

Katarzyna Szczerbińska, Zbigniew Zalewski,
Joaquim Oristrell Salvà

Karta praw osób starszych dotycząca ich udziału w badaniach klinicznych

Słowa kluczowe: badania kliniczne, osoby starsze, dyskryminacja, prawa pacjenta, karta

■ Wstęp

Zagadnienie udziału osób w starszym wieku w badaniach klinicznych ma wymiar zarówno etyczny, jak i kliniczny. Z jednej strony rozumiała jest, podyktowana troską o bezpieczeństwo pacjentów, obawa przed włączaniem osób chorujących na wiele chorób, pozostających w złym stanie ogólnym, do badań testujących nowe procedury lecznicze. Z drugiej strony wykluczanie ich z badań klinicznych uniemożliwia jednak sprawdzenie sposobu działania nowych leków lub terapii i ocenę bezpieczeństwa ich stosowania u pacjentów w wieku podeszłym chorujących na wiele schorzeń jednocześnie. Wyniki przeglądu literatury przedmiotu wskazują na nieliczną i nierówną reprezentację osób starszych w badaniach klinicznych stanowiących podstawę tworzenia zaleceń co do postępowania terapeutycznego [1]. W rezultacie wiele leków testowanych wśród młodszych pacjentów, często cierpiących na jedno schorzenie, następnie jest stosowanych przez schorowanych ludzi w podeszłym wieku bez uprzedniego sprawdzenia (w trakcie zaplanowanych testów klinicznych) skutków ich działania. Dotyczy to celekoksybu [2] i innych bardzo powszechnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [3], nowych generacji leków przeciwnadciśnieniowych [4] oraz simwastatyny zażywanej w 40% przez osoby starsze w celu obniżenia poziomu cholesterolu we krwi [5]. W literaturze naukowej podkreśla się, że z powodu znaczących zmian fizjologicznych, związanych ze starzeniem się narządów odpowiedzialnych za metabolizm lub eliminację leków, częściej możemy się spodziewać niekorzystnych interakcji i działań niepożądanych leków [6, 7]. Z tego powodu wnioski z badań klinicznych prowadzonych w grupach młodszych pacjentów nie powinny być bezkrytycznie stosowane w odniesieniu do ludzi w podeszłym wieku [8]. Jest to szczególnie istotne w związku z faktem, że osoby starsze stanowią większość pacjentów przyjmu-

jących wymienione leki a jednocześnie są szczególnie podatne na ich działania niepożądane.

■ Metoda

Wspomniane wyżej doniesienia stały się przesłanką do przeprowadzenia wielośrodkowego, międzynarodowego programu badawczego PREDICT, pod pełną nazwą „Zwiększanie udziału osób starszych w badaniach klinicznych” (*Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials*), finansowanego przez Komisję Europejską w ramach 7. Projektu Ramowego (umowa Nr HEALTH-F4-2008-201917). Celem projektu było zbadanie przyczyn małego udziału osób w starszym wieku w badaniach klinicznych i opracowanie dokumentu w formie karty pacjenta zawierającej zalecenia zmierzające do poprawy sytuacji w tym zakresie. Założenia badania zostały dokładniej opisane w „Gerontologii Polskiej” [9].

Projekt koordynowany przez prof. D.L. Edbrooke’a z Medical Economics and Research Centre, Royal Halamshire Hospital, Sheffield obejmował:

- systematyczny przegląd literatury przedmiotu w celu zbadania zagadnienia udziału osób starszych w badaniach klinicznych [10, 11];
- badanie opinii pracowników opieki zdrowotnej (lekarzy rodzinnych, geriatrów, badaczy), etyków i przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego na temat przyczyn małego udziału osób starszych w badaniach klinicznych [12–14];
- badanie opinii pacjentów w starszym wieku oraz ich opiekunów na temat udziału osób starszych w badaniach klinicznych [15] oraz
- opracowanie karty zawierającej rekomendacje zmierzające do zapewnienia równoprawnego udziału osób starszych w badaniach klinicznych.

Na podstawie wyników wyżej wspomnianych badań opracowano **Kartę dotyczącą udziału osób starszych w badaniach klinicznych**. Każdy punkt karty ma swo-

je podłoże we wnioskach z badań przeprowadzonych w ramach projektu PREDICT. Karta powstała w wyniku serii konsultacji w zespołach etyków, lekarzy geriatrów i klinicystów prowadzonych w zespołach krajowych i międzynarodowych. Dokument ten w zamierzeniu ma się przyczynić do zwiększenia reprezentacji osób starszych w badaniach klinicznych, dając im jednocześnie silne gwarancje etyczne ochrony ich praw. Ma przede wszystkim zwrócić uwagę środowisk badaczy, instytucji finansujących i nadzorujących badania oraz pacjentów na konieczność wprowadzania działań zapewniających większy udział osób w starszym wieku w badaniach w celu zwiększenia bezpieczeństwa procedur medycznych oferowanych ludziom w tej grupie wiekowej.

Zarys rozwoju aktów prawnych regulujących kwestie etyczne udziału w eksperymencie medycznym

Tragiczne doświadczenie drugiej wojny światowej było impulsem do uregulowania zasad prowadzenia eksperymentów medycznych na ludziach. W 1947 roku Amerykański Trybunał Wojskowy, sądząc głównych organizatorów niemieckiego systemu eksperymentów medycznych podczas drugiej wojny światowej, sformułował tzw. Kodeks Norymberski, w którym ujął dziesięć podstawowych zasad rozstrzygających o dopuszczalności doświadczeń na ludziach [16]. Ten „dekalog” w pierwszym artykule uzależnia udział człowieka w badaniu od jego świadomej i dobrowolnej zgody, jednocześnie precyzując okoliczności, jakie należy zapewnić, by została ona udzielona w sposób w pełni świadomy.

Wspomniany dokument okazał się jednak niewystarczający wobec postępu medycyny. W 1964 roku Światowe Stowarzyszenie Medyczne (World Medical Association – WMA) przyjęło Deklarację Helsińską rozszerzającą zapisy kodeksu, nowelizowaną później kilkakrotnie. Podkreślono w niej, że obowiązkiem lekarza jest ochrona życia, zdrowia, prywatności i godności człowieka poddanego badaniom. Określono warunki pozyskiwania świadomej zgody pacjenta na udział w badaniach. Pacjent jako potencjalny uczestnik takiego badania musi być poinformowany o: celu eksperymentu, spodziewanych korzyściach i ewentualnym ryzyku, dyskomforcie, jakiego może doznać, a także o możliwości wycofania się z badania w dowolnym momencie bez podawania przyczyny. Pacjent potwierdza swoją zgodę na piśmie albo przy świadkach. Deklaracja Helsińska podkreśla, że we wszystkich przypadkach bezwzględnie obowiązuje zasada właściwej proporcji korzyści do ryzyka. Dotyczy to zwłaszcza osób należących do grup ryzyka, tzn. potencjalnie szczególnie wrażliwych na negatywne skutki eksperymentu. Do tych osób należy podchodzić ze szczególną ostrożnością. W 1975 roku na zgromadzeniu w Tokio WMA dodało zapis, który otworzył rozwój komisji bioetycznych jako niezależnych ciał oceniających projekty badań na człowieku.

W Stanach Zjednoczonych kolejnym krokiem w kierunku ochrony uczestników badań było opublikowanie w 1979 roku Zasad Etycznych i Zaleceń dla Ochrony Ludzi Uczestników Badań (*Ethical Principles and Guideli-*

nes for the Protection of Human Subjects of Research), powszechnie znanych jako Raport Belmont [17, 18]. Raport opierał się na trzech zasadach: poszanowania osoby (określając informowanie, zrozumienie i dobrowolność jako podstawy świadomej zgody), korzyści (gwarantując stałe ważenie ryzyka i korzyści) i sprawiedliwości, tzn. bezstronności w wyborze uczestników badań (poświęcając szczególną uwagę grupom ryzyka).

W 1993 roku Rada Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (Council for International Organizations of Medical Sciences, powołana w 1947 roku przez WHO i UNESCO) wydała Międzynarodowe Zalecenia Etyczne Dotyczące Badań Biomedycznych z Udziałem Ludzi (*International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*), które następnie znowelizowano w 2002 roku [19]. Zalecenie 12. wymaga, by w przypadku wykluczenia z badania pewnych grup lub społeczności, które mogłyby odnieść korzyść z uczestnictwa w tym badaniu, wskazać odpowiednie uzasadnienie takiego kroku. Z kolei zalecenie 13. nakazuje, by decyzję o zaproszeniu do udziału w badaniu przedstawicieli tzw. grup słabszych uzasadnić w sposób szczególny, a w przypadku ich włączenia wdrożyć odpowiednie środki, które zagwarantują ochronę ich praw i jakości życia. Wydawać się może, iż w odniesieniu do osób starszych powyższe zalecenia pozostają w pewnej kolizji. Jednakże stosowane łącznie wskazują na konieczność dołożenia szczególnej staranności, gdy jest planowany udział osób starszych w badaniu klinicznym leków.

Omówione powyżej skrótowo dokumenty stanowią zbiory zaleceń i wytycznych, niemających obowiązującej bezpośrednio mocy prawnej, lecz jedynie wskazujących ustawodawcom krajowym i międzynarodowym kierunki rozwiązań legislacyjnych i mniej lub bardziej szczegółowo określone standardy, jakie w tych rozwiązaniach powinny być wprowadzone. Konkretnie regulacje prawne dotyczące badań medycznych z udziałem ludzi były odpowiedzią na wyzwania, jakie niósł postęp nauk medycznych, często też reakcją na zagrożenia z niego wynikające. Przykładem może być reakcja na dramatyczne skutki stosowania talidomidu jako środka nasennego zalecanego kobietom w ciąży, w wyniku której w 1962 roku w Stanach Zjednoczonych uchwalono poprawkę Kefauvera-Harrisa do Ustawy o Żywności, Lekach i Kosmetykach (*Food, Drug and Cosmetic Act* z 1938 roku), wprowadzającą konieczność testowania nowych leków pod kątem ich skuteczności i bezpieczeństwa, obowiązek raportowania działań ubocznych i informowania o nich w ulotkach o lekach oraz bezwzględny wymóg rejestracji leków w agencji rządowej (Urzędzie ds. Żywności i Leków – FDA) przed wprowadzaniem ich na rynek [20].

Istotną zmianą jakościową w procesie implementacji zasad i zaleceń etycznych do systemów prawnych stało się powołanie w 1990 roku Międzynarodowej Konferencji na rzecz Harmonizacji (International Conference on Harmonisation – ICH), skupiającej instytucje regulujące wytwarzanie i obrót lekami w krajach rozwiniętych (Unia Europejska, USA, Japonia). ICH dokonuje harmonizacji zasad prawnych obowiązujących w tych krajach poprzez opracowywanie szczegółowych regulacji obejmujących

kompleksowo wszystkie fazy badań, wytwarzania i obrotu lekami, ujętych w 4 grupy tematyczne: skuteczność, bezpieczeństwo, jakość i zagadnienia multidyscyplinarne. Owocem tych prac jest na przykład skodyfikowanie zasad Dobrej Praktyki Klinicznej czy Dobrej Praktyki Wytwarzania. Regulacje zaaprobowane w łonie ICH są następnie wprowadzane do systemów prawnych poszczególnych krajów – na gruncie europejskim tę rolę pełni dyrektywy unijne.

W odniesieniu do populacji osób starszych kluczowe znaczenie ma opracowany przez ICH w 1993 roku dokument E 7: *Badania Wspierające Specjalne Populacje: Geriatria (Studies in Support of Special Populations: Geriatrics)* [21]. Wychodząc od ogólnej zasady mówiącej, że pacjenci biorący udział w badaniu klinicznym leku powinni być w rozsądnym wymiarze reprezentatywni dla populacji, która ma w przyszłości ten lek stosować, dokument precyzuje zasady reprezentatywnego udziału osób starszych w badaniach leków. Za osoby starsze uważane są tu osoby powyżej 65. roku życia, wskazane jest jednak uczestnictwo znaczącej grupy osób powyżej 75. roku życia, zwłaszcza gdy ma ona stanowić znaczącą część przyszłych konsumentów badanego leku. Ich udział w badaniu farmakokinetyki testowanego leku w fazie I i II nie stanowi jednak bezwzględnie wymogu. Natomiast w III fazie badań za wystarczającą do wykrycia różnic klinicznie znaczących ze względu na wiek uznana została grupa obejmująca co najmniej 100 pacjentów.

Legislatura Unii Europejskiej w odniesieniu do badań medycznych z udziałem ludzi funkcjonuje na dwóch poziomach: szczegółowe regulacje wypracowane w łonie ICH traktowane są jako wytyczne dla przemysłu farmaceutycznego i badaczy prowadzących badania kliniczne leków, natomiast unijne dyrektywy prezentują kompleksowe rozwiązania dotyczące danej dziedziny. I tak dyrektywa 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi całościowo opisuje procedury i standardy związane z przygotowaniem, wytwarzaniem, rejestracją i obrotem lekami na terytorium UE [22], natomiast dyrektywa 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka, szczegółowo reguluje zasady prowadzenia badań klinicznych z udziałem ludzi, będąc realizacją dokumentu E 6 ICH [23]. Obie te dyrektywy przynoszą w sumie kompletny zestaw wymogów, jakie muszą spełnić badacze i producenci leków, by ci pierwsi mogli przeprowadzać badania kliniczne, a drudzy we właściwy sposób przebadane produkty wprowadzić do rynkowego obiegu.

Co nowego wnosi opracowana w ramach projektu PREDICT Karta dotycząca udziału osób starszych w badaniach klinicznych?

Wiele zagadnień dotyczących uczestnictwa w badaniach klinicznych zostało już uregulowanych w omówionych powyżej dokumentach. Opracowanie karty

nie miało na celu zastąpienia tych regulacji etycznych i prawnych, lecz ich doprecyzowanie tam, gdzie były one nie dość jednoznaczne w odniesieniu do uczestnictwa osób starszych w badaniach klinicznych nowych leków. Istotą zamierzenia związanego z jej opracowaniem było podkreślenie faktycznego pomijania tej istotnej grupy społecznej w badaniach klinicznych i przeciwdziałanie temu zjawisku poprzez zaproponowanie zasad ułatwiających uczestnictwo jej przedstawicieli w badaniach przy jednoczesnym zagwarantowaniu im możliwie najwyższego poziomu bezpieczeństwa i szacunku dla ich godności. Zasadnicze pytanie brzmi zatem, czy opracowana w wyniku projektu PREDICT karta wnosi nową wartość. Porównanie z innymi dokumentami wskazuje na pewne różnice w ujęciu zasady sprawiedliwości, świadomej zgody i pomiaru wyników.

Protekcyjny charakter Deklaracji Helsińskiej może zniechęcać do włączania grup ryzyka do badań klinicznych. W porównaniu z nią karta opracowana w ramach projektu PREDICT ma mobilizować instytucje nadzorujące badania do premiowania włączania osób starszych do badań klinicznych. Służyć temu mają szkolenia badaczy w zakresie prowadzenia badań klinicznych w tej grupie wiekowej. Od komisji bioetyki, instytucji finansujących i nadzorujących badania oczekuje się krytycznej oceny protokołów badań pod kątem nieuzasadnionych wykluczeń z powodu wieku, innej choroby, niepełnosprawności i bieżącego leczenia.

W klasycznym ujęciu zakłada się, że świadoma zgoda jest wynikiem samodzielnej decyzji pacjenta. Niestety, uczestnicy badań nie zawsze są zdolni do podjęcia takiej decyzji z powodów ograniczeń biologicznych, trudności w rozumieniu istoty badania klinicznego, a także nieprzygotowania do podejmowania odpowiedzialności za decyzje dotyczące ich zdrowia. Zwłaszcza osoby o niższym wykształceniu, gorszym statusie społecznym, należące do tzw. słabszych grup społecznych, mają problemy z dzieleniem tej odpowiedzialności i oczekują paternalistycznego podejścia ze strony lekarza w podejmowaniu decyzji dotyczących ich zdrowia. Karta projektu PREDICT zaleca dostosowanie procedury udzielania świadomej zgody do możliwości pacjenta zależnie od jego deficytów. W tym celu proponuje się szkolenia badaczy w zakresie umiejętności komunikowania się oraz przygotowanie ich do poświęcania większej ilości czasu pacjentom w starszym wieku. To może zwiększyć udział starszych osób w badaniach i poprawić realizację zaleceń z tym związanych.

W przeciwieństwie do innych dokumentów karta projektu PREDICT po raz pierwszy sugeruje włączanie starszych pacjentów i ich opiekunów do fazy planowania protokołu badawczego. Ten zabieg może zwiększyć skuteczność rekrutacji, realizacji zaleceń związanych z badaniem i udziału w wizytach kontrolnych. W wyniku takich konsultacji sposób pomiaru wyników badania może zostać dostosowany do potrzeb związanych z wiekiem pacjenta. W karcie uwzględniono postulat pacjentów dotyczący pomiaru jakości życia jako jednego z wyników nowej procedury leczniczej.

Mocne i słabe strony karty dotyczącej udziału osób starszych w badaniach klinicznych

Karta jest wynikiem pracy interdyscyplinarnego zespołu klinicystów, etyków, reprezentantów przemysłu farmaceutycznego przy współudziale pacjentów i ich opiekunów. Czerpie z wyników wielu innych badań. Powstała dzięki wykorzystaniu kilku metod badawczych: systematycznego przeglądu literatury badawczej, badań ilościowych (przy użyciu kwestionariusza wywiadu) i jakościowych (metodą zogniskowanego wywiadu grupowego), co gwarantuje gruntowne i wszechstronne ujęcie zagadnienia. Uwzględnia różnice międzynarodowe najbardziej zaznaczone między „starymi i nowymi” członkami Unii Europejskiej.

Pewnym ograniczeniem jest niejednolita metoda rekrutacji klinicystów i starszych pacjentów w poszczególnych krajach. W karcie nie odniesiono się do kwestii udziału w badaniach osób starszych z zespołem słabości (ang. *frailty*). Nie podjęto zagadnienia sposobu uzyskiwania świadomej zgody na udział w badaniach od osób chorych na otępienie. Nie zaproponowano szczególnych zaleceń w celu zapewnienia bezpieczeństwa badań (tj. nie dyskutowano np. potrzeby prowadzenia badań farmakokinetycznych u osób w starszym wieku).

Karta była prezentowana na wielu konferencjach międzynarodowych. Przedstawiono ją na specjalnej sesji po-

święconej projektowi PREDICT na Kongresie IAGG-ER w 2011 roku w Bolonii. Co więcej, karta uzyskała aprobatę międzynarodowych towarzystw naukowych: European Union of Geriatric Medicine Society (EUGMS), International Association of Gerontology and Geriatrics – European Region (IAGG-ER), American Geriatric Society (AGS), Gerontological Society of America (GSA) i European Society of Anesthesiologists (ESA). Na skutek aktywnych działań konsorcjum projektu PREDICT i naukowców skupionych wokół tego zagadnienia problem zapewnienia bezpieczeństwa leków stosowanych u osób starszych został wprowadzony również do agendy działań Generalnego Dyrektoriatu Komisji Europejskiej ds. Zdrowia i Konsumentów (European Commission Health and Consumers Directorate General – DG SANCO) w ramach strategii „Europa 2020” na rzecz promocji zdrowia i jakości życia osób starszych, przyjętej pod nazwą „The European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing”.

Poniżej przedstawiamy pełny tekst karty, który zgodnie z umową Nr HEALTH-F4-2008-201917 może być swobodnie kopiowany i rozpowszechniany w środowiskach badaczy i pacjentów jako główny produkt projektu PREDICT.



Karta dotycząca udziału osób w starszym wieku w badaniach klinicznych

Dokument opracowany w ramach badania PREDICT (*Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials*), finansowanego przez Unię Europejską w ramach siódmego Projektu Ramowego na mocy umowy Nr HEALTH-F4-2008-201917.

Preambuła

Osoby w starszym wieku stanowią najszybciej powiększającą się grupę społeczną w Europie i krajach rozwiniętych. Częstość występowania większości chorób przewlekłych zwiększa się wraz z wiekiem, nie powinno więc dziwić, że osoby należące do tej grupy wiekowej korzystają z leków częściej niż inne grupy społeczne. Na zwiększenie liczby przepisywanych farmaceutyków wpłynęły następujące okoliczności: odkrycie nowych klas leków przeznaczonych do zwalczania chorób, które wcześniej uważano za nieuleczalne, stosowanie wielu leków do leczenia tej samej choroby, a także współistnienie różnych chorób oraz lepszy dostęp do opieki zdrowotnej.

Osoby w podeszłym wieku są narażone na największe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków, głównie z powodu przyjmowania większej ich liczby. Ponadto osoby w tej grupie wiekowej odnoszą także korzyści z interwencji nefarmakologicznych, których skuteczność potwierdzono na podstawie wiarygodnych i aktualnych danych naukowych. Wprawdzie obecnie zarówno krajowe, jak międzynarodowe instytucje nadzorujące wymagają, aby osoby w starszym wieku uczestniczyły w badaniach klinicznych, jednak bardzo niepokoi nas fakt, że zdarza się to rzadko. W konsekwencji zarówno lekarze przepisujący lekarstwa, jak i pacjenci niepotrzebnie są stawiani w trudnej sytuacji. Lekarz musi podjąć decyzję o przepisaniu danego leku, choć nie zawsze dysponuje pełną wiedzą na temat działań niepożądanych i skutków tej terapii u osób starszych. Natomiast pacjenci, którzy pragną uzyskać informacje o wynikach danego leczenia u osób w starszej grupie wiekowej, są pozbawieni takiej możliwości. Podjęcie takiej decyzji jest jeszcze trudniejsze w przypadku niedołączonych osób w starszym wieku, które rzadko uczestniczą w badaniach klinicznych.

Systemy opieki zdrowotnej opracowują wytyczne leczenia na podstawie wiarygodnych i aktualnych danych naukowych. Takie działania mogą znacząco poprawić postępowanie w praktyce klinicznej. U pacjentów w starszym wieku często stosuje się jednak leczenie, którego skuteczność udowodniono u dorosłych osób w młodszym wieku, nie uzyskano zaś konkretnych dowodów, że taka terapia jest skuteczna i bezpieczna u pacjentów starszych. Stanowi to przykład dyskryminacji ze względu na wiek, której nie można zaakceptować w nowoczesnym społeczeństwie.

Badanie PREDICT zaplanowano, aby „korzystając z pełnego wachlarza dyscyplin naukowych i klinicznych, określić problemy związane z wykluczaniem osób w starszym wieku z badań klinicznych oraz przyczynić się do ich podjęcia i rozwiązania”. Cel ten osiągnięto poprzez realizację poniższych zadań:

- Zadanie 1: Systematyczny przegląd literatury.
- Zadanie 2: Badanie opinii przedstawicieli zawodów medycznych.
- Zadanie 3: Badanie opinii pacjentów.
- Zadanie 4: Opracowanie „Karty dotyczącej udziału osób w starszym wieku w badaniach klinicznych”.

Badanie PREDICT było realizowane w Republice Czeskiej, Hiszpanii, Holandii, Izraelu, na Litwie, w Polsce, Rumunii, we Włoszech i Wielkiej Brytanii. Wszystkie prace koordynował ośrodek MERCS z siedzibą w Sheffield, w Wielkiej Brytanii.

W ramach badania PREDICT dokonano następujących ustaleń:

Zadanie 1

Osoby w wieku starszym są bezzasadnie wykluczane zarówno z prowadzonych uprzednio, jak i obecnie podejmowanych badań klinicznych. Dotyczy to badań obejmujących farmakologiczne i nefarmakologiczne leczenie chorób powszechnie występujących w tej grupie wiekowej, takich jak: niewydolność serca, inne choroby układu krążenia, depresja oraz otępienie.

Zadanie 2

Zdaniem przedstawicieli zawodów medycznych niedostateczna reprezentacja w badaniach klinicznych stawia osoby w starszym wieku w niekorzystnej sytuacji. Wymaga to podjęcia działań w celu zmiany tego stanu rzeczy.

Zadanie 3

Według pacjentów i ich opiekunów osoby w starszym wieku mają prawo do uczestnictwa w badaniach klinicznych; powinny także mieć dostęp do informacji dotyczących takich badań, aby w pełni świadomie podejmować decyzje co do przyjęcia nowych leków lub innych sposobów leczenia. Ponadto zgodnie z ich przekonaniem w ocenie skuteczności nowych leków ocenianych w badaniach klinicznych należy uwzględnić każdą, nawet niewielką, poprawę jakości życia.

Ustalenia poczynione w trakcie realizacji zadań 1, 2 i 3 uwzględniono w niniejszej karcie w toku prac, w których uczestniczyło liczne grono przedstawicieli zawodów medycznych, etyków, pacjentów oraz ich opiekunów ze wszystkich dziewięciu państw współtworzących wspólnotę PREDICT.

Więcej informacji na temat karty PREDICT można uzyskać na stronie internetowej PREDICT (www.predictEU.org).

KARTA DOTYCZĄCA UDZIAŁU OSÓB W STARSZYM WIEKU W BADANIACH KLINICZNYCH

1. OSOBY W STARSZYM WIEKU MAJĄ PRAWO DO TERAPII, KTÓRYCH SKUTECZNOŚĆ POTWIERDZONO NA PODSTAWIE WIARYGODNYCH I AKTUALNYCH DANYCH NAUKOWYCH.

1.1 Osoby w starszym wieku mają prawo do leczenia, którego skuteczność potwierdzono na podstawie wiarygodnych i aktualnych danych naukowych.

1.1.1. *Osoby w starszym wieku mają prawo oczekiwać, że proponowane im leki oraz sposoby leczenia poddano rzetelnej ocenie w badaniach klinicznych, a ich skuteczność udowodniono u osób w analogicznym wieku.*

2. PROPAGOWANIE IDEI UWZGLĘDNIANIA OSÓB W STARSZYM WIEKU W BADANIACH KLINICZNYCH ORAZ ZAPOBIEGANIE ICH DYSKRYMINACJI.

2.1. Osoby w starszym wieku nie powinny być dyskryminowane przy naborze do badań klinicznych.

2.1.1. *Osobom w starszym wieku należy przekazywać odpowiednie informacje i zapraszać je do udziału w badaniach klinicznych obejmujących metody leczenia przeznaczone dla tej grupy wiekowej.*

2.1.2. *Krajowe i międzynarodowe instytucje nadzorujące powinny zadbać o to, aby osoby w starszym wieku były uwzględniane w badaniach klinicznych bez dyskryminacji ze względu na wiek, płeć, narodowość, rasę i pochodzenie społeczne.*

2.1.3. *Komisje do spraw etyki w badaniach naukowych, instytucje finansujące, redakcje czasopism medycznych oraz instytucje nadzorujące powinny krytycznie analizować wszystkie badania w celu wykrywania przypadków nieuzasadnionego wykluczania kandydatów z powodu wieku, innych chorób, niepełnosprawności oraz prowadzonego leczenia farmakologicznego. Wszystkie przypadki niedopuszczenia takich osób do udziału w badaniu muszą być solidnie uzasadnione.*

2.2. Należy propagować konieczność uczestnictwa w badaniach klinicznych osób, u których występują liczne choroby.

2.2.1. *Krajowe i międzynarodowe instytucje nadzorujące powinny wymagać, aby w badaniach nad lekami przeznaczonymi dla osób w starszym wieku lub sposobami ich leczenia uwzględniano osoby, u których występują liczne choroby, powszechne w tej grupie wiekowej.*

2.2.2. *Krajowe i międzynarodowe instytucje nadzorujące powinny wymagać, aby w badaniach nad lekami przeznaczonymi dla pacjentów w podeszłym wieku i sposobami ich leczenia uwzględniano osoby starsze, które stosują powszechnie przepisywane leki.*

3. BADANIA KLINICZNE POWINNY BYĆ TAK PLANOWANE, ABY OSOBY W STARSZYM WIEKU MOGŁY W NICH UCZESTNICZYĆ.

3.1. Badania kliniczne powinny być planowane w taki sposób, aby osoby w starszym wieku mogły bez trudu w nich uczestniczyć.

3.1.1. *Osoby w podeszłym wieku powinny otrzymywać informacje na temat badań klinicznych, które umożliwią im podjęcie świadomej decyzji o uczestnictwie.*

Procedurę uzyskiwania świadomej zgody należy dostosować do potrzeb osób w starszym wieku, uwzględniając ich poziom wykształcenia, ewentualne zaburzenia ze strony narządów zmysłów oraz, jeśli zachodzi taka potrzeba, udział rodziny lub opiekunów.

3.1.2. *Prowadzenie badań klinicznych z udziałem osób w starszym wieku wymaga odpowiedniego przygotowania.*

Prowadzących badanie należy szkolić pod kątem prowadzenia badań klinicznych z udziałem osób, u których występują problemy w porozumiewaniu się, zaburzenia ze strony narządów zmysłów, zaburzenia poruszania się lub funkcji poznawczych.

3.1.3. *Prowadzący badanie powinni być przygotowani na to, że osobom w starszym wieku należy poświęcić więcej czasu, aby ich utwierdzać w zamiarze uczestnictwa i kontynuacji odpowiedzialnego udziału w badaniu.*

3.1.4. *Instytucje finansujące badania powinny wiedzieć, że osoby starsze mogą wymagać dodatkowej pomocy, aby mogły wziąć udział w badaniu.*

Instytucje finansujące badania powinny udzielać pomocy osobom w podeszłym wieku, aby umożliwić im odpowiedzialne uczestnictwo w badaniach. Dotyczy to zwłaszcza osób, u których występują problemy w porozumiewaniu i poruszaniu się, a także tych obarczonych opieką nad innymi osobami.

3.1.5. *Krajowe i międzynarodowe instytucje nadzorujące powinny propagować badania kliniczne planowane w taki sposób, aby ułatwić w nich udział osobom w starszym wieku.*

4. BEZPIECZEŃSTWO BADAŃ KLINICZNYCH Z UDZIAŁEM OSÓB W STARSZYM WIEKU.

4.1. Badania kliniczne, w których uczestniczą osoby w starszym wieku, powinny być możliwie jak najbezpieczniejsze.

4.1.1. *Prowadzący badanie powinni ocenić u osób w starszym wieku korzyści z uczestnictwa w badaniach klinicznych i ryzyko z tym związane.*

5. POMIAR WYNIKÓW POWINIEN BYĆ WŁAŚCIWY DLA OSÓB W STARSZYM WIEKU.

5.1. W badaniach klinicznych dotyczących chorób powszechnie występujących u osób w starszym wieku należy stosować mierniki wyników, które są właściwe dla osób należących do tej grupy wiekowej.

5.1.1. *Osoby prowadzące badania, instytucje finansujące oraz instytucje nadzorujące powinny dbać, aby w badaniach klinicznych dotyczących chorób powszechnie występujących u osób w starszym wieku były stosowane mierniki wyników właściwe dla osób w tej grupie wiekowej i uwzględniające pomiar jakości życia.*

5.1.2. *Instytucje finansujące badania kliniczne powinny korzystać z pomocy osób w starszym wieku oraz ich opiekunów podczas planowania badań, a także przy wyborze sposobu pomiaru wyników końcowych badań klinicznych dotyczących chorób występujących u osób w wieku podeszłym.*

6. NALEŻY SZANOWAĆ WARTOŚCI WYZNAWANE PRZEZ OSOBY W STARSZYM WIEKU UCZESTNICZĄCE W BADAANIACH KLINICZNYCH.

6.1. Należy szanować indywidualne wartości każdej osoby w starszym wieku uczestniczącej w badaniach klinicznych.

6.1.1. *Prowadzący badanie powinni szanować wartości wyznawane indywidualnie przez każdą osobę w starszym wieku.*

6.1.2. *Osoby w starszym wieku powinny mieć możliwość wycofania się z badań klinicznych bez uszczerbku na innym leczeniu i całej opiece.*

Karta może być powielana i rozpowszechniana bez ograniczeń, z wyjątkiem celów komercyjnych i pod warunkiem podania autorów i pełnej nazwy projektu PREDICT jako źródła.

Kartę należy cytować:

David L. Edbrooke, Garry H. Mills, Peter Crome, Antonio Cherubini, Joaquim Oristrell Salvà, Cees Hertogh, Katarzyna Szczerbińska, Vita Lesauskaite, Gabriel I. Prada, Mark Clarfield, Judith Sinclair-Cohen, Eva Topinková, Paul Dieppe, Andrew Beswick and PREDICT group and other contributors, who elaborated the Charter on Participation of Older People in Clinical Trials: The Charter On Participation of Older People in Clinical Trials. Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials Project.

Kartę opracował zespół PREDICT obejmujący następujące zespoły badawcze:

Medical Economics and Research Centre (MERCs), Sheffield, Wielka Brytania

prof. David L. Edbrooke – koordynator, dr Gary H. Mills – zastępca koordynatora, dr Judith Sinclair-Cohen – kierownik projektu, dr Cosseta Mineli, Glenis Gowan, Nick Faulks

Perugia University, Włochy

prof. Antonio Cherubini, prof. Umberto Senin, dr Annalisa Longo, dr Carmelinda Ruggiero, Nicoletta Ricciarelli

Keele University, Wielka Brytania

prof. Peter Crome, dr Frank Lally, dr Bernadette Bartlam, prof. Ilana Crome, prof. Tom Scharf, dr Roger Beech, dr Christine Roffe

Sabadell Hospital, Hiszpania

dr Joaquim Oristrell, dr Germaine Diestre, dr Albert Farre, dr Antonio Nogueras, dr Xavier Pla, Margarida Pla

University Medical Centre, Amsterdam, Holandia

prof. Cees Hertogh, prof. Miel Ribbe, dr Miranda Dik, dr Martien Muller

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

dr Katarzyna Szczerbińska, dr Zbigniew Zalewski, dr Marcin Cwynar, prof. Jan Hartman

Kaunas University of Medicine, Litwa

prof. Vita Lesauskaite, dr Jurate Macijauskiene, dr Aurelija Blazeviciene, prof. Irayda Jakusovaite

Ana Aslan National Institute of Gerontology and Geriatrics, Rumunia

dr hab. Gabriel-Ioan Prada, dr Raluca Pircalabu, dr Ileana Raducanu

Ben-Gurion University, Izrael

prof. Mark Clarfield, dr Tzvi Dwolatzky, Sahar Anavi, dr Alan Jotkowitz, prof. Sara Carmel, prof. Daniel Sinclair

Charles University, Republika Czeska

prof. Eva Topinková, dr Jiri Simek, dr Daniela Fialova

Medical Research Council, Wielka Brytania

prof. Paul Dieppe – Peninsula Medical School, Andrew Beswick, prof. Yoav Ben-Shlomo, dr Margaret Burke

Koordinator projektu

Koordinatorem projektu był prof. David Edbrooke, wspólnie z dr Garry Millsem reprezentujący Medical Economics and Research Centre, Royal Hallamshire Hospital w Sheffield w Wielkiej Brytanii.

Skład polskiego zespołu w badaniu PREDICT

dr n. med. K. Szczerbińska (kierownik zespołu polskiego; e-mail: katarzyna.szczerbinska@uj.edu.pl), reprezentująca Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medium, prof. dr hab. Jan Hartman, dr Zbigniew Zalewski, reprezentujący Zakład Filozofii i Bioetyki, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medium, dr n. med. Marcin Cwynar, reprezentujący Klinikę Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medium.

Ponadto w skład polskiej grupy opracowującej kartę weszli:

dr hab. n. med. Jerzy Gałowski, reprezentujący Klinikę Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medium oraz dr n. med. Agnieszka Szymczakiewicz-Multanowska, Dyrektor Medyczny Centrum Badań Farmakologii Klinicznej „monipol” w Krakowie.

Abstract

The charter of older people rights to participate in clinical trials

Key words: clinical trials, elderly, discrimination, patients, rights, charter, PREDICT

The results of initial literature review indicate that elderly persons are underrepresented in the clinical trials on which clinical recommendations are based. This gave stimulus to perform the 'Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials' (PREDICT) project, financed by the EU within the FP7. The goal of the PREDICT was to study reasons why older people are excluded from clinical trials based on age-related criteria and development of the charter including recommendations to prevent their exclusion. The project gathered investigators from 11 institutions in 9 countries: Czech Republic, Israel, Italy, Lithuania, the Netherlands, Poland, Romania, Spain, and the UK. Within the scope of PREDICT, first, to assess the scope of the problem the systematic review of literature was performed, then the opinion shared by the health care professionals, ethicists, and representatives of pharmaceutical industry on the possible reasons of underrepresentation of old people in trials was examined, then finally the opinion of elderly patients and their caregivers were assessed. The analysis of gathered data enabled creation of PREDICT charter which contains recommendations aiming to increase the participation of elderly people in clinical trials.

Piśmiennictwo:

1. Crome P., Natarajan I., *The National Service Framework for Older People: England's approach to ending age discrimination in services and therapeutics*, „Drugs Aging” 2004; 21: 499–510.
2. Martin K., Begaud B., Latry P. et al., *Differences between clinical trials and postmarketing use*, „Br. J. Clin. Pharmacol.” 2004; 57: 86–92.
3. Bartlett C., Doyal L., Ebrahim S. et al., *The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials*, „Health Technol. Assess.” 2005; 38: 1–152.
4. Glynn R.J., Brock D.B., Harris T. et al., *Use of antihypertensive drugs and trends in blood pressure in the elderly*, „Arch. Intern. Med.” 1995; 155: 1855–1860.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, „The Lancet” 1994; 344(8934): 1383–1389.
6. Avorn J., *Including elderly people in clinical trial*, „BMJ” 1997; 315: 1033–1034.
7. Filho J.M.C., *Appraising clinical trial evidence for elderly people: Special considerations*, „Age Ageing” 2001; 30: 117–119.
8. Bouvenot G., Villani P.: *Do premarketing trials help to predict drug-related iatrogenic effects in elderly patients?* „Therapie” 2004; 59: 233–236.
9. Szczerbińska K., Zalewski Z., Gałowski J., Hartman J., Cwynar M., Szymczakiewicz-Multanowska A., Edbrooke D., Mills G., Crome P., Cherubini A., Oristrell Salvà J., Hertogh C., Topinková E., Lesauskaite V., Prada G.I., Clarfield M., Dieppe P., Beswick A., Sinclair-Cohen J. i zespół PREDICT, *Udział osób starszych w badaniach klinicznych – prezentacja założeń projektu PREDICT*, „Gerontologia Polska” 2010; 18(4): 107–113.
10. Cherubini A., Oristrell J., Pla X., Ruggiero C., Ferretti R., Diestre G., Clarfield A.M., Crome P., Hertogh C., Lesauskaite V., Prada G.I., Szczerbińska K., Topinkova E., Sinclair Cohen J., Edbrooke D., Mills G.H., *The persistent exclusion of older subjects from ongoing clinical trials on heart failure*, „Archives of Internal Medicine” 2011; 171(6): 550–556.

11. Beswick A., Dieppe P., Burke M., Cherubini A., Oristrell J., Hertogh C., Szczerbńska K., Lesauskaite V., Prada G., Clarfield AM., Topinková E., Carmel S., Crome P., Mills GH., *Improving representation of older people in clinical trials: a PREDICT systematic review*, „European Journal of Public Health” 2009; 19(Suppl. 1): 73–74.
12. Crome P., Lally F., Cherubini A., Oristrell J., Beswick A.D., Clarfield A.M., Hertogh C., Lesauskaite V., Prada G.I., Szczerbńska K., Topinkova E., Sinclair-Cohen J., Edbrooke D. and Mills G.H., *Exclusion of older people from clinical trials: professional views from nine European countries participating in the PREDICT study*, „Drugs Aging” 2011; 28(8): 667–677.
13. Szczerbńska K., Zalewski Z., Cwynar M., Crome P., Beswick A., Cherubini A., Oristrell J., Mills GH, Sinclair-Cohen J., Dieppe P., Hertogh C., Topinková E., *How to increase the participation of the elderly in clinical trials – preliminary data from the PREDICT project*, „European Journal of Public Health” 2009; 19(Suppl. 1): 201.
14. Szczerbńska K., Zalewski Z., Cwynar M., *Jak zwiększyć udział osób starszych w badaniach klinicznych według opinii polskich uczestników projektu PREDICT*, „Gerontologia Polska” (w druku).
15. Bartlam B., Lally F., Crome P., Topinková E., Clarfield M., Cherubini A., Lesauskaite V., Hertogh C.M., Szczerbńska K., Prada G., Farre A., Sinclair-Cohen J.; Mills G., *The PREDICT Study. Patients and carers views of older peoples participation in clinical trials*, „European Geriatric Medicine” 2010; 1(Suppl.1): S82.
16. *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office 1949; 2(10): 181–182.
17. *The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, April 18, 1979; Dok. elektr. <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm> [dostęp z 2.11.2010 r.].
18. Irvine K., Hilton E., *Ensuring a HIPAA-compliant informed consent process: A guide for clinical research professionals*, CenterWatch, Boston 2003.
19. Council for International Organizations of Medical Sciences, *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. [Międzynarodowe Zalecenia Etyczne Dotyczące Badań Biomedycznych z Udziałem Ludzi], COIMS, WHO, Geneva: 2002. Dok. elektr. http://www.cioms.ch/publications/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm [dostęp z 2.11.2010 r.].
20. Dunn C.M., Chadwick G., *Protecting study volunteers in research: A manual for investigative sites*, CenterWatch, Boston 1999.
21. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *E 7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics* [Badania Wspierające Specjalne Populacje: Geriatria – E7]. ICH 1993. Dok. elektr. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA483.pdf> [dostęp z 2.11.2010 r.].
22. *Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi*. Dz.U. Wspólnot Europejskich z dn. 28.11.2001. Dok. elektr. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:13:27:32001L0083:PL:PDF> [dostęp z 2.11.2010 r.].
23. *Dyrektywa 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka*. Dz.U. Wspólnot Europejskich z dn. 1.05.2001. Dok. elektr. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:13:26:32001L0020:PL:PDF> [dostęp z 2.11.2010 r.].

O autorach

dr n. med. Katarzyna Szczerbińska – Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Kraków.

dr Zbigniew Zalewski – Zakład Filozofii i Bioetyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Kraków.

dr n. med. Joaquim Oristrell Salvà – Sabadell Hospital, Hiszpania.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Szczerbińska
Instytut Zdrowia Publicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medium
ul. Grzegórzecka 20, 31-531 Kraków
e-mail: katarzyna.szczerbinska@uj.edu.pl
tel. 12-433-28-01
fax. 12-421-74-47