

ORGANIZACJA BADAŃ KLINICZNYCH

Dr hab. inż. Piotr Szczypiński
Mgr Karolina Szturo

SPONSOR

Sponsorem badania klinicznego jest osoba fizyczna, osoba prawna bądź jednostka organizacyjna nieposiadająca osobowości prawnej. Odpowiada on za podjęcie, prowadzenie, a także finansowanie badania klinicznego. Sponsorami badań klinicznych najczęściej są firmy farmaceutyczne.

Sponsor musi mieć siedzibę na terytorium jednego z państw członkowskich Unii Europejskiej bądź państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA). W przypadku, gdy sponsor nie ma siedziby na terytorium jednego z państw Europejskiego Obszaru Gospodarczego, działać może wyłącznie poprzez swojego prawnego przedstawiciela posiadającego siedzibę na tym terytorium.

Sponsor może przekazać niektóre bądź wszystkie swoje obowiązki i funkcje firmie CRO (ang. Contract Research Organization, firma prowadząca badanie kliniczne na zlecenie) jednakże **ostateczna odpowiedzialność za jakość i zgodność danych pozostaje po stronie sponsora.**

OBOWIĄZKI SPONSORA

- ❑ zorganizowanie i kierowanie badaniem;
- ❑ rejestracja badania klinicznego w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych (CEBK);
- ❑ zapewnienie oraz kontrola jakości badania oraz standardowych procedur postępowania (ang. Standard Operating Procedures – SOP)
- ❑ prowadzenie badania, zbieranie, przechowywanie oraz raportowanie danych musi odbywać się zgodnie z protokołem, zasadami GCP oraz obowiązującymi przepisami;
- ❑ sporządzenie i zawarcie umów o prowadzenia badania z badaczem oraz ośrodkiem badawczym;
- ❑ zawarcie umowy obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego (Ustawa Prawo Farmaceutyczne);

OBOWIĄZKI SPONSORA

- ❑ określenie warunków przechowywania badanego produktu i przekazanie ich badaczom;
- ❑ opakowanie badanego produktu w sposób, który zapobiega jego zanieczyszczeniu bądź pogorszeniu jego właściwości w trakcie transportu i przechowywania;
- ❑ zapewnienie kontroli warunków przechowywania produktu, koniecznych dla zachowania jego właściwości przez okres ważności;
- ❑ prowadzić szczegółową dokumentację dotyczącą transportu, odbioru, przekazania, zwrotu oraz zniszczenia badanego produktu;
- ❑ zapewnić system usuwania i niszczenia produktu niewykorzystanego;
- ❑ uzyskania pisemnej zgody badacza na dostęp do dokumentacji źródłowej;
- ❑ sprawdzenie uzyskania świadomej zgody uczestnika na udział w badaniu;
- ❑ przechowywać podstawową dokumentację badania klinicznego;

OBOWIĄZKI SPONSORA

- dostarczenie dokumentów badania badaczowi: protokołu, Broszury Badacza oraz Karty Obserwacji Klinicznej CRF;
- zapewnienie monitorowania badania oraz wybór osób monitorujących;
- zapewnienie niezależnego audytu i inspekcji;
- poinformowanie Komisji Bioetycznej o przerwaniu współpracy z badaczem, w razie powtarzających się uchybień;
- zapewnienie zgodnego z obowiązującym prawem przetwarzania danych osobowych;
- poinformowanie badacza, Komisji Bioetycznej i CEBK o wcześniejszym zakończeniu badania oraz sporządzeniu raportu;
- dokonywanie bieżącej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego;
- sporządzanie raz w roku pisemnych sprawozdań dla Komisji Bioetycznej dotyczących postępu badania oraz raportu końcowego dla Komisji Bioetycznej i CEBK.

BADACZ

Badaczem jest lekarz (również lekarz dentyista, w przypadku badania klinicznego stomatologicznego, lub lekarz weterynarii, w przypadku badania klinicznego weterynaryjnego), który posiada prawo wykonywania zawodu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, a także odpowiednio wysokie kwalifikacje zawodowe, wiedzę naukową oraz doświadczenie w pracy z pacjentami.

Odpowiedzialny jest za prowadzenie badania klinicznego w danym ośrodku. W przypadku, gdy badanie kliniczne prowadzone jest przez zespół osób, badacz wyznaczony zostaje przez sponsora i wówczas zwany jest **Głównym Badaczem (ang. Principal Investigator)**.

Badacz musi znać i postępować zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) oraz zgodnie z obowiązującymi przepisami.

OBOWIĄZKI BADACZA

- zaangażowanie wykwalifikowanego personelu;
- dysponowanie wymaganym w protokole sprzętem oraz odpowiednimi warunkami lokalowymi na czas trwania badania;
- dysponowanie czasem koniecznym dla właściwego przeprowadzenia badania oraz ukończenia go w terminie;
- możliwość włączenia do badania określonej liczby uczestników w przewidzianym na rekrutację czasie;
- zapewnienie uczestnikom odpowiedniej opieki medycznej, zwłaszcza w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego w związku z prowadzonym badaniem klinicznym;
- prowadzenie badania zgodnie z protokołem, który wcześniej został zatwierdzony przez sponsora oraz zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną i władze;
- zapoznanie się z działaniem oraz właściwym sposobem stosowania badanego produktu, które opisane jest w protokole, Broszurze Badacza oraz wszelkich informacjach dostarczonych przez sponsora;

OBOWIĄZKI BADACZA

- stosowanie badanego produktu zgodnie z protokołem badania klinicznego;
- dokumentowanie oraz wyjaśnianie wszelkich odstępstw od protokołu oraz działań niepożądanych;
- właściwe przechowywanie badanego produktu leczniczego;
- dokumentacja dystrybucji badanego produktu leczniczego;
- przedstawienie kandydatowi na uczestnika badania aktualnej Informacji dla Uczestnika Badania, zaakceptowanej przez Komisję Bioetyczną i CEBK;
- uzyskanie od każdego uczestnika formularza Świadomej Zgody na Udział w Badaniu;
- właściwe poinformowanie pacjenta o zaleceniach dotyczących stosowania produktu leczniczego;

OBOWIĄZKI BADACZA

- zapewnienie kompletnych, dokładnych i czytelnych danych zawartych w Karcie Obserwacji Klinicznej (ang. **Case Report Form** – CRF);
- właściwe dokonywanie i dokumentowanie poprawek w CRF oraz dokumentach źródłowych;
- kontakt z Komisją Bioetyczną:
 - przekazywanie Komisji Bioetycznej pisemnych informacji na temat wszelkich zmian wprowadzonych do badania klinicznego, mających znaczący wpływ na jego przebieg lub zwiększających ryzyko dla uczestników badania,
 - sporządzanie raz w roku pisemnych sprawozdań dla Komisji Bioetycznej dotyczących postępu badania (na życzenie Komisji sprawozdania te mogą być przedstawiane częściej);
- poświadczenie zgodności pomiędzy oryginałem a kopią dokumentów;
- przechowywanie wszystkich dokumentów związanych z badaniem w określonym, bezpiecznym miejscu oraz udostępnianie ich Komisji Bioetycznej, monitorowi, audytorom i inspektorom CEBK.

BROSZURA BADACZA (ANG. INVESTIGATOR BROCHURE)

Broszura Badacza zawiera dane, które dotyczą zarówno badań klinicznych, jak i przedklinicznych badanego produktu leczniczego.

Zgodnie z zasadami GCP dokument ten powinna zawierać między innymi informacje dotyczące:

- fizycznych, farmaceutycznych, farmakologicznych, toksykologicznych, farmakokinetycznych, metabolicznych i klinicznych właściwości badanego produktu leczniczego;
- nazwy chemicznej badanego produktu leczniczego, a także wszystkie jego aktywne składniki, grupę farmakologiczną oraz ogólne zasady oceny badanego produktu leczniczego;
- postaci oraz składu badanego produktu leczniczego;
- badań przedklinicznych;
- bezpieczeństwa oraz skuteczności badanego produktu leczniczego;
- istotnych danych dla prowadzonego badania klinicznego, które zostały zebrane po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu badanego produktu leczniczego, przede wszystkim dotyczące dawkowania, drogi podania oraz działań niepożądanych;
- podsumowania danych, a także wskazówki dla badacza.

UBEZPIECZENIA OC BADACZA I SPONSORA

Warunkiem prowadzenia badania klinicznego jest zawarcia przez sponsora i badacza umowy ubezpieczenia **odpowiedzialności cywilnej (OC)**. Minimalne sumy gwarancyjne ubezpieczenia OC określa **Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora**. Minimalna suma gwarancyjna ubezpieczenia OC zależy od liczby uczestników badania klinicznego.

Na chwilę obecną sumy gwarancyjne wynoszą:

- ❑ **500.000 euro** - jeżeli w badaniu uczestniczy do 10 osób;
- ❑ **1.000.000 euro** - jeżeli w badaniu uczestniczy od 11 do 25 osób;
- ❑ **2.000.000 euro** - jeżeli w badaniu uczestniczy od 26 do 50 osób;
- ❑ **4.000.000 euro** - jeżeli w badaniu uczestniczy od 51 do 100 osób;
- ❑ **5.000.000 euro** - jeżeli w badaniu uczestniczy ponad 100 osób.

Powyższe sumy są takie same dla jednego jak i wszystkich zdarzeń objętych ochroną ubezpieczeniową w danym okresie ubezpieczenia.

ORGANIZACJE I INSTYTUCJE ZAJMUJĄCE SIĘ TEMATYKĄ BADAŃ KLINICZNYCH



Ministerstwo
Zdrowia



INFARMA

Związek Pracodawców
Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych



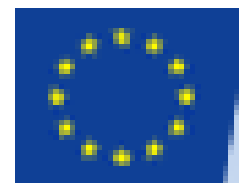
World Health
Organization



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

ClinicalTrials.gov

GCP*pl*



EudraCT

URZĄD REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH



URPLW MiPB powstał 1 października 2002 w wyniku połączenia dwóch instytucji: Biura Rejestracji Środków Farmaceutycznych Materiałów Medycznych, które było częścią Instytutu Leków oraz Centralnego Ośrodka Techniki Medycznej.

Początkowo Urząd działał w oparciu o ustawę z dnia 27 lipca 2001 roku o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Z dniem 1 maja 2011 roku weszła w życie nowa **ustawa o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, z dnia 18 marca 2011 roku, opublikowana w Dzienniku Ustaw z dnia 19 kwietnia 2011 roku (nr 82, pozycja 451)**. Ustawa określa zasady i obszar działania Urzędu.

PREZES URZĘDU

Na mocy ustawy Prezes Urzędu jest centralnym organem administracji rządowej właściwym w sprawach związanych z:

- ❑ dopuszczaniem do obrotu produktów leczniczych, z wyłączeniem produktów leczniczych dopuszczanych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia – w zakresie określonym ustawą z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.);
- ❑ dopuszczaniem do obrotu produktów biobójczych – w zakresie określonym ustawą z dnia 9 października 2015 r. o produktach biobójczych (Dz. U. z 2015 r. poz. 1926);
- ❑ wprowadzaniem do obrotu i do używania wyrobów – w rozumieniu i na zasadach określonych w ustawie z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 876);
- ❑ badaniami klinicznymi, w tym badaniami klinicznymi weterynaryjnymi – w zakresie określonym ustawą z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne oraz ustawą z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych.

Prezes Urzędu jest powoływany przez **Prezesa Rady Ministrów**.

URZĄD REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH

– DEPARTAMENTY

- Departament Badań Klinicznych Produktów Leczniczych;
- Departament Farmakopei;
- Departament Informacji o Wyrobach Medycznych;
- **Departament Inspekcji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych;**
- Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych;
- **Departament Nadzoru i Badań Klinicznych Wyrobów Medycznych;**
- Departament Oceny Dokumentacji i Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Weterynaryjnych;
- Departament Oceny Dokumentacji Produktów Biobójczych;
- Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych;
- Departament Prawny;
- Departament Rejestracji i Badań Klinicznych Produktów Leczniczych Weterynaryjnych;
- Departament Rejestracji Produktów Biobójczych;
- Departament Rejestracji Produktów Leczniczych;
- Departament Rejestru i Importu Równoległego Produktów Leczniczych;
- Departament Rejestru i Importu Równoległego Produktów Leczniczych Weterynaryjnych;
- Departament Zmian Porejestracyjnych i Rerejestracji Produktów Leczniczych.

DEPARTAMENT NADZORU I BADAŃ KLINICZNYCH WYROBÓW MEDYCZNYCH (DNB) - ZADANIA

- sprawowanie nadzoru nad wyrobami wytwarzanymi, wprowadzanymi i wprowadzonymi do obrotu, wprowadzonymi do używania lub przekazanymi do oceny działania na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej;
- przeprowadzanie kontroli wytwórców, autoryzowanych przedstawicieli, importerów, dystrybutorów, podmiotów zestawiających wyroby medyczne w systemy lub zestawy zabiegowe, podmiotów dokonujących sterylizacji wyrobów medycznych, systemów i zestawów zabiegowych w celu wprowadzenia ich do obrotu, a także podwykonawców, mających miejsce zamieszkania lub siedzibę na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, w zakresie projektowania, wytwarzania, pakowania, oznakowywania, przechowywania, dystrybucji, montażu, przetwarzania, całkowitego odtwarzania wyrobów, prezentowania wyrobów na targach, wystawach, pokazach, prezentacjach oraz sympozjach naukowych i technicznych, nadawania im przewidzianego zastosowania, sterylizacji przed wprowadzeniem do obrotu lub do używania, zestawiania wyrobów medycznych w systemy lub zestawy zabiegowe, prowadzenia badań i kontroli końcowej wyrobów oraz wprowadzania wyrobów do obrotu, obrotu nimi i ich wprowadzania do używania na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej;

DEPARTAMENT NADZORU I BADAŃ KLINICZNYCH WYROBÓW MEDYCZNYCH (DNB) - ZADANIA

- ❑ współpraca w zakresie nadzoru nad wyrobami z organami wskazanymi w Ustawie z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych;
- ❑ przygotowywanie opinii Prezesa w sprawach spełniania przez wyroby określonych dla nich wymagań, wydawanych na wniosek organów celnych w przypadku, gdy podczas kontroli celnej wyrobów, które mają być objęte procedurą dopuszczenia do obrotu, organ stwierdzi, że istnieją uzasadnione okoliczności wskazujące, że wyrób nie spełnia określonych dla niego wymagań;
- ❑ zbieranie i analizowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa wyrobów;
- ❑ współpraca z Komisją Europejską oraz właściwymi organami państw członkowskich i innych państw;

DEPARTAMENT NADZORU I BADAŃ KLINICZNYCH WYROBÓW MEDYCZNYCH (DNB) - ZADANIA

- ❑ zbieranie informacji oraz prowadzenie postępowań:
 - ❑ w sprawach incydentów medycznych, błędów użytkowych lub nieprawidłowego użycia, które miały miejsce na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, oraz monitorowanie postępowań wyjaśniających wytwórcy;
 - ❑ w sprawach FSCA (Field Safety Corrective Action), w tym ocena notatek bezpieczeństwa;
- ❑ przygotowywanie i rozsyłanie do Komisji Europejskiej i właściwych organów państw członkowskich Raportów Organu Kompetentnego oraz wprowadzanie ich treści do bazy EUDAMED (europejska baza danych o wyrobach medycznych, która została ustanowiona na podstawie decyzji Komisji z dnia 19 kwietnia 2010 r. (Dz. Urz. UE L z 2010 r. nr 102 poz. 45));
- ❑ prowadzenie postępowań dotyczących wprowadzania do obrotu lub wprowadzania do użytkowania na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej wyrobu, który jest niezbędny do osiągnięcia koniecznych celów profilaktycznych, diagnostycznych lub terapeutycznych, a dla którego nie zostały wykonane procedury oceny zgodności potwierdzające, że spełnia odnoszące się do niego wymagania zasadnicze.

UZYSKIWANIE POZWOLENIA NA PROWADZENIE BADANIA KLINICZNEGO WYROBU MEDYCZNEGO

- ❑ Warunkiem prowadzenia badania klinicznego jest uzyskanie pozytywnej opinii **komisji bioetycznej** oraz pozwolenia **Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych Produktów Biobójczych**, wydawanego w drodze decyzji administracyjnej.
- ❑ Po rozpoczęciu badania klinicznego sponsor może dokonać zmian w badaniu klinicznym, a jeżeli zmiany są istotne i mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania lub na sposób prowadzenia badania klinicznego, to zmiany te można wprowadzić po uzyskaniu pozwolenia **Prezesa Urzędu**
- ❑ W celu uzyskania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego Sponsor przedkłada wniosek wraz z wymaganą dokumentacją i potwierdzeniem uiszczenia opłaty za złożenie wniosku.
- ❑ Opłata za złożenie wniosku o wydanie pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego wynosi **5000 złotych** (opłata za złożenie wniosku o wprowadzenie zmian w badaniu wynosi **1500 złotych**).

POZWOLENIE NA PROWADZENIE BADANIA KLINICZNEGO

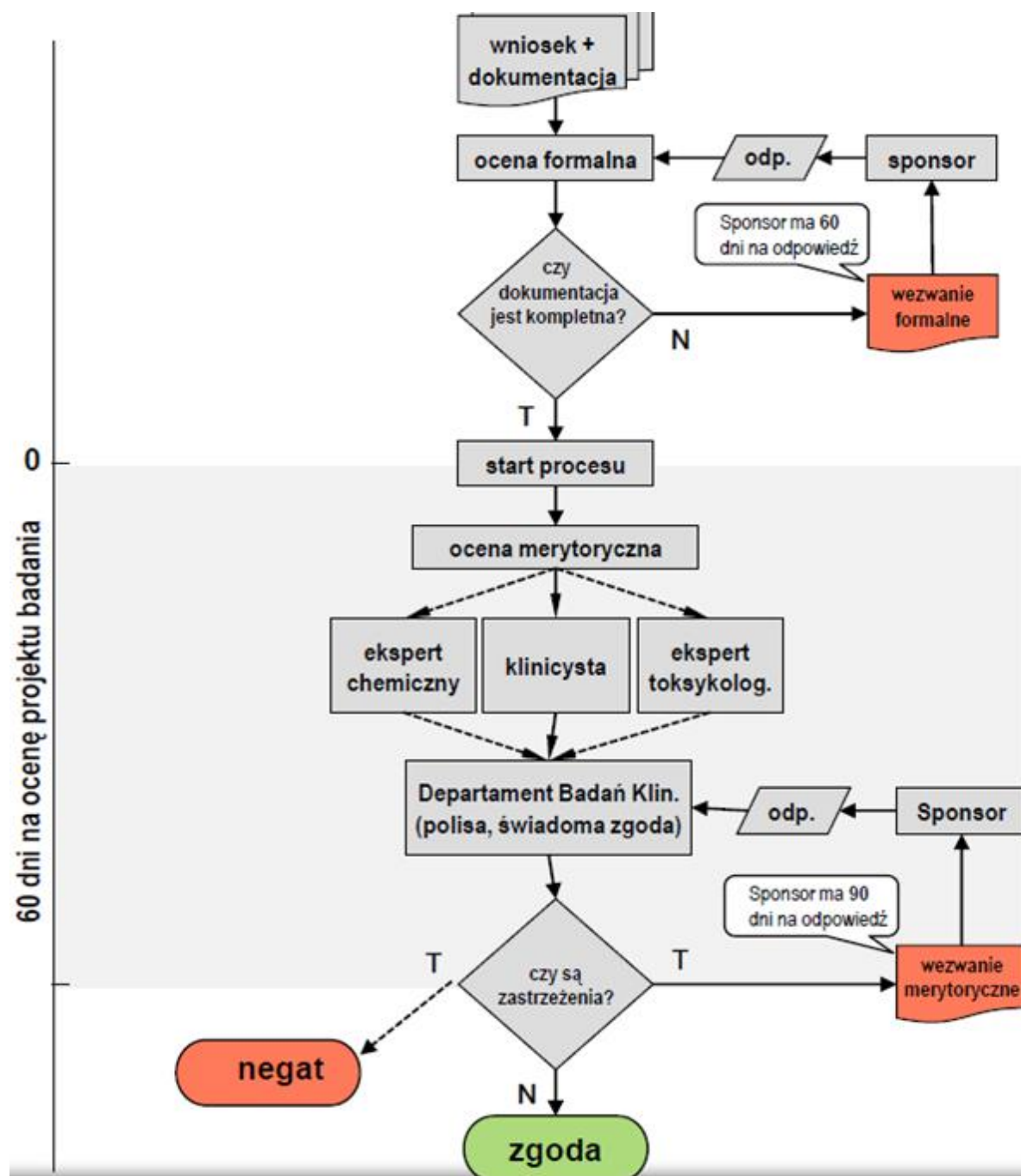
Jeżeli wniosek lub dołączona do niego dokumentacja wymagają uzupełnienia lub poprawienia Prezes Urzędu wyznacza sponsorowi odpowiedni termin, nie krótszy niż **7 dni**, na ich uzupełnienie lub poprawienie, z pouczeniem, że brak uzupełnienia lub poprawienia w tym terminie spowoduje pozostawienie wniosku bez rozpoznania. Prezes Urzędu może także żądać dostarczenia informacji uzupełniających, niezbędnych do wydania decyzji, wówczas termin ulega zawieszeniu do czasu uzyskania tych informacji.

Prezes Urzędu w drodze decyzji, w terminie nie dłuższym niż **60 dni** od dnia złożenia wniosku wydaje pozwolenie albo, jeżeli badanie nie odpowiada wymaganiom określonym w przepisach ustawy o wyrobach medycznych, odmawia wydania pozwolenia.

Badanie kliniczne można rozpocząć, jeżeli Prezes Urzędu nie odmówił wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego ani nie zażądał informacji uzupełniających niezbędnych do wydania decyzji, w ciągu 60 dni od dnia złożenia wniosku, pod warunkiem, że komisja bioetyczna wydała pozytywną opinię o badaniu.

Proces rejestracji

Pierwszym etapem oceny jest weryfikacja formalna – sprawdzenie kompletności dokumentacji.



Gdy dokumentacja jest kompletna rozpoczyna się proces oceny merytorycznej. Każde badanie kliniczne jest oceniane przez klinicystę, eksperta z dziedziny której dotyczy badanie. Najczęściej badanie jest również oceniane przez chemika (ocenia dokumentację jakościową) oraz toksykologa. Opinie ekspertów wpływają do DBK gdzie następuje ocena pozostałych dokumentów (weryfikacja formularza informacji dla pacjenta, sprawdzenie ważności polisy ubezpieczenia OC, kontraktów z badaczami i ośrodkami).

PROWADZENIE I ZAKOŃCZENIE BADANIA KLINICZNEGO

- ❑ **Prezes Urzędu jest uprawniony do kontroli badań klinicznych wyrobów medycznych.**
- ❑ W razie stwierdzenia, że warunki określone we wniosku o wydanie pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego lub we wniosku o pozwolenie na wprowadzenie zmian w badaniu klinicznym lub w dołączonej do tych wniosków dokumentacji przestały być spełniane lub przestała istnieć celowość lub naukowa zasadność prowadzenia badania klinicznego, lub w przypadku zaistnienia uzasadnionego podejrzenia, że zagrożone jest życie, zdrowie lub bezpieczeństwo uczestników badania lub badaczy klinicznych, **Prezes Urzędu może, w drodze decyzji administracyjnej, uchylić pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego, wstrzymać prowadzenie badania klinicznego albo wezwać do wprowadzenia istotnej zmiany w badaniu klinicznym.**
- ❑ O zakończeniu badania klinicznego sponsor niezwłocznie informuje Prezesa Urzędu, a jeżeli badanie kliniczne było prowadzone także na terytorium innego państwa członkowskiego – właściwy organ tego państwa.
- ❑ Sponsor jest obowiązany w ciągu **15 dni** od dnia zakończenia badania klinicznego przed upływem planowanego terminu poinformować Prezesa Urzędu oraz komisję bioetyczną, która opiniowała badanie, o zakończeniu badania, podając przyczynę wcześniejszego zakończenia badania.
- ❑ Po zakończeniu badania klinicznego sponsor, w terminie do **90 dni**, powinien przesłać Prezesowi Urzędu **sprawozdanie końcowe z wykonania badania klinicznego.**

PODSTAWOWA DOKUMENTACJA BADANIA KLINICZNEGO

Podstawowa dokumentacja badania klinicznego to dokumenty pozwalająca ocenić prawidłowe prowadzenie badania klinicznego, jak również jakość otrzymywanych danych. Służą one potwierdzeniu zgodności działania badacza oraz sponsora z zasadami **Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP)**.

Dokumentacja dotycząca badania przechowywana jest zarówno u sponsora badania, jak i u badacza w ośrodku badawczym. Dokumentacja sponsora są to tzw. **Główne Akta Badania** (ang. *Trial Master File*) i dokumenty z ośrodków badawczych (ang. *Site File*). Ponadto każdy ośrodek badawczy posiada swój zestaw dokumentacji badania klinicznego (ang. *Investigator File*).

PODSTAWOWA DOKUMENTACJA BADANIA KLINICZNEGO

Wszelka dokumentacja związana z badaniem klinicznym powinna być przechowywana przez cały okres czasu, kiedy zgłoszony wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego jest rozpatrywany. Ponadto dokumentację należy przechowywać przez okres co najmniej **dwóch lat** od momentu uzyskania ostatniego pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu na terenie państwa członkowskiego UE i EFTA lub przez okres co najmniej **dwóch lat** od wstrzymania przez sponsora wszelkich badań klinicznych z badanym produktem leczniczym.

PROTOKÓŁ BADANIA KLINICZNEGO (ANG. STUDY PROTOCOL)

Protokół badania klinicznego (ang. *Study Protocol*) to jeden z kluczowych dokumentów każdego badania klinicznego.

Zgodnie z obowiązującymi zasadami GCP protokół musi zawierać następujące informacje:

- tytuł badania klinicznego, numer wersji dokumentu, datę jego sporządzenia (z kolei zmiany protokołu muszą być opatrzone kolejnym numerem i datą ich wprowadzenia);
- nazwę oraz siedzibę sponsora badania klinicznego;
- imiona i nazwiska badaczy, a także adres oraz numer telefonu ośrodka badawczego;
- imiona i nazwiska, a także tytuły lub stopnie naukowe osób opracowujących protokół badania klinicznego oraz osób, które zostały upoważnione do dokonywania zmian w protokole;
- imię i nazwisko, adres oraz numer telefonu konsultanta medycznego, który uczestniczy w przygotowaniu protokołu badania klinicznego, jak również w prowadzeniu badania klinicznego;
- nazwę i adres laboratorium analitycznego, a także innych medycznych oraz technicznych instytucji, które zaangażowane zostały w prowadzenie badania klinicznego;

PROTOKÓŁ BADANIA KLINICZNEGO (ANG. STUDY PROTOCOL)

- ❑ nazwę i opis badanego produktu leczniczego;
- ❑ opis założeń badania klinicznego oraz postawionych celów;
- ❑ dane dotyczące zarówno potencjalnych korzyści, jak i ryzyka dla uczestników badania klinicznego;
- ❑ opis drogi podawania badanego produktu leczniczego, określenie jego dawkowania oraz sposobu dawkowania, a także okresu leczenia i przewidywanego czasu udziału uczestników badania klinicznego w badaniu, z uwzględnieniem czasu trwania i kolejności wszystkich okresów badania klinicznego oraz okresu obserwacji po zakończeniu badania klinicznego;
- ❑ opis postaci badanego produktu leczniczego, a także dane dotyczące jego pakowania oraz etykietowania;
- ❑ liczba uczestników badania klinicznego, z uwzględnieniem szczegółowych kryteriów doboru uczestników oraz kryteriów wyłączenia uczestnika z badania;
- ❑ plan badania klinicznego wraz z określeniem metod statystycznych stosowanych do oceny wyników wraz z planowanym poziomem istotności statystycznej;
- ❑ kryteria zakończenia badania klinicznego;

PROTOKÓŁ BADANIA KLINICZNEGO (ANG. STUDY PROTOCOL)

- opis metod prowadzenia badania i działań, które należy podjąć w celu wyeliminowania możliwości nieobiektywnej oceny wyników;
- rodzaj prowadzonego leczenia z uwzględnieniem wszystkich badanych produktów leczniczych, a także okresu obserwacji po zakończeniu badania dla każdej badanej grupy uczestników;
- rodzaj dozwolonego leczenia, wraz z uwzględnieniem produktów leczniczych do stosowania w przypadku nagłych sytuacji oraz niedozwolonego leczenia, zarówno przed, jak i w trakcie badania klinicznego;
- parametry, które określają skuteczność badanego produktu leczniczego, a także metody, czas oceny, rejestracji oraz analizy tych parametrów;
- parametry, które określają bezpieczeństwo badanego produktu leczniczego, a także metody, czas oceny, rejestracji oraz analizy tych parametrów;
- opis sposobu zgłaszania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- opis zasad wstrzymywania bądź przerywania części lub całego badania klinicznego, a także udziału w nim konkretnej osoby;
- opis procedur kontroli ilości badanego produktu leczniczego, a także placebo oraz produktu referencyjnego;

PROTOKÓŁ BADANIA KLINICZNEGO (ANG. STUDY PROTOCOL)

- opis sposobu przechowywania numerów kodowych, które zostały przydzielonych uczestnikom badania zgodnie z zasadą losowego doboru uczestnika badania klinicznego do grupy kontrolnej lub badanej oraz procedur ujawniania tych zasad;
- informacje zapisywane w karcie obserwacji klinicznej (CRF);
- opis zagadnień etycznych badania klinicznego;
- opis sposobu zapewnienia jakości prowadzenia badania oraz jej kontroli;
- opis finansowania oraz ubezpieczenia badania klinicznego;
- opis zasad publikowania danych;
- wykaz piśmiennictwa, które zawiera istotne dane dla badania klinicznego, stanowiące podstawę przygotowania protokołu badania klinicznego.

CENTRALNA EWIDENCJA BADAŃ KLINICZNYCH

Centralna Ewidencja Badań Klinicznych jest rejestrem danych prowadzonym w postaci systemu informatycznego przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Informacje o każdym nowym, zarejestrowanym badaniu klinicznym wprowadzane są do CEBK.

Rejestr CEBK obejmuje:

- tytuł badania klinicznego;
- numer protokołu badania klinicznego;
- numer badania klinicznego w europejskiej bazie danych dotyczących badań klinicznych (EudraCT);
- nazwy i adresy ośrodków badawczych, w których jest prowadzone badanie kliniczne;
- określenie fazy badania klinicznego;
- nazwę badanego produktu leczniczego;
- nazwę substancji czynnej;
- liczbę uczestników badania klinicznego;
- charakterystykę grup uczestników badania klinicznego;
- imię, nazwisko i miejsce zamieszkania albo nazwę i siedzibę sponsora;
- imię, nazwisko oraz tytuł i stopień naukowy badacza;
- imię, nazwisko oraz tytuł i stopień naukowy koordynatora badania klinicznego, o ile w takim badaniu uczestniczy;
- datę zgłoszenia badania klinicznego;
- datę zakończenia badania klinicznego;
- informacje o decyzji w sprawie badania klinicznego;
- numer badania klinicznego w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych.

ŚWIADOMA ZGODA UCZESTNIKA NA UDZIAŁ W BADANIU

Wyrażenie świadomej zgody to wyrażenie na piśmie, opatrzone datą i podpisane oświadczenie woli o wzięciu udziału w badaniu klinicznym, które złożone zostało dobrowolnie przez osobę zdolną do złożenia takiego oświadczenia, natomiast w przypadku osoby niezdolnej do złożenia tego oświadczenia, przez jej przedstawiciela ustawowego (art. 37 f. ust. 1 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne)

Jeżeli świadoma zgoda nie może zostać złożona na piśmie, za równoważną uznaje się zgodę wyrażoną ustnie w obecności **co najmniej dwóch świadków** (art. 37 f ust.2).

Świadoma zgoda uczestnika na udział w badaniu musi zostać uzyskana przed rozpoczęciem procedur związanych z badaniem.

Uzyskanie świadomej zgody jest procesem, na który składa się:

- rozmowa z uczestnikiem, podczas której zostają przedstawione informacje o badaniu, jego ryzyku oraz niedogodnościach,
- odpowiedzi na pytania zadane przez uczestnika
- podpisanie przez uczestnika formularza **Świadomej Zgody na Udział w Badaniu.**

ŚWIADOMA ZGODA UCZESTNIKA NA UDZIAŁ W BADANIU

Formularz Świadomej Zgody na udział w Badaniu jest oświadczeniem woli o wzięciu udziału w badaniu klinicznym. Pacjent otrzymuje kopie tego dokumentu, z kolei oryginał musi pozostać w dokumentacji badania w ośrodku badawczym. Ponadto do tego dokumentu dołącza się tzw. **formularz Informacji dla Uczestnika Badania**. Zazwyczaj jest to jeden dokument nazywany formularzem Informacji dla Uczestnika i Świadomej Zgody na udział w badaniu. Informacje znajdujące się w tym dokumencie precyzuje **GCP** oraz **Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 w sprawie szczegółowych zasad Dobrej Praktyki Klinicznej**.

Zgoda na udział w badaniu musi być dobrowolna. Zarówno badaczowi, jak i innym osobom nie wolno wywierać nacisku na uczestnika badania.

FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY PACJENTA NA UDZIAŁ W BADANIU

tytuł badania:

Imię Pacjenta:

Nazwisko Pacjenta:

Inne dane Pacjenta niezbędne do przeprowadzenia badania, np.: PESEL, telefon, adres

Ja, niżej podpisany oświadczam, że przeczytałem i zrozumiałem Informację dla Pacjenta oraz otrzymałem satysfakcjonujące mnie odpowiedzi na zadane pytania.

Wyrażam dobrowolnie zgodę na udział w tym badaniu i jestem świadomy, iż w każdej chwili mogę zrezygnować z udziału w nim bez podania przyczyny.

Stosownie do art. 23 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 roku o ochronie danych osobowych (Dz. U. 2002 r., Nr 101 poz. 926 t.j. z późn. zm.) wyrażam zgodę na przetwarzanie przez Uniwersytet Medyczny w Lublinie z siedzibą przy Al. Raclawickich 1, 20-059 Lublin moich danych osobowych w zakresie i celu niezbędnym do przeprowadzenia badania, a także celach archiwalnych i statystycznych.

Posiadam wiedzę o dobrowolności podania danych. Zostałem również poinformowany, iż przysługuje mi prawo dostępu do treści danych dotyczących mnie, ich poprawiania, modyfikacji oraz skorzystania z innych uprawnień wynikających z ww. Ustawy.

.....
Miejscowość, data

.....
czytelny podpis Pacjenta

.....
Imię i nazwisko osoby przyjmującej zgodę

.....
Miejscowość, data

.....
Czytelny podpis osoby przyjmującej zgodę

Świadoma Zgoda na Udział w Badaniu Klinicznym

Zostałeś poproszony o udział w badaniu klinicznym. Zanim wyrazisz zgodę na uczestniczenie w badaniu, główny badacz musi przekazać Ci informacje:

- (i) o charakterze badania klinicznego, jego celu oraz czasu trwania;
- (ii) zawierające opis procedur i badań medycznych związanych z uczestnictwem w badaniu klinicznym, które noszą cechy eksperymentu medycznego;
- (iii) o możliwym do przewidzenia ryzyku i niedogodnościach, oraz o oczekiwanych korzyściach;
- (iv) o dostępnych alternatywnych metodach leczenia i związanych z nimi procedurach;
- (v) o zachowaniu poufności.

W stosownych przypadkach, główny badacz musi również poinformować Cię:

- (i) o odszkodowaniu lub możliwości leczenia w przypadku szkody powstałej w związku z uczestnictwem w badaniu;
- (ii) o istnieniu ryzyka niemożliwego do przewidzenia;
- (iii) o okolicznościach i powodach, dla których Twoje uczestniczenie w badaniu klinicznym mogłoby zostać przerwane;
- (iv) o przewidywanych wydatkach jakie możesz ponieść w związku z uczestnictwem w badaniu;
- (v) o konsekwencjach odstąpienia od udziału w badaniu klinicznym;
- (vi) że wszelkie nowe dane na temat badania klinicznego mogą mieć wpływ na Twoją wolę dalszego uczestniczenia będą Ci niezwłocznie przekazywane;
- (vii) o przewidywanej liczbie uczestników badania klinicznego.
- (viii) Dotyczy badań klinicznych: opis tego badania klinicznego będzie dostępny pod adresem www.ClinicalTrials.gov, zgodnie z wymogami prawa Stanów Zjednoczonych. Ta witryna sieci internetowej nie będzie zawierać informacji, które mogą zidentyfikować użytkownika. Co najwyżej w witrynie sieci internetowej dostępne będzie podsumowanie wyników. W każdej chwili można przeszukiwać tą witrynę.

Jeżeli wyrazisz zgodę na udział w badaniu klinicznym, musisz otrzymać kopię tego dokumentu opatrzoną podpisem wraz z pisemnym podsumowaniem badania klinicznego.

W przypadku jakichkolwiek pytań możesz kontaktować się z [.....] pod numerem [.....]

Pytania dotyczące praw uczestników badań klinicznych i zgłaszania ewentualnych szkód powstałych w związku z uczestnictwem w badaniu klinicznym kieruj do [.....] pod numerem [.....]

Twój udział w badaniu klinicznym jest dobrowolny, a Twoje odstąpienie od udziału w badaniu klinicznym nie poniesie za sobą konsekwencji oraz utraty korzyści, do jakich jesteś z innych względów uprawniony.

Podpisanie niniejszego dokumentu oznacza, że badanie kliniczne, wraz z powyższymi informacjami, zostało mi ustnie wytłumaczone, oraz że dobrowolnie wyrażam zgodę na uczestniczenie w tym badaniu.

.....
Podpis Pacjenta

.....
Data/Godzina

.....
Pospis Świadka

.....
Data/Godzina

ŚWIADOMA ZGODA UCZESTNIKA NA UDZIAŁ W BADANIU

Według Zasad Dobrej Praktyki Klinicznej zarówno ustna jak i pisemna informacja o badaniu klinicznym przekazywana uczestnikowi badania musi zawierać następujące elementy:

- cel oraz charakter badania;
- zasady leczenia stosowanego w badaniu i zasady losowego doboru uczestników do grup leczenia (randomizacji);
- opis procedur oraz badań medycznych;
- obowiązki uczestnika badania;
- omówienie tych aspektów badania klinicznego, które mają cechy eksperymentu;

ŚWIADOMA ZGODA UCZESTNIKA NA UDZIAŁ W BADANIU

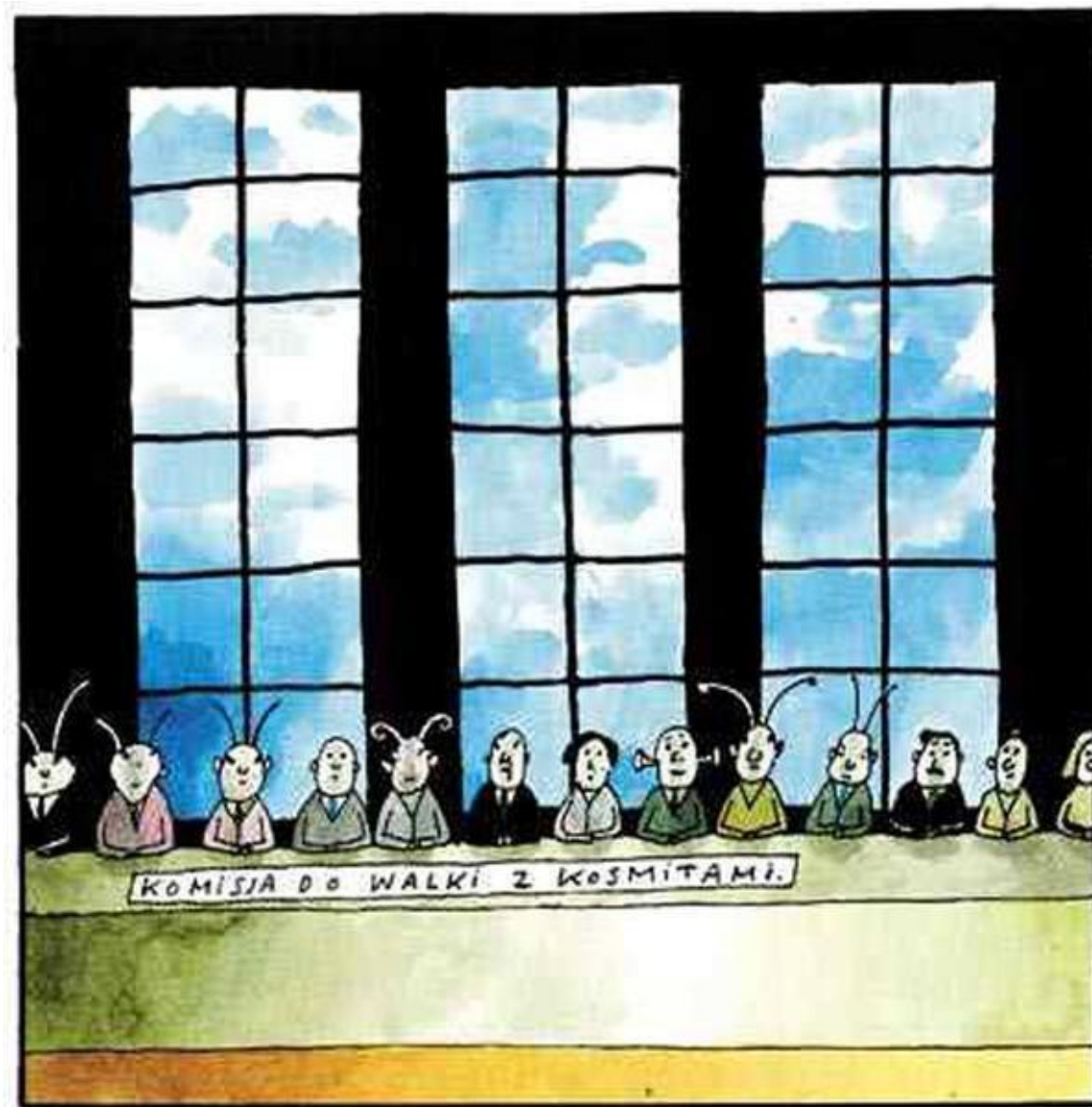
- omówienie ryzyka i niedogodności, które związane są z udziałem w badaniu dla uczestnika, embrionu, płodu oraz dziecka karmionego piersią;
- przewidywane korzyści z udziału w badaniu klinicznym;
- omówienie dostępnych alternatywnych metod leczenia;
- informacja o odszkodowaniu w przypadku wystąpienia szkody powstałej w związku z uczestnictwem w badaniu;
- sposobie przekazywania płatności, jeżeli były zakładane;
- przewidywane wydatki dla uczestnika, np. koszty podróży;
- zasada dobrowolności udziału oraz możliwości odmowy i wycofania się uczestnika z badania klinicznego;
- konieczność udostępnienia dokumentów źródłowych osobom uprawnionym, czyli monitorom, audytorom oraz inspektorom;

ŚWIADOMA ZGODA UCZESTNIKA NA UDZIAŁ W BADANIU

- zachowanie w poufności dokumentacji, która pozwoliłaby na identyfikację uczestnika;
- wyłączeniu danych osobowych uczestnika z publikacji z badania klinicznego;
- zapewnienie, że jakiegokolwiek nowe dane, które będą dotyczyć badania klinicznego, mogące mieć wpływ na wolę dalszego uczestnictwa w badaniu będą niezwłocznie przekazywane uczestnikowi lub jego przedstawicielowi ustawowemu;
- informacje o osobie, z którą będzie można się kontaktować w celu uzyskania dodatkowych informacji zarówno na temat badania klinicznego, jak i praw jego uczestników oraz zgłaszania ewentualnych szkód w związku z uczestnictwem w badaniu klinicznym;
- możliwe do przewidzenia okoliczności, w których uczestnictwo w badaniu może zostać przerwane;
- przewidywany czas trwania badania klinicznego oraz przewidywana liczba uczestników.

KOMISJA BIOETYKI W POLSCE

Komisja Bioetyczna to niezależna instytucja opiniująca i kontrolująca projekty badań klinicznych. Czuwa nad respektowaniem praw oraz bezpieczeństwem i dobrem uczestników badania klinicznego.



KOMISJA BIOETYKI W POLSCE

- ❑ Komisja Bioetyczna pełni swoje funkcje zgodnie z pisemnym regulaminem.
- ❑ Powinna prowadzić zarówno pisemną dokumentację swojej działalności, jak i protokoły spotkań oraz stosować się do zasad GCP oraz obowiązujących przepisów.
- ❑ Decyzje Komisji Bioetycznej podejmowane są na zapowiedzianych wcześniej spotkaniach, w których musi uczestniczyć quorum określone w pisemnych procedurach postępowania.
- ❑ Tylko uczestniczący w obradach członkowie Komisji Bioetycznej mogą głosować lub wydawać opinie dotyczące omawianego badania.
- ❑ Badacz nie może uczestniczyć w obradach Komisji Bioetycznej, w głosowaniu oraz dyskusji nad opinią.

KOMISJA BIOETYKI W POLSCE

- ❑ Komisja bioetyczna powołana jest przez okręgową radę lekarską na obszarze swojego działania bądź przy medycznej jednostce badawczo-rozwojowej lub uczelni.
- ❑ W skład Komisji bioetycznej wchodzi 11-15 osób: lekarze specjaliści oraz po jednym przedstawicielu innego zawodu, może to być np. prawnik, farmaceuta, pielęgniarka, czy też duchowny.
- ❑ Komisja bioetyczna wybiera przewodniczącego komisji będącego lekarzem oraz zastępcę przewodniczącego komisji, który nie jest lekarzem. Kadencja komisji trwa 3 lata.

OCENA KOMISJI BIOETYCZNEJ DOTYCZY:

- zasadności, wykonalności i planu badania klinicznego,
- analizy przewidywanych korzyści oraz ryzyka wynikających z badania klinicznego,
- poprawności protokołu badania klinicznego,
- poprawności wyboru badacza oraz członków zespołu badawczego,
- jakości Broszury Badacza,
- jakości ośrodka badawczego,
- zasady rekrutacji uczestników badania,
- poprawności i kompletności pisemnej informacji dla uczestnika badania,
- poprawności procedury uzyskania świadomej zgody uczestnika badania,
- wysokości odszkodowania lub rekompensaty dla uczestnika badania,
- wysokości wynagradzania dla badacza i ośrodka badawczego,
- ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza.

MONITOROWANIE

Monitorowanie – czynność polegająca na ocenie postępu badania klinicznego i zapewnieniu zgodności sposobu jego prowadzenia z protokołem, standardowymi procedurami postępowania, zasadami prawidłowego prowadzenia badań klinicznych i obowiązującymi przepisami,

Celem monitorowania jest ustalenie czy:

- chronione są prawa i dobro osób badanych,
- zbierane dane są dokładne, kompletne i możliwe do weryfikacji na podstawie dokumentów źródłowych,
- badanie jest prowadzone zgodnie z zaakceptowanym protokołem, zaakceptowanymi zmianami do protokołu, zasadami GCP i obowiązującymi przepisami.

(ANG.) MONITORING PLAN

(ang.) **Monitoring Plan** – opis szczegółowego zakresu monitorowania określony przez sponsora badania

Dokument *Monitoring Plan* zawiera:

- ❑ Listę obowiązujących **SOP**ów (ang. *Standard Operating Procedures* – Standardowych Procedur Postępowania) i innych wytycznych;
- ❑ Listę wymaganych dokumentów;
- ❑ Częstotliwość i czas trwania wizyt w ośrodków (*qualification, initiation, monitoring, close-out*);
- ❑ Wymagania dotyczące przygotowania raportu z wizyty i innych aktywności przed i po wizycie w ośrodku;
- ❑ Sposoby kontaktowania się z zespołem badawczym i ich dokumentowanie, np. raporty z rozmów telefonicznych;
- ❑ Wymagania odnośnie dokumentacji źródłowej pacjentów, zasad wypełniania **CRF**ów (ang. *Case Report Form* – Karta obserwacji klinicznej) i danych podlegających weryfikacji;
- ❑ Procedurę zgłaszania **SAE** (ang. *Serious Adverse Event* – ciężkie zdarzenie niepożądane) i obiegu odpowiednich dokumentów;
- ❑ Zbieranie i wysyłkę CRFów.

MONITOR BADAŃ KLINICZNYCH – CRA

CRA (ang. Clinical Research Associate) to osoba, która odpowiada za ocenę postępu badania klinicznego prowadzonego w ośrodkach badawczych i stanowi pomost pomiędzy sponsorem a badaczem.

Do najczęściej wymienianych przez pracodawców kwalifikacji wstępnych przy rekrutacji CRA należą:

- Wykształcenie medyczne, farmaceutyczne, pielęgniarskie, biologiczne i pokrewne (zdarza się, że firmy zatrudniają monitorów z innym wykształceniem, np. ekonomicznym czy humanistycznym);
- Znajomość języka angielskiego – w zależności od firmy w stopniu bardzo dobrym lub biegłym;
- Prawo jazdy;
- Znajomość programów komputerowych (najczęściej Office);
- Gotowość do odbywania licznych podróży krajowych i zagranicznych;
- Doświadczenie w badaniach klinicznych;
- Sumienność, dokładność, umiejętność pracy w zespole, łatwość nawiązywania kontaktów.

OBOWIĄZKI CRA (WYMIENIONE W ICH GCP PKT. 5.18.4)

1. Ocena ośrodka pod kątem merytoryczno-technicznym.
2. Kontrola dotycząca badanego produktu.
3. Przekazywanie informacji badaczom i pozostałemu personelowi.
4. Sprawdzanie czy badanie prowadzone jest zgodnie z protokołem i ewentualnymi zmianami.
5. Szkolenie zespołu badawczego.
6. Weryfikacja dokumentacji źródłowej.
7. Dostarczanie wszystkich dokumentów niezbędnych do prawidłowego prowadzenia badania.
8. Sprawdzenie czy dokumentacja badania jest przechowywana w ośrodku.
9. Ochrona praw i dobra uczestników badania.
10. Kontrola procesu zbierania danych na temat zdarzeń niepożądanych i zgłaszania do sponsora, Komisji Etycznej i kompetentnych władz.

OBOWIĄZKI CRA

Kontrola dotycząca badanego produktu ma na celu sprawdzenie czy:

- Badany produkt jest przechowywany zgodnie z wymogami określonymi przez sponsora i inne odnośne przepisy. Kontrola warunków przechowywania powinna być przeprowadzana regularnie i odpowiednio udokumentowana
- Dostęp do badanego produktu mają tylko członkowie zespołu badawczego upoważnieni przez głównego badacza
- Dostarczono do ośrodka wystarczającą ilość badanego produktu
- Proces wydawania, odbioru i ilościowego rozliczania badanego produktu przebiega prawidłowo oraz jest właściwie udokumentowany
- Badany produkt jest wydawany tylko uczestnikom spełniającym wymagania określone protokołem badania
- Uczestnicy badania zostali poinformowani o sposobie przyjmowania produktu, warunkach przechowywania i procedurze zwrotu niewykorzystanego produktu
- Uczestnicy badania nie otrzymali/nie przyjmują przeterminowanego produktu
- W badaniach prowadzonych metodą ślepej próby nie został złamany kod
- Zwrot lub niszczenie niewykorzystanego produktu jest przeprowadzone zgodnie z wytycznymi sponsora i obowiązującymi przepisami
- Dokumentacja dotycząca badanego produktu jest przeprowadzona prawidłowo

OBOWIĄZKI CRA

CRA odpowiada za przekazanie następujących dokumentów do ośrodka:

- Dokumentacji dla Komisji Etycznej,
- Instrukcji na zespół badawczy
- Formularzy, które będą używane w trakcie badania, np. do zgłaszania SAE,
- Dokumentów dla pacjentów – formularzy świadomej zgody, informacji dla pacjenta, dzienników, kwestionariuszy, kart pacjentów
- Dokumentacji

OBOWIĄZKI CRA

CRA sprawdza, czy:

- Proces uzyskania świadomej zgody przebiega prawidłowo
- Uczestnicy badania otrzymują aktualne informacje istotne dla kontynuowania udziału w badaniu
- Jest zapewniona właściwa opieka medyczna
- Ochrona danych osobowych jest zagwarantowana
- Uczestnikami badania są tylko osoby spełniające wymogi protokołu.

**Ochrona praw i dobra uczestników badania jest kluczowym zadaniem
CRA**

RAPORT CRA

Po przeprowadzeniu wizyty w ośrodku CRA przygotowuje pisemny **raport** w formie ustalonej przez sponsora. Dokument ten zawiera opis pracy wykonanej przez CRA oraz stwierdzonych nieprawidłowości. Z punktu widzenia zapewnienia jakości najistotniejszym fragmentem raportu jest lista działań podjętych lub planowanych w celu zapobiegania wystąpieniu nieprawidłowości, redukcji liczby odchyłeń i zagwarantowania odpowiedniej jakości.

Istotne zagadnienia komunikowane do sponsora w raporcie z wizyty monitoringowej powinny być także przedstawione badaczowi na piśmie w formie tzw. **Follow-up letter**.

FDA wymaga, aby każda wizyta monitora w ośrodku była potwierdzona, m.in. poprzez wysłanie do badacza takiego listu.

Kontakty telefoniczne z ośrodkiem są częścią procesu monitorowania i powinny być udokumentowane na piśmie w formie tzw. **Telephone contact report**.

DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE

(W ROZUMIENIU USTAWY Z DNIA 6 WRZEŚNIA 2001 R. PRAWO FARMACEUTYCZNE -
ROZDZIAŁ 1 PRZEPISY OGÓLNE, ART.2)

„...3) **działaniem niepożądanym badanego produktu leczniczego albo badanego produktu leczniczego weterynaryjnego** – jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie tych produktów, występujące po zastosowaniu jakiegokolwiek dawki tych produktów;

3a) **działaniem niepożądanym produktu leczniczego** – jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego występujące podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych, terapeutycznych lub dla modyfikacji funkcji fizjologicznych

3b) **działaniem niepożądanym produktu leczniczego weterynaryjnego** – jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego weterynaryjnego:

a) występujące podczas stosowania dawek zalecanych u zwierząt w celach profilaktycznych, diagnostycznych, leczniczych oraz dla przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji funkcji fizjologicznych organizmu,

b) które występuje u człowieka po ekspozycji na produkt leczniczy weterynaryjny;

NIESPODZIEWANE NIEPOŻĄDANE DZIAŁANIE

(ANG. UNEXPECTED ADVERSE DRUG REACTION)

Niespodziewanym działaniem niepożądanym jest każde negatywne działanie produktu leczniczego, którego charakter lub stopień nasilenia nie jest zgodny z danymi zawartymi w odpowiedniej informacji o produkcie leczniczym – dla produktów leczniczych w badaniach klinicznych najczęściej – w broszurze badacza, dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu – w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

CIĘŻKIE ZDARZENIE NIEPOŻĄDANE

(ANG. SERIOUS ADVERSE EVENT (SAE) / SERIOUS ADVERSE EXPERIENCE)

Ciężkim zdarzeniem niepożądanym jest każde zdarzenie niepożądane, występujące u uczestnika badania bez względu na zastosowaną dawkę produktu, które powoduje:

- zgon,
- zagrożenie życia,
- konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie,
- trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, lub wadę wrodzoną, lub uszkodzenie okołoporodowe,
lub
- które zostanie uznane za ważne z medycznego punktu widzenia.

(USTAWA z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne -Rozdział 1 Przepisy ogólne, Art.2)

CIĘŻKIE ZDARZENIE NIEPOŻĄDANE – PROCEDURY

Ciężkie zdarzenia niepożądane musi być raportowane przez Badacza do Sponsora (w ciągu **24 godzin** od momentu, w którym się o nim dowie).

Przedstawiony raport z wystąpienia działania niepożądanego powinien mieć formę pisemną (zazwyczaj gotowe formularze raportu wraz z informacjami gdzie i jak je przesyłać dostarczane są badaczom przed rozpoczęciem danego badania).

W przypadku zgłoszenia zgonu uczestnika badania Badacz, na wniosek Sponsora lub Komisji Bioetycznej, przedstawia wszelkie dostępne informacje (np. protokół z sekcji zwłok, epikryzę końcową etc).

RAPORTOWANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH ORGANOM UNII EUROPEJSKIEJ LUB EFTA

W przypadku, gdy zachodzi podejrzenie, że raportowane przez badacza zdarzenie niepożądane stanowi **niespodziewane ciężkie niepożądane działanie produktu leczniczego**, które to doprowadziło do **zgonu** albo **zagrożenia życia uczestnika badania klinicznego**, sponsor badania w ciągu **7 dni** (od dnia otrzymania informacji), zobowiązany jest przekazać ją właściwym organom państw członkowskich Unii Europejskiej lub EFTA, na terytorium których prowadzone jest dane badanie kliniczne.

Ponadto, poinformowana musi zostać także odpowiednia Komisja Bioetyczna, która wydała opinię o badaniu klinicznym, a także informacja w formie elektronicznej przekazana musi zostać do europejskiej bazy danych dotyczącej działań niepożądanych.

RAPORTOWANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH ORGANOM UNII EUROPEJSKIEJ LUB EFTA

W każdym roku prowadzenia badania klinicznego sponsor przedkłada właściwym organom państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA), na terytorium których prowadzone jest badanie kliniczne, oraz komisji bioetycznej, która wydała opinię o badaniu klinicznym:

- wykaz zawierający wszystkie podejrzenia o wystąpieniu ciężkich niepożądanych działań, które wystąpiły w danym roku,
- roczny raport na temat bezpieczeństwa pacjentów.

RAPORTOWANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH ORGANOM UNII EUROPEJSKIEJ LUB EFTA

Niespodziewane ciężkie niepożądane działanie produktu leczniczego zgłasza się w postaci sprawozdania, które musi zawierać wszystkie ważne informacje, a w szczególności:

- dane identyfikacyjne pacjenta- uczestnika (w tym: inicjały, płeć i wiek),
- dane identyfikacyjne sponsora lub badacza (w przypadku składania sprawozdania przez badacza, który jednocześnie jest sponsorem badania),
- nazwę lub symbol produktu leczniczego (którego stosowanie spowodowało podejrzenie niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania),
- szczegółowy opis niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania,
- pieczęć i podpis lekarza (jeżeli dotyczy),
- numer protokołu badania klinicznego oraz numer, pod którym dokonano wpisu badania do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych.

AGENCJA DS. ŻYWNOŚCI I LEKÓW (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA)



Agencja ds. Żywności i leków (FDA) jest amerykańską instytucją rządową stanowiącą część **Departamentu Zdrowia i Usług Społecznych**, zajmującą się kontrolą żywności (dla ludzi i zwierząt), suplementów diety, leków (dla ludzi i zwierząt), kosmetyków, urzędzeń medycznych, urzędzeń emitujących promieniowanie (w tym niemedycznych), materiałów biologicznych i preparatów krwiopochodnych w Stanach Zjednoczonych.

FDA jest znana z rygorystycznych przepisów dotyczących dopuszczania leków do obrotu, nakazujących producentom przestrzeganie procedur oraz informowanie pacjentów o zagrożeniach związanych ze stosowaniem leków.

Pozytywna opinia wydana przez FDA dla danego produktu spożywczego lub leku jest uznawana także poza Stanami Zjednoczonymi za wyznacznik jakości i potwierdzenie braku negatywnego wpływu na zdrowie.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (CFR)



Przepisy FDA dotyczące prowadzenia badań klinicznych zebrane są w tzw. **Code of Federal Regulations (CFR)** w tytule 21 w częściach 11, 50, 56, 312 i 314, dotyczących:

21CFR11 – Zapisów elektronicznych i podpisu elektronicznego [również w prowadzeniu badań]

21CFR50 – Ochrony uczestników badania

21CFR54 – Ujawnienia powiązań finansowych przez badaczy (tzw. Financial Disclosure)

21CFR56 – Komisji Etycznych (Institutional Review Board)

21CFR312 – Aplikacji Investigational New Drug (określa obowiązki badacza i sponsora)

21CFR314 – Aplikacji New Drug Application (dopuszczenie do obrotu)

MIĘDZYNARODOWA KONFERENCJA DS. HARMONIZACJI (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION – ICH)

ICH jest wspólną inicjatywą przedstawicieli władz Unii Europejskiej, USA i Japonii oraz ekspertów przemysłu farmaceutycznego mająca na celu ujednoczenie wymagań rejestracji produktów leczniczych m.in. dla zapobieżenia powtarzaniu testów w badaniach nowych leków.

Uczestnicy Konferencji:

- ❑ **Komisja Europejska** reprezentująca Unię Europejską przy współudziale **European Agency for Evaluation of Medical Products (EMA)**,
- ❑ **Food and Drug Administration (FDA)** z ramienia USA,
- ❑ **Ministerstwo Zdrowia Japonii,**

a ponadto:

- ❑ **European Federation of Pharmaceutical Industries and Association (EFPIA)**,
- ❑ **Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)**,
- ❑ **Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA).**

W charakterze stałych obserwatorów współpracują z Konferencją: **Światowa Organizacja Zdrowia (WHO)**, **Europejska Strefa Wolnego Handlu (EFTA)** oraz **władze Kanady.**

MIĘDZYNARODOWA KONFERENCJA DS. HARMONIZACJI

Obszary zagadnień i dokumentów ICH:

Q – Quality – odnoszący się w większości do własności i wytwarzania produktów

S – Safety – odnoszący się do badań przedklinicznych

E – Efficacy

M – Multidisciplinary

Zagadnienie	Tytuł dokumentu	Etap
E1	Wielkość populacji ekspozowanej [na badany produkt] dla oceny bezpieczeństwa klinicznego	5
E2A	Definicje i standardy dla raportowania [danych dotyczących bezpieczeństwa] w trybie przyspieszonym	5
E2B	Elementy danych dla przesyłania indywidualnych raportów	5
E2C	Okresowe raporty aktualizujące dane dotyczące bezpieczeństwa	5
E3	Struktura i zawartość raportów z badań klinicznych	5
E4	Informacja o zależności dawka-odpowiedź dla potrzeb rejestracji leku	5
E5	Czynniki etniczne w uznawaniu danych klinicznych z badań prowadzonych za granicą	5
E6	Zasady Dobrej Praktyki Badań Klinicznych – ujednolicone wskazówki	5
E7	Badania kliniczne z udziałem szczególnych populacji: geriatrya	5
E8	Ogólne założenia dotyczące badań klinicznych	5
E9	Zasady statystyczne w badaniach klinicznych	5
E10	Dobór grupy kontrolnej w badaniach klinicznych	5
E11	Badania kliniczne produktów z udziałem dzieci	5
E12A	Zasady oceny klinicznej nowych leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego	1

CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION

Contract Research Organization (CRO) są to organizacje prowadzące badania kliniczne na zlecenie firm farmaceutycznych.

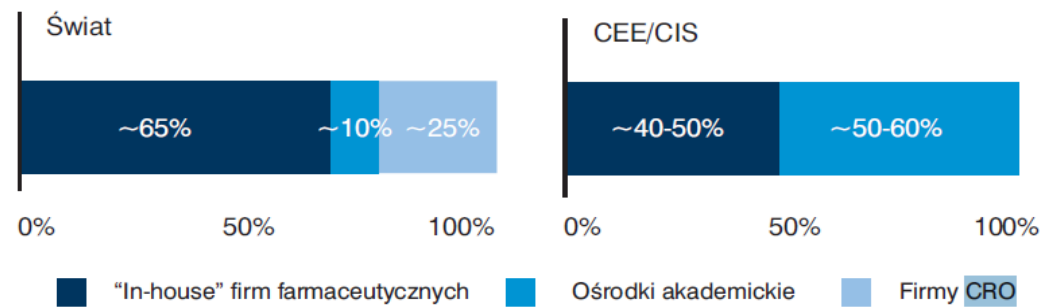
Niezależnie wyspecjalizowane firmy CRO, skupione są wyłącznie na organizowaniu i nadzorowaniu badań klinicznych (co odróżnia je od firm farmaceutycznych). Firmy farmaceutyczne i CRO zatrudniają monitorów badań klinicznych (CRA). CRA stanowi wykwalifikowany personel, który odpowiedzialny jest za cały proces monitorowania badania klinicznego. Ponadto, CRO współpracują bezpośrednio z badaczami.

CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION

Sponsor może przekazać niektóre (lub wszystkie) swoje obowiązki i funkcje CRO, jednak ostateczna **odpowiedzialność za jakość i zgodność danych zawsze pozostaje po stronie sponsora.**

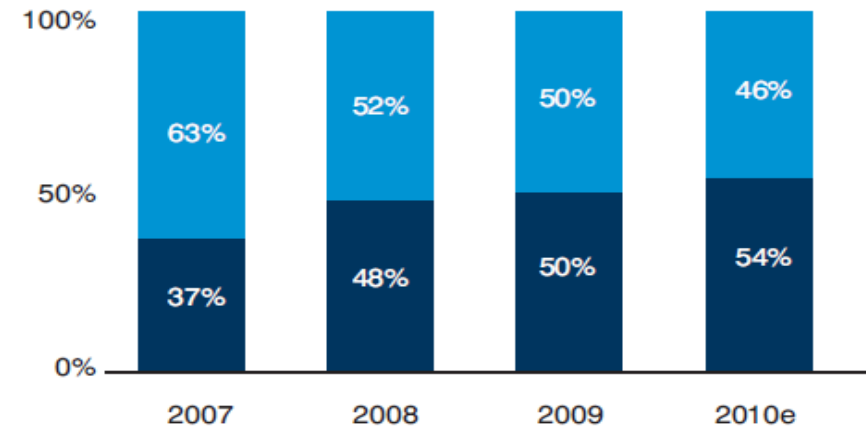
Przekazanie obowiązków musi odbyć się drogą pisemną. CRO zobowiązana jest wprowadzić system zapewnienia jakości i jej kontroli w trakcie trwania badania. Aktualnie, w Polsce obecnych jest ok. 50 firm typu CRO: są to zarówno oddziały globalnych firm, jak i niewielkie (o lokalnym zasięgu).

Struktura rynku badań klinicznych (wartościowo, dane szacunkowe)

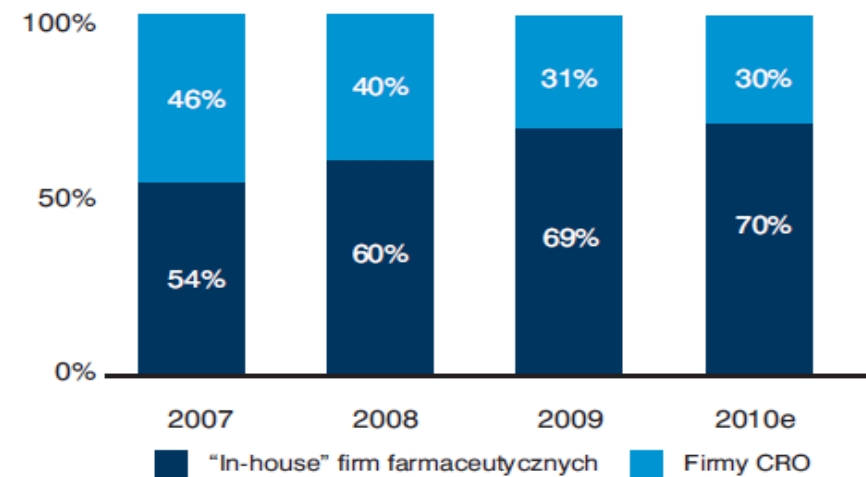


Źródło: Świat: Business Insight, CEE/CIS: Analiza PwC

Struktura rynku badań klinicznych w Polsce (wartościowo)



Struktura rynku badań klinicznych w Polsce (ilościowo)



Źródło: Analiza PwC

INFARMA

Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych (z siedzibą w Warszawie) reprezentujący 28 wiodących firm sektora farmaceutycznego, prowadzących działalność badawczo-rozwojową i produkujących leki innowacyjne.

INFARMA jest członkiem międzynarodowej organizacji zrzeszającej innowacyjną branżę farmaceutyczną - **Europejskiej Federacji Przemysłu i Stowarzyszeń Farmaceutycznych (EFPIA)**, a także **Pracodawców RP** oraz **Krajowej Izby Gospodarczej**.



INFARMA

Cel działalności INFARMY: podejmowanie inicjatyw pozytywnie wpływających na tworzenie rozwiązań systemowych w dziedzinie ochrony zdrowia w Polsce. Rozwiązania umożliwiają polskim pacjentom na korzystanie z nowoczesnych i najbardziej skutecznych terapii, tak by polskie standardy leczenia odpowiadały światowym.

Dbając o przestrzeganie wysokich standardów etycznych innowacyjne firmy farmaceutycznie zrzeszone w INFARMIE przyjęły w 2008 r. **Kodeks Dobrych Praktyk Przemysłu Farmaceutycznego**, który wyznacza normy działań w zakresie: promocji i reklamy produktów leczniczych, organizacji sympozjów, kongresów i innych spotkań naukowych, prowadzenia badań, współpracy z przedstawicielami zawodów medycznych oraz organizacjami pacjentów.

Od 1 stycznia 2015 r. firmy członkowskie INFARMY stosują w swojej działalności Kodeks przejrzystości – zainicjowaną przez EFPIA samoregulację innowacyjnej branży farmaceutycznej, określającą zasady etycznej współpracy z przedstawicielami zawodów medycznych oraz organizacjami ochrony zdrowia.

STOWARZYSZENIE NA RZECZ DOBREJ PRAKTYKI BADAŃ KLINICZNYCH W POLSCE

The logo for GCPpl, featuring the letters 'GCP' in red and 'pl' in blue, with a stylized lowercase 'p'.

Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce (GCPpl) jest dobrowolnym, samorządnym, trwałym zrzeszeniem mającym na celu:

- 1) rozwijanie i propagowanie inicjatyw, postaw i działań sprzyjających wprowadzaniu w życie zasad etyki i rzetelności badań klinicznych (Good Clinical Practice - GCP),
- 2) tworzenie atmosfery zaufania i szacunku do nowoczesnych medycznych badań klinicznych,
- 3) upowszechnianie i uporządkowanie oraz rozwijanie tych badań w kontaktach z ośrodkami medycznymi w kraju,
- 4) przyczynianie się do stworzenia forum do dyskusji i wymiany poglądów pomiędzy podmiotami zaangażowanymi w dziedzinę badań klinicznych oraz wspieranie organizacyjne i rzeczowe osób fizycznych i jednostek organizacyjnych, które podejmują takie działania

ŹRÓDŁA

1. Walter M., Badania kliniczne. Organizacja, nadzór i monitorowanie, Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, Wydawca OINPHARMA Sp. z o.o., Warszawa 2004
2. Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora
3. Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 w sprawie szczegółowych zasad Dobrej Praktyki Klinicznej
5. Ustawa o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, z dnia 18 marca 2011 roku, opublikowana w Dzienniku Ustaw z dnia 19 kwietnia 2011 roku (nr 82, pozycja 451)
6. Ustawa z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych
7. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne
8. ZARZĄDZENIE Nr 37 PREZESA RADY MINISTRÓW z dnia 14 czerwca 2011 r. w sprawie nadania statutu Urzędowi Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
9. Materiały Departamentu Inspekcji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych
10. Strony internetowe:
 - <http://www.gcppl.org.pl>
 - <http://laboratoria.net>
 - <http://www.urpl.gov.pl>
 - <http://www.registrarcorp.com>
 - <http://www.fda.gov>
 - <http://www.badaniaklinicznepolsce.pl>
 - <http://www.infarma.pl/>

Dziękuję za uwagę.