

BADANIA KLINICZNE – REGULACJE KRAJOWE I MIĘDZYNARODOWE

EWA OŁDAK

**Urząd Rejestracji PLW MiPB
Departament Badań Klinicznych
Produktów Leczniczych**

**Badania kliniczne
wyrobów
medycznych**



**Ustawa o wyrobach
medycznych**

**Badania kliniczne
produktów
lecniczych**



**Ustawa Prawo
farmaceutyczne**

**Eksperymenty
medyczne**

**Badania z udziałem
ludzi**

Badanie kliniczne produktu leczniczego jest eksperymentem medycznym z użyciem produktu leczniczego przeprowadzanym na ludziach w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (art. 37a, ust. 2, Ustawa Prawo farmaceutyczne).

Eksperyment medyczny może być przeprowadzony wyłącznie po wyrażeniu pozytywnej opinii o projekcie przez niezależną komisję bioetyczną. Eksperymentem medycznym kieruje lekarz posiadający odpowiednio wysokie kwalifikacje.

Eksperyment medyczny przeprowadzany na ludziach może być eksperymentem leczniczym lub badawczym.

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. Może on być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca.

Eksperyment badawczy ma na celu przede wszystkim rozszerzenie wiedzy medycznej. Może być on przeprowadzany zarówno na osobach chorych, ja i zdrowych. Przeprowadzenie eksperymentu badawczego jest dopuszczalne wówczas, gdy uczestnictwo w nim nie jest związane z ryzykiem albo też ryzyko jest niewielkie i nie pozostaje w dysproporcji do możliwych pozytywnych rezultatów takiego eksperymentu.

Badanie kliniczne produktu leczniczego

- 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 (*art. 2 Ustawa Prawo farmaceutyczne*).

Badania nieinterwencyjne

- Produkty lecznicze są stosowane w sposób określony w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu;
- Przydzielenie chorego do grupy, w której stosowana jest określona metoda leczenia, nie następuje na podstawie protokołu badania, ale zależy od aktualnej praktyki, a decyzja o podaniu leku jest jednoznacznie oddzielona od decyzji o włączeniu pacjenta do badania;
- U pacjentów nie wykonuje się żadnych dodatkowych procedur diagnostycznych ani monitorowania, a do analizy zebranych danych stosuje się metody epidemiologiczne.

(art. 37 al. Ustawa Prawo farmaceutyczne)

Badanie kliniczne wyrobu medycznego

- zaprojektowane i zaplanowane systematyczne badanie prowadzone na ludziach, podjęte w celu weryfikacji bezpieczeństwa lub działania określonego wyrobu medycznego, wyposażenia wyrobu medycznego albo aktywnego wyrobu medycznego do implantacji (*art. 2 Ustawa o wyrobach medycznych*).
- badania klinicznego nie stanowi zaprojektowane i zaplanowane systematyczne badanie wyrobu oznakowanego znakiem CE prowadzone na ludziach, podjęte w celu weryfikacji bezpieczeństwa lub działania tego wyrobu, jeżeli wyrób w badaniu jest stosowany zgodnie z przewidzianym zastosowaniem wyrobu.

**Przemysł
farmaceutyczny
Firmy CRO**

**Organy kompetentne
Komisje Bioetyczne**

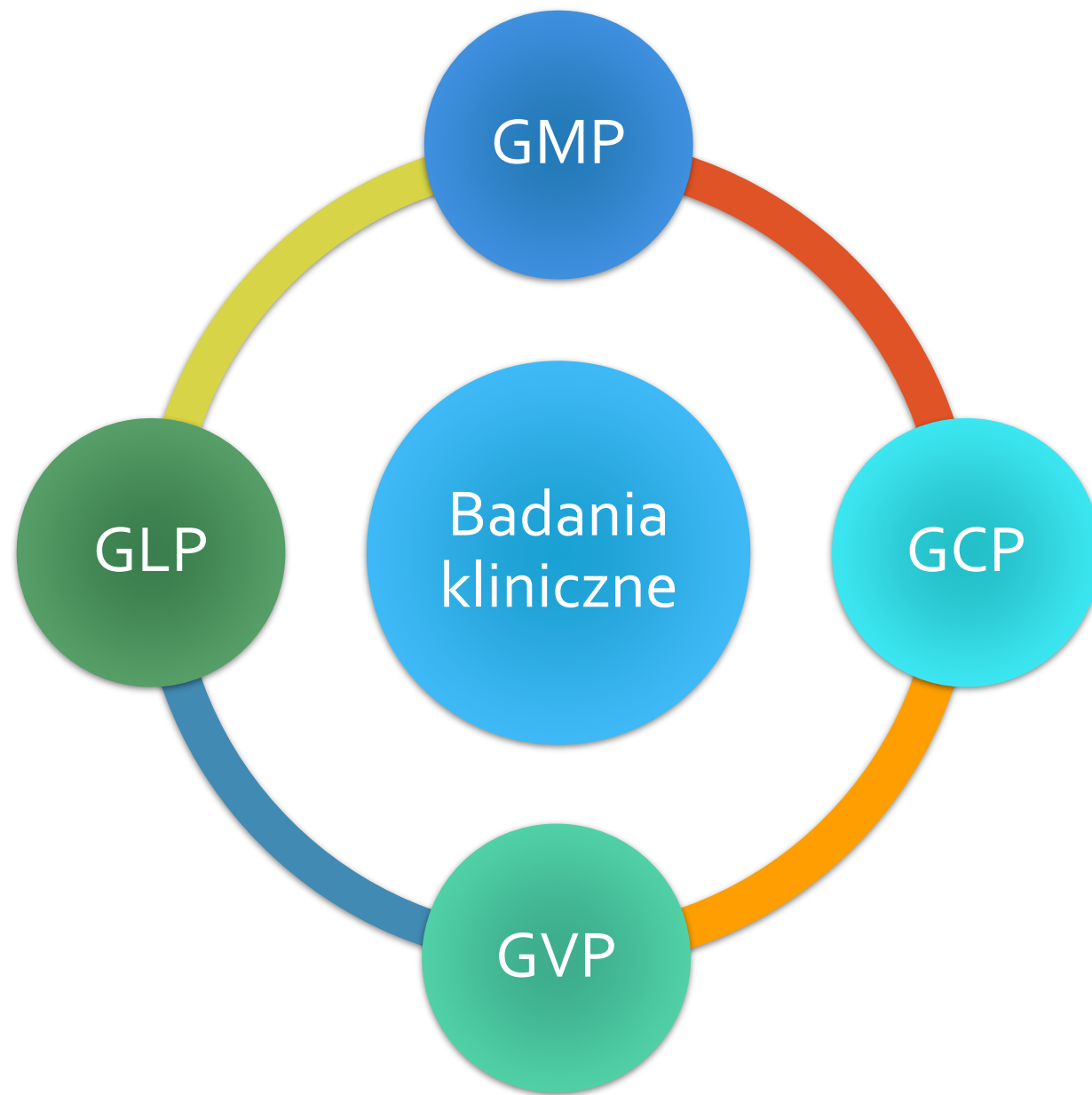


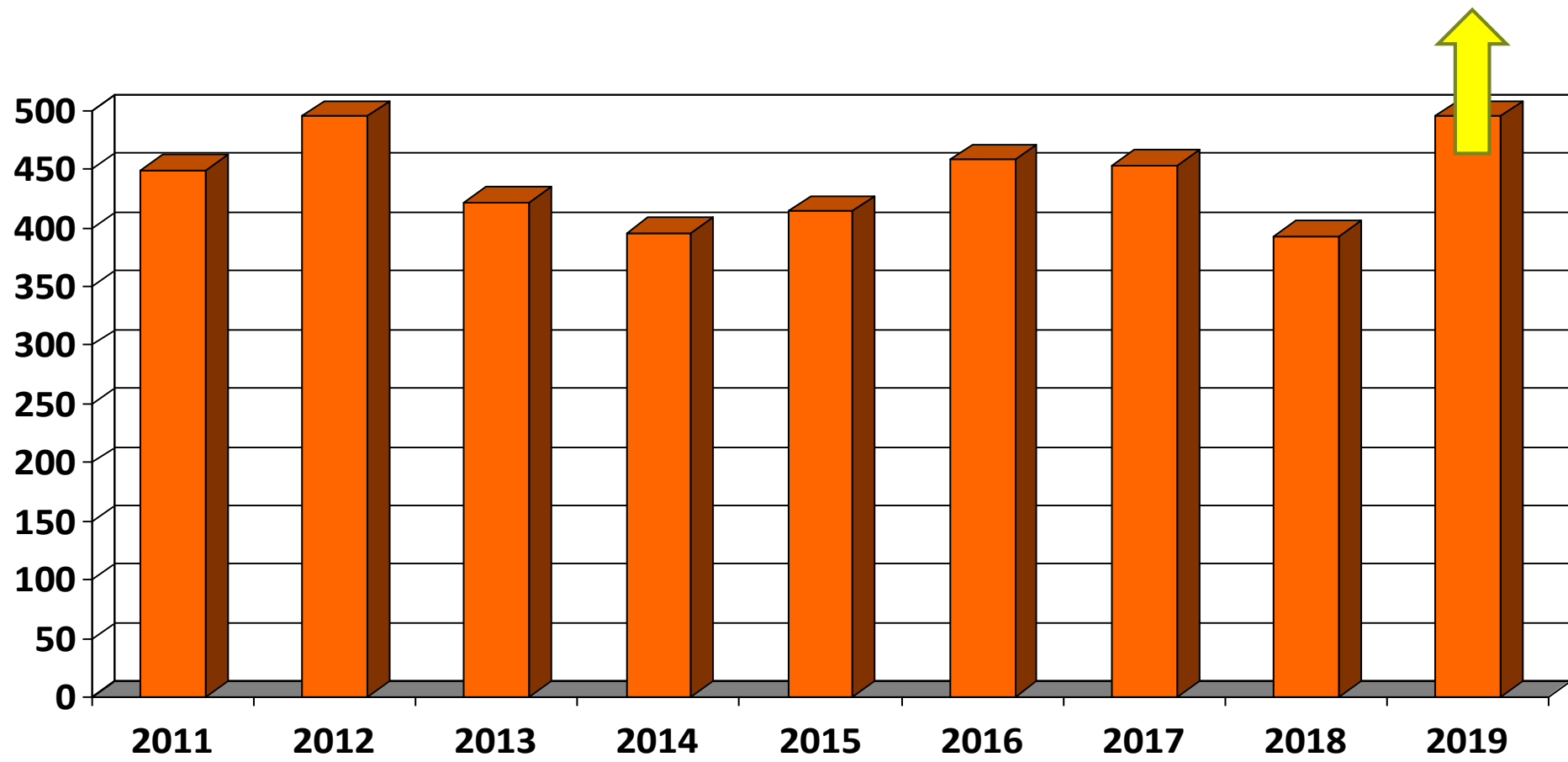
**Uczestnik
badania**

Badacze

**Środowisko
akademickie
Organizacje
pacjentów**

- **Badania kliniczne powinny być prowadzone w oparciu o zasady etyczne, których podstawę stanowi Deklaracja Helsińska. Badania kliniczne muszą być zgodne z *GCP (Good Clinical Practice)* i obowiązującymi przepisami.**
- **Przed rozpoczęciem badania klinicznego, należy rozważyć potencjalne ryzyko i niedogodności, w porównaniu do przewidywanej korzyści dla osoby uczestniczącej w badaniu i społeczeństwa. Potencjalne korzyści dla jednostki i społeczeństwa, wynikające z jego przeprowadzenia muszą usprawiedliwiać ryzyko.**
- **Prawa, bezpieczeństwo i dobro uczestników badania są wartością nadrzędną i są ważniejsze niż interes nauki i społeczeństwa.**





Sponsorem – jest osoba fizyczna, osoba prawna albo jednostka organizacyjna nieposiadająca osobowości prawnej, odpowiedzialna za podjęcie, prowadzenie i finansowanie badania klinicznego, która ma siedzibę na terytorium jednego z państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jeżeli sponsor nie ma siedziby na terytorium jednego z państw Europejskiego Obszaru Gospodarczego, może działać wyłącznie przez swojego prawnego przedstawiciela posiadającego siedzibę na tym terytorium (art. 2 Ustawa Prawo farmaceutyczne)

- **Badania kliniczne niekomercyjne**

Jeżeli właścicielem danych uzyskanych w trakcie badania klinicznego jest sponsor, będący uczelnią lub federacją podmiotów systemu szkolnictwa wyższego i nauki w rozumieniu ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce lub innym podmiotem posiadającym uprawnienie do nadawania co najmniej stopnia naukowego doktora zgodnie z przepisami tej ustawy, podmiotem leczniczym, o którym mowa w art. 4 ust. 1 ustawy z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej, badaczem, organizacją pacjentów, organizacją badaczy lub inną osobą fizyczną lub prawną lub jednostką organizacyjną nieposiadającą osobowości prawnej, której celem działalności nie jest osiągnięcie zysku w zakresie prowadzenia i organizacji badań klinicznych bądź wytwarzania lub obrotu produktami leczniczymi, **badanie kliniczne jest badaniem klinicznym niekomercyjnym.**

Dane uzyskane w trakcie badania klinicznego niekomercyjnego nie mogą być wykorzystane w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, dokonania zmian w istniejącym pozwoleniu lub w celach marketingowych.

Badania kliniczne niekomercyjne

Sponsor, składając wniosek o rozpoczęcie badania klinicznego niekomercyjnego, oświadcza, że nie zostały zawarte i nie będą zawarte podczas prowadzenia badania klinicznego jakiegokolwiek porozumienia umożliwiające wykorzystanie danych uzyskanych w trakcie badania klinicznego niekomercyjnego w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, dokonania zmian w istniejącym pozwoleniu lub w celach marketingowych.

W przypadku:

- 1) zmiany sponsora na inny podmiot niż określony w ustawie,**
- 2) wykorzystania danych w celu komercyjnym**
- 3) zawarcia porozumienia umożliwiającego użycie danych do celów innych niż niekomercyjne - stosuje się art. 37x (zmiana istotna).**

Aktualny model rejestracji badań klinicznych

- Dyrektywa 2001/20/WE z dnia 4 kwietnia 2001 roku w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka.
- Dyrektywa Komisji 2005/28/WE z dnia 8 kwietnia 2005 r. ustalająca zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów

Good Clinical Practice

Cele: bezpieczeństwo uczestników, ochrona praw uczestników, wiarygodność wyników

Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice) to zbiór międzynarodowych wytycznych określający zasady projektowania, prowadzenia, dokumentowania i prezentowania wyników badań klinicznych produktów leczniczych, czyli eksperymentów naukowych prowadzonych z udziałem ludzi, w których stosowane są produkty lecznicze. Został opracowany przez Międzynarodową Konferencję Harmonizacji Dobrej Praktyki Klinicznej (ICH GCP)

Podstawa prawna

Ustawa Prawo farmaceutyczne

- Implementacja Dyrektywy 2001/20/WE oraz Dyrektywy 2005/28/WE
- Podstawowe definicje
- Zasady uzyskiwania świadomej zgody uczestników
- Zasady uzyskiwania pozwolenia na prowadzenie badania
- Inspekcja badań klinicznych
- Zasady finansowania badań klinicznych

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489): określa szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Klinicznej, w tym: obowiązki badacza i sponsora, wymagania dotyczące protokołu badania klinicznego, broszury badacza, umów o przeprowadzenie badania klinicznego, określa również podstawową dokumentację badania.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania – aneks 13 określa wymagania dla badanych produktów leczniczych

Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 roku (wraz z rozporządzeniem zmieniającym z 2005 roku) w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora

Kodeks postępowania administracyjnego

Wraz ze złożeniem wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego lub wniosku o wyrażenie zgody w zakresie istotnych zmian dochodzi do wszczęcia postępowania administracyjnego.

Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty

Definicja eksperymentu medycznego, zasady powoływania komisji bioetycznych

Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych

Komunikat Komisji – Szczegółowe wytyczne dotyczące składanych do właściwych organów wniosków o zezwolenie na badanie kliniczne produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zgłaszania znacznych zmian oraz oświadczenia o zakończeniu badania („CT-1”)

Komunikat - Szczegółowe wytyczne dotyczące zbierania, weryfikowania i prezentowania sprawozdań z niepożądanych zdarzeń i działań występujących w badaniach klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi ("CT-3").

Ustawa o Urzędzie PRLW MiPB z 18 marca 2011 roku

- **Prezes Urzędu jest centralnym organem administracji rządowej w sprawach związanych z badaniami klinicznymi**
- **Zadania Prezesa: wydawanie w drodze decyzji pozwoleń na prowadzenie badania klinicznego, prowadzenie Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych, prowadzenie Inspekcji Badań Klinicznych, gromadzenie informacji o niepożądanych działaniach badanych produktów leczniczych.**

**Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wzoru dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego –
nowa wersja z 12 października 2018 roku**

wzór wniosku do komisji bioetycznej o wydanie opinii o badaniu klinicznym produktu leczniczego i do Prezesa Urzędu o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego;

dokumentację, którą należy dołączyć do wniosku do komisji bioetycznej o wydanie opinii o badaniu klinicznym produktu leczniczego;

dokumentację, którą należy dołączyć do wniosku do Prezesa Urzędu o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego;

wzór wniosku do komisji bioetycznej o wydanie opinii i do Prezesa Urzędu o wyrażenie zgody w zakresie istotnych (..)

wzór zawiadomienia do komisji bioetycznej i do Prezesa Urzędu o zakończeniu badania klinicznego produktu leczniczego prowadzonego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej;

wysokość i sposób uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego.

IMP niedopuszczone do obrotu - pełna dokumentacja badanego produktu leczniczego obejmującej dokumentację naukową zawierającą informacje dotyczące jakości, wytwarzania i kontroli badanego produktu leczniczego, wyniki badań klinicznych i przedklinicznych produktu, poprzedzone szczegółowym spisem treści i słownikiem użytych terminów

**sIMPD – lek dopuszczony,
inna postać lub moc**

**sIMPD – lek dopuszczony w
innym wskazaniu**

**sIMPD – substancje czynne
dopuszczone w innych
lekach**

**sIMPD – dla IMP objętych
już innym wnioskiem o
rozpoczęcie badania
klinicznego**

**ChPL dla IMP dopuszczonych do obrotu
stosowanych zgodnie ze wskazaniem**

Wniosek w języku polskim	Rozporządzenie MZ w sprawie wzoru dokumentów
list przewodni	CT1
kopia broszury badacza w przypadku badanych produktów leczniczych niedopuszczonych do obrotu na terytorium żadnego z państw członkowskich ICH	Dobra Praktyka Kliniczna
pełnomocnictwo udzielone przez sponsora dla podmiotu składającego wniosek do działania w imieniu sponsora wraz z tłumaczeniem sporządzonym przez tłumacza przysięgłego	
kopia umowy dotyczącej przekazania niektórych lub wszystkich obowiązków lub czynności sponsora osobie lub jednostce organizacyjnej prowadzącej badanie kliniczne na zlecenie wraz z tłumaczeniem sporządzonym przez tłumacza przysięgłego, jeżeli dotyczy	
wzór formularza świadomej zgody; wzór formularza zgody na przetwarzanie danych osobowych uczestnika badania klinicznego związanych z jego udziałem w badaniu klinicznym; wzór informacji dla pacjenta	Dobra Praktyka Kliniczna
kopia protokołu badania klinicznego zatwierdzonego przez sponsora i wzór karty obserwacji klinicznej	Dobra Praktyka Kliniczna
kopia dokumentu potwierdzającego zawarcie umowy obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza, obejmujący cały okres trwania badania klinicznego, za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego	Rozporządzenie Ministra Finansów z 2004 i 2005 roku
podpisany i opatrzony datą życiorys badacza, wraz z opisem jego działalności naukowej i zawodowej	
krótki opis finansowania badania klinicznego; informacje na temat transakcji finansowych oraz rekompensat wypłacanych uczestnikom oraz badaczom lub ośrodkom badawczym, w których prowadzone jest badanie kliniczne, za udział w badaniu klinicznym; opis wszelkich innych umów między sponsorem a ośrodkiem badawczym, w którym prowadzone jest badanie kliniczne	

EC/CA

kopia dokumentacji badanego produktu leczniczego (IMPD); TSE/BSE; wyniki badań bezpieczeństwa wirusologicznego (jeżeli dotyczy)	CT1 CHMP/QWP/185401/2004 EMA/CHMP/BWP/534898/2008 rev.1)
wzór oznakowania badanego produktu leczniczego	Aneks 13 Rozporządzenie MZ w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania
wniosek w języku angielskim (plik xml)	http://eudract.eudra.org/eudracts-web/
dokument upoważniającego przedstawiciela sponsora do działania na terytorium państw członkowskich w imieniu sponsora spoza terytorium państw członkowskich wraz z tłumaczeniem sporządzonym przez tłumacza przysięgłego, jeżeli dotyczy	
oświadczenie sponsora , o którym mowa w art. 37ia ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, w przypadku składania wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego niekomercyjnego;	
kopia zezwolenia na wytwarzanie lub kopia zezwolenia na import + kopia oświadczenia QP jeżeli dotyczy	Rozporządzenie MZ w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania
kopie decyzji administracyjnych dotyczących użycia lub wprowadzenia do środowiska badanych produktów leczniczych, które muszą spełniać dodatkowe warunki wymagane prawem, w szczególności decyzji dotyczących pozwolenia na pobieranie, przetwarzanie, transport i przeszczepianie komórek i tkanek oraz organizmów zmodyfikowanych genetycznie i produktów radiofarmaceutycznych	
wydruk potwierdzenia nadania numeru EudraCT	http://eudract.eudra.org/eudracts-web/
wykaz aktualnie prowadzonych przez sponsora badań badanym produktem	
potwierdzenie opłaty za złożenie wniosku	

CA

streszczenie protokołu badania klinicznego

oświadczenie sponsora albo jednostki prowadzącej badanie kliniczne na zlecenie, albo badacza dotyczące zasad rekrutacji uczestników badania, o ile nie zostało zawarte w protokole badania

wzór ogłoszenia rekrutacyjnego dla uczestników badania klinicznego

oświadczenie badacza dotyczące wyposażenia ośrodka badawczego w zakresie niezbędnym do przeprowadzenia badania klinicznego oraz informację dotyczącą kwalifikacji personelu, który będzie uczestniczył w prowadzeniu badania klinicznego

informację o wysokości odszkodowania lub rekompensaty przewidzianych w przypadku ewentualnego uszkodzenia ciała lub zgonu spowodowanego uczestnictwem w badaniu

EC

Zgodność z GMP

- Art. 38b.

Uzyskanie zezwolenia na wytwarzanie badanych produktów leczniczych nie jest wymagane w przypadku wykonywania czynności polegających na przygotowaniu badanego produktu leczniczego przed użyciem lub zmiany opakowania, gdy czynności te są wykonywane wyłącznie w podmiotach udzielających świadczeń zdrowotnych, w rozumieniu art. 3 ust. 1 pkt 5 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz. U. z 2009 r. Nr 52, poz. 417 i Nr 76, poz. 641 oraz z 2010 r. Nr 96, poz. 620) przez lekarzy, lekarzy dentyistów, farmaceutów, techników farmaceutycznych, pielęgniarki lub położne, a badany produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do użycia w tych podmiotach.

Zgodność z GMP

Miejsce zwolnienia przez osobę wykwalifikowaną serii badanego produktu leczniczego na terytorium państwa członkowskiego

- Dla produktów posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium państwa członkowskiego, pochodzi z któregokolwiek z państw członkowskich, jest stosowany w badaniu klinicznym bez modyfikacji (na przykład nieprzekapsułkowany) oraz pakowanie i oznakowanie są dokonywane tylko dla użytku lokalnego – brak dodatkowych wymagań;
- Dla pozostałych: właściwe zezwolenia

Wytwórca **Zezwolenie na wytwarzanie**

Importer **Zezwolenia na import + oświadczenie QP**

Zgodność z GMP

Wzór oznakowania badanego produktu leczniczego, zgodny z aneksem 13 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania, przygotowany w języku polskim. Etykieta zawiera m.in. dane źródła informacji o produkcie, postać farmaceutyczną, numer serii, numer uczestnika, wskazówki dotyczące stosowania, warunki przechowywania, ostrzeżenie „Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych”, okres stosowania.

Zastosowanie centralnego systemu randomizacji może uzasadniać brak kompletu danych na etykiecie.

Dla produktów badanych dopuszczonych do obrotu, stosowanych zgodnie ze wskazaniem, bez modyfikacji stosować można „skróconą” etykietę (nazwa sponsora, CRO lub badacza oraz kod referencyjny badania).

Podpisany i opatrzony datą życiorys badacza wraz z opisem jego działalności naukowej i zawodowej.

Badaczem – jest lekarz albo lekarz dentysta, jeżeli badanie kliniczne dotyczy stomatologii, albo lekarz weterynarii – w przypadku badania klinicznego weterynaryjnego, posiadający prawo wykonywania zawodu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej oraz odpowiednio wysokie kwalifikacje zawodowe, wiedzę naukową i doświadczenie w pracy z pacjentami, niezbędne do prowadzonego badania klinicznego.

W przypadku zgłoszenia do nowego badania klinicznego badacza, w stosunku do którego wyniki przeprowadzonej inspekcji badań klinicznych, zawarte w raporcie z inspekcji badań klinicznych, wskazały naruszenie wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej, Prezes Urzędu informuje sponsora nowego badania klinicznego prowadzonego przez tego badacza o dacie inspekcji badań klinicznych oraz podsumowaniu wyników inspekcji badań klinicznych, uwzględniając poufność danych dotyczących badania klinicznego, które prowadził badacz. Warunkiem włączenia takiego badacza jest zobowiązanie sponsora do comiesięcznych wizyt monitorujących w trakcie trwania badania.

Badacz powinien formie ustnej i pisemnej przekazać następujące informacje

o istocie, charakterze i celu badania klinicznego	o przewidywanych wydatkach (jeśli były zakładane), jakie uczestnik może ponieść w związku z badaniem
o stosowanym leczeniu i zasadach doboru losowego	o zasadach dobrowolności i możliwości odmowy i wycofania się uczestnika w każdej chwili bez szkody dla siebie lub utraty korzyści, do jakich uczestnik jest z innych względów uprawniony
o procedurach i badaniach medycznych związanych z udziałem w badaniu	o zachowaniu poufności tej części dokumentacji medycznej, która pozwoliłaby na identyfikację uczestnika badania oraz o wyłączenia danych osobowych z ewentualnej publikacji wyników badania
o obowiązkach osoby uczestniczącej w badaniu	o tym, że wszelkie nowe dane na temat badania mogące mieć wpływ na wolę dalszego uczestnictwa będą niezwłocznie przekazywane osobie uczestniczącej w badaniu lub jej prawnemu przedstawicielowi
o możliwym do przewidzenia ryzyku i niedogodności dla osoby uczestniczącej w badaniu lub dla embrionu, płodu lub karmionego piersią niemowlęcia	o tym, że wszelkie nowe dane na temat badania mogące mieć wpływ na wolę dalszego uczestnictwa będą niezwłocznie przekazywane osobie uczestniczącej w badaniu lub jej prawnemu przedstawicielowi
o oczekiwanych korzyściach - jeśli nie oczekuje się klinicznych korzyści dla osoby uczestniczącej w badaniu powinna ona być o tym uprzedzona;	o możliwych do przewidzenia okolicznościach i powodach, dla których uczestnictwo w badaniu mogłoby zostać przerwane
o dostępnych alternatywnych metodach leczenia i związanych z nimi procedurach oraz wynikających z ich zastosowania istotnych korzyściach i ryzyku	o przybliżonym czasie udziału w badaniu oraz przewidywanej liczbie uczestników
o konieczności wyrażenia pisemnej zgody na dostęp badacza do dokumentacji medycznej uczestnika badania wytworzonej przed rozpoczęciem badania oraz o konieczności wyrażenia zgody na przetwarzanie danych osobowych uczestnika badania klinicznego związanych z jego udziałem w badaniu klinicznym	o konieczności wyrażenia pisemnej zgody na udostępnienie dokumentów źródłowych dotyczących uczestnika podmiotom uprawnionym do monitorowania, audytu lub inspekcji
o odszkodowaniu lub możliwości leczenia osoby badanej w przypadku szkody powstałej w związku z uczestnictwem w badaniu	o sposobie przekazywania płatności (jeśli były zakładane) dla uczestnika badania

- Za wyrażenie świadomej zgody uznaje się wyrażone na piśmie, opatrzone datą i podpisane oświadczenie woli o wzięciu udziału w badaniu klinicznym, złożone dobrowolnie przez osobę zdolną do złożenia takiego oświadczenia, a w przypadku osoby niezdolnej do złożenia takiego oświadczenia – przez jej przedstawiciela ustawowego; oświadczenie to zawiera również wzmiankę, iż zostało złożone po otrzymaniu odpowiednich informacji dotyczących istoty, znaczenia, skutków i ryzyka związanego z badaniem klinicznym.
- Jeżeli świadoma zgoda nie może być złożona na piśmie, za równoważną uznaje się zgodę wyrażoną ustnie w obecności co najmniej dwóch świadków.
- Osoba całkowicie ubezwłasnowolniona – świadomą zgodę wyraża jej przedstawiciel ustawowy, a jeżeli osoba taka jest w stanie z rozeznaniami wyrazić opinię w sprawie swojego uczestnictwa w badaniu klinicznym, konieczne jest ponadto uzyskanie pisemnej zgody tej osoby;
- Osoba mająca pełną zdolność do czynności prawnych, która nie jest w stanie wyrazić opinii w sprawie swojego uczestnictwa w badaniu klinicznym – świadomą zgodę na udział tej osoby w badaniu klinicznym wydaje sąd opiekuńczy, właściwy ze względu na miejsce prowadzenia badania klinicznego.

Udział małoletniego w eksperymencie medycznym jest dopuszczalny tylko za pisemną zgodą jego przedstawiciela ustawowego – w praktyce należy uzyskać zgodę obojga rodziców;

Jeżeli małoletni ukończył 16 lat lub nie ukończył 16 lat i jest w stanie z rozeznaniami wypowiedzieć opinię w sprawie swego uczestnictwa w eksperymencie, konieczna jest także jego pisemna zgoda.

- Dokument potwierdzający zawarcie umowy obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza obejmującej **cały okres trwania badania klinicznego**, za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego;
- Sumy gwarancyjne zależne od liczby uczestników przyjmujących lek badany lub będących w grupie kontrolnej.
- Dokument ten powinien określać: rodzaj ubezpieczenia, strony umowy, przedmiot umowy, oznaczenie serii oraz numeru dokumentu, okres na jaki zawarto umowę, sumę gwarancyjną oraz wysokość składki ubezpieczeniowej.

Liczba uczestników	Do 10 osób	Od 11 do 25	Od 26 do 50	Od 51 do 100	Powyżej 100
Suma gwarancyjna (Euro)	500 000	1 000 000	2 000 000	4 000 000	5 000 000

Postanowienia w zakresie świadczeń opieki zdrowotnej związanych z badaniami klinicznymi produktów leczniczych (zgodnie z art. 37k PF).

Sponsor finansuje świadczenia opieki zdrowotnej związane z badaniem klinicznymi objęte protokołem badania klinicznego, które nie mieszczą się w zakresie świadczeń gwarantowanych, o których mowa w ustawie z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w szczególności dostarcza bezpłatnie uczestnikom badania klinicznego badane produkty lecznicze, komparatory oraz urządzenia stosowane do ich podawania

Świadczenia opieki zdrowotnej:

1) niezbędne do usunięcia skutków pojawiających się powikłań zdrowotnych wynikających z zastosowania badanego produktu leczniczego,

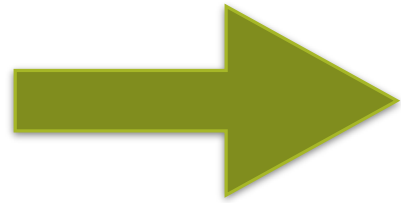
2) których konieczność udzielenia wynika z zastosowania badanego produktu leczniczego,

3) niezbędne do zakwalifikowania pacjenta do udziału w badaniu klinicznym sponsor finansuje również, jeżeli świadczenia te są świadczeniami gwarantowanymi w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

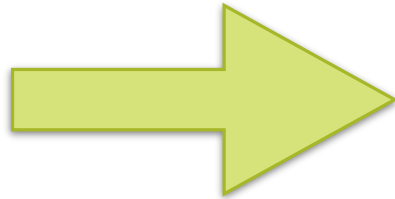
Przepisów powyższych nie stosuje się do sponsora badań klinicznych niekomercyjnych.

- Organ kompetentny w Polsce – Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- Komisje Bioetyczne: ponad 50 komisji na terenie całego kraju
- Sponsor składa wniosek o wydanie opinii do komisji właściwej ze względu na siedzibę badacza/ w przypadku badań wielośrodkowych sponsor wybiera spośród badaczy koordynatora i składa wniosek do komisji właściwej ze względu na siedzibę koordynatora.
- Badanie kliniczne można rozpocząć, jeżeli komisja bioetyczna wydała pozytywną opinię w sprawie prowadzenia badania oraz Prezes Urzędu wydał pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego. Oba procesy mogą być prowadzone równolegle.
- Zadanie: komisja bioetyczna, o której mowa w art. 29 ustawy o zawodzie lekarza oraz Prezes Urzędu uznali, że przewidywane korzyści terapeutyczne oraz korzyści dla zdrowia publicznego usprawiedliwiają dopuszczenie ryzyka*

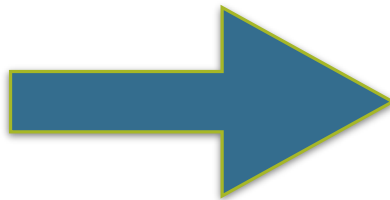
- Wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego albo odmowy wydania takiego pozwolenia Prezes Urzędu dokonuje w terminie nie dłuższym niż **60 dni**. Termin ten liczy się od dnia złożenia pełnej dokumentacji badania klinicznego.
- Termin może być przedłużony nie więcej niż o 30 dni, a w przypadku zasięgnięcia opinii eksperta o kolejne 90 dni w odniesieniu do badań klinicznych dotyczących badanych produktów leczniczych przeznaczonych do terapii genowej lub terapii komórkowej, bądź badanych produktów leczniczych zawierających organizmy genetycznie zmodyfikowane. Terminy te nie mają zastosowania do badań klinicznych dotyczących terapii ksenogenicznej.
- Badanie kliniczne można rozpocząć również, jeżeli Prezes Urzędu nie zażądał w terminie określonym w art.37p ust.1 informacji, o których mowa w art. 37n ust. 2. (ustawa Prawo farmaceutyczne). Przepis ten nie dotyczy badań klinicznych badanych produktów leczniczych przeznaczonych do terapii genowej lub terapii komórkowej, bądź badanych produktów leczniczych zawierających organizmy genetycznie zmodyfikowane.



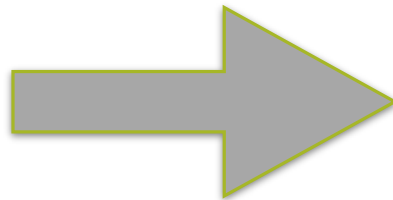
**Walidacja fiskalna - wezwanie - 14 dni na uzupełnienie;
brak dowodu wpłaty, nieprawidłowa opłata, niepełna opłata
(opłaty manipulacyjne)**



**Walidacja formalna - wezwanie z art. 37n ust.1- 60 dni na
uzupełnienie, brak dokumentów zgodnych z Rozporządzeniem
Ministra Zdrowia z 12.10.2018, brak dokumentów rejestrowych,
nieprawidłowości w wyznaczeniu pełnomocnika**



**Ocena merytoryczna- wezwanie z art. 37n ust.2 - 90 dni
na uzupełnienia; wezwanie do złożenia dodatkowych informacji**



Zawiadomienie z art. 10 Kpa - 30 dni na uzupełnienia

Prezes Urzędu wydaje decyzje o odmowie wydania pozwolenia jeżeli

- ✓wniosek lub dokumentacja nie odpowiada wymaganiom określonym w ustawie;**
- ✓założenia badania są zagrożeniem dla porządku publicznego lub są niezgodne z zasadami współżycia;**
- ✓założenia badania nie odpowiadają wymaganiom Dobrej Praktyki Klinicznej.**

Art. 37r. 1. Komisja bioetyczna wydaje opinię o badaniu klinicznym na wniosek sponsora złożony wraz z dokumentacją stanowiącą podstawę jej wydania. Komisja bioetyczna, wydając opinię, ocenia w szczególności: zasadność, wykonalność i plan badania klinicznego; analizę przewidywanych korzyści i ryzyka; poprawność protokołu badania klinicznego; poprawność wyboru badacza i członków zespołu; jakość broszury badacza; jakość ośrodka; poziom i kompletność pisemnej informacji wręczanej uczestnikowi badania klinicznego; poprawność procedury, którą stosuje się przy uzyskiwaniu świadomej zgody, a także uzasadnienie dla prowadzenia badania klinicznego z udziałem osób niezdolnych do wyrażenia świadomej zgody, z uwzględnieniem szczególnych ograniczeń wymienionych w art. 37h i 37i; wysokość odszkodowania lub rekompensaty przewidzianych w przypadku ewentualnego uszkodzenia ciała lub zgonu spowodowanego uczestnictwem w badaniu klinicznym; zasady rekrutacji uczestników badania klinicznego;

Centralna Ewidencja Badań Klinicznych

- Wpis do CEBK następuje po informacji sponsora o rozpoczęciu badania (zgoda domniemana) lub po wydaniu decyzji.
- Zakres informacji gromadzonych w CEBK określa ustawa Prawo farmaceutyczne.
- CEBK oraz dokumenty przedłożone w postępowaniu o wydanie pozwolenia wraz ze zmianami są dostępne dla osób mających w tym interes prawny.

Europejska baza badań klinicznych

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

☰ | ... | 📌 | ☆ | 🔍 Szukaj



EU Clinical Trials Register

He

Home & Search

Joining a trial

Contacts

About

Clinical trials

The European Union Clinical Trials Register allows you to search for protocol and results information on:

- interventional clinical trials that are conducted in the European Union (EU) and the European Economic Area (EEA);
- clinical trials conducted outside the EU / EEA that are linked to European paediatric-medicine development.

Learn [more about the EU Clinical Trials Register](#) including the source of the information and the legal basis.

The EU Clinical Trials Register currently displays **32723** clinical trials with a EudraCT protocol, of which **5290** are clinical trials conducted with subjects less than 18 years old.

The register also displays information on **18700** older paediatric trials (in scope of Article 45 of the Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006).

X

Search

Examples: Cancer AND drug name. Pneumonia AND sponsor name.

[How to search \[pdf\]](#)

Advanced Search: [Search tools](#) 📄

Ustawa Prawo farmaceutyczne Art.37x.

1. Dokonanie istotnych i mających wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego zmian w protokole badania klinicznego lub dokumentacji dotyczącej badanego produktu leczniczego będącej podstawą uzyskania pozwolenia na prowadzenie badania wymaga uzyskania w tym zakresie pozytywnej opinii komisji bioetycznej, która wyraziła opinię o tym badaniu, oraz wyrażenia zgody przez Prezesa Urzędu.

2. Zgodę, o której mowa w ust. 1, wydaje się w terminie nie dłuższym niż 35 dni od dnia złożenia wniosku.

3. Zmiany, o których mowa w ust. 1, można również wprowadzić, jeżeli Prezes Urzędu nie zgłosił w terminie określonym w ust.2 zastrzeżeń co do dopuszczalności ich wprowadzenia.

- **Dokumentacja: wniosek zgodny z Rozporządzeniem MZ z 12.10.2018 roku; wniosek zmianowy w języku angielskim w formacie doc; dokumenty administracyjne; dokumenty zmieniane**

Do sponsora należy ocena, czy zmiana jest istotna.

Zmiany istotne: wpływają na bezpieczeństwo uczestników badania i/lub na naukową wartość badania.

Szczegółowe wytyczne dotyczące składanych do właściwych organów wniosków o zezwolenie na badanie kliniczne produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zgłaszania znacznych zmian oraz oświadczenia o zakończeniu badania („CT-1”): przykłady zmian znacznych (zmiana sponsora lub prawnego przedstawiciela, zmiana definicji zakończenia badania, zmiana kryteriów włączenia lub wyłączenia, zmiana dawkowania badanych produktów leczniczych)

Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (CHMP/QWP/185401/2004): przykłady zmian istotnych dotyczących dokumentacji badanego produktu leczniczego.

Art.37y Ustawy Prawo farmaceutyczne: W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia, które mogłoby wpłynąć na bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego, sponsor albo badacz odstępują od prowadzenia badania klinicznego zgodnie z obowiązującym protokołem badania klinicznego. W takim przypadku sponsor i badacz mają obowiązek zastosować odpowiednie środki w celu zapewnienia bezpieczeństwa uczestnikom badania klinicznego. O zaistniałej sytuacji i zastosowanych środkach bezpieczeństwa sponsor niezwłocznie informuje Prezesa Urzędu i komisję bioetyczną, która opiniowała badanie kliniczne (natychmiastowe środki bezpieczeństwa).

Sporządza sprawozdanie o postępie badania klinicznego – raz w roku w przypadku badań klinicznych trwających dłużej niż rok oraz raport końcowy – po zakończeniu badania klinicznego.

Informuje o wszelkich zmianach w dokumencie potwierdzającym wyrażenie świadomej zgody lub w innych dokumentach zawierających informacje przeznaczone dla uczestników badania klinicznego.

Sponsor

W każdym roku prowadzenia badania przedkłada roczny raport na temat bezpieczeństwa pacjentów – format *Development Safety Update Report (DSUR)*.

Raportuje niespodziewane ciężkie działania niepożądane działania produktu leczniczego (SUSAR)

Powiadamia komisję bioetyczną i Prezesa Urzędu Rejestracji o każdym przerwaniu współpracy z badaczem

Uaktualnia broszurę badacza co najmniej raz w roku

Zakończenie badania

O zakończeniu badania klinicznego prowadzonego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej sponsor informuje komisję bioetyczną, która wydała opinię o badaniu, oraz Prezesa Urzędu, w terminie 90 dni od dnia zakończenia badania klinicznego.

W przypadku zakończenia badania klinicznego przed upływem zadeklarowanego terminu, sponsor informuje komisję bioetyczną, która wydała opinię o tym badaniu klinicznym, oraz Prezesa Urzędu, w terminie 15 dni od dnia zakończenia tego badania i podaje przyczyny wcześniejszego zakończenia badania klinicznego.

Definicja zakończenia badania powinna znajdować się w protokole badania

- Komisja Europejska oceniała skutki wprowadzenia Dyrektywy 2001/20/WE. Dyrektywa była bardzo krytykowana przez wszystkie zainteresowane podmioty: pacjentów, przemysł i badaczy akademickich.
- Od 2007 roku liczba wniosków o pozwolenie systematycznie malała a koszty badań klinicznych znacznie wzrosły .
- W celu zatrzymania badań klinicznych konieczne było stworzenie elastycznej procedury bez tworzenia nowej centralnej biurokracji.
- Efektem powyższej oceny była decyzja o zmianie systemu prawnego regulującego badania kliniczne produktów leczniczych w UE.

Rozporządzenie nr 536/2014

W badaniu klinicznym należy chronić prawa, bezpieczeństwo, godność i dobrostan uczestników a uzyskane dane powinny być wiarygodne i odporne.

Interesy uczestników powinny być nadrzędne wobec wszystkich innych interesów

Cel: uproszczenie i harmonizacja przepisów administracyjnych regulujących badania kliniczne; ograniczenie do minimum różnic w podejściu do rejestracji badań klinicznych między państwami członkowskimi.

Forma rozporządzenia nie wymaga implementacji do prawa krajowego.

Rozporządzenie nr 536/2014

- W badaniu klinicznym należy chronić prawa, bezpieczeństwo, godność i dobrostan uczestników a uzyskane dane powinny być wiarygodne i odporne.
- Interesy uczestników powinny być nadrzędne wobec wszystkich innych interesów
- Cel: uproszczenie i harmonizacja przepisów administracyjnych regulujących badania kliniczne; ograniczenie do minimum różnic w podejściu do rejestracji badań klinicznych między państwami członkowskimi.
- Forma rozporządzenia nie wymaga implementacji do prawa krajowego.

- Rozporządzenie ma zastosowanie do wszystkich badań klinicznych produktów leczniczych prowadzonych w Unii, nie stosuje się go do badań nieinterwencyjnych.
- Formalnie Rozporządzenie weszło w życie 20 dni od jego publikacji w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej, czyli 16 czerwca 2014 r.

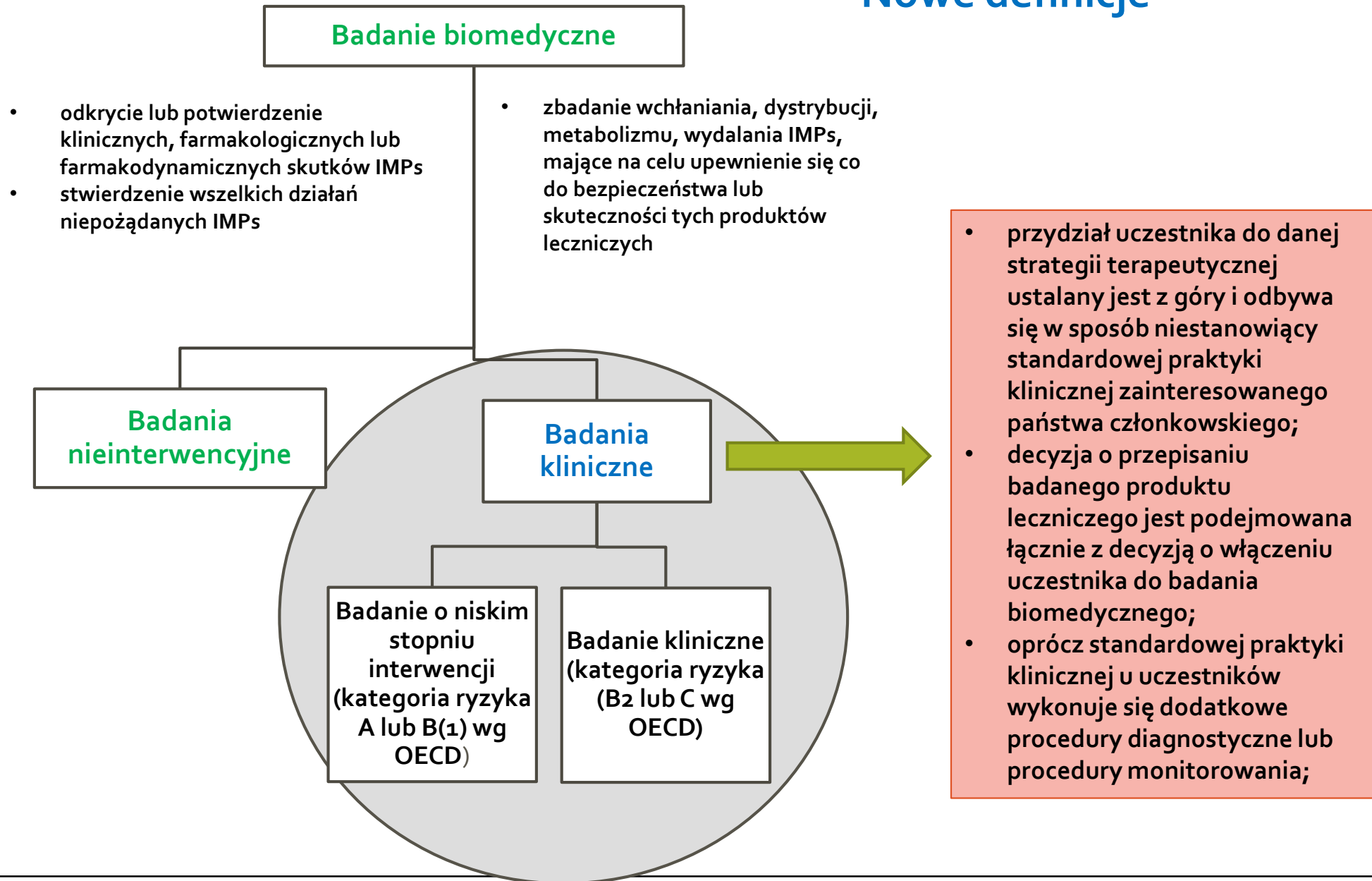


*Funkcjonalny portal i baza danych –
Europejska Agencja Leków*



*Przepisy narodowe dostosowane do
wymagań Rozporządzenia 536/14 -
ustawodawca*

Nowe definicje



Badanie kliniczne o niskim stopniu interwencji oznacza badanie kliniczne spełniające wszystkie poniższe warunki:

- badane produkty lecznicze, z wyjątkiem placebo, są dopuszczone do obrotu;
- według protokołu badania klinicznego: badane produkty lecznicze są stosowane zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenia do obrotu; stosowanie badanych produktów leczniczych jest oparte na dowodach i poparte opublikowanymi dowodami naukowymi dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności tych badanych produktów w którymkolwiek zainteresowanym państwie członkowskim
- dodatkowe procedury diagnostyczne lub procedury monitorowania stwarzają najwyżej minimalne dodatkowe ryzyko lub obciążenie dla bezpieczeństwa uczestników w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną w którymkolwiek zainteresowanym państwie członkowskim.

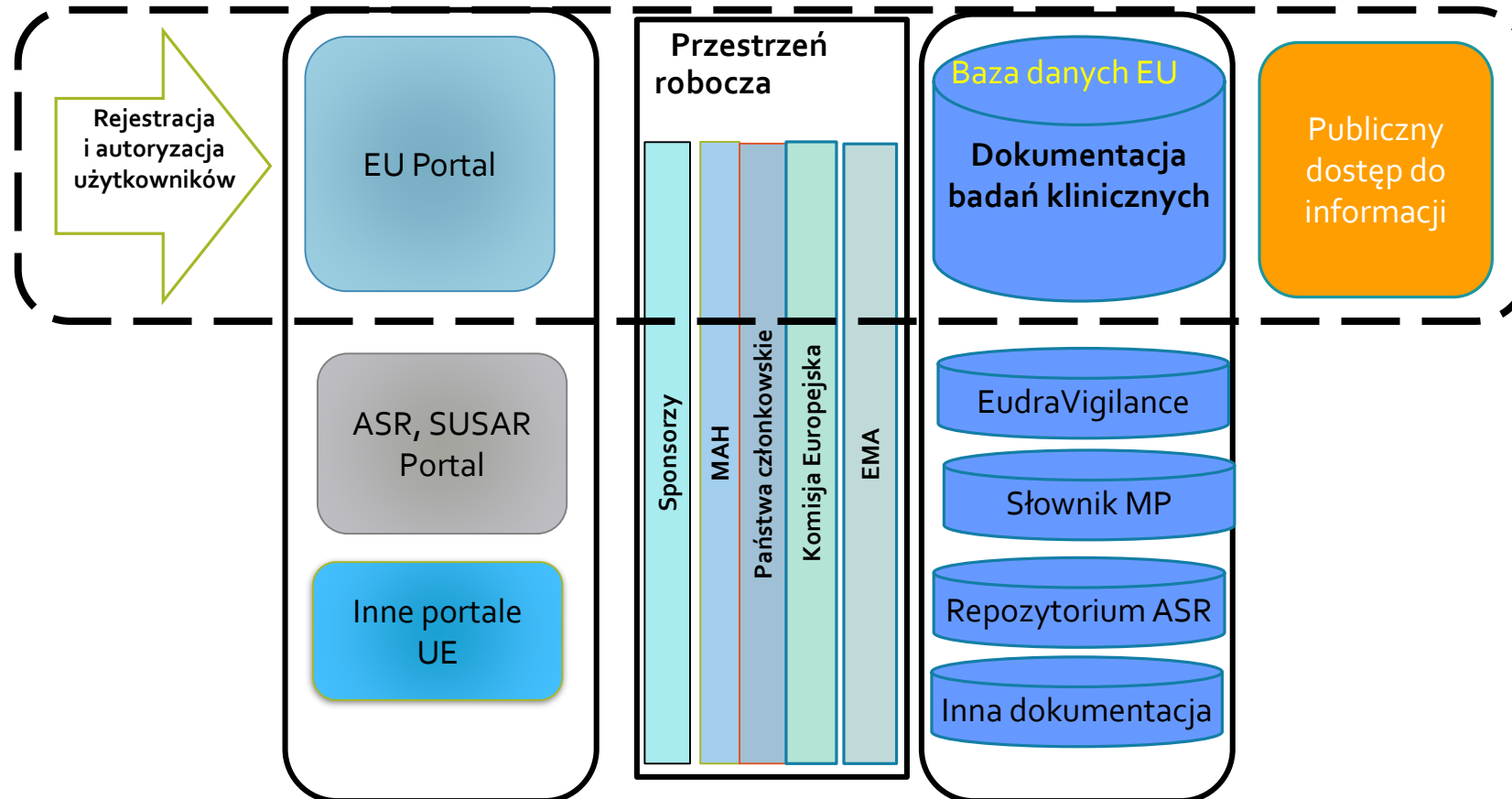
Portal i baza danych

EMA (Europejska Agencja Leków) tworzy na zlecenie Komisji Europejskiej portal i bazę danych.

Cały proces rejestracji i oceny prowadzony będzie za pośrednictwem portalu.

Interfejs użytkownika bazy danych będzie dostępny we wszystkich językach urzędowych Unii.

Zakres objęty Rozporządzeniem



Baza danych UE jest publicznie dostępna, chyba że, w odniesieniu do wszystkich lub niektórych zawartych w niej danych i informacji, z jednego z następujących względów uzasadniona jest poufność (art. 81 ust. 4):

- ochrona danych osobowych zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 45/2001;
- ochrona informacji objętych tajemnicą handlową, w szczególności poprzez uwzględnienie statusu pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, chyba że istnieje nadrzędny interes publiczny, uzasadniający ujawnienie informacji;
- ochrona poufnej komunikacji między państwami członkowskimi w odniesieniu do przygotowania sprawozdania z oceny;
- zapewnienie skutecznego nadzoru prowadzenia badania klinicznego przez państwa członkowskie.

Portal

- rejestracja użytkowników i określanie ról (np. super-user, koordynator, edytor, obserwator)
- uzyskanie numeru EU CT
- przygotowywanie submisji
- walidacja wniosku przed złożeniem
- możliwość śledzenia zmian
- zarządzanie badaniem
- powiadamianie o terminach
- informacja o zadaniach
- wyszukiwanie danych i tworzenie raportów
- przechowywanie i ściąganie dokumentacji
- powiązanie z innymi systemami, odniesienia do dokumentacji
- pomoc i trening

Przebieg procesu wydania pozwolenia na badanie kliniczne

- ➔ Sprawozdanie z oceny - aspekty objęte częścią I merytoryczną - ocena państwa sprawozdawcy. Sponsor składa za pośrednictwem portalu dokumentację wniosku do państw członkowskich; wybiera państwo sprawozdawcę, Państwo sprawozdawca (*reporting Member State, RMS*)- na każdym etapie procesu państwo sprawozdawca działa w porozumieniu z innymi państwami członkowskimi (MS) biorącymi udział w danej procedurze wydania pozwolenia. **Kontakt RMS – Sponsor**

- ➔ Sprawozdanie z oceny - aspekty objęte częścią II, właściwe dla każdego państwa członkowskiego i podlegające wyłącznie jego ocenie. **Kontakt RMS – MS**

Ocena części I

Ocena części II

*Decyzja państwa
członkowskiego*

Jeżeli w ciągu 2 lat żaden uczestnik nie zostanie
włączony pozwolenie wygasa w danym państwie
zainteresowanym (możliwość przedłużenia jako
zmiany istotnej).

Notyfikacje:

- uaktualnianie dokumentacji,
- wycofanie wniosku (przed otrzymaniem konkluzji z cz. 1)



Notyfikacje (zgłoszenie max 15 dni):

- rozpoczęcie badania,
- pierwsza wizyta pierwszego pacjenta,
- zakończenie rekrutacji,
- zakończenie badania,
- czasowe wstrzymanie badania,
- wznowienie badania,
- przedwczesne zakończenie,
- niespodziewane zdarzenia mające wpływ na stosunek korzyści do ryzyka.

Notyfikacje (zgłoszenie max 7 dni):

- poważne naruszenia,
- pilne środki bezpieczeństwa.

Notyfikacje (zgłoszenie max 7 dni):

- poważne naruszenia,
- pilne środki bezpieczeństwa.

Składania raportów z inspekcji państw trzecich.

Zadania państw członkowskich

- **Określenie odpowiedniego organu (lub organów) zaangażowanych w proces wydawania pozwolenia na badanie kliniczne**
- **Zorganizowanie udziału komisji etycznych w terminach przewidzianych w niniejszym rozporządzeniu**
- **Zapewnienie dostępności niezbędnej wiedzy fachowej do oceny wniosku**
- **Określenie wymogów językowych dokumentacji**
- **Ustanowienie systemów odszkodowawczych**
- **Określenie wymiaru odszkodowania i kary w przypadku szkody wyrządzonej uczestnikowi badania klinicznego**
- **Określenie zasadności/wysokości opłat za wydanie pozwolenia na badanie kliniczne**
- **Decyzja o konieczności wprowadzenia prawnego przedstawiciela sponsora**
- **Mechanizmy odwoławcze**

2019 – ?

- **Kontynuacja budowy portalu i bazy danych**
- **Proces legislacyjny w państwach członkowskich – złożoność problemów, wiele podmiotów zainteresowanych, krótki czas**
- **Dostosowanie zasobów i możliwości organów kompetentnych do wymogów rozporządzenia**
- **Stworzenie modelu oceny merytorycznej**

• ***Dziękuję za uwagę***