



# JAK ZAPLANOWAĆ NIEKOMERCYJNE BADANIA KLINICZNE?

---

Beata Maciejewska, Koordynator Grupy Roboczej ds. Badań Niekomercyjnych  
[niekomercyjne@gcppl.org.pl](mailto:niekomercyjne@gcppl.org.pl) tel. 602 146 500

---

# Dlaczego

Niekomercyjne Badanie Kliniczne?





## Niekomercyjne Badania Kliniczne (NBK)

---

Inicjowane przez badaczy (Investigator Initiated Trials/Studies – IIT/IIS)

Określane jako akademickie



## Rola badań dla służby zdrowia?

---

- Określenie stanu zdrowia populacji i zmiany
- Ocena metod diagnostycznych różnych chorób
- Badanie związków między chorobą i jej komplikacjami a stosowanymi metodami leczenia
- Badanie skutków występowania danej choroby
- Określenie efektywności kosztów strategii ochrony zdrowia
- Monitorowanie skuteczności strategii ochrony zdrowia
- Opracowanie wytycznych do strategii zwalczania chorób
- Określenie efektywności kosztów zastosowanych metod leczenia
- Badanie związków pomiędzy chorobą a ekspozycją na czynniki zagrożenia



## Korzyści z Niekomercyjnych Badań Klinicznych

---

- Poprawa **standardów leczenia** pacjentów w Polsce,
- Dostęp do **nowoczesnych i innowacyjnych terapii** dla pacjentów cierpiących na choroby rzadkie lub takich, u których nie uzyskano pozytywnego efektu poprzez zastosowanie terapii standardowych,
- Podnoszenie **kwalifikacji i pozycji badaczy** oraz młodych naukowców,
- **Publikacje** w polskich i międzynarodowych czasopismach,
- **Wymiana doświadczeń** między ośrodkami na terenie Polski, ale również rozwój współpracy międzynarodowej.

**Istotna wiedza medyczna nigdy nie zostanie przez nas zdobyta, jeśli nie będą funkcjonowały niekomercyjne badania kliniczne!**



## Dlaczego należy prowadzić badania kliniczne u dzieci?

- Dzieci są wyjątkową populacją z fizjologicznymi odrębnościami **charakterystycznymi dla wieku rozwojowego**, co różni ich od dorosłych
- Badania kliniczne u dzieci są niezbędne, aby zweryfikować specyficzne dla danego wieku dziecka właściwości i opracować najlepszy sposób terapii **dla danej grupy wiekowej**
- Dzieci nie są łatwą populacją do prowadzenia badań klinicznych – sponsorzy napotykają wiele trudności, począwszy od procesu uzyskiwania świadomej zgody



---

## International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)



### Ethical Implications

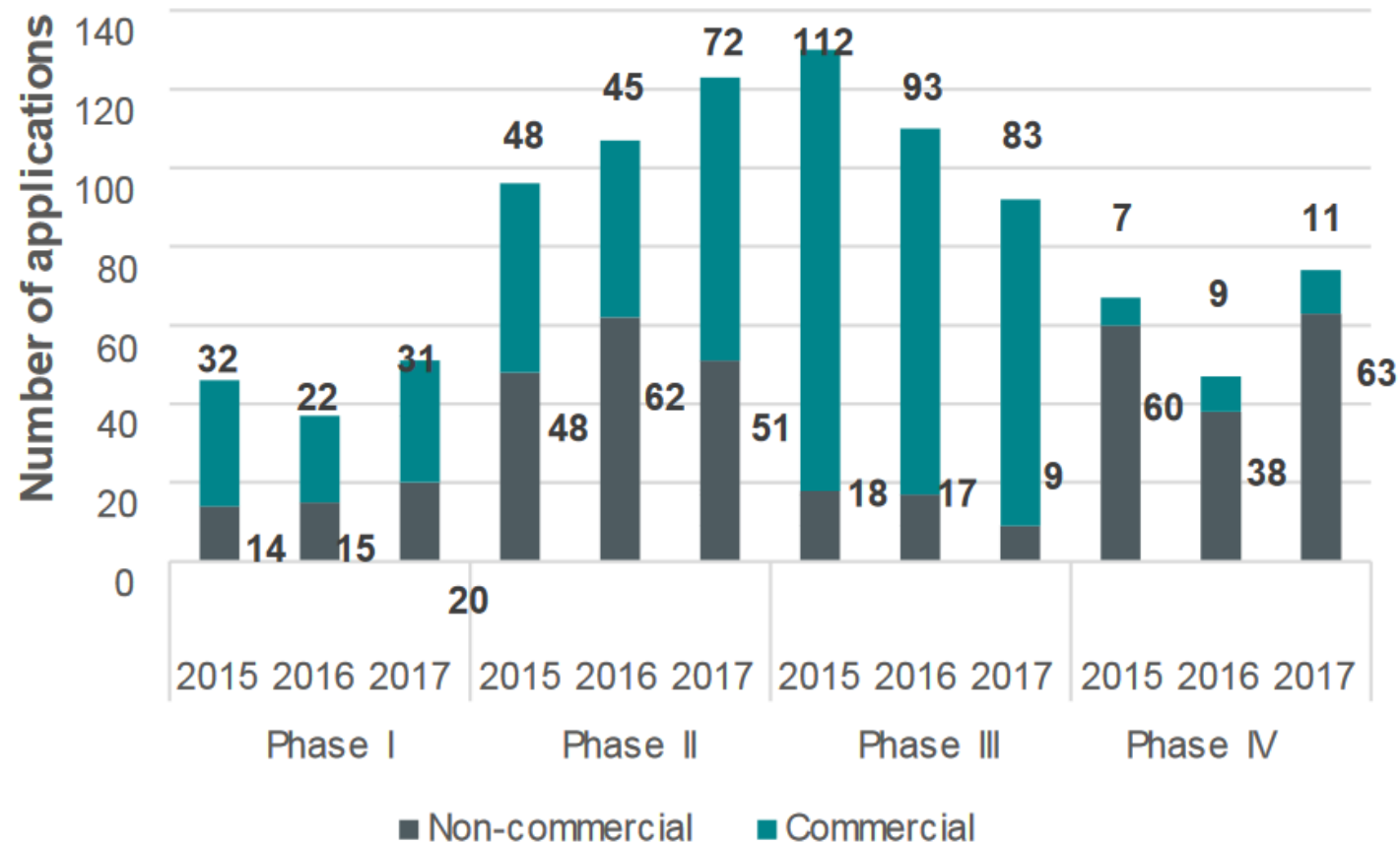
The ICTRP is committed to promoting the conduct of ethical and relevant clinical trials in children by improving access to guidelines, regulations and trial registration data.

Specific ethical and clinical considerations must also be taken into account when designing, implementing and evaluating these clinical trials and their findings.



## statystyki

Faza badania w niekomercyjnych badaniach klinicznych



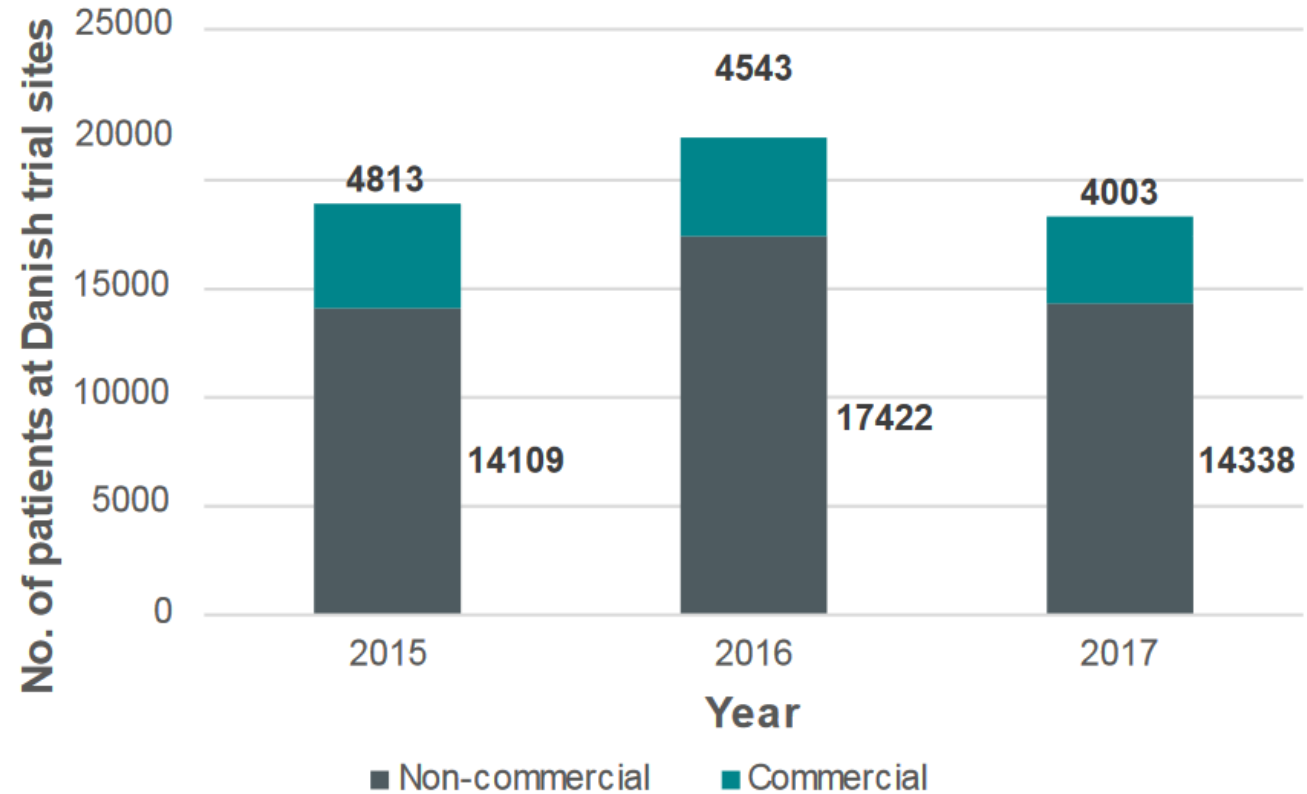
**Figure 2.** Breakdown of the number of trials by development phase and sponsor type through 2015-2017.





## statystyki

Liczba pacjentów w niekomercyjnych badaniach klinicznych



**Figure 3.** Number of patients expected to be included at Danish trial sites by sponsor type through 2015-2017.



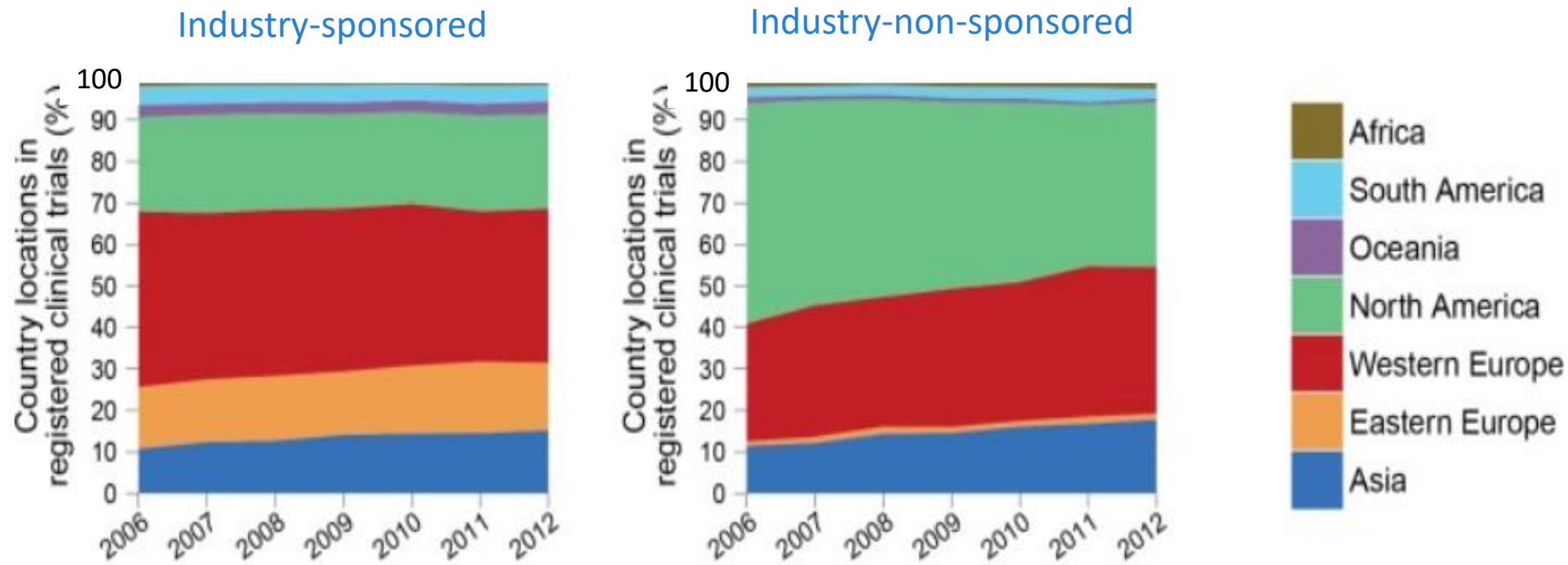
## statystyki

Lokalne  
a międzynarodowe  
niekomercyjne  
badania kliniczne

	Multinational trials			National trials		
	Commercial	Non-commercial	All trials	Commercial	Non-commercial	All trials
2013	148	29	177	17	100	117
2014	152	32	184	10	90	100
2015	177	30	207	13	109	122
2016	151	26	177	7	102	109
2017	174	29	203	13	108	121

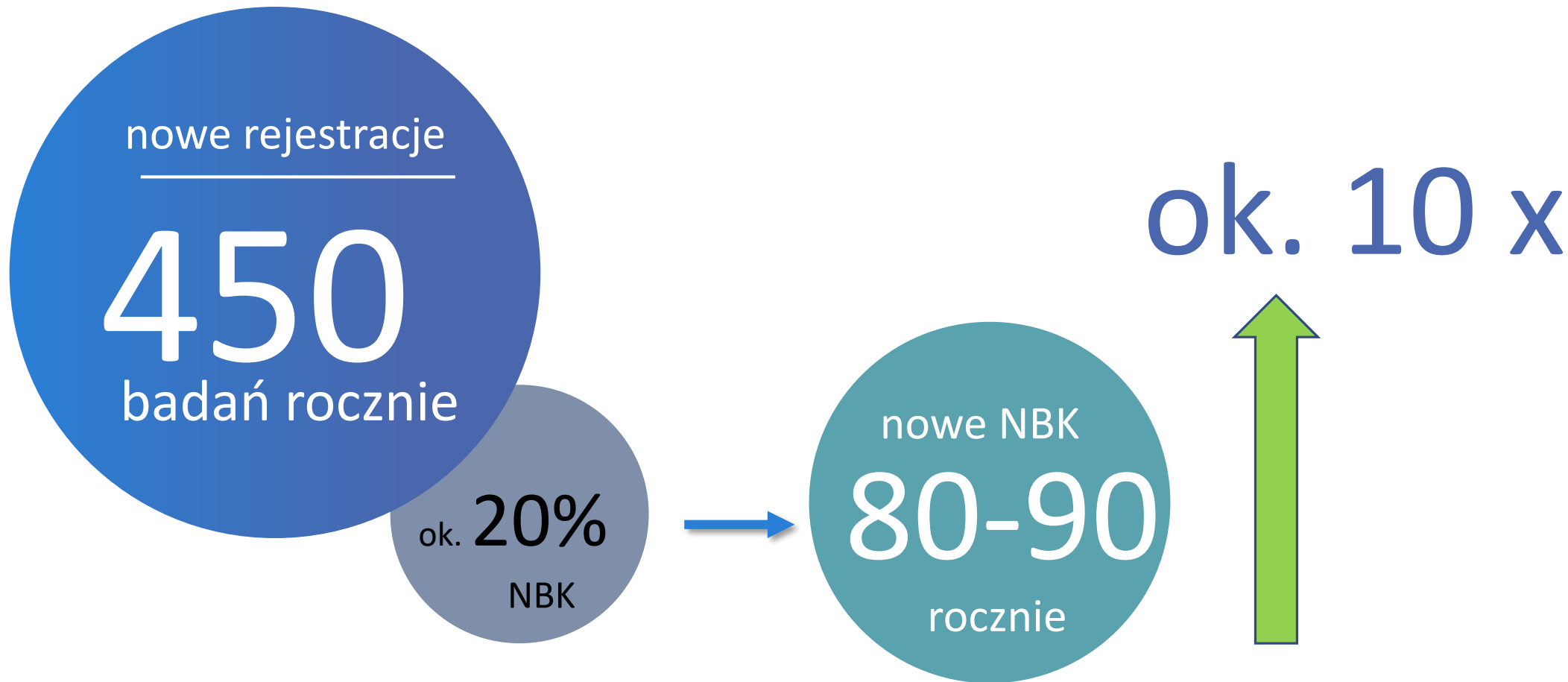
Table 2. Distribution of multinational and national trials by type of sponsor through 2013-2017.

Lokalne  
a międzynarodowe  
niekomercyjne  
badania kliniczne



Clinical trials initiated between 2006 and 2013 and registered in the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

## Plan wzrostu liczby NBK w Polsce

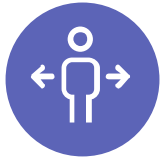


## Najważniejsze rodzaje badań klinicznych

---



**Badania międzynarodowe**



**Badania wielośrodkowe**



**Badania fazy I, II, III lub IV**



**Badania wyrobów medycznych**



**Badania narodowe**



**Badania jednośrodkowe**



**Badania typu PASS i PAES**



**Badania produktów leczniczych**

# Trzy filary badań klinicznych

## ROZPORZĄDZENIE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY (UE) NR 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE



(11) Te badania kliniczne o niskim stopniu interwencji mają często zasadnicze znaczenie dla oceny standardowych metod leczenia i diagnostyki, umożliwiając w ten sposób optymalne wykorzystanie produktów leczniczych i działając tym samym na rzecz wysokiego poziomu zdrowia publicznego. Te badania kliniczne powinny podlegać mniej restrykcyjnym przepisom, w odniesieniu do monitorowania, wymogów dotyczących zawartości podstawowej dokumentacji oraz identyfikowalności badanych produktów leczniczych. Aby zapewnić uczestnikom bezpieczeństwo, powinny one jednak podlegać tej samej procedurze składania wniosków co każde inne badanie kliniczne. Opublikowane dowody naukowe dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności badanego produktu leczniczego, który nie jest stosowany zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, mogłyby obejmować wysokiej jakości dane opublikowane w artykułach zamieszczonych w pismach naukowych, jak również krajowe, regionalne lub instytucjonalne protokoły leczenia, sprawozdania z oceny technologii medycznych lub inne odpowiednie dowody.



# Badanie biomedyczne i badanie kliniczne w Rozp. UE 536/2014

---

„1) **„badanie biomedyczne”** oznacza każde badanie dotyczące ludzi, mające na celu:

- a) odkrycie lub potwierdzenie klinicznych, farmakologicznych lub innych farmakodynamicznych skutków jednego lub większej liczby produktów leczniczych;
- b) stwierdzenie wszelkich działań niepożądanych jednego lub większej liczby produktów leczniczych; lub
- c) zbadanie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby produktów leczniczych; mające na celu upewnienie się co do bezpieczeństwa lub skuteczności tych produktów leczniczych;

2) **„badanie kliniczne”** oznacza badanie biomedyczne spełniające którykolwiek z następujących warunków:

- a) przydział uczestnika do danej strategii terapeutycznej ustalany jest z góry i odbywa się w sposób niestanowiący standardowej praktyki klinicznej zainteresowanego państwa członkowskiego;
- b) decyzja o przepisaniu badanego produktu leczniczego jest podejmowana łącznie z decyzją o włączeniu uczestnika do badania biomedycznego; lub
- c) oprócz standardowej praktyki klinicznej u uczestników wykonuje się dodatkowe procedury diagnostyczne lub procedury monitorowania;”.



## Problemy z klasyfikacją projektów

Ustawa o Zawodzie Lekarza i Lekarza Dentysty z dnia 05 grudnia 1996 Dz. U. z 2019 r. poz. 537:  
**eksperyment medyczny** przeprowadzany na ludziach może być eksperymentem leczniczym lub badawczym.

**Eksperyment badawczy** ma na celu przede wszystkim **rozszerzenie wiedzy** medycznej.

**Eksperymentem leczniczym** jest wprowadzenie przez lekarza **nowych** lub tylko **częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych** w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej.

**Badaniem klinicznym** - jest każde badanie prowadzone **z udziałem ludzi** w celu **odkrycia** lub **potwierdzenia** klinicznych, farmakologicznych, w tym farmakodynamicznych **skutków działania** jednego lub wielu badanych produktów leczniczych, lub w celu **zidentyfikowania działań niepożądanych** jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, lub **śledzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania** jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, mając na względzie ich bezpieczeństwo i skuteczność.

**Ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499, 399 i 959)**





## Badania PASS i PAES

---

**Badania dotyczące bezpieczeństwa** (ang. post-authorisation safety study, PASS) - przeprowadzane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

**Badania dotyczące skuteczności** (ang. post-authorisation efficacy study, PAES) przeprowadzane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Badania dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może być **dobrowolne** lub **nakazane przez władze**.

Są to badania **Fazy IV**, służące do zbierania dodatkowych informacji o działaniach ubocznych, a także odległych zagrożeniach i korzyściach leku, kiedy jego stosowanie staje się powszechne.

Służące do **uzupełniania danych** o skuteczności dostępnych w czasie pierwszej rejestracji, a także do gromadzenia długoterminowych danych o działaniu szeroko stosowanego leku.

## Cele badań PASS & PAES

---

- Oszacowanie potencjalnego lub zidentyfikowanego **ryzyka terapii w dużej populacji** (np. badanie czynników ryzyka i skuteczności, ekspozycji na inny lek)
- Ocena ryzyka populacji, w której **nie mamy wystarczających badań** (konkretne grupy wiekowe, pacjenci z chorobami współistniejącymi, kobiety ciężarne)
- Oszacowanie ryzyka leku przy **długotrwałym stosowaniu**
- Ewidencja **braku zagrożeń i ryzyka stosowania**
- Ocena wzorców stosowania leków, które **zwiększają wiedzę o jego bezpieczeństwie** (np. dawkowaniu, interakcjach)



## Badania PASS i PAES

### **Badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia – PASS i PAES**

Podmiot odpowiedzialny powinien zarejestrować prowadzone badanie w elektronicznym rejestrze, [EU PAS Register](#) prowadzonym przez European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance.

Informacje dotyczące tego rodzaju badań są dostępne na stronie: Europejskiej Agencji Leków i w Rozporządzeniu Delegowanym Komisji (UE) NR 357/2014 (REGULATIONS COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) No 357/2014 of 3 February 2014 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) No 726/2004.

**Standardy prowadzenia badań PASS zgodnie z obowiązującymi regulacjami:**

- **Rozp. MZ z dnia 02.05.2012 w sprawie DPK**
- **Wytycznymi EMA dot. GVP**
- **Wytycznymi EMA dot. GEP**



## Z czym się mierzymy w NBK?

---

- Wszystkie wymienione czynności wymagają od sponsora NBK **właściwego know-how**
- NBK z racji swojej specyfiki często realizowane są w oparciu **o sieci współpracy ośrodków** naukowych spoza i z terenu UE
- W zdecydowanej większości w każdym projekcie funkcjonuje **ośrodek koordynujący** projekt globalnie poza Polską (odpowiedzialny za przygotowanie protokołu, pierwszą rejestrację na terenie UE, koordynację kwestii bezpieczeństwa realizowanego badania i analizę danych)
- Polskie uczelnie wyższe oraz naukowcy zazwyczaj przyjmują **rolę krajowych koordynatorów** badania dla projektów wieloośrodkowych i międzynarodowych

**To planujemy zmienić – Polska może wkrótce koordynować wiele NBK**



## Cele Niekomercyjnego Badania Klinicznego

---

- Celem jest poszerzanie wiedzy i rozwój praktyki klinicznej
- Koncentrują się głównie na analizie skuteczności leków będących już na rynku w innym dawkowaniu lub w innym wskazaniu niż zarejestrowane
- Planowane są przeważnie w chorobach, gdzie poszukiwane są nowe metody leczenia w kluczowych dziedzinach terapeutycznych
- Prowadzone są w celu opracowania nowych standardów terapii
- Poszukiwanie innowacyjnych rozwiązań istotnych społecznie problemów zdrowotnych (w tym choroby rzadkie)

# Podstawowe problemy Sponsora w praktyce

---



## Logistyka

---

- Czy Sponsor NBK potrzebuje własnego zespołu?
- Kto będzie podejmował decyzje organizacyjne?
- Kto będzie odpowiadał za aspekty naukowe i decyzje medyczne?
- Kto będzie rozliczał i kontrolował projekt?
- Kto zaaprobuje ostateczną wersję dokumentacji?
- Kto przygotowuje wymagane raporty?
- Jak oszacować koszty?
- Czy zaangażować dostawców zewnętrznych?
- W jaki sposób będzie zorganizowany transport próbek?
- Jak zorganizować zaopatrzenie ośrodków w badany produkt?



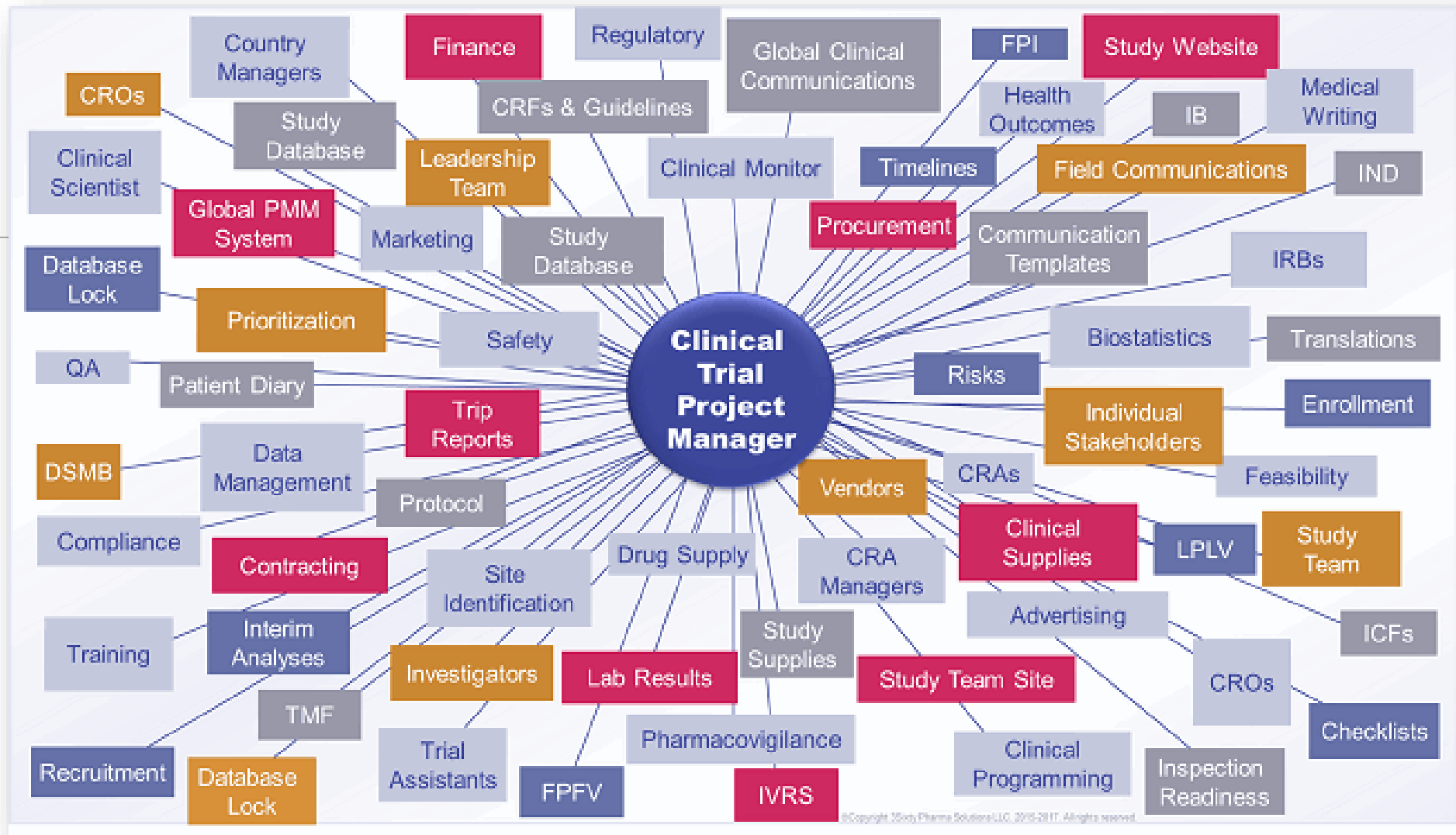


## Podstawowe problemy

---

- **Obsługa prawna** - umowy z ośrodkami, z dostawcami zewnętrznymi (w tym RODO),
- **Opłaty dla ośrodków** - *Start-up fee* dla szpitali i ośrodków, archiwizacja dokumentacji
- **Księgowość** - rachunki, rozliczenia, podatki (VAT)
- **Administracja badania** (przesyłki kurierskie, odbiór faksów, wydruki)
- **Standardowe Procedury Operacyjne Sponsora (SOP)**
- **Nadzór nad badaniem** - komunikacja, monitorowanie, audyty
- **Czas** - realizacja założonych kamieni milowych





**Figure 1:** The clinical trial project manager is the hub of a study. (Graphic is representative, not all-inclusive.)



# Odpowiedzialności Sponsora

- Właściwe **zorganizowanie i kierowanie badaniem** (wybór badaczy i ośrodków, dostarczenie protokołu i aktualnej broszury badacza)
- Zapewnienie **monitorowania**
- Możliwość przeprowadzenia **audytu**
- Zapewnia udział w organizacji i prowadzeniu badania klinicznego osób posiadających **odpowiednie kwalifikacje**
- Odpowiada za właściwe **prowadzenie dokumentacji badania**
- Sporządza **raport końcowy** po zakończeniu badania i przekazuje ośrodkowi
- Określa warunki przechowywania, opakowania, transportu, odbioru, zwrotu **badanego produktu**
- Dokonuje bieżącej **oceny bezpieczeństwa** badanego produktu leczniczego
- Zawiera z badaczem i ośrodkiem badawczym **umowę**
- Uaktualnia **broszurę badacza** co najmniej raz w roku
- Sporządza i przekazuje Komisji Bioetycznej oraz Prezesowi Urzędu Rejestracji: **sprawozdanie o postępie badania klinicznego**; po zakończeniu badania klinicznego - **raport końcowy**.



## Odpowiedzialność Sponsora

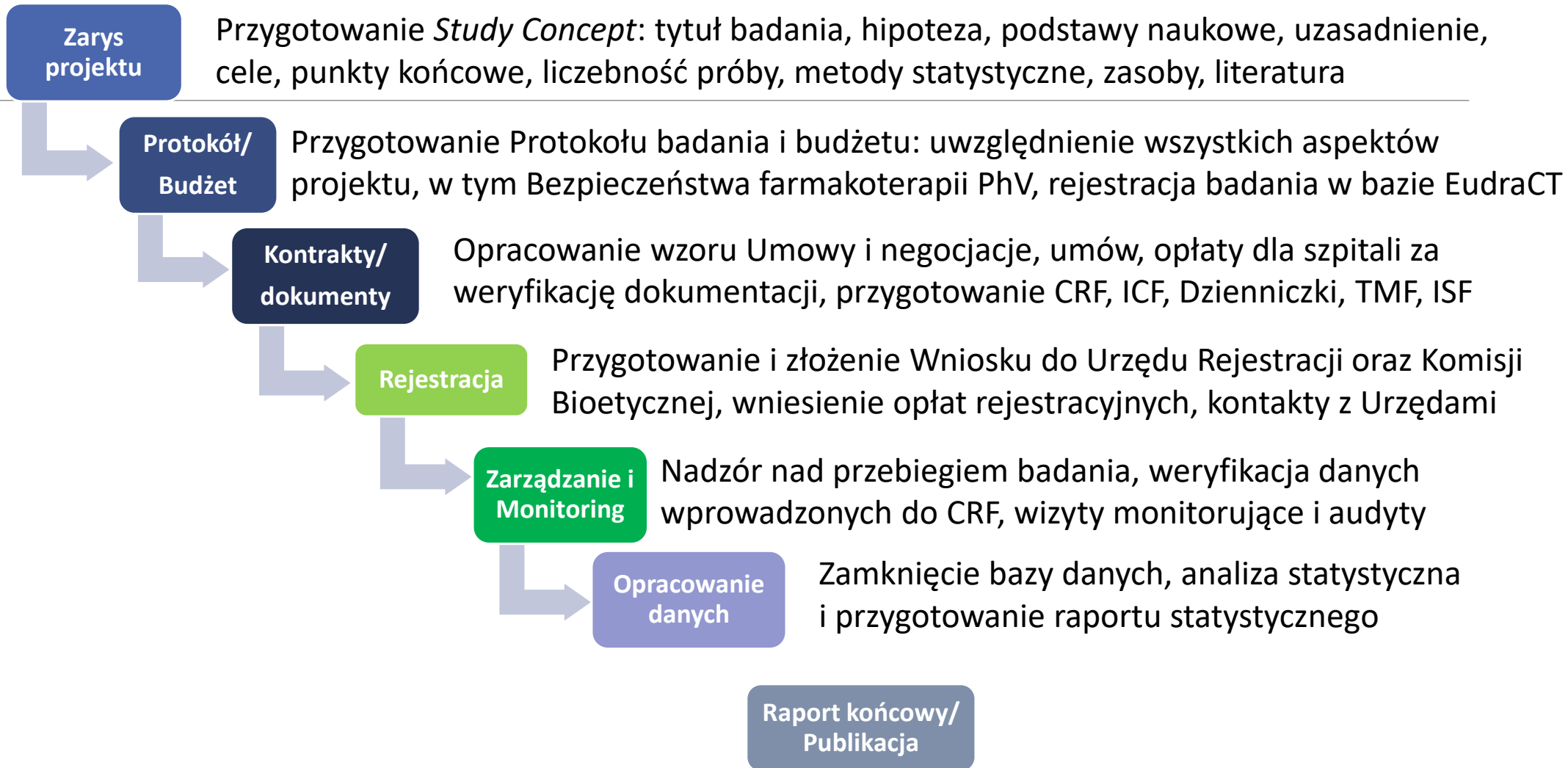
---

### 5.5 Kierowanie badaniem, zbieranie, przechowywanie i analiza danych, przechowywanie dokumentacji

5.5.1 Sponsor powinien korzystać z pracy osób **odpowiednio wykwalifikowanych** do nadzorowania całego przebiegu badania. Dotyczy to m.in. zbierania i weryfikacji danych, prowadzenia analiz statystycznych i przygotowywania raportów.

5.5.2 Sponsor **może rozważyć powołanie niezależnego zespołu do spraw monitorowania danych** (Independent Data Monitoring Committee), aby oceniał on postęp badania klinicznego, w tym dane o bezpieczeństwie oraz skuteczności leczenia (w rozumieniu tzw. krytycznych punktów końcowych) i na podstawie tej oceny doradzał sponsorowi, czy badanie należy prowadzić dalej, zmodyfikować czy może wstrzymać.

Zespół taki powinien działać w oparciu o **pisemne procedury postępowania** i przechowywać pisemne protokoły wszystkich swoich spotkań.



Rola CRO

Start-up

Monitorowanie

Zakończenie badania

Sponsor Niekomercyjnego Badania Klinicznego



Pacjenci w badaniu

# Organizacja niekomercyjnego badania klinicznego



# Przygotowanie *Study Concept*

tytuł badania, hipoteza, podstawy naukowe, uzasadnienie, cele, literatura  
punkty końcowe, liczebność próby, metody statystyczne, zasoby,



1

Jaki jest cel badania?  
Zdefiniowanie punktów końcowych (EPs)



2

Metodologia:  
zaślepienie badania, randomizacja, placebo i komparator, rodzaj badania klinicznego



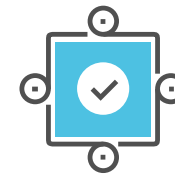
3

Określenie liczebności populacji badanej (wielkość próby oszacowana przez biostatystyka)



4

Zaplanowanie liczby ośrodków badawczych/krajów uczestniczących w badaniu



5

Oszacowanie czasu trwania badania, czasu trwania rekrutacji i udziału pojedynczego pacjenta w badaniu



## Rejestracja badania <https://clinicaltrials.gov/>

**ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world.**

**Explore 319,963 research studies in all 50 states and in 209 countries.**

ClinicalTrials.gov is a resource provided by the U.S. National Library of Medicine.

ClinicalTrials.gov registration information includes 13 modules for describing the study protocol, including Study Identification, Study Status, Oversight, Study Design, Outcome Measures, Eligibility, and others. After a record is released by the responsible party in the Protocol Registration and Results System (also called the PRS), the record is reviewed by National Library of Medicine (NLM) reviewers before it is posted on ClinicalTrials.gov.





# Protokół badania

Przygotowanie Protokołu badania i uwzględnienie wszystkich aspektów projektu m.in.

- bezpieczeństwa farmakoterapii PhV,
- rejestracja badania w bazie EudraCT jako jedno z pierwszych działań

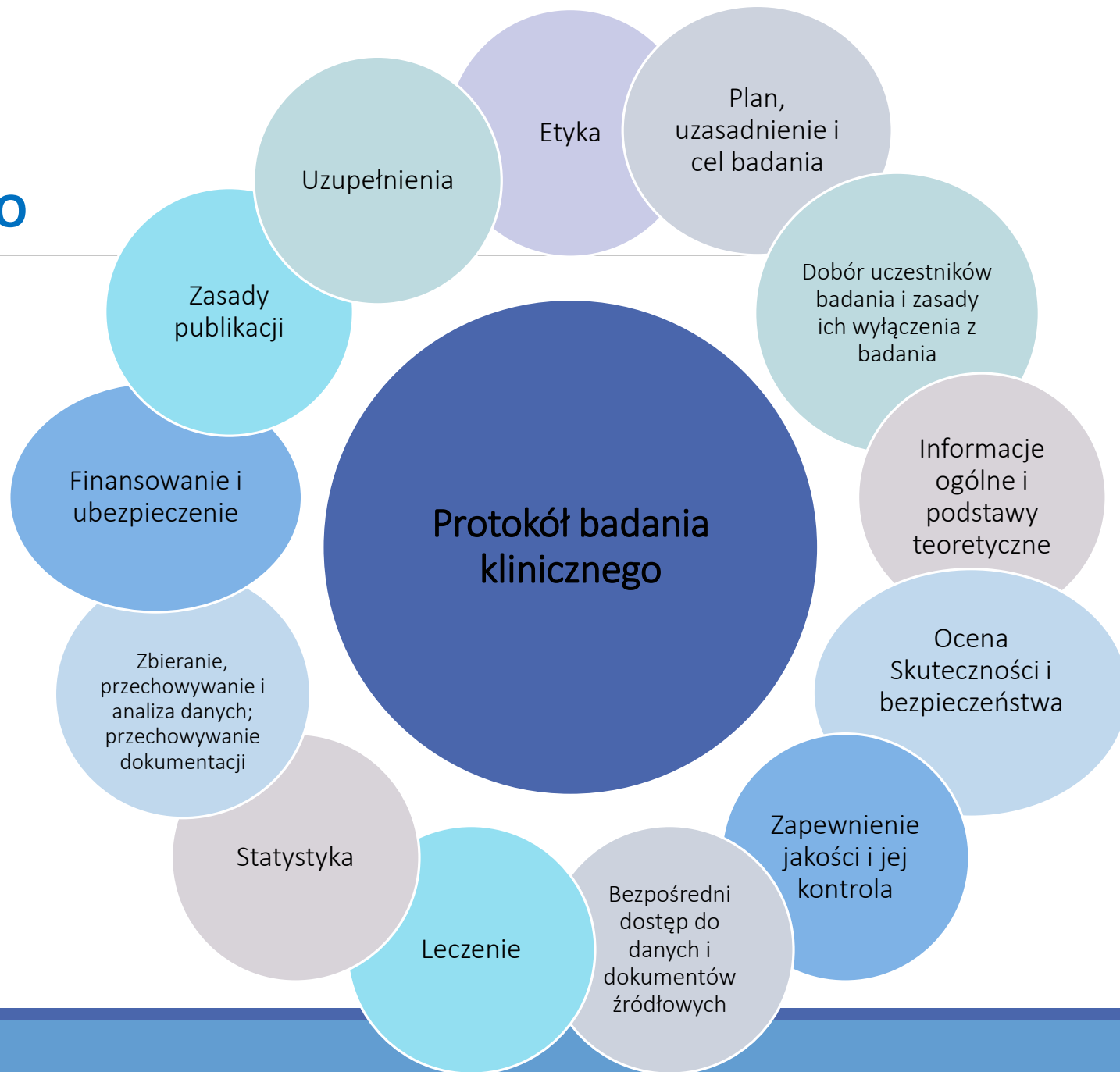
**Zintegrowany dodatek do wersji ICH E6(R1): Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej E6(R2)**

## **Rozdział 6. PROTOKÓŁ BADANIA KLINICZNEGO I ZMIANY DO PROTOKOŁU**

Zasadniczo, protokół badania klinicznego powinien zawierać podane niżej punkty i zagadnienia. Niemniej, informacje dotyczące konkretnego ośrodka prowadzącego badanie mogą być wyszczególnione na osobnej stronie protokołu lub umieszczone w osobnym porozumieniu. Niektóre informacje wymienione poniżej mogą być zawarte w innych, związanych z protokołem dokumentach takich jak na przykład Broszura Badacza.

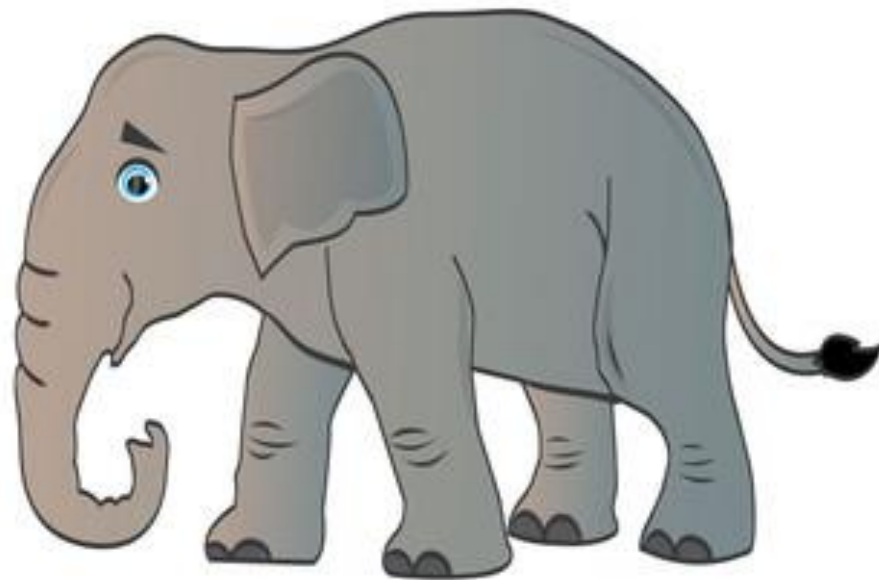
## PROTOKÓŁ BADANIA KLINICZNEGO

**Protokół badania klinicznego to dokument, w którym są opisane procedury dotyczące przebiegu badania. Zawiera opis założeń badania i postawionych celów.**



# Budżet Badania

---





# Budżet Badania

Należy uwzględnić **wszystkie koszty projektu** w oparciu o założenia i liczebność próby:

- Administracja – wszelkie opłaty (ubezpieczenie, opłata rejestracyjna i za wydanie opinii KB, przesyłki, wydruki dokumentów itd.)
- Monitorowanie badania przez CRA
- Zakup licencji Karty Obserwacji Pacjenta eCRF i prowadzenie CRF
- Zakup placebo, przygotowanie leków zarejestrowanych do badania, utylizacja leków
- Opłaty dla ośrodków i za procedury
- Biostatystyk (szacowanie wielkości próby, plan analizy statystycznej, raport statystyczny)
- Audyty
- Przygotowanie SOP-ów
- Przygotowanie kompletu dokumentów (Sponsora - TMF, Badacza - ISF)

# Budżet Badania

Należy również pamiętać o **podatku VAT**

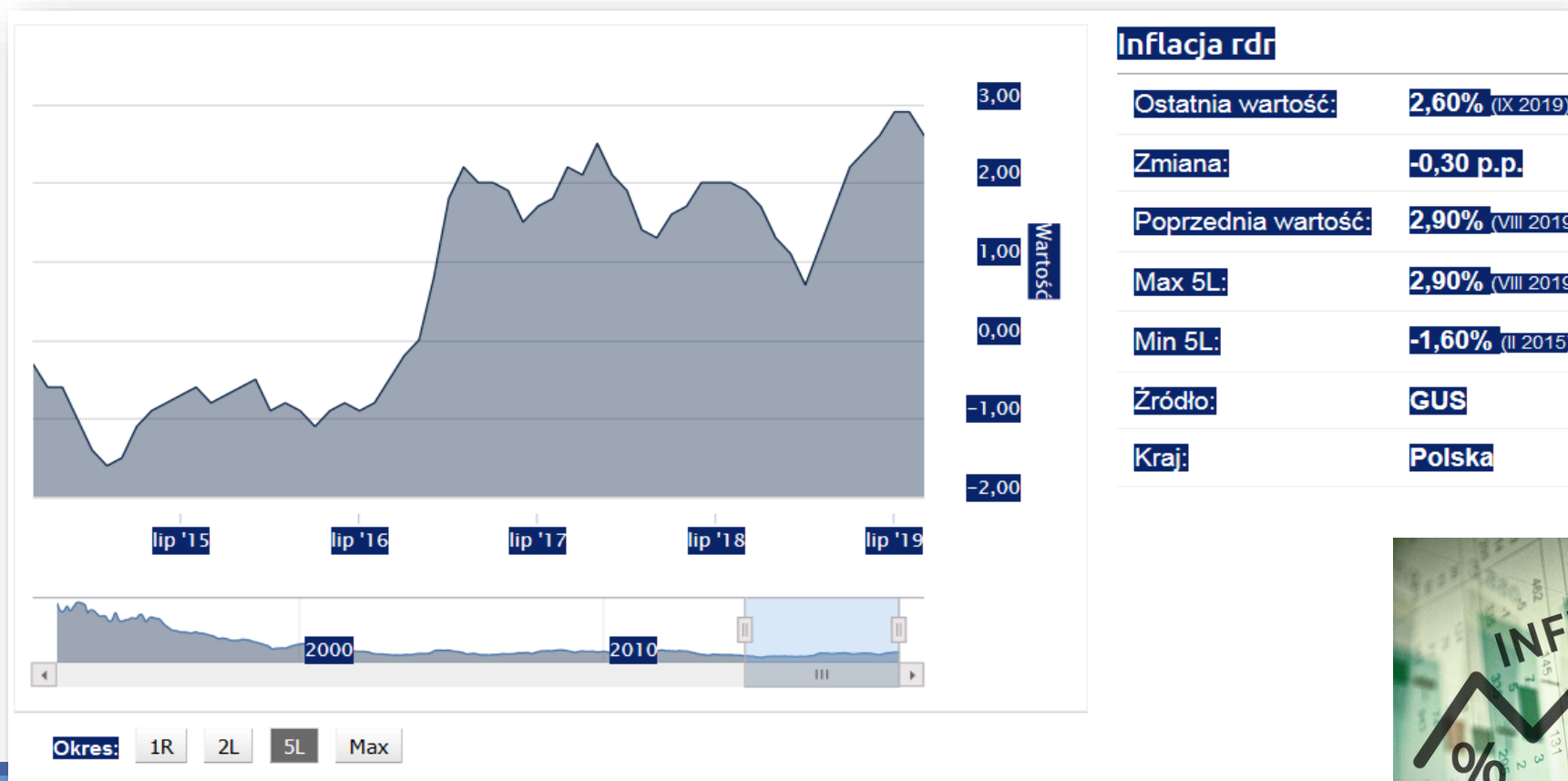


Dodatkowo należy uwzględnić **bufor** np. 10 %  
na sytuacje niespodziewane i nieprzewidziane w  
momencie planowania



# Budżet Badania

W sytuacji, gdy projekt > 1 roku warto uwzględnić **inflację**



# Budżet Badania – w czasie trwania projektu

---

**FAZA START-UP**

**FAZA MAINTANANCE**

**FAZA ZAMKNIĘCIA PROJEKTU**

# Budżet Badania – rodzaje kosztów

---

Procedury Badania, wynagrodzenie ośrodka i  
wynagrodzenie zespołu badawczego

Koszty pośrednie (pass through): opłaty do KB/URPL, polisa  
ubezpieczeniowa, przesyłki kurierskie, spotkania badaczy,  
podróże służbowe

Koszty administracyjne (zarządzanie projektem, wizyty  
inicjujące/monitorujące i zamykające), zapewnienie jakości,  
konsultacje prawnika, biostatystyka przygotowanie i prowadzenie  
dokumentacji badania





# Budżet Badania

2	STUDY DOCUMENTATION	Sponsor	CRO
2.1	Study Synopsis	Approve	Responsible
2.2	Study Protocol	Approve	Responsible
2.3	Investigator Brochure / Manual Procedures	Approve	Responsible
2.4	Informed Consent Form Development	Approve	Responsible
2.5	Development of study tools (specify (e.g. laminated cards, etc.))	Approve	Responsible
2.6	Printing/distribution of study documents to sites	Approve	Responsible
2.7	Pharmacy Manual	Approve	Responsible
2.8	Laboratory Manual	Approve	Responsible
2.9	Monitoring Plan	Approve	Responsible
2.10	SAE - Handling and Safety Plans	Approve	Responsible
2.11	Protocol Deviation plan	Approve	Responsible
2.12	Set up and maintenance of Trial Master File	Approve	Responsible
2.13	Communication plan	Approve	Responsible
2.14	TMF plan	Approve	Responsible
2.15	QA plan	Approve	Responsible

5	INVESTIGATIONAL PRODUCT (IP)	Sponsor	CRO
5.1	Obtain Import license	Approve	Responsible
5.2	Authorize release of IP shipping to site or study subject	Approve	Responsible
5.3	Package, label, ship IP to site or study subject	Approve	Responsible
5.4	Provide Label translations	Approve	Responsible
5.5	Tracking/ confirmation of IP shipment to site or study subject	Approve	Responsible
5.6	Inventory management and product accountability	Approve	Responsible
5.7	Organization of IP destruction	Approve	Responsible
5.8	Management of product blinding	Approve	Responsible

6	STUDY MONITORING	Sponsor	CRO
6.1	Visit frequency Plan	Approve	Responsible
6.2	SIV and Monitoring Visits	Approve	Responsible

3	CRF DEVELOPMENT
3.1	Design CRF (paper or e-CRF)
3.2	Manual/Training for investigators, CRO and Sponsor
3.3	Maintenance, hosting and eCRF handling
3.4	eCFR license enabling usage after trial (4 lata)
3.5	Central monitoring, data management, query management
3.6	eCRF training (investigator, sponsor) - online

4	STUDY SET UP AND INITIATION
4.1	Feasibility - country level
4.2	Development of questionnaire
4.3	Feasibility - site level (sending and collecting of questionnaires)
4.4	Feasibility report
4.5	Collect of essential documents from selected sites
4.6	Submission to Competent Regulatory Authority and EC - sending C
4.7	Local Authority Notification
4.8	Study insurance - negotiations with insurance company
4.9	Perform Qualification/Pre-Study Site Visits
4.10	Distribute Protocols/amendments and other study documents to sites
4.11	Perform Site Initiation Visits
4.12	CRA training
4.13	Investigator meetings

14	PHARMACOVIGILANCE	Sponsor	CRO
14.1	Prepare Safety Monitoring Plan	Approve	Responsible
14.2	PV Management	Approve	Responsible
14.3	SAE processing	Approve	Responsible
14.4	SAE narratives	Approve	Responsible
14.5	Reporting/submission of safety reports to RA/EC	Approve	Responsible

8	DATA MANAGEMENT	Sponsor	CRO
8.1	Prepare Data Management Plan (DMP)	Approve	Responsible
8.2	Prepare Data Validation Plan (DVP)	Approve	Responsible
8.3	Prepare Tables, Listings, and Figures (TLF)	Approve	Responsible
8.4	Provide random list	Approve	Responsible
8.5	Randomization form	Approve	Responsible
8.6	Create/test study database	Approve	Responsible
8.7	Data Entry	Approve	Responsible
8.8	Data Quality Assurance and Quality Control	Approve	Responsible
8.9	Database Lock	Approve	Responsible
8.10	SAE reconciliation	Approve	Responsible



# Zapewnienie bezpieczeństwa w badaniu klinicznym

---



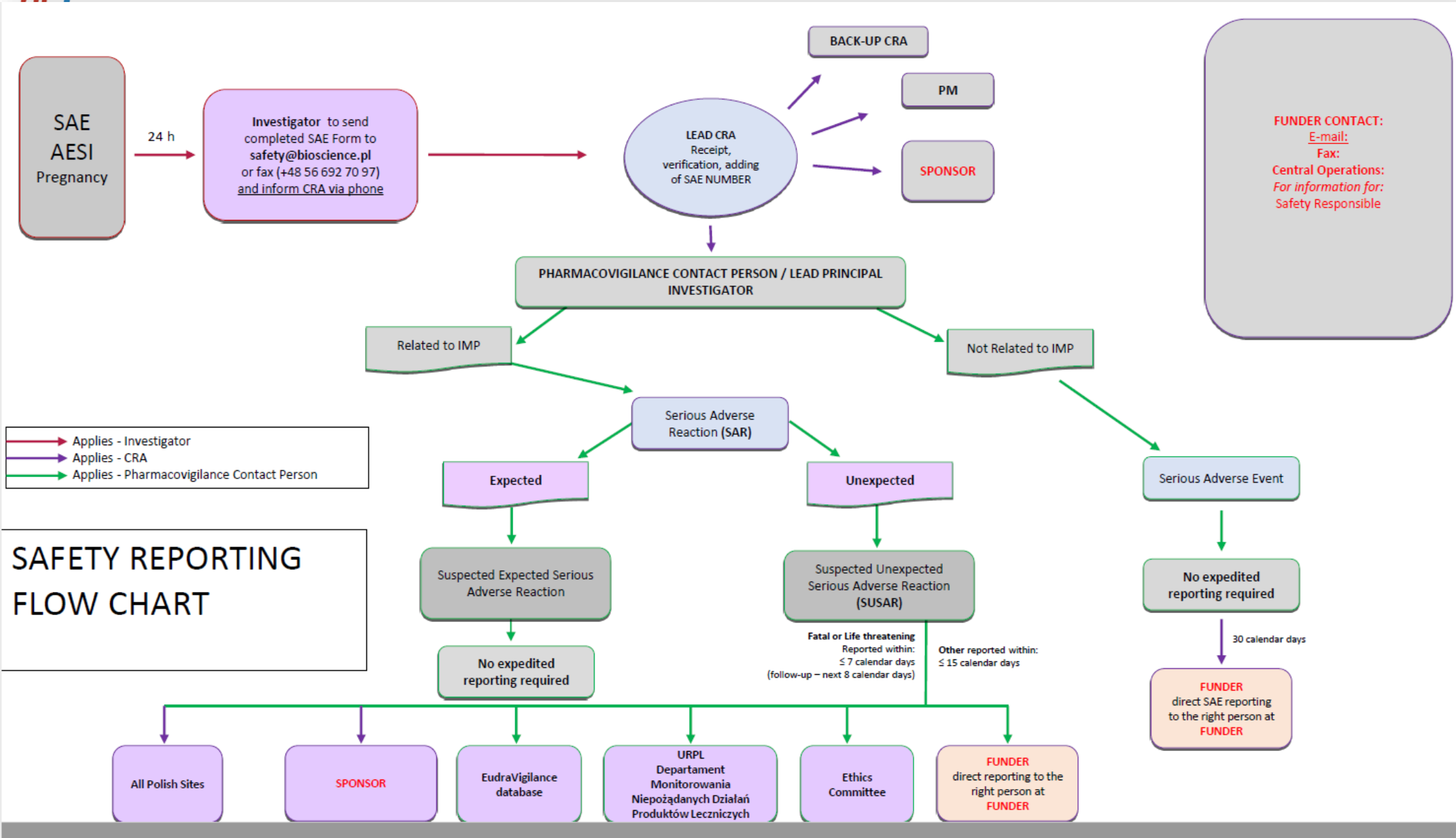
## Ocena bezpieczeństwa w badaniach klinicznych

---

### Cel:

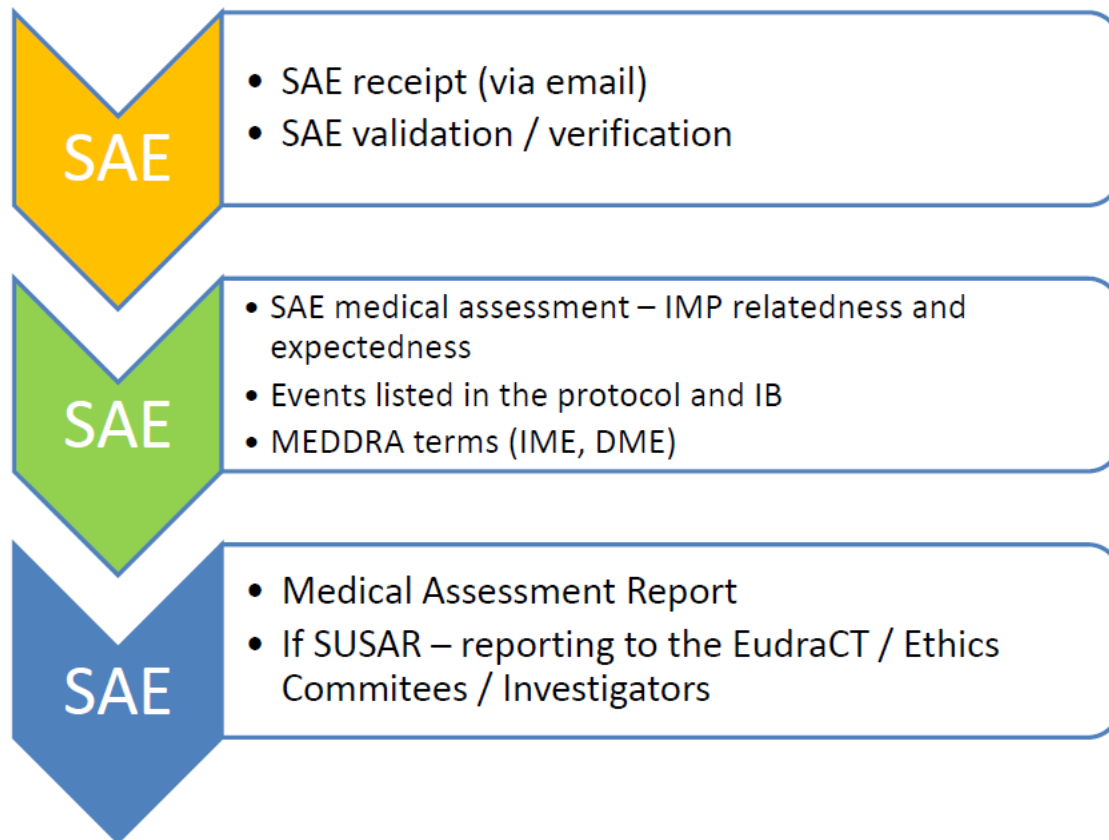
- wykrycie działań niepożądanych badanego produktu oraz jego efektów terapeutycznych, które nie zostały poznane we wcześniejszych fazach badań z tym produktem
- ciągła ocena stosunku korzyści do ryzyka
- prawidłowe stosowanie leku





**FUNDER CONTACT:**  
 E-mail:  
 Fax:  
 Central Operations:  
 For information for:  
 Safety Responsible

# Bezpieczeństwo Farmakoterapii PhV



Czas na raportowanie  
(o ile nie został inaczej zdefiniowany w protokole)

1 day

2 days if fatal  
and life-  
threatening

6 days for  
other serious  
events

Up to day 6 if  
fatal /life-  
threatening

Up to day 13  
for other  
SUSAR





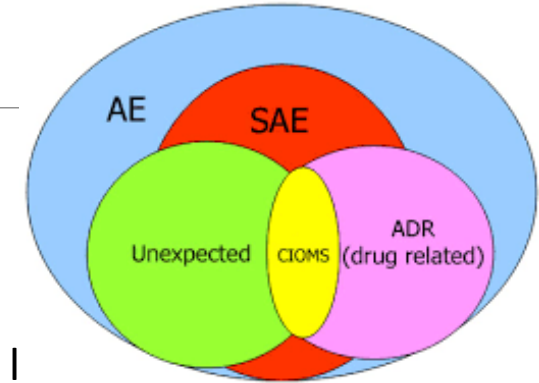
# Zdarzenia niepożądane (AE – Adverse Event) wg ICH GCP

## 5.17 Raportowanie niepożądanych działań leku

5.17.1 **Raporty** o wszystkich ciężkich i jednocześnie nieoczekiwanych niepożądanych działaniach I (ADR) **sponsor powinien przesyłać w trybie przyspieszonym** do wszystkich zainteresowanych badaczy/instytucji badawczych, Niezależnej Komisji Bioetycznej (jeśli to wymagane) i odnośnych władz.

5.17.2 **Raporty te powinny być sporządzane zgodnie z obowiązującymi przepisami** oraz z wytycznymi ICH-GCP dotyczącymi danych klinicznych o bezpieczeństwie (ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

5.17.3 Zgodnie z obowiązującymi przepisami **sponsor powinien przedłożyć odnośnym władzom wszystkie raporty** okresowe i uaktualnienia danych dotyczących bezpieczeństwa.





# Bezpieczeństwo Farmakoterapii PhV

**EudraVigilance** to internetowy system informacyjny służący do zarządzania danymi z raportów o bezpieczeństwie utworzonymi przez Europejską Agencję Leków (EMA) zawierającymi zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków zarejestrowanych w UE.

Organizacje badań klinicznych (CRO), dostawcy IT i zewnętrznymi dostawcy usług, którzy nie kwalifikują się jako sponsorzy, podmioty odpowiedzialne lub wnioskodawcy, nie mogą zarejestrować się w środowisku produkcyjnym EudraVigilance. Jednakże podmioty te mogą być zarejestrowane przez podmiot odpowiedzialny, wnioskodawcę, sponsora komercyjnego lub niekomercyjnego jako usługodawcę będącego stroną trzecią działającego w imieniu tych organizacji poprzez świadczenie usług związanych z EudraVigilance.

**Wymagania przed rejestracją w EudraVigilance**



**Posiadanie MedDRA licencji i numer EudraCT**



## Ocena bezpieczeństwa w badaniach klinicznych

---

### 5.16 Informacje dotyczące bezpieczeństwa

5.16.1 Za **bieżącą ocenę bezpieczeństwa badanego produktu odpowiada sponsor.**

5.16.2 **Sponsor powinien niezwłocznie powiadamiać zainteresowanych badaczy i odnośne władze** o wszelkich odkryciach mogących wiązać się z niekorzystnym wpływem na bezpieczeństwo uczestników badania, wpływać na przebieg badania lub mogących wpłynąć na zmianę opinii Niezależnej Komisji Bioetycznej o kontynuowaniu badania.





# Zapewnienie jakości

Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej GCP E6(R1) 1996,  
(Addendum E6(R2) - 14.06.2017 )

Sponsor powinien wdrożyć system służący do zarządzania jakością, obejmujący **wszystkie etapy badania**.

System zarządzania jakością powinien bazować na podejściu **opartym na ryzyku**.





# Ochrona danych osobowych RODO

---

## Dane osobowe w badaniu klinicznym

- Badacza/Współbadacza/Członków Zespołu
- Pacjentów/Uczestników badania.

Zakres danych i odbiorców zależy od rodzaju i przebiegu badania (w tym sytuacji po zakończeniu badania).

24 maja 2016 r. weszło w życie unijne Rozp. o Ochronie Danych Osobowych [RODO](#).

Od 25 maja 2018 zastąpiło ono przepisy dotychczasowej polskiej ustawy o ochronie danych osobowych.



# CRF (Case Report Form) – Karta Obserwacji Klinicznej

## Jaki CRF wybrać: papierowy, czy elektroniczny?

- Tani system dla podmiotów niekomercyjnych oparty o licencję
- Łatwy w obsłudze
- Bieżące aktualizacje
- Helpdesk i szkolenia
- Nie wymaga bieżącej administracji
- Łatwość generowania raportów do obróbki statystycznej
- FDA inspection ready (zgodność z CFR 21 part 11)
- Compliant HIPAA, Part-11 i FISMA standard

Manage Case Report Forms (CRFs)

Page 1 of 1   [Blank CRF Template](#) | [OpenClinica CRF Library](#) | [Create a New CRF](#)

CRF Name	Date Updated	Last Updated by	CRF_OID	Versions	Version_OID	Date Created	Owner	Status	Download	Actions
Adverse Events	05-Jul-2011	agoodwin	F_ADVERSEEVENT	(original)		05-Jul-2011	agoodwin	available		
				v1.0	F_ADVERSEEVENT_V10	05-Jul-2011	agoodwin	available		
				v1.2	F_ADVERSEEVENT_V12	05-Jul-2011	agoodwin	available		
Agent Administration	05-Jul-2011	agoodwin	F_AGENTADMINIS	(original)		05-Jul-2011	agoodwin	available		
				v1.0	F_AGENTADMINIS_V10	05-Jul-2011	agoodwin	available		
Concomitant Medications	05-Jul-2011	agoodwin	F_CONCOMITANTM	(original)		05-Jul-2011	agoodwin	available		
				v1.0	F_CONCOMITANTM_V10	05-Jul-2011	agoodwin	available		
Eligibility	05-Jul-2011	agoodwin	F_ELIGIBILITY	(original)		05-Jul-2011	agoodwin	available		
				v1.0	F_ELIGIBILITY_V10	05-Jul-2011	agoodwin	available		
Last Treatment	15-Apr-2012	agoodwin	F_LASTTREATMEN	(original)		15-Apr-2012	agoodwin	available		
				English	F_LASTTREATMEN_ENGLISH	15-Apr-2012	agoodwin	removed		



# CRF (Case Report Form)

Dostępne są na polskim rynku różne eCRF-y: komercyjne i open source

Większość spełnia wymagania FDA CFR 21 part 11 i (jest niezbędny wymóg w badaniach klinicznych)

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11>

## Sec. 11.10 Controls for closed systems.

Persons who use closed systems to create, modify, maintain, or transmit electronic records **shall employ procedures and controls designed** to ensure the authenticity, integrity, and, when appropriate, the confidentiality of electronic records, and to ensure that the signer cannot readily repudiate the signed record as not genuine. Such procedures and controls shall include the following:

- (a) **Validation of systems** to ensure accuracy, reliability, consistent intended performance, and the ability to discern invalid or altered records.
- (b) **The ability to generate accurate and complete copies** of records in both human readable and electronic form suitable for inspection, review, and copying by the agency. Persons should contact the agency if there are any questions regarding the ability of the agency to perform such review and copying of the electronic records.
- (c) **Protection of records** to enable their accurate and ready retrieval throughout the records retention period.
- (d) **Limiting system access** to authorized individuals.
- (e) Use of secure, computer-generated, time-stamped **audit trails to independently record** the date and time of operator entries and actions that create, modify, or delete electronic records. Record changes shall not obscure previously recorded information. Such audit trail documentation shall be retained for a period at least as long as that required for the subject electronic records and shall be available for agency review and copying.
- (f) **Use of operational system checks to enforce permitted sequencing of steps and events, as appropriate.**
- (g) **Use of authority checks** to ensure that only authorized individuals can use the system, electronically sign a record, access the operation or computer system input or output device, alter a record, or perform the operation at hand.
- (h) Use of device (e.g., terminal) checks to determine, as appropriate, the validity of the source of data input or operational instruction.
- (i) Determination that persons who develop, maintain, or use electronic record/electronic signature systems have the **education, training, and experience** to perform their assigned tasks.
- (j) The establishment of, and adherence to, **written policies** that hold individuals accountable and responsible for actions initiated under their electronic signatures, in order to deter record and signature falsification.
- (k) **Use of appropriate controls over systems documentation** including:
  - (1) Adequate controls over the distribution of, access to, and use of documentation for system operation and maintenance.
  - (2) Revision and change control procedures to maintain an audit trail that documents time-sequenced development and modification of systems documentation.



# Standardowe Procedury Operacyjne (SOPs)

---

## **Common SOPs**

- GCP Training
- Authority and Delegations of Responsibilities of Research Staff
- Subject Screening and Recruitment
- Informed Consent Process and Documentation
- Eligibility Confirmation
- Source Documentation
- Data Management
- Protocol Deviations
- Adverse Events and Serious Adverse Events Reporting
- Confidentiality of Information
- Drug/Device Storage, Accountability and Management
- Regulatory Document Submission Process (Initial Submissions, Amendments and Continuing Reviews)
- Sample Processing and Shipping Training
- Monitoring Visits
- Sponsor, CRO and Internal Audits
- FDA Audits (Please see FDA Audit Section)
- Writing SOPs
- Record Organization and Retention
- Sub-Site Management

## Ważne dokumenty podpisywane przez Sponsora Niekomercyjnego

---

**Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego (Dz.U. z 2018 r., poz. 1994)**

- ❖ Pełnomocnictwo udzielone przez sponsora dla podmiotu składającego wniosek do działania w imieniu sponsora - Oryginał lub kopia potwierdzona notarialnie wraz z oryginałem lub kopią potwierdzoną notarialnie tłumaczenia przysięgłego (jeżeli dotyczy),
- ❖ Oświadczenie sponsora, o którym mowa w art. 37ia ust.3 ustawy Prawo farmaceutyczne w przypadku badania klinicznego niekomercyjnego (Oświadczenie przedstawiciela Sponsora o braku porozumień oraz o niekomercyjnym charakterze badania)



## Korzyści z Niekomercyjnych Badań Klinicznych

---

- dla pacjenta - poprawa dostępności do terapii
- dla badacza - naukowe
- dla NFZ - poprawa jakości leczenia





## Nadchodzące regulacje

---

### Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady UE 536/2014

#### PREAMBUŁA

(81) W związku z dyrektywą 2001/20/WE doświadczenie pokazuje, że dużą część badań klinicznych prowadzą sponsorzy niekomercyjni. Sponsorzy niekomercyjni często polegają na finansowaniu, które pochodzi częściowo lub w pełni ze środków publicznych lub od organizacji charytatywnych. Aby w sposób maksymalny wykorzystać wartościowy wkład takich sponsorów w niekomercyjnych oraz aby nadal zachęcać ich do prowadzenia badań naukowych, co nie powinno się jednak odbywać kosztem jakości badań klinicznych, państwa członkowskie powinny podejmować środki w celu wspierania badań klinicznych prowadzonych przez tych sponsorów.

- zwolnienia z ewentualnych opłat związanych z inspekcjami
- niższe opłaty urzędowe i dla Komisji Bioetycznych



---

**Dziękuję za uwagę!**