

REALIZACJA PROJEKTÓW BADAWCZYCH

Badania kliniczne a epidemia

SARS-CoV-2 w ciągu czterech miesięcy wywołał co najmniej 4,33 mln potwierdzonych zakażeń w ponad 200 krajach, w tym 292 tys. zgonów. W kontekście badań klinicznych zamrożenie gospodarki i odseparowanie placówek medycznych spowodowane jego rozprzestrzenieniem zawiesiło realizację wielu protokołów badawczych i uniemożliwiło bezpośrednie kontakty z badaczami.

TEKST DR PAWEŁ GRZESIOWSKI, SZKOŁA ZDROWIA PUBLICZNEGO CMKP
DR PIOTR IWANOWSKI, STOWARZYSZENIE NA RZECZ DOBREJ PRAKTYKI BADAŃ KLINICZNYCH W POLSCE

O ile działalność zwykłej praktyki lekarskiej w zakresie planowych świadczeń zdrowotnych udaje się jako zredukować (zwykle kosztem dalszego spiętrzenia kolejek pacjentów) lub częściowo przynajmniej przenieść w obszar telemedycyny, o tyle dla projektów badawczych angażujących pacjentów to już niemała katastrofa. Zwłaszcza projektów będących w fazie aktywnej realizacji, czyli aktualnie rekrutujących uczestników pacjentów lub prowadzących okres leczenia czy obserwacji u już zrekrutowanych.

SZTYWNY PROTOKÓŁ A GLOBALNE ZASKOCZENIE

Największy problem występuje w przypadku badań obejmujących pacjentów w aktywnym leczeniu czy obserwacji – protokoły badań klinicznych co do zasady określają sztywny kalendarz wizyt i procedur badawczych, nie mówiąc o terminach i warunkach podawania badanego leku / zastosowania wyrobu medycznego, czy to ambulatoryjnie czy w warunkach hospitalizacji. Wynika to z natury tworzonych i stosowanych od lat 80. XX w. międzynarodowych standardów prowadzenia badań

klinicznych (Międzynarodowej Rady ds. Harmonizacji, ICH), z Dobrą Praktyką Klinikzną na czele, które funkcjonują przede wszystkim na potrzeby dopuszczenia na rynek nowych leków, choć z biegiem czasu wcielono je częściowo w systemy prawne, przez co w dużej części stosują się obecnie także to badań akademickich/niekomercyjnych.

Ugruntowało się oczekiwanie od świata medycyny badawczej generowania ściśle poukładanych danych, z procedurami określonymi z dokładnością do jednego czy kilku dni nawet przy wielomiesięcznym czy wieloletnim uczestnictwie danego pacjenta w projekcie. W przypadku badań komercyjnych nowych leków takie oczekiwanie stało się powszechną normą dla regulatorów rynku, z Europejską Agencją ds. Leków (EMA) i amerykańską Administracją ds. Żywności i Leków (FDA) na czele.

NOWE WYTYCZNE

Po wybuchu pandemii EMA wskazała w opublikowanych wytycznych na konieczność uwzględnienia zmian w protokołach badań z inicjatywy sponsora lub badacza. Dopuszczono modyfikacje protokołów wynikające z czasowej nieobecności badacza i możliwości

czasowego zastępstwa oraz zmiany miejsca realizacji badania w uzasadnionych przypadkach. Zaleca się, aby wszelkie istotne i trwałe zmiany w protokole badania zgłaszać do właściwego organu krajowego i ponownie występować o zgodę na zmianę protokołu do komisji bioetycznych. W razie konieczności szybkiej zmiany w realizacji protokołu badania można również skorzystać z opcji tzw. natychmiastowych środków bezpieczeństwa, nie wymagającej uprzedniej zgody urzędowej ani opinii komisji bioetycznej. Jeśli zmiany w realizacji protokołu są konieczne, priorytetowe są te osoby, u których stan ogólny jest zagrażający życiu lub zdrowiu, a przerwa w leczeniu może być katastrofalna w skutkach. W takich sytuacjach należy dążyć do wszelkich starań, aby kontynuować rozpoczęte badanie. W przypadku zmian rozpoczętych badań do sponsora należy ocenić, czy zmianę należy uznać za znaczącą – tj. gdy ma potencjalny wpływ na bezpieczeństwo lub integralność fizyczną lub psychiczną uczestnika badania klinicznego lub naukową wartość badania (szczegóły w „Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic, Version 3, 28/04/2020 EMA”).

EMA

Po wybuchu pandemii wskazała w opublikowanych wytycznych na konieczność uwzględnienia zmian w protokołach badań z inicjatywy sponsora lub badacza.

ŚWIAT NIE TAKI PRZEWIDYWALNY

Wprowadzony z dnia na dzień tzw. lockdown oraz przekształcenie części podmiotów leczniczych w szpitala jednoimienne praktycznie zablokowało nie tylko organizację wizyt pacjentów w badaniu (ambulatoryjnych, jak i hospitalizacji), ale także w znacznym stopniu ograniczyło lub uniemożliwiło fizyczną dostępność lekarzy badaczy i ich zespołów dla danego projektu. Do tego znakomicie utrudniło logistykę, z dostarczeniem leku pacjentowi, przeprowadzeniem wymaganych protokołem procedur medycznych czy pobraniem i transportem materiału biologicznego włącznie. Tymczasem w ww. wytycznych regulatorów rynku ani dobrych praktykach nie przewidziano niemal żadnych rozwiązań awaryjnych do zastosowania w okolicznościach typu epidemii! Sponsorzy badań czy działające na ich zlecenie organizacje typu CRO nagle znaleźli się w sytuacji braku możliwości wypełnienia swoich podstawowych obowiązków, tak wobec samych pacjentów uczestników, jak i przepisów i dobrych praktyk, takich jak bieżący monitoring badania w ośrodkach badawczych czy zbieranie i zgłaszanie zdarzeń niepożądanych (pharmacovigilance).

„DOBRE PRAKTYKI” AD HOC

Kto żyw w branży, usiadł więc do formułowania nowych zasad, wytycznych i stanowisk mających pomóc odnaleźć się w nowej sytuacji i złagodzić skutki nieoczekiwane kryzysu. Ich wysyp zaczął się już w marcu br.: obok wytycznych EMA (a za oceanem – FDA) stanowisko zajął i krajowy regulator (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, URPL), a także krajowe komisje bioetyczne. Branżowe stowarzyszenia i związki pracodawców zdołały sformułować szczegółowe wytyczne na czas pandemii – jest to „Dobra praktyka badań klinicznych produktów leczniczych w trakcie trwania epidemii COVID-19” opracowana przez Stowarzyszenie GCPpl i związki INFARMA i PolCRO. Zainteresowanych czytelników odsyłamy do praktycznego repozytorium

udostępnionego przez European Forum for Good Clinical Practice na stronie efgcp.eu, zawierającego wszystkie ww. dokumenty, w tym nasze krajowe. Z wszystkich tych wytycznych wyraźnie wyłania się wspólna linia stanowisk i rekomendacji:

- prymat dla bezpieczeństwa pacjentów uczestników: zapewnienie ciągłości leczenia, nadzór nad bezpieczeństwem terapii, działanie w ramach zgody pacjenta (lub konieczność uzyskania modyfikacji tej zgody);
- uwzględnienie sytuacji kwarantanny/izolacji pacjentów oraz lekarzy badaczy i członków ich zespołów;
- wstrzymanie rozpoczynania nowych badań klinicznych – z wyjątkiem badań bezpośrednio dotyczących COVID-19;
- w toczących się badaniach – większa elastyczność dla uzasadnionych odstępstw od ustalonego protokołu badania, z możliwością traktowania ich jako natychmiastowych środków bezpieczeństwa (w rozumieniu art. 37y ustawy – Prawo farmaceutyczne i art. 51 ustawy o wyrobach medycznych), o ile stanowią de facto istotną zmianę protokołu (nie tylko logistyczną czy techniczną);
- nieangażowanie lekarzy i innych zespołów medycznych w aktywności związane z toczącym się badaniem klinicznym inne niż pilne i bezwzględnie konieczne;
- tymczasowe zaniechanie monitorowania badania w ośrodkach badawczych przez sponsora (nawet zdalne, o ile taka opcja dostępna jest technicznie i z poszanowaniem przepisów o dokumentacji medycznej i ochronie danych osobowych), a także audytów i inspekcji badań klinicznych;
- mimo formalnego zawieszenia biegu terminów administracyjnych – kontynuacja nadzoru nad badaniami przez regulatorów i komisje bioetyczne, z wykorzystaniem pracy zdalnej.

PRIORYTET DLA BADAŃ COVID-19

Wytyczne europejskiego regulatora wyraźnie wskazują na pierwszeństwo wszelkich nowych wniosków o badanie kliniczne dotyczące leczenia lub zapobiegania COVID-19

Międzynarodowy Dzień Badań Klinicznych

Temat pandemii COVID-19 niewątpliwie zdominuje tegoroczną konferencję, która ma odbyć się z okazji Międzynarodowego Dnia Badań Klinicznych, obchodzonego od kilku lat w końcu maja. Konferencja, organizowana przez Stowarzyszenie GCPpl oraz związki INFARMA i PolCRO wspólnie z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym, z powodu pandemii została przeniesiona na wrzesień br. (informacje: www.gcppl.org.pl). Jest otwarta także dla pacjentów i przedstawicieli organizacji pacjenckich. Udział bezpłatny.

i chorób z tym zakażeniem powiązanych. W przypadku, gdy sponsor planuje rozpocząć próbę, której celem jest przetestowanie nowej metody zapobiegania czy leczenia COVID-19, zgodnie z przepisami krajowymi należy zasięgnąć porady w sprawie alternatywnych procedur w celu uzyskania świadomej zgody w przypadku, gdy trwa izolacja pacjenta lub jest on w śpiączce farmakologicznej (w Polsce udzielić zgody na udział dorosłego, nieubezpieczonego pacjenta może jedynie sąd opiekuńczy).

Według danych z połowy kwietnia br. na świecie podjęto bardzo liczne badania oceniające potencjalne metody leczenia COVID-19. W ciągu trzech miesięcy od początku pandemii przeprowadzono ponad 180 badań klinicznych różnych terapii, od leków przeciwwirusowych i immunomodulatorów po szczepionki, terapie komórkowe i witaminy. Kolejnych ok. 150 badań przygotowuje się do rekrutacji pacjentów, co wskazuje na ogromną aktywność w tym zakresie. Dane naukowe i medyczne dotyczące COVID-19 zmieniają się jednak tak szybko, że sensowne jest pozostawienie otwartych opcji w planowanych badaniach, tak aby elastycznie reagować na nowe odkrycia. Innym groźnym zjawiskiem towarzyszącym pandemii COVID-19 okazały się znacznie bardziej liczne niż wcześniej, ataki hackerskie na bazy danych w instytucjach prowadzących badania. ■

>180

Tyle badań klinicznych różnych terapii, od leków przeciwwirusowych i immunomodulatorów po szczepionki, terapie komórkowe i witaminy, przeprowadzono w ciągu trzech miesięcy od początku pandemii.