

*CENTRUM MEDYCZNE KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO*

FARMACJA KLINICZNA

## **Międzynarodowe regulacje prawne w badaniach klinicznych**

Praca pogładowa z zakresu farmacji klinicznej  
mgr farm. Agnieszka Strzałka - Zając

Bielsko-Biała 2022

# SPIS TREŚCI

<b>WSTĘP .....</b>	<b>4</b>
<b>ROZDZIAŁ I. Wyjaśnienie pojęć .....</b>	<b>6</b>
<b>ROZDZIAŁ II. Proces przeprowadzania badań klinicznych .....</b>	<b>9</b>
II.1 Uczestnicy badań klinicznych.....	9
II.2 Etapy badań klinicznych .....	10
II.3 Badania podstawowe .....	10
II.4 Badania przedkliniczne .....	10
II.4.1 Badania in vivo .....	11
II.4.2 Badania na zwierzętach.....	11
II.4.3 DLM i DE50 .....	12
II.5 Faza I badań klinicznych .....	14
II.6 Faza II badań klinicznych .....	16
II.7 Faza III badań klinicznych.....	17
II.8 Faza IV badań klinicznych.....	18
<b>ROZDZIAŁ III. Aspekty organizacyjne .....</b>	<b>20</b>
III.1 Kryteria doboru uczestników badań klinicznych .....	20
III.2 Sponsorzy badań klinicznych .....	20
IV.3 Potencjalne zagrożenia i korzyści badań klinicznych .....	20
III. 4 Przechowywanie i udostępnianie informacji na temat badania.....	21
<b>ROZDZIAŁ IV. Regulacje prawne badań klinicznych .....</b>	<b>22</b>
IV.1 Pure Food and Drugs Act .....	22
IV.2 Therapeutic Trials Committee.....	22
IV.3 Deklaracja Helsińska .....	23
IV.4 Europejska Agencja Leków.....	24
IV.5 Raport Belmocki.....	25
IV.6 Międzynarodowa Rada Harmonizacji .....	25
IV.7 Dobra praktyka kliniczna .....	27
IV.8 Bieżąca sytuacja prawna w Europie .....	27
<b>ZAKOŃCZENIE .....</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>30</b>
<b>SPIS SCHEMATÓW .....</b>	<b>31</b>

# WSTĘP

Badania kliniczne od dawna budzą moje ogromne zainteresowanie zatem postanowiłam temat mojej pracy podyplomowej poświęcić właśnie im. Postawiłam sobie za cel przedstawienie rzetelne międzynarodowych regulacji prawnych w tej dziedzinie. Dane są obszerne i sięgają do stosunkowo nam nieodległych lat. Ten ogromny obszar wiedzy jest bardzo ciekawy. Budzi ogromne kontrowersje, gdyż badamy nowy związek o potencjalnym działaniu na grupie żywych organizmów. Pomimo iż korzyści są ogromne i bardzo często nieocenione, zdarzają się też przypadki tragiczne, gdy pacjent jest obciążony trudnymi do zniesienia działaniami niepożądanymi, a co najgorsze może dochodzić w skrajnych przypadkach nawet do śmierci. Problemy etyczno-moralne związane z obszarem tych badań są znane już od bardzo dawna. Dziś w ogromnym stopniu wszystkie czynniki niebezpieczne udało się zminimalizować do minimum. Mamy zdecydowanie wyższą świadomość pacjentów i zupełnie inaczej skonstruowane prawo, które stoi na straży poprawności wykonywanych działań. Bezpieczeństwo uczestników jest zoptymalizowane i zapewnione. Natomiast historia wyraźnie pokazuje, że prawo jest zawsze pół kroku za rozwojem technologicznym, co oddaje ciąg regulacji prawnych na przestrzeni lat. Zmiany prawne były wprowadzane stosunkowo często, gdy temat badań klinicznych był jeszcze w porównaniu do dziś w powijakach. Ta prężnie rozwijająca się dziedzina jest doskonałym przykładem na obserwację regulacji prawnych, które powstawały wskutek rozwoju branży farmaceutycznej i jak były nieświadomie tworzone. Kiedy wydawało się, że temat jest uregulowany przydarzała się sytuacja, która mocno pokazywała niedociągnięcia i małą przewidywalność prawa.

Badania kliniczne, które są topowym tematem branży farmaceutycznej, niosą nierzadko wielkie nadzieje dla ludzkości. Definicja badań klinicznych mówi, że badanie kliniczne to każde badanie przeprowadzone z udziałem ludzi w celu najczęściej odkrycia lub potwierdzenia klinicznych właściwości jednego, bądź większej liczby badanych produktów leczniczych. Badaniu podlegają farmakologiczne i farmakodynamiczne cechy preparatów. Wnikliwej obserwacji poddaje się przede wszystkim: wchłanianie, dystrybucje, metabolizm i wydalanie, aby jak najprecyzyjniej ocenić bezpieczeństwo i skuteczność terapii. (Ustawa Prawo farmaceutyczne, Dz.U.2008 nr 45 art2, ust.2). Realizacja tak zdefiniowanego celu (odkrycie lub potwierdzenie) wymaga metodologicznie badania w grupach pacjentów, dlatego też badanie kliniczne w pełnym tego słowa znaczeniu to zawsze badanie grup. W związku z powyższym eksperymentalne podanie leku u pojedynczego pacjenta lub poza wskazaniami

nie spełnia tej definicji. Badania kliniczne często służą sprawdzeniu nowych metod zapobiegania chorobom. W efekcie prowadzonych badań określone są nowe sposoby zapobiegania, diagnozowania lub leczenia poszczególnych chorób, co sprawia, że bezpośrednio przyczyniają się do postępu w medycynie, który nie byłby możliwy bez przeprowadzania tego typu badań.

# ROZDZIAŁ I. Wyjaśnienie pojęć

Rozmowa o regulacjach prawnych na świecie w badaniach klinicznych jest możliwa dopiero po zaznajomieniu się z kilkoma podstawowymi pojęciami w tym zakresie, które ułatwią odbiór przekazywanych treści, a w zasadzie są podstawą, żeby je omówić.

**Dyrektywa UE** - to forma legislacyjna, którą zarządza się na poziomie państw członkowskich UE. Dyrektywy określają cel lub politykę wymaganą do osiągnięcia przez państwa członkowskie. Dyrektywa powinna być wiążąca w każdym państwie członkowskich, dla którego jest przewidziana, ale władze krajowe powinny mieć możliwość dokonania wyboru form i metod. Państwa członkowskie są zobowiązane do wprowadzenia odpowiednich zmian w prawodawstwie krajowym, aby wdrożyć dyrektywę. Normalnie musi się to odbyć w ciągu dwóch lat. Dyrektywy określają wiele zagadnień, włączając w to niektóre kwestie polityki zdrowotnej i społecznej.

**Pozwolenie na badanie kliniczne** - Zanim będzie można rozpocząć badanie kliniczne, sponsor musi złożyć wniosek o pozwolenie na badanie kliniczne i uzyskać takie pozwolenie. Każde państwo europejskie ma własne organy regulacyjne, które dokonują oceny wniosków o wydanie pozwolenia na badanie kliniczne. W przypadku badań klinicznych, które odbywają się w więcej niż jednym państwie europejskim zastosowanie ma dobrowolna procedura wspólnej oceny dokumentacji badań klinicznych produktów leczniczych, która pozwala na złożenie jednego wniosku organom we wszystkich stosownych krajach. Uzyskanie pozwolenia na badanie kliniczne jest zielonym światłem do działań. Jednocześnie wymagana jest także pozytywna opinia komisji bioetycznej.

**Uczestnik badania** - osoba (pacjent lub zdrowy ochotnik) poddający się badaniu klinicznemu.

**Koordynator badania** - badacz lub osoba odpowiedzialna za koordynację działań badaczy z innych ośrodków badawczych, biorących udział w badaniu wieloośrodkowym.

**Podstawowa dokumentacja badania klinicznego** - dokumenty badania, na których podstawie można odtworzyć sposób prowadzenia badania klinicznego, a także ocenić jakość uzyskanych danych.

**Produkt badany** - wykorzystywany w badaniu klinicznym przyszły produkt leczniczy, produkt leczniczy bądź też farmaceutyczna postać placebo, która stanowi punkt odniesienia dla oceny przyszłego produktu leczniczego lub produktu leczniczego.

**Współbadacz** - osoba należąca do zespołu prowadzącego badanie kliniczne, nadzorowana przez badacza i wyznaczona przez niego do wykonywania czynności istotnych

z punktu widzenia prowadzonego badania lub podejmowania istotnych, związanych z badaniem decyzji.

**Komisja bioetyczna** - Komisja bioetyczna to niezależny organ składający się z szeregu ekspertów z dziedziny medycyny lub nauki i członków niebędących ekspertami z tych dziedzin (np. pacjentów lub członków-nieprofesjonalistów). Komisja bioetyczna może funkcjonować w obrębie instytucji lub może mieć charakter krajowy, ponadnarodowy lub prywatny.

Komisje bioetyczne odpowiadają za ochronę praw, bezpieczeństwa i dobra uczestników badania, a także za zapewnienie upublicznienia takiej ochrony. Komisja w ramach swojej działalności między innymi opiniuje protokoły z badań klinicznych, odpowiedniość badaczy zaangażowanych w badanie, adekwatność wybranych placówek i metody oraz dokumenty przeznaczone do komunikacji z uczestnikami badań i do uzyskania ich świadomych zgód. Badanie można rozpocząć dopiero po uzyskaniu pozytywnej opinii od komisji bioetycznej.

Komisje bioetyczne mogą także monitorować badania w czasie ich trwania i po ich ukończeniu.

**Audyt** - systematyczna, niezależna kontrola procedur i dokumentacji badania klinicznego prowadzona przez sponsora, jako element systemu zapewnienia jakości, w celu ustalenia, czy badanie jest lub było prowadzone zgodnie z protokołem badania klinicznego, a dane uzyskane w związku z badaniem są lub były zbierane, analizowane i raportowane zgodnie z protokołem i standardowymi procedurami postępowania.

**Badanie wielośrodkowe** - badanie kliniczne, prowadzone w oparciu o jeden protokół, które odbywa się w kilku różnych ośrodkach badawczych, stąd też prowadzone jest przez więcej niż jednego badacza.

**Ciężkie niepożądane zdarzenie medyczne** - każde zdarzenie niepożądane występujące u uczestnika badania, które powoduje zgon, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszczerbek na zdrowiu lub wadę wrodzoną lub uszkodzenie okołoporodowe lub które w ocenie lekarza zostanie uznane za ważne z medycznego punktu widzenia.

**Dokumenty źródłowe** - oryginalne dokumenty, dane i zapisy (np. historia choroby, wyciąg z dokumentacji zbiorczej wewnętrznej szpitala, dokumentacja wynikająca z protokołu badania klinicznego, wyniki badań laboratoryjnych, karty zleceń lekarskich, wydruki wyników badań z automatycznych urządzeń medycznych lub ich kopie po sprawdzeniu i poświadczeniu ich zgodności) mające związek z prowadzonym badaniem klinicznym.

**Karta obserwacji klinicznej (CRF)** - dokument w wersji drukowanej lub elektronicznej służący do zapisu wymaganych przez protokół informacji dotyczących uczestnika badania celem ich raportowania sponsorowi.

**Monitorowanie** - czynności prowadzone na zlecenie sponsora polegające na ocenie postępu badania klinicznego i zapewnieniu zgodności sposobu jego prowadzenia w szczególności z protokołem, standardowymi procedurami postępowania, Dobrą Praktyką Kliniczną.

**Organizacja prowadząca badanie kliniczne na zlecenie (CRO)** - osoba lub instytucja (o charakterze akademickim, komercyjnym lub innym), której sponsor na zasadzie umowy zleca wykonanie określonych zadań, związanych z badaniem klinicznym.

**Sponsor** - osoba, przedsiębiorstwo, organizacja lub instytucja odpowiedzialna za rozpoczęcie, zarządzanie lub finansowanie badania klinicznego. Mogą także podejmować się badań w najlepszym interesie społeczności, aby zrozumieć pewne choroby. Okazjonalnie mogą współpracować z innymi partnerami, aby zgłębić dany problem, prawdopodobnie taki, który nie ma charakteru komercyjnego, ale związany jest z interesem pacjentów i systemu opieki zdrowotnej.

**Standardowe procedury postępowania (SOP)** - szczegółowe, pisemne instrukcje, opracowane przez sponsora w celu ujednoczenia sposobu wykonywania określonych czynności związanych z badaniem klinicznym.

**Ustawa** - ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.

**Wsteczna weryfikacja zmian danych** - wsteczne odtworzenie przebiegu badania i wszelkich związanych z nim zdarzeń i decyzji, które umożliwia właściwy sposób prowadzenia dokumentacji.

**Procedura wzajemnego uznania** - to system wydawania pozwoleń dla leków przez poszczególne państwa członkowskie (zainteresowane państwa członkowskie) uznające pozwolenia wydane przez inne państwo członkowskie (referencyjne państwo członkowskie), które zbadało nowy lek i wydało na niego pozwolenie.

**Procedura zdecentralizowana** - to proces wydawania pozwoleń dla leków w więcej niż jednym kraju członkowskim w tym samym czasie.

**Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** - to pozwolenie na wprowadzenie na rynek leku. System pozwoleń na dopuszczenie do obrotu został wprowadzony, aby chronić ludzkie zdrowie. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydaje się tylko, jeśli odnośne władze (lub organ regulacyjny) przeprowadzą ocenę leku i będą pozytywnie oceniać jego bezpieczeństwo i efektywność, a jakość tego leku będzie wystarczająco wysoka.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzyskuje się w ramach różnych procedur. Europejska Agencja Leków jest odpowiedzialna za procedurę scentralizowaną. Europejskiej Agencji Leków przedstawia się pojedynczy wniosek do oceny przez komisje naukowe tej agencji. Jeśli

wynik oceny jest pozytywny, Komisja Europejska wydaje pojedyncze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może legalnie wprowadzić lek na rynek na terenie wszystkich krajów EOG (Europejskiego Obszaru Gospodarczego) (*państwa członkowskie UE i trzy państwa EOG EFTA (Islandia, Liechtenstein i Norwegia).*

Za ocenę wniosków o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wydawanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w przypadku leków, które nie są objęte procedurą procedury scentralizowanej, odpowiadają krajowe odnośne władze (ang. National Competent Authority, NCA). Firmy mogą wnioskować o pozwolenia na takie leki w kilku krajach jednocześnie, korzystając z procedury zdecentralizowanej. Lub po wydaniu pozwolenia na dany lek w jednym z państw członkowskich UE firma może złożyć wniosek o uznanie tego pozwolenia w innych krajach UE (procedura wzajemnego uznania). Efektem takich procedur jest uzyskanie krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla każdego państwa członkowskiego objętego procedurą.

## **ROZDZIAŁ II. Proces przeprowadzania badań klinicznych**

### **II.1 Uczestnicy badań klinicznych**

W przypadku większości badań klinicznych uczestnicy dzieleni są na dwie grupy: badawczą i kontrolną. Grupa badawcza: uczestnicy przypisani do tej grupy otrzymują badaną interwencję. Grupa kontrolna: Uczestnicy przypisani do tej grupy nie otrzymują interwencji. W zamian za to mogą otrzymać placebo lub zostać poddani standardowemu leczeniu stosowanemu w przypadku choroby bądź schorzenia, na które cierpią. Placebo wygląda jak badana interwencja, ale nie jest aktywnym lekiem ani sposobem leczenia. Grupa kontrolna umożliwia badaczom zrozumienie działania badanej interwencji. Często uczestnicy badania przypisywani są do jednej z grup losowo. Oznacza to, że to, w jakiej grupie znajdzie się dana osoba, jest kwestią przypadku (jak rzut monetą). Uczestnicząc w badaniu leku, może pacjent nie być poddawany badanej metodzie leczenia. Czasami zdarza się też, że uczestnicy nie wiedzą, do której grupy zostali przypisani.



## **II.2 Etapy badań klinicznych**

Proces badawczo-rozwojowy nowego produktu leczniczego przebiega pod kontrolą nadzoru farmaceutycznego, za zgodą Lokalnej Komisji Bioetycznej. Składa się z następujących części, które muszą być opracowane i szczegółowo zaplanowane na długo przed właściwym rozpoczęciem badania:

- badania podstawowe (laboratoryjne)
- badania przedkliniczne
- badania kliniczne fazy I
- badania kliniczne fazy II
- badania kliniczne fazy III
- badania kliniczne fazy IIIb lub IV

## **II.3 Badania podstawowe**

Badania podstawowe laboratoryjne są pierwszym etapem prac nad stworzeniem nowego leku. Ich celem jest synteza nowych związków chemicznych, poszukiwanie i izolacja substancji naturalnych (głównie z roślin), które mają potencjalne działanie lecznicze. Badania te opracowywane są w obszarze mechanizmów działania leku oraz mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie procesu chorobowego. Po wstępnej selekcji wyodrębnione substancje są poddawane badaniom przedklinicznym.

## **II.4 Badania przedkliniczne**

Pierwszy etap właściwych prac nad substancją, która ma znaleźć zastosowanie w medycynie, nazywany jest przedkliniką fazą badań. W tej części testów związek musi przejść próby na komórkach *in vitro* oraz *in vivo*, podczas których ocenia się jego działanie. Następnie, jeśli wyniki są zadowalające lek może zostać podany zwierzętom doświadczalnym. Zwierzęta wykorzystywane są w badaniach medycznych jedynie, kiedy jest to bezwzględnie konieczne i nieuniknione, w sytuacjach, gdy nie istnieją odpowiednie alternatywne rozwiązania.

## **II.4.1 Badania in vivo**

Badania in vivo polegają na operacyjnym dojściu do danego narządu poddawanemu leczeniu i połączeniu go z przyrządami rejestrującymi jego czynność oraz sprawdzeniu działania różnych stężeń testowanej substancji na organizm. Badania operacyjne wykonuje się w znieczuleniu ogólnym, przestrzegając zasad etycznych. Jeśli istnieje taka możliwość, stosuje się nieoperacyjne badania narządów. W ostatnich latach zwiększyła się liczba metod badawczych nieoperacyjnych. Polegają one głównie na umocowaniu na różnych częściach ciała, w pobliżu badanych narządów urządzeń przekazujących do rejestratorów impulsy będące wynikiem czynności organu. Często jednak konieczne jest stosowanie obydwu rodzajów badań.

Badanie in vitro polega na badaniu wpływu związku na wyizolowane z organizmu zwierzęcego narządy (serce, tchawicę, żołądek, jelita), tkanki lub pojedyncze komórki. Wyizolowaną próbkę umieszcza się w naczyniu doświadczalnym, w którym jest on omywany krwią lub płynem o składzie jonowym, kwasowości i temperaturze zbliżonej do warunków panujących w zdrowym organizmie zwierzęcym. W płynach ustrojowych (krew, mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy) oraz w tkankach bada się wpływ nowego związku na normalne składniki ustrojowe, na zawartość białek, węglowodanów, tłuszczów, a także na aktywność enzymów.

## **II.4.2 Badania na zwierzętach**

Badania na zwierzętach są podstawowym i obecnie najlepszym sposobem oceny wpływu różnych substancji na organizm człowieka, pozwalają przewidzieć skutki ich oddziaływania, wyjaśnić przyczyny powstałej odpowiedzi i zachowania organizmu. Umożliwiają sprawdzenie działania np. kosmetyków, składników zawartych w badanym pokarmie czy na przykład wpływ środowiska na organizm.

Do doświadczeń używa się wyłącznie zwierząt nabytych legalnie, z hodowli prowadzonej według zasad zgodnych z obowiązującym prawem, których wykaz posiada Krajowa Komisja Etyczna ds. Doświadczeń na Zwierzętach. Niedopuszczalne są doświadczenia powodujące ból u zwierząt. W celu jego zniesienia stosuje się odpowiednie leki znieczulające i przeciwbólowe. Jeśli po zakończeniu doświadczenia zwierzę nie wymaga wybudzenia, powinno być ono zgładzone przed wybudzeniem z narkozy. Jeśli badania wymagają wybudzenia zwierzęcia, należy zapewnić mu pełną opiekę pooperacyjną, stosowaną w klinikach weterynaryjnych (zniesienie niewygody i bólu).

Doświadczenia na zwierzętach mogą prowadzić wyłącznie osoby o odpowiednich kwalifikacjach, które posiadają indywidualne, numerowane zezwolenia uzyskane od

kierownika jednostki doświadczalnej. Współuczestniczyć mogą osoby odpowiednio przygotowane, które również uzyskały zgodę kierownika jednostki doświadczalnej i Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach.

Pierwszym krokiem do prowadzenia badań jest ich zaplanowanie i przedłożenie projektu i wniosku do Komisji Etycznej Badań na Zwierzętach. Na skierowany wniosek, zgodę wydaje Lokalna Komisja Etyczna ds. Doświadczeń na Zwierzętach, która działa na podstawie Ustawy o doświadczeniach na zwierzętach z dnia 21.01.2005 r. i podlega Krajowej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach. Badania można prowadzić jedynie w specjalnie przystosowanych do tego celu ośrodkach, zgodnie z art. 16 ust. 1 wyżej wymienionej Ustawy, których wykaz aktualizuje Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Podawanie produktu różnym gatunkom zwierząt pomaga w przybliżonej ocenie cech nowej substancji. Badania farmakologiczne są prowadzone, co najmniej na trzech gatunkach zwierząt laboratoryjnych: dwóch niższych i jednym wyższym. Spośród zwierząt niższych są to najczęściej myszy, szczury, świnki morskie, chomiki, hodowane w ściśle określonych warunkach atmosferycznych, i odpowiednio karmione. Ze zwierząt wyższych do badań używa się królików, kotów lub psów. Jeśli istnieją szczególne przesłanki, efekty farmakologiczne nowych leków bada się także na zwierzętach naczelnych (małpy).

Nierzadko zdarza się, że oceniana substancja w organizmie zwierząt, zwłaszcza gryzoni, musi być zwielokrotniona by osiągnąć taki efekt, jaki może wywołać kilkukrotnie mniejsza dawka tej samej badanej substancji u człowieka.

### **II.4.3 DLM i DE50**

Badania rozpoczyna się od określenia dawki śmiertelnej związku dla połowy z grupy badanych zwierząt, czyli od ustalenia tzw. DLM (dosis letalis). Dawkę tę bada się na trzech gatunkach zwierząt, dwóch niższych - np. myszy, szczury i jednego wyższego - króliki, koty, psy itp. Oprócz DLM w czasie badania określa się również DE50 (dosis effectiva) jest to dawka wywołująca efekt farmakologiczny u połowy z grupy badanych zwierząt. DE50 oblicza się za pomocą prostych metod statystycznych, po podaniu różnych dawek grupom liczącym od 5 do 10 zwierząt. Im wyższy wskaźnik leczniczy tym lek jest bardziej bezpieczny. Jeśli wskaźnik jest mniejszy od 1, związek nie może zostać zastosowany w leczeniu ze względu na zbyt dużą toksyczność.

Przy użyciu metod chemicznych bada się stężenie badanego związku, po podaniu jego różnych dawek, w płynach ustrojowych, tkankach i na tej podstawie określa przypuszczalne dawki lecznicze. Stężenie badanego związku w moczu pozwala na określenie prędkości jego

wydalania przez nerki. Zbadanie stężenia związku w tkankach daje informacje o wielkości jego dystrybucji do poszczególnych tkanek, narządów oraz ich części. Jeśli istnieje możliwość wywołania choroby doświadczalnej (np. zakażenia bakteryjnego, stanu zapalnego, nadciśnienia tętniczego, niedokrwienia serca, cukrzycy) bada się wpływ związku na przebieg choroby wywołanej u zwierząt, a także występowanie działań ubocznych. Oznaczane jest także mutagenne działanie badanej substancji.

Szacuje się również bezpieczeństwo stosowania badanej substancji u ludzi poprzez określenie: toksyczności ostrej i toksyczności przedłużonej. Badania nad toksycznością związku prowadzi się, aby wykryć jego ewentualną szkodliwość i ustalić wpływające stąd przeciwwskazania.

W tym celu związek podaje się zwierzętom laboratoryjnym przez okres od 6 do 12 miesięcy i bada się stan czynnościowy narządów- przede wszystkim szpiku kostnego, wątroby, nerek, układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Stosuje się metody fizjologiczne, biochemiczne i morfologiczne. Wyniki tych badań określają stopień szkodliwości, która może wystąpić po długotrwałym podawaniu związku. Podawanie związku miejscowo na skórę i błony śluzowe, pomaga określić jego ewentualne właściwości alergiczne.

Każdy nowy związek poddawany jest również badaniom embriotoksycznym, teratogennym i karcinogennym. W tym celu podaje się go co najmniej trzem gatunkom zwierząt w okresie ciąży i obserwuje czy powoduje on zmiany toksyczne u płodu lub deformacje jego narządów (teratogenność – potworniakowatość). Po kilku lub kilkunastomiesięcznym okresie podawania obserwuje się też, czy nie wywołuje on działania rakotwórczego (karcinogenność). Związki, które przechodzą te testy negatywnie zostają odrzucone, jako potencjalne leki.

Wykonuje się setki badań na dużej liczbie zwierząt. Każda technika wymaga użycia kilku grup liczących od 6 do 10 zwierząt. Poszczególnym grupom podaje się różne dawki badanych związków. Każdą grupę po podaniu badanej substancji obserwuje się i porównuje się z grupą zwierząt kontrolnych, którym podaje się roztwór służący do jego rozpuszczenia, lub u których wykonuje się zabiegi przygotowujące do wprowadzenia związku do organizmu. Dzięki tym porównaniom uzyskuje się wyniki obiektywne, które nadają się do oceny statystycznej. Do oceny wyników dobiera się odpowiednią dla danego modelu metodę analizy statystycznej. Złe dobranie może powodować zafałszowanie oceny uzyskanych danych. Wyniki dają informacje, na jakie narządy i tkanki nowy związek wywiera działanie lecznicze. Z informacji tych można wnioskować, jakie działanie lecznicze wystąpi u ludzi.

Badania przedkliniczne nawet, gdy wypadną pozytywnie nie dają gwarancji, co do pomyślnego zakończenia badań klinicznych. Mogą jedynie mają pomóc w początkowym ustaleniu działania badanych substancji i cząsteczek określonego związku, które w przyszłości mogą trafić do dalszych etapów badań klinicznych i stać się przydatnymi specyfikami do walki z chorobą.

Nie istnieje model zwierzęcy, który umożliwiłby zastąpienie eksperymentalnego podawania nowego produktu leczniczego ludziom. Zwierzęta często reagują na substancje chemiczne zupełnie inaczej.

Bywa, że wynik badań, który u zwierząt wypada korzystnie nie jest bezpieczny i korzystny u ludzi. Jednym z badań klinicznych, które po pozytywnym teście na zwierzętach przeszło do fazy badań na ludziach było badanie leku Fialurydyny. Grupie piętnastu pacjentów podawano lek, który miał być stosowany w terapii przewlekłych zapaleń wątroby typu B18. Po 13 tygodniach badań u jednego z badanych stwierdzono kwasicę mleczanową i postępującą niewydolność wątroby. Badania przerwano, a u 7 kolejnych pacjentów stwierdzono objawy ciężkiej hepatotoksyczności, postępującej kwasicy mleczanowej, narastanie żółtaczki i pogarszanie się czynności wątroby, nawet po odstawieniu leku. W konsekwencji 5 pacjentów zmarło, dwóch przeżyło dzięki przeszczepowi wątroby. U innych pacjentów stwierdzono zapalenie trzustki, neuropatie i miopatie. Lek wycofano z badań klinicznych.

Może to wynikać z różnic gatunkowych np. mniejszej odporności, wrażliwości. Dla przykładu organizm świni jest najbardziej zbliżony pod względem fizjologii do organizmu człowieka, natomiast najlepszym modelem zwierzęcym dla oceny skuteczności proponowanego leku przed zastosowaniem u ludzi w badaniu *in vivo* jest szympan. Jednak w praktyce nie wszystkie badania można wykonywać na tych zwierzętach.

Czasem substancja korzystna dla ludzi okazuje się bardzo niebezpieczna dla zwierząt np. paracetamol stosowany powszechnie u ludzi może wywołać zaburzenia lub nawet obumarcie ciąży psa, jest również wysoce toksyczny dla kotów, nawet w niewielkiej dawce.

Szacuje się, że tylko 5 na 5000 substancji leczniczych, nad którymi rozpoczyna się prace, pomyślnie przechodzi tę fazę badań.

## **II.5 Faza I badań klinicznych**

Po pomyślnym zakończeniu etapu badań przedklinicznych rozpoczynają się badania kliniczne, składające się z następujących faz I, II, III i IV. Każda z nich musi być zakończona pozytywnie, aby można było rozpocząć następny etap.

Schemat II.1 Schemat przedstawiający czas procesu trwania badań klinicznych



Źródło: INFARMA - kompendium wiedzy na temat badań klinicznych

- CTA Clinical Trial Application (UE) - wniosek o rozpoczęcie badania klinicznego.
- MAA Marketing Authorisation Application (UE) - wniosek o uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- NDA New Drug Application (USA) - nowy lek po III fazie badań.
- CIM Confidence in Mechanism-potwierdzenie efektywności leku.
- CIS Confidence in Safety - potwierdzenie bezpieczeństwa.
- IND Investigational New Drug (USA) - badany produkt leczniczy.

W trakcie I fazy badań wstępnie ocenia się bezpieczeństwo stosowania testowanego środka. Jest pierwszym kontaktem organizmu człowieka z nowym lekiem. Przeprowadzana jest zwykle na małej (zwykle od 10 do 100) grupie zdrowych ochotników. Badane jest jego wchłanianie z przewodu pokarmowego, poziom jaki osiąga we krwi i tkankach, wydalanie, toksyczność oraz interakcje z pożywieniem i powszechnie stosowanymi lekami. Wyniki tej części prac nad nowym lekiem pozwalają wstępnie określić jego dawkowanie poprzez badanie zależności pomiędzy dawką leku oraz odpowiedzią kliniczną.

W I fazie badań klinicznych bierze zazwyczaj udział kilkudziesięciu zdrowych ochotników jednakże w przypadku leków o potencjalnym działaniu toksycznym badaną próbę stanowią jedynie osoby chore. Ta faza trwa zwykle krótko, niesie ze sobą najwięcej ryzyka. Nowy lek podawany jest przez kilka dni, w dawce pojedynczej (w kilku stężeniach) oraz w dawkach wielokrotnych w różnych odstępach czasowych. Z udziału w tej fazie badań nie można odnieść bezpośrednich korzyści zdrowotnych.

Wzięcie udziału w tej fazie badań nad nowym lekiem może wymagać spędzenia pewnego okresu czasu w specjalnie przystosowanych do tego celu ośrodkach badawczych, należących do firm farmaceutycznych lub instytucji naukowych, w celu ścisłego

monitorowania poziomu leku w organizmie. Przez cały czas trwania tej fazy uczestnicy są bardzo dokładnie badani i obserwowani. W przypadku niektórych leków, na przykład cytostatyków przeznaczonych do leczenia nowotworów, ta faza badań jest połączona z II fazą, ponieważ nie można narażać zdrowych ochotników na działanie silnie toksycznych związków.

Według danych amerykańskich na 100 leków poddawanych badaniom fazy I do dalszych badań przechodzi około 70.

## **II.6 Faza II badań klinicznych**

Ta faza badań trwa zwykle przynajmniej 6 miesięcy. Udział w niej wiąże się prawie zawsze z koniecznością regularnych wizyt w klinice w celu monitorowania działania leku. Celem II fazy badań klinicznych jest stwierdzenie czy nowy lek działa u określonej grupy chorych i czy jest bezpieczny. Podczas tej części prac ustala się także związek pomiędzy dawką, a efektem działania preparatu, co pozwala na ostateczne ustalenie dawki stosowanej w dalszej fazie badań oraz dalszą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu. Oceniane są szczegółowe parametry dotyczące wchłaniania, metabolizmu i wydalania leku w zależności od płci i wieku. Badania II fazy obejmują kilkuset ochotników (na ogół od 50 do 500) - pacjentów cierpiących na daną chorobę.

W II fazie testów prowadzi się pierwsze badania porównawcze działania nowego preparatu i placebo. Aby obiektywnie ocenić działanie nowego leku, badania te prowadzi się najczęściej metodą podwójnie ślepej próby - ani pacjent, ani badacz nie wiedzą, jaka substancja jest podawana choremu. Robi się tak, dlatego, by oczekiwania ani pacjenta, ani lekarza nie mogły wpłynąć na wyniki badań. Lekarz, który wie, czym leczony jest pacjent może bezwiednie inaczej postępować z pacjentem, natomiast pacjent znający swój sposób leczenia mógłby inaczej opisywać swoje ewentualne dolegliwości. Od dawna już wiadomo, iż pacjent przekonany, iż będzie dostawać nowy, bardzo skuteczny, trudno dostępny, drogi lek czuł się po nim znacznie lepiej, choć podawano mu tylko substancję obojętną – jest to tak zwany efekt placebo.

Uczestnicy tej fazy badań dzieleni są zwykle na dwie grupy: badaną i kontrolną. Znajdujący się w grupie badanej otrzymują testowany lek, grupa kontrolna - tak zwane placebo - nie działający, obojętny preparat, nie dający się odróżnić na podstawie wyglądu, smaku czy zapachu od badanego leku. Ze względów etycznych, coraz rzadziej używa się klasycznego placebo. Grupa kontrolna obecnie otrzymuje zwykle terapię uważaną aktualnie za standardowy sposób leczenia danego schorzenia.

„Przydział” do grupy odbywa się losowo, zwykle dokonuje go komputer (mówi się wtedy, że badania są randomizowane). Pozwala to, by osoby przydzielone do poszczególnych grup były do siebie podobne (były w podobnym wieku, stanie zdrowia, zawierały podobny odsetek kobiet), dzięki czemu możliwe będzie dokonanie porównania wyników leczenia. Osoba decydująca się na udział w badaniach klinicznych leku nie ma wpływu na to, do której grupy zostanie przydzielona. Nie ma na to wpływu także lekarz leczący. Informację o tym, do której grupy należał pacjent lekarz otrzymuje na ogół po zakończeniu badań.

Randomizacja, czyli losowy przydział do grup, często budził protesty. Pojawiały się głosy, iż pacjenci z zaawansowanym stadium danej choroby, nie mający już nowych opcji terapeutycznych, nie mogą czekać na zakończenie badań klinicznych, ryzykować przyjmowania placebo. Woleliby przyjmować mało znaną substancję badaną, która może, choć przecież nie musi, okazać się dla nich szansą na dłuższe życie. Te protesty głównie ze strony organizacji zrzeszających osoby żyjące z HIV spowodowały, iż od roku 1989 wprowadzono w USA sposób postępowania nazwany „ścieżką równoległą” (ang. parallel track) lub „rozszerzonym dostępem” (ang. expanded access). Polega na tym, iż leki, które pomyślnie przeszły fazę II badań klinicznych mogą być dostarczane przez producenta bezpłatnie osobom, które nie mają już żadnej alternatywy terapeutycznej wśród dostępnych w tym momencie leków. Dane uzyskane z badań prowadzonych w ramach expanded access mogą stanowić uzupełnienie wyników fazy III.

Po dokładnej analizie danych związanych ze stosowaniem leku u ludzi, gdy stosunek korzyści do ryzyka jest wyraźny, można rozpocząć III fazę badań.

## **II.7 Faza III badań klinicznych**

III faza badań klinicznych trwa od roku do kilku lat, i jest prowadzona z udziałem aż kilku tysięcy chorych (od 1 000 do 3 000 i więcej). Pacjenci kwalifikowani do badań III fazy to chorzy ze wskazaniem do farmakoterapii, kwalifikowani są do badania na podstawie ścisłych kryteriów mających na celu przebadanie leku w populacji zbliżonej do populacji chorych występującej w praktyce medycznej. Prowadzona jest ona zwykle przez wiele ośrodków klinicznych, często w wielu krajach. Liczba pacjentów włączanych do badania uwarunkowana jest wymogami rejestracyjnymi (FDA lub EMEA) oraz statystycznymi (szacowana wielkość próby).

Faza III ma na celu ostateczne potwierdzenie skuteczności badanej substancji w leczeniu danej choroby w większej populacji pacjentów, określenie związku pomiędzy jego



bezpieczeństwem, a skutecznością podczas krótkotrwałego i długotrwałego stosowania. Ma ona również potwierdzić wyniki dotyczące skuteczności leku uzyskane w fazie II. Pozwala także na poznanie rzadszych działań ubocznych, zdobycie danych koniecznych do dopuszczenia leku do powszechnego stosowania. Ta część badań może trwać od roku do kilku lat. Zasady prowadzenia III fazy badań (zastosowanie metody podwójnie ślepej próby, losowy dobór pacjentów do poszczególnych grup) są takie same, jak w fazie II, wymaga również częstych wizyt w klinice prowadzącej badania.

W tej fazie badania porównywanie działania badanego leku (LB) z placebo (P), albo z lekiem standardowym (LS), wykonywane może być na trzy sposoby:

- poprzez porównanie dwóch grup chorych, z których jedna otrzymuje LB, a druga P lub LS,
- parami, kiedy jeden chory otrzymuje LB, a drugi w tym samym czasie P lub LS,
- krzyżowo - wtedy, gdy jeden chory najpierw otrzymuje LB, potem P lub LS i znowu LB, a drugi chory leczony jest w odwrotnej kolejności - najpierw P lub LS, potem LB i znowu P lub LS.

Badania tej fazy zbierają dane, które są podstawą do rejestracji produktu leczniczego (faza III a) oraz służą celom marketingowym (faza III b). Po pozytywnym zakończeniu III fazy badań lek może zostać zarejestrowany i wprowadzony do obrotu. Na podstawie wyników fazy: III a oraz III b następuje przygotowanie wniosku o rejestrację nowego produktu leczniczego.

Wszystkie dane uzyskane w czasie badań podstawowych, przedklinicznych oraz klinicznych fazy od I do III są obowiązkowym elementem dokumentacji, wymaganej przez instytucje zajmujące się rejestracją leków. Dokumentacja rejestracyjna może liczyć nawet kilkanaście tysięcy stron. Przed rozpoczęciem procesu badawczo-rozwojowego producent produktu leczniczego konsultuje z wiodącymi, instytucjami rejestracji leków zakres niezbędnych danych, w tym kryteria włączenia i wyłączenia oraz wskazania, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia dokumentacji rejestracyjnej z powodu pominięcia istotnych danych.

## **II.8 Faza IV badań klinicznych**

IV faza badań klinicznych dotyczy leków już zarejestrowanych i obecnych w sprzedaży. Ma ona na celu określenie, czy produkt jest bezpieczny we wszystkich wskazaniach zalecanych przez producenta i dla wszystkich grup chorych. IV faza badań

dotatkowo weryfikuje wcześniej uzyskane wyniki, w tym ewentualne pojawienie się wcześniej nie zarejestrowanych działań niepożądanych.

W przyszłości opracowywanie nowych leków ma być procesem bardziej zintensyfikowanym. Większy nacisk będzie kładziony na prace nad cząsteczką w fazie przedklinicznej. Według ekspertów, nieuniknione jest poszukiwanie możliwości obniżenia kosztów badań klinicznych, zwłaszcza w fazie III.

Twórca leku najpierw zabezpieczy i uruchomi tzw. „in-life testing”, czyli serię małych, ale ściśle ukierunkowanych badań klinicznych. Na podstawie warunkowego zatwierdzenia leku przez agencję regulacyjną, firmie farmaceutycznej wolno będzie wprowadzić go na rynek udostępniając go wstępnie określonej, wąskiej grupie pacjentów. W rezultacie doprowadzi to do pełnej integracji badań klinicznych z praktyką kliniczną. Badania kliniczne będą częścią normalnej praktyki lekarskiej. W rzeczywistości proces zmiany podejścia do pracy nad nowymi lekami potrwa najbliższe dziesięć, a nawet dwadzieścia lat.

Badania kliniczne leków są niezwykle ważne dla poznawania nowych strategii terapeutycznych, dla zwiększania wiedzy o stosowaniu, skuteczności i działaniach ubocznych leków. Dostępne dane wskazują, że nowy lek wprowadzony na rynek pochłania nakłady ok. 3–3,5 mld złotych, z czego aż ok. 25% przypada na badania przedkliniczne i na pierwsze etapy badań klinicznych, obejmujących poszczególne tzw. fazy od I do IV. Jedynie 1 na 5 testowanych leków pomyślnie przechodzi wszystkie fazy badania. Biorąc pod uwagę ilość preparatów poddawanych testom i długi czas ich przeprowadzania, ta liczba może wydawać się bardzo mała. Należy jednak pamiętać, że każde badanie, nawet zakończone niepowodzeniem wnosi wiele do współczesnej medycyny i być może kiedyś w inny sposób pomoże w walce o zdrowie i lepsze życie.

Podczas badań fazy I badacze testują interwencję na niewielkiej grupie zdrowych ochotników. W ten sposób chcą oni określić optymalne dawkowanie, a także sprawdzić, czy interwencja może być stosowana bezpiecznie oraz czy u ochotników wystąpiły jakiegokolwiek reakcje lub skutki uboczne związane z jej przyjmowaniem. Podczas badań faz II, III oraz IV badacze zdobywają wiedzę na temat bezpieczeństwa stosowania badanej interwencji oraz jej skuteczności w większych grupach uczestników.

## **ROZDZIAŁ III. Aspekty organizacyjne**

### **III.1 Kryteria doboru uczestników badań klinicznych**

W badaniach klinicznych mogą brać udział ludzie w różnym wieku. Wśród uczestników są zarówno zdrowi ochotnicy, jak i osoby cierpiące na chorobę bądź schorzenie, które jest przedmiotem badania. W przypadku każdego badania klinicznego określone są wytyczne dotyczące tego, kto może w nim uczestniczyć (kryteria włączenia), a także powody, dla których niektóre osoby mogą nie kwalifikować się do wzięcia w nim udziału (kryteria wyłączenia).

### **III.2 Sponsorzy badań klinicznych**

Badania mogą być finansowane przez agencje rządowe, koncerny farmaceutyczne bądź organizacje non-profit.

## **IV.3 Potencjalne zagrożenia i korzyści badań klinicznych**

### Korzyści:

1. Dostęp do eksperymentalnych metod leczenia, które nie są jeszcze powszechnie dostępne.
2. Możliwość pomocy innym ludziom poprzez przyczynienie się do opracowywania nowych zabiegów czy metod leczenia.
3. Wsparcie systemu publicznej opieki zdrowotnej. W efekcie prowadzonych badań klinicznych Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oszczędza istotne kwoty. Leczenie wielu pacjentów, którzy uczestniczą w badaniach jest współfinansowane przez sponsorów. Specjaliści z PwC oszacowali, że tylko w przypadku onkologii, która stanowi około 1/3 wszystkich wykonywanych badań, oszczędności NFZ w 2009 roku mogły wynieść nawet 130 mln złotych.
4. Rozwój kapitału ludzkiego, polegający na dostępie do globalnego know-how.
5. Większe możliwości rozwoju zawodowego personelu medycznego.
6. Podatki i opłaty rejestracyjne wnoszone przez firmy farmaceutyczne do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych (CEBK) i komisji bioetycznych - rocznie zasilają polski budżet kwotą około 240 mln zł.

7. Korzystny wpływ na koniunkturę wielu gałęzi polskiej gospodarki (na rzecz podmiotów prowadzących badania zaangażowane są różne firmy spoza branży medycznej - od kancelarii prawnych, poprzez firmy transportowe, księgowe, usługi translatorskie, firmy kurierskie itd.)

#### Zagrożenia:

1. Korzystanie z eksperymentalnej metody leczenia w momencie, gdy jej działanie nie jest jeszcze do końca znane
2. Potencjalnie nieprzyjemne, poważne bądź nawet zagrażające życiu komplikacje lub skutki uboczne.
3. Zagrożenie bezpieczeństwa uczestnika wynikające z niewłaściwego oszacowania stosunku ryzyka do spodziewanych korzyści leczniczych, związanych z prowadzeniem danego badania.
4. Nieodpowiedzialna postawa uczestnika i lekceważenie zaleceń medycznych, wynikająca z niedostatecznej informacji o zagrożeniach i obowiązkach.

### **III. 4 Przechowywanie i udostępnianie informacji na temat badania**

Zarówno sponsor i badacz są zobligowani do przechowywania podstawowej dokumentacji badania klinicznego przez okres 5 lat począwszy od rozpoczętego roku kalendarzowego następującego po roku, w którym badanie kliniczne zakończono. Sytuacja wygląda inaczej, jeżeli została sformułowana specjalna umowa, która indywidualnie odnosi się do czasu przechowywania dokumentacji. W przypadku określonych przez ustawę jest to regulowane wg zapisu. Prezes Urzędu może w każdej chwili zażądać dostępu do dokumentacji badania klinicznego i musi mu być ona udostępniona (art.37 ra.prawo farm.).

W przypadku badania klinicznego niekomercyjnego dokumentacja musi być udostępniona na każde żądanie Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie weryfikacji udzielonych świadczeń opieki zdrowotnej (art. 37k *obowiązki sponsora badania klinicznego* ust. 1–1b).

# **ROZDZIAŁ IV. Regulacje prawne badań klinicznych**

## **IV.1 Pure Food and Drugs Act**

Historia regulacji prawnych badań klinicznych wpisuje się w opis postępu, jakiego dokonała ludzkość w ostatnich kilkudziesięciu latach. Jest nieodłącznie związana z rozwojem przemysłu farmaceutycznego i wymaganiami, jakie dla nowych produktów zaczęły stawiać władze dopuszczające do obrotu leki i wyroby medyczne. Bardzo długo nie obowiązywały żadne wymagania w odniesieniu do przeprowadzanych badań. Do tego stopnia, że leki chronione patentem nie wymagały ujawnienia ich składu. Dopiero w 1906r. uchwalono w USA ustawę Pure Food and Drugs Act, która zobowiązywała wytwórców do podawania listy składników leków i żywności oraz przestrzegania stężeń i czystości określonych w farmakopei. Nowela ustawy z roku 1912 wprowadziła zakaz umieszczania na opakowaniach leków fałszywych wskazań terapeutycznych.

## **IV.2 Therapeutic Trials Committee**

W latach 30. ubiegłego wieku w Wielkiej Brytanii powołano instytucję: Therapeutic Trials Committee, opiniującą prowadzenie prób klinicznych z użyciem nowych leków. W niektórych przypadkach przeprowadzała je samodzielnie. Historia regulacji prawnych w odniesieniu do badań klinicznych niestety zna tragiczne zdarzenia, które stawały się bezpośrednim bodźcem do wprowadzania obostrzeń prawnych. W roku 1937 firma S.E. Massengill wytwarzająca tabletki z sulfanilamidem ( środek przeciwbakteryjny) wprowadziła na rynek jego postać pediatryczną( syrop o smaku malinowym). Po 2 tygodniach American Medical Association otrzymało liczne zgłoszenia silnych bóli brzucha , nudności, wymiotów i ostrej niewydolności nerek. Odnotowano 105 zgonów, w tym 34 dzieci. Jak się okazało wytwórca nie złamał przy tym żadnego przepisu, bo ich nie było. Tragedia ta pokazała, że prawo jest zawsze poł kroku za postępem technicznym. Sytuacja ta wymusiła kolejne regulacje prawne.

W 1938 r. Food , Drug and Cosmetic Act wprowadziła obowiązek przedstawiania dowodu bezpieczeństwa leku zanim zostanie on dopuszczony do sprzedaży. Ponadto zezwoliła na ściganie z ramienia urzędu fałszywych twierdzeń związanych z lekami. Leki bez recepty musiały posiadać nalepkę z ostrzeżeniami oraz wskazówkami dotyczącymi stosowania.

Podobnie jak w USA, tak i w Europie zmiany w prawie były spowodowane katastrofą. Punktem milowym w tworzeniu międzynarodowych regulacji prawnych wobec przemysłu farmaceutycznego była tragedia talidomidowa w Europie. W latach 50.XIX w. firma Grunental wprowadziła do sprzedaży lek łagodzący zmiany nastroju i poranne wymioty w ciąży (Talidomid). Wkrótce zaobserwowano urodzenia z wadami kończyn (fokomelia) oraz narządów wewnętrznych. Tragedia dotknęła ponad 10 000 dzieci, głównie w Europie. Okazało się, że talidomid zaburzał ukrwienie zawiązków nasad kości długich oraz innych narządów prowadząc do ich niedorozwoju, a niekiedy zupełnego braku. Uchwalona w 1962 r. poprawka do Food, Drug and Cosmetic Act zaostrzyła wymagania dotyczące bezpieczeństwa wprowadzanych na rynek preparatów. Nakazywała przedstawienie dowodu bezpieczeństwa i skuteczności przed dopuszczeniem do obrotu. Wprowadziła bezwzględny nadzór FDA nad wytwarzaniem leków, obrotem, reklamą i bezpieczeństwem farmakoterapii.

### **IV.3 Deklaracja Helsińska**

Kolejnym dokumentem regulującym prawa pacjenta była Deklaracja Helsińska opublikowana w 1964 roku przez Światowe Stowarzyszenie Medyczne (World Medical Association). Dokument ten wielokrotnie modyfikowano. Spore kontrowersje budziły na przestrzeni tych aktualizacji zapisy o dopuszczalności badań z użyciem placebo. Ten temat pozostaje jednym z największych dylematów współczesnej bioetyki. Z jednej strony jego dopuszczalność w przypadku leczenia chorób, na które istnieją skuteczne leki bywa ciągle kwestionowana- z drugiej jednak placebo w badaniu klinicznym poprawia jego siłę statystyczną, pozwalając na zmniejszenie całkowitej liczby uczestników badania. Ponadto wiele wytycznych rozwoju leków w danej dziedzinie medycyny oraz wiele samych agencji rejestracji leków wymaga wprost przedłożenia wyników badań z użyciem placebo przy wnioskowaniu o dopuszczenie nowego leku do obrotu. Deklaracja reguluje sam przedmiot badania, które musi mieć podstawy naukowe, a jeżeli to tylko możliwe powinno być poprzedzone badaniami klinicznymi na zwierzętach. Powinien istnieć protokół badania zatwierdzony przez niezależną komisję etyczną( dziś funkcję tą pełni komisje bioetyczne). Deklaracja Helsińska reguluje także prawa oraz obowiązki pacjenta, badacza i sponsora. Uczestnik badania powinien być poinformowany o celu, metodzie, ryzyku oraz potencjalnych korzyściach badania. Aby przystąpić do badania, jego uczestnik winien wyrazić zgodę na piśmie. Badacz zobowiązany jest do posiadania odpowiednich kwalifikacji. Zarówno badacz, jak i sponsor są odpowiedzialni za bezpieczeństwo pacjenta w badaniu.

Należy zaznaczyć, że zarówno Kodeks Norymberski i Deklaracja Helsińska nie stanowiły obowiązujących przepisów ani standardów prowadzenia badań klinicznych. To dokumenty istotne z punktu widzenia etycznego, które w znacznej mierze stały się podstawą obowiązujących dziś przepisów.

W 1965 uchwalono pierwszą dyrektywę europejskiej o numerze 65/65/EWG uchwalonej przez Radę EWG. Mówi ona, że lek nie może być dopuszczony do obrotu w państwie członkowskich, chyba że odnośne władze wydały dla niego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w tym państwie członkowskim. Podsumowując, producenci leków muszą uzyskać zgodę na swoje leki w każdym państwie zanim będą mogli w nim wprowadzić je do obrotu.

## **IV.4 Europejska Agencja Leków**

W 1995 r. wprowadzono europejski system wydawania pozwoleń na dopuszczanie do obrotu produktów leczniczych, założono także Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Evaluation Agency, EMEA). Poprzez włączenie Komitetu ds. Leków Gotowych (ang. Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) i Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (ang. Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP) podjęto ocenę wniosków i opracowanie wytycznych. Procedura scentralizowana wyeliminowała potrzebę dokonywania oceny przez poszczególne państwa członkowskie, gdyż wszystkie państwa członkowskie otrzymują jeden wniosek.

Procedura wzajemnego uznania (ang. mutual recognition procedure, MRP) i procedura scentralizowana (ang. decentralised procedure, DCP) są używane w przypadku leków, na które nie wydaje się pozwolenia w ramach procedury scentralizowanej. Są one podobne do tej drugiej procedury, w ramach której wnioskodawca idzie bezpośrednio do pojedynczego państwa członkowskiego. Po zatwierdzeniu leku przez ten organ wnioskodawca stara się o uznanie przez inne państwa członkowskie pozwolenia i wydanie przez nich ich własnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub państwa członkowskie współpracują bezpośrednio na złożonym wniosku (DCP). W roku 2004 pełna nazwa agencji została skrócona do Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA). Nazwę „Komitet ds. Patentowych Produktów Leczniczych” zmieniono na Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

## **IV.5 Raport Belmocki**

Narodowa Komisja Ochrony Osób uczestniczących w badaniach Biomedycznych i Behavioralnych opracowała w 1978 r. raport dookreślający etyczne zasady i wytyczne dotyczące badań z udziałem ludzi. Wprowadził rozgraniczenie badawczego(eksperymentalnego) zakresu działania lekarskiego od zwykłej praktyki lekarskiej( tzw. RAPORT BELMOCKI - od nazwy posiadłości w amerykańskim stanie Maryland, gdzie komisja ta obradowała) zaznaczając, że działania z obu zakresów mogą być prowadzone równocześnie. Ogłosił także jako podstawowe zasady etyczne: zasadę szacunku dla osób, dobroczynności oraz sprawiedliwości. Na straży tych zasad stoją niezbędne w każdym projekcie badawczym narzędzia tj.: właściwy( sprawiedliwy i bezstronny) dobór uczestników, świadoma zgoda uczestnika oraz systematyczna ocena stosunku ryzyka do korzyści. Wagę stosowania ostatniego narzędzia ilustruje obraz rzeczywistości , która pokazuje, że to co było etyczne w latach 30. XX wieku ( bierna obserwacja rozwoju Kiły) przestało takie być kilkanaście lat później wraz z wprowadzeniem antybiotykoterapii jako skutecznego standardu leczenia choroby.

## **IV.6 Międzynarodowa Rada Harmonizacji**

Wytyczne dobrych praktyk klinicznych Międzynarodowej Rady Harmonizacji określają międzynarodową zharmonizowaną normę jakościową, która zabezpiecza prawa, bezpieczeństwo i dobro uczestników. Minimalizuje ona narażenie ludzi na badane produkty, poprawia jakość danych w celu przyspieszenia fazy opracowywania nowych leków i zmniejszenia kosztu dla sponsora i społeczeństwa. Zgodność z tymi wytycznymi gwarantuje, że prawa, bezpieczeństwo i dobro uczestników badania będą zabezpieczone i spójne z zasadami deklaracji helsińskiej. Zapewnia także rzetelność danych klinicznych.

Istnieje 13 głównych następujących zasad dobrych praktyk klinicznych Międzynarodowej Rady Harmonizacji:

1. Badania kliniczne powinny być przeprowadzane zgodnie z zasadami etyki, które mają swój początek w deklaracji helsińskiej i które są spójne z dobrymi praktykami klinicznymi oraz odpowiednimi wymaganiami regulacyjnymi.
2. Przed rozpoczęciem badania należy ocenić stosunek przewidywalnych zagrożeń i niedogodności do przewidywanych korzyści dla jednostki poddanej badaniu



i społeczeństwa. Badanie powinno być zainicjowane i kontynuowane tylko, jeśli przewidywane korzyści uzasadniają mogące się pojawić zagrożenia.

3. Prawa, bezpieczeństwo i dobro uczestników badania to najważniejsze aspekty i powinny one dominować nad interesami nauki i społeczeństwa.
4. Dostępne informacje niekliniczne i kliniczne na temat badanego produktu powinny być adekwatne, aby uzasadnić proponowane badanie kliniczne.
5. Badanie kliniczne powinno być poprawne pod względem naukowym i opisane w przejrzystym, szczegółowym protokole.
6. Badanie powinno być przeprowadzone zgodnie z protokołem wcześniej zaakceptowanym/pozytywnie zaopiniowanym przez niezależną komisję bioetyczną (ang. institutional review board, IRB).
7. Opieka medyczna dla uczestnika i decyzje medyczne podejmowane w jego imieniu powinny zawsze leżeć w gestii wykwalifikowanego lekarza lub odpowiednio wykwalifikowanego stomatologa.
8. Każda osoba zaangażowana w przeprowadzanie badania powinna mieć odpowiednią edukację, przejść odpowiednie szkolenia i mieć doświadczenie do przeprowadzania swoich zadań.
9. Od każdego uczestnika przed przystąpieniem do badania należy uzyskać świadomą zgodę wyrażoną bez przymusu.
10. Wszystkie informacje na temat badania klinicznego są rejestrowane, przetwarzane i przechowywane w taki sposób, aby możliwe było ich precyzyjne raportowanie, interpretowanie i weryfikowanie.
11. Poufność rejestrów, po których można zidentyfikować daną osobę, należy zabezpieczać, szanując prywatność i zasady poufności zgodnie z obowiązującymi wymaganiami regulacyjnymi.
12. Badane produkty należy produkować, przechowywać i posługiwać się nimi zgodnie z obowiązującą dobrą praktyką wytwarzania (ang. Good Manufacturing Practice, GMP). Należy je wykorzystywać zgodnie z zatwierdzonym protokołem.
13. Należy wdrożyć systemy z procedurami zapewniającymi jakość każdego aspektu badania.

## **IV.7 Dobra praktyka kliniczna**

Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji (International Conference on Harmonisation - ICH) opracowała szereg bardziej szczegółowych niż omawiane powyżej międzynarodowych standardów. Dotyczą one badań przedklinicznych i dopuszczania nowych leków. Wszystkie wytyczne ICH są przede wszystkim standardami jakościowymi i naukowymi. Jedną z nich oznaczoną kodem E6 - Dobra Praktyka Kliniczna jest także po części standardem bioetycznym. Uchwalona została w 1996r. Określa szereg zasad prowadzenia badań klinicznych. Tworzy pojęcie sponsora badania i jego monitora oraz określa szczegółowo ich obowiązki, a także obowiązki samego lekarza-badacza, w tym odnoszące się do uzyskiwania zgody uczestnika badania, która może być zastępcza. Nakłada obowiązek raportowania informacji o działaniach niepożądanych w toczących się badaniach. Dobra Praktyka nakreśliła nową rolę komisji etycznych/bioetycznych opiniujących na wstępie projekt badania, ale także nadzorujących jego przebieg. Zdefiniowała szereg zagadnień technicznych, m.in. kształt protokołu badania, broszury badacza oraz zawartość akt badacza i sponsora na różnych etapach badania klinicznego.

W Polsce i Europie przez niemal dekadę Dobra Praktyka Kliniczna była podstawowym, szczegółowym standardem prowadzenia badań klinicznych. Jej zasady stały się podwaliną obowiązujących obecnie aktów prawnych w wielu krajach, w tym unijnych dyrektyw o badaniach klinicznych i pochodnych im przepisów krajowych, w tym polskich ustaw i rozporządzeń wykonawczych odnoszących się do badań klinicznych. Dlatego też dzisiaj przełożenie wprost na prowadzenie badań bardziej mają akty prawne, jednakże Dobra Praktyka Kliniczna pozostaje złotym standardem, do którego ciągle chętnie odwołują się protokoły badawcze. Jakość i spójność ICH spowodowała, że od momentu powstania do dziś, przez niemal dwie dekady z powodzeniem funkcjonuje on w niezmiennym kształcie.

## **IV.8 Bieżąca sytuacja prawna w Europie**

Przed rokiem 2001 każde państwo członkowskie miało własne, krajowe regulacje odnośnie badań klinicznych i systemy wydawania pozwoleń (np. w Irlandii była to ustawa Clinical Trials Act z 1987 r. i 1990 r.). Zwiększało to poziom złożoności badań klinicznych przeprowadzanych w wielu krajach Europy, głównie na skutek różnych wymogów i mechanizmów wydawania pozwoleń w różnych krajach. Komisja Europejska, próbując wprowadzić standaryzację i harmonizację w kwestii pozwoleń na badania kliniczne w różnych

państwach członkowskich, wprowadziła pierwszą dyrektywę o badaniach klinicznych w Europie. W Europie pozwolenie na badanie kliniczne jest wydawane przez organ regulacyjny i wymaga pozytywnej opinii komisji bioetycznej (ang. Research Ethics Committee, REC). Rozporządzenie o badaniach klinicznych określa minimalne wymagania dla badań klinicznych wykorzystujących konkretną podkategorię leków, jaką są produkty lecznicze. Każde państwo członkowskie miało obowiązek włączenia zapisów tej dyrektywy do prawa krajowego przed majem 2004 r. Wymagania te obejmowały:

- Ochronę uczestników badania zgodnie z deklaracją helsińską.
- Zgodę organu regulacyjnego w każdym państwie członkowskim w określonych ramach czasowych.
- Pojedynczą opinię komisji bioetycznej (dla każdego państwa członkowskiego) w określonych ramach czasowych.
- Wspólna norma jakości dobrych praktyk klinicznych (ang. Good Clinical Practice International Conference on Harmonisation, ICH-GCP).

Dyrektywa o badaniach klinicznych została zastąpiona przez rozporządzenie o badaniach klinicznych (rozporządzenie (UE) nr 536/2014), która obowiązuje od 28 maja 2016r.

Główne cechy nowego rozporządzenia:

1. Uproszczona procedura wnioskowania za pośrednictwem jednego punktu wejściowego, portalu UE.
2. Jeden zestaw dokumentów do przygotowania i przekazania do wniosku.
3. Zharmonizowana procedura oceny wniosków o badania kliniczne.
4. Wyraźnie zdefiniowane terminy oceny wniosków o badania kliniczne.
5. Zaangażowanie komisji bioetycznej w procedurę oceny zgodnie z prawem krajowym danego państwa członkowskiego, ale w ramach czasowych określonych w rozporządzeniu.
6. Rozszerzenie zasady milczącej zgody na cały proces wydawania pozwoleń co, bez pogarszania bezpieczeństwa, da sponsorom, a w szczególności sektorowi MŚP i uczelniom zwiększoną pewność prawną.
7. Uprozczone procedury zgłaszania, dzięki którym sponsorzy nie będą musieli przedkładać praktycznie identycznych informacji różnym organom i różnym państwom członkowskim.
8. Zwiększona przejrzystość w odniesieniu do badań klinicznych i ich rezultatów.

9. Kontrola w państwach członkowskich i państwach trzecich w celu zagwarantowania, że zasady badań klinicznych są poprawnie nadzorowane i przestrzegane.

Badania kliniczne przeprowadzane poza UE, ale poruszane we wniosku o pozwolenie na badanie kliniczne w obrębie UE będą musiały spełniać wymagania regulacyjne co najmniej równoważne tym obowiązującym w UE.

## **ZAKOŃCZENIE**

Celem mojej pracy podyplomowej było przedstawienie międzynarodowych regulacji prawnych w badaniach klinicznych. Dane w tym zakresie mają długoletnią historię, co starałam się wiernie odzwierciedlić i wyczerpująco opisać. Znaczna część pracy jest poświęcona definicji badań klinicznych oraz zagadnień związanych z ich przebiegiem. Jest to nieodzowne, aby podejmować temat regulacji i rozumieć w który etap ingerują, czy też go zabezpieczają.

Zarówno międzynarodowe regulacje prawne, jak i w Polsce ulegają ciągłym modyfikacjom. Zmiany mają często charakter lokalny, czyli na terenie danego państwa, a innym razem globalny. W swojej pracy wykazałam, że prawo jest zawsze pół kroku za rozwojem technologicznym, czy też farmaceutycznym. Przytoczyłam w tym celu kilka zdarzeń, które obrazowo pokazują wysnute wnioski. Można przypuszczać, że taka sytuacja będzie miała miejsce również w przyszłości, choć na dzień dzisiejszy wydawać by się mogło, że każdy aspekt prawny badań klinicznych został już uregulowany.

# BIBLIOGRAFIA

## Książki

1. „*Badania kliniczne*”, Brodniewicz T., Wydawnictwo: CeDeWu Sp.zo.o.,Wydanie I, Warszawa 2015
2. „*Rola komisji bioetycznych w badaniach klinicznych*”, Czarkowski M., Wydawnictwo: Prawo badań klinicznych, (red.) M.Śliwka, Dom Organizatora, Toruń 2013
3. „*Good documentation practice in clinical research*”, Bargaje C., *Perspect Clin Res*, A, Apr-Jun; 2011
4. „*Badania kliniczne. Organizacja. Nadzór. Monitorowanie.*” Marcin Walter (red.) . Warszawa 2004
5. „*Modyfying a standard industry clinical trial consent from improves patient information retention as part of the informed consent process*”, Dresden G.M., Levitt M.A., *Acad Emerg Med*, 246-252, 8, 2001

## Akty normatywne

1. Dyrektywa 2001/20/WE parlamentu Europejskiego I Rady z dnia 4 kwietnia 2001r.
2. Art.37b ust.2 pkt.6 Ustawy z dnia 6 września 2001r. *Prawo farmaceutyczne* (tj. Dz.U. z 2008r. Nr 45, poz.271 z późn.zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. z 2012 r. Nr 489).

## Strony internetowe

1. World Medical Association  
<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
2. INFARMA - kompendium wiedzy na temat badań klinicznych  
<http://www.badaniaklinicznepolsce.pl/o-badaniach-klinicznych/regulacje-prawne/jakim-regulacjom-miedzynarodowym-podlegaja-badania-kliniczne/>
3. Prezentacja „Badania kliniczne – korzyści i szanse” 20 maja 2014r., godz. 13:00, Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej  
[http://www.badaniaklinicznepolsce.pl/download/gfx/infarma/pl/defaultopisy/73/55/1/badania\\_kliniczne\\_korzysci\\_i\\_szanse- prezentacja.pdf](http://www.badaniaklinicznepolsce.pl/download/gfx/infarma/pl/defaultopisy/73/55/1/badania_kliniczne_korzysci_i_szanse- prezentacja.pdf)

# **SPIS SCHEMATÓW**

Schemat II.1 Schemat przedstawiający czas procesu trwania badań klinicznych .....	15
---	----