

Stowarzyszenie na Rzecz
Dobrej Praktyki Badań Klinicznych
w Polsce
(Association for Good Clinical Practice in Poland)

**Badania kliniczne w pediatrii
– stare i nowe wyzwania**

Dr Antoni Jędrzejowski
Dr Aneta Sitarska-Haber
Stowarzyszenie GCPpl

07 marzec 2013

**Bolesna historia badań klinicznych
w populacji dziecięcej**

- badanie dotyczące patogenezy szkorbutu w Hebrew Infant Asylum of New York City
- badanie nad szczepionką kiedy wstrzykiwano dzieciom żywe wirusy zapalenia wątroby w nowojorskim zakładzie psychiatrycznym *Willowbrook*, przez 14 lat trwania badania zainfekowano w ten sposób ponad 700 dzieci
- medyczne eksperymenty na dzieciach w trakcie II wojny światowej

Kodeks Norymberski (rok 1947):

(...) osoby uczestniczące w badaniu muszą posiadać zdolność prawną do wyrażenia świadomej zgody

(...) powinny posiadać odpowiednią wiedzę i zrozumienie kwestii badania

**Do czego prowadzi unikanie badań
klinicznych u dzieci ?**

- W przypadku 50-90% leków stosowanych u dzieci nie przeprowadzono wiarygodnych badań klinicznych zgodnych ze standardami GCP (*off-label use*)
- Stosowanie u dzieci leków *off-label* prowadzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych działań leku (ADR, *Adverse Drug Reactions*),
 - ryzyko względne wynosi 3.44 w stosunku do leków zarejestrowanych do stosowania u dzieci (błędne wskazania i dawkowanie)
- Raportowanie ADR w przypadku leków stosowanych u dzieci *off-label* jest zaniżone

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC50004021.pdf

Badania pediatryczne – zmiany w regulacjach

- Pediatric Labeling Rule (USA, 1994)
- Food and Drug Administration Modernisation Act (FDAAM, USA, 1997)
- Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA, USA 2002)
- Pediatric Research Equity Act (PREA, USA, 2003)
- Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in the paediatric population (ICH Topic E11), 2002
- Dyrektywa PE i Rady 2001/20/WE
- Rozporządzenie Nr 1901 / 2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 (tzw. Regulacja Pediatryczna)

Decyzje polityczne → wymogi, zachęty, nagrody

Dyrektywa PE i Rady 2001/20/WE

Art.4: Badanie kliniczne którego uczestnikami są małoletni

Dodatkowe warunki dopuszczalności badania:

- Świadoma zgoda rodziców lub przedstawiciela ustawowego, zgoda musi odpowiadać domniemanej woli małoletniego i może zostać w każdej chwili wycofana
- Personel posiada doświadczenie w postępowaniu z małoletnimi
- Badacz uwzględni jednoznaczne życzenie małoletniego zdolnego do wyrażania opinii i oceny dotyczącego jego odmowy udziału w badaniu lub wycofania z niego
- Nie są stosowane gratyfikacje finansowe (poza zwrotem poniesionych kosztów)
- Pacjenci odnoszą bezpośrednie korzyści z badania klinicznego, badanie musi bezpośrednio dotyczyć choroby występującej u małoletniego lub być możliwe do przeprowadzenia tylko z udziałem małoletnich
- Zminimalizowano ból, dyskomfort i lęk
- Ryzyka dla pacjenta są zdefiniowane i monitorowane w trakcie badania
- Komisja Etyczna ma w składzie pediatrę lub zasięga jego opinii

Regulacja Pediatryczna 1901 / 2006 w EU GCPpl

Cele:

- Wspieranie wysokiej jakości etycznych badań klinicznych w populacji dziecięcej
- Zwiększenie dostępności leków o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie dla populacji dziecięcej
- Zwiększenie dostępności informacji dotyczących leków dla populacji dziecięcej

Założenia:

- Uniknięcie niepotrzebnych badań w populacji dzieci
- Uniknięcie opóźnienia rozwoju i rejestracji leków dla dorosłych

Regulacja Pediatryczna 1901 / 2006 GCPpl

Obejmuje:

- produkty będące w opracowaniu, nie dopuszczone jeszcze do obrotu
- produkty dopuszczone do obrotu objęte prawem własności intelektualnej
- produkty dopuszczone do obrotu już nie objęte prawem własności intelektualnej

Regulacja pediatryczna weszła w życie w EU z dniem **26 stycznia 2007**

Komitet Pediatryczny EMA (*Paediatric Committee, PDCO*) powołano w dniu **26 lipca 2007**

Plan Badań Pediatrycznych (PIP) GCPpl

PIP oznacza program badań i rozwoju, którego celem jest zapewnienie uzyskania niezbędnych **danym określających warunki, na których produkt leczniczy może zostać dopuszczony do leczenia w populacji pediatrycznej.**

PIP zawiera listę badań klinicznych potrzebnych dla **ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa danego leku u dzieci**, powinien też odnosić się do specyficznych potrzeb dzieci w różnych grupach wiekowych (zgodnie z ICH E11) włączając w to **stworzenie odpowiednich dla nich postaci farmaceutycznych.**

Plan Badań Pediatrycznych (PIP) GCPpl

Obowiązkowe jest przygotowanie PIP w przypadku planowanego wniosku o:

- rejestrację nowego leku
- rejestrację leku w nowym wskazaniu
- rejestrację nowej postaci farmaceutycznej lub drogi podania

Komitet Pediatryczny (PDCO) akceptuje PIP a następnie potwierdza jego realizację analizując wyniki badań pediatrycznych złożone razem z ww. wnioskami.

Plan Badań Pediatrycznych (PIP) GCPpl

Zwolnienia:

- jest prawdopodobne, że produkt leczniczy lub klasa produktów leczniczych są nieskuteczne lub nie są bezpieczne dla części lub całej populacji pediatrycznej
- choroba występuje tylko w populacji dorosłych
- produkt leczniczy nie przedstawia znaczącej korzyści terapeutycznej w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia dzieci

Plan Badań Pediatrycznych (PIP) GCPpl

Odroczenia:

- dotyczą rozpoczęcia lub zakończenia niektórych lub wszystkich działań określonych w planie badań klinicznych
- przyznawane są gdy celowe jest wcześniejsze przeprowadzenie badań na dorosłych

Zachęty GCPpl

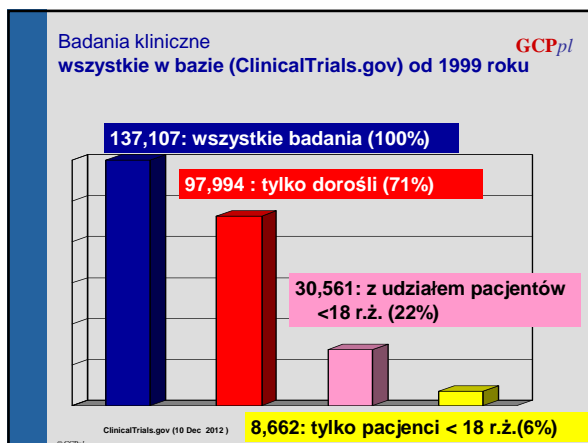
Sześciomiesięczne przedłużenie ochrony patentowej dla produktów objętych wymogiem przedkładania danych pediatrycznych, gdy:

- wszystkie działania ujęte w planie badań klinicznych zostały wykonane
- produkt został dopuszczony do obrotu we wszystkich państwach członkowskich
- informacja o produkcie zawiera informacje o wynikach badań u dzieci

Również gdy lek nie zostanie dopuszczony do obrotu ze wskazaniem pediatrycznym, ale informacja na ten temat wyników badań klinicznych u dzieci zostanie umieszczona w charakterystyce produktu leczniczego

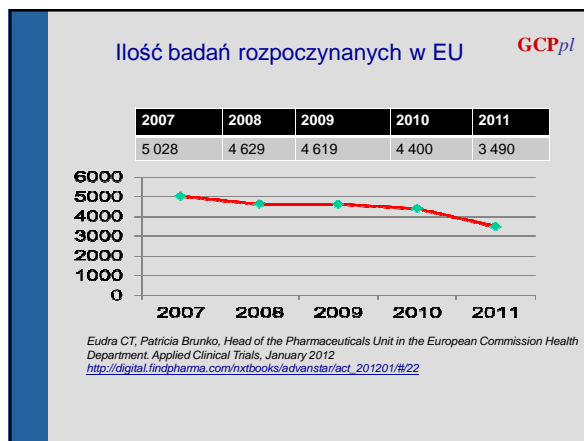
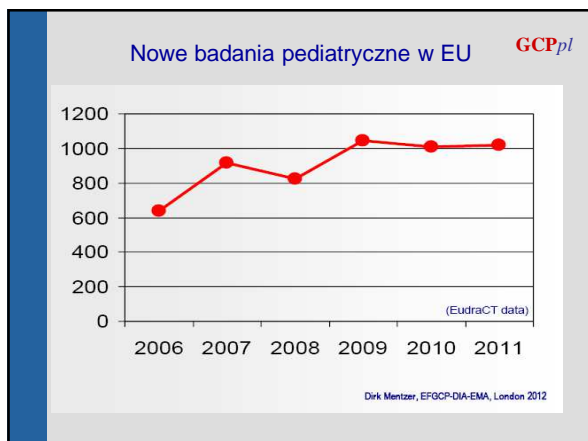
Efekty implementacji Regulacji Pediatrycznej GCPpl

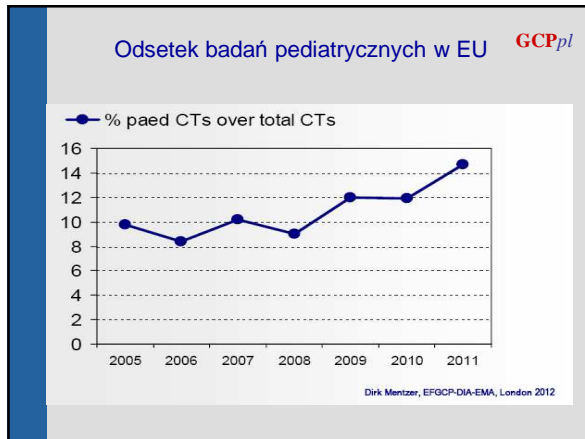
- Doradztwo naukowe ze strony EMEA w rozwoju protokołów badań dla firm farmaceutycznych
- Doradztwo naukowe i prawne ze strony lokalnych agencji regulatorowych
- Rezultaty prac Komitetu Pediatrycznego
- Uzyskiwanie przez firmy dodatkowej ochrony patentowej po przeprowadzeniu uzgodnionych w PIP badań pediatrycznych
- Uwzględnienie w SPC informacji o zwolnieniach lub odroczeniach udzielonych przez Komitet Pediatryczny
- Możliwość finansowania wybranych badań pediatrycznych z 7 Programu Ramowego EU



Badania w populacji pediatrycznej (ClinicalTrials.gov) GCPpl

	z udziałem pacjentów < 18 rż		tylko pacjenci < 18 rż	
	ilość badań	%	ilość badań	%
Wszystkie zgłoszone od 1999*	27,349	22.8 %	7,140	5.9 %
Aktualnie rekrutujące *	8,776	21.9 %	2,395	6.0 %
Zgłoszone do końca 2008	16,670	25.1 %	3,935	5.9 %
Zgłoszone w 2009	3,428	19.9 %	1004	5.8 %
Zgłoszone w 2010	3,615	20.4 %	1078	6.0 %
Zgłoszone w 2011	3444	19.6 %	1060	6.0 %





Badania kliniczne w EU GCPpl

Liczba nowych badań klinicznych w EU

	2008	2009	2010
dorośli	4 273	4 156	3886
dzieci	328 (7.1%)	423 (9.2%)	405 (9.4%)

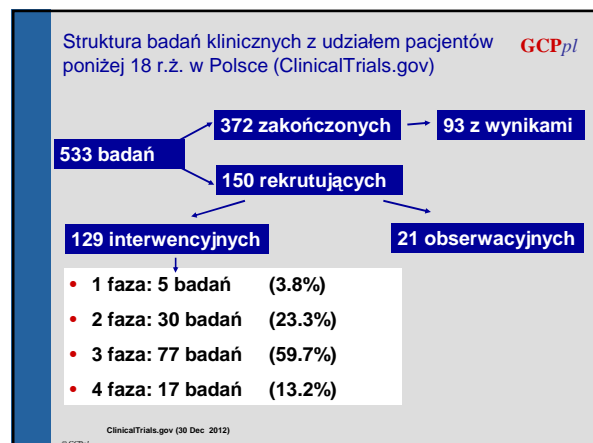
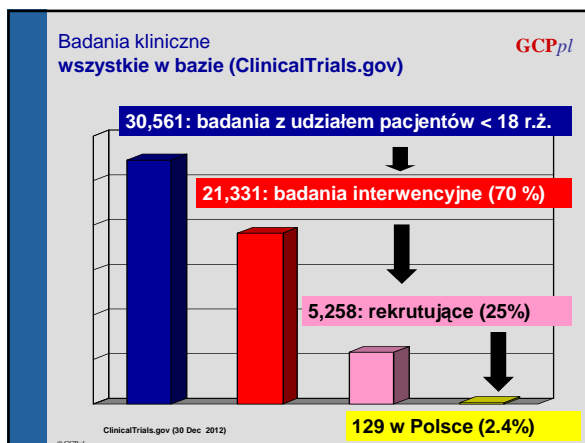
Badania kliniczne u dzieci w EU

	2008	2009	2010
Komercyjne	45%	45%	60%
niekomercyjne	55%	55%	40%

Badania 1 fazy klinicznej u dzieci w EU

	2008	2009	2010
Faza 1	29 (8.8%)	28 (6.6%)	50 (12%)

Źródło: Eudra CT, dane przedstawione na 4 Warsztatach EnPr-EMA, 20 marzec 2011
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/news_and_events/event/2010/12/event_detail_000392.jsp&mid=WC0b0135c1b30046e3



- ### Struktura badań klinicznych z udziałem pacjentów poniżej 18 r.ż. w Polsce (ClinicalTrials.gov) GCPpl
- Nowotwory (10)
 - Padaczki (9)
 - RZS (3)
 - Refluks żołądkowo-przełykowy (1)
 - Mukowiscydoza (3)
 - Hemofilia (16)
 - Grzybice układowe (2)
 - Schizofrenia (1)
 - ADHD (1)
 - Zaburzenia wzrostu (7)
 - Cukrzyca (5)
 - Wirusowe zapalenie wątroby (2)
 - Astma oskrzelowa (19)
 - Schyłkowa niewydolność nerek (4)
 - Oparzenia (2)
 - HIV / AIDS (3)
 - Nadciśnienie (11)
 - Nadciśnienie płucne (4)
 - Zaburzenia lipidowe (1)
 - Niedokrwistość (2)
 - Stwardnienie rozsiane (9)
- ClinicalTrials.gov (30 Jan 2012)

- ### Firmy prowadzące interwencyjne badania kliniczne z udziałem małych dzieci w Polsce (ClinicalTrials.gov) GCPpl
- Novartis (16 badań)
 - Pfizer (10 badań)
 - Johnson & Johnson Pharmaceutical (4 badania)
 - Hoffmann-LaRoche (3 badania)
 - 24 inne firmy (1-2 badania)
- ClinicalTrials.gov (30 Dec 2012)

GCPpl

Stare wyzwania wobec badań klinicznych w pediatrii – perspektywa przemysłu

© GCPpl

GCPpl

Inicjowanie programu rozwoju leku w populacji pediatrycznej

- Występowanie danej choroby w populacji pediatrycznej, jak poważny problem medyczny ona stanowi
- Aktualnie dostępne alternatywne metody leczenia danej choroby oraz leki będące aktualnie w rozwoju
- Czy lek może mieć zastosowanie w leczeniu chorób występujących jedynie u dzieci
- Zakres wieku pacjentów, u których lek może mieć zastosowanie
- Ocena profilu bezpieczeństwa leku pod kątem populacji dziecięcej
- Konieczność stworzenia pediatrycznych postaci leków
- Wymogi prawne (Regulacja pediatryczna) i uzgodnienia z Komitetem Pediatrycznym EMA

© GCPpl

GCPpl

Stworzenie pediatrycznych postaci leku

- Zróżnicowanie grupy wiekowe
- Trudności w akceptacji postaci doustnych u młodszych pacjentów (smak, zapach, kolor, konsystencja, stężenie i objętość dawki leku), znaczne różnice regionalne
- Leki stosowane w iniekcjach (dopasowanie stężenia i objętości dawki dla różnych przedziałów wiekowych)
- Toksyczność substancji dodatkowych (np. alkohol benzylowy) w populacji pediatrycznej

© GCPpl

GCPpl

Planowanie i prowadzenia badań pediatrycznych w poszczególnych grupach wiekowych

- Wcześnieńki
- Noworodki urodzone o czasie (do 27 dnia życia)
- Niemowlęta i dzieci młodsze (28 dni – 23 miesiące życia)
- Dzieci starsze (2-11 lat)
- Młodzież (12-18 lat)

© GCPpl

GCPpl

Badania farmakokinetyczne w populacjach pediatrycznych

- Konieczność uwzględnienia zróżnicowanych grup wiekowych
- Z reguły wykonywane u małych chorujących na daną jednostkę chorobową
- Ustalanie dawki w oparciu o masę ciała (mg/kg) lub powierzchnię ciała (mg/m²)
- Trudności w wycieczaniu powierzchni ciała, zwłaszcza u małych dzieci
- Konieczność ograniczenia ilości krwi pobieranej podczas badania (czułe metody, wyspecjalizowane laboratoria, pobieranie badań rutynowych razem z próbkami PK, stosowanie cewników naczyniowych zamiast jednorazowych wkłuć)

© GCPpl

Final 2008

ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION

Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

Całkowita planowana utrata krwi (pobrane próbki oraz krew utracona w trakcie procedur inwazyjnych)

- maksymalnie 3% TBV (*total blood volume*) na 4 tygodnie trwania badania (około 2.4 ml / kg m.c.)
- jednokrotnie maksymalnie 1% TBV (około 0.8 ml / kg m.c.)

ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/ftp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf

TBV = około 80-90 ml/ kg m.c.

© GCPpl

Ocena i zarządzanie ryzykiem w badaniach pediatrycznych **GCPpl**

Ryzyko – potencjalny uszczerbek (szkoda) lub potencjalne konsekwencje podejmowanych działań

- fizyczne, psychologiczne, emocjonalne, społeczne
- natychmiastowe lub opóźnione
- zależne od grupy wiekowej (często nie występujące w populacji dorosłych)
- ocena prawdopodobieństwa, nasilenia i czasu trwania poszczególnych ryzyk.

Ocena i zarządzanie ryzykiem w badaniach pediatrycznych **GCPpl**

Potencjalne ryzyka:

- Ryzyko związane z działaniem produktu badanego (również komparatora i placebo)
- Ryzyko nie zastosowania określonych leków lub procedur
- Ryzyko związane z rozwojem choroby podstawowej i chorób współistniejących
- Ryzyko procedur protokołu (zwłaszcza inwazyjnych)
- Kumulacja ryzyk

Ocena i zarządzanie ryzykiem w badaniach pediatrycznych **GCPpl**

Poziomy ryzyk:

- Ryzyko minimalne (możliwość uszczerbku lub dyskomfortu nie większe niż występujące na co dzień lub występujące w trakcie badania fizykalnego lub standardowych testów diagnostycznych)
- Ryzyko „nieznacznie przekraczające ryzyko minimalne”
- Ryzyko większe niż „nieznacznie przekraczające ryzyko minimalne”

Ocena i zarządzanie ryzykiem w badaniach pediatrycznych **GCPpl**

Ryzyko minimalne

- Pobranie próbek krwi żyłnej
- Badania próbek moczu, śliny, płwociny, stolca, włosów, tkanek uzyskanych w trakcie standardowych zabiegów
- Gazometria krwi (naktucie palca)
- Iniekcje podskórne
- EKG, EEG, USG
- Badania wzroku i słuchu
- Oftalmoskopia
- Tympanometria
- Testy wydolności układu oddechowego
- Badanie podmiotowe
- Badanie przedmiotowe
- Ocena rozwoju psychologicznego
- Testy behawioralne
- Kwestionariusze
- Ocena wg skali Tannera
- Znieczulenie miejscowe
- Monitorowanie RR
- Przeszkórne monitorowanie utlenowania krwi
- Test doustny obciążenia glukozą

Ocena i zarządzanie ryzykiem w badaniach pediatrycznych **GCPpl**

Ryzyko „nieznacznie przekraczające ryzyko minimalne”

- Pobranie moczu cewnikiem lub z naktucia pęcherza
- Naktucie tętnicy
- pH-metria
- Użycie sondy nosowo-żołądkowej
- Użycie cewnika pępowinowego
- Testy elektrofizjologiczne (np. ze stymulacją)
- Użycie cewników naczyniowych dożylnych
- Testy reaktywności skórnej lub oskrzelowej
- Biopsja szpiku
- Biopsja skóry
- Densytometria kości
- RTG
- MRI, CT
- Stosowanie kontrastów do badań radiologicznych
- Badania z użyciem izotopów stabilnych
- Testy wysiłkowe

Ocena i zarządzanie ryzykiem w badaniach pediatrycznych **GCPpl**

Ryzyko większe niż „nieznacznie przekraczające ryzyko minimalne”

- Cewnikowanie serca
- Badania endoskopowe
- Biopsje (inne niż skóry lub szpiku)
- Zabiegi operacyjne
- Modyfikacje standardowych zabiegów operacyjnych
- Znieczulenie ogólne
- Sedacja
- Testy hipoglikemiczne
- PET
- Badania scyntygraficzne z użyciem izotopów niestabilnych

GCPpl

**Analiza korzyści i ryzyk –
dopuszczalne poziomy równowagi**

- Ryzyko minimalne i korzyści dla uczestnika lub danej grupy terapeutycznej
- Ryzyko „nieznacznie przekraczające ryzyko minimalne” i korzyści dla uczestnika lub korzyści dla grupy (przy czym stosunek korzyści do ryzyka dla pacjenta przynajmniej tak korzystny jak w dostępnych alternatywnych sposobach leczenia)
- Ryzyko większe niż „nieznacznie przekraczające ryzyko minimalne” i korzyści dla uczestnika (te korzyści muszą być większe niż korzyści dostępnego alternatywnego postępowania)

GCPpl

Zgoda na udział w badaniu klinicznym

Zgodnie z art. 25 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentystry udział małoletniego w eksperymencie medycznym jest dopuszczalny tylko za pisemną zgodą jego przedstawiciela ustawowego.

Z art. 98 Kodeksu rodzinnego i opiekuńczego wynika, iż rodzice są przedstawicielami ustawowymi dziecka pozostającego pod ich władzą rodzicielską. Jeżeli dziecko pozostaje pod władzą rodzicielską obojga rodziców, każde z nich może działać samodzielnie jako przedstawiciel ustawowy dziecka. Stąd można wywnioskować, iż możliwa jest zgoda na udział dziecka w badaniu wyrażona przez tylko jednego z rodziców.

Urząd Rejestracji wymaga podpisu obojga rodziców

GCPpl

Zgoda na udział w badaniu klinicznym

Zgodnie z art. 25 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentystry, jeżeli małoletni ukończył 16 lat lub nie ukończył 16 lat i jest w stanie z rozeznaniem wypowiedzieć opinię w sprawie swego uczestnictwa w eksperymencie, konieczna jest także jego pisemna zgoda.

Określone w art. 25 ust. 1 omawianej ustawy założenie co do możliwości zastąpienia formy pisemnej formą ustną w obecności dwóch świadków, może mieć tutaj również zastosowanie.

GCPpl

Zgoda na udział w badaniu klinicznym

Co jeżeli rodzice odmawiają zgody na udział dziecka w badaniu ?

Zgodnie z art. 25, ust. 6 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentystry, w przypadku gdy przedstawiciel ustawowy odmawia zgody na udział chorego w eksperymencie leczniczym, można zwrócić się do sądu opiekuńczego (...) o wyrażenie zgody.

Art. 25, ust. 8 ww. ustawy: w przypadkach nie cierpiących zwłoki i ze względu na bezpośrednie zagrożenie życia, uzyskanie zgody o której mowa w ust. 1-6, nie jest konieczne

(Uwaga – niezgodne z Konstytucją RP !)

GCPpl

Zgoda na udział w badaniu klinicznym

Co jeżeli pacjent małoletni odmawia zgody na udział dziecka w badaniu ?

Małoletni powyżej 16 lat lub który nie ukończył 16 lat ale jest w stanie z rozeznaniem wypowiedzieć opinię w sprawie swego uczestnictwa w eksperymencie – badacz nie ma prawa włączyć go do badania bez jego zgody (sąd opiekuńczy nie może uchylić woli pacjenta w tej sytuacji)

Małoletni poniżej 16 lat który nie jest w stanie z rozeznaniem wypowiedzieć opinii w sprawie swego uczestnictwa w eksperymencie – zgoda pacjenta nie jest konieczna do włączenia do badania a jego ewentualny sprzeciw można pominąć zakładając uzyskanie świadomej zgody rodziców / przedstawiciela prawnego

GCPpl

Przygotowanie formularzy świadomej zgody dla pacjentów małoletnich i ich opiekunów

- Proponowane jest przygotowanie formularzy zgody dla opiekunów oraz dodatkowo dla pacjentów małoletnich w kategoriach wiekowych
 - Dzieci młodsze (powyżej 7 lat)
 - Dzieci starsze i nastolatki poniżej 16 lat
 - Małoletni powyżej 16 lat
- Alternatywnie mogą być dwa formularze:
 - Dla dzieci w przedziale wiekowym 7 – 12 lat
 - Dla młodzieży 13-18 lat
- Wszystkie wymogi odnośnie zawartości i formy formularza zgody dla pacjentów dorosłych odnoszą się do formularza zgody dla opiekunów prawnych i dla pacjentów małoletnich powyżej 16 lat.
- Wzory formularzy dostępne są na stronach Stowarzyszenia GCPpl

Jakie informacje powinny być w formularzu zgody dla dziecka? GCPpl

http://ec.europa.eu/health/ethical_considerations_pediatrics_en.pdf

- Jaki jest cel badania?
- Dlaczego ja?
- Czy muszę brać udział?
- Co będzie ze mną działo jak się zgodzę?
- Co mi się należy podczas badania?
- Co będę musiał robić?
- Jaki jest lek badany?
- Jakie są jego alternatywy?
- Jakie są ryzyka i niedogodności?
- Jakie są potencjalne działania uboczne?
- Czy będę narażony na promieniowanie jonizujące?
- Ryzyko dla dziecka poczętego?
- Potencjalne korzyści?
- Co ze mną będzie po zakończeniu badania?
- Co zrobić w razie problemów?
- Czy mój udział w badaniu będzie poufny?
- Co będzie jeżeli się nie zgodzę na kontynuację udziału w badaniu?
- Jakie będą możliwości jeżeli zostanie przerwane?
- Jak mój lekarz domowy / rodzinny będzie włączony w badanie?
- Co się stanie z próbkami pobranymi z mojego ciała?
- Czy będą wykonywane badania genetyczne?
- Co się stanie z wynikami badania?
- Kto organizuje i finansuje badanie?
- Kto ocenia dopuszczalność badania i z jakim skutkiem?
- Z kim kontaktować się w razie pytań lub dolegliwości?

Inne „stare” wyzwania wobec pediatrycznych badań klinicznych GCPpl

- Ograniczenia w ekstrapolacji danych z populacji dorosłej
- Ograniczenia w ekstrapolacji danych z populacji dzieci starszych na populację dzieci młodszych
- Złożoność i długi czas trwania badań pediatrycznych
- Ograniczona ilość pacjentów w wielu wskazaniach
 - mały potencjalny rynek sprzedaży
 - niskie tempo rekrutacji
 - konieczność prowadzenia badań wielośrodkowych
- Ograniczenia jeżeli chodzi o prowadzenia działań bezpośrednio wspierających rekrutację
- Konieczność edukacji rodziców i organizacji pacjentów
- Ograniczona ilość ośrodków pediatrycznych doświadczonych w prowadzeniu badań zgodnie z ICH-GCP

Nowe wyzwania wobec badań klinicznych w pediatrii – perspektywa przemysłu GCPpl

- Spadek dochodów firm farmaceutycznych i spadek nakładów na badania i rozwój
- Wzrost kosztów prowadzenia badań klinicznych i wprowadzania leków na rynek
- Rosnące koszty świadczeń medycznych ponoszonych przez Sponsorów badań
- Zmiana globalnego modelu outsourcingu w badaniach klinicznych
- Konieczność efektywnej współpracy z sieciami badawczymi ośrodków pediatrycznych
- Rosnące koszty świadczeń medycznych ponoszonych przez Sponsorów badań
- Planowane zmiany przepisów dotyczących BK (projekt Rozporządzenia PE i Rady)

Spadek nakładów na BiR GCPpl

Całkowite wydatki na badania i rozwój sięgają 50 (nawet do 70) miliardów USD / rok, spadek w roku 2010 o około 3%

Spadek zwrotu z inwestycji z 11.8% (rok 2010) do 8.4% (rok 2011)

Zmniejszenie ilości produktów w końcowej fazie badań z 23 do 18 na firmę

Wydutki firm farmaceutycznych na badania i rozwój

Rozwój nakładów na R&D

W efekcie światowego kryzysu ekonomicznego, ogólny poziom wydatków na badania i rozwój spadł po raz pierwszy od 40 lat.

Źródło: FDA/CDER, PHRMA, Analiza PwC

Spadek dochodów firm farmaceutycznych GCPpl

Wygłaszająca ochrona patentowa wybranych produktów leczniczych

Firma	2010	2011	2012	Udział w przychodach (%)
AstraZeneca	Arimidex (2,2 mld USD)*	Seroquel (4,7 mld USD)	Symbicort (3,7 mld USD)	38**
BMS		US Plavix Avapro (1,3 mld USD)	Abilify (2,1 mld USD)	30
GSK	Advair (3,8 mld USD)		Avandia (2,5 mld USD)	23
Eli Lilly		Zyprexa (4,8 mld USD)		22
Merck	Cozaar /Hyzar (3,2 mld USD)		Singulair (4,5 mld USD)	22
Novartis	Femara (1,1 mld USD)		Diovan (6 mld USD)	14
Pfizer	Aricept (600 mln USD)	Lipitor Xalatan (12,1 mld USD) (1,6 mld USD)	Viagra Detrol Geodon (1,7 mld USD) (860 mln USD) (1,1 mld USD)	41
sanofi-aventis	Taxotere (2 mld USD)	US plavix Avapro (3,8 mld USD) (2,1 mld USD)	Lovenox (3,1 mld USD)	34

Note: *Szacowane przychody z globalnej sprzedaży w ciągu 12 miesięcy przed udzieleniem ochrony patentowej;
**Wartość produktów tracących ochronę patentową jako % łącznych przychodów firmy za następną pięć lat
Źródło: Analiza PwC, AXA Framlington

Wzrost kosztów wprowadzenia leku na rynek GCPpl

\$830 M (rok 2010) vs \$1,048 M (rok 2011)

Średni koszt wprowadzenia cząsteczki na rynek

około 68%

866 mln USD

- Badania podstawowe
- Badania przedkliniczne
- Faza I
- Faza II
- Faza III
- Zatwierdzenie leku

Źródło: PricewaterhouseCoopers

Rosnące koszty świadczeń medycznych ponoszonych przez Sponsorów badań GCPpl

Art. 37k. 1a. Prawo Farmaceutyczne, 2011
Świadczenia opieki zdrowotnej:

- niezbędne do usunięcia skutków pojawiających się powikłań zdrowotnych wynikających z zastosowania badanego produktu leczniczego,
- których konieczność udzielenia wyników z zastosowania badanego produktu leczniczego,
- niezbędne do zakwalifikowania pacjenta do udziału w badaniu klinicznym

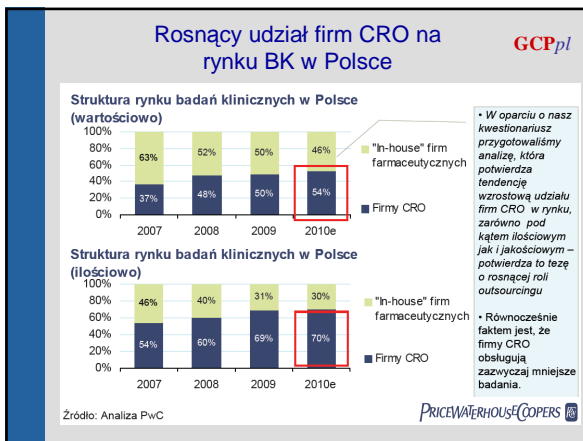
sponsor finansuje również, jeżeli świadczenia te są świadczeniami gwarantowanymi w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Wniosek:
Istnieją trzy sytuacje, w których sponsor zobowiązany jest do finansowania medycznych świadczeń gwarantowanych.

Zmiana globalnego modelu outsourcingu BK GCPpl

22 duże partnerstwa zawarte w latach 2010-2011

Pharma	CRO	
GSK	PAREXEL, PPD	2010
Elan	PPD	2011
Sanofi-Aventis	Covance	2010, kontrakt na 10 lat o wartości 2.2 miliarda \$
Pfizer	PAREXEL, ICON	2011
Eli Lilly	Covance	2010, kontrakt na 10 lat, wartość 1.6 miliarda \$ na leki biologiczne
Eli Lilly	PAREXEL	2010
Takeda	Covance, Quintiles	2011
Merck & Co. BioVentures	PAREXEL	2010
UCB	PAREXEL, PRA	2011
BMS	PAREXEL, ICON	2010
Shire Specialty Pharmaceuticals	ICON	2012



Konieczność współpracy przemysłu z regionalnymi i krajowymi sieciami ośrodków badawczych GCPpl

Utworzenie European Paediatric Network: 16 lutego 2009
15 maja 2010 przyjęto nazwę **European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA)** i ustalono kluczowe dokumenty:

- kierunki rozwoju sieci
- kryteria oceny i weryfikacji nowopowstających sieci krajowych i regionalnych
- struktura grupy koordynującej

Warsztaty 10-11 marzec 2011
Warsztaty 22-23 marzec 2012

European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA) GCPpl

Sieci spełniające wymogi Enpr-EMA

- European Cystic Fibrosis Society – Clinical Trials Network
- European Network for Hyperkinetic Disorders
- European Paediatric Oncology Off-patent Medicines Consortium
- Finnish Investigators Network for Paediatric Medicine
- German Neonatal Network
- Innovative Therapies for Children with Cancer
- International BFM Study Group
- Italian Paediatric Federation – Medicines for Children Research Network
- Medicines for Children Research Network (NL)
- Mother Infant Child Youth Research Network
- National Institute for Health Research / Medicines for Children Research Network (UK)
- Newcastle CCLG Pharmacology Studies Group
- Pediatric European Network for the Treatment of AIDS
- Pediatric Rheumatology International Trials Organisation
- Scottish Medicines for Children Network
- United Kingdom Paediatric Vaccines Group
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
- Paediatric Network of Clinical Investigation Centers

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/q_and_a/q_and_a_detail_000108.jsp&mid=WC0b01ac05802b90

European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA) GCPpl

Sieci w trakcie oceny

- Children Leukemia Group
- Network of Excellence for Research in Paediatric Clinical Care

Sieci nie spełniające wymagań Enpr-EMA

- Belgian Pediatric Drug Network
- EuroNeoNet
- European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
- Futurest Clinical Research
- International Pediatric Transplant Association
- Irish Paediatric Clinical Research Network
- Juvenile Scleroderma Clinical Research Network
- National Center for Child Health and Development
- Neocirculation
- Pediatric European Network for the Treatment of Infection
- Swedish Pediatric Society
- Paediatric Trial Network
- Italian Neonatal Network

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/q_and_a/q_and_a_detail_000108.jsp&mid=WC0b01ac05802b90

Polska Sieć Badań w Pediatrii
Polish Paediatric Research Network GCPpl

MINISTER ZDROWIA
HEALTH AND POLICY
Dr n. med. Marek Piliś
Dyrektor Instytutu „Polska Sieć Badań w Pediatrii”

Instytut „Polska Sieć Badań w Pediatrii”

Zapraszamy do udziału w konferencji „Polska Sieć Badań w Pediatrii” organizowanej przez:
Instytut „Polska Sieć Badań w Pediatrii” organizowanej przez:
Instytut „Polska Sieć Badań w Pediatrii” organizowanej przez:
Instytut „Polska Sieć Badań w Pediatrii” organizowanej przez:

Zaproszenie do udziału w konferencji „Polska Sieć Badań w Pediatrii” organizowanej przez:
Instytut „Polska Sieć Badań w Pediatrii” organizowanej przez:
Instytut „Polska Sieć Badań w Pediatrii” organizowanej przez:
Instytut „Polska Sieć Badań w Pediatrii” organizowanej przez:

ORGANIZATOR: STANISŁAW MEDYCYNY
WSPÓRGAJĄCY: Medius

Dyrektywy z lat 2001 i 2005:
skutki implementacji GCPpl

- spadek liczby wniosków o prowadzenie badań klinicznych o 25% w latach 2007 - 2011 r.
- znaczny wzrost kosztów prowadzenia badań klinicznych
- wzrost kosztów administracyjnych o 107% po stronie sponsorów komercyjnych oraz o 98% wśród sponsorów niekomercyjnych
- Wzrost kosztów składek ubezpieczenia dla badań klinicznych o 800%
- Wydłużenie średniego czasu potrzebnego do rozpoczęcia badania klinicznego o 90% (do 152 dni)

Projekt rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady
w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE z 17 lipca 2002 r. GCPpl

(druk COM(2012) 369 final)

Projekt Rozporządzenia PE i Rady GCPpl

- Zapewnia spójność rozwiązań (nie wymaga implementacji do krajowego prawodawstwa)
- Eliminuje możliwość nadużywania przez państwa członkowskie procesu transpozycji w celu wprowadzenia dodatkowych wymogów proceduralnych
- Pozostawia krajom członkowskim możliwość określenia ram organizacyjnych i wewnętrznych kompetencji dotyczących oceny pozwolenia na rozpoczęcie badania klinicznego, pod warunkiem przestrzegania międzynarodowych wytycznych w sprawie niezależności oceny
- Uzupełnienia przepisami krajowymi będą wymagały jedynie kwestie określenia przedstawiciela ustawowego uczestnika, przepisy materialne odnoszące się do odpowiedzialności w związku z odszkodowaniem/zadośćuczynieniem

Projekt Rozporządzenia PE i Rady GCPpl

Zakres proponowanych zmian:

- Ograniczony do badań klinicznych produktów leczniczych prowadzonych z udziałem ludzi
- Niezależny od charakteru sponsora badania (komercyjny, niekomercyjny)
- Z wyłączeniem badań nieinterwencyjnych


Projekt Rozporządzenia PE i Rady GCPpl

Nowa procedura wydawania pozwoleń na rozpoczęcie badania klinicznego:

- Centralny portal służący do składania wniosków zarządzany przez Komisję Europejską
- Zharmonizowana lista dokumentów zgodna ze zbiorem zawartym w tomie 10 EudraLex
- Wybór przez sponsora państwa członkowskiego pełniące rolę sprawozdawcy (kraj referencyjny)
- Postępowanie sekwencyjne z jasno określonymi ramami czasowymi do wydania wstępnej opinii przez właściwe instytucje w wybranym państwie członkowskim (referencyjnym) oraz pozostałych krajach uczestniczących w badaniu

Projekt Rozporządzenia PE i Rady GCPpl

Nowa procedura wydawania pozwoleń na rozpoczęcie badania klinicznego:



Kraj referencyjny

- wstępna walidacja wniosku – 6 dni
- odpowiedź sponsora – 6 dni
- dokończenie walidacji – 3 dni
- ocena wniosku w ciągu:
 - 10 dni dla badań o niskim poziomie ryzyka
 - 25 dni dla badań fazy I-IV
 - 30 dni dla badań z użyciem zaawansowanej terapii

Inne kraje członkowskie mające uczestniczyć w badaniu

- walidacja wniosku – 6 dni
- ocena wniosku - 10 dni

Projekt Rozporządzenia PE i Rady GCPpl

Nowa procedura wydawania pozwoleń na rozpoczęcie badania klinicznego:

- Jeśli dane państwo członkowskie nie zgadza się z decyzją podjętą przez kraj referencyjny za pośrednictwem portalu powiadamia o tym Komisję Europejską, państwa członkowskie oraz sponsora dołączając szczegółowe uzasadnienie poparte argumentami naukowymi i społeczno-gospodarczymi
- Jeżeli dany kraj członkowski uważa, że badanie jest dopuszczalne pod pewnymi warunkami, przekazuje swą opinię do państwa referencyjnego oraz sponsora
- Jeśli dany kraj członkowski nie powiadomi sponsora o swojej decyzji w wyznaczonym terminie uznaje się, że nie zgłasza zastrzeżeń i wyraża tzw. 'milczącą zgodę'

Projekt Rozporządzenia PE i Rady GCPpl

Nowy mechanizm odszkodowawczy w związku z roszczeniami wynikającymi z uszczerbku na zdrowiu spowodowanym udziałem w badaniu klinicznym:

- W badaniach wiążących się z minimalnym ryzykiem zapewnienie specyficznej rekompensaty szkód nie będzie wymagane. W takich przypadkach ochrona ubezpieczeniowa badacza lub instytucji, bądź ubezpieczenie sponsora od odpowiedzialności za szkody wyrządzone przez produkt powinny zapewniać wystarczającą ochronę
- W przypadku badań stwarzających ryzyko sponsor byłby zobowiązany do zapewnienia rekompensaty szkód
- Rekompensata może pochodzić z ubezpieczenia lub specjalnego krajowego mechanizmu odszkodowawczego (funduszu asekuracyjnego)
- Udział w funduszu byłby płatny dla sponsorów komercyjnych i bezpłatny w przypadku badań akademicki

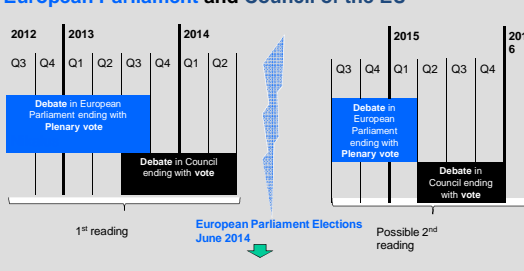
Projekt Rozporządzenia PE i Rady GCPpl

Nowa procedura nadzoru nad prowadzonym badaniem:

- Zgłaszanie SUSAR przez sponsora bezpośrednio do europejskiej bazy danych Eudragilance
- Zgłaszanie rocznego sprawozdania dotyczącego badania wyłącznie w przypadku badanych produktów leczniczych niedopuszczonych do obrotu lub stosowania produktów dopuszczonych do obrotu niezgodnie ze wskazaniami

Source : EFPIA presentation GCPpl

Estimated Timelines for Ordinary Legislative Procedure by European Parliament and Council of the EU



1st reading European Parliament Elections June 2014 Possible 2nd reading

Elections likely to have an impact on the process

Projekt Rozporządzenia PE i Rady GCPpl

- Los Rozporządzenia nie jest przesądzony
- Jego ostateczny kształt może ulec zmianie
- Rozporządzenie nie ureguluje wszystkich kwestii związanych z oceną projektu badania klinicznego w danym kraju członkowskim
- Każde państwo będzie musiało określić sposób podejmowania decyzji przez Komisję Bioetyczną oraz władze administracyjne tak by w wyznaczonym terminie można było oczekiwać jednego stanowiska reprezentatywnego dla danego kraju
- Organizacji wymaga również krajowy mechanizm odszkodowawczy
- Powyższe kwestie powinny być uregulowane na poziomie kraju co najmniej na poziomie rozporządzenia (choć właściwsza byłaby ustawa)

Grupa robocza Stowarzyszenia GCPpl
ds. badań w populacji pediatrycznej **GCPpl**

- Rosnące potrzeby prowadzenia badań klinicznych w populacji pediatrycznej
- Planowany udział w tworzeniu Polskiej Sieci Badań w Pediatrii
- Współpraca z Polskim Towarzystwem Pediatrycznym i innymi stowarzyszeniami medycznymi w Polsce
- Publikacje artykułów poświęconych badaniom klinicznym w pediatrii
- Działania informacyjne kierowane do pediatrów (Newsletter)
- Doradztwo, konsultacje, wzory dokumentów (formularze zgody na udział w badaniu)
- Promowanie polskich ośrodków badawczych

Networking **GCPpl**

Stowarzyszenie GCPpl

<http://www.gcpl.org.pl/>

Dr Antoni Jędrzejowski

antoni.jedrzejowski@parexel.com

<http://www.linkedin.com/in/antonijedrzejowski>