

WYTYCZNE AMERYKAŃSKIEJ AKADEMII PEDIATRYCZNEJ DOTYCZĄCE ETYCZNEGO PROWADZENIA BADAŃ KLINICZNYCH W POPULACJACH PEDIATRYCZNYCH

NA PODSTAWIE „PEDIATRICS. OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY
OF PEDIATRICS; 2010; 125; 850-860; originally published online Mar 29, 2010;
DOI: 10.1542/peds.2010-0082

Mgr Tomasz Kozłowski

Dr n.med. Antoni Jędrzejowski

Grupa ds. badań klinicznych w populacji pediatrycznej

Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce

(www.gcppl.org.pl)

Amerykańska Akademia Pediatryczna (*The American Academy of Pediatrics, AAP*) opublikowała w marcu 2010 r. raport zawierający wytyczne dotyczące prowadzenia badań klinicznych z udziałem dzieci. Szybki rozwój tej dziedziny, jak również zmiany legislacyjne przyjęte w ostatnich latach w Stanach Zjednoczonych, skłoniły Akademię do opracowania pozycji stanowiącej uzupełnienie i rozwinięcie zagadnień omówionych w analogicznym raporcie z 1995 r. Opracowanie to, stanowiące wsparcie w prowadzeniu w sposób etyczny oraz monitorowaniu badań nowych leków w populacji pediatrycznej, opublikowano w czasopiśmie *Pediatrics* (2010; 125: 850-860).

Niniejsze polskie opracowanie zawiera główne zagadnienia i postulaty zebranych w w/w raporcie.

ZASADNOŚĆ PROWADZENIA BADAŃ KLINICZNYCH Z UDZIAŁEM DZIECI

Raport Akademii wskazuje na kluczową rolę badań klinicznych z udziałem dzieci w określeniu bezpieczeństwa i skuteczności nowych terapii stosowanych w populacji pediatrycznej. Prowadzenie takich badań pozwala na zminimalizowanie ryzykowej ekstrapolacji danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego uzyskanych w badaniach z udziałem dorosłych na bardzo niejednorodną populację dziecięcą. Stosowanie nowych leków bez dobrej znajomości ich wpływu na organizm dziecka zwiększa zagrożenie wystąpienia działań niepożądanych w trakcie terapii. Jest rzeczą oczywistą, że szybki wzrost i dojrzewanie ustroju dziecka, mogą znacząco zmieniać farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz profil bezpieczeństwa leku, w porównaniu z organizmem dorosłego człowieka. Wysokie ryzyko, że nieprzebadany pediatrycznie lek zaszkodzi dziecku, jest istotnym etycznie argumentem, przemawiającym za

koniecznością prowadzenia badań klinicznych w populacjach pediatrycznych. Odpowiadając na te zagrożenia, przemysł farmaceutyczny zwiększył liczbę i złożoność badań leków u dzieci. Ich prowadzenie niesie ze sobą szereg wyzwań:

1. KONIECZNOŚĆ PROWADZENIA BADANIA ZGODNIE Z ZASADAMI ETYKI

Już opublikowany w 1978 r. *Raport Belmonta*¹ wymieniał trzy zasadnicze zasady etyczne służące ochronie praw uczestników eksperymentu medycznego:

- A) Zasada szacunku dla osoby – uczestnicy powinni być traktowani podmiotowo, a osoby nieposiadające lub posiadające ograniczoną autonomię mają prawo do ochrony.
- B) Zasada dobroczynności – uczestnikom nie należy szkodzić a prowadzone badania powinny maksymalizować korzyści i minimalizować możliwy uszczerbek na zdrowiu (potencjalne korzyści powinny być większe niż ryzyko)
- C) Zasada sprawiedliwości– korzyści i ryzyko, wiążące się z udziałem w badaniu, powinny być właściwie rozłożone poprzez odpowiedni dobór uczestników eksperymentu

Powyższe zasady są szczególnie ważne w badaniach z udziałem pacjentów małoletnich, ponieważ dzieci są populacją szczególnie narażoną na ryzyko doznania uszczerbku na zdrowiu w wyniku uczestnictwa w eksperymentach medycznych.

2. WŁAŚCIWY PROJEKT BADANIA KLINICZNEGO

Projekt badania klinicznego musi zapewniać ochronę interesów małoletnich uczestników oraz:

- Mieć uzasadnienie naukowe, nieść korzyści dla populacji pediatrycznej a zwłaszcza dla uczestników danego badania oraz zapewniać, że zebrane dane pozwolą zweryfikować hipotezę badawczą badania. Badanie kliniczne powinno być przeprowadzone na statystycznie uzasadnionej liczbie uczestników i zakładać strategie ich identyfikacji i włączenia.
- Być tak zaplanowany, aby każda z jego opcji terapeutycznych niosła korzyści dla uczestnika po to, aby badacze nie uważali żadnej z tych opcji za zdecydowanie najlepszej dla pacjenta
- Mieć opracowany szczegółowy plan monitorowania bezpieczeństwa małoletnich uczestników podczas badania
- Brać pod uwagę unikalne cechy pacjentów pediatrycznych w zakresie ich fizjologii, psychologii, anatomii, farmakologii, sytuacji socjalnej oraz innych specjalnych potrzeb dzieci i ich rodzin

- Maksymalizować korzyści przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka
- Brać pod uwagę uwarunkowania narodowe, rasowe, płciowe i socjoekonomiczne dzieci oraz ich rodziców
- Uwzględniać wszystkie obowiązujące regulacje prawne.

A) Właściwy moment prowadzenia badań klinicznych u dzieci

Moment rozpoczęcia badania klinicznego powinien być dostosowany do ryzyka i korzyści płynących z badania, rodzaju choroby, której dedykowany jest badany produkt czy dostępności terapii alternatywnych w danym schorzeniu. W przypadku produktów badanych zarówno w populacji osób dorosłych jak i małych dzieci, badania pediatryczne powinny być rozpoczynane w momencie, gdy produkt badany przechodzi przynajmniej do fazy III badań u dorosłych a zatem dostępnych jest już więcej danych odnośnie jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Proponuje się jednak by badania u dzieci w niektórych przypadkach rozpoczynać wcześniej, dotyczy to np. chorób ciężkich / zagrażających życiu oraz schorzeń, w leczeniu których nie istnieją dla dzieci skuteczne alternatywne terapie. Nawet, gdy badany produkt przeznaczony jest do leczenia chorób metabolicznych czy genetycznych, praktycznie niewystępujących u osób dorosłych (ze względu na bardzo wysoką śmiertelność w wieku dziecięcym), o ile to możliwe, wskazane jest uzyskanie wstępnych danych dotyczących bezpieczeństwa od dorosłych, np. heterozygotycznych nosicieli genu danej choroby.

B) Rejestracja i raportowanie wyników pediatrycznych badań klinicznych

Wszystkie badania kliniczne, w tym także pediatryczne, powinny być rejestrowane przed ich rozpoczęciem (wykaz zarejestrowanych badań na całym świecie można znaleźć na stronie internetowej www.clinicaltrials.gov) a ich wyniki (w tym te przemawiające za potencjalną nieskutecznością lub wysokim ryzykiem stosowania terapii) powinny być publikowane, bądź podawane do opinii publicznej w inny sposób.

3. KWALIFIKACJE BADACZA

Odpowiednie kwalifikacje badacza oraz przeprowadzenie badania w sposób etyczny, stanowią gwarancję bezpieczeństwa dla dziecka jako uczestnika eksperymentu.

Badacz musi:

- Posiadać kwalifikacje i doświadczenie gwarantujące przeprowadzenie badania aż do jego zakończenia
- Rozumieć zagadnienia etyczne związane z prowadzeniem badań u dzieci

- Być przekonany, że aktualny stan wiedzy naukowej nie pozwala na jednoznaczną weryfikację postawionej w projekcie hipotezy badawczej (co uzasadnia prowadzenie danego badania oraz nie pozwala uważać żadnej z zaplanowanych w badaniu opcji terapeutycznych za zdecydowanie najlepszej dla pacjenta)
- Rozumieć patofizjologię chorób dziecięcych oraz wiedzieć jak ich przebieg zmienia się wraz z wiekiem pacjenta
- Posiadać wiedzę na temat reakcji niepożądanych, interakcji lekowych oraz postaci farmaceutycznych leków stosowanych w pediatrii
- Dążyć do uniknięcia wszelkich odchyień mogących mieć wpływ na projektowanie, przeprowadzenie lub raportowanie wyników badania klinicznego
- Ujawnić ewentualny konflikt interesów związany z badaniem uczestnikom badania i ich rodzinom
- Prezentować badanie potencjalnym uczestnikom i ich rodzinom w sposób komunikatywny i wyważony, uwzględniający zarówno korzyści, jak i ryzyko wynikające z uczestnictwa
- Stać na straży naukowej rzetelności prowadzonego eksperymentu medycznego
- Utrzymywać kompletną dokumentację medyczną i w pełni stosować się do obowiązujących przepisów prawnych i standardów etycznych.

Niedoświadczony badacz powinien prowadzić badanie kliniczne przy wsparciu i nadzorze ze strony bardziej doświadczonego badacza lub grupy badaczy.

4. APROBATA KOMISJI BIOETYCZNEJ

Zasadniczą odpowiedzialnością komisji bioetycznych jest ochrona praw uczestników badania naukowego, w zgodzie z obowiązującymi przepisami prawnymi (dla Stanów Zjednoczonych Ameryki są to zarówno przepisy federalne jak i stanowe), standardami etycznymi oraz najlepszym interesem uczestników badania. Każda instytucja prowadząca badanie kliniczne musi zadbać o uzyskanie opinii właściwej komisji bioetycznej. Komisje rozpatrujące projekty badań pediatrycznych muszą mieć w swym składzie członków z doświadczeniem pediatrycznym, dysponujących wiedzą w zakresie uwarunkowań medycznych, etycznych, psychologicznych i socjalnych, związanych z uczestnictwem dzieci w badaniach. W gestii komisji leży także ocena czy w pewnych wyjątkowych i uzasadnionych okolicznościach może być zasadne jednoczesne uczestnictwo dziecka w więcej niż jednym eksperymencie medycznym.

Omawiany raport wymienia podstawowe kryteria, które muszą być spełnione, aby mogła zostać wydana zgoda na prowadzenie badania naukowego:

- Minimalizacja ryzyka dla pacjenta; określenie czy przewidziane procedury nie narażają uczestnika na nadmierne ryzyko
- Ryzyko związane z udziałem w badaniu jest uzasadnione spodziewanymi korzyściami
- Właściwy dobór uczestników badania (z uwzględnieniem interesów populacji szczególnie wrażliwych jak np. pacjenci małoletni)
- Na udział w badaniu zostanie uzyskana świadoma zgoda pacjenta, co musi zostać odpowiednio udokumentowane
- Zagwarantowanie monitorowania danych medycznych i zapewnienie bezpieczeństwa pacjenta
- Zagwarantowanie ochrony danych osobowych, prywatności pacjentów oraz poufności zgromadzonych danych
- Oferowane wynagrodzenie finansowe nie wpływa na uczestnictwo pacjenta w badaniu (w przeciwieństwie do Stanów Zjednoczonych, w Polsce w obecnej chwili wynagrodzenia z tytułu udziału w badaniu klinicznym wypłacane być mogą wyłącznie zdrowym pełnoletnim ochotnikom, biorącym udział w badaniach biorównoważności i fazy I - przyp.aut.).

5. KWESTIE ETYCZNE SZCZEGÓLNEGO ZNACZENIA W BADANIACH LEKÓW W POPULACJI PEDIATRYCZNEJ

A) Określenie korzyści i ryzyka

Amerykańskie prawo federalne (*Code of Federal Regulations, CFR*) precyzuje w jakich okolicznościach komisja bioetyczna może pozytywnie rozpatrzyć wniosek dotyczący prowadzenia badania pediatrycznego (spełniony musi być przynajmniej jeden z poniższych warunków):

- Badanie wiąże się z ryzykiem dla pacjenta nie większym niż minimalne (badania kategorii 1)
- Badanie wiąże się z ryzykiem większym niż minimalne, ale niesie perspektywę bezpośredniej korzyści dla uczestników (badania kategorii 2)
- Badanie wiąże się z ryzykiem większym niż minimalne, brak jest perspektyw bezpośrednich korzyści dla uczestników, ale potencjalnie dostarczyć może istotnej wiedzy na temat choroby uczestników badania (badania kategorii 3).

- Żaden z w/w warunków nie jest spełniony, ale wyniki badania pomogą zrozumieć, zapobiegać lub ograniczyć poważny problem medyczny dotyczący pacjentów pediatrycznych – w tym wypadku badanie wymaga w USA aprobaty FDA (z ang. *Food and Drug Administration*) i/lub DHHS (z ang. *Department of Health and Human Services*) (badania kategorii 4).

Pojęcie ryzyka zawiera w sobie zarówno znane, jak i możliwe do przewidzenia ryzyko związane z badanym produktem leczniczym (ryzyko określone na podstawie dostępnych już wyników badań na zwierzętach i ludziach oraz ryzyko dotyczące nieznanymi jeszcze działań niepożądanych) jak i ryzyko związane z procedurami badania klinicznego.

Protokoły badań pediatrycznych powinny szczegółowo analizować możliwe ryzyko, w tym jego kategorie niewystępujące w badaniach z udziałem dorosłych, np. rozłąka z rodzicami, rodziną czy przyjaciółmi; wpływ na wzrost i dojrzewanie dziecka; objętość pobieranych próbek biologicznych (zwłaszcza próbek krwi). Należy też zminimalizować ryzyko związane z rodzajem i ilością procedur inwazyjnych tak, aby metodami nieinwazyjnymi uzyskać jak najwięcej danych.

Nowoczesne modele badań pediatrycznych pozwalają minimalizować ryzyko, m.in. poprzez:

- Ograniczenie badania, tam gdzie to możliwe, do zebrania tylko danych farmakokinetycznych oraz dotyczących bezpieczeństwa badanego produktu u dzieci
- Ograniczenie objętości pobieranej krwi dzięki zastosowaniu innowacyjnych metod laboratoryjnych
- Położenie szczególnego nacisku na właściwe przeszkolenie i kwalifikacje zespołu badawczego, w tym także w zakresie umiejętności oceny i leczenia działań niepożądanych leku specyficznych dla wieku dziecięcego
- Zapewnienie mechanizmów stałego monitorowania uzyskiwanych danych, co umożliwi natychmiastowe przerwanie badania w obliczu nieprzewidzianego wcześniej zagrożenia dla uczestników

B) Komitety monitorujące uzyskane dane i bezpieczeństwo

Niezależne komitety monitorujące dane i bezpieczeństwo (z ang. *DSMC – Data and Safety Monitoring Committees*) stoją na straży przebiegu badania i powinny być powołane w przypadku wszystkich projektów pediatrycznych fazy III a także części badań fazy I i II a zwłaszcza tych prowadzonych metodą ślepej próby.

C) Uzyskanie świadomej zgody

Żadne badanie leku nie może być przeprowadzone bez świadomej zgody pacjenta lub jego prawnego przedstawiciela, po uprzednim poinformowaniu go o założeniach badania, potencjalnym ryzyku i korzyściach (chyba, że w szczególnych przypadkach wymóg ten uchyliła komisja bioetyczna, co jest możliwe w oparciu o federalne i stanowe regulacje amerykańskie).

Przepisy amerykańskie (FDA i DHHS) zakładają, że dla badań z udziałem dzieci zgoda na badanie zostanie udzielona przez rodzica/rodziców lub przedstawiciela prawnego/ przedstawicieli prawnych. Przepisy przyjmują definicję rodzica jako rodzica biologicznego lub osoby, która adoptowała dziecko. Przedstawiciel prawny zaś to osoba dysponująca prawnym pełnomocnictwem do działania, w tym wypadku – wydania zgody w imieniu dziecka.

D) Proces świadomej zgody

Wszystkie elementy procesu zgody osoby dorosłej na udział w badaniu, odnoszą się również do zgody rodzica/opiekuna prawnego. Informacja przedstawiona pacjentowi/rodzicowi/opiekunowi prawnemu musi być napisana językiem przystępnym dla osoby udzielającej zgody; w przeciwnym przypadku powinna zostać zapewniona obecność osoby wyjaśniającej zapisy dokumentu świadomej zgody.

Komisja Bioetyczna powinna określić warunki, na których zgody udzielić może również dziecko.

Zgodnie z przepisami amerykańskimi, w przypadku badań kategorii 1 (ryzyko dla pacjenta nie większe niż minimalne) oraz badań kategorii 2 (ryzyko nieznacznie większe niż minimalne ale równoważone przez spodziewane korzyści dla uczestnika) wystarczające jest uzyskanie pisemnej zgody jednego rodzica. Zgoda obojga rodziców wymagana jest w przypadku badań nieprzynoszących uczestnikowi korzyści (badania kategorii 3) oraz w badaniach kategorii 4 wymagających, poza zgodą Komisji Bioetycznej, dodatkowej zgody DHHS lub FDA. W przypadku badań kategorii 3 i 4 zwolnienie z wymogu uzyskania zgody obojga rodziców jest możliwe, gdy jedno z rodziców nie żyje lub nie jest znane, nie posiada wystarczającego rozeznania w kwestii uczestnictwa dziecka w badaniu, nie jest osiągalne lub tylko jedno z rodziców posiada przyznaną pełnię praw do opieki nad dzieckiem.

E) Zwolnienie z udzielenia świadomej zgody

Amerykańskie regulacje federalne dopuszczają zwolnienie z udzielenia świadomej zgody rodzica/opiekuna prawnego w dwóch sytuacjach (pod warunkiem, że badanie produktu nie jest podlega wymogom FDA):

- Badanie o ryzyku nie większym niż minimalne, niewpływające negatywnie na dobrostan uczestników a jego przeprowadzenie jest w praktyce niemożliwe bez zwolnienia z obowiązku wyrażenia zgody
- Komisja bioetyczna uznaje, że zwrócenie się do rodzica/opiekuna prawnego o zgodę na udział w badaniu nie działa w interesie dziecka (np. w przypadkach dzieci zaniedbanych czy maltretowanych)

Zwolnienie z udzielenia zgody przez rodzica/opiekuna prawnego jest możliwe tylko wtedy, gdy zabezpieczone są odpowiednie mechanizmy, mające na celu ochronę dziecka-uczestnika a samo zwolnienie stoi w zgodzie z obowiązującym prawem amerykańskim. W przypadku badań prowadzonych zgodnie z wymaganiami FDA, zwolnienie ze zgody rodziców na udział dziecka w badaniu jest możliwe wyłącznie w sytuacjach nagłych i zagrażających życiu (tzw. *emergency research*).

F) Badania u pacjentów w stanach nagłych/zagrażających życiu

Prawo federalne Stanów Zjednoczonych dopuszcza prowadzenie badań klinicznych w stanach zagrożenia życia bez wyrażenia zgody na badanie przez pacjenta w sytuacji, gdy ze względu na stan zdrowia, nie jest on w stanie tego zrobić a jego rodzina jest nieosiągalna.

Zwolnienie z obowiązku wyrażenia zgody jest dopuszczalne w badaniach u pacjentów w stanach zagrożenia życia pod następującymi warunkami:

- Badanie prowadzone jest u uczestników ze schorzeniami zagrażającymi życiu, w leczeniu których dostępne terapie zawiodły a inne nie są zarejestrowane
- Stan pacjenta wyklucza możliwość udzielenia jego świadomej zgody (np. pacjenci nieprzytomni lub w ciężkim stanie ogólnym)
- Pacjent musi być włączony do badania klinicznego zanim możliwe byłoby uzyskanie zgody jego przedstawiciela prawnego

Badania dopuszczające zwolnienie z procesu świadomej zgody, mogą być prowadzone w w/w sytuacjach tylko wtedy, gdy sponsor otrzyma pisemną aprobatę FDA a odnośna komisja bioetyczna potwierdzi, że wymienione warunki są spełnione i zgodzi się na włączanie do danego badania pacjentów bez uzyskania ich pisemnej zgody. Przepisy zakładają również możliwie jak najszybsze poinformowanie rodziny lub przedstawiciela prawnego uczestnika badania o fakcie włączenia pacjenta do badania. Zapewniona musi być ponadto możliwość sprzeciwu rodziny/przedstawiciela prawnego wobec dalszego uczestnictwa pacjenta w badaniu klinicznym.

Konieczność podjęcia decyzji o udziale dziecka w stanie zagrożenia życia w badaniu klinicznym może być bardzo trudna emocjonalnie dla rodzica/opiekuna prawnego, zwykle nieposiadających wiedzy medycznej ani szczegółowej

informacji na temat badań klinicznych. Jest zatem niezwykle istotne aby zespół badawczy, przed uzyskaniem świadomej zgody na uczestnictwo dziecka, przeprowadził z rodzicami szczegółową rozmowę, podczas której zostaną poinformowani o chorobie dziecka oraz metodologii badań klinicznych. Lekarze powinni wnikliwie wyjaśnić ryzyko związane z uczestnictwem ani nie przeceniać potencjalnych korzyści. Wyjaśnienie wszelkich ewentualnych kosztów związanych z badaniem nie może być zaniedbane.

G) Zgoda dziecka

W anglojęzycznych regulacjach prawnych i wytycznych używa się w odniesieniu do zgody dziecka terminu „assent”, w przeciwieństwie do terminu „consent” oznaczającego zgodę wyrażoną przez rodzica/opiekuna. W przepisach polskich, zarówno w odniesieniu do dziecka jak i rodzica używa się sformułowania „zgoda”, choć oczywiście jedynie zgoda wyrażona przez rodzica/opiekuna jest prawnie wiążąca (przyp. aut.)

Przepisy federalne USA definiują zgodę dziecka („assent”) jako potwierdzenie woli dziecka do jego uczestnictwa w badaniu. Regulacje nie określają jednak wieku, od którego zgoda dziecka powinna być uzyskana. Amerykańska Akademia Pediatria rekomenduje uzyskiwanie zgody dziecka na uczestnictwo w badaniu klinicznym, gdy dziecko osiągnęło rozwój intelektualny siedmioletka. Inne źródła amerykańskie sugerują uzyskiwanie zgody dziecka w przypadku prawidłowo rozwijających się dzieci w wieku powyżej 8 lat. Przepisy amerykańskie zobowiązują do zapewnienia zgody dziecka, jeśli jest ono do jej wyrażenia zdolne. Zdolność ta nie jest precyzyjnie zdefiniowana, uwzględnić jednak należy wiek dziecka, stopień jego dojrzałości i rozwoju psychicznego. Większość amerykańskich komisji bioetycznych wymaga zgody dzieci starszych niż 7 lat, przy czym komisje mogą zwolnić z takiego wymogu dzieci, których zdolność do świadomego udzielenia zgody jest istotnie ograniczona (np. dzieci wentylowane mechanicznie lub będące w ciężkim stanie ogólnym). Może to nastąpić jednak pod warunkiem, że z udziału w badaniu wynika bezpośrednia korzyść dla zdrowia dziecka i jest ona dostępna wyłącznie poprzez udział dziecka w eksperymencie lub też badanie spełnia te same warunki, w których komisja może zmodyfikować proces świadomej zgody dla osób dorosłych.

Jeżeli dziecko nie wyraża zgody na rozpoczęcie udziału lub wycofuje zgodę w trakcie badania, jego zdanie nie może być zlekceważone. W przypadku, gdy komisja bioetyczna wymaga zgody dziecka, jego rodzice wyrazili pozytywną opinię dotyczącą udziału w badaniu, dziecko zaś sprzeciwia się, odmowa dziecka jest wiążąca dla badacza.

W przypadku nastolatków (12-18 lat, przyjęto różny przedział wiekowy w poszczególnych stanach amerykańskich) zaleca się przyjąć taki sam proces świadomej zgody jak w przypadku pacjentów dorosłych.

Zarówno rodzic/opiekun jak i każdy małoletni uczestnik badania klinicznego, może w każdym momencie wycofać zgodę. Wątpliwości którejkolwiek ze stron, dotyczące dalszego udziału, powinny być wyjaśnione i ocenione przez badacza. Te same zasady, które określają udzielenie zgody, dotyczą także jej wycofania.

H) Dzieci znajdujące się pod opieką instytucji publicznych (tzw. *institutionalized minors*), ze względu na możliwy brak pewnego zabezpieczenia ich interesów, powinny być rozważane pod kątem ich uczestnictwa w badaniu klinicznym tylko w wyjątkowych sytuacjach: gdy badanie dotyczy jedynej znanej terapii dostępnej w leczeniu schorzenia dziecka.

6. INNE ASPEKTY ISTOTNE W PROJEKCIE BADANIA KLINICZNEGO

A) Rozkład losowy uczestników w populacji

Podczas rekrutacji uczestników do badania klinicznego nie powinno stosować się doboru pacjentów ze względu na określone uwarunkowania socjalno-ekonomiczne, rasowe, płciowe czy narodowe, chyba że populacja pacjentów, określona w protokole, wymaga takiego doboru (np. pacjenci z anemią sierpowatą). Dystrybucja ryzyka czy korzyści związanych z prowadzeniem badania klinicznego powinna być rozłożona równomiernie w danym społeczeństwie, zarówno ze względów naukowych jak i etycznych.

B) Wynagrodzenie a kierowanie pacjentów do ośrodków badawczych

Nie należy wypłacać pracownikom służby zdrowia gratyfikacji za kierowanie pacjentów do ośrodka badawczego prowadzącego badanie kliniczne w populacji dziecięcej. Stanowiąc to może czynnik presji stojący w konflikcie z właściwym procesem informacji i uzyskiwania świadomej zgody pacjenta. Z tego względu stosowanie płatności określanych w języku angielskim jako „referral fee” czy „finder’s fee” w badaniach z udziałem pacjentów małoletnich powinno być zakazane.

C) Ogłoszenia/reklamy

Prawo amerykańskie dopuszcza możliwość dystrybucji ogłoszeń, informujących o prowadzonej rekrutacji do badania klinicznego. Treść takich ogłoszeń oraz metoda ich dystrybucji powinny być uprzednio zaaprobowane przez właściwą komisję bioetyczną.

D) Wynagrodzenie za uczestnictwo dzieci w eksperymencie medycznym

Prawo amerykańskie dopuszcza możliwość gratyfikacji finansowych wypłacanych pacjentowi za jego uczestnictwo w eksperymencie medycznym. W realiach Stanów Zjednoczonych proponowane wynagrodzenia mogą dość znacząco różnić się nawet w przypadku ośrodków badawczych biorących udział w tym samym badaniu klinicznym. Niniejszy raport postuluje konieczność

wyważenia przez komisje bioetyczne, badaczy i pacjentów wysokości tych płatności tak, aby z jednej strony wynagrodzić czas i potencjalny dyskomfort związany z uczestnictwem, z drugiej zaś wykluczyć wywieranie presji ekonomicznej na pacjenta w celu zachęcenia go do udziału w eksperymencie medycznym. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z badaniem, instytucja oraz badacze prowadzący badanie są zobowiązani do zapewnienia właściwej opieki medycznej, której zakres musi być wyraźnie określony w dokumencie informacji i świadomej zgody pacjenta.

E) Konflikt interesów

Należy wykluczyć możliwość konfliktu interesów (z ang. *Conflict of Interest COI*) stron zaangażowanych w badanie kliniczne, który mógłby wpłynąć na rzetelność danych zebranych w trakcie trwania badania. Zgodnie z wytycznymi amerykańskimi, instytucje prowadzące eksperymenty medyczne (w tym pediatryczne), powinny ustanowić komitet ds. konfliktu interesów (z ang. *COI Committee*), niezależny od odnośnej komisji bioetycznej. Komitet taki ocenia możliwość zajścia konfliktu interesów (np. finansowego) jeszcze przed złożeniem dokumentacji badania do komisji bioetycznej. W przypadku wykrycia konfliktu interesów, komitet zobowiązany jest do wskazania sposobów jego zniesienia lub ograniczenia (np. poprzez publiczne ujawnienie związków finansowych pomiędzy stronami). W Stanach Zjednoczonych Ameryki pojawiło się niedawno opracowanie (*The Conflict of Interest Notification Study – COINS*)² wskazujące komitetom ds. konfliktu interesów oraz komisjom bioetycznym w jaki sposób prawidłowo informować potencjalnych uczestników badania o możliwym konflikcie interesów. We wspomnianym opracowaniu proponuje się zapis, który może być wykorzystany do informowania uczestników badania klinicznego:

„Osoba prowadząca ten eksperyment medyczny może odnieść korzyść finansową z tego tytułu. Komisja bioetyczna oraz komitet ds. konfliktu interesów przy [nazwa ośrodka naukowo-badawczego] oceniły możliwą korzyść finansową. W ich ocenie korzyści uzyskiwane przez osobę prowadzącą badanie nie powinny wpłynąć na Pana/Pani bezpieczeństwo i/lub naukową rzetelność badania. Gdyby chciał/a Pan/i uzyskać więcej informacji, prosimy o zadanie pytań badaczom lub koordynatorowi badania”.

F) Zastosowanie placebo i grupy kontrolnej

Zastosowanie placebo i grup kontrolnych jest dopuszczalne w badaniach pediatrycznych, o ile nie naraża dzieci na zwiększone ryzyko. Użycie placebo uważa się za etyczne, gdy:

- W leczeniu danego schorzenia brak jest powszechnie akceptowanych terapii a badany produkt leczniczy jest pierwszym znanym produktem, który może wpływać na proces chorobowy

- Skuteczność powszechnie stosowanych w leczeniu danego schorzenia terapii jest wątpliwa
- Stosowanie powszechnie stosowanych w leczeniu danego schorzenia terapii niesie ze sobą wysokie prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych a potencjalne ryzyko może znacznie przewyższać korzyści
- Zastosowanie placebo służy określeniu częstości i nasilenia działań niepożądanych towarzyszących skojarzeniu nowej terapii badanej z zarejestrowanym leczeniem
- W przebiegu schorzenia obserwuje się częste, spontaniczne pogorszenia stanu zdrowia i remisje, w wyniku czego skuteczności badanej terapii dotychczas nie wykazano

G) Długookresowe badania bezpieczeństwa leku

Stosunkowo krótki czas prowadzenia badania klinicznego może być niewystarczający dla zebrania danych dotyczących występowania działań niepożądanych w dłuższej perspektywie czasowej. W wielu przypadkach uzasadniona może być konieczność prowadzenia długookresowej obserwacji pacjentów uczestniczących w eksperymencie medycznym, w celu zebrania wystarczających danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.

WNIOSKI

Raport Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej stanowi zwięzłe zebranie wytycznych, które należy uwzględnić w przygotowaniu i prowadzeniu badań klinicznych z udziałem pacjentów małoletnich. Akademia wyraża przekonanie, że ograniczony dostęp populacji pediatrycznej do nowych terapii jest nieetyczny, co obliguje przemysł farmaceutyczny, władze państwowe i pediatrów do projektowania, akceptacji i prowadzenia bardzo dobrze przygotowanych badań pediatrycznych.

Wiele z wytycznych wyszczególnionych w raporcie znajduje zastosowanie w praktyce badań klinicznych z udziałem nieletnich prowadzonych w Polsce. W kwestiach nieuregulowanych raport ten może stanowić podstawę dyskusji na temat opracowania potencjalnych nowych przepisów prawnych, które precyzowałyby zasady prowadzenia badań pediatrycznych w naszym kraju.

CYTOWANE PIŚMIENICTWO

1. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington, DC: US Government Printing Office; 1978

2. Weinfurt KP, Allsbrook JS, Friedman JY, et al. Developing model language for disclosing financial interests to potential clinical research participants. IRB. 2007; 29(1):1-5

Wersja online artykułu: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/125/4/850>

SŁOWNICZEK POJĘĆ

Na podstawie ustawy Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (tekst jednolity z późniejszymi poprawkami) oraz Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza

Badacz w badaniu klinicznym – lekarz albo lekarz dentyista, jeżeli badanie kliniczne dotyczy stomatologii, posiadający prawo wykonywania zawodu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej oraz odpowiednio wysokie kwalifikacje zawodowe, wiedzę naukową i doświadczenie w pracy z pacjentami, niezbędne do prowadzonego badania klinicznego, odpowiedzialny za prowadzenie tych badań w danym ośrodku; jeżeli badanie kliniczne prowadzone jest przez zespół osób, badacz wyznaczony przez sponsora, za zgodą kierownika zakładu opieki zdrowotnej, w którym prowadzone jest badanie kliniczne, jest kierownikiem zespołu odpowiedzialnym za prowadzenie tego badania w danym ośrodku

Badanie kliniczne – każde badanie prowadzone z udziałem ludzi w celu odkrycia lub potwierdzenia klinicznych, farmakologicznych, w tym farmakodynamicznych skutków działania jednego lub wielu badanych produktów leczniczych, lub w celu zidentyfikowania działań niepożądanych jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, lub śledzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, mając na względzie ich bezpieczeństwo i skuteczność

Badany produkt leczniczy – substancja albo mieszanina substancji, którym nadano postać farmaceutyczną substancji czynnej lub placebo, badana lub wykorzystywana jako produkt referencyjny w badaniu klinicznym, w tym również produkt już dopuszczony do obrotu, ale stosowany lub przygotowany w sposób odmienny od postaci dopuszczonej do obrotu lub stosowany we wskazaniu nieobjętym pozwoleniem, lub stosowany w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących postaci już dopuszczonych do obrotu

Działanie niepożądane badanego produktu leczniczego – każde niekorzystne i niezamierzone działanie tego produktu, występujące po zastosowaniu jakiegokolwiek dawki tego produktu

Eksperyment medyczny – przeprowadzany na ludziach może być **eksperymentem leczniczym** lub **badawczym**:

- 1) **Eksperymentem leczniczym** jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej. Może być on przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca
- 2) **Eksperyment badawczy** ma na celu przede wszystkim rozszerzenie wiedzy medycznej. Może być on przeprowadzany zarówno na osobach chorych, jak i zdrowych. Przeprowadzenie eksperymentu badawczego jest dopuszczalne wówczas, gdy uczestnictwo w nim nie jest związane z ryzykiem albo też ryzyko jest niewielkie i nie pozostaje w dysproporcji do możliwych pozytywnych rezultatów takiego eksperymentu

Eksperyment medyczny może być przeprowadzany, jeżeli spodziewana korzyść lecznicza lub poznawcza ma istotne znaczenie, a przewidywane osiągnięcie tej korzyści oraz celowość i sposób przeprowadzania eksperymentu są zasadne w świetle aktualnego stanu wiedzy i zgodne z zasadami etyki lekarskiej. Eksperymentem medycznym kieruje lekarz posiadający odpowiednio wysokie kwalifikacje.

Sponsor – osoba fizyczna, osoba prawna albo jednostka organizacyjna nieposiadająca osobowości prawnej, odpowiedzialna za podjęcie, prowadzenie i finansowanie badania klinicznego, która ma siedzibę na terytorium jednego z państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jeżeli sponsor nie ma siedziby na terytorium jednego z państw Europejskiego Obszaru Gospodarczego, może działać wyłącznie przez swojego prawnego przedstawiciela posiadającego siedzibę na tym terytorium

Autorzy polskiego opracowania

Tomasz Kozłowski (tomaszkozowski82@gmail.com)

Antoni Jędrzejowski (antoni.jedrzejowski@parexel.com)