prowadzonych przez ośrodki akademickie. Ostatnie dwudziestolecie pokazuje jak Polska, zwiększając liczbę i jakość prowadzonych badań klinicznych, ustabilizowała swoją pozycję na rynku badań i stała się jednym z wiodących krajów europejskich w tym obszarze. © ℗

Piśmiennictwo:
1. PricewaterhouseCoopers. Badania kliniczne w Polsce. Raport na zlecenie INFARMA, GCP.pl, POLCRO. Warszawa. 2015
2. Walter M. Badania Kliniczne. Organizacja. Nadzór. Monitorowanie. Wydawnictwo OINPHARMA. Warszawa. 2004
3. Brodniewicz T. Badania Kliniczne. Wydawnictwo CeDeWu. Warszawa. 2015
4. Czarkowski M. Rola komisji bioetycznej w badaniach klinicznych. Prawo badań klinicznych. Dom organizatora. Toruń. 2013
5. Czarkowski M. Analiza działalności polskich komisji bioetycznych opiniujących projekty eksperymentów medycznych. Warszawski Uniwersytet Medyczny. Warszawa. 2010
6. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC
7. Bargaje C. Good documentation practice in clinical research. Perspect Clin Res. 2011 Apr;2(2):59-63. doi: 10.4103/2229-3485.80368.
8. GCPpl. ZHARMONIZOWANE ZASADY ICH. ZINTEGROWANY DODATEK DO WERSJI ICH E6(R1): ZASADY DOBREJ PRAKTYKI KLINICZNEJ E6(R2). Wersja Step 4. 2016
9. Watała C, Kaźimierczak P. Rodzaje i specyfika badań klinicznych. &MedicaPress. Bielsko-Biała 2011.
10. Nakatsura T. Era of cancer immunotherapy has come. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2016;39(3):164-71.
11. Menderes G, Schwab CL, Black J, Santin AD. The Role of the Immune System in Ovarian Cancer and Implications on Therapy. Expert Rev Clin Immunol. 2016 Jun;12(6):681-95.
12. Ahlin J . The impossibility of reliably determining the authenticity of desires: implications for informed consent. Med Health Care Philos. 2017
13. Fritz R, Bauer JG, Spackman SS, Bains AK, Jetton-Rangel J. Confidence in outcome estimates from systematic reviews used in informed consent. J Evid Based Dent Pract. 2016 Dec;16(4):220-227.
14. Taber C, Warren J, Day K. Improving the Quality of Informed Consent in Clinical Research with Information Technology. Stud Health Technol Inform. 2016;231:135-142.
15. Mackay CB, Antonelli KR, Bruinooge SS, Saint Onge JM, Ellis SD. Insurance denials for cancer clinical trial participation after the Affordable Care Act mandate. Cancer. 2017 Mar 23.
16. Wang W, Ma Y, Huang Y, Chen H. Generalizability analysis for clinical trials: a simulation study. Stat Med. 2017 May 10;36(10):1523-1531.
17. Wiśniowska B, Skowron A. Evaluation of patients' adherence to statins in Poland. Curr Med Res Opin. 2011 Jan;27(1):99-105.
18. Flisiak R, Jaroszewicz J. Treatment recommendations of chronic hepatitis B. Did the world escape us?. Przegl Epidemiol. 2008;62(1):133-8.
19. Sagan A, Panteli D, Borkowski W, Dmowski M, Domanski F, Czyzewski M, Gorynski P, Karpacka D, Kiersztyn E, Kowalska I, Ksiezak M, Kuszewski K, Lesniewska A, Lipska I, Maciag R, Madowicz J, Madra A, Marek M, Mokrzycka A, Poznanski D, Sobczak A, Sowada C, Swiderek M, Terka A, Trzeciak P, Wiktorzak K, Wlodarczyk C, Wojtyniak B, Wrzesniewska-Wal I, Zelwianska D, Busse R. Poland health system review. Health Syst Transit. 2011;13(8):1-193.

Oddano do publikacji: 24.07.2017, Copyright® Medyk Sp. z o.o.

dr n med. Robert Henryk Kranc
mail:robertkranc@op.pl