Pozwolenie na badanie kliniczne w Europie

Co to jest badanie kliniczne?

Badanie kliniczne jest ważną częścią procesu zdobywania lepszej wiedzy na temat ludzkiego zdrowia i chorób, a także opracowywania nowych i efektywnych terapii do leczenia tych chorób. Badania kliniczne stanowią podstawowy komponent badań medycznych opartych na faktach.

Badania kliniczne są to prace badawcze na ludziach (zdrowych ochotnikach lub pacjentach), których celem jest przetestowanie bezpieczeństwa i skuteczności nowej terapii. Terapia w tym kontekście może oznaczać:

- Lek.
- Wyrób medyczny – na przykład aparat słuchowy.
- Zabieg chirurgiczny.
- Test w celu zdiagnozowania choroby.

Badanie kliniczne może także służyć do porównania, czy nowa terapia jest lepsza od dotychczasowych. Nie ma znaczenia to, jak obiecująca może wydawać się kuracja w toku wstępnych badań laboratoryjnych – badania kliniczne są konieczne, aby potwierdzić i wskazać korzyści i zagrożenia przy stosowaniu u ludzi. „Lepsza” w tym kontekście nie musi oznaczać „o większej skuteczności”, ale może też wiązać się z mniejszą liczbą działań niepożądanych (działania niepożądane leków – ang. Adverse Drug Reactions, ADR) lub z łatwiejszym stosowaniem, mniejszym obciążeniem lub innymi korzyściami. Znajduje to czasami odbicie w projektach badań klinicznych, w toku których poszukuje się rozwiązania równoważnego do istniejącej terapii lub nie gorszego od niej.

Badania kliniczne opracowuje grupa lekarzy, naukowców i innych

specjalistów. Projekt badania zazwyczaj opiera się na dokładnej analizie dotychczasowych badań oraz uznaniu potrzeby odpowiedzi na pewne pytania dotyczące terapii, kontroli objawów i działań niepożądanych. Aby sporządzić możliwie najlepszy projekt badań, rozmowy obejmują personel medyczny, pielęgniarki, pacjentów, ekspertów z dziedziny statystyki i personel pomagający, a także przedstawicieli z firm lub sponsorów. W dokumencie zwanym **protokołem** zawiera się kontekst, projekt i plan badań.

W jaki sposób przeprowadzane są badania kliniczne?

Aby uzyskać pozwolenie na badanie kliniczne, do organów regulacyjnych zwanych też odnośnymi władzami składa się wniosek o pozwolenie na badanie kliniczne. Oprócz tego komisja bioetyczna (ang. Research Ethics Committee, REC) dokonuje także przeglądu protokołu i opiniuje go. Ma to na celu zapewnienie, że w badaniu szanuje się godność, prawa, bezpieczeństwo i dobro uczestników. Aby zapewnić zgodność z normami etycznymi, większość protokołów do badań klinicznych opracowuje się zgodnie z Deklaracją helsińską, czyli zbiorem norm etycznych odnoszących się do badań na ludziach, materiale ludzkim lub identyfikowalnych danych, opracowanym w roku 1964 przez Światowe Towarzystwo Medyczne i aktualizowanym kilkukrotnie.

Badanie kliniczne na lekach są przeprowadzane w Unii Europejskiej zgodnie z przepisami, dyrektywami i wytycznymi. Norma, zgodnie z którą przeprowadza się badania kliniczne, nazywana jest dobrą praktyką kliniczną, zgodnie z definicją znajdującą się w wytycznych od Międzynarodowej Konferencji Harmonizacji (ang. Good Clinical Practice International Conference on Harmonisation, ICH-GCP). Jest to międzynarodowa norma jakościowa, którą należy stosować we wszystkich państwach członkowskich UE i która opisuje zakres

odpowiedzialności i oczekiwania wobec wszystkich członków badań klinicznych, w tym badaczy, podmiotów monitorujących, sponsorów i komisji bioetycznej. Dobre praktyki kliniczne obejmują monitorowanie i archiwizowanie danych z badań klinicznych oraz przygotowywanie sprawozdań w związku z nimi, a także przygotowywanie suplementów do podstawowych dokumentów oraz do broszur badaczy, które uzgodniono wcześniej w ramach procesu ICH.

Kto przeprowadza badania kliniczne i dlaczego?

W badaniach klinicznych zazwyczaj biorą udział różne strony. Pomocne jest zrozumienie tego, kto dowodzi procesem tworzenia i realizacji badań i dlaczego:

- **Sponsor** to podmiot (zazwyczaj firma, uniwersytet lub szpital), który bierze odpowiedzialność za zorganizowanie badania i często je finansuje.
- **Badacz (lub badacze w przypadku badań prowadzonych w wielu ośrodkach)** – lekarz odpowiedzialny za wykonanie badania.
- Czasami sponsor angażuje **organizację prowadzącą badania na zlecenie (ang. contract research organisation, CRO),** która ma pomóc w logistyce (organizacji) badania.

Sponsorami mogą być firmy lub instytucje/agencje finansowane przez rząd. Jedne i drugie mogą przeprowadzać badania w celu wykorzystania zgromadzonych danych do wsparcia zastosowań, które pozwolą na promocję i marketing produktów przeznaczonych do zarejestrowanych wskazań.

Mogą także podejmować się badań w najlepszym interesie społeczności, aby zrozumieć pewne choroby. Okazjonalnie mogą współpracować z innymi partnerami, aby zgłębić dany problem, prawdopodobnie taki, który nie ma charakteru komercyjnego, ale związany jest z interesem pacjentów i systemu opieki

zdrowotnej.

Historia legalizacji badań klinicznych w Europie

Podobnie jak w USA, katastrofy w Europie w kilku przypadkach były przyczyną zmian w prawie. Katastrofa związana z lekiem o nazwie talidomid przyczyniła się do publikacji w roku 1965 pierwszej dyrektywy europejskiej o numerze 65/65/EWG uchwalonej przez Radę EWG. Mówi ona, że lek nie może być dopuszczony do obrotu w państwie członkowskich, chyba że odnośne władze wydały dla niego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w tym państwie członkowskim. Podsumowując, producenci leków muszą uzyskać zgodę na swoje leki w każdym państwie zanim będą mogli w nim wprowadzić je do obrotu.

W 1995 r. wprowadzono europejski system wydawania pozwoleń na dopuszczanie do obrotu produktów leczniczych, założono także Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Evaluation Agency, EMEA). Poprzez włączenie Komitetu ds. Leków Gotowych (ang. Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) i Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (ang. Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP) podjęto ocenę wniosków i opracowanie wytycznych. Procedura scentralizowana wyeliminowała potrzebę dokonywania oceny przez poszczególny państwa członkowskie – gdyż wszystkie państwa członkowskie otrzymują jeden wniosek.

Procedura wzajemnego uznania (ang. mutual recognition procedure, MRP) i procedura zdecentralizowana (ang. decentralised procedure, DCP) są używane w przypadku leków, na które nie wydaje się pozwolenia w ramach procedury scentralizowanej. Są one podobne do tej drugiej procedury, w ramach której wnioskodawca idzie bezpośrednio do pojedynczego państwa członkowskiego. Po zatwierdzeniu leku przez ten organ wnioskodawca stara się o uznanie przez inne państwa członkowskie pozwolenia i wydanie przez nich ich własnych

pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub państwa członkowskie współpracują bezpośrednio na złożonym wniosku (DCP). W roku 2004 pełna nazwa agencji została skrócona do Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA). Nazwę „Komitet ds. Patentowych Produktów Leczniczych” zmieniono na Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Wytyczne dobrych praktyk klinicznych Międzynarodowej Rady Harmonizacji określają międzynarodową zharmonizowaną normę jakościową, która zabezpiecza prawa, bezpieczeństwo i dobro uczestników. Minimalizuje ona narażenie ludzi na badane produkty, poprawia jakość danych w celu przyspieszenia fazy opracowywania nowych leków i zmniejszenia kosztu dla sponsora i społeczeństwa. Zgodność z tymi wytycznymi gwarantuje, że prawa, bezpieczeństwo i dobro uczestników badania będą zabezpieczone i spójne z zasadami deklaracji helsińskiej. Zapewnia także rzetelność danych klinicznych.

Istnieje 13 głównych następujących zasad dobrych praktyk klinicznych Międzynarodowej Rady Harmonizacji:

1. Badania kliniczne powinny być przeprowadzane zgodnie z zasadami etyki, które mają swój początek w deklaracji helsińskiej i które są spójne z dobrymi praktykami klinicznymi oraz odpowiednimi wymaganiami regulacyjnymi.
2. Przed rozpoczęciem badania należy ocenić stosunek przewidywalnych zagrożeń i niedogodności do przewidywanych korzyści dla jednostki poddanej badaniu i społeczeństwa. Badanie powinno być zainicjowane i kontynuowane tylko, jeśli przewidywane korzyści uzasadniają potencjalne zagrożenia.
3. Prawa, bezpieczeństwo i dobro uczestników badania to najważniejsze aspekty i powinny one dominować nad interesami nauki i społeczeństwa.
4. Dostępne informacje niekliniczne i kliniczne na temat badanego produktu powinny być adekwatne, aby uzasadnić proponowane badanie kliniczne.

5. Badanie kliniczne powinno być poprawne pod względem naukowym i opisane w przejrzystym, szczegółowym protokole.
6. Badanie powinno być przeprowadzone zgodnie z protokołem wcześniej zaakceptowanym/pozytywnie zaopiniowanym przez niezależną komisję bioetyczną (ang. institutional review board, IRB).
7. Opieka medyczna dla uczestnika i decyzje medyczne podejmowane w jego imieniu powinny zawsze leżeć w gestii wykwalifikowanego lekarza lub odpowiednio wykwalifikowanego stomatologa.
8. Każda osoba zaangażowana w przeprowadzanie badania powinna mieć odpowiednią edukację, przejść odpowiednie szkolenia i mieć doświadczenie do przeprowadzania swoich zadań.
9. Od każdego uczestnika przed przystąpieniem do badania należy uzyskać świadomą zgodę wyrażoną bez przymusu.
10. Wszystkie informacje na temat badania klinicznego są rejestrowane, przetwarzane i przechowywane w taki sposób, aby możliwe było ich precyzyjne raportowanie, interpretowanie i weryfikowanie.
11. Poufność rejestrów, po których można zidentyfikować daną osobę, należy zabezpieczać, szanując prywatność i zasady poufności zgodnie z obowiązującymi wymaganiami regulacyjnymi.
12. Badane produkty należy produkować, przechowywać i posługiwać się nimi zgodnie z obowiązującą dobrą praktyką wytwarzania (ang. Good Manufacturing Practice, GMP). Należy je wykorzystywać zgodnie z zatwierdzonym protokołem.
13. Należy wdrożyć systemy z procedurami zapewniającymi jakość każdego aspektu badania.

Bieżąca sytuacja prawna w Europie

Przed rokiem 2001 każde państwo członkowskie miało własne, krajowe regulacje odnośnie do badań klinicznych i systemy

wydawania pozwoleń, (np. w Irlandii była to ustawa Clinical Trials Act z 1987 r. i 1990 r.). Zwiększało to poziom złożoności badań klinicznych przeprowadzanych w wielu krajach Europy, głównie na skutek różnych wymogów i mechanizmów wydawania pozwoleń w różnych krajach. Komisja Europejska, próbując wprowadzić standaryzację i harmonizację w kwestii pozwoleń na badania kliniczne w różnych państwach członkowskich, wprowadziła pierwszą dyrektywę o badaniach klinicznych w Europie. W Europie pozwolenie na badanie kliniczne jest wydawane przez organ regulacyjny i wymaga pozytywnej opinii komisji bioetycznej (ang. Research Ethics Committee, REC). Dyrektywa o badaniach klinicznych określa minimalne wymagania dla badań klinicznych wykorzystujących konkretną podkategorię leków, jaką są produkty lecznicze. Każde państwo członkowskie miało obowiązek włączenia zapisów tej dyrektywy do prawa krajowego przed majem 2004 r.

Wymagania te obejmowały:

- Ochronę uczestników badania zgodnie z deklaracją helsińską.
- Zgodę organu regulacyjnego w każdym państwie członkowskim w określonych ramach czasowych.
- Pojedynczą opinię komisji bioetycznej (dla każdego państwa członkowskiego) w określonych ramach czasowych.
- Wspólna norma jakości dobrych praktyk klinicznych (ang. Good Clinical Practice International Conference on Harmonisation, ICH-GCP).

[glossary_exclude]Aby zasięgnąć informacji na temat wymagań dla poszczególnych krajów, należy odwiedzić witrynę internetową EMA, gdzie znajduje się lista krajowych odnośnych władz (ang. National Competent Authorities, NCA) w państwach członkowskich UE. https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/national-competent-authorities-human[/glossary_exclude]

Dyrektywa o badaniach klinicznych została zastąpiona przez rozporządzenie o badaniach klinicznych (rozporządzenie (UE) nr 536/2014), która będzie obowiązywać najwcześniej od 28 maja 2016 r

Główne cechy nowego rozporządzenia:

- Uproszczona procedura wnioskowania za pośrednictwem jednego punktu wejściowego, portalu UE.
- Jeden zestaw dokumentów do przygotowania i przekazania do wniosku.
- Zharmonizowana procedura oceny wniosków o badania kliniczne.
- Wyraźnie zdefiniowane terminy oceny wniosków o badania kliniczne.
- Zaangażowanie komisji bioetycznej w procedurę oceny zgodnie z prawem krajowym danego państwa członkowskiego, ale w ramach czasowych określonych w rozporządzeniu.
- Rozszerzenie zasady milczącej zgody na cały proces wydawania pozwoleń co, bez pogarszania bezpieczeństwa, da sponsorom, a w szczególności sektorowi MŚP i uczelniom zwiększoną pewność prawną.
- Uproszczone procedury zgłaszania, dzięki którym sponsorzy nie będą musieli przedkładać praktycznie identycznych informacji różnym organom i różnym państwom członkowskim.
- Zwiększona przejrzystość w odniesieniu do badań klinicznych i ich rezultatów.
- Kontrola w państwach członkowskich i państwach trzecich w celu zagwarantowania, że zasady badań klinicznych są poprawnie nadzorowane i przestrzegane.

Badania kliniczne przeprowadzane poza UE, ale poruszane we wniosku o pozwolenie na badanie kliniczne w obrębie UE będą musiały spełniać wymagania regulacyjne co najmniej równoważne tym obowiązującym w UE.