

Badania kliniczne: teoria a praktyka

W pogoni za zyskiem

Badania kliniczne to dla szpitali i badaczy możliwość zdobycia wiedzy, ale i niemałych pieniędzy. A tam, gdzie są duże pieniądze, są i patologie. W Polsce zaś nie ma niezależnego pełnego nadzoru nad badaniami klinicznymi. Komisje bioetyczne bowiem nie wystarczą.

Nie tak dawno media opisywały skandal związany z przeprowadzonymi w Grudziądzu badaniami klinicznymi dotyczącymi szczepionek przeciwko grypie; okazało się, że pozyskiwano do nich bezdomnych, nie informując ich, że są uczestnikami badania, nie weryfikowano ich danych, wobec czego niektórzy kilkakrotnie poddawali się szczepieniom.

Przykład grudziądzki to patologia jaskrawa i straszliwa, bo mogąca w konsekwencji doprowadzić do utraty zdrowia. Niejasne sytuacje związane z badaniami klinicznymi zdarzają się też na linii szpital – płatnik czy też badacz – szpital. Że nie zawsze bywa *lege artis*, może posłużyć przykład pewnego szpitala, którego nowy dyrektor (mimo dużego oporu pracowników) postanowił uporządkować procedury związane z badaniami klinicznymi w jego placówce.

Pozyskać pacjenta

Okazało się, że w tym szpitalu, wiodącym w jednej z dziedzin medycyny, w izbie przyjęć nie rejestrowano biorących udział w badaniu klinicznym. Ponadto do dyrekcji nie sływały raporty na temat aktualnej liczby uczestników badania, na ich historiach chorób albo widniała odręczna notatka, sporządzona nie wiadomo przez kogo, że dany pacjent bierze udział w badaniu, albo w ogóle nie było takiej informacji. Gorzej – przyjmowani do badania klinicznego nie byli badani przez lekarza w izbie przyjęć. Efekt? Przypadki przyjęcia na oddziały pacjentów z różą lub ospą wietrzną. Radca prawny nie był w stanie przez wiele lat przygotować standardowych umów dotyczących dostępu do pomieszczeń, nie mówiąc już o cennikach za ten dostęp, użytkowanie aparatury itp. Z poprzednich lat pozostało ponadto trochę sprzętu (prawdopodobnie pozostawionego przez sponsorów badań), który nigdzie nie był zewidencjonowany. Leki stosowane w badaniach też – bywało – nie były ewidencjonowane i szpitalna apteka nie miała o ich istnieniu pojęcia.

To nie fikcja. Czy to pojedynczy wypadek? Czyżby dyrektor nie chciał mieć pełnej wiedzy o tym, czy i jakie badania kliniczne prowadzone są na terenie placówki, którą zarządza?

– *Kiedyś mogło się zdarzyć, że zarządzający nie wiedzieli o prowadzonych w ich ośrodkach badaniach, zwłaszcza w szpitalach klinicznych. Ale to było wtedy, kiedy jeszcze nie prowadzono tak dokładnej sprawozdawczości, jak obecnie* – mówi były minister zdrowia Leszek Sikorski. Osiem lat temu, kiedy był dyrektorem szpitala klinicznego, zgłosił się do niego lekarz z informacją o zamiarze przeprowadzenia badania sponsorowanego przez firmę farmaceutyczną. Sikorski chciał takie przedsięwzięcia promować w swojej placówce. – *W końcu byliśmy szpitalem klinicznym, który powinien prowadzić badania naukowe. Poza tym to również możliwość uzyskania dodatkowych dochodów czy wyposażenia* – tłumaczy. Zaczęto liczyć koszty, jakie szpital mu-



foto: Marcin Łobaczewski/Fotorepo

„ Prof. Kazimierz Roszkowski-Śliż: To w wyliczeniu kosztów ponoszonych przez ośrodek często jest pies pogrzebany. Kto na takim wyliczeniu traci, jeśli nie jest rzetelne? Przede wszystkim szpital ”

siałby ponieść. Okazało się, że nie wyglądało to tak lukratywnie, jak wydawało się na początku. Z badania zrezygnowano. Jak często tak się dzieje?

Bo może być i tak, jak pokazała Najwyższa Izba Kontroli. Oto fragment jej raportu dotyczącego nieprawidłowości w szpitalu kierowanym w omawianym czasie przez słynną okulistkę: – *W związku z prowadzeniem badań klinicznych leków dyrektor zawierał z ich producentami dwie umowy: w imieniu szpitala oraz w imieniu zespołu badaczy. Wynagrodzenie za wykonanie badań, przewidziane w umowach zawartych w imieniu szpitala, było rażąco niskie w porównaniu z ustalonym w umowach z badaczami. Na przykład wynagrodzenie w badaniu A5751017 za każdego pacjenta wynosiło 803 USD dla szpitala i 9077 USD dla badaczy, a w badaniu C-02-60 odpowiednio 1421 zł i 5550 GBP. W rezultacie wykonania tych dwóch rodzajów badań zespołowi badaczy przysługiwało wynagrodzenie w wysokości 2,1 mln zł (z tego połowa dyrektorowi A. G.-Ł.), a szpitalowi 62,6 tys. zł (tj. niecałe 3 proc. wynagrodzenia badaczy). Umowy w imieniu szpitala zostały zawarte bez dokonania kalkulacji kosztów, jakie placówka będzie musiała ponieść w związku z ich realizacją.*

Kłopotliwe koszty

Umowę na przeprowadzenie badania klinicznego zawiera sponsor z naukowcem oraz ośrodkiem, w którym będzie ono prowadzone.

– Z badaczem podpisuje się umowę dotyczącą przeprowadzenia badania. Z ośrodkiem natomiast zazwyczaj jedynie w sprawie umożliwienia jego prowadzenia, czyli udostępnienia pomieszczeń, linii telefonicznej, faksu, łącza internetowego, odpłatnego wykonania określonej liczby badań laboratoryjnych, obrazowych lub innych procedur wymienionych w protokole badania, archiwizacji dokumentów, przyjęcia badanego produktu leczniczego oraz leku referencyjnego przez aptekę szpitalną i wydawania go wyłącznie pacjentom uczestniczącym w badaniu klinicznym – tłumaczy Wojciech Masełbas.

Ale... dodaje, że obecnie dyrektorzy szpitali przestali podpisywać jakiekolwiek umowy na prowadzenie badań klinicznych, a to za sprawą zarządzenia nr 93/2008 prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, w którym znalazło się następujące zdanie: *Fundusz nie finansuje świadczeń opieki zdrowotnej udzielanych w związku z prowadzeniem eksperymentu medycznego w tym badania klinicznego, których finansowanie określają odrębne przepisy.*

” Pacjenci przyjmowani do badania klinicznego nie byli badani przez lekarza w izbie przyjęć. Efekt? Przypadki przyjęcia na oddziały pacjentów z różą lub ospą wietrzną ”

Badania kliniczne: teoria a praktyka



Dr Wojciech Masełbas, prezes Stowarzyszenia na rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce

Badania kliniczne prowadzone są na całym świecie. Szacuje się, że co roku przeprowadza się 50 tys. prób klinicznych, w których bierze udział prawie milion osób (pacjentów lub zdrowych ochotników). Nie ulega wątpliwości, że udział w badaniu klinicznym nie jest częścią standardowej terapii. Głównym celem badania jest bowiem uzyskanie rzetelnych informacji na temat produktu leczniczego lub wyrobu medycznego. Konieczność skrupulatnego przestrzegania protokołu niekiedy uniemożliwia leczenie pacjenta w najlepszy dla niego sposób, a jedyną metodą uniknięcia konfliktu interesów jest wyłączenie chorego z dalszego udziału w badaniu. Prowadzenie badania klinicznego nie powinno jednak nigdy obniżać standardu opieki medycznej, a wręcz prze-

ciwnie – prowadzić do jego poprawy. Fakt, że pacjent jest przyjmowany do szpitala w celu ewentualnego włączenia do badania klinicznego, nie może być powodem złamania procedury i pominięcia tak ważnych elementów, jak badanie lekarskie przy przyjęciu.

Udział pacjenta w badaniu klinicznym nie powoduje utraty przez niego jakichkolwiek praw, także tych związanych z ubezpieczeniem zdrowotnym w NFZ. Nie trzeba dzielić pacjentów na uczestniczących w badaniu klinicznym i tych, którzy w nim nie uczestniczą. Placówka dokonująca rozliczeń z narodowym płatnikiem musi natomiast w odpowiedni sposób rozdzielić koszty, by sponsor zapłacił za tę część, którą zakontraktował, a NFZ obciążony był tylko kosztami stanowiącymi tzw. *standard of care* w danej jednostce chorobowej. Polskie prawo nie precyzuje, za co powinien zapłacić sponsor. Zazwyczaj przyjmuje się pragmatyczny punkt widzenia i sponsor pokrywa koszt wszystkich procedur wymienionych w protokole badania, a wykraczających poza przyjęty standard postępowania, tzn. jeśli diagnostyka choroby nowotworowej opiera się na badaniach obrazowych lub oznaczeniu stężenia danego markera, pacjent ma je zagwarantowane w ramach ubezpieczenia zdrowotnego. Gdy na ich podstawie zostanie włączony do badania klinicznego, kolejne badania tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego wykonywane po każdym cyklu chemioterapii nie będą traktowane jako standard postępowania i ich kosztami zostanie obciążony sponsor.

Niestety, nie ma też jasności, kto powinien pokrywać koszty diagnostyki i terapii działań niepożądanych wystę-

„ Raport NEJM: Zatajano negatywne wyniki badań, albo, publikując, fałszowano współczynnik korzyść/ryzyko czy też podawano nieprawdziwe wyniki dotyczące skuteczności „

fol. Andrew Brookes/Corbis

pujących u chorych biorących udział w badaniach klinicznych. Z jednej strony, naturalne jest, że zarówno skuteczność terapeutyczna, jak i bezpieczeństwo badanego produktu nie są znane i sponsor powinien być zobowiązany do pokrycia kosztów niekorzystnych następstw stosowania opracowanego przez siebie preparatu, ale z drugiej strony, mamy przykłady zupełnie odartego z logiki rozumowania urzędników NFZ, którzy koszt leczenia każdego działania niepożądanego, np. anemii u chorego znajdującego się w grupie porównawczej i leczonego standardowo stosowanymi cytostatykami oraz otrzymującego dodatkowo placebo, każą przerzucić na sponsora.

Sponsorzy zatrudniają monitorów, których zadaniem jest ocena postępu badania klinicznego. Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z 11 marca 2005 r. w sprawie szczególnych wymagań dobrej praktyki klinicznej, monitorowanie to czynności prowadzone na zlecenie sponsora, polegające na ocenie postępu badania klinicznego i zapewnieniu zgodności sposobu jego prowadzenia w szczególności z protokołem badania klinicznego, standardowymi procedurami postępowania (SOP) i wymaganiami dobrej praktyki klinicznej. Zadaniem monitora jest przygotowanie po każdej wizycie raportu obejmującego zakres zweryfikowanych danych, zauważonych błędów, odchyłeń i niedociągnięć, wnioski i opis działań podjętych, planowanych lub zalecanych za zapewnienia prowadzenia badania klinicznego zgodnie z protokołem. Na podstawie wniosków z raportu sponsor może podjąć decyzję, np. o zamknięciu badania klinicznego w danym ośrodku. Niestety, jest to ostateczne rozstrzygnięcie i zanim nastąpi, często nieprawidłowości nie są usuwane przez kilka miesięcy.

– *Problem polega na tym, że tych przepisów nie ma* – mówi Maselbas. Są przepisy *Prawa farmaceutycznego*, które zobowiązują sponsora do nieodpłatnego przekazania produktu badanego oraz leku służącego do porównania, a także urządzeń służących do ich podawania. Definicja sponsora w tej ustawie określa, że jest to podmiot odpowiedzialny m.in. za finansowanie badania.

– *Nie może to jednak stanowić podstawy do tego, że sponsor przejmuje rolę narodowego płatnika, a NFZ zaprzestaje finansowania opieki medycznej pacjenta, który bierze udział w badaniu klinicznym* – podkreśla Maselbas. – *Wydaje się, że przy jednorodnych grupach pacjentów z punktu widzenia NFZ zaczyna to przypominać systemem zero-jedynkowy. Jeśli pacjent nie bierze udziału w badaniu – płaci NFZ, jeśli bierze – wszystkie koszty pokrywa sponsor!*

Profesor Kazimierz Roszkowski-Śliż, dyrektor Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, uważa, że obecnie dość trudno o duże przekrety w badaniach klinicznych. – *Warunkiem sine qua non przeprowadzenia badania jest przedstawienie Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych projektu umowy z ośrodkiem* – mówi. – *Musi ona zawierać m.in. sposób rozliczenia się ze sponsorem. To w wyliczeniu kosztów ponoszonych przez ośrodek często jest pies pogrzebany. Kto na takim wyliczeniu traci, jeśli nie jest rzetelne? Przede wszystkim szpital.*

Czas (której?) pracy

W szpitalu opisywanym na początku artykułu lekarze nagminnie wykonywali swoje obowiązki związane z badaniem klinicznym w czasie pracy. Dochodziło więc do tego, że lekarka, która miała ustalone dni przyjęć w poradni przyszpitalnej, była w stanie przyjąć dziennie dwie osoby!

– Najwięcej czasu w badaniu klinicznym zajmuje wypełnienie raportów. W moim instytucie lekarze robią to po godzinach pracy. Jeśli chodzi o opiekę nad pacjentem w szpitalu, nie ma większego sensu rozgraniczanie tego czasu. Zwykle uczestnik badania jest jednocześnie pacjentem instytutu, a w ramach badania klinicznego podawany jest

„ Nie ma ani jednego inspektora badań klinicznych z ramienia URPL ”

mu jakiś lek i monitorowane jego działanie – tłumaczy prof. Roszkowski-Śliż.

Sponsor nie wnika, jak badacz reguluje ze swoim pracodawcą wzajemne zobowiązania. Modelowym rozwiązaniem jest – oczywiście – zawarcie między dyrektorem ośrodka a badaczem odpowiedniej umowy dotyczącej podziału obowiązków. – Według naszej wiedzy, takie umowy są niezmiernie rzadko zawierane, zatem dyrektorzy szpitali niejako a priori godzą się, że badanie jest prowadzone w godzinach pracy lekarza będącego badaczem – konstatuje Wojciech Maselbas.

Nadzór, nadzór!

I dalej wypowiedź Wojciecha Maselbasa: – Sponsory zatrudniają monitorów, których zadaniem jest ocena postępu badania klinicznego. Monitor ma jednak ograniczone możliwości zmiany sposobu funkcjonowania kliniki czy oddziały. Kolejną grupą są audytorzy, na zlecenie sponsora oceniający jakość dostarczonych danych. Ich wpływ jest również ograniczony, tym bardziej że w większości wypadków oceniają sytuację post factum i na podstawie dostępnej dokumentacji.

Największe możliwości wpłynięcia na sposób funkcjonowania placówek prowadzących badania kliniczne mają inspektorzy ds. dobrej praktyki klinicznej.

Do września Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Środków Biobójczych zatrudniał jednego takiego inspektora. Niestety, zrezygnował on z tej pracy na rzecz pełnienia funkcji audytora w firmie farmaceutycznej i od tamtej pory nie udało się znaleźć następcy...

Kto jeszcze nadzoruje ośrodki wykonujące badania kliniczne? Z danych URPL wynika, że od maja 2004 r. do czerwca 2008 r. URPL skontrolował – 5 ośrodków, FDA – 12, a EMEA – 15.

Każda firma ma dane z badań, zebrane przez swoich monitorów. – Nie są one publicznie dostępne. Jakość pracy monitorów oraz poziom ich wykształcenia jest ponadto bardzo różny, co z pewnością wpływa na jakość prowadzonych w naszym kraju badań klinicznych – ocenia Wojciech Maselbas. Dodaje jednak, że z przeprowadzonych w Polsce inspekcji Food and Drug Administration

wynika, że jakość pracy w naszych ośrodkach jest lepsza niż np. w krajach Europy Zachodniej.

Marketing czy nauka?

Pół biedy z wieloośrodkowymi badaniami klinicznymi II i III fazy. Sponsor stara się bowiem nie dopuścić do jakiegokolwiek uchybienia, gdyż stawką jest rejestracja leku. Problem polega na tym, że są też badania kliniczne, które powinny nazywać się marketingowymi. Mechanizm jest taki, że sponsor daje lek, dawno zarejestrowany – do przebadania na jakiejś grupie chorych lub rzekomo w celu pogłębionego przetestowania go i wykrycia ukrytych zalet czy wad. Clou polega na tym, że na karcie ze szpitala chory ma wypisane, jaki lek otrzymywał, w związku z czym lekarz poz, do którego trafia pacjent po wyjściu ze szpitala, z dużym prawdopodobieństwem podtrzyma to leczenie. Oczywiście, nie wszystkie badania IV fazy to nieuczciwe działania, ale, niestety, zdarzają się i takie. I trudno tu o choćby pokuszenie się o oszacowanie relacji uczciwych do nieuczciwych.

Inne zagrożenia

Z wieloma zagrożeniami związanymi z badaniami klinicznymi nie radzi sobie świat. W styczniu 2008 r. *New England Journal of Medicine* opublikował raport sporządzony na podstawie analizy 74 badań klinicznych dotyczących antydepresantów, sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne. Okazało się, że niemal 1/3 rezultatów tych badań nie została opublikowana. Dlaczego? Ano prawdopodobnie dlatego, że w zdecydowanej większości badanie ujawniło niekorzystne działanie leku bądź jego nieskuteczność. Wśród opublikowanych zdarzało się natomiast, że negatywne rezultaty badania były przedstawiane... w pozytywnym świetle. Innymi słowy: albo zatajano negatywne wyniki badań, albo, publikując, fałszowano współczynnik korzyść/ryzyko, czy też podawano nieprawdziwe wyniki dotyczące skuteczności.

Doktor Zalewska z URPL podaje inne przykłady oszustw: dostosowanie historii choroby do wymogów protokołu, wsteczne uzupełnianie dokumentacji, podrabianie podpisów uczestników na formularzu zgody, potwierdzanie wydania leków uczestnikom.

Jak podaje Stowarzyszenie Dobrej Praktyki Badań Klinicznych, w Polsce rozpoczyna się co roku średnio 450 badań, w których bierze udział 30–40 tys. pacjentów. Dla dobra nas wszystkich dobrze by było wiedzieć, o co chodzi w tych badaniach. Dobrze by było też, gdyby Polska zyskała dobrą renomę w tej dziedzinie, aby jak najwięcej badań prowadzono w naszym kraju. Jeśli znowu zdarzy się taka afera, jak w Grudziądzu, trudno o taką renomę. Jeśli nikt nie będzie sprawował właściwego nadzoru – stracimy dużo, dużo publicznych pieniędzy. Oby nie zdrowia.

Justyna Wojteczek