



**Stowarzyszenie na Rzecz
Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce**
(Association for Good Clinical Practice in Poland)
ul. Postępu 18 (Neptun), 02-676 Warszawa
Tel.: (+48 22) 542 72 31, Fax: (+48 22) 542 75 00
www.gcppl.org.pl

Warszawa, dn. 16 września 2008r.

BADANIA NIEINTERWENCYJNE - OPRACOWANIE

Zarówno w Polsce, jak i w wielu innych krajach Unii Europejskiej obowiązujące prawo dotyczące badań nieinterwencyjnych jest dość skąpe, co rodzi konieczność tworzenia lokalnych praktyk w zakresie prowadzenia tego rodzaju badań.

Definicja badania nieinterwencyjnego

Dyrektywa 2001/20/WE definiuje badania nieinterwencyjne jako “badanie, w którym produkt lub produkty lecznicze są przepisane w zwyczajowy sposób, zgodnie z warunkami określonymi w rejestracji. Przydzielenie chorego do grupy, w której stosowana jest określona metoda leczenia nie następuje z góry na podstawie protokołu badania, ale zależy od aktualnej praktyki, a decyzja o przepisaniu leku jest jednoznacznie oddzielona od decyzji o włączeniu pacjenta do badania. **U pacjentów nie wykonuje się żadnych dodatkowych procedur diagnostycznych ani monitorowania**, a do analizy zebranych danych stosuje się metody epidemiologiczne”. Analogiczna definicja badania nieinterwencyjnego została zapisana w ustawie – Prawo farmaceutyczne. Zarówno Dyrektywa 2001/20/WE, jak i Prawo farmaceutyczne wyłączają badania nieinterwencyjne spod wymogów określonych – odpowiednio – w tejże dyrektywie oraz rozdziale ustawy – Prawo farmaceutyczne o badaniach klinicznych produktów leczniczych, w tym spod wymogów Dobrej Praktyki Klinicznej i obowiązku uzyskiwania dla ich prowadzenia pozwolenia Ministra Zdrowia czy pozytywnej opinii komisji bioetycznej.

W przytoczonych powyżej definicjach badania nieinterwencyjnego problemy interpretacyjne stwarza zapis, że “...u pacjentów nie wykonuje się żadnych dodatkowych procedur diagnostycznych ani monitorowania”. Pomocny przy rozstrzygnięciu tej kwestii jest dokument *Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*, a w szczególności jego część I rozdział 7 pt. “Company-Sponsored Post-Authorisation Safety Studies”, który dookreśla

pojęcie badania nieinterwencyjnego wprowadzone w Dyrektywie 2001/20/WE, stwierdzając, że zbieranie danych medycznych poprzez wywiady i kwestionariusze oraz pobieranie krwi należy uznać za normalną praktykę kliniczną. Interpretując powyższe zapisy, można wnioskować, że badanie, które spełnia pozostałe warunki definicji badania nieinterwencyjnego i w którym zbiera się dane medyczne drogą wywiadów (zbieranych osobiście lub telefonicznie) i kwestionariuszy (w formie pisemnej czy elektronicznej) lub przeprowadza się typowe badania diagnostyczne, pozostaje badaniem nieinterwencyjnym. W praktyce przyjmuje się, że owe badania diagnostyczne muszą mieścić się czy to w ramach zwykłej praktyki lekarskiej w danej populacji chorych (np. badanie osteodensytometryczne u chorych z osteoporozą, badanie spirometryczne u chorych z astmą oskrzelową), czy to być podstawowymi badaniami w praktyce ogólnolekarskiej (jak podstawowe badania krwi, pomiar ciśnienia tętniczego czy elektrokardiogram), a ich częstość nie powinna istotnie odbiegać od zwykłej praktyki lekarskiej. Praktykę lekarską można przy tym postrzegać zarówno przez pryzmat realiów danego systemu opieki zdrowotnej z wszystkimi jego ograniczeniami, jak i przez pryzmat *best standard*, zgodnie np. ze standardami zalecanymi przez odpowiednie naukowe towarzystwa lekarskie i podręczniki medycyny.

Po części za problemy z wykładnią wspomnianego przepisu odpowiada wadliwe jego tłumaczenie na język polski, gdyż brzmiąca w oryginale fraza: „No additional diagnostic or monitoring procedures shall be applied to the patients” winna być tłumaczona: „Pacjenci nie są poddawani żadnym dodatkowym zabiegom diagnostycznym ani monitorującym”. Przyjęcie literalnej wykładni ogłoszonego w języku polskim brzmienia tego zapisu Dyrektywy 2001/20/WE i za nim ustawy – Prawo farmaceutyczne, wyłącza na przykład możliwość prowadzenia badań czasu przeżycia chorych poddanych określonemu typowi leczenia, jako że corocznie kierowane do nich lub ich rodzin pytanie o pozostawanie przy życiu jest *sensu stricto* „monitorowaniem”, a z kolei każdy wywiad lekarski wnoszący dodatkowe pytanie np. o objawy niepożądane (w razie badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków) jest dodatkową procedurą diagnostyczną. Interpretacja taka jest w oczywisty sposób sprzeczna z istotą badań nieinterwencyjnych.

Powszechnie przyjmuje się, że najistotniejszą kwestią jest zapewnienie, aby badanie nieinterwencyjne faktycznie nie wpływało na:

- zastosowanie określonej terapii: czy to poprzez systematyczny przydział chorych do grup terapeutycznych np. przez randomizację, czy to przez wpływ na decyzje lekarza odnośnie stosowanej terapii, w tym farmakologicznej (protokół badania nieinterwencyjnego nie może wymuszać na lekarzu czy też sugerować mu zastosowania konkretnego leku, jako że w

badaniu nieinterwencyjnym obserwujemy jedynie skutki leczenia wybranego przez lekarza w porozumieniu z pacjentem)

- relacje pomiędzy lekarzem i pacjentem (w tym częstotliwość wizyt pacjenta u lekarza).

Niewątpliwie badanie spełniające wszystkie kryteria badania nieinterwencyjnego z natury rzeczy nie jest eksperymentem medycznym (lecznicznym ani badawczym) w rozumieniu przepisów o zawodach lekarza i lekarza dentysty.

Wytyczne „Kodeksu dobrych praktyk marketingowych przemysłu farmaceutycznego, współpracy z przedstawicielami ochrony zdrowia i organizacjami pacjentów”

Na gruncie polskim dodatkowo wytyczne odnośnie badań nieinterwencyjnych zawiera wymieniony w tytule Kodeks dobrych praktyk marketingowych (dalej: Kodeks), przyjęty przez wiele firm farmaceutycznych działających w Polsce (p. Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA, www.infarma.pl). Kodeks określa, że „badania nieinterwencyjne muszą spełniać poniższe warunki: produkt leczniczy jest stosowany (...) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, zastosowana terapia jest zgodna z przyjętą praktyką medyczną, wybór i stosowanie produktu leczniczego są niezależne od decyzji o włączeniu pacjenta do badania, wobec pacjenta włączonego do badania nie stosuje się żadnych dodatkowych procedur diagnostycznych i monitorujących jego stan zdrowia, pacjenci muszą wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu, jeśli sposób prowadzenia badań wymaga dostępu do dokumentów źródłowych przez przedstawiciela sponsora; do analizy zebranych danych zostaną zastosowane metody epidemiologiczne; prowadzenie badań nieinterwencyjnych nie może być narzędziem wywierania wpływu na lekarzy w zakresie stosowanych przez nich metod leczenia”. Kodeks precyzuje dodatkowo, że „badania nieinterwencyjne powinny być prowadzone zgodnie z protokołem badania ściśle określającym liczbę pacjentów i czas obserwacji. Rozszerzenie badania w tych samych ośrodkach lub rozpoczęcie nowego badania z tym samym celem naukowym jest niedopuszczalne, o ile nie wynika to z decyzji odpowiednich organów lub powszechnie obowiązujących przepisów prawa”. W Kodeksie podkreśla się stanowczo, że „niedozwolone jest prowadzenie badań nieinterwencyjnych (...) stanowiących ukrytą reklamę, w celu zwiększenia ilości przepisywanych recept”. Kodeks zawiera również zapis, że „badanie nieinterwencyjne nie może służyć porównywaniu produktów leczniczych”. Kodeks reguluje również kwestie wynagrodzenia dla badacza, którego wysokość „powinna być adekwatna do czasu i nakładu pracy związanego z prowadzeniem badania oraz odzwierciedlać zwyczaje przyjęte na polskim rynku”. Kodeks określa również kwestie rozpoczęcia badania – stwierdza, że „informacja o rozpoczęciu badania nieinterwencyjnego (...) musi zostać podana niezwłocznie do publicznej wiadomości poprzez umieszczenie na stronie internetowej

odpowiedniego Stowarzyszenia zrzeszającego podmioty odpowiedzialne” poprzez podanie co najmniej: nazwy Sygnatariusza Kodeksu sponsorującego badanie, tytułu badania, celu badania, planowanej liczby pacjentów (jeśli dotyczy), czasu trwania badania, czasu obserwacji pacjenta (jeśli dotyczy), daty pierwszej wizyty pierwszego pacjenta i ostatniej wizyty ostatniego pacjenta (jeśli dotyczy)”.

Przykładowe rodzaje badań nieinterwencyjnych (na podstawie Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union)

Badania przekrojowe (cross-sectional study)

W tego typu badaniach zbiera się informacje o danej populacji w jednym punkcie czasowym lub okresie, niezależnie od ekspozycji na konkretny lek lub stan zdrowia osób w tejże populacji. Na przykład można przebadać metodą ankietową próbkę populacji mieszkańców Warszawy i szukać statystycznych zależności pomiędzy ekspozycją na lek A a występowaniem choroby B. Głównym ograniczeniem tego typu badań jest to, że powiązanie czasowe pomiędzy ekspozycją na lek A i występowaniem choroby B nie pozwala na wnioskowanie o konkretnych związkach przyczynowo-skutkowych. Powtarzanie tego typu badań daje jednak możliwość oceny trendów, czyli np. zmian częstości występowania danej choroby z czasem w określonej populacji.

Badania kohortowe (cohort studies)

Nazwa tego rodzaju badań pochodzi od pojęcia kohorty, czyli grupy osób z tą samą ekspozycją na jakiś czynnik (np. stosowanie określonego leku). W badaniu kohortowym obserwujemy badaną kohortę w określonym czasie, rejestrujemy występowanie predefiniowanych zdarzeń medycznych (punktów końcowych) i zapadalność na te ostatnie zestawiamy z zapadalnością w kohorcie kontrolnej (grupa pacjentów bez danej ekspozycji). Przykładem kohorty może być grupa pacjentów z chorobą zakrzepową żył kończyn dolnych, którzy narażeni są na wystąpienie udaru mózgu. Wyróżniamy dwa podstawowe rodzaje badań kohortowych: badania niekontrolowane i badania kontrolowane.

W badaniach niekontrolowanych, wszyscy pacjenci w obserwowanej kohorcie przyjmują dany lek, np. lek stosowany w przewlekłym leczeniu choroby zakrzepowej żył kończyn dolnych. Po zakończeniu okresu obserwacji możemy wyliczyć ryzyko występowania udaru w populacji pacjentów z chorobą zakrzepową żył kończyn dolnych leczonych lekiem A. Rozwijając powyższy przykład, można przejść do kontrolowanego badania kohortowego, gdzie w grupie pacjentów z chorobą zakrzepową obserwujemy dwie kohorty: kohortę leczoną lekiem A i kohortę leczoną lekiem B. Dla obu leków możemy wyliczyć ryzyko występowania udaru w trakcie x lat obserwacji. Badania kohortowe są również dobrym narzędziem do

uzyskiwania informacji na temat częstości występowania działań niepożądanych danego leku lub leków w określonej populacji pacjentów. Badania kohortowe mogą mieć charakter zarówno prospektywny (badanie projektujemy i inicjujemy przed rozpoczęciem okresu obserwacji pacjentów), jak i retrospektywny (oparty na analizie dostępnej dokumentacji lekarskiej z czasu, który już minął). Ze względu na trudności w rekrutacji dużych kohort pacjentów, niekiedy istnieje możliwość wykorzystania istniejących tzw. rejestrów, czyli baz danych zawierających dane medyczne. Dobrze znanym przykładem takiego rejestru jest GPRD (General Practice Research Database), który jest największą na świecie bazą danych zawierającą anonimowe dane medyczne dotyczące ponad 13 milionów pacjentów, w tym 3,6 miliona pacjentów pozostających aktualnie pod opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii.

Badania kliniczno-kontrolne (case-control studies)

Zgodnie z definicją wg Evidence Based Medicine, jest to badanie obserwacyjne, w którym poszukuje się związku między daną ekspozycją a wystąpieniem określonego punktu końcowego, porównując retrospektywnie ekspozycję (odsetek narażonych) w grupie osób, u których punkt końcowy wystąpił, z ekspozycją w odpowiednio dobranej grupie osób kontrolnych, u których punkt końcowy nie wystąpił. W case-control study rozpoczyna się od identyfikacji pacjentów, u których dany punkt końcowy miał miejsce, a następnie wybiera się grupę kontrolną pacjentów, u których danego punktu kontrolnego nie zarejestrowano. W trakcie analizy porównawczej obu grup określa się różnice w ekspozycji (np. stosowanie określonego leku) pomiędzy obiema grupami. Dodatkowo dla obu grup można wyliczyć tzw. iloraz szans (ang. *odds ratio*), który w pewnych określonych warunkach zbliżony jest do wartości ryzyka względnego wystąpienia danego punktu końcowego związanego z ocenianą ekspozycją. Podobnie jak badania kohortowe, badania typu case-control study mogą być prowadzone w oparciu o istniejące rejestry / bazy danych.

Badania stosowania leków (drug utilisation studies, DUS)

Tego typu badania mają na celu określenie, w jaki sposób dany lek jest sprzedawany, przepisywany i stosowany w danej populacji i jak te czynniki wpływają na efekty kliniczne, społeczne i ekonomiczne tego leku. Badania te mogą dostarczyć danych odnośnie specjalnych populacji leczonych danym lekiem (osoby starsze, dzieci, pacjenci z niewydolnością wątroby itp.) i uwzględniają takie zmienne jak grupy wiekowe, płeć, współistniejące choroby i inne leki przyjmowane przez pacjentów. DUS pozwalają określić jakie populacje stosują dany lek, czy jest on stosowany jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i ewentualnie jakie są różnice pomiędzy zawartymi w niej zaleceniami a rzeczywistą praktyką kliniczną.