

# O etičnem ocenjevanju kliničnih študij zdravil IV. faze

Stališče Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko

Jože Trontelj

Iz zgodovine medicine, tudi nedavne, so znani številni primeri zlorab, ki so jih zagrešili zdravniki in farmacevtska podjetja pri kliničnem preizkušanju zdravil. Med njimi so preizkušanja novih zdravil ali cepiv na otrocih, zlasti gojencih raznih zavodov, na duševnih bolnikih in zapornikih. Ti niso bili sposobni veljavno privoliti, bodisi zaradi nesposobnosti odločanja o sebi ali zaradi dejstva, da so bili v odvisnem položaju. Drugi so bili žrtve nedovoljenega napeljevanja, na primer z napovedovanjem nerealnih ciljev projekta, obetanjem nedosegljivih koristi za osebno zdravje, z obljubljanjem denarne nagrade. Presenetljivo veliko teh etično nesprejemljivih študij je bilo tudi znanstveno ničvrednih. Etično nesprejemljive so bile torej tudi s tega vidika, saj je znanstveno oporečen poskus na človeku že po definiciji neetičen (1).

Srečujemo se z novim pojavom, z naraščanjem števila tako imenovanih postregistracijskih raziskav zdravil (uporabljata se tudi sinonima: postmarketinške raziskave, raziskave zdravil IV. faze). Gre torej za raziskave v zvezi z zdravilom, ki je že registrirano in je že v prometu oziroma rabi. Nad temi raziskavami niti pri nas niti po svetu danes ni pravega pregleda. Po naših zakonskih predpisih prijavnje pri Uradu za zdravila ni potrebno (2), niti ga ne zahteva zakonodaja EU (3). Farmaceutске družbe pogosto menijo, da tudi etične ocene in odobritve ne potrebujejo, saj **“pravzaprav ne pomenijo dodatnega posega v integriteto bolnika (ta bi v vsakem primeru prejemal eno od zdravil in bo v študiji deležen enakega - rutinskega - diagnostičnega in terapevtskega postopka, kot bi ga bil sicer).”** Ali je to res?

Celo nekateri izvedenci po svetu menijo, da za tako imenovane opazovalne (“observacijske”) študije etična ocena ni potrebna.

Usmerjevalni odbor za bioetiko Sveta Evrope je lani o tem vprašanju obširno razpravljal. V kategorijo opazovalnih raziskav sodijo med drugimi tudi študije, zasnovane na vprašalnikih. Ti posegajo v zasebnost, včasih intimno, pri duševno občutljivih ljudeh lahko celo na travmatičen način. Nekateri raziskave lahko pripeljejo do izsledkov, ki se dajo uporabiti za diskriminacijo ali bodo stigmatizirali udeležence ali celo skupine prebivalstva. Spet tretje pomenijo slabo znatnost in bodo prinesle neveljavne rezultate, ki utegnejo povzročiti škodo, ko bodo uporabljeni. Prav na pobudo slovenskega delegata, ki je opozoril na primere takih študij, je Usmerjevalni odbor za bioetiko sprejel stališče, da je tudi za anketne in druge opazovalne študije, torej **“brez neposrednega posega v osebo ali interakcije z njo”**, etična ocena potrebna. To je zdaj zapisano tudi v Protokolu o biomedicinskih raziskavah k Ovijski konvenciji (zadnja verzija osnutka, ki ga

je nedavno sprejel Usmerjevalni odbor za bioetiko, 4).

Nekateri naročniki so za stališče državne Komisije za medicinsko etiko (KME) glede postregistracijskih raziskav že vprašali. Odgovorili smo jim, da želimo oceniti tudi te raziskave. Naše dosedanje izkušnje so v skladu s tistimi v nekaterih drugih deželah, na primer na Danskem, da je prav v tej skupini raziskav precej etičnih problemov, ki so navedeni spodaj.

- Pogosto **ni pravega znanstvenega vprašanja** ali je to le navidezno, da bi prikrili pravi cilj študije, ki je komercialen: povečati delež zdravila na tržišču. Nekateri “študije” tega niti ne prikrivajo, saj raziskujejo na primer zadovoljstvo uporabnikov z obliko zdravila ali aplikatorja.
- Nekateri naročniki **si pridobijo raziskovalce brez ustrezne izobrazbe v metodologiji znanstvenoraziskovalnega dela in brez raziskovalnih izkušenj**, kar že vnaprej onemogoča kakovostno izvedbo študije. Tudi protokoli so včasih sestavljeni tako, da do znanstveno veljavnih rezultatov ni mogoče priti.
- **Trditve, da ne gre za dodatna tveganja ali obremenitve, vedno ne drži.** Nekateri protokoli zahtevajo, da se zamenja zdravilo (če je bolnik prej prejemal podobno zdravilo drugega proizvajalca); to ni nujno dobro za njegovo zdravje. V neki študiji so brez utemeljenega razloga predvideli celo enotedensko dobo “izpiranja”, ki bi lahko poslabšala zdravje bolnika. Zamenjevati zdravilo, ki pri bolniku dobro deluje, samo zaradi komercialnega interesa drugega proizvajalca, prinaša nepotrebno tveganje in je v jasnem nasprotju z etiko. Večina študij te vrste danes vključuje le bolnike, ki še nimajo terapije ali je ta medicinsko neustrezna.
- Večkrat je **slabo poskrbljeno za varstvo osebnih podatkov.** Videli smo že več opazovalnih študij, kjer so bili zaupni, tudi občutljivi medicinski podatki (kot na primer o spolnem življenju ali o spolno prenosljivih boleznih) brez težav povezljivi z bolnikovo identiteto in dostopni širokemu krogu oseb, tudi takih, ki jih ne zavezuje deontološki odnos med bolnikom in zdravnikom (ali drugim zdravstvenim delavcem).
- Finančna ureditev nekaterih raziskav je taka, da **na neprimeren način motivirajo zdravnika, včasih tudi bolnika**, za rabo zdravila, ki ga želijo promovirati. To pomeni nelojalno konkurenco oziroma prestopke zoper poslovno etiko in ustvarja nezdrave razmere na tržišču in v zdravstvu. Včasih bi tako ravnanje težko

opredelili drugače kot poskus korumpiranja zdravnikov. Prodirati na tržišče z novim, dražjim in nepotrebnim zdravilom (ko odprej razpoložljiva zadoščajo potrebam) je **v nasprotju z distribucijsko etiko**, ker pomeni neupravičeno porabo že tako preskromnega javnega denarja za zdravstvo.

- Po koncu raziskave z dragim, vendar učinkovitim zdravilom, so bolniki prisiljeni, da se vrnejo na staro, manj ustrezno zdravljenje, **zdravniki pa se znajdejo pod pritiskom, da predpišejo nov farmacevtski izdelek** v breme javne zdravstvene blagajne. Včasih temu z etičnega vidika ni mogoče ugovarjati ali pa razmerje med ceno in koristjo ni ugodno in je utemeljen tudi etični ugovor.

Ali postregistracijske študije sploh potrebujemo? Gotovo. Take raziskave lahko odkrijejo dotlej neznane pozitivne in negativne učinke zdravil, prispevajo nove podatke o učinkovitosti in varnosti ter o razmerju med ceno in koristjo ter utemeljijo nove indikacije. Tako utegnejo biti koristne ne samo zaradi novega medicinskega znanja, ampak tudi z vidikov javnega zdravja in zdravstvene ekonomike.

Ni se mogoče sprizniti z opravljanjem postregistracijskih študij za namene, ki so v nasprotju z medicinsko in poslovno etiko. **Namen tega sporočila je opozoriti, da je etična ocena vseh takih študij obvezna.** KME poziva zdravnike, da od predlagateljev postregistracijskih študij zahtevajo, da si pridobijo etično oceno.

Bolniki so navadno v odvisnem položaju in treba je zagotoviti, da ne bo nedovoljenega pritiska ali napeljevanja k privolitvi v tako raziskavo, ki prinaša kakršnekoli dodatne obremenitve in tveganja.

Naročniki morajo deklarirati vse poteze, s katerimi nameravajo motivirati zdravnike in (ali) bolnike. Predvsem morajo odkriti vse finančne nagrade in nadomestila. KME bo skrbno pretehtala razmerje med tveganjem in obremenitvami na eni strani in pričakovano koristjo za bolnike in medicinsko znanje na drugi.

KME praviloma ne bo odobrila študije, v kateri ni veljavnega znanstvenega vprašanja, primerne metodike in usposobljenega odgovornega raziskovalca ter v kateri ni ugodnega razmerja med ceno (v širšem smislu) in koristjo. ■

#### Literatura:

1. World Medical Association, Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983; 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989; the 48th General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996; and the 52nd General Assembly, Edinburgh 2000: 1-5;
2. Pravilnik o kliničnem preskušanju zdravil, Ur. l. RS 28.7.2000, št.67: 8372-8385
3. 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. European Parliament and the Council. Official Journal L 121,2001: 0034-0044.
4. Draft Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research. Steering Committee on Bioethics (CDBI), Council of Europe, Strasbourg CDBI/INF (2003) 6, 1-14.

