



dr Piotr Krzeski

Ukończył specjalizację z zakresu chorób wewnętrznych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie oraz specjalizację z medycyny farmaceutycznej na Wydziale Medycyny Farmaceutycznej w The Royal Colleges of Physicians of The United Kingdom w Londynie. Posiada ponad 15-letnie doświadczenie w zakresie rozwoju leków, projektowania i nadzoru medycznego badań klinicznych. Obecnie pracuje jako dyrektor medyczny w firmie Medpace w Warszawie.

Badania kliniczne w procesie powstawania leku

Wstęp

Badaniami klinicznymi w procesie powstawania leków czy szerzej – produktów leczniczych i wyrobów medycznych (*medical device*) zwykło się nazywać eksperymenty biologiczne, w których uczestnikiem (podmiotem badania) jest człowiek. Uzupełnieniem badań klinicznych będą więc badania niekliniczne (czasami nazywane nie do końca słusznie przedklinicznymi) *in vivo* czy *in vitro* na zwierzętach, tkankach, komórkach itd.

Badania kliniczne stanowią zwieńczenie procesu powstawania leku i w takim kontekście są tu opisane. Od koncepcji, wyboru docelowego receptora, syntezy chemicznej, poprzez badania na modelach *in vitro* i *in vivo*, badania toksykologiczne na zwierzętach do pierwszego badania na człowieku średnio upływa 4-5 lat [1]. Co najmniej drugie tyle, a nierzadko i 10 lat, potrzebne jest na badania fazy klinicznej przed rejestracją leku. Z branych pod uwagę dziesiątek tysięcy (a nawet milionów w tzw. *high throughput screening*) cząstek chemicznych dla danego receptora (czy innego białka docelowego) ok. 5% przechodzi pomyślnie selekcję (*lead candidates*), optymalizację (*lead optimisation*) i trafia do testów na zwierzętach. Z nich 2% będzie można podać zdrowemu ochotnikowi [2]. Taka sekwencja w procesie powstawania leku ma uzasadnienie etyczne, ale także ekonomiczne. Wprawdzie trudno jest o miarodajne uśrednienia, ale należy przyjąć, że koszt przedklinicznej fazy procesu powstawania leku to ok. 1/3 wszystkich kosztów, a badania kliniczne są najdroższą

jego częścią. Jeśli wliczyć koszty badań cząsteczek, których badania nie zakończą się sukcesem, tj. rejestracją leku (ok. 20% leków testowanych na zdrowych ochotnikach), nie powinny dziwić szeroko cytowane statystyki mówiące, że koszt wyprodukowania leku trafiającego obecnie na rynek sięgają od 500 milionów do nawet 2 miliardów dolarów, z czego dwie trzecie przypada na koszty badań klinicznych [3].

Podział i charakterystyka badań klinicznych

W procesie powstawania leku, przyjęty jest uproszczony ale wygodny podział badań klinicznych na 4 fazy (tabela 1):

- Faza I: Badania farmakologiczne na zdrowych ochotnikach: czy cząstka coś robi?
- Faza II: Badania farmakologiczne na pacjentach: czy cząstka działa?
- Faza III: Badania terapeutyczne na pacjentach: jak skutecznie cząstka działa?
- Faza IV: Badania porejestracyjne leku.

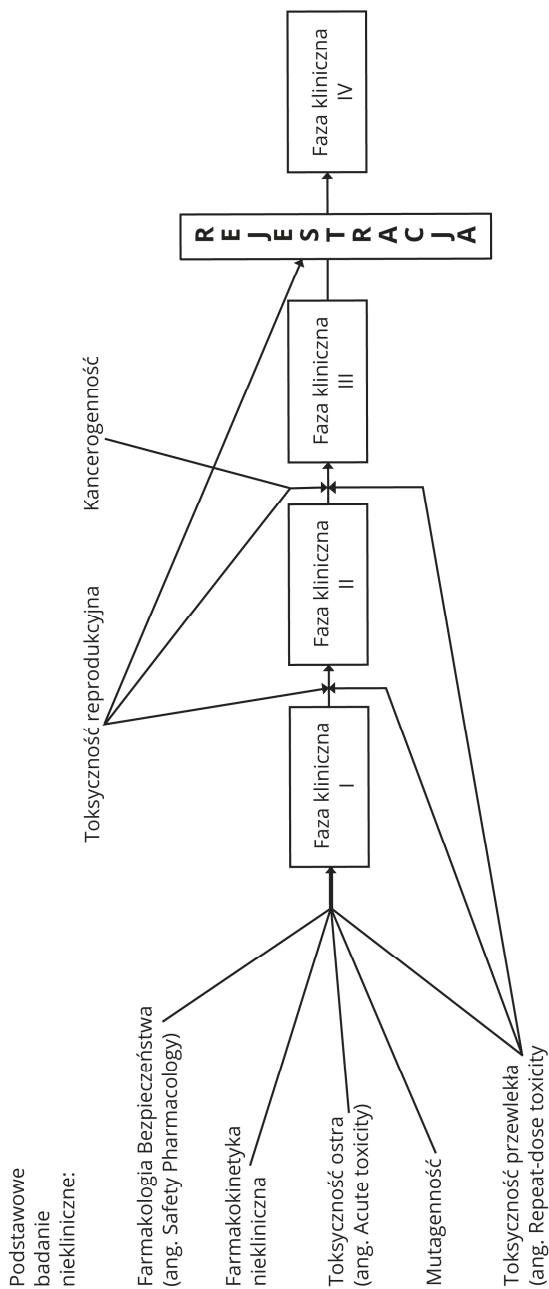
Tab. 1. Podział badań klinicznych w procesie powstawania leku na fazy

Faza badania	Charakter uczestników	Podstawowy cel	Liczba uczestników	Cechy charakterystyczne
I	Zdrowi ochotnicy, mężczyźni	Farmakologia kliniczna	Kilkadziesiąt	Tolerancja, wstępna ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyka, farmakodynamika (rzadko skuteczność terapeutyczna u pacjentów np. w onkologii, w badaniach na lekach biologicznych np. p/ciała). Często badania w schemacie krzyżowym (<i>cross-over</i>). Badanie obejmuje np. pierwsze podanie cząsteczki człowiekowi (<i>first in man</i>). Powinno zdefiniować maksymalną dawkę leku (MTD – <i>maximum tolerated dose</i> czy MWTD – <i>maximum well tolerated dose</i>).

5. Badania kliniczne w procesie powstawania leku

Faza badania	Charakter uczestników	Podstawowy cel	Liczba uczestników	Cechy charakterystyczne
II	Pacjenci	Farmakologia kliniczna	Do kilkuset	II a: (<i>proof of concept</i>) farmakodynamika i farmakokinetyka, walidacja metod oceny skuteczności, wstępna ocena dawkowania II b: ocena dawkowania.
III	Pacjenci	Formalna ocena skuteczności leczenia, badania kluczowe (<i>pivotal</i>)	Od setki do tysięcy	Randomizowane badania kontrolowane, wielośrodkowe, często międzynarodowe, potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo, zwykle 2 badania na każde wskazanie. Stanowią podstawę oceny stosunku ryzyka do korzyści (<i>risk/benefit</i>) przy rejestracji leku.
IV	Pacjenci	Pogłębiona ocena bezpieczeństwa (<i>pharmacovigilance</i>), marketing	W zależności od celu	Inne cele mogą obejmować rozszerzenie wskazań (faza III b), badania pediatryczne, ocenę farmakoekonomiczną itp. Schematy mogą wykraczać poza tradycyjne badanie eksperymentalne i obejmować np. badania obserwacyjne, epidemiologiczne, <i>case-control</i> czy kohortowe.

Uproszczenia w takim podziale badań klinicznych sprawiają trudności w zakwalifikowaniu np. badań w populacjach specjalnych – osób starszych, z niewydolnością nerek, wątroby, badaniach interakcji lekowych. W badaniach takich często wykorzystuje się schematy typowe dla badań I fazy z elementami oceny farmakokinetycznej, lecz wykonuje się je na późniejszym etapie. Podobnie najdroższe i najbardziej czasochłonne



Ryc. 1. Fazy badań klinicznych i wymagane badania niekliniczne na różnych etapach procesu powstawania leku

badania na zwierzętach (np. badania karcinogenności [*cancerogenicity*], część badań toksyczności przy długotrwałej ekspozycji czy toksyczności reprodukcyjnej [*long-term toxicity, reproductive toxicity*]) wykonuje się już po rozpoczęciu oceny klinicznej (rycina 1).

Regulacje prawne w badaniach klinicznych

Badania kliniczne (i cały proces powstawania leku) są przedmiotem licznych regulacji prawnych na poziomach narodowych i międzynarodowych. Inicjatywa mająca na celu ich ujednoczenie skupia regulatorów i stowarzyszenia producentów w trzech najważniejszych regionach, w których powstają nowe leki (USA, Europa i Japonia). Zbiory wskazówek *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) stanowią regulacyjną podstawę i ważny odnośnik dla wszelkich podmiotów zajmujących się powstawaniem i rejestracją leków na świecie (www.ich.org). Najważniejszym jest dobra praktyka kliniczna (*good clinical practice, GCP* [4]), której zasady zostały przyjęte w prawie Wspólnoty Europejskiej (Clinical Trials Directive 2001/20/EC [5]) i praktycznie na całym świecie.

Agencje rejestrujące leki (European Medicines Agency – EMA, Food and Drug Administration – FDA) wydają również wskazówki dotyczące prowadzenia badań klinicznych w poszczególnych grupach leków i wskazaniach terapeutycznych [6, 7]. Mają one różny poziom ogólności i nie stanowią obowiązującego prawa, jednak odstępstwa od nich muszą znaleźć merytoryczne uzasadnienie we wniosku rejestracyjnym, a w praktyce wymagają wcześniejszego uzgodnienia z organem rejestrującym.

Polska przyjęła dyrektywy europejskie jeśli chodzi o przeprowadzanie badań klinicznych, które zostały wprowadzone do prawa polskiego ustawą Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. 2001 Nr 126, poz. 1381 [8]). Rejestracją i udzielaniem pozwoleń na prowadzenie badań klinicznych w Polsce zajmuje się Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych i instytucjonalne komisje (bio)etyczne.

Osobnym zagadnieniem jest badanie bezpieczeństwa leków już wprowadzonych na rynek. Potrzeba takich badań wynika z naturalnych ograniczeń związanych z procesem powstawania leków: liczbą uczestników badań klinicznych przed dopuszczeniem leku do obrotu, ich selekcją, czasem ekspozycji itp. Konieczność monitorowania bezpieczeństwa leku po jego wprowadzeniu do obrotu i oceny stosunku korzyści do ryzyka (*risk-benefit balance*) regulują zasady zawarte we wskazówkach ICH, a w Europie dodatkowo zasady zawarte we wskazówkach Dobrej Praktyki

Oceny Bezpieczeństwa Leków (Good Pharmacovigilance Practice) wprowadzone przez Europejską Agencję Leków (EMA) [9]. W ramach porejestacyjnych badań bezpieczeństwa leków (PASS – Post-Authorisation Safety Studies) są przeprowadzone badania w różnorodnych schematach. Często są to badania obserwacyjne.

Rola lekarza w badaniach klinicznych

Role lekarza w badaniach klinicznych są bardzo różnorodne. Podstawową jest pełnienie funkcji badacza (*principal investigator, sub-investigator*). Rola ta w zasadzie nie odbiega od zwykłej praktyki klinicznej, rozszerzonej o włączanie pacjentów do eksperymentu medycznego i opiekę nad pacjentami w jego trakcie. Formalnym wymogiem jest przeszkolenie w zakresie GCP. Praktyczna wiedza potrzebna do przeprowadzenia badania zawarta jest w protokole badawczym i broszurze badacza (*investigator brochure*).

Specyficzną rolę badacza pełnią lekarze zatrudnieni w ośrodkach farmakologii klinicznej (*clinical pharmacology unit*) zajmujących się badaniami I fazy i podobnymi. Sprawują oni opiekę nad zdrowymi ochotnikami i innymi uczestnikami badań w trakcie ich pobytu w ośrodku, a także są odpowiedzialni za ich bezpieczeństwo, analizując objawy i wyniki badań laboratoryjnych na poszczególnych etapach badania, podejmując decyzje np. dotyczące eskalacji dawkowania. Kluczowym wymogiem są umiejętności z zakresu medycyny ratunkowej i wiedza w zakresie farmakologii klinicznej.

Ogromną rolę pełnią lekarze zatrudnieni w działach badawczo-rozwojowych w przemyśle farmaceutycznym (*clinical research physician*). Pracując w wielodyscyplinarnych zespołach badawczych są oni odpowiedzialni za planowanie i projektowanie badań klinicznych II i III fazy, nadzór nad bezpieczeństwem uczestników badania klinicznego i interpretację wyników. Pełnią oni kluczową rolę w ocenie stosunku bezpieczeństwa do ryzyka badanych leków stanowiącego podstawę w całym procesie powstawania nowych leków. Obok ukierunkowanej wiedzy klinicznej dotyczącej danego wskazania, istotnym wymogiem jest posiadanie umiejętności i doświadczenia w tak różnorodnych dziedzinach jak: toksykologia, farmakologia, statystyka medyczna czy prawo farmaceutyczne.

Duża grupa lekarzy w Polsce i krajach Centralnej i Wschodniej Europy wykonuje prace związane z nadzorowaniem badań w ośrodkach badawczych, ich koordynacją i zarządzaniem projektami badawczymi (*Clinical Research Associate, Clinical Trial Management*).

Medycyna farmaceutyczna

Medycyna farmaceutyczna (*pharmaceutical medicine*) jest dyscypliną medyczną zajmującą się medycznymi aspektami procesu powstawania leku, jego rejestracji, monitorowania bezpieczeństwa leków na rynku oraz marketingu. Obok lekarzy zajmujących się zawodowo badaniami klinicznymi, lekarzami farmaceutycznymi (*pharmaceutical physician*) są więc lekarze badający działania niepożądane leków, zajmujący się marketingiem medycznym (*medical affairs, Medical Adviser*) czy wreszcie asesory medyczni zatrudnieni w agencjach rejestrujących leki. W niektórych krajach, np. w Wielkiej Brytanii, medycyna farmaceutyczna została uznana za odrębną specjalizację lekarską [10]. W Polsce jest ona często niesłusznie utożsamiana z farmakologią kliniczną. [11]

Bibliografia

1. La Mattina J. (2008). *Drug Truths. Dispelling the myths about Pharma R&D*. Wiley.
2. Christine A. Shillingford and Colin W. Vose *Effective decision-making: progressing compounds through clinical development* DDT Vol. 6, No. 18 September 2001.
3. Adams C., Brantner V. (2006). *Health Aff (Millwood)* 25 (2): 420-8.
4. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use; guideline for good clinical practice, e6(r1); ich harmonised tripartite guideline, *Step 4* version 1996
5. DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, *Official Journal of the European Communities*, L 121/34, 1.5.2001.
6. U.S. Food and Drug Administration, Guidances (Drugs), Guidance, Compliance & Regulatory Information, <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> [dostęp 04.12.2014]

7. European Medicines Agency, Search for scientific guidelines, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/scientific_guideline_search.jsp&mid=WC0b01ac05804698db [dostęp 04.12.2014]
8. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.; Dz. U. 2001 Nr 126, poz. 1381; Internetowy System Aktów Prawnych, <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20011261381> [dostęp 04.12.2014]
9. European Medicines Agency, Good pharmacovigilance practices, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c [dostęp 04.12.2014]
10. Faculty of Pharmaceutical Medicine of The Royal Colleges of Physicians of The United Kingdom, Pharmaceutical Medicine Specialty Training, <https://www.fpm.org.uk/trainingexams/pmst/trainingland> [dostęp 04.12.2014]
11. Januszewicz P., Zalewska, K. *Co to jest medycyna farmaceutyczna?*, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego, Rzeszów 2007, 3, 298–300