

Grzegorz Raba

Jak wykonać badanie kliniczne – algorytm postępowania

Wojewódzki Szpital w Przemyślu, Oddział Ginekologii i Położnictwa

Dla zapewnienia odpowiedniej jakości badań klinicznych, prawidłowe ich wykonanie wymaga standaryzacji postępowania metodycznego. W celu przedstawienia algorytmu postępowania podczas planowania i prowadzenia badań klinicznych, autor dokonał syntezy zaleceń Stowarzyszenia na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, oraz wytycznych Food and Drug Administration. Zwrócono uwagę na regulacje prawne czuwające nad bezpieczeństwem prowadzonych badań oraz rolę komisji bioetycznych. Przedstawiono obowiązujące w Polsce reguły Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice – GCP).

Przytoczono zgodne z wytycznymi Międzynarodowej Helsińskiej Federacji Praw Człowieka (IHF) prawa pacjenta uczestniczącego w badaniu klinicznym.

Słowa kluczowe: dobra praktyka kliniczna, prawa pacjenta, komisja bioetyczna

How to perform clinical examinations - an algorithm of procedure

For assurance of suitable quality of clinical investigation, the proper realization requires the standardization of methodical performance. For estimation of algorithm during planning and performance of clinical investigations, the author has done the syntheses' of recommendations of Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, as well as the guidelines of Food and Drug Administration. The attention was paid on legal controls over safety of investigations as well as the rule of bioethical committees.

It was introduced the rule of Good Clinical Practice (GCP) in Poland.

It was quoted guidelines of International Helsinki Federation for Human Rights (IHF) about patient's right, participating in clinical investigation.

Key words: Good Clinical Practice, Patient's Rights, Bioethical Committee

WPROWADZENIE

Pojęcie jakości badań klinicznych jest wielopłaszczyznowe. Składa się na nie wiele elementów. Począwszy od najważniejszych będą to: uzasadniony naukowo protokół; w pełni świadoma zgoda pacjenta; odpowiednia uwaga poświęcona bezpieczeństwu pacjenta; przeprowadzone zgodnie z protokołem badania kwalifikacyjne; dokładne i właściwie przechowywane wyników badania oraz ich ocena i weryfikacja.

Warto podkreślić, że poprawnie zaprojektowane badanie to dopiero pierwszy etap do pełnego

sukcesu. Drugi jest znacznie bardziej skomplikowany, bowiem zależy głównie od osoby badacza, jego celów, metod postępowania oraz uprzednich doświadczeń. Dodatkowo dla zapewnienia „jakości” konieczna jest możliwość dokładnego monitorowania.

Protokół powinien zawierać nie tylko standardowe informacje o badaniu, ale także dane dotyczące wszystkich możliwych czynników ryzyka, spodziewanych korzyści, wskazówek, jak należy informować pacjentów oraz dane o potencjalnych możliwościach kontroli.

Błędne jest zbyt schematyczne przygotowanie protokołu – dla przykładu: jeśli na prowadzone badanie składa się jedynie zebranie danych z wywiadu w formie kwestionariusza, autorzy badania często zgłaszają brak jakichkolwiek czynników ryzyka, zapominając, że niektóre pytania mogą być przyczyną np. zachwiania równowagi emocjonalnej pacjenta. Pacjenci biorący udział w badaniu, często chcieliby wiedzieć czemu służy ich zgoda. Niezwykle ważną informacją niezbędną w protokole jest także czas, jaki zajmie badanie, oraz dane o planowanych systemach kontroli.

Rodzaje badań naukowych [5]

1. Badanie kliniczne (*clinical trial*) – badanie efektów zastosowanego postępowania

2. Badanie eksperymentalne (*experimental study*) – świadomie i celowe kontrolowanie ocenianych czynników działających na pacjenta.

3. Badanie obserwacyjne (*observational study*) – bierne obserwowanie grupy wybranej z populacji.

4. Badanie kliniczno-kontrolne (*case-control study*) – badanie epidemiologiczne rozpoczynające się od identyfikacji grupy pacjentów z chorobą lub badanym stanem klinicznym (grupa przypadków) i odpowiedniej grupy kontrolnej bez choroby lub stanu klinicznego.

5. Badanie kohortowe (*cohort study*) – Badanie służące określeniu zależności między ekspozycją na określony czynnik ryzyka a obserwowanymi efektami zdrowotnymi.

6. Badanie prospektywne (*prospective study*) – Badanie, które przeprowadza się przed wystąpieniem określonego efektu końcowego.

7. Badanie retrospektywne (*retrospective study*) – Badanie, w którym efekt końcowy wystąpił przed rozpoczęciem badania.

8. Kontrolowane badania kliniczne (*controlled clinical trial*) – Badanie, które porównuje jedną lub więcej grup badanych z jedną lub więcej grupami kontrolnymi.

9. Randomizowane badanie kontrolowane (*randomized controlled trial*) – Badanie eksperymentalne zaprojektowane do testowania bezpieczeństwa i efektywności stosowanej terapii. Pacjenci są losowo przypisywani do grupy badanej i kontrolnej, a następnie uzyskane wyniki są porównywane.

10. Badania złożone.

Zasady i regulacje prawne [1]

Rolą instytucji czuwających nad jakością badań, to jest: komisji bioetycznych, Urzędu Reje-

stracji Produktów Leczniczych oraz Ministerstwa Zdrowia jest ochrona dobra uczestników badania klinicznego. W szczególności skupiają się na ocenie stopnia bezpieczeństwa zbieranych danych, oraz w przypadku badań opartych na hipotezie sprawdzają czy protokół danego badania został właściwie zaprojektowany.

W praktyce FDA przeprowadza dokładną inspekcję badań po ich zakończeniu. Ma to na celu nie tylko zadbanie o wspomniane powyżej bezpieczeństwo i dobro pacjentów, ale także zapewnienie o wiarygodności badań klinicznych, zbioru danych i ostatecznych wyników. W sytuacji narażenia pacjentów na ryzyko większe niż akceptowalne, dodatkowe kroki bezpieczeństwa wymagane są jeszcze przed jego rozpoczęciem.

Większość z powyższych form regulacji opiera się jednak na przepisach opracowanych w 1987 roku. W praktyce od tamtego czasu wiele się zmieniło. Przede wszystkim kliniczne badania ze względu na swoje rozmiary i liczbę osób poddanych badaniu są najczęściej prowadzone wielośrodkowo, a często wręcz międzynarodowo. Dodatkowo rosnąca ilość danych zmusza badaczy do przechowywania ich jedynie w formie elektronicznej, co pociąga za sobą problemy natury administracyjnej. Wreszcie nad danym problemem pracuje nie tylko sztab naukowców, ale wiele organizacji i instytucji jednocześnie. Wszyscy oni posługują się nieco innym językiem, mają inne cele, inne podejście do danego projektu. Rosnąca złożoność i wielkość badań klinicznych stawia więc nowe wyzwania, z którymi uporać się musi środowisko naukowców, przemysł farmaceutyczny i władze regulatorowe.

Potencjalne zagrożenia:

Problemem, który może zaważyć na jakości zebranych danych są przypadkowe błędy popełniane przez nieuwagę, czy też po prostu niedokładność. Także wpływ wszystkich innych czynników zmieniających losowość próbki statystycznej, jak na przykład stronniczość, czy też uprzedzenie badacza, mogą zafałszować wyniki badania.

Niechlujność w zbiorze danych zwykle podważa efektywność danej metody prowadzenia badania.

Dyrektywy food and drug administration [1, 2, 3]

Z uwagi na potrzebę rozwoju badań o wysokiej jakości i wydajności, FDA zdecydowało o stworzeniu nowych biur: Human Subject Protec-

tion/Bioresearch Monitoring [HSP/BIMO]. Mają one głównie za zadanie modernizację badań klinicznych, w trosce o zachowanie głównych zasad FDA dotyczących ochrony dobra pacjenta, wysokiej jakości badań i zapewnieniu zebrania jednorodnych danych.

Rosnące koszty i wymagania dotyczące badań klinicznych zmuszają badaczy i sponsorów do łączenia wielu mniejszych badań w jedno duże. Wszystko to utrudnia sprawowanie właściwej kontroli. Przypadki oszustwa czy wyłudzenia należą do rzadkich, lecz są spotykane w świecie nauki. To właśnie tego typu aspektami prac naukowych zajmować ma się HSP/BIMO.

Definicja badania o wysokiej jakości [1, 4]:

Dane o wysokiej jakości – definicja z 1999 roku mówi: są to dane, na podstawie których można wysnuć wnioski równoważne tym pochodzącym z badań pozbawionych błędów. W praktyce oznacza to, że wytyczne dotyczące bezpieczeństwa i wydajności powinny być orzekane na podstawie rzetelnych danych, które jednocześnie zapewniałyby o wysokiej jakości produktów stworzonych na ich podstawie. Dostosowując definicję do realnych możliwości, FDA chcąc być bardziej pragmatycznym, zobowiązało się do ustalenia dopuszczalnego limitu zmienności danych. Kolejnym problemem jest zarządzanie ryzykiem. FDA zaleca podjęcie dodatkowych kroków bezpieczeństwa, szczególnie gdy dany ośrodek podejmuje się badania po raz pierwszy, lub jeśli w badaniu biorą udział jednostki, bądź populacja szczególnie wrażliwa.

Działania konieczne do uzyskania lepszej jakości badań naukowych [3]:

1. Wypracowanie jednakowych i uniwersalnych definicji jakości w oparciu o możliwość wczesnej identyfikacji wszelkich czynników badania mogących negatywnie wpłynąć na jego jakość, wiarygodność lub bezpieczeństwo. Bardzo cenna byłaby także możliwość poprawy błędów zawartych w protokole danego badania podczas jego przebiegu. Jak dotąd, jakość badania określana była jedynie na koniec badania, po jego zakończeniu.

2. Ustalenie wszelkich możliwych rodzajów danych potrzebnych do przeprowadzenia badania w trakcie fazy projektowania. Pozwoliłoby to na zbiór tylko zasadniczych danych, mogących mieć wpływ na interpretację wyników końcowych.

3. Wypracowanie jednolitego zbioru danych: formularzy, programów elektronicznych, form, druków itp.

4. Stworzenie systemu możliwości udostępnienia zebranych danych do innych badań.

Projektowanie badań [5]

- Sformułowanie hipotez badawczych
- Określenie zbiorowości podlegającej badaniu, jednostki statystycznej i cech charakteryzujących jednostki
- Ustalenie metod pomiaru wartości cech
- Ustalenie celu badań
- Organizacja zbierania danych
- Określenie przewidywanych metod analizy danych

Praktyczne wskazówki dla badaczy [1]:

Jasno zdefiniuj kluczowe parametry protokołu, określ jakie dane powinny być zebrane, tak aby odpowiedzieć na najważniejsze dla danego badania pytania. Kompletny protokół powinien zapewniać właściwe monitorowanie i rewizję badania. Powinien także dokładnie określać sposób zbierania danych i ich analizę. Ważne jest określenie celowości konkretnych pytań zadawanych pacjentom. Często badacze w trakcie tworzenia protokołu nie zastanawiają się, jakie dane dokładnie będą im potrzebne. Tej oceny dokonują dopiero po zakończeniu badania. Prowadzi to do zbierania wielu bezużytecznych informacji. Dane te muszą być właściwie przechowywane, odpowiednio zabezpieczone. Wczesne przemyślenie celów każdej pracy badawczej pozwoli na uniknięcie niepotrzebnych pytań, a także zmniejszy ilość zbędnych danych.

Szacuj poziom ryzyka na każdym etapie badania. Ilość błędów czy po prostu przeoczeń zwykle zależy od rodzaju schorzenia podlegającego badaniu, typu pacjentów, a także doświadczenia badaczy. Wnioski wyciągnięte z badań przedklinicznych mogą bardzo pomóc w ocenie potencjalnego ryzyka podczas rozwijania dalszych faz projektu badania.

Zwiększ ilość treningów dla badaczy, osób czuwających nad przebiegiem badania i innych uczestników. Przyznane certyfikaty pozwolą na wybranie tych, którzy są najbardziej doświadczeni i właściwie przeszkoleni. Postaraj się zwiększyć użyteczność danych poprzez dzielenie się nimi z innymi towarzystwami naukowymi. Przechowuj dane w takich bazach, które będą czytelne i łatwo odtwarzalne dla wszystkich. Pozwoli to nie tylko

na lepsze wykorzystanie informacji zebranych w danym badaniu, ale także zmniejszy niepotrzebne ryzyko, jakiemu poddawani są pacjenci. Wszelkie inspekcje nakieruj na konkretny cel. Ponieważ wiele badań prowadzonych jest obecnie jednocześnie w wielu miejscach na całym świecie, władze odpowiedzialne za monitorowanie ich przebiegu, zgłaszają ogromne trudności w kontroli ich jakości. Jednym z możliwych rozwiązań byłoby szczególne skupienie kontroli na najbardziej wymagających aspektach badania, czy też tych najbardziej wpływających na jego jakość. Staraj się zmienić wszelkie „papierowe” formy przechowywania danych w elektroniczne bazy danych. Dokładne wytyczne, co do rodzaju systemów komputerowych zalecanych przez FDA można znaleźć w szczegółowym sprawozdaniu opublikowanym w maju 2007 roku.

Standardy prowadzenia badań klinicznych w polsce [1]:

W celu zapewnienia ochrony praw osób uczestniczących w badaniach klinicznych oraz zapewnienia rzetelności uzyskiwanych danych, opracowano i wdrożono reguły Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice – GCP). Zasady te obowiązują także w Polsce.

Badania kliniczne prowadzone w Polsce są zwykle projektami międzynarodowymi, prowadzonymi w wielu ośrodkach. Umożliwia to nabór pacjentów pochodzących z różnych miejsc. Gwarantuje to najbardziej wiarygodną ocenę uzyskanych wyników. Z tego powodu wszystkie badania kliniczne przeprowadzane są zgodnie z jednolitym standardem medycznym, etycznym i naukowym określonym w zasadach Dobrej Praktyki Klinicznej.

Organami strzegącymi reguł GCP są wewnętrzne inspekcje firm oraz agencje zajmujące się rejestracją leków, na przykład amerykańska Komisja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA). Warto zaznaczyć, że ich kontrole odbywały się w Polsce wielokrotnie i nigdy nie doszło do wycofania dokumentacji rejestracyjnej z powodu naruszenia zasad Dobrej Praktyki Klinicznej. Świadczy to o wysokim standardzie prowadzonych w naszym kraju badań. Według szacunków, w badaniach klinicznych prowadzonych w Polsce dotąd mogło uczestniczyć nawet ponad 200 000 pacjentów.

Reguły GCP wymagają, aby wszystkie badania kliniczne miały swoje podstawy naukowe oraz plan (tzw. protokół). Dokument ten jest szczegółowo oceniany pod względem etycznym i merytorycznym przez niezależne komisje bioetyczne.

Komisje zwracają szczególną uwagę na treść informacji dla pacjenta oraz język, jakim informacja ta jest przekazywana.

Rozpoczęcie badania jest możliwe dopiero po uzyskaniu pozytywnej opinii komisji bioetycznej właściwej dla koordynatora badania klinicznego. Włączenie pacjenta do badania przed wypełnieniem tych warunków nie jest możliwe.

Badacz prowadzący projekt ma obowiązek na bieżąco przekazywać komisji bioetycznej raporty dotyczące działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów. Komisja może podjąć decyzję o wstrzymaniu badania, jeżeli eksperci uznają, że ryzyko dalszego prowadzenia badania przewyższa potencjalne korzyści. Stanowi to dodatkowe zabezpieczenie praw pacjentów uczestniczących w badaniu. W przypadku pojawienia się nowych, istotnych danych dotyczących przedmiotu badania, pacjenci otrzymują uaktualnioną pisemną informację o badaniu z prośbą o rozważenie swojego dalszego udziału w nim.

Zasady GCP umożliwiają również ograniczenie liczby pacjentów w badaniach klinicznych w sytuacji gdy normy etyczne nie rekomendują potrzeby włączania do eksperymentu większej grupy badanych osób.

Prawa pacjenta podczas badania klinicznego [4]:

1. Uczestnictwo w badaniu klinicznym jest całkowicie dobrowolne.

2. Pacjent ma prawo do odmowy udziału w badaniu klinicznym bez ponoszenia jakichkolwiek konsekwencji. W wypadku odmowy udziału w badaniu pacjent nie traci przysługujących mu praw do leczenia uznanego za standardowe i odpowiednie w jego przypadku.

3. Pacjent musi mieć wystarczająco dużo czasu, aby mógł dokładnie zapoznać się z treścią pisemnej informacji o badaniu oraz formularza świadomej zgody na udział w badaniu.

4. Decyzja o uczestnictwie w badaniu klinicznym musi być w pełni świadoma. Jeżeli dane znajdujące się w informacji dla pacjenta są dla niego niezrozumiałe, ma on możliwość zadawania pytań lekarzowi proponującemu udział w badaniu. Informacja dla pacjenta oceniana jest przez niezależne komisje do spraw etyki, między innymi pod względem możliwości jej zrozumienia przez przeciętnego chorego.

5. Pacjent ma prawo do otrzymania kopii pisemnej informacji o badaniu oraz podpisanego przez siebie i lekarza dokumentu świadomej zgody na udział w badaniu.

6. Pacjent może w każdej chwili zakończyć udział w badaniu, jeżeli uzna, że leży to w jego interesie. Powinien jednak poinformować o swojej rezygnacji lekarza. Powinien także zgłosić się w wyznaczonym terminie na wizytę kontrolną, która ma na celu ocenę stanu zdrowia po zakończeniu udziału w badaniu.

7. Rezygnacja z udziału w badaniu w czasie jego trwania nie pociąga za sobą żadnych konsekwencji. Obowiązkiem lekarza jest zapewnienie dalszego leczenia, zgodnie z przyjętymi zasadami sztuki lekarskiej.

8. Pacjent ma prawo do uzyskania od lekarza informacji o stanie swojego zdrowia na każdym etapie badania klinicznego oraz do wglądu w dokumentację dotyczącą jego osoby.

9. Pacjent ma prawo być informowany o wszelkich nowych danych, które mogą wpłynąć na jego decyzję co do dalszego uczestnictwa w badaniu. Na przykład, może otrzymać nowe informacje dotyczące ryzyka wynikającego ze stosowania testowanego leku.

10. Pacjent ma prawo do odszkodowania, jeżeli doznał trwałego uszczerbku na zdrowiu bezpośrednio związanego ze stosowanym lekiem lub procedurą medyczną wymaganą przez protokół badania na zasadach określonych w rozporządzeniu ministra finansów w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora.

11. Pacjent ma prawo do zwrotu dodatkowych, udokumentowanych kosztów, które poniósł uczestnicząc w badaniu klinicznym.

12. Udział w badaniu klinicznym jest bezpłatny dla pacjenta. Koszty badanych leków, badań specjalistycznych i opieki lekarskiej ponosi sponsor badania.

13. Pacjent ma prawo do pełnej anonimowości i ochrony swoich danych osobowych.

14. Zarówno w czasie badania, jak i po jego zakończeniu pacjent ma prawo do zgłaszania lekarzowi prowadzącemu wszelkich zauważonych zmian samopoczucia.

PIŚMIENNICTWO

1. Romanowicz M., *Idealne badanie kliniczne – co oznacza, jakie są jego składniki, co wpływa na pojęcie „jakości” pracy badawczej?* Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, Warszawa, 2007.
2. Clarke J., *Guide for clinical trial staff – implementing good clinical practice*, Br J Clin Pharmacol. 2007, 8.
3. Bertoye P H.Courcier-Duplantier, S.Best, N. *Adaptation of the application of goodclinical practice depending on the features of specific research Project*. Therapie. 2006,4,271
4. *Research ethics committees; good clinical practice; advance directives*. Bull Med Ethics. 2005, 209, 8–11.
5. Dudziak J., *Badania naukowe – podstawowe informacje*, Komisja ds. SBN, Poznań, 2006.

Grzegorz Raba
37-710 Żurawica Ul. Jana Pawła II 3
g.raba@plusnet.pl
tel. 605 03 83 95

Praca wpłynęła do Redakcji: 15 lutego 2008
Zaakceptowano do druku: 17 marca 2008