

# Specyfika niekomercyjnych badań klinicznych z udziałem uczelni medycznych

Joanna Ronowicz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7959-7924>

Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Adres do korespondencji: Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz, e-mail: joanna.ronowicz@gmail.com

**The specificity of non-commercial clinical trials with the participation of medical universities** · Non-commercial clinical trials play an increasingly essential role for global health. Thanks to them a progress of knowledge in medical and health sciences is possible. Non-commercial clinical trials are conducted without the participation of pharmaceutical companies, mainly in order to evaluate the effectiveness and safety of drug products already used in the pharmaceutical market. These studies are usually initiated by researchers working at medical universities and they are conducted in clinical hospitals. The Pharmaceutical Law states that the data obtained in non-commercial clinical trials cannot be used for marketing purposes and for changes to existing marketing authorizations. Non-commercial studies are usually carried out with the use of already registered drug products, but used in different dosages, different patient groups (eg. pediatric) or in another application. Non-commercial research leads to the development of new treatments for rare diseases which are rarely in the interest of pharmaceutical companies. This approach allows to broaden the knowledge of medicines, find a new application or a more effective dose. In Poland, non-commercial clinical trials constitute ca. 2–5% of all registered research. In the Western European countries, this rate is much higher (20–25%). There are many difficulties in undertaking independent clinical research without support from the pharmaceutical industry. There is a need to support non-commercial clinical trials addressed to relevant questions about public health and clinical decisions. In Poland, more funding for non-commercial research is still needed. In February 2019, the Medical Research Agency was established as the institution responsible for the development in the field of medical and health sciences. It can be a significant step to support non-commercial clinical trials and consequently it may open access to advanced modern pharmacotherapies for patients or reduction in the cost of treatment of selected diseases.

**Keywords:** non-commercial clinical trials, Medical Research Agency, academic clinical trials.

**A**ktualnie w Polsce trwają prace nad ustawą o badaniach klinicznych. W naszym kraju każdego roku do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wpływa około 450 wniosków o zarejestrowanie badania klinicznego. W Polsce rejestrowane są głównie badania III i II fazy w obszarach terapeutycznych, takich jak: onkologia, neurologia, kardiologia, diabetologia, reumatologia.

Przed wprowadzeniem nowego leku do obrotu przeprowadzane są długotrwałe i kosztowne badania kliniczne, regulowane ściśle przepisami prawa. Badanie kliniczne produktu leczniczego jest eksperymentem medycznym z użyciem produktu leczniczego przeprowadzonym na ludziach. Badanie kliniczne przeprowadza się zgodnie z zasadami określonymi w art. 37b–37ag Ustawy Prawo farmaceutyczne [1]. W trakcie trwania badania zbierane są dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności badanego produktu leczniczego. Dane te są niezbędne na etapie rejestracji i dopuszczenia nowego produktu leczniczego do obrotu. W większości przypadków sponsorem inicjującym i finansującym badanie kliniczne jest firma farmaceutyczna lub biotechnologiczna.

Niekommercyjne badania kliniczne (zwane również badaniami akademickimi lub uniwersyteckimi) odbywają się bez udziału firm z sektora farmaceutycznego czy biotechnologicznego. Badania te są często inicjowane przez badaczy, będących pracownikami uczelni i są prowadzone w oparciu o szpitale kliniczne [2]. Definicja badania klinicznego niekomercyjnego jest konsekwencją zaimplementowania do polskiego systemu prawnego dyrektywy 2005/28/WE oraz dyrektywy 2001/20/WE.

Według przepisu art. 37ia Ustawy Prawo farmaceutyczne, w przypadku badania klinicznego niekomercyjnego właścicielem danych uzyskanych w trakcie badania jest sponsor, będący uczelnią lub inną placówką naukową posiadającą prawo nadawania stopni naukowych, której celem działalności nie jest uzyskanie zysku w zakresie prowadzenia i organizacji badań klinicznych bądź wytwarzania lub obrotu produktami leczniczymi [1, 3–4].

Badania niekomercyjne najczęściej prowadzone są z wykorzystaniem już zarejestrowanych produktów leczniczych, które mogą być wykorzystane w ocenie skuteczności leczenia chorób rzadkich. W ten sposób prowadzą do opracowania nowych metod leczenia. Celem inicjowanych przez uczelnie niekomercyjnych badań klinicznych jest często opracowanie nowych standardów leczenia (np. choroby nowotworowej) poprzez zastosowanie terapii skojarzonej [5, 6].

W krajach Unii Europejskiej około 20–25% nowo rejestrowanych badań klinicznych stanowią badania uniwersyteckie. Bywa też, że w niektórych obszarach terapeutycznych liczba uczestników badań niekomercyjnych jest wyższa niż w badaniach komercyjnych [4]. Tymczasem w Polsce wśród rejestrowanych co roku badań klinicznych zaledwie około 2–5% stanowią badania uniwersyteckie [7]. Pożądana byłaby zmiana tych proporcji poprzez wprowadzenie rozwiązań systemowych, ułatwiających finansowanie badań niekomercyjnych.

### **Znaczenie niekomercyjnych badań klinicznych**

W niekomercyjnych badaniach klinicznych badacze koncentrują się głównie na analizie skuteczności już zarejestrowanych produktów leczniczych, produkty te stosowane są w innym schemacie dawkowania lub w innym wskazaniu terapeutycznym niż leki dopuszczone do obrotu. Badania niekomercyjne stwarzają możliwość zastosowania produktów leczniczych stosowanych do tej pory u osób dorosłych w populacji pediatrycznej [2, 4, 6].

Efektom badań niekomercyjnych może być wybór skuteczniejszego z dwóch ramion terapeutycznych, zmiana lub modyfikacja standardów leczenia, wybór chemioterapii dającej mniej działań niepożądanych. Celem badań niekomercyjnych jest często ocena możliwości użycia już zarejestrowanych produktów leczniczych w leczeniu schorzeń rzadkich [8]. Tym samym badania te stwarzają realną szansę na rozwój farmakoterapii chorób rzadkich, w przypadku których podejmowanie nowych badań klinicznych rzadko spotyka się z zainteresowaniem firm farmaceutycznych.

Badania niekomercyjne pozwalają szukać nowych terapii w onkologii dziecięcej. W Polsce wśród zachorowań na nowotwory mniej niż 1% dotyczy populacji dziecięcej. U dzieci najczęściej występują białaczki, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego oraz chłoniaki. W leczeniu chorób rzadkich w onkologii pediatrycznej, ogromną rolę odegrać mogą badania uniwersyteckie, dzięki nim możliwy jest postęp terapeutyczny w leczeniu chorób nowotworowych u dzieci [8–10].

### **Organizacja i prowadzenie niekomercyjnego badania klinicznego**

Uczelnia jako sponsor badania, składając wniosek do prezesa URPLW MiPB o rozpoczęcie niekomercyjnego badania klinicznego, oświadcza, że nie zostało zawarte i nie będzie zawarte podczas prowadzenia badania klinicznego jakiejkolwiek porozumienie umożliwiające wykorzystanie danych, zebranych w trakcie badania klinicznego, w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego lub w celach marketingowych.

Wniosek o rozpoczęcie badania klinicznego stanowi Załącznik nr 1 do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 12 października 2018 r. Lista dokumentów składanych wraz z wnioskiem o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego wymieniona jest w rozporządzeniu ministra zdrowia [11]. Uczelnia jako sponsor badania składa wniosek do niezależnej komisji bioetycznej, która jeżeli uzna, że przewidywane korzyści terapeutyczne usprawiedliwiają dopuszczalne ryzyko, wyraża pozytywną opinię o badaniu. Uczelnia musi również zawrzeć umowę z badaczem i ośrodkami badawczymi [1, 11].

Artykuł 37ia prawa farmaceutycznego nie wyklucza możliwości powierzenia przez uczelnię (sponsora) organizacji i prowadzenia badania klinicznego innemu podmiotowi prowadzącemu badania na zlecenie (ang. *Clinical Research Organization*, CRO), jednak w tej sytuacji uczelnia musi zachować własność uzyskanych danych [1].

Badanie prowadzi się zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej, zdefiniowanej w art. 2 pkt 6 Ustawy Prawo farmaceutyczne. Rzetelność i wiarygodność zbieranych danych, zgodność prowadzenia badania z opracowanym wcześniej protokołem, standardowymi procedurami postępowania oraz zasadami ICH GCP (ang. *Good Clinical Practice*) jest bezustannie monitorowana. Przestrzeganie zasad Dobrej Praktyki Klinicznej przez sponsora, badacza i ośrodki badawcze gwarantuje ochronę praw uczestników badania klinicznego, jak również rzetelność procesu badawczego. Rozporządzenie ministra zdrowia [12] szczegółowo reguluje tryb i zakres kontroli badań klinicznych.

Uczestnicy badania klinicznego muszą zostać zapoznani z celem, ryzykiem i niedogodnościami związanymi z danym badaniem oraz warunkami, w jakich ma ono zostać przeprowadzone, a także poinformowani o przysługującym im prawie do wycofania się z badania w każdej chwili [1]. Uczestnik badania podpisuje formularz świadomej zgody oraz wyraża pisemną zgodę na poinformowanie NFZ o jego numerze pesel [1, 3].

Obowiązki sponsora określa rozdział 3 rozporządzenia GCP [13], zgodnie z którym sponsor odpowiada za zorganizowanie i kierowanie badaniem klinicznym, a w szczególności: dokonuje wyboru badacza i ośrodka badawczego, dostarcza badaczowi i ośrodkowi badawczemu protokół badania klinicznego oraz aktualną broszurę badacza przed zawarciem umów, o których mowa w § 19 ust 1. Zgodnie z § 10 rozporządzenia GCP sponsor zapewnia monitorowanie we wszystkich ośrodkach badawczych, uwzględniając w szczególności, czy:

- chronione są prawa i dobro uczestników badania,
- zbierane dane są dokładne, kompletne i możliwe do weryfikacji na podstawie dokumentów źródłowych,
- dokumentowanie, raportowanie i analizowanie danych odbyło się zgodnie z protokołem badania klinicznego,
- badanie jest lub było prowadzone zgodnie z protokołem badania klinicznego, ze standardowymi procedurami postępowania oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej.

Sponsor dokonuje bieżącej oceny bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego, a w szczególności:

- niezwłocznie powiadamia badacza, komisję bioetyczną i prezesa URPLW MiPB o nowych informacjach, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo uczestników,
- uaktualnia broszurę badacza co najmniej raz w roku,
- sporządza i przekazuje komisji bioetycznej oraz prezesowi URPLW MiPB sprawozdanie o postępie badania klinicznego raz w roku oraz raport końcowy po zakończeniu badania [3, 13].

Ustawodawca zobowiązał sponsora i badacza do zawarcia umowy obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego. Minister finansów określił w drodze rozporządzenia szczegółowy zakres ubezpieczenia obowiązkowego oraz minimalną sumę gwarancyjną, biorąc pod uwagę w szczególności specyfikę badania klinicznego. Umowy ubezpieczenia muszą być przedłożone wraz z wnioskiem o przeprowadzenie badania klinicznego [14, 15]. Prawo farmaceutyczne nie przewiduje obowiązku ubezpieczenia dla uczestników badania.

Pomimo że w odróżnieniu od badań komercyjnych, badania niekomercyjne należą najczęściej do badań o niskim stopniu interwencji, to jednak wysokość obowiązkowego ubezpieczenia od odpowiedzialności cywilnej może stanowić dla potencjalnego sponsora badania niekomercyjnego istotną barierę.

Badanie niekomercyjne (niezależnie od fazy) cechuje niższa wysokość opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego do prezesa URPLW MiPB i rejestracji w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych [11].

### Finansowanie badań niekomercyjnych

Badanie kliniczne to długotrwały i kosztowny proces. Na sponsorze badania spoczywa przygotowanie dokumentacji badania, rejestracja badania w europejskiej bazie EudraCT, przygotowanie wniosków do komisji bioetycznej i prezesa URPLW MiPB, a także negocjowanie polisy ubezpieczeniowej. Wszystkie te czynności dodatkowo generują koszty. Niezwykle ważny jest sprawny i efektywny mechanizm finansowania tego typu przedsięwzięć.

Ciekawym rozwiązaniem pozyskania środków na finansowanie badań niekomercyjnych jest wprowadzony we Włoszech w 2003 r. tzw. podatek Garattiniego, płacony przez firmy farmaceutyczne. Stanowi on 5% ponoszonych wydatków marketingowych [4].

Niekomercyjne badania kliniczne finansowane są z grantów, programów badawczych, ze środków pochodzących od fundacji lub stowarzyszeń. W Unii Europejskiej istnieje możliwość finansowania niekomercyjnych badań klinicznych w ramach programu Horyzont 2020, wspierającego innowacyjne badania naukowe.

W Polsce rolą programów Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, takich jak INNOMED czy STRATEGMED, jest stymulowanie powstawania innowacyjnych rozwiązań w medycynie poprzez możliwość finansowania badań naukowych.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady UE 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. nakłada na kraje członkowskie odpowiedzialność za wsparcie badań niekomercyjnych w zakresie finansowania, ubezpieczenia i wnoszenia opłat [16]. W lutym 2019 r. w Polsce została przyjęta ustawa o utworzeniu Agencji Badań Medycznych [17]. Rolą agencji jest wspieranie działalności innowacyjnej w ochronie zdrowia. Agencja jest odpowiedzialna za rozwój badań naukowych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, między innymi poprzez wspieranie projektów niekomercyjnych badań klinicznych w różnych obszarach terapeutycznych (pediatria, neonatologia, neurologia, hematologia, radioterapia, kardiologia,

onkologia). Projekty do finansowania kwalifikowane są na drodze postępowania konkursowego, złożone wnioski oceniane są przez zespół niezależnych ekspertów. Ustawa o Agencji Badań Medycznych stanowi wyraźne „zielone światło” dla badań niekomercyjnych w Polsce, gdyż stwarza nowe źródła ich finansowania.

Co ważne, w odróżnieniu od badania komercyjnego, w badaniu niekomercyjnym istnieje możliwość finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia kosztów świadczeń medycznych i produktów badanych dla uczestników badania, w sytuacji gdy te świadczenia i leki objęte są standardowym kosztykiem NFZ [1, 3–4].

### **Wsparcie badania niekomercyjnego ze strony sektora farmaceutycznego**

Ustawa nie wyklucza możliwości wsparcia sponsora badania niekomercyjnego przez przemysł farmaceutyczny. Firma farmaceutyczna może przekazać nieodpłatnie lub po obniżonych kosztach badany produkt leczniczy, może również zapewnić sponsorowi badania niekomercyjnego wsparcie merytoryczne lub techniczne. Sponsor może również w badaniu niekomercyjnym wykorzystać udostępnioną mu przez firmę farmaceutyczną niezarejestrowaną cząsteczkę (kandydata na lek). Forma i zakres wsparcia udzielonego ze strony przemysłu farmaceutycznego muszą być zgłoszone do prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz komisji bioetycznej [1, 3–4].

### **Zmiana charakteru badania klinicznego z niekomercyjnego na komercyjne**

Dane uzyskane w trakcie badania niekomercyjnego nie mogą być wykorzystane w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego lub w celach marketingowych. Ustawa dopuszcza jednak sytuację, w której badanie kliniczne niekomercyjne zmienia swój charakter na badanie kliniczne komercyjne. Dokonanie zmiany badania klinicznego na komercyjne następuje w trybie określonym w art. 37x ust. 1 Ustawy Prawo farmaceutyczne. Wówczas wszystkie przeprowadzone procedury należy opłacić i rozliczyć z Narodowym Funduszem Zdrowia [1, 3–4].

### **Podsumowanie**

Nie ulega wątpliwości, że badania kliniczne są potrzebne dla rozwoju medycyny, wiedzy i poprawy standardów farmakoterapii. Poprawa zdrowia publicznego, optymalizacja sposobów leczenia i schematów dawkowania jest możliwa dzięki

niekomercyjnym badaniom klinicznym. Pewne obszary terapeutyczne, jak na przykład onkologia i hematologia pediatryczna, z uwagi na rzadkość nowotworów u dzieci, nie stanowią obszaru zainteresowania firm farmaceutycznych. Poprawa standardów leczenia pacjentów, dostęp do nowoczesnych i innowacyjnych terapii dla pacjentów cierpiących na choroby rzadkie jest możliwa poprzez prowadzenie niekomercyjnych badań klinicznych.

Biorąc pod uwagę silne zaplecze merytoryczne polskich badaczy, ich zaangażowanie i entuzjazm w poszukiwaniu nowych rozwiązań terapeutycznych w ramach inicjowanych badań niekomercyjnych, niezmiernie ważne jest, aby te działania nie kończyły się porażką ze względów finansowych. Istnieje potrzeba wprowadzenia rozwiązań systemowych ułatwiających finansowanie tego typu badań. Wzrost liczby badań niekomercyjnych zależy od znalezienia źródeł finansowania oraz potencjału organizacyjnego podmiotów uprawnionych do prowadzenia tego rodzaju badań.

Powołana w 2019 r. Agencja Badań Medycznych ma zapewnić źródło finansowania niekomercyjnych badań klinicznych. Być może dzięki ustawie o Agencji Badań Medycznych liczba badań niekomercyjnych rejestrowanych w Polsce zdecydowanie wzrośnie, co przełoży się na optymalizację stosowanych schematów chemioterapii oraz wprowadzenie nowych metod leczenia chorób rzadkich z zastosowaniem już zarejestrowanych leków.

Badania kliniczne są nośnikiem innowacji, bez nich nie obserwowalibyśmy postępu w medycynie. Od działań ustawodawcy w zakresie znoszenia barier prawnych, formalnych oraz wprowadzania rozwiązań systemowych zależy, czy badania niekomercyjne będą stanowiły w przyszłości (podobnie jak w krajach Europy Zachodniej) ok. 20%, a nie zaledwie 2–5% wszystkich rejestrowanych każdego roku w naszym kraju badań klinicznych.

Pracę zrealizowano w ramach działalności badawczej Wydziału Farmaceutycznego CM UMK (UPB nr 514).

Otrzymano: 2019.10.05 · Zaakceptowano: 2019.10.25

### **Piśmiennictwo**

1. Prawo farmaceutyczne – Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. nr 45, poz. 271 z późn. zm.).
2. Ravinetto R, De Nys K, Boelaert M, Diro E, Meintjes G, Adoke Y, Tagbor H, Casteels M. Sponsorship in non-commercial clinical trials: definitions, challenges and the role of Good Clinical Practices guidelines. *BMC International Health and Human Rights*. 2015; 15: 34.
3. Kondrat M, Prawo Farmaceutyczne. Komentarz. Wyd. 2. Warszawa: Wolters Kluwer; 2016.
4. Brodniewicz T. Badania kliniczne. Wyd. 1. Warszawa: CeDeWu Sp. z o.o.; 2016.
5. Fuentes Camps I, Rodríguez A, Agustí A. Non-commercial vs. commercial clinical trials: a retrospective study of the applications

- submitted to a research ethics committee. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 84(6): 1384–1388.
6. Glass HE, Akirtava D. Non-Commercial Clinical Trial: An Underappreciated Source of Clinical Investigators. *Applied Clinical Trials* 2018; 22(1).
  7. Maciejewska B, Mazurkiewicz A. Niekommercyjne badania kliniczne drogą do poprawy standardów leczenia. *Badania kliniczne.* 2019; 2(7): 13–20.
  8. Balwierz W, Styczyński J, Skoczeń Sz. Problemy niekomercyjnych badań klinicznych u dzieci z nowotworami w Polsce. *Badania kliniczne.* 2019; 2(7): 13–20.
  9. Kowalczyk JR. Epidemiologia nowotworów dziecięcych. W: Kowalczyk J.R. Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. Skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej. Warszawa, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. 2011: 5–12.
  10. Balwierz W: Nowotwory wieku dziecięcego. W: Pietrzyk J.J., Kwinta P.; *Pediatrics*, tom 2, Kraków, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. 2018: 460–467.
  11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz.U. z 2018 r., poz. 1994).
  12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2005 r. w sprawie trybu i zakresu kontroli badań klinicznych.
  13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz.U. z 2012 r., poz. 489).
  14. Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz.U. nr 101, poz. 1034).
  15. Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz.U. nr 101, poz. 845).
  16. Rozporządzenie nr 536/2014 w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi.
  17. Ustawa z dnia 21 lutego 2019 r. o Agencji Badań Medycznych (Dz.U. 2019 poz. 447).