

Szanowni Państwo,

Z przyjemnością chcielibyśmy zaprosić do zapoznania się z nowym numerem Newslettera POLCRO.

PODSUMOWANIE KONKURSU „LIDERZY BADAŃ KLINICZNYCH”

III edycja branżowego konkursu Liderzy Badań Klinicznych odbyła się i dobrze byłoby, żeby opóźnione w związku z pandemią i przeprowadzone w formie zdalnej, ogłoszenie jej wyników nie pozostało niezauważone.

W konkursie wzięło udział 213 osób. Najwięcej uczestników zgłosiło się do udziału w kategorii Monitor Badań Klinicznych – 93 osoby. Pozostałe kategorie zainteresowały po 59 osób.

W 2020 roku konkurs został przeprowadzony w trzech kategoriach:

- Koordynator Ośrodka Badawczego
- Specjalista Działu Start-Up
- Monitor Badań Klinicznych

12 września 2020 poznaliśmy laureatów tegorocznej edycji i poniżej przedstawiamy Państwu ich imiona i nazwiska.

Koordynator Ośrodka Badawczego:

Miejsce 1. – p. **Joanna Wolińska** z ośrodka Centrum Nowoczesnych Terapii “Dobry Lekarz”

Miejsce 2. – p. **Magdalena Winiarska** z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Miejsce 3. – p. **Katarzyna Danił-Waszak** z Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu

Specjalista Działu Start-Up:

Miejsce 1. – p. **Katarzyna Myszczyzn** z PAREXEL

Miejsce 2. – p. **Anna Cieślak** z KCR

Miejsce 3. – p. **Mateusz Karasiewicz** z Clinscience

Monitor Badań Klinicznych:

Miejsce 1. – p. **Rafał Ludwig** z ALTIORA

Miejsce 2. – p. **Anna Kwiesielewicz** z Worldwide Clinical Trials

Miejsce 3. – p. **Magdalena Kołodziejczak-Przekwas** z IQVIA

Wszystkim uczestnikom dziękujemy za udział w konkursie oraz zainwestowanie czasu i wysiłku w poszerzenie swojej wiedzy w dziedzinie badań klinicznych. Gratulujemy laureatom oraz zachęcamy wszystkich do udziału w kolejnych edycjach.

Więcej informacji na temat konkursu znajdziecie Państwo na jego stronie internetowej: <http://www.liderzybadanklinicznych.pl/>

AKTUALNY STATUS BADAŃ NAD SZCZEPIONKAMI I POTENCJALNĄ TERAPIĄ COVID-19

artykuł napisany 30 września 2020, zaktualizowany (niebieski tekst) 18 października 2020

Minęło **ponad dziesięć** miesięcy, odkąd SARS-CoV-2 stał się znany na całym świecie. Na początku drugiego tygodnia stycznia chińskie władze po raz pierwszy ogłosiły, że w mieście Wuhan szerzy się nowy typ wirusa. Prawie 2 miesiące później, 11 marca, WHO ogłosiła stan pandemii. Początkowo sądzono, że nowy wirus jest niewiele bardziej niebezpieczny niż grypa sezonowa. Teraz wiemy, że chociaż wiele osób może przeżyć infekcję SARS-CoV-2 bez objawów, inni poważnie chorują na COVID-19. Patolodzy, którzy zbadali ofiary COVID-19, byli w stanie potwierdzić, że wysokie ciśnienie krwi, cukrzyca, choroba nowotworowa, niewydolność nerek, marskość wątroby i choroby sercowo-naczyniowe należą do najgroźniejszych schorzeń współistniejących, zwiększających ryzyko ciężkich powikłań COVID-19. Jednak ciężki przebieg choroby może dotknąć każdego, także ludzi młodych. Na początku pandemii wielu pacjentów z ciężkimi przebiegami choroby dość szybko podłączano do respiratora. Teraz, o ile

pacjenci są w stanie samodzielnie oddychać, otrzymują tlen bez podłączania do respiratora. Intubacja jest stosowana jako opcja tylko w skrajnych przypadkach, ponieważ specjaliści od chorób płuc podkreślają, że sztuczne oddychanie może spowodować pewne uszkodzenie płuc.

Spośród ponad 3 000 badań nad chorobą COVID-19, większość dotyczy leczenia COVID-19, leczenia zapalenia płuc w zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 oraz leczenia innych powikłań, w tym zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Remdesivir był pierwszym lekiem, który uzyskał warunkowe zezwolenie FDA na stosowanie w leczeniu COVID-19. FDA wydała w maju warunkowe zezwolenie na stosowanie remdesiviru u krytycznie chorych pacjentów, którzy potrzebują podania tlenu. W sierpniu zgoda została rozszerzona, umożliwiając stosowanie leku u wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, niezależnie od ciężkości przebiegu ich choroby. [Opublikowane w maju wyniki randomizowanego badania trzeciej fazy, przeprowadzonego z udziałem prawie 5000 pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 wykazały, że remdesivir jest jedynym lekiem, który skraca przebieg choroby o kilka dni u pacjentów otrzymujących tlen, ale nie zwiększa ich szans na przeżycie.](#) [W październiku Światowa Organizacja Zdrowia opublikowała wyniki największego jak dotąd randomizowanego badania klinicznego nad remdesivirem w manuskrypcie, który nie został jeszcze opublikowany w recenzowanym czasopiśmie.](#) Po podaniu leku 2750 pacjentom hospitalizowanym z powodu Covid-19, uzyskano rozczarowujące wyniki. Nie uzyskano dowodów na zmniejszenie śmiertelności, utrzymanie pacjentów bez podłączenia do respiratora lub skrócenie ich pobytu w szpitalu. Chociaż niektórzy eksperci krytycznie oceniali sposób zaprojektowania badania, większość zgodziła się, że remdesivir może działać najlepiej u pacjentów na wcześniejszym etapie choroby.

W czerwcu wykazano, że steryd o nazwie deksametazon jest pierwszym lekiem zmniejszającym liczbę zgonów z powodu COVID-19. Narodowy Instytut Zdrowia Stanów Zjednoczonych Ameryki zaleca stosowanie deksametazonu wyłącznie u pacjentów z COVID-19, którzy korzystają z respiratora lub otrzymują dodatkowy tlen. We wrześniu naukowcy dokonali przeglądu wyników badań nad deksametazonem wraz z dwoma innymi steroidami, hydrokortyzonem i metyloprednizolonem. Doszli do wniosku, że leczenie steroidami były powiązane ze zmniejszeniem o jedną trzecią liczby zgonów wśród pacjentów z COVID-19.

Do tej pory przeprowadzono kilka randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania osocza ozdrowieńców, ale uzyskane wyniki są mieszane. Mimo tego, 23 sierpnia FDA wydało warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu surowicy ozdrowieńców jako potencjalnej możliwości leczenia, co przy braku jednoznacznych pozytywnych dowodów na potencjalną skuteczność u ludzi wywołało kontrowersje. Większe randomizowane badania kliniczne surowicy ozdrowieńców są w toku, ale z trudem udało się włączyć do nich wystarczającą liczbę uczestników. Eksperci twierdzą, że przeprowadzenie tych badań jest niezwykle ważne, aby określić, czy surowica ozdrowieńców jest bezpieczna i skuteczna.

Surowica ozdrowieńców zawiera mieszaninę miliardów różnych rodzajów przeciwciał. Niektóre z nich mogą atakować koronawirusa, ale zdecydowana większość jest skierowana przeciwko innym patogenom. Kiedy wybuchła pandemia, naukowcy zaczęli przesiewać tę mieszaninę przeciwciał i na podstawie badań przedklinicznych wybrali kilkadziesiąt przeciwciał, które w kulturach komórkowych i badaniach na zwierzętach wykazały się potencjałem w leczeniu COVID-19. Zastosowanie tak zwanych przeciwciał monoklonalnych ma

długą historię w medycynie. Po raz pierwszy stały się obiektem badań klinicznych w latach siedemdziesiątych XX wieku. Od tego czasu FDA zaaprobowała wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu 79 różnych jednostek chorobowych, od różnego typu nowotworów po AIDS. Latem firmy farmaceutyczne i ośrodki akademickie zaczęły podawać pacjentom przeciwciała monoklonalne przeciwko COVID-19 w szeregu badań klinicznych. 16 września firma Eli Lilly ogłosiła obiecujące wstępne wyniki badania przeciwciał monoklonalnych z udziałem 452 pacjentów, u których nowo zdiagnozowano COVID-19. Wstępne wyniki sugerują, że przeciwciała monoklonalne badane przez firmę Eli Lilly mogą obniżyć poziom wirusa SARS-CoV-2 w organizmie i prawdopodobnie skrócić pobyt w szpitalu, jeśli zostaną podane na wczesnym etapie infekcji. Eli Lilly kontynuuje badania.

29 września firma Regeneron ogłosiła, że jej lek REGN-COV2 zmniejsza wiramię i łagodzi objawy COVID-19 u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem choroby, którzy nie są hospitalizowani. Firma wysunęła te wnioski na podstawie pierwszych 275 badanych pacjentów. Lek firmy Regeneron powstaje z wykorzystaniem dwóch przeciwciał - REGN10933 i REGN10987. Jego celem jest wzmocnienie zdolności obronnych układu odpornościowego pacjenta. 2 października Biały Dom ogłosił, że prezydent Trump otrzymał dawkę REGN-COV2. Prezydentowi Stanów Zjednoczonych podano także cynk, witaminę D i generyczną wersję famotydyny (leku na zgagę) oraz remdesivir. Chociaż produkt firmy Regeneron nie został dopuszczony do obrotu przez FDA, w nagłych wypadkach (np. kiedy wszystkie inne opcje zawiodły i istnieje ryzyko śmierci pacjenta) firmy farmaceutyczne mogą zapewnić dostęp do terapii eksperymentalnych poprzez wdrożenie tzw. *compassionate use*. Zgodnie z informacją przedstawioną przez dyrektora generalnego

firmy Regeneron, lekarz prowadzący leczenie Prezydenta Stanów Zjednoczonych zwrócił się do Regeneron o pozwolenie na zastosowanie ich produktu, co zostało uzgodnione z FDA. Dawka, którą otrzymał Donald Trump jest wyższą z dwóch dawek testowanych przez Regeneron w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ambulatoryjnych z COVID-19.

Wyniki innych przeciwciał monoklonalnych mają ukazać się do końca roku. Warto zwrócić uwagę, że przeciwciała monoklonalne są trudne i kosztowne w produkcji. Dlatego niektórzy podnieśli pytanie, czy firmy będą w stanie wyprodukować ich wystarczająco dużo, aby zaspokoić globalny popyt, jeśli udowodni się, że działają.

Fawipirawir został opracowany przez japońską firmę farmaceutyczną Toyama Chemical (grupa Fujifilm) i zatwierdzony w 2014 roku pod nazwą Avigan do stosowania w leczeniu grypy. Mechanizm działania fawipirawiru jest związany z selektywnym hamowaniem polimerazy RNA zależnej od RNA. Trwają badania kliniczne dotyczące możliwości leczenia fawipirawirem COVID-19. Rząd Japonii planuje przyspieszone zatwierdzenie Aviganu jako leku na COVID-19 w listopadzie. Zgodnie z tym planem przegląd wniosku złożonego przez Fujifilm Toyama Chemical Co. zostanie zakończony w bezprecedensowo krótkim okresie trzech tygodni (zwykle ten proces trwa w Japonii około roku). Pomimo pewnych obaw dotyczących skutków ubocznych leku, rząd Japonii poparł możliwość zatwierdzenia przez japońskie ministerstwo zdrowia Aviganu w leczeniu COVID-19 oraz zaoferowania leku innym krajom. Pojawiły się również obawy, czy Fujifilm Toyama Chemical zbierze wystarczającą ilość danych klinicznych, aby potwierdzić bezpieczeństwo i potencjalne korzyści leczenia Aviganem, biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę pacjentów włączonych do badania klinicznego prowadzonego w Japonii. Według danych

dotyczących 156 pacjentów, Avigan skraca przebieg choroby o kilka dni. Warto wspomnieć, że 22 maja fawipirawir, produkowany i sprzedawany w Rosji pod nazwą Avifiravir, został oficjalnie uznany przez Ministerstwo Zdrowia Federacji Rosyjskiej jako środek leczniczy przeciwko COVID-19. Jeszcze wcześniej lek został zaaprobowany w Chinach. 20 lipca lek produkowany przez Glenmark jako Fabiflu został zaaprobowany w leczeniu COVID-19 w Indiach.

Badanych jest wiele innych opcji leczenia, ale pomimo pozytywnych lub obiecujących dowodów w kulturach komórkowych i badaniach z udziałem zwierząt, istnieją niepewne lub mieszane dowody dotyczące ich potencjalnej skuteczności u ludzi. Niektóre terapie wcześniej stosowane w ramach badań klinicznych nie są obiecujące, w tym lopinawir i rytonawir oraz hydrochlorochina i chlorochina. W lipcu WHO ogłosiła, że ramiona hydroksychlorochiny i lopinawiru / rytonawiru badania SOLIDARITY prowadzonego w celu znalezienia skutecznego leczenia COVID-19 zostały przerwane. Decyzja została podjęta na podstawie dowodów z cząstkowych wyników badania SOLIDARITY oraz przeglądu wyników wszystkich badań przedstawionych na szczycie WHO, który odbył się w dniach 1-2 lipca br.

Na całym świecie uruchomiono już ponad 140 projektów szczepionek. Naukowcy testują ponad 50 szczepionek w badaniach klinicznych z udziałem ludzi, a jeszcze więcej szczepionek jest w fazie przedklinicznej i są aktywnie badane na zwierzętach. Szczepionki te można podzielić na kilka typów: szczepionki genetyczne, szczepionki z wektorami wirusowymi, szczepionki na bazie białka, szczepionki atenuowane i szczepionki inaktywowane. Ponadto znana od lat i zarejestrowana szczepionka przeciw gruźlicy, mimo że nie jest ona bezpośrednio ukierunkowana na SARS-CoV-2, wzmacnia podstawową wrodzoną odporność u ludzi. Naukowcy z Instytutu Biologii Zakażeń im. Maxa

Plancka w Berlinie próbują obecnie ulepszyć tę szczepionkę genetycznie.

Optymiści mają nadzieję, że szczepionka pojawi się na rynku do końca roku. Inni mówią o przyszłym roku. W rzeczywistości nie można jeszcze powiedzieć, czy i kiedy szczepionka przeciwko SARS-CoV-2 będzie ogólnodostępna na rynku. Chiny i Rosja zatwierdziły szczepionki bez czekania na wyniki fazy 3 badań klinicznych. Eksperci twierdzą, że przyspieszony proces wiąże się z poważnym ryzykiem. Stworzenie nowej szczepionki to czasochłonna, wieloetapowa procedura, wymagająca znacznych nakładów finansowych. Zwykle badania trwają latami i wymagają znacznych inwestycji. W toku badań klinicznych sprawdzane jest bezpieczeństwo preparatu oraz jego skuteczność. Choć w obecnym stuleciu mamy już do czynienia z trzecią epidemią wywoływaną przez patogen z rodziny koronawirusów - wcześniej SARS-CoV-1 i MERS - nadal nie ma zatwierdzonej szczepionki przeciwko tym patogenom. Przypomnijmy, że szacowany czas opracowania szczepionki to minimum 12 do 18 miesięcy, przy optymistycznym założeniu, że jedna lub dwie z pierwszych wdrożonych szczepionek będą skuteczne. Zwykle tylko co dziesiąta szczepionka eksperymentalna przechodzi wszystkie fazy testów aż do rejestracji. Dlatego im więcej firm stosuje różne metody w celu znalezienia szczepionki, tym większa jest szansa na jak najszybszą dostępność szczepionki.

- W maju chińska firma CanSino Biologics opublikowała obiecujące wyniki pierwszej fazy badań a w lipcu poinformowała, że ich badania drugiej fazy wykazały, że szczepionka wywołuje silną odpowiedź immunologiczną. W bezprecedensowym posunięciu chińskie wojsko zatwierdziło 25 czerwca szczepionkę na rok jako „lek nadzwyczajnej potrzeby”. W sierpniu firma CanSino Biologics rozpoczęła badanie 3 fazy w Arabii Saudyjskiej, Pakistanie i Rosji.

- Prywatna chińska firma Sinovac Biotech testuje inaktywowaną szczepionkę o nazwie CoronaVac. W czerwcu firma ogłosiła, że badania fazy 1/2 na 743 ochotnikach nie wykazały żadnych poważnych działań niepożądanych a ich szczepionka wywołała odpowiedź immunologiczną. W lipcu Sinovac rozpoczęło badanie trzeciej fazy w Brazylii, a kolejne w Indonezji w sierpniu. W lipcu chiński rząd wydał warunkową zgodę na ograniczone stosowanie szczepionki Sinovac.
- Firmy Moderna rozpoczęła 3 fazę badań nad szczepionką 27 lipca. Ostateczna próba badana obejmuje 30 000 zdrowych osób w około 89 ośrodkach zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych. W lipcu Moderna przegrała spór patentowy dotyczący technologii produkcji szczepionki. W następnym miesiącu firma oświadczyła, że nie może być pewna, że jako pierwsza wprowadziła wynalazki objęte patentami, w tym szczepionkę na koronawirusa. 17 września Moderna udostępniła protokół badania, które ma sprawdzić, czy ich szczepionka była bezpieczna i skuteczna. Moderna planuje poczekać, aż znaczna liczba ochotników zachoruje na COVID-19, a następnie sprawdzić, ilu pacjentów zostało zaszczepionych. Moderna zakłada, że na wyniki badania trzeba poczekać do końca 2020 lub początku 2021 roku.
- Firma Johnson & Johnson rozpoczęła w lipcu fazę 1/2 badań, a we wrześniu uruchomiła w Ameryce Łacińskiej trzecią fazę obejmującą 60 000 uczestników. W przeciwieństwie do innych szczepionek w trzeciej fazie badań, szczepionka firmy Johnson & Johnson wymaga podania tylko jednej dawki zamiast dwóch. Jednak 12 października firma Johnson & Johnson ogłosiła, że wstrzymała badanie 3 fazy, aby zbadać zdarzenie niepożądane u jednego z ochotników.
- 27 lipca firmy Pfizer i BioNTech ogłosiły rozpoczęcie badania fazy 2/3 obejmującą 30 000 uczestników. Badanie toczy się w Stanach Zjednoczonych oraz Argentynie, Brazylii i Niemczech. 12 września firmy Pfizer i BioNTech ogłosiły, że będą starały się rozszerzyć próbę badaną do 43 000 uczestników. Dyrektor generalny firmy Pfizer spodziewa się, że w październiku tego roku poznamy wstępne wyniki dotyczące skuteczności szczepionki, ale nie planuje występować o warunkową zgodę na jej stosowanie przed końcem listopada. Rozpatrzenie wniosku przez FDA może zająć kilka dodatkowych tygodni. W październiku Pfizer i BioNTech uzyskały pozwolenie na rozpoczęcie badań ich szczepionki z udziałem dzieci w wieku 12 lat i więcej.
- Instytut Badawczy Gamaleya, część rosyjskiego Ministerstwa Zdrowia, rozpoczął w czerwcu badania kliniczne szczepionki, którą nazwali Gam-Covid-Vac. 11 sierpnia prezydent Władimir W. Putin ogłosił, że rosyjski organ nadzoru medycznego zatwierdził szczepionkę pod zmienioną nazwą Sputnik V jeszcze przed rozpoczęciem badań fazy 3. Eksperci ds. szczepionek potępili to posunięcie jako ryzykowne, a Rosja zdecydowała się wycofać oświadczenie twierdząc, że zatwierdzenie było „warunkowym potwierdzeniem rejestracji”, które będzie zależało od pozytywnych wyników badań fazy 3. Te próby, początkowo planowane dla zaledwie 2 000 ochotników, zostały rozszerzone do 40 000. 4 września, trzy tygodnie po ogłoszeniu Putina, badacze z Gamaleya opublikowali wyniki swoich badań fazy 1/2.

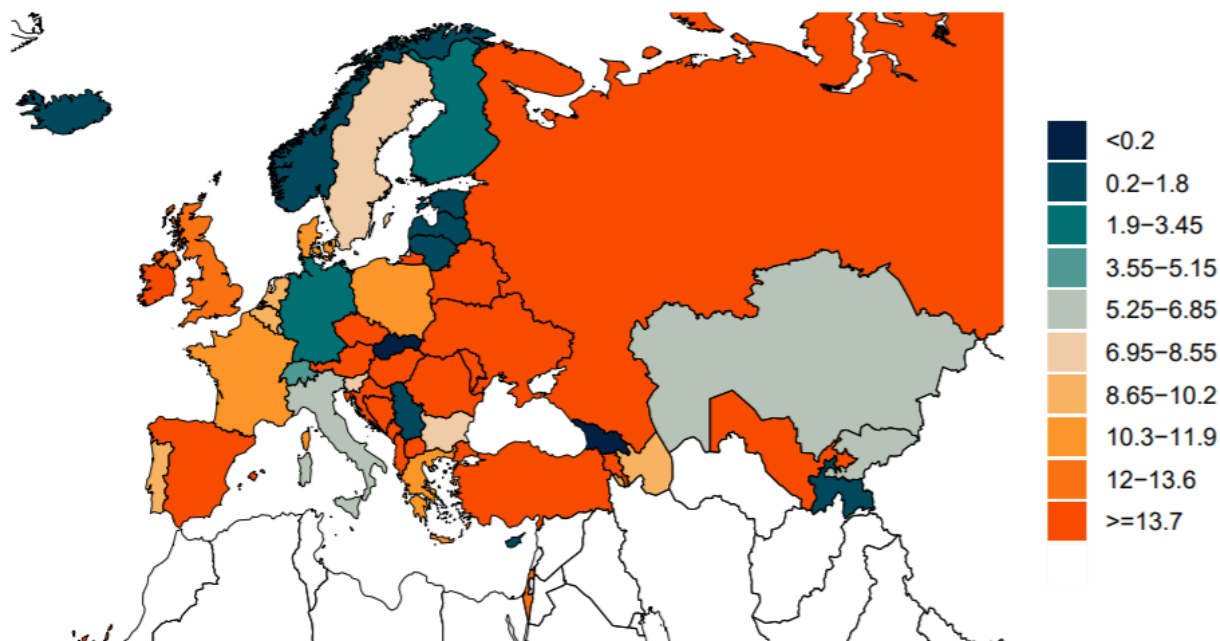
- 26 sierpnia Vector Institute, rosyjski ośrodek badań biologicznych, zarejestrował badanie fazy 1/2 szczepionki koronawirusowej, którą nazwali EpiVacCorona. Szczepionka zawiera małe ilości białek wirusowych. 14 października Władimir Putin ogłosił, że szczepionka EpiVacCorona została zatwierdzona przez rosyjski organ nadzoru medycznego. Podobnie jak szczepionka Sputnik, EpiVacCorona została zatwierdzona przed badaniem fazy 3 i potwierdzeniem, że jest bezpieczna i skuteczna. Badanie trzeciej fazy ma się rozpocząć jeszcze w tym roku.
- 6 września firma AstraZeneca wstrzymała badania swojej szczepionki w celu zbadania zdarzenia związanego z bezpieczeństwem produktu - jeden z ochotników zachorował na poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, chorobę, która często pojawia się po zakażeniu wirusowym. 12 września wznowiono badania w Wielkiej Brytanii i Brazylii, później także w Indiach i Republice Południowej Afryki, podczas gdy badanie w Stanach Zjednoczonych jest nadal zawieszane. Badanie nie zostanie wznowione do czasu zakończenia dochodzenia prowadzonego przez FDA. W międzyczasie drugi z ochotników biorących udział w badaniu szczepionki firmy AstraZeneca zachorował po przyjęciu drugiej dawki. Według oświadczenia AstraZeneca, nie potwierdzono diagnozy w drugim przypadku, jednak osoba zaznajomiona z sytuacją, która rozmawiała z The Times pod warunkiem zachowania anonimowości, powiedziała, że choroba uczestnika została określona jako poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego. Poprzeczne zapalenie rdzenia jest chorobą rzadką, a eksperci twierdzą, że znalezienie choćby jednego przypadku wśród tysięcy uczestników badania może powodować zaniepokojenie. Jednocześnie więcej potwierdzonych przypadków może wystarczyć, aby całkowicie zatrzymać projekt szczepionki. Szczepionka opracowana przez firmę AstraZeneca jest oparta na szympansim adenowirusie ChAdOx1 i podobnie jak szczepionki już zatwierdzone do ograniczonego stosowania (szczepionka CanSinBio oparta na adenowirusie Ad5) lub wczesnego stosowania (szczepionka Gamaleya oparta na adenowirusach Ad5 i Ad26) oraz szczepionka firmy Johnson & Johnson (Ad26), której badanie 3 fazy zostało wstrzymane, jest szczepionką z wektorem wirusowym.
- Novavax z siedzibą w Maryland wytwarza szczepionki poprzez przyklejanie białek do mikroskopijnych cząsteczek. Firma rozpoczęła testy szczepionki COVID-19 w maju. Po uzyskaniu obiecujących wyników badań przedklinicznych i badania wczesnej fazy, firma Novavax rozpoczęła w sierpniu badanie fazy 2 w Republice Południowej Afryki. We wrześniu firma rozpoczęło badanie 3 fazy, w którym ma wziąć udział do 10 000 ochotników z Wielkiej Brytanii. Większe badanie 3 fazy ma rozpocząć się w październiku w Stanach Zjednoczonych. Jeśli próby zakończą się sukcesem, Novavax spodziewa się dostarczyć 100 milionów dawek do użytku w Stanach Zjednoczonych do pierwszego kwartału 2021 roku.
- Instytut Produktów Biologicznych Wuhan opracował inaktywowaną szczepionkę wirusową, która jest testowana przez chińską firmę Sinopharm. Badanie fazy 1/2 wykazało, że szczepionka aktywuje wytwarzanie przeciwciał. Niektórzy z ochotników badania doświadczyli gorączki

i innych skutków ubocznych. W lipcu Sinopharm rozpoczęło badania fazy 3 w Zjednoczonych Emiratach Arabskich a w sierpniu w Peru i Maroku. Firma ogłosiła, że latem rząd wyraził zgodę na zaszczepienie dwoma eksperymentalnymi szczepionkami tysięcy uczestników. Druga szczepionka z inaktywowanym wirusem testowana przez Sinopharm została opracowana przez Instytut Produktów Biologicznych Beijing. W badaniach 3 fazy prowadzonych przez Sinopharm w Zjednoczonych Emiratach Arabskich, 5 000 osób otrzymuje wersję z Instytutu Wuhan, a kolejne 5 000 otrzymuje wersję Instytutu Beijing. 14 września Zjednoczone Emiraty Arabskie zatwierdziły warunkowo obie szczepionki Sinopharm do stosowania u pracowników służby zdrowia.

Aktualna sytuacja epidemiologiczna na świecie i projekcje na najbliższe miesiące powodują nie tylko wzmożone wysiłki naukowców i branży farmaceutycznej, ale też mogą wpłynąć na chęć zatwierdzenia kolejnych szczepionek bez czekania na solidne wyniki badań fazy 3, umożliwiających weryfikację nie tylko

skuteczności, ale też bezpieczeństwa produktu. Dlatego należy pamiętać, że przyspieszony proces wiąże się z poważnym ryzykiem.

Zgodnie z aktualną projekcją amerykańskiego ośrodka badawczego na Uniwersytecie Waszyngtońskim, Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), spodziewamy się w najbliższych miesiącach znaczącego wzrostu zachorowań w Europie i Polsce. W swoich prognozach IHME bierze pod uwagę różne czynniki, w tym wymagania dotyczące dystansu społecznego, poziom mobilności społeczeństwa, zdyscyplinowanie w używaniu masek i współczynnik ilości wykonywanych testów na 100 000 mieszkańców. Szczególnie w tym ostatnim zestawieniu Polska wypada słabo, zajmując jedno z ostatnich miejsc w regionie (razem z Kirgistanem, Tadżykistanem, Uzbekistanem i Albanią). Dodatkowo długoterminowe prognozy IHME sięgające 1 stycznia 2021 r. uwzględniają sezonowość COVID-19 oraz aktualne wskaźniki śmiertelności z powodu COVID-19. Projekcja ta zakłada, że do 1 stycznia 2021 w Polsce 10,3 – 11,9 % populacji zachoruje na COVID-19 (czyli około 3,9 – 4,5 milionów osób), zgodnie z mapą poniżej:



Wracając do pytań, które zadawaliśmy sobie w lipcu, już wiemy, że firmy farmaceutyczne nie zdążyły z rejestracją a tym bardziej produkcją szczepionek przed tzw. drugą falą zakażeń. Natomiast kolejne kraje w tym Polska przywracają w wybranych rejonach niektóre ograniczenia związane z COVID-19.

Na dzień 30 września 2020, mieliśmy w Polsce ponad 91 500 zachorowań. **W październiku obserwujemy eskalację ilości zakażeń, 18 października liczba zachorowań przekroczyła 175 000.** Dla porównania, w połowie sierpnia mieliśmy ponad 56 000 zachorowań, czyli przekroczyliśmy o prawie 3 000 cytowaną przez nas w lipcu maksymalną projekcję przygotowaną przez analityków z Narodowego Laboratorium Los Alamos ze Stanów Zjednoczonych. Tak jak wspominaliśmy, przewidywania analityków i ostateczne liczby są zależne od dyscypliny w utrzymywaniu dystansu społecznego i chęci stosowania się do nałożonych restrykcji. Warto o tym pamiętać, biorąc pod uwagę aktualne prognozy **oraz trudniejszą sytuację.**

Ponieważ każdego dnia pojawiają się nowe informacje na temat SARS-CoV-2 i COVID-19 dalej będziemy śledzić to, co dzieje się w badaniach nad szczepionką i lekami przeciw COVID-19 i dzielić się tą wiedzą na bieżąco.

REKRUTACJA PACJENTÓW W BADANIACH KLINICZNYCH W CZASIE PANDEMII COVID-19.

W kwietniu 2020 organizacja Centre for Information and Study on Clinical Research Participation przeprowadziła wśród pacjentów badanie opinii publicznej, aby ocenić wpływ pandemii na poziom zrozumienia, percepcję oraz doświadczenia w badaniach klinicznych. CISCRP to międzynarodowa organizacja non-profit, działająca na rzecz podnoszenia świadomości, dzielenia się doświadczeniami oraz wzmacniania komunikacji między uczestnikami badań, badaczami i społeczeństwem (www.ciscrp.org).

Ankiety wypełniło 500 osób ze Stanów Zjednoczonych oraz kilku wybranych państw europejskich, takich jak Francja, Niemcy, Włochy i Wielka Brytania. Wyniki ankiety wskazują, że 82% respondentów nigdy nie uczestniczyło w badaniu klinicznym. Spośród 18%

ankietowanych, którzy brali udział w badaniu klinicznym, ponad połowa uczestniczy obecnie w badaniu klinicznym dotyczącym COVID-19.

Co do świadomości dotyczącej badań COVID-19 (ogółem szczepionki i terapie leczenia COVID-19) większość uczestników ankiety nie słyszała o konkretnych badaniach COVID-19. Takiej odpowiedzi udzieliło aż 58% uczestników. Natomiast 27% respondentów, którzy słyszeli o badaniach COVID-19, wiedzę swą czerpią z reklam (TV, prasa, radio lub reklamy w środkach transportu publicznego).

Jeśli chodzi o uczestników aktualnie trwających badań, we wskazaniach innych niż COVID-19, aż 90% uczestników (n=42) ankiety doświadczyło zmiany w badaniu klinicznym, np. w sposobie przeprowadzania wizyt, zastosowania telemedycyny, zawieszenia badania klinicznego, zmniejszenia liczby wizyt w ośrodku, zmiany sposobu dostawy leku, możliwości korzystania z aplikacji.

CISCRP identyfikuje zauważalne różnice w opiniach w porównaniu do odpowiedzi i danych zebranych w poprzednich latach.

W przypadku ankiety z bieżącego roku dokonano porównania z podstawowym badaniem „Perception and Insights” z 2019 roku. Raport „Perceptions and Insights” opracowywany jest co dwa lata na skalę globalną, w celu analizy poglądów opinii publicznej i pacjentów oraz ich doświadczeń w badaniach klinicznych. CISCRP porównał dane pochodzące od około 8800 respondentów, którzy nigdy nie uczestniczyli w badaniu klinicznym (dane z czerwca/lipca 2019), z tymi samymi danymi zebranymi w czerwcu 2020 r. Wstępna analiza wyników wskazuje, że liczba respondentów, którzy zgłosili chęć udziału w badaniu klinicznym spadła do 49%. W 2019 roku chęć udziału w badaniu klinicznym wyraziło aż 85% respondentów.

Podobnie dramatycznie spadło zrozumienie terminu „badania kliniczne”. W 2020 roku aż

jedna trzecia respondentów przyznaje, że nie rozumie znaczenia terminu badania kliniczne. W 2019 roku, do braku lub słabego zrozumienia terminu „badanie kliniczne” przyznało się tylko 10% respondentów. W 2020 roku, odnotowano również spadek świadomości respondentów, jeśli chodzi o poczucie pewności w znalezieniu odpowiedniego badania klinicznego, aż 41% respondentów plasuje się w grupie odpowiedzi: „niezbyt pewni siebie” lub „wcale”, w porównaniu do 34% odpowiedzi w tej samej kategorii 2019. Podobnie postrzeganie bezpieczeństwa badań klinicznych spadło w porównaniu do roku 2019. W tym roku niemal jedna trzecia respondentów postrzega badania kliniczne jako „niezbyt bezpieczne” lub „w ogóle niebezpieczne”, podczas gdy w 2019 roku jedynie 11% ankietowanych odpowiedziało w ten sposób (źródło: <https://www.ciscrp.org/services/research-services; Patient Willingness to Join Clinical Trials Drops Dramatically, New Data Show | 2020-08-23 | CenterWatch>).

Jak powyższa analiza przekłada się aktualnie na liczbę pacjentów rozpoczynających udział w badaniach klinicznych?

W znalezieniu odpowiedzi na to pytanie może nam pomóc raport i analiza przeprowadzana przez Medidata „COVID-19 and Clinical trials: The Medidata Perspective”, wersja nr 9.0, z 21 września 2020 r. Medidata stale monitoruje globalny wpływ COVID-19 na badania kliniczne (<https://www.medidata.com/wp-content/uploads/2020/09/COVID19-Response9.0 Clinical-Trials 2020921 v2.pdf>). Pierwsze obserwacje opublikowano w raporcie już w dniu 23 marca (2020 r.), kolejne wydania ukazują się regularnie przynajmniej raz w miesiącu. Na początku pandemii Medidata porównywało zmiany w stosunku do poprzednich lat, w celu zrozumienia skali i wpływu pandemii na badania kliniczne, na podstawie aktywności badawczej w różnych

regionach geograficznych i dziedzinach terapeutycznych. Ostatni raport obejmuje zaktualizowaną analizę aktywności badawczej, mierzoną poprzez średnią liczbę nowych pacjentów rozpoczynających badanie kliniczne na ośrodek badawczy. Analiza obejmowała 5222 badania kliniczne, prowadzone w 198 120 ośrodkach badawczych. Po wzroście liczby nowych pacjentów w lipcu 2020 r., bieżące dane wskazują na kolejny spadek liczby nowych pacjentów rozpoczynających badanie na ośrodek. Dla lepszego porównania jako poziom bazowy sprzed COVID-19, Medidata określa dane z pierwszych jedenastu miesięcy 2019 roku. W sierpniu liczba nowych pacjentów na ośrodek zmalała do wartości -20% w stosunku do wartości wyjściowej sprzed rozpoczęcia pandemii, w porównaniu do około -10% w lipcu. W Europie, Wielka Brytania odnotowała poprawę w rekrutacji pacjentów, tj. z -60% w lipcu do -40% w sierpniu w porównaniu do stanu sprzed COVID-19. Francja, Hiszpania, Niemcy oraz Włochy odnotowały dalsze pogorszenie od lipca do sierpnia, wraz z gwałtownym wzrostem przypadków zachorowań na koronawirusa. W Azji, w takich państwach jak Chiny, Japonia, Korea, po poprawie i wzroście liczby nowych pacjentów włączonych do badań w lipcu, nastąpił spadek. Wyjątkiem są Indie, gdzie obserwuje się powolną poprawę w rekrutacji nowych pacjentów. W Stanach Zjednoczonych odnotowuje się spadek liczby włączonych pacjentów w porównaniu z lipcem, pomimo spadku zachorowań na koronawirusa. Dane różnią się znacznie w różnych obszarach geograficznych i terapeutycznych ze względu na różny wpływ pandemii, wdrażaną politykę państw w odpowiedzi na COVID-19 oraz reakcje na pandemię w czasie.

W kontekście obszarów terapeutycznych wpływ pandemii na większość obszarów terapeutycznych jest negatywny. W badaniach onkologicznych odnotowano wzrost liczby

pacjentów w lipcu (o 17%), w sierpniu zaś odnotowano spadek liczby nowych pacjentów włączonych do badań onkologicznych (-6%). W badaniach chorób układu sercowo-naczyniowego w sierpniu odnotowano poprawę z -40% w lipcu do -20% w sierpniu, w stosunku do stanu sprzed pandemii. Jak podaje Medidata, w badaniach w różnych obszarach terapeutycznych - poza onkologią - odnotowano spadek liczby nowych pacjentów do -31% poziomu wyjściowego sprzed COVID.

W kwietniu Medidata wystosował do ośrodków tzw. Site Survey badający wpływ pandemii na funkcjonowanie ośrodków. Ankiety ponowiono w sierpniu. Została rozesłana do 7000 ośrodków. Wstępne wyniki, bazujące na odpowiedziach z 734 ośrodków wskazują, że ośrodki te radzą sobie z pandemią lepiej w porównaniu do kwietnia. Około jedna trzecia ośrodków przyznała, że pandemia ma niewielki wpływ na funkcjonowanie ośrodka. Natomiast połowa ośrodków przyznała, że COVID-19 znacząco wpłynął na zdolność ośrodków do rozpoczęcia nowego badania. Jeśli chodzi o nowe badania, odpowiedzi są optymistyczne. Około 30% respondentów wskazało, że pandemia ma niewielki lub żaden wpływ na możliwości zainicjowania nowego badania w ośrodku. Medidata zapytał również ośrodki, jak COVID-19 wpłynął na określone działania w ramach badania klinicznego. Wyniki sierpniowe wskazują na poprawę sytuacji w porównaniu do kwietnia i tym samym nie odnotowano aktywności, na które COVID ma poważny czy znaczący wpływ. Respondenci ocenili, że COVID-19 ma średni wpływ na zdolność ośrodków do rekrutacji pacjentów i możliwości włączenia pacjentów do badania.

Medidata podtrzymuje potrzebę analizy wpływu pandemii na rekrutację pacjentów pod kątem obszarów geograficznych i terapeutycznych w czasie rzeczywistym, które pozwolą na lepsze przewidywanie i podejmowanie kluczowych

decyzji przez Sponsorów, czy CROs. Jednocześnie Medidata proponuje nowe lub zaktualizowane rozwiązania wspomagające Sponsorów, firmy CROs i pacjentów w łagodzeniu skutków pandemii w badaniach klinicznych.

Wyniki ankiet na temat badań klinicznych, czy dane pochodzące z analizy Medidata są alarmujące. Zaskakujący jest spadek świadomości na temat badań klinicznych przy globalnym nagłośnieniu i licznych doniesieniach medialnych na temat badań nad szczepionką COVID-19 czy terapiach leczenia koronawirusa.

Organy regulacyjne, Sponsorzy i ośrodki nadal dostosowują się do nowego sposobu działania, który narzucił COVID-19. Na pewno COVID-19 wymusił na Sponsorach i organach regulacyjnych te aspekty zarządzania badaniami klinicznymi, o których dyskutowano od dziesięcioleci. Ale zmniejszająca się świadomość, nieufność pacjentów czy poważna obawa przed możliwością zakażenia koronawirusem powodują, że wielu pacjentów nie trafia do placówek medycznych. Do tego ograniczenia w funkcjonowaniu ośrodków sprawiają, że dostęp do opieki medycznej wydłuża się i może być znacznie utrudniony.

Pandemia zwraca uwagę na ważny temat zaangażowania pacjentów. W czerwcu tego roku FDA opublikował wytyczne "Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input" (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-collecting-comprehensive-and-representative-input>). Pierwszy z serii czterech dokumentów z wytycznymi, które FDA zobowiązała się opracować w celu stopniowego uwzględniania sposobu gromadzenia i przekazywania informacji od pacjentów służących do opracowania produktów medycznych i podejmowania decyzji regulacyjnych. Wytyczne

z czerwca 2020 finalizują wersję roboczą pod tym samym tytułem wydanym 13 czerwca 2018r.

W Polsce, od 2018r. dostępna jest strona internetowa

<https://pacjentwbadaniach.abm.gov.pl/>

skierowana do lekarzy, pacjentów czy wszystkich zainteresowanych tematem badań klinicznych. Na stronie można znaleźć aktualne informacje ze środowiska medycznego, związane z COVID-19, czy przede wszystkim informacje na temat procedur i standardów w badaniach. Zachęcamy do śledzenia aktualności na stronie pacjentwbadaniach.abm.gov.pl oraz promowania jej w środowisku medycznym i pacjenckim.

HISTORIA BADAŃ KLINICZNYCH – OD KSIĘGI DANIELA DO ZASAD DOBREJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

Próby oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych leków, które z reguły były lekami roślinnymi, miały miejsce już kilka tysięcy lat temu. Przykładem prowadzenia takich prób, jest wydarzenie opisane w Starym Testamencie w Księdze Daniela. Młodych mężczyzn, którzy mieli pełnić służbę przy królu podzielono na dwie grupy i zastosowano dwie różne diety:

- z potraw królewskich z winem
- wegetariańską (same jarzyny i woda)

W wyniku 10-dniowego testu tych, którzy stosowali dietę wegetariańską i pili wodę oceniono jako zdrowszych i lepiej wyglądających od jedzących również mięso i pijących wino. Już w tamtym okresie wyniki zbierało wiele osób - nie tylko lekarze, ale również piastunki, zielarze itp. Były to pierwsze nieformalne, interdyscyplinarne zespoły badawcze.

Perski lekarz Avicenna w napisanym w 1020 roku „Kanonie Medycyny” sformułował siedem zasad eksperymentalnego badania leków. Dla przykładu jedna z zasad mówi, że eksperyment musi być prowadzony z udziałem człowieka, gdyż testowanie leków na lwach czy koniach nic nie wnosi do oceny ich działania u

ludzi. Ustanowione zasady do dziś stosuje się w ocenie badanych terapii.

"The *Canon* contains seven rules for experimenting with new drugs, taken partly from Galen.

1. "The drug must be free from any acquired quality"; for example from being exposed to heat or cold or stored in close proximity to other substances.
2. "The experiment must done on a single, not a composite condition"; in other words it should not be tested on a patient who has complex or multiple illnesses.
3. "The drug must be tested on two contrary conditions"; a drug may act directly on a disease but also it may be effective against a different disease by relieving its symptoms.
4. "The quality of the drug must correspond to the strength of the disease...it is best to experiment first using the weakest [dosage] and then increase it gradually until you know the potency of the drug, leaving no room for doubt."
5. "One should consider the time needed for the drug to take effect. If the drug has an immediate effect, this shows that it has acted against the disease itself."
6. "The effect of the drug should be the same in all cases or, at least, in most. If that is not the case, the effect is then accidental, because things that occur naturally are always or mostly consistent."
7. "Experiments should be carried out on the human body [...] the quality of the medicine might mean that it would affect the human body differently from the animal body"

Za pioniera eksperymentów klinicznych naszej ery uważany jest James Lind, szkocki lekarz służący m.in. na okręcie Royal Navy HMS „Salisbury”. 20 maja 1747 roku Lind, poszukując sposobu przeciwdziałania powszechnemu wśród marynarzy szkorbutowi podzielił dwunastu chorych członków załogi na sześć par i każdej z nich dodawał inne składniki do podstawowej diety. Dwie z tych par, które otrzymywały pomarańcze i cytryny, odzyskały zdrowie, co było bezpośrednim i jednoznacznym potwierdzeniem opinii o korzystnym działaniu owoców cytrusowych w leczeniu szkorbutu. Niestety, przez następne sto lat nie wykorzystano w pełni tego medycznego odkrycia. Było to ogromną stratą, ponieważ z powodu szkorbutu zginęło w tym czasie więcej ludzi niż w wyniku działań 100-letniej wojny brytyjsko-hiszpańskiej. Dla upamiętnienia tego wydarzenia w 2005 r. ustanowiono Międzynarodowy Dzień Badań Klinicznych, który przypada 20 maja.

W 1894 roku, po ustaleniu po raz pierwszy kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów do badania, przeprowadzono eksperyment badawczy z udziałem 151 małoletnich chłopców, którym podawano ekstrakt z wilczej jagody, aby zbadać jego wpływ na zapobieganie szkarlatynie. Eksperyment był prowadzony przez Thomasa Grahama Balfoura.

„There were 151 boys of whom I had tolerably satisfactory evidence that they had not had scarlatina; I divided them in two sections, taking them alternately from the list, to prevent the imputation of selection. To the first section (76) I gave belladonna; to the second (75) I gave none; the result was that two in each section were attacked by the disease. The numbers are too small to justify deductions as to the prophylactic power of belladonna, but the observation is good, because it shows how apt we are to be misled by imperfect observation. Had I given the remedy to all the boys, I should probably have attributed to it the cessation of the epidemic”.

W 1898 roku Johannes Fibiger przeprowadził tzw. pierwsze kontrolowane badanie kliniczne. Badania Fibigera dotyczyły błonicy. Odkrył on, że istnieją dwie różne formy (szczypty) pałeczki błonicy (*Corynebacterium diphtheriae*), które wywołują dwa różne objawy, zwane obecnie błonicą nosowogardłową i skórą. Dodatkowo wyprodukował także surowicę przeciwko tej chorobie. Pracując jako młodszy lekarz w Blegdamshospitalet, przetestował swoją surowicę na 484 pacjentach. Podobnie jak we współczesnych badaniach klinicznych, podzielił pacjentów na 2 grupy: leczonych i nieleczonych surowicą stwierdzając, że umieralność w grupie pacjentów, którym podawano surowicę była mniejsza.

W latach 1911-1913 przeprowadzono po raz pierwszy próbę zaślepienia wyników przy ocenie badania, aby wyniki były wiarygodne i obiektywne, a przeprowadzający je nie polegał tylko na subiektywnym osądzie - oceniający lekarze nie wiedzieli jaki lek był podany pacjentom chorym na błonicę. Eksperyment był prowadzony przez Adolfa Bingela. W 1918 roku opublikował on pracę, w której wykazał, że skuteczność normalnej surowicy końskiej w leczeniu błonicy była porównywalna ze skutecznością surowicy aktywowanej.

Już na początku XX wieku rozpoczęto prace na aktami prawnymi mającym uregulować zarówno same badania, jak i gospodarkę żywnością. Pierwszym z istotnych aktów prawnych była przyjęta przez Kongres Stanów Zjednoczonych w 1906 roku ustawa o czystości żywności i leków (Pure Food and Drugs Act). Dzięki niej wprowadzono minimalne wymagania dotyczące gromadzenia, czystości i jakości pożywienia oraz leków, a także wymogi związane z odpowiednim etykietowaniem produktów (w tym konieczność umieszczania na etykiecie substancji uzależniających i szkodliwych).

W odpowiedzi na tragedię związaną z eliksirem sulfonilamidu (niewłaściwie przygotowanym lekiem z sulfanilamidem, który spowodował masowe zatrucia w Stanach Zjednoczonych oraz śmierć ponad 100 osób), Kongres Stanów Zjednoczonych w 1938 r. uchwalił ustawę o

żywności, lekach i kosmetykach (The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act), która całkowicie zmieniła system publicznej służby zdrowia. Przyznawała uprawnienie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków do nadzorowania bezpieczeństwa żywności, leków i kosmetyków, tworzyła ramy dla procedur do wydawania norm dotyczących obrotu żywnością, kosmetykami i lekami czy przeprowadzania inspekcji u wytwórcy.

Przerwą w cywilizowanych próbach uregulowania prowadzenia badań klinicznych były niewątpliwie okrucieństwa II wojny światowej, a pseudonaukowe eksperymenty medyczne prowadzone w czasie jej trwania trudno nazwać badaniami klinicznymi w rozumieniu współczesnych regulacji prawnych. Zaangażowanych w nie było około 350 lekarzy niemieckich porzucających całkowicie etykę lekarską. Doświadczenia zaplanowane były centralnie (miały służyć armii bądź powojennej polityce ludnościowej), ale wielu lekarzy działających na zlecenie niemieckich firm farmaceutycznych, czy też instytutów medycznych eksperymentowało na więźniach. Doświadczenia wykonywane na więźniach można podzielić na pięć głównych grup:

- I - Doświadczenia z dziedziny chorób zakaźnych
- II - Eksperymenty z zakresu problematyki rasowej
- III - Doświadczenia z zakresu medycyny wojennej
- IV - Doświadczenia terapeutyczne
- V - Inne różne doświadczenia medyczne

Lista tych zbrodniczych eksperymentów jest porażająca, wystarczy choćby wymienić wstrzykiwanie trucizn, zarażanie chorobami, amputacje czy transfuzje krwi między osobami. Prowadzono eksperymenty dotyczące sterylizacji z wykorzystaniem promieniami rentgenowskich, podczas których dochodziło do rozległych poparzeń. Poddawano ludzi ekstremalnym warunkom badając reakcje

organizmu np. prowadzono testy nad skutkami wyziębienia (więźniów zostawiano na mrozie i polewano zimną wodą, by sprawdzić reakcję organizmu), ciśnienia (specjalne eksperymentalne komory ciśnieniowe doprowadzające do pęknięcia naczyń krwionośnych), głodu czy reakcji na wstrzykiwanie różnych substancji. Należy podkreślić, że testy te były przykładem okrutnych sposobów znęcania się i uśmiercania ludzi, nie miały w zdecydowanej większości żadnej wartości naukowej.

Po wojnie główni zbrodniarze niemieccy, w tym hitlerowscy lekarze, zostali osądzeni przez Międzynarodowy Trybunał Wojskowy w Norymberdze. Siedmiu lekarzy skazanych zostało na karę śmierci, dziewięciu na karę więzienia, a siedmiu uniewinniono. Spośród skazanych, siedmiu miało tytuły profesorów uniwersyteckich. Obrońcy lekarzy wskazywali, że eksperymenty medyczne na ludziach są powszechne i konieczne dla rozwoju medycyny. Podawali przykłady z innych krajów, jak Wielka Brytania czy Stany Zjednoczone (żółta febra, tyfus plamisty, trąd), kiedy osoby poddawane testom nie były pytane o zgodę.

Dopiero w 1947 roku, po serii procesów, sformułowano pierwszy dokument regulujący problematykę prowadzenia badań naukowych z udziałem ludzi. Miał on co prawda niewiążącą moc prawną, ale Kodeks Norymberski stanowił zbiór 10 zasad określających podstawowe reguły badań takie jak konieczność wyrażenia przez potencjalnego uczestnika dobrowolnej zgody czy przerwania badania w dowolny momencie. Nie można było też prowadzić doświadczenia medycznego, gdy istnieje pewność rozwoju choroby lub śmierci, a poziom ryzyka związanego z realizacją eksperymentu jest ważniejszy niż humanitarne znaczenie pytania, które ma rozwiązać. Doświadczenie musi być przeprowadzone w taki sposób, aby za wszelką cenę uniknąć niepotrzebnego cierpienia i

kalectwa. Nie powinny uczestniczyć w nim osoby pozbawione możliwości wyrażania prawnego zgody na udział, w tym także dzieci. Eksperyment medyczny należy właściwie zaplanować i przeprowadzić angażując specjalistów z odpowiednimi kwalifikacjami. Doświadczenie powinno być stworzone w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach oraz na podstawie wiedzy dostępnej na temat danej choroby. Przewidywany wynik doświadczenia powinien uzasadniać jego przeprowadzenie.

Pierwsze nowoczesne badanie kliniczne dotyczące porównania w sposób zaślepiony działania promieni słonecznych z podaniem penicyliny u osób cierpiących na gruźlicę miało miejsce w 1948 roku.

Niedługo później, bo w połowie lat 50-tych XX wieku miało miejsce jedno z najbardziej tragicznych wydarzeń w powojennej historii badań klinicznych, kiedy to niemiecka firma Chemie Grünenthal wprowadziła na rynek talidomid, lek o działaniu przeciwwymiotnym, przeciwbólowym i usypiającym. Lek przeszedł rutynowe testy toksyczności na zwierzętach, zgodnie z ówczesnie obowiązującymi normami prawnymi w tym zakresie i w latach 1957-61 był sprzedawany w 50 krajach Europy oraz w Kanadzie pod różnymi nazwami handlowymi (Contergan, Talimol, Kevadon, Nibrol, Sedimide, Quietoplex, Neurosedyn, Distaval). Uważano, iż lek ten jest na tyle bezpieczny, że może być przyjmowany przez kobiety w ciąży jako remedium na poranne nudności i wymioty.

Pod koniec roku 1960 okazało się, że jeden z izomerów talidomidu przyjmowany w pierwszym trymestrze ciąży prowadził do zaburzeń w rozwoju płodu. Szacuje się, że w czasie kilku lat obecności leku na rynku urodziło się ok. 10-20 tys. dzieci z ciężkimi deformacjami, a poronień i martwych urodzeń nie próbowano nawet odnotować.

Niewątpliwie kluczową rolę w odkryciu teratogennego działania talidomidu miała dr

Frances Oldham Kelsey, pracownica Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA), rozpatrująca wnioski firmy o rejestrację leku w Stanach Zjednoczonych. Kelsey dotarła do opublikowanych w 1960 r. raportów brytyjskich specjalistów, którzy opisywali nieliczne przypadki ubocznych efektów neurologicznych talidomidu. Gdy zażądała od producenta leku Chemie Grünenthal, badania na temat toksyczności talidomidu, okazało się, że firma nigdy nie zbadała działania mutagennego leku. W tym samym czasie na całym świecie zaczęły pojawiać się doniesienia opisujące przypadki narodzin dzieci z poważnymi, dotychczas bardzo rzadko spotykanymi deformacjami ciała. Kelsey zaczęła gromadzić wszystkie te doniesienia i udowodniła, że przypadki te łączy fakt przyjmowania przez kobiety w czasie ciąży talidomidu. Finalnie lek nie został dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych, a następnie całkowicie wycofano go z rynku.

Tragiczna historia talidomidu uświadomiła naukowcom, iż leki przed wprowadzeniem na rynek muszą być przebadane pod kątem teratogenności i w rezultacie przyczyniła się do wprowadzenia w 1962 r. do amerykańskiej ustawy o żywności, lekach i kosmetykach z 1938 r. tzw. poprawki Kefauvera-Harrisa. Poprawka przewidywała konieczność testowania nowych leków pod kątem ich skuteczności i bezpieczeństwa, obowiązek raportowania działań ubocznych i informowania o nich w ulotkach o lekach, bezwzględny wymóg rejestracji leków w agencji rządowej (FDA) przed wprowadzaniem ich na rynek.

Wydarzenie to zapisało tragiczne karty w historii badań klinicznych, ale tym samym przyczyniło się do stworzenia wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych oraz regulacji prawnych zapewniających bezpieczeństwo oraz chroniących prawa uczestnika badania klinicznego. Dziś nie jest możliwe dopuszczenie do obrotu substancji, która nie przeszła szeregu

badania od testów na komórkach, przez testy na zwierzętach aż do kompleksowych badań na przedstawicielach określonej populacji ludzkiej.

Warto wspomnieć, że Talidomid ma również drugie oblicze. Pod koniec XX wieku odkryto, że jest skutecznym środkiem w leczeniu szpiczaka z racji swojego działania immunosupresyjnego. Poza tym jest środkiem przeciwzapalnym i wykazuje właściwości przeciwnowotworowe. Już w 1999 r. był on stosowany w leczeniu szpiczaka również w Polsce, a w kolejnych latach pojawiły się jego nowe generacje. Badania nad talidomidem wciąż są prowadzone. Bada się jego zastosowanie w terapii innych chorób nowotworowych oraz schorzeń takich jak AIDS i czy zwyrodnienia stawów.

Między innymi opisane powyżej tragiczne wydarzenia doprowadziły do kolejnej próby uregulowania badań klinicznych – była nią przyjęta w 1964 roku przez Zgromadzenie Ogólne Światowego Stowarzyszenia Lekarzy Deklaracja Helsińska, wielokrotnie modyfikowana w kolejnych latach. Zasady Kodeksu Norymberskiego z 1947 roku zostały rozszerzone i uszczegółowione. Deklaracja Helsińska dopuszcza wyrażenie zgody przez opiekunów prawnych, co umożliwiło udział w badaniach dzieci. Wprowadzała także obowiązek uzyskania zgody właściwej instytucji w wyniku niezależnej oceny wartości naukowej, a każdy projekt musiał być szczegółowo dokumentowany.

Dodatkowe wytyczne dotyczące badań z udziałem ludzi wprowadzał Raport z Belmont z 1979 roku opisujący podstawowe zasady etyczne (szacunek dla osób, dobroczynność i sprawiedliwość) oraz postulaty (świadomej zgody, oceny ryzyka, korzyści i dobra uczestników badań).

W dalszym ciągu brakowało jednak międzynarodowych standardów, opartych na Deklaracji Helsińskiej porządkujących procesy

związane ze współczesnymi badaniami klinicznymi. Podłożem takich zasad, były regulacje opublikowane w Federal Register w Stanach Zjednoczonych w 1977 r., a w Europie publikacja dokumentu: „Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community: CPMP Working Party of Efficacy of Medical Products” w 1990 r. Na mocy Dyrektywy 91/507/EEC obowiązywał on w Europejskiej Wspólnocie Gospodarczej od lipca 1991 r. i był wprowadzany do prawodawstwa kolejnych państw członkowskich. Został on później zastąpiony przez „ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice.” Zasady GCP stanowią do dziś: „międzynarodowy standard określający sposób planowania i prowadzenia badania klinicznego, a także zasady monitorowania i nadzoru nad badaniem, zasady prowadzenia dokumentacji oraz sposób przeprowadzania analizy danych i przekazywania wyników badań w formie raportu. Postępowanie zgodne z tym standardem podczas prowadzenia

badan klinicznych stanowi gwarancję wiarygodności i dokładności uzyskanych danych oraz raportowanych wyników, a także respektowania praw osób uczestniczących w badaniach” (ICH GCP).

opracowanie

*A. Narożniak, B. Wiśniewska, M. Wawrzyniak
Grupa szkoleniowa PolCRO*

WIADOMOŚCI Z GRUP ROBOCZYCH

Grupa Legislacyjna:

Pytania dotyczące działalności grupy prosimy kierować na adres: legal@polcro.pl

Grupa Szkoleniowa:

Pytania dotyczące działalności grupy prosimy kierować na adres: trainings@polcro.pl

Grupa Jakość i Standardy:

Pytania dotyczące działalności grupy prosimy kierować na adres: quality@polcro.pl