

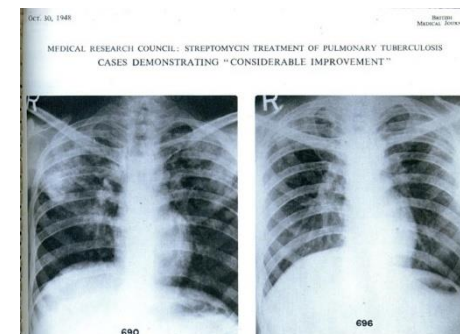
Od badań niekomercyjnych do komercyjnych i z powrotem

dr med. Piotr Iwanowski

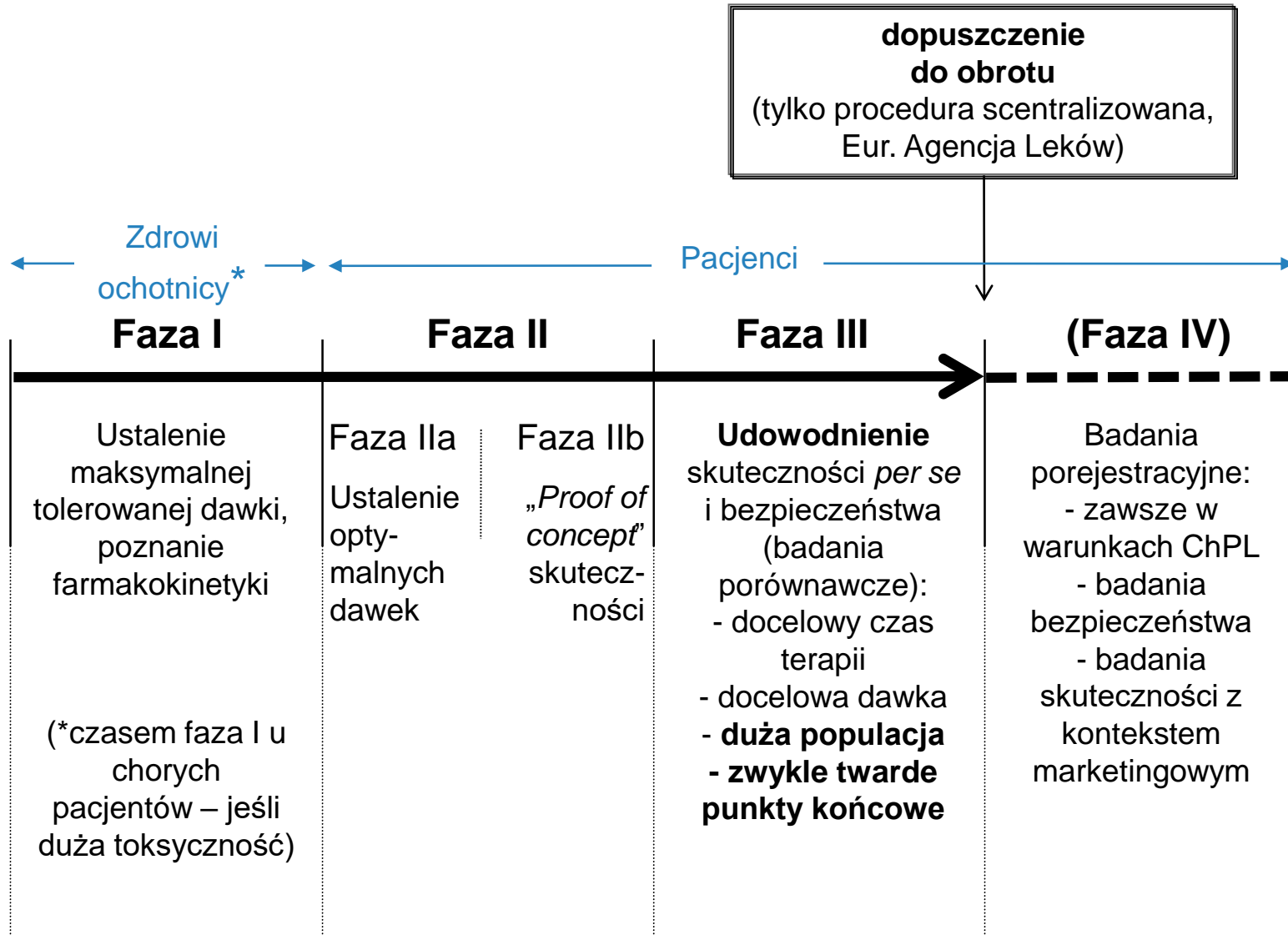
Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych
w Polsce

Pierwsze współczesne badania kliniczne (niekomercyjne!)

- Pierwsze badanie z randomizacją: Ocena skuteczności surowicy przeciwkstuścowej, J. Fibiger, 1898
- Pierwsze badanie ze ślełą próbą: Ocena skuteczności surowicy w leczeniu błonicy, A. Bigel, Niemcy, 1918
- Pierwsze badanie z użyciem placebo: Badanie ekstraktu z *Penicillium* w nieżycie górnych dróg oddechowych, Wlk. Brytania, 1944
- Pierwsze nowożytne badanie z grupą kontrolną oraz poprawną randomizacją: Badanie skuteczności streptomycyny w leczeniu gruźlicy, Medical Research Council, Wlk. Brytania. 1948



Współczesny rozwój kliniczny leku innowacyjnego: fazy



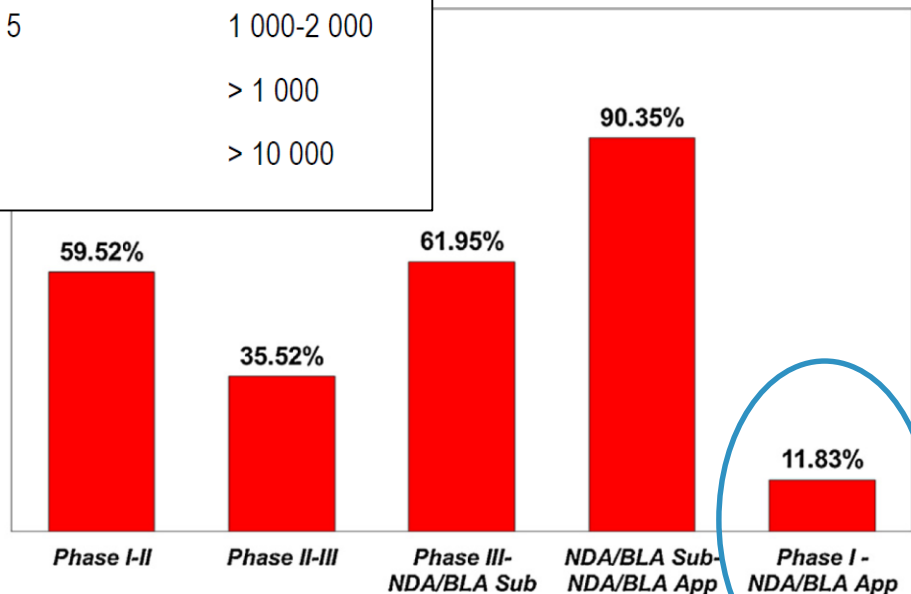
Rozwój przed- i kliniczny leku innowacyjnego: statystyki sukcesu

Faza	Grupa badana	Liczba badanych substancji	Liczba badanych osób
Synteza	in vitro	3 000 – 10 000	-
Przedkliniczna (0)	zwierzęta	10 – 20	-
I	zdrowi ochotnicy	5 – 10	20 – 100
II	chorzy	2 – 5	1 000-2 000
III	chorzy (randomizacja)	2	> 1 000
IV (porejestracyjne)	chorzy	1	> 10 000



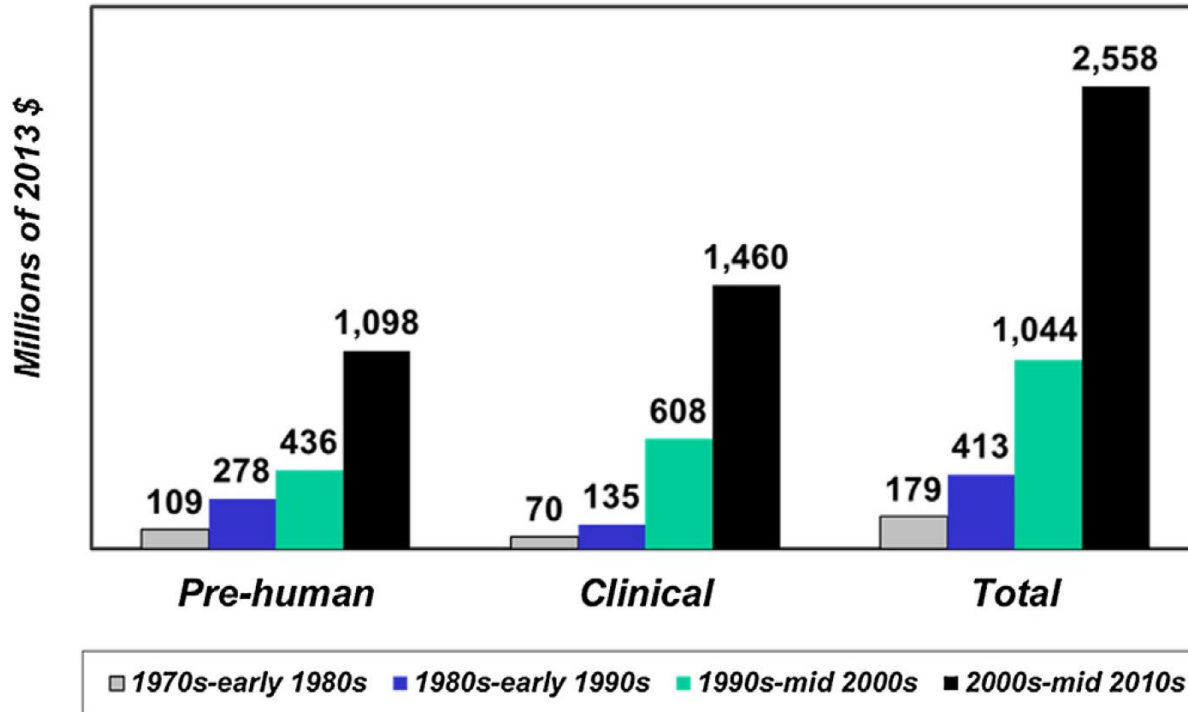
Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnych faz badań (dane z USA)

Źródło: J.A. DiMasi i in. *Journal of Health Economics* 2016; 47: 20–33



NDA/BLA Sub = New Drug Application/Biologic License Application submission
 NDA/BLA App = New Drug Application/Biologic License Application approval

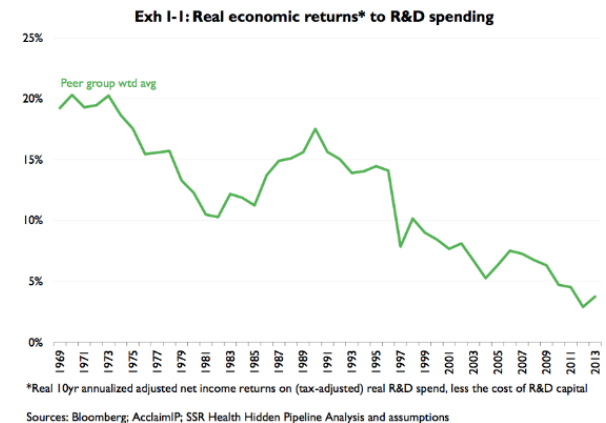
Rozwój przed- i kliniczny leku innowacyjnego: koszt



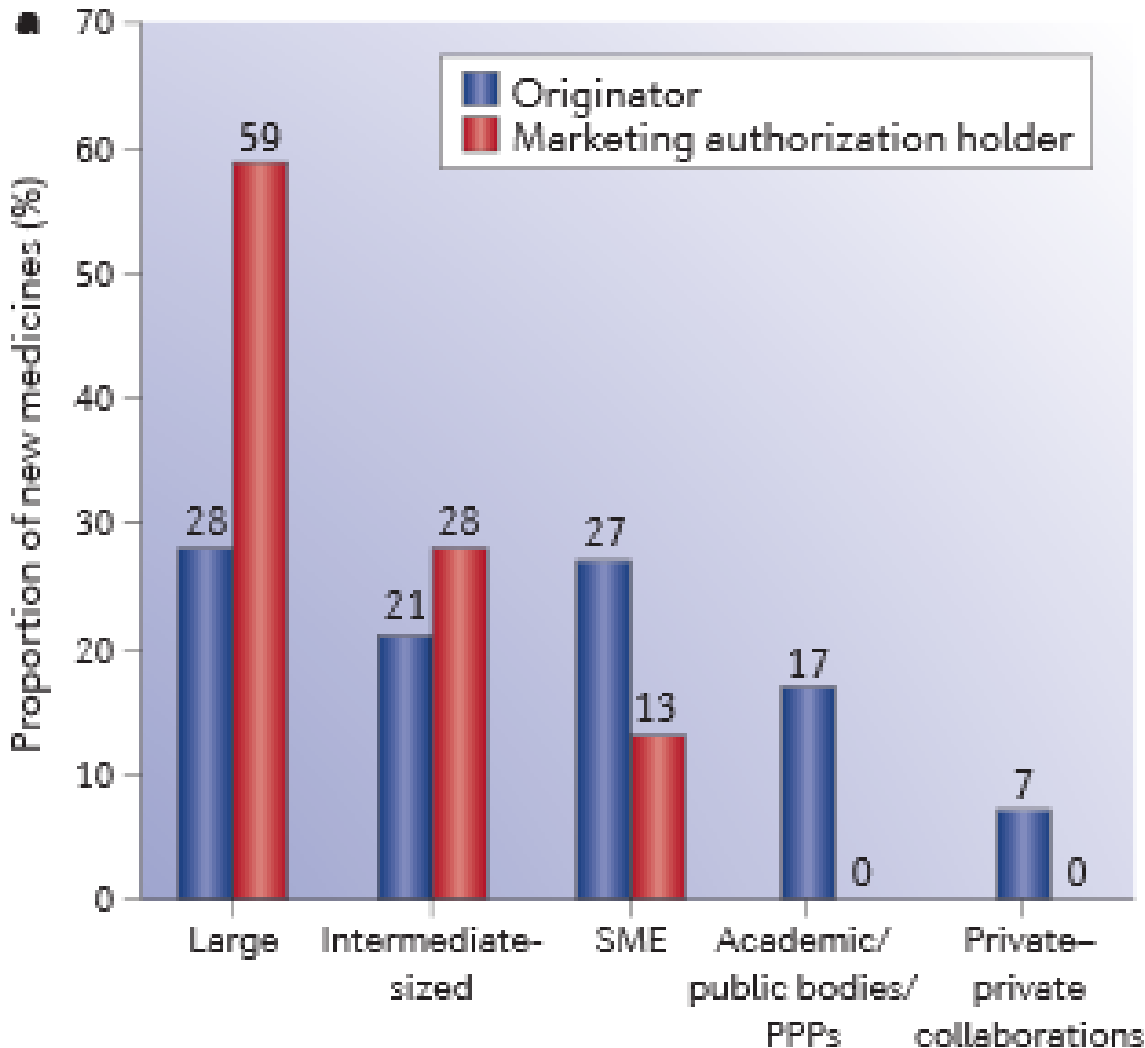
Źródło: J.A. DiMasi i in. *Journal of Health Economics* 2016; 47: 20–33



Zwrot inwestycji w badania i rozwój w przemyśle farmaceutycznym (1969-2013)



Rozwój leków innowacyjnych: kto to robi?



Źródło: *Regulatory watch: Where do new medicines originate from in the EU?* Lincker H i in. *Nature Reviews Drug Discovery* 2014; 13: 92–93

Rozwój leków a badania niekomercyjne *sensu stricto* (=strategy trials)

- Podstawowym celem badań I – III fazy co do zasady **nie jest** porównanie strategii terapeutycznych (czyli dostarczenie wiedzy lekarzowi, jak najlepiej leczyć pacjentów)
- Są one przeprowadzane przede wszystkim po to, aby **dopuścić lek do obrotu**
 - Według opublikowanych wytycznych regulatorów
 - Według wskazówek otrzymanych w toku doradztwa naukowego (*Scientific Advice* – EMA, *End-of-Phase-2 Meeting* – FDA)
- Ciągłe duża nierównowaga i pole do popisu dla badań niekomercyjnych odnośnie *strategy trials*...

Przykład analizy z rozwoju klinicznego antybiotyków:

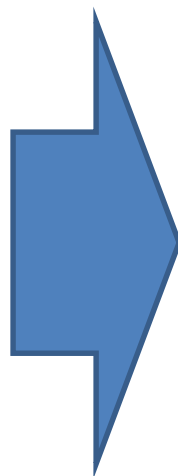
Proposal Subject	Clinical Requests	Addressed by Registrational Trials since 2013	What We Get: FDA-Approved Agents By Indication Since 2013	
Duration of IV antibiotics	5	0	4	Dalbavancin (2014) Oritavancin (2014) Tedizolid (2014) Delafloxacin (2018)
Combination antibiotic therapy	3	0	4	Ceftolazone/tazobactam (2014) Ceftazadime/avibactam (2015) Meropenem/vaborbacam (2017) Plazomicin (2018)
Treatment of MDR Pathogens	3	0	3	Ceftolazone/tazobactam (2014) Ceftazadime/avibactam (2015) Eravacycline (2018)
Route of Administration	2	0	1	Telavancin (2013)
			1	Bezlotoxumab (2016)
				<i>Clostridium difficile</i>

<https://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/>

Źródło:
Fovler VG.
*The Rationale
for Strategy Trials,
ID Week,
San Francisco,
październik 2018*

Strategy trials: jak zmierzyć czy dana strategia terapeutyczna/lek jest dobra/y?

- Większa skuteczność kliniczna (*efficacy*)?
 - W twardych punktach końcowych?
 - Czy też wystarczy w zastępczym punkcie końcowym?
- Lepszy profil bezpieczeństwa?
 - Który rodzaj działań niepożądanych wziąć do oceny?



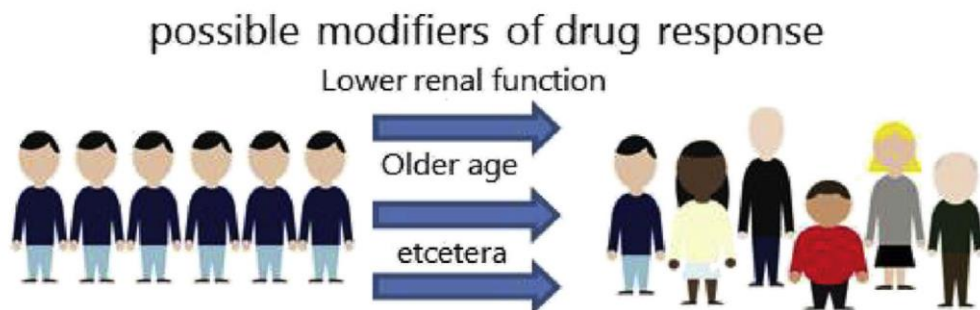
Ocena stosunku
korzyści do ryzyka
(*Benefit/Risk Ratio, B/R*)

Metaanalizy

Z metodologią oceny B/R borykają się także regulatorzy rynku w badaniach komercyjnych:

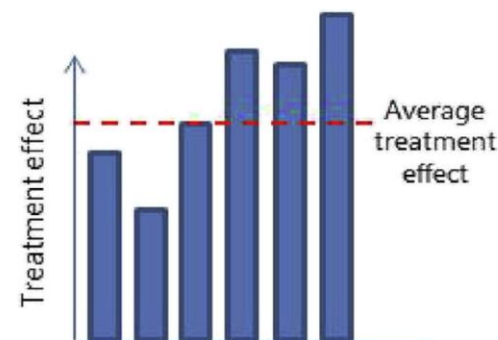
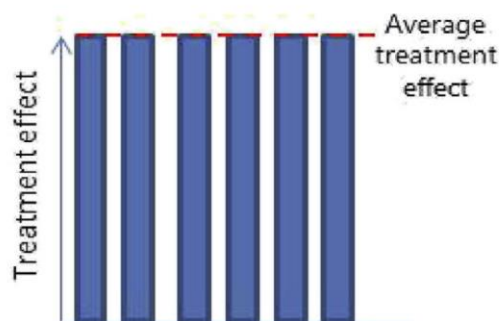
Strategy trials: metodologia badania explanatory czy pragmatyczna?

Generalizability of study results to patient population of interest



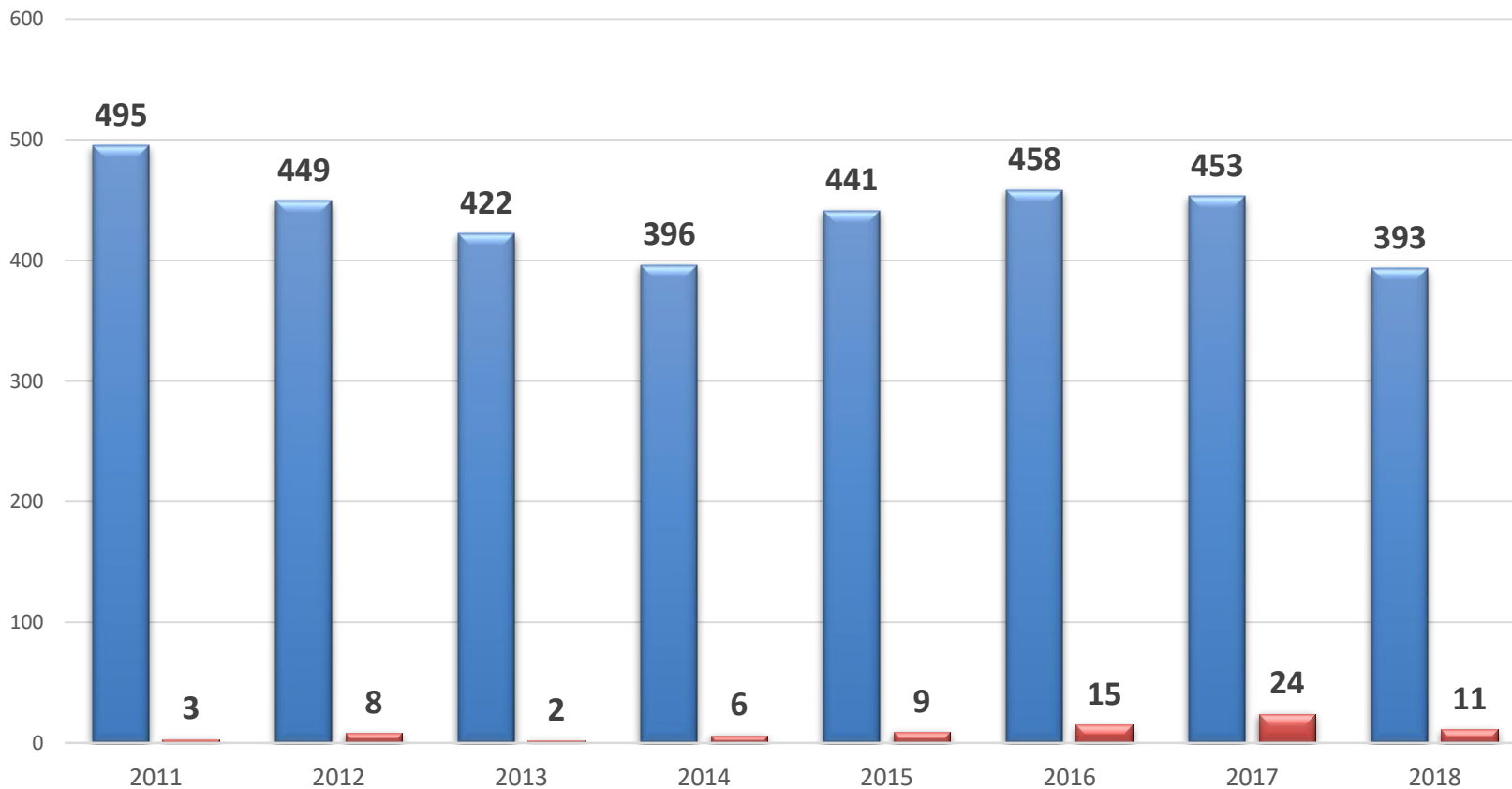
Model *explanatory*,
dominujący w
badaniach
komercyjnych

Model badania
pragmatycznego, chętnie
używany w badaniach
niekomercyjnych

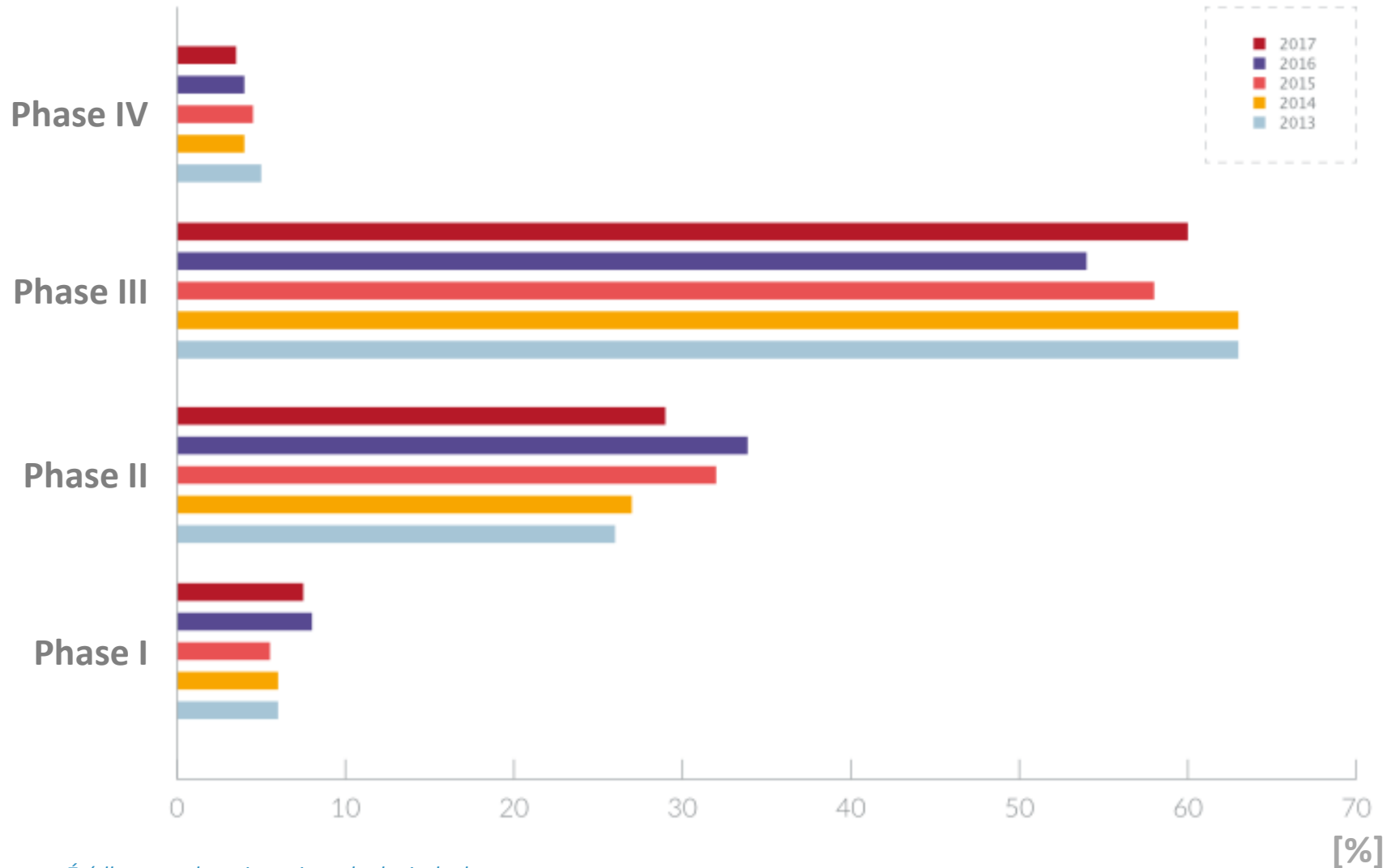


Źródło: Zuidgeest i in. *Journal of Clinical Epidemiology* 2017; 88 : 7e13

Badanie kliniczne w Polsce: komercyjne vs. niekomercyjne (2011-2018)

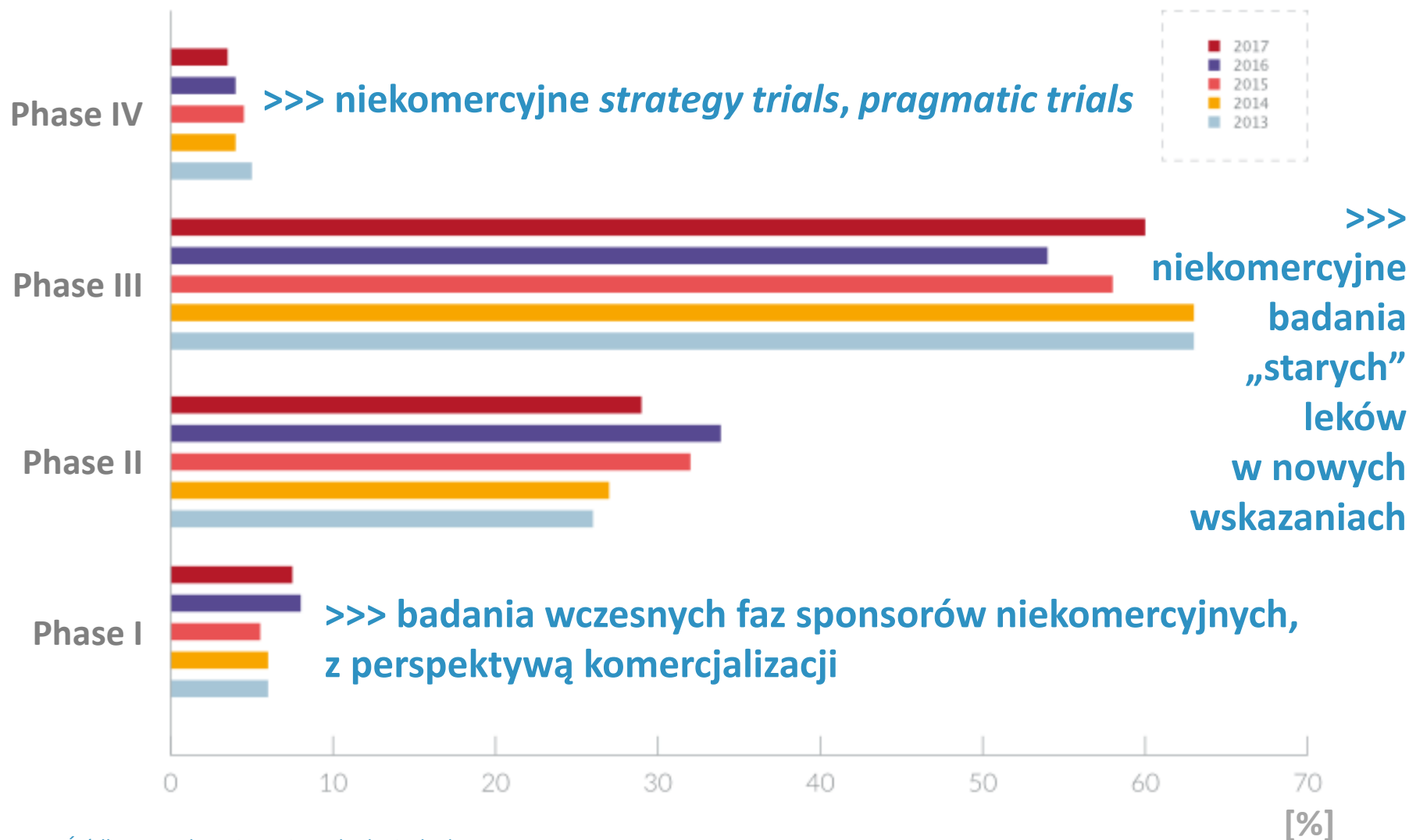


Badanie kliniczne w Polsce: wg faz (2013-2017)



Źródło: na podstawie pacjentwbadaniach.pl

Badanie kliniczne w Polsce: obszary dla badań niekomercyjnych



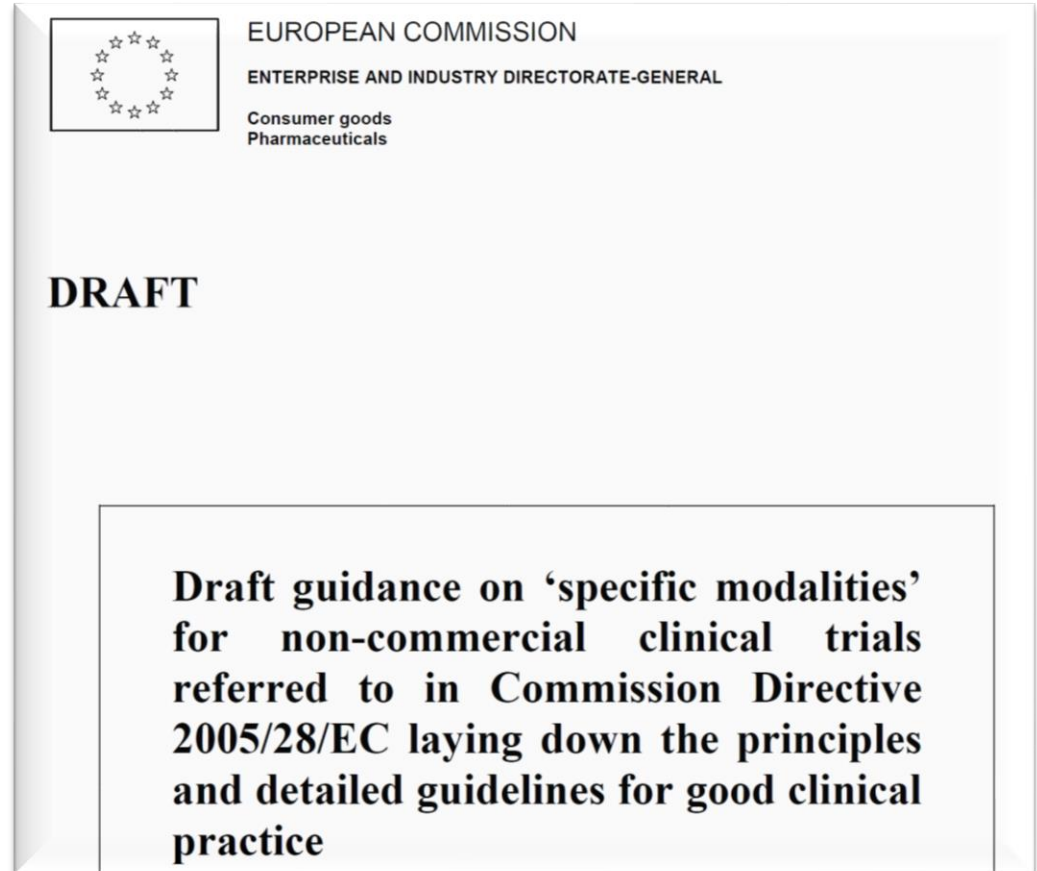
Niekomercyjne badania kliniczne: jeden z priorytetów ABM

„Celem działalności Agencji jest wspieranie działalności innowacyjnej w ochronie zdrowia, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju niekomercyjnych badań klinicznych”.

Art. 1 ust. 7 ustawy z dnia 21 lutego 2019 r. o Agencji Badań Medycznych

Niekomercyjne badania kliniczne: definicja?

- Europejskie rozporządzenie o badaniach klinicznych (536/2014) nie zawiera definicji niekomercyjnego badania klinicznego
- Polska definicja w ustawie – Prawo farmaceutyczne jest wzorowana na definicji z byłych, roboczych wytycznych Komisji Europejskiej z 2006 r.:



Niekommercyjne badania kliniczne: definicja? (1/3)

Byłe wytyczne KE (2006)	Ustawa – Prawo farmaceutyczne (2014)	Przyszła ustawa o badaniach klinicznych
<p>the sponsor should be a university, a hospital, a public scientific organisation, a non profit institution, a patient organisation or a researcher</p>	<p>sponsor będący uczelnią lub federacją podmiotów systemu szkolnictwa wyższego i nauki [w rozumieniu ustawy „Konstytucja dla nauki] lub innym podmiotem posiadającym uprawnienie do nadawania co najmniej stopnia naukowego doktora [...], badaczem, organizacją pacjentów, organizacją badaczy lub inną osobą fizyczną lub prawną lub jednostką organizacyjną nieposiadającą osobowości prawnej, której celem działalności nie jest osiągnięcie zysku w zakresie prowadzenia i organizacji badań klinicznych bądź wytwarzania lub obrotu produktami leczniczymi</p>	<p>?</p>

Niekomercyjne badania kliniczne: definicja? (2/3)

Byłe wytyczne KE (2006)	Ustawa – Prawo farmaceutyczne (2014)	Przyszła ustawa o badaniach klinicznych
the ownership of the data of these trials should belong to the sponsor listed in the first bullet point	właścicielem danych uzyskanych w trakcie badania klinicznego jest sponsor [niekomercyjny]	?
no agreements between the sponsor and third parties allowing them to use the data for regulatory or marketing purposes should be in place	sponsor, składając wniosek o rozpoczęcie badania klinicznego niekomercyjnego, oświadcza, że nie zostały zawarte i nie będą zawarte podczas prowadzenia badania klinicznego jakiegokolwiek porozumienia umożliwiające wykorzystanie danych uzyskanych w trakcie badania klinicznego niekomercyjnego w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, dokonania zmian w istniejącym pozwoleniu lub w celach marketingowych	

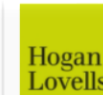
Niekomercyjne badania kliniczne: definicja? (3/3)

Byłe wytyczne KE (2006)	Ustawa – Prawo farmaceutyczne (2014)	Przyszła ustawa o badaniach klinicznych
<p>the design, conduct, recording and reporting of the clinical trial should be under the control of the sponsor</p>	<p><i>≠ wykorzystanie w badaniu klinicznym niekomercyjnym badanych produktów leczniczych uzyskanych od wytwórcy lub podmiotu odpowiedzialnego bezpłatnie lub po obniżonych kosztach, wsparcie merytoryczne lub techniczne wytwórcy lub podmiotu odpowiedzialnego wymaga niezwłocznego poinformowania właściwej komisji bioetycznej i Prezesa Urzędu</i></p>	<p>?</p>
<p>the studies should not be part of the development programme for a marketing authorisation of a medicinal product</p>	<p>dane uzyskane w trakcie badania klinicznego niekomercyjnego nie mogą być wykorzystane w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, dokonania zmian w istniejącym pozwoleniu lub w celach marketingowych</p>	

Niekomercyjne badania kliniczne: co z komercyjnym wykorzystaniem danych? Przykład rozwiązania włoskiego

GCP_{pl}

Legislative decree opens way to commercial use of data obtained by non-profit clinical trials



05 June 2019

Źródło: Hogan Lovells

On 8 May 2019 the Italian government approved a legislative decree on clinical trials that introduces changes to several provisions of the existing national regulation on clinical trials (the Amending Act).

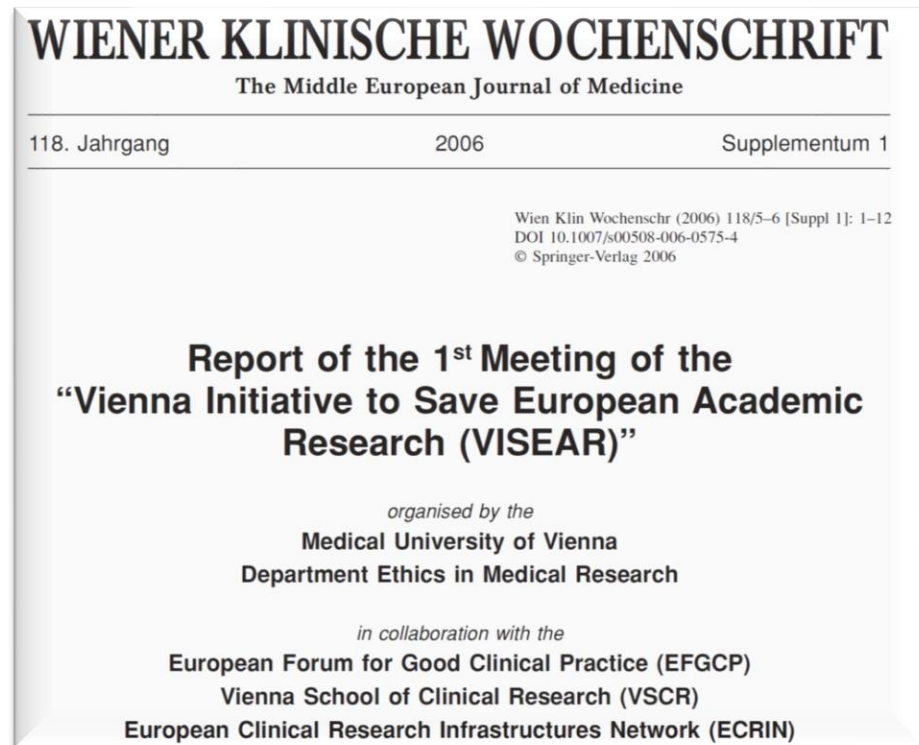
[...]

*The Amending Act stipulates that data and results obtained from non-profit clinical trials, including low-intervention clinical trials, may be assigned to third parties for authorisation purposes, provided that either the sponsor or the assignee **refunds and reimburses** any direct or indirect associated costs. The consideration paid in exchange for the ownership of the data and results will cover the costs of the clinical trial, including the reimbursement of any tax facilitation that the sponsor may have enjoyed as a consequence of the trial's non-profit initial qualification. In addition, when the price is calculated, due account will be taken of the royalty and revenues that the data and results may generate if they become subject of IP rights.*

Niekomercyjne badania kliniczne: taki sam reżim jak w badaniach komercyjnych?



Dyrektywa unijna 2001/20/WE **w praktyce zrównała reżim** prowadzenia badań niekomercyjnych (obowiązki sponsora, badacza, pozwolenie urzędowe na rozpoczęcie badania, obowiązek ubezpieczenia, monitorowanie, raportowanie pharmacovigilance itd.) z badaniami komercyjnymi



Niekommercyjne badania kliniczne: taki sam reżim jak w badaniach komercyjnych?



Dyrektywa unijna 2005/28/WE dodała pewną furtkę dla ułatwień **narodowych** dla badań niekomercyjnych:

„Warunki przeprowadzania badań niekomercyjnych przez badaczy niezależnych oraz placówki, w których przeprowadzane są badania kliniczne, sprawiają, iż stosowanie niektórych szczegółów dobrej praktyki klinicznej jest zbędne lub zagwarantowane w inny sposób. „

„Stosując zasady, szczegółowe wytyczne oraz wymogi [...] wobec niekomercyjnych badań klinicznych przeprowadzanych przez badaczy bez udziału przemysłu farmaceutycznego, Państwa Członkowskie mogą wprowadzić specyficzne przepisy krajowe celem ujęcia specyfiki tych badań [...]”

Nowe rozporządzenie 536/2014 praktycznie nie zawiera konkretnych ułatwień dla badań niekomercyjnych => kwestia pozostaje do regulacji narodowych

Dobra Praktyka Kliniczna

- dobra także dla badań niekomercyjnych?

Krytyka:

...że myląca nazwa

(praktyka kliniczna to nie praktyka badań klinicznych)

...że oparte na nieformalnym konsensusie (zamiast na dowodach i odniesieniach do literatury)

...że nie ujawnieni autorzy

...że stworzona bez udziału badaczy i przedstawicieli pacjentów

...że nie opublikowana w czasopiśmie indeksowanym w PubMed

...że nie aktualizowana

...że większy nacisk na zapewnienie jakości danych (monitorowanie, audyt, inspekcje) niż na właściwe projektowanie badań oraz analizowanie i publikowanie wyników

...że mnoży biurokrację w badaniach („Garbage Collection Practice”)

...że niewykonalna dla wielu badań niekomercyjnych (bo stworzona dla przemysłu)

(Źródło: *podst. m.in. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. Lancet 2005; 366: 172–74*)

