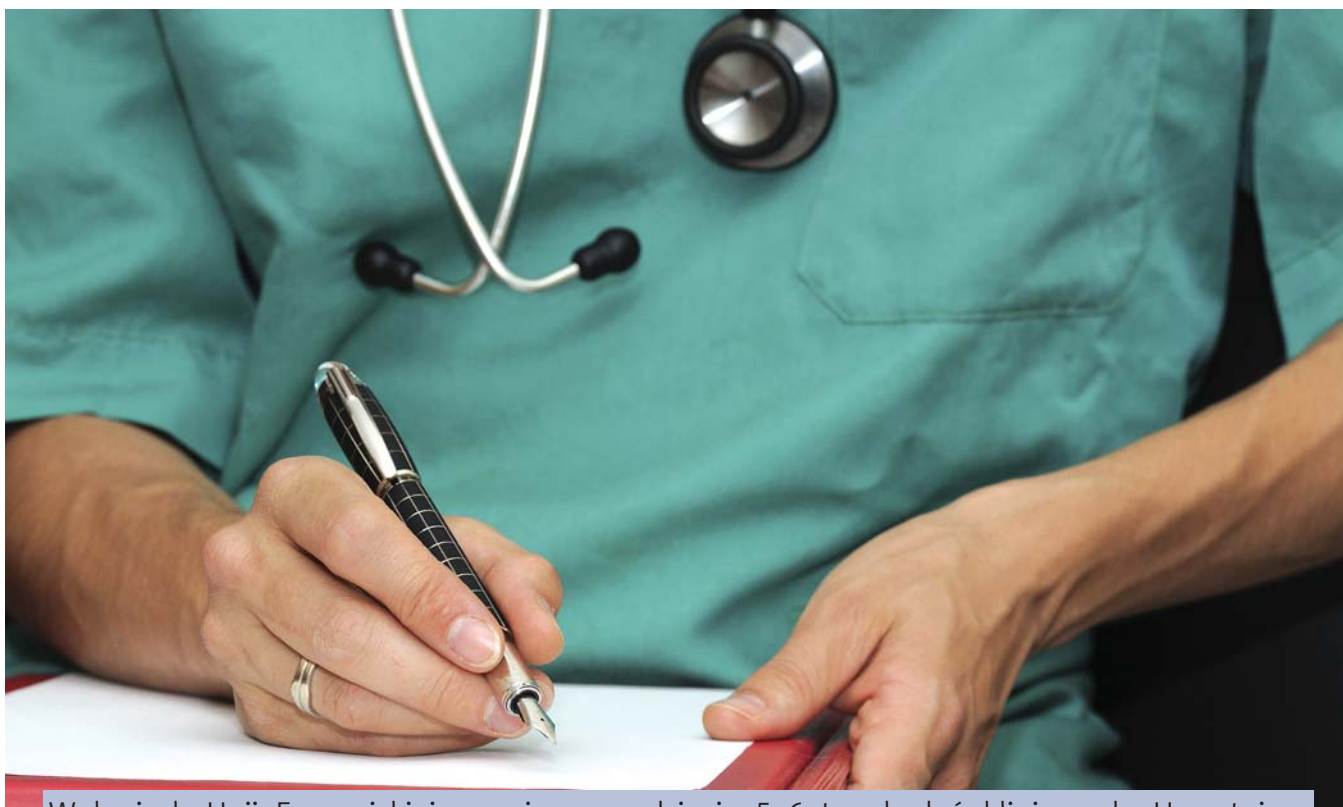


Praktyka badań klinicznych w Polsce

Krok do przodu, dwa do tyłu



for.2x. iStockphoto

W krajach Unii Europejskiej rocznie prowadzi się 5–6 tys. badań klinicznych. Uczestniczy w nich 400–600 tys. osób (pacjentów lub zdrowych ochotników), 64 proc. to badania bezpośrednio zlecane przez przemysł farmaceutyczny, pozostałe 36 proc. stanowią projekty finansowane z pieniędzy ośrodków akademickich, które są też wspierane przez fundacje, granty 7. Programu Ramowego Komisji Europejskiej, konsorcjum *Innovative Medicines Initiative* itp. Nakłady na badania i rozwój (BiR) ponoszone przez przemysł farmaceutyczny w Europie szacowano w 2007 r. na 26 mld euro, z tego 47,8 proc. (12,4 mld euro) pochłonęły koszty klinicznej części testów.

Badania kliniczne od wielu lat wpisują się w schemat funkcjonowania publicznych i niepublicznych placówek ochrony zdrowia w Polsce. Co roku minister zdrowia wydaje zgodę na rozpoczęcie 450–480 projektów, w których bierze udział ok. 30 tys. Polaków. Szacuje się, że dzięki badaniom klinicznym do systemu ochrony zdrowia wpływa 1–2 mld zł rocznie w postaci wynagrodzeń badaczy, przekazywanych bezpłatnie leków i urzędów medycznych czy płatności na rzecz ośrodków, w których prowadzone są testy. Dodatkowe efekty to zyskiwanie przez personel me-

dyczny doświadczenia w stosowaniu nowoczesnych terapii, publikacje w najlepszych światowych czasopiśmiech medycznych, w końcu dla wielu chorych uczestniczących w badaniach fazy IIIb i IV możliwość otrzymania sprawdzonej, a w inny sposób niedostępnej, terapii.

Gdy jeden ze szpitali klinicznych opublikował na swojej stronie internetowej listę prowadzonych badań, znalazło się na niej 50 projektów, począwszy od leczenia raka nerki, płuc, okrężnicy czy piersi, poprzez cukrzycę insulinooporną, po profilaktykę wtór-

ną zawału mięśnia sercowego. Dyrektor szpitala w nieoficjalnej rozmowie twierdzi, że na żadnym z nich nie stracił, a niedawna kontrola NIK nie wykazała niegospodarności związanej z kontraktowaniem badań klinicznych. Nie obyło się jednak bez wytknięcia niedociągnięć, np. niewłaściwej stawki VAT naliczanej przez szpital (choć notabene była to uwaga całkowicie błędna). Po kontroli NIK rozpoczęła się kontrola NFZ, w kolejce czekają inspektorzy z urzędu skarbowego, a może i inne służby. Każda z nich stara się znaleźć nieprawidłowości i wcale nie jest to trudne, bo wobec braku przepisów regulujących ważne sfery działalności związanej z prowadzeniem badań klinicznych, wiele z nich było określanych przez strony w zawieranych umowach. Podkreślmy, że od 2004 r. istnieje obowiązek przedkładania ich kopii ministrowi zdrowia za pośrednictwem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych.

Wymagania dotyczące umów

Wymagania dotyczące umów zawieranych w badaniach klinicznych znalazły się zarówno w ustawie *Prawo farmaceutyczne* (art. 37m ust. 9 oraz 37r ust. 10), jak i rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie szczegółowych wymagań dobrej praktyki klinicznej (rozdział 4; umowy dotyczące prowadzenia badań klinicznych). W żadnym z nich nie określono jednak, jakie koszty powinien ponosić sponsor badania, a które wydatki mogą być traktowane jako bezpośrednio związane z postępowaniem diagnostyczno-terapeutycznym i tym samym finansowane z powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego. W ustawie *Prawo farmaceutyczne* znajdujemy co prawda art. 37j, mówiący, że „za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego odpowiedzialny jest sponsor i badacz”, oraz art. 37k ust. 1, gdzie zapisano: „sponsor dostarcza bezpłatnie uczestnikom badania klinicznego badane produkty lecznicze oraz urządzenia stosowane do ich podawania”, ale to wszystko, do czego ustawodawca bezpośrednio zobowiązał sponsora badania.

Dlatego tak wielką konsternację wzbudził par. 13 pkt. 3 zarządzenia prezesa NFZ z 22 października 2008 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (notabene powtórzony w niezmienionym zapisie w par. 11 pkt 7 zarządzenia Nr 69/2009/DSOZ z 3 listopada 2009 r.). W zarządzeniu określono, że „fundusz nie finansuje świadczeń opieki zdrowotnej udzielanych w związku z prowadzeniem eksperymentu medycznego, w tym badania klinicznego, których finansowanie określają odrębne przepisy”. Bo o jakie przepisy mogło niby chodzić?

Rozwiązaniem okazał się komunikat Departamentu Gospodarki Lekiem z 30 kwietnia 2009 r. Choć nie jest on pozbawiony wad prawnych i np. zbyt szeroko traktuje obowiązki NFZ w zakresie pokrywania kosztu leku referencyjnego (tzw. komparatora używanego

Komunikat DGL z 30.04.2009 r.

Obowiązkiem sponsora jest finansowanie:

- badanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych u pacjenta na potrzeby badania klinicznego,
- komparatorów stosowanych w badaniach zaślepionych,
- komparatorów stosowanych w badaniach otwartych, w przypadku gdy nie stanowią standardowego leczenia finansowanego przez NFZ*,
- badań diagnostycznych wykonywanych na potrzeby badania klinicznego,
- procedur medycznych wymaganych przez protokół badania, które nie byłyby wykonywane w przypadku standardowego leczenia finansowanego przez NFZ w danym momencie,
- leczenia ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego badanego oraz leczenia powikłań procedur medycznych przewidzianych przez protokół,
- hospitalizacji i wizyt kontrolnych na potrzeby badania klinicznego, które nie byłyby realizowane w przypadku standardowego leczenia finansowanego przez NFZ.

NFZ finansuje:

- komparatory stosowane w badaniach otwartych, w przypadku gdy stanowią standardowe leczenie finansowane przez NFZ*,
- świadczenia wykonane przed włączeniem pacjenta do badania stanowiące kryterium kwalifikacji,
- świadczenia nieprzewidziane protokołem, w tym: leczenie zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem leczenia działań niepożądanych badanego produktu lub powikłań procedur przewidzianych przez protokół,
- hospitalizacje i wizyty kontrolne realizowane na potrzeby standardowego leczenia,
- pozostałe koszty związane z leczeniem pacjentów, zgodnie ze szczegółowymi materiałami informacyjnymi NFZ w zakresie kontraktowania świadczeń zdrowotnych.

* Niezgodność z ustawą *Prawo farmaceutyczne*, zgodnie z którą koszt produktu używanego do porównania (komparatora) jest zawsze pokrywany przez sponsora badania klinicznego

do porównania bezpieczeństwa i skuteczności badanej terapii), to jednak stanowi cenną wskazówkę dotyczącą zakresu kosztów ponoszonych przez firmy zlecające przeprowadzenie badań klinicznych w Polsce. Można go streścić słowami: „w badaniach terapeutycznych sponsor badania klinicznego zobowiązany jest pokryć wszystkie koszty wykraczające poza standard postępowania diagnostyczno-leczniczego u pacjenta uprawnionego do świadczeń medycznych w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego”. Jest to ze wszech miar zrozumiałe, gdyż w większości badań fazy IIb, a szczególnie w badaniach fazy III i IV, proces diagnostyki i terapii pacjenta przeplata się z działaniami służącymi do oceny bezpieczeństwa i skuteczności testowanego produktu leczniczego. I tak, jak nie moż-

na oczekiwać, że NFZ sfinansuje świadczenia opieki zdrowotnej udzielane w związku z prowadzeniem badania klinicznego, tak sponsor badania nie może być odpowiedzialny za pokrycie wszystkich kosztów diagnostyki i terapii, np. każdej choroby nowotworowej, jeśli prowadzi badanie oceniające skuteczność leku przeciwwymiotnego, podawanego przy okazji standardowo stosowanej chemioterapii.

Rozwiązania z innych krajów

Powyższe rozwiązanie zostało przyjęte przez większość krajów i jedynie nieliczne oczekują od sponsora pokrycia kosztu wszystkich procedur wymienionych w protokole projektu. Te, które oczekują 100-procentowego finansowania, mają (poza Włochami, gdzie liczba badań spada w zastraszająco szybkim tempie) inne atuty rekompensujące wyższy koszt. W Bułgarii jest to np. jedynie 10-procentowy podatek CIT oraz krótki czas oceny wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego.

Każdy kraj w różny sposób rozwiązał kwestie uzyskiwania akceptacji na pokrycie kosztów przez narodowego płatnika. W Szwecji i na Węgrzech jest to pozostawione w gestii dyrektora placówki ochrony zdrowia, w której ma być prowadzone badanie.

W Wielkiej Brytanii akceptacja udziału finansowego National Health Service – NHS (w zakresie pokrycia co najmniej kosztów standardowego postępowania

Tab. 1 Przykłady rozwiązań dotyczących pokrywania kosztów badań klinicznych

Kraj	Pokrycie kosztów procedur wymienionych w protokole badania
Bułgaria	100% wszystkich procedur
Włochy	100% wszystkich procedur
Szwecja	koszt procedur ponad <i>standard of care</i>
Niemcy	koszt procedur ponad <i>standard of care</i>
Węgry	koszt procedur ponad <i>standard of care</i>
Wielka Brytania	koszt procedur ponad <i>standard of care</i>
USA	koszt procedur ponad <i>standard of care</i>

diagnostyczno-terapeutycznego) odbywa się na poziomie oceny projektu przez Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Regionalne trusty NHS (odpowiednik oddziałów wojewódzkich NFZ) utworzyły wyspecjalizowane komórki, które równocześnie z MHRA, opiniując projekt badania pod względem naukowym, wypowiadają się w sprawie partycypacji narodowego płatnika w kosztach. Cały proces nie trwa przy tym dłużej niż 30 dni.

W Stanach Zjednoczonych akceptacja udziału finansowego ubezpieczyciela (Medicare, Medicaid, Kaiser Permanente) następuje na poziomie pacjenta

Większość krajów oczekuje,

że sponsor badania klinicznego pokryje:

- w badaniach nieterapeutycznych (badania fazy I, równoważności biologicznej, większość badań fazy IIa) – 100 proc. kosztów wszystkich procedur wymienionych w protokole badania klinicznego
- w badaniach terapeutycznych (badania faz IIb–IV) jedynie to, co wykracza poza standard terapii, czyli:
- dodatkowe policzalne koszty związane z prowadzeniem badania, które nie powstałyby, gdyby badanie nie było prowadzone:
 - np. koszty przedłużonej, a wymaganej protokołem hospitalizacji, dodatkowe – wizyty kontrolne, dodatkowe badania laboratoryjne, badania obrazowe – Additional Treatment Costs
 - koszty obsługi administracyjnej – Service Support Costs
- ponadstandardowe koszty leczenia związane z badaniem (np. koszt diagnostyki i leczenia działań niepożądanych – Excess Treatment Costs – zazwyczaj nie do przewidzenia)
- koszt związany z procesem badań i rozwoju, np. ewidencjonowanie leku przez badacza/aptekę szpitalną – R & D Costs

(potencjalnego uczestnika badania). Wcześniej projekt eksperymentu musi być zaaprobowany przez komisję bioetyczną (zgoda FDA na rozpoczęcie każdego badania nie jest wymagana, opiniowany jest jedynie tzw. *development plan* oraz badania fazy III).

Zjeść ciastko i je mieć

Podczas serii kontroli NIK i z powodu medialnej wrzawy, która jej towarzyszy, oraz spadających wpływów NFZ, powstał w naszym kraju pomysł przerwania pełnych kosztów prowadzenia badań klinicznych na sponsorów. W projekcie ustawy o zmianie ustawy *Prawo farmaceutyczne* (wersja z 17 lipca 2009 r.) zawarto art. 37k ust. 1, stwierdzający: „sponsor dostarcza bezpłatnie uczestnikom badania klinicznego badane produkty lecznicze oraz urządzenia stosowane do ich podawania, a także finansuje świadczenia medyczne niezbędne do przeprowadzenia badania klinicznego zgodnie z protokołem przekazany kierownikowi zakładu opieki zdrowotnej”.

Przy ponad 450 badaniach, które co roku firmy farmaceutyczne i biotechnologiczne zlecają do przeprowadzenia w naszym kraju, z pewnością spowodowałyby to pokaźne wpływy do systemu ochrony zdrowia. Tylko czy możemy być pewni, że rzeczywiście na tym



zyskamy, niczego nie tracąc? Czy wprowadzając nowe przepisy, Polska nie znajdzie się w gronie państw pomijanych w planach badań i rozwoju nowych produktów leczniczych? Czy nie skończy się to dla nas tym, że będziemy uczestniczyć w prostych projektach, do których prowadzenia wystarczy ciśnieniomierz i stetoskop?

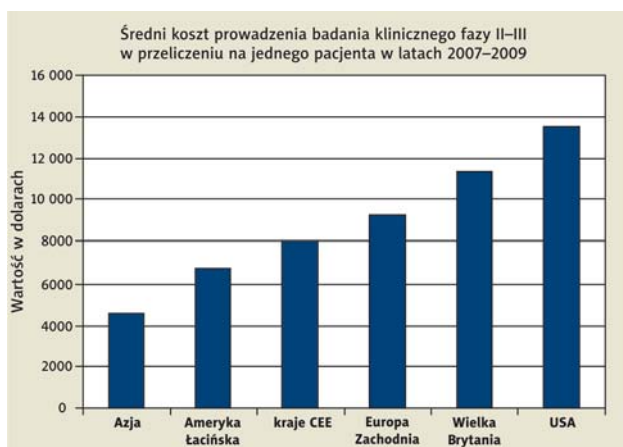
W Europie pod względem liczby prowadzonych badań rekordzistami są Niemcy i Wielka Brytania, gdzie rocznie prowadzi się po 1500 projektów. Jednak, jeśli przeliczymy liczbę badań na populację danego kraju, w czołówce pojawiają się Węgry i Czechy.

Mimo niewątpliwych atutów, którymi dysponujemy, nie jesteśmy w stanie ich wykorzystać w umiejętny sposób. Scentralizowany system ochrony zdrowia, duże specjalistyczne szpitale i poradnie, wykształceni badacze, duża populacja chorych z wciąż niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi stawiają nas w uprzywilejowanej pozycji. Jednak bariery administracyjne oraz długi czas oczekiwania na wydanie decyzji ministra zdrowia zezwalającej na rozpoczęcie badania skutecznie zniechęcają potencjalnych sponsorów, którzy częściej wybierają inne kraje. Dość powiedzieć, że firmy z polskim kapitałem (Adamed, Pharmena), prowadząc badania innowacyjnych produktów leczniczych,

zleciły wykonanie ich klinicznej oceny w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, a nie w Polsce.

Badania są dla firmy kosztem, a nie zyskiem

Prowadząc badania kliniczne, firmy zdobywają informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności opracowanych przez siebie produktów leczniczych. Zanim wprowadzą je na rynek, ponoszą wydatki sięgające setek milionów dolarów i to bez gwarancji zwrotu inwestycji. W dobie światowego kryzysu optymalizacja kosztów jest jedną z najbardziej pożądanых umiejętności. Dlaczego działający globalnie koncern farmaceutyczny miałby płacić w Polsce więcej za coś, co gdzie indziej może nabyć znacznie taniej? Wydatki na badania kliniczne w krajach Europy Środkowo-Wschodniej już w tej chwili są prawie takie same, jak na zachodzie Europy. W naszym regionie Polska jest niekwestionowanym liderem, a średni koszt badania w przeliczeniu na pacjenta zrównał się u nas z kosztem, jaki sponsor badania musi ponieść we Francji. Ktoś powie, że przecież w Niemczech, Wielkiej Brytanii czy Stanach Zjednoczonych koszty są jeszcze wyższe niż u nas, a badań mają więcej. Tyle że wiele innowacyjnych firm farmaceutycznych i biotechnolo-



Materiał źródłowy: *Applied Clinical Trials* vol. 18 nr 10 (na podstawie TTC, GrantPlan Database).

gicznych ma właśnie tam swe siedziby i korzysta z zachęty, np. w postaci zwolnienia z podatków. Naszymi konkurentami na globalnym rynku coraz częściej są szpitale z Australii, Brazylii czy Indii niż placówki z Wielkiej Brytanii lub Niemiec. W przypadku, gdy część produktów leczniczych dopuszczana jest do obrotu przez agencje centralne (jak EMA), nie ma konieczności, by były testowane w każdym kraju, do którego później miałyby trafić. Na palcach jednej ręki można policzyć Polaków, którzy znaleźli się w Komitecie koordynującym prowadzenie dużego międzynarodowego badania klinicznego. Kto zatem miałby walczyć o nasz udział w interesujących pod względem naukowym projektach?

Może uda się wypracować kompromis?

W dziedzinie badań klinicznych przewagę konkurencyjną można budować na podstawie kosztów, czasu lub jakości. Z tą ostatnią nie jest jeszcze tak źle, choć toczące się przed naszymi sądami sprawy przeciw badaczom w Choroszczy i Grudziądzu z pewnością nie robią nam dobrej renomy. Ich wynik z pewnością wpłynie pozytywnie na kształtowanie poczucia obowiązku lekarzy prowadzących badania. Być może część z nich, licząca na szybki i łatwy zysk, wycofa się z tej działalności, co poprawi nasze notowania na arenie międzynarodowej. Niestety, średni czas uzyskania zgody ministra zdrowia na rozpoczęcie badania wciąż wynosi 87 dni zamiast ustawowych 60, a wymagania administracyjne są jedne z największych w UE. Nadrabiamy szybkością rekrutacji, ale już pojawiły się głosy, że z tego powodu polscy badacze nie zawsze tłumaczą pacjentom (potencjalnym uczestnikom badania) wszystkie jego aspekty, nie dają czasu do namysłu, nie przedstawiają wszystkich ryzyk. Być może dlatego część dziennikarzy pisze, że większość chorych biorących udział w badaniu klinicznym myślała, że jest to prowadzona w klinice ocena skuteczności leku dostęp-

nego w aptekach. I choć trudno zrozumieć, dlaczego zawarta na kilkunastu stronach informacja o badaniu nabiera tak znacząco innego znaczenia, jeśli ustawowy termin *badanie kliniczne* zmienimy na określenie *eksperyment medyczny*. Czyżby tylko dlatego, że źle nam się kojarzy? Za chwilę badanie kliniczne będzie kojarzyło się podobnie, bo ze świecą szukać dziennikarzy, którzy nie pisaliby o nich źle.

To przecież dziennikarze bez chwili refleksji i sprawdzenia faktów napisali, że lekarz zarobił 4,5 mln zł, a szpital ani grosza (bo o tym, że zarządzeniem rektora Śląskiej Akademii Medycznej firmy były zobowiązane podpisywać umowy z Akademią Medyczną nie napisał już nikt). To w prasie czytaliśmy wielokrotnie, że szpitale do prowadzonych badań dołączają. Jedynym uzasadnieniem dla tego typu zarzutów miałby być nierówny podział wynagrodzenia między badacza a placówkę ochrony zdrowia, w której prowadzone jest badanie. Z pewnością struktura wynagrodzenia powinna się zmienić, a badacze będą musieli pogodzić się z faktem, że coraz większą część otrzymuje szpital, ale niech będzie ono liczone od rzeczywistego wkładu pracy i *know-how*. Jeśli rolą szpitala jest tylko udostępnienie pomieszczeń do prowadzenia badania i archiwizacji danych, to jaka miałaby być cena za metr kwadratowy, by szpital mógł otrzymać 50 proc. wynagrodzenia?

Osobną kwestią jest to, czy NFZ powinien pokrywać koszty standardowej terapii chorych, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu klinicznym. Wydaje się, że jest to jak najbardziej uzasadnione ze względów merytorycznych i etycznych – udział w badaniu wpisuje się jedynie w część procesu diagnostyczno-terapeutycznego, dotyczy jednego aspektu choroby, np. stosowania leku przeciwwymiotnego po standardowo zlecanej chemioterapii, a ponadto pacjent może w każdym momencie wycofać zgodę na dalszy udział w badaniu. W krajach, gdzie przeprowadzono na ten temat szeroką dyskusję, nie kwestionuje się roli narodowego płatnika w pokrywaniu kosztu standardowej terapii, nawet jeśli pacjent bierze udział w badaniu klinicznym. Zgodnie z tym duchem, Stowarzyszenie na rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce przedstawiło w liście do dyrektora Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia oraz w uwagach do projektu ustawy o zmianie ustawy *Prawo farmaceutyczne* swe stanowisko. Stowarzyszenie proponuje, by w ustawie znalazł się zapis: „W związku z prowadzeniem badania klinicznego (eksperymentu medycznego) z udziałem osoby objętej powszechnym ubezpieczeniem zdrowotnym w Narodowym Funduszu Zdrowia, nie mogą powstać dla Funduszu żadne dodatkowe koszty”.

Wojciech Masetbas
Autor jest prezesem Stowarzyszenia
na rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce.