

### [Akceptuje](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)  
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)  
[.net](#)  
[Innowacje](#)  
[Nauka](#)  
[Technologie](#)

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się



- [Nowe technologie](#)
- [Felieton](#)
- [Tygodnik "Nature"](#)
- [Edukacja](#)
- [Artykuły](#)
- [Przemysł](#)

[Strona główna](#) > [Tygodnik "Nature"](#)

## 4 sposoby na uzdrowienie eksperymentów klinicznych

Tworzenie nowego leku to sprawa nie tylko kosztowna, ale i ryzykowna. Na wpuszczenie go na rynek potrzeba średnio około dziesięciu lat i... miliarda dolarów. Około 85% nowych substancji leczniczych zostaje odrzuconych już we wczesnych stadiach badań klinicznych. I tylko połowa z tych, które przejdą przez trzeci etap, czyli ogólnie rzecz ujmując ostatni krok przed rejestracją, faktycznie zostanie zaaprobowana.



Mimo, że obiecujący związek chemiczny może zostać zdyskwalifikowany z wielu powodów- poczynając od kwestii bezpieczeństwa, a kończąc na decyzjach korporacyjnych, niektórzy są skłonni twierdzić, że spora liczba leków zostaje odrzucona wskutek przestarzałych i niepraktycznych metod eksperymentów klinicznych. „Niektóre leki mogłyby okazać się skuteczne”- mówi Lillian Siu, onkolog w szpitalu Princess Margaret Hospital w Toronto- „nie wiemy jednak jak je właściwie badać”.

Rozwiązanie tego problemu może wymagać gruntownego zrewolucjonizowania systemu badań klinicznych, aby był tańszy, szybszy, bardziej elastyczny i przygotowany na nowoczesny wyzwania, stawiane mu na przykład przez medycynę molekularną. „Stary paradygmat, ustanowiony jeszcze w latach 60. dwudziestego wieku, oparty był na wykonywaniu pojedynczych eksperymentów, wykonywanych w jednym miejscu w celu znalezienia odpowiedzi na jedno konkretne pytanie.”- mówi Rachel Sherman, zastępca dyrektora do spraw polityki medycznej w Center for Drug Evaluation and Research agencji US Food and Drug Administration w Bethesda w stanie Maryland- „Ale teraz żyjemy już w innej rzeczywistości”.

Obecnie, świat jest bardziej niechętny ryzyku, potrzeba więc badań na znacznie większą skalę, aby ustalić ewentualne zagrożenia. Substancje przynoszące niewielkie korzyści w porównaniu do dostępnych już na rynku leków wymagają testów na dużo większych próbach, aby ich wyniki miały znaczenie statystyczne. W wyniku tego, badania kliniczne są bardziej rozległe, prowadzone w kilku miejscach na raz, nawet w różnych krajach i wymagają zaangażowania wielotyśięcznego personelu.

Długo oczekiwana era spersonalizowanej medycyny przysparza kolejnych problemów. Częstym zjawiskiem jest dopasowywanie leku lub kombinacji leków do indywidualnych potrzeb konkretnego pacjenta. Takie podejście może zmniejszyć odsetek odrzucanych podczas badań leków, poprzez testowanie ich tylko na tych jednostkach, które faktycznie mogą skorzystać na ich działaniu. Grupy badaczy zmagają się jednak z identyfikacją markerów biologicznych, które pozwoliłyby na klasyfikację pacjentów ze względu na cechy charakterystyczne ich chorób. Co gorsza, dolegliwości można podzielić na różne podtypy, niektóre z nich na tyle rzadkie, że dotyczą bardzo niewielu pacjentów. Oznacza to, że badacze muszą poddawać kontroli większe grupy potencjalnych chorych.

Naukowcy chcą jednak dać szansę potencjalnie skutecznym nowym lekom, poprzez zapobieganie ich przedwczesnej dyskwalifikacji. Przedstawiamy więc 4 sposoby na uzdrowienie systemu badań klinicznych.

## **WCZEŚNIEJSZA REKRUTACJA**

Rekrutacja pacjentów jest obecnie główną trudnością i ogromną przeszkodą na drodze do sprawnego przeprowadzania badań. Ponad 90% eksperymentów przedłuża się o około 6 tygodni tylko dlatego, że badacze nie nadążają na czas z kwalifikacją odpowiednich pacjentów. „Tylko jednej trzeciej placówek w ogóle udaje się włączyć do badań odpowiednią liczbę osób”- mówi Kenneth Getz, ekspert

z Tufts Centre for the Study of Drug Development w Bostonie w stanie Massachusetts. Efekt? Dłuższe i bardziej kosztowne badania kliniczne, z których część nie ma nawet szans na ukończenie.

Spersonalizowana medycyna rozwijająca się szybko zwłaszcza pod kątem leczenia nowotworowego zaostcza tylko już istniejący problem. George Sledge, onkolog z Indiana University w Indianapolis podaje przykład leku, hamującego enzymy zwane kinazami. Wyobraźmy sobie eksperyment kliniczny, w którym wycelowany we dwie kinazy, z których jedna ulega mutacji u 25% pacjentów, a druga tylko u 8%. „Należałoby przebadac przynajmniej 50 osób, żeby znaleźć jedną nadającą się do testu” - mówi. „Przy bardziej złożonych kombinacjach problem staje się praktycznie nierozwiązywalny” .

Zarówno badacze, jak i rzecznicy pacjentów starają się znaleźć sposób na uproszczenie procedury wyboru odpowiednich ochotników. Korzystają przy tym z pomocy różnych organizacji, takich jak na przykład Fundacja Alpha-1 w Miami na Florydzie, która posiada rejestr pacjentów chorych na niedobór alfa-1-antytrypsyny, zainteresowanych ewentualnymi eksperymentami klinicznymi.

Jako inny przykład posłużyć może Moffitt Cancer Centre na Florydzie. Centrum to zrzesza osiemnaście szpitali onkologicznych, będąc w posiadaniu pełnej historii choroby, próbek tkanek i informacji genetycznych ich pacjentów. Próbkę są przechowywane do późniejszej analizy, a chorzy, informowani o planowanych badaniach klinicznych, mogą, po odpowiedniej konsultacji z lekarzem, wziąć w nich udział. „Podobne przymierze czterech placówek funkcjonuje w Holandii” - mówi Jan Schellens, onkolog i farmakolog z Netherlands Cancer Institute w Amsterdamie.

„Negocjowanie umów pomiędzy instytucjami bywa jednak trudne. Każda bowiem posiada na dzień dobry własne wymagania, preferencje i przepisy” - mówi Walter Kernan, neurolog Uniwersytetu Yale w Connecticut- „Poza tym system, w którym szpital udostępnia badaczom z innej placówki dane dotyczące pacjentów i ich choroby musi być oparty na ogromnym zaufaniu”.

Ci, którzy planują tworzenie tak funkcjonujących sieci placówek, mogą napotkać na przeszkody natury technicznej. Muszą bowiem ujednoczyć formularze zgody pacjentów, bazy danych oraz udoskonalić system ochrony danych osobowych przekazywanych pomiędzy szpitalami. „Większość pomysłodawców może tylko pomarzyć o zapleczu informatycznym, potrzebnym do tego typu działań” - mówi Sledge- „Co nie znaczy, że nie uda się tej wizji zrealizować. To jednak wciąż dopiero melodia przyszłości” - dodaje.

## **POMINIĘCIE TESTÓW NA ZWIERZĘTACH**

W 2009 roku, naukowcy z National Cancer Institute w Bethesda stanęli przed dylematem. Znaleźli dowód, że zablokowanie białka AKT, biorącego udział zarówno w śmierci komórek jak i ich proliferacji, może powstrzymać rozwój nowotworu. Wstępne testy wykazały, że pewien składnik, blokujący białko jest bardzo słabo przyswajalny przez ludzki organizm. Naukowcy sformułowali więc pięć postaci leków. Pytanie jednak brzmiało, czy powinni przebadac każdą z osobna na zwierzętach, czy też pominac ten etap i ocenic ich dzialanie juz w organizmie czlowieka? W 2006 roku Europejska Agencja Lekow przedstawila wytyczne dotyczace testowania tzw. „mikrodawek” na ludziach. Zawarte w nich koncentracje substancji wynoszą okolo 1/100 dawki leczniczej. Dlatego tez leki mogą być testowane na malej grupie pacjentow, jeszcze przed pierwszą fazą badań, bez rygorystycznych wymogow bezpieczenstwa. Testy takie, nazywane „fazą 0”, mogą dostarczyć informacji o tym, jak lek jest rozprowadzany po organizmie i w nim rozkladany, a także czy uderza w zamierzony cel.

Paul Limburg, gastroenterolog z Mayo Clinic w Rochester, Minnesota, zdecydował się przeprowadzić

fazę zerową badań w przypadku 5 wspomnianych formuł leku na zablokowanie białka AKT. Pozwoliło to wybrać do przyszłych testów tę, która okazała się być najlepiej wchłaniana przez ludzki organizm.

Zwolennicy fazy 0 podkreślają, że sensownym jest badać leki na ludziach jak najszybciej. „Okolo ¼ cząsteczek wprowadzanych do badań klinicznych odpada ze względów „farmakologicznych”- mówi Schellens- „Lek może bowiem nie być przyswojony lub nie atakować planowanego celu. Dzięki wcześniejszym badaniom w organizmie ludzkim, można oszczędzić czas i pieniądze, zanim rozpocznie się inwestować w kolejne fazy badań”.

Razelle Kurzrock z MD Anderson Cancer Centre w Houston uważa jednak, że faza zerowa badań niesie ze sobą ryzyko eliminacji leków, które, owszem, nie działają w mikrodawkach, ale mogłyby okazać się skuteczne w większych stężeniach. W celu potwierdzenia tej hipotezy, wraz ze swoimi kolegami, przeprowadza badania fazy 0 z użyciem leków zaaprobowanych przez agencję US Food and Drug Administration (FDA) w celu sprawdzenia, czy któryś z nich faktycznie nie przeszedłby tego etapu.

W fazie 0 badania przeprowadzane są na bardzo niewielką skalę, co nie oznacza bynajmniej, że są łatwe. Test musi być w stanie wykryć niezwykle małe koncentracje leku w ciele, a także śledzić jego zachowanie w organizmie. „W przypadku veliparibu, potencjalnego leku na raka, Abbott Laboratories z siedzibą w Abbott Park, Illinois, stworzyło wydajne i precyzyjne możliwości analizy już rok zanim naukowcy zdecydowali się poddać lek badaniom fazy 0”- mówi James Doroshov, onkolog z National Cancer Institute, który przewodził badaniom. „Niewielu udaje się rozplanować wszystko tak wcześnie”- komentuje Schellens- „Często zdarza się, że gdy ktoś decyduje się na przeprowadzenie fazy 0 badań, jest już na to za późno”.

## **WYKORZYSTANIE MODELI**

Fazy 0 badań klinicznych mogłyby uniezależnić naukowców od badań na zwierzętach, jednak podejmowane są także wysiłki mające na celu przeprowadzanie eksperymentów na myszach bliżej środowiska klinicznego.

„Problem z testami na zwierzętach jest taki, że są one nastawione bardziej na bezpieczeństwo niż efektywność”- zauważa Eric Holland, neurochirurg z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku. Rzadko też potrafią przewidzieć, jak faktycznie lek zachowa się zastosowany już w klinice, ponieważ jego koncentracja, skład i dawkowanie są inne w przypadku leczenia zwierząt i ludzi. Na przykład mężczyzna z nowotworem prostaty zazwyczaj poddaje się w pierwszej kolejności terapii hormonalnej, a dopiero gdy ta zwiedzie, ucieka się do innych leków. Natomiast myszy, na których testowany jest lek przeciwko nowotworowi nie są wcześniej takiej terapii poddawane.

Pier Paolo Pandolfi, specjalista od nowotworów w Harvard Medical School w Bostonie, zaproponował więc rozwiązanie w postaci badań klinicznych pod nazwą ”co-clinical trial”, w których myszy leczone są w dokładnie ten sam sposób co ludzie. Pandolfi korzystał z tego typu badań przy testach leków oddziałujących na AKT i inne białko, zwane mTOR. Testy na zwierzętach pozwoliły na zastosowanie większych dawek niż w przypadku ludzi i ukazały też nowe kryteria rekrutacji pacjentów do przyszłych badań. „Im bardziej skomplikowane eksperymenty, tym bardziej użyteczny może okazać się ten typ badań”- twierdzi Holland.

W 2009 roku, NCI (National Cancer Institute) zainwestowało 4,2 mln dolarów w badania pomysłu Pandolfiego w zakresie raka płuc i prostaty. W trakcie ich trwania, myszy poddawane są po kolei

wszystkim terapiom, co ludzie, zanim zostaną poddane leczeniu eksperymentalnemu. Na przykład w Jackson Laboratory w Bar Harbor, Maine, posiadającym zaawansowany program medycyny spersonalizowanej, naukowcy przeszczepiają komórki rakowe myszom bezpośrednio od pacjentów. Myszy są następnie poddawane tej samej terapii, co pacjenci, aby można było stwierdzić, jak guz zachowa się u konkretnej osoby w wyniku działania testowanego leku i wykorzystać te informacje w celu optymalizacji leczenia.

## **NIE TĘDY DROGA**

Chyba w żadnej dziedzinie nauki, niewiedza nie jest ceniona tak wysoko jak w przypadku badań klinicznych. Aby oczekiwania i stronniczość nie wpływały na wyniki, pacjenci i naukowcy często do końca prowadzonych badań nie mają pojęcia, dla kogo przeznaczony będzie lek. W najlepszym razie, może zostać powołana zewnętrzna komisja, która mniej więcej w środku badań upewnia się, czy ze względów bezpieczeństwa można eksperyment kontynuować.

Jednorazowy wgląd w badania to jak „jechać z pracy do domu samochodem, otwierając oczy w trakcie drogi tylko raz, żeby sprawdzić, gdzie się jedzie” - mówi Donald Berry- statystyk w MD Anderson Cancer Centre.

Berry specjalizuje się w projektowaniu „badań adaptacyjnych”, to znaczy takich, które mogą zmieniać swój przebieg w miarę wpływania nowych danych. Jeśli jedna z terapii wydaje się bardziej skuteczna niż inne, badacze mogą na przykład zwiększyć proporcje uczestników, którzy takie leczenie powinni otrzymać. Takie badania są w stanie pomóc także przy identyfikowaniu markerów biologicznych- mutacji lub zmienionych poziomów metabolitów, kojarzonych z sukcesem czy porażką danej kuracji.

Jako przykład mogą posłużyć kobiety, poddawane badaniom adaptacyjnym nazwanym I-SPY2, prowadzonym przez Berry’ego oraz Laurę Esserman- onkolog z Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Francisco. Przed rozpoczęciem testów, poddawane są one biopsji, w celu identyfikacji genetycznych markerów w nowotworowych guzach piersi. To badanie determinuje, czy pacjentka kwalifikuje się do prowadzonej terapii oraz ewentualnie wskazuje, na jakie inne leczenie powinna być skierowana. Ponieważ rezultaty są analizowane za każdym razem, gdy kobieta kończy terapię, pacjentki mają większą szansę na otrzymanie leczenia, które zadziałało na osoby posiadające guzy z podobnymi markerami genetycznymi. Jeśli leczenie nie przynosi efektów u żadnych pacjentów, jest eliminowane z eksperymentu, choć może też się zdarzyć, że jakaś terapia zostanie do niego włączona.

Agencje Food and Drug Administration oraz European Medicines Agency zachęcają producentów nowych leków do korzystania z badań adaptacyjnych. „Oprócz czołowych badań, takich jak I-SPY2, zaprojektowaliśmy badania adaptacyjne dla całej gamy innych chorób- od cukrzycy po grypę pandemiczną. Praktycznie każda firma farmaceutyczna się tym zajmuje” - mówi Berry. Ale Getz polemizuje, twierdząc, że reakcja na adaptacyjne badania wcale nie jest tak entuzjastyczna: „Eksperymenty kliniczne są zdecydowanie za bardzo skomplikowane, a badania adaptacyjne jeszcze tej złożoności przysparzają”.

Statystyka wskazuje na jedno: im więcej badań wykonuje się na zestawie danych, tym większe prawdopodobieństwo, że dadzą one wynik fałszywy dodatni. Scott Evans, biostatystyk z Harvard School of Public Health martwi się jednak bardziej innym problemem- stronniczością. Nawet jeśli badania zatwierdza i prowadzi niezależny panel, trudno jest ukryć zmiany w protokole przed wszystkimi. „Każdą poprawkę w teście klinicznym daje się nietrudno zauważyć” - mówi Evans- „To tworzy możliwość do stronniczości w działaniu”. „Testy adaptacyjne budzą wiele kontrowersji”-

mówi Siu- „Ale z nadejściem ery molekularnej będą miały coraz bardziej rację bytu”.

## **DO ROZBIÓRKI CZY DO NAPRAWY?**

Podczas, gdy wymyśla się coraz to nowe pomysły na przeprowadzanie testów klinicznych, wielu w nie zaangażowanych skłania się raczej ku zdaniu, że najbardziej potrzebne zmiany powinny dotyczyć biurokracji, a nie samego konceptu badań.

Już samo ujednoczenie i standaryzacja formularzy przeznaczonych do dokumentowania badań zmniejszyłyby koszty i zminimalizowały ilość omyłek w dokumentacji. „NCI już teraz opracowuje system zarządzania danymi, który ujednoczy sposób ich dokumentacji we wszystkich 2000 placówkach, które prowadzą sponsorowane przez NCI badania kliniczne”- mówi Doroshow. Także FDA stara się znaleźć sposób na zmniejszenie ilości papierkowej roboty, tak aby badacze mogli zdawać tylko streszczenie całej dokumentacji, a nie każdy dokument z osobna.

Co więcej, eksperymenty kliniczne, prowadzone w kilku miejscach naraz wymagają zatwierdzenia ze strony komisji każdej placówki, w której są prowadzone. Może to trwać miesiące, a nawet lata. Aby temu zapobiec, US Office for Human Research Protection, instytucja nadzorująca badania kliniczne, zaproponowała zmiany, w myśl których do każdego badania desygnowana byłaby tylko jedna komisja rewizyjna. Niemniej jednak, możliwe jest, że niektóre instytucje nie będą chciały tak łatwo wypuścić władzy i kontroli z rąk.

Obecny system badań klinicznych może i jest przestarzały, ale na pewno nie brak mu elastyczności. Do pewnego stopnia wypróbowano już wszystkich, nawet tych bardziej drastycznych, projektów. Pozbycie się organu kontroli nad badaniami? Dzieje się w przypadku badań niezwykle rzadkich chorób. Łączenie różnych faz badań? Ma już miejsce przy niektórych eksperymentach. Pomimo to, nawet niewielkie ulepszenia wymagają dużej wiary i rzucenia się na głęboką wodę, gdyż dotyczą niezwykle złożonego systemu, w którym stawką jest ludzkie zdrowie i życie.

Sposób prowadzenia klinicznych badań eksperymentalnych może zostać zrewolucjonizowany, ale „na pewno nie poprzez znalezienie pojedynczego rozwiązania. W grę wchodzi bowiem bardzo wiele różnych czynników”- mówi Richard Schilsky, onkolog z University of Chicago, Illinois- „Każdy, kto ma wpływ na kształt badań klinicznych powinien włączyć się w proces ich unowocześniania”- dodaje.

*Opracowała: Katarzyna Chrzęszcz*

Źródło: Heidi Ledford/ [www.nature.com](http://www.nature.com)

<http://laboratoria.net/naturecom/12408.html>

**Informacje dnia:** [Drżące nanorurki](#) [Naukowcy znaleźli sposób na recykling betonu](#) [ADHD zdiagnozowano u co dziewiątego dziecka w USA](#) [Testy na obecność HPV](#) [Do środowiska trafiło ponad 1 mld komarów](#) [GMO](#) [Może to owady uratują nas przed zwałami plastiku](#) [Drżące nanorurki](#) [Naukowcy znaleźli sposób na recykling betonu](#) [ADHD zdiagnozowano u co dziewiątego dziecka w USA](#) [Testy na obecność HPV](#) [Do środowiska trafiło ponad 1 mld komarów](#) [GMO](#) [Może to owady uratują nas przed zwałami plastiku](#)

## **Partnerzy**