



Wzór protokołu klinicznego dla badań nad produktem leczniczym

Informacje i instrukcje ogólne

Niniejszy dokument stanowi wzór protokołu klinicznego dla niekomercyjnych badań wykorzystujących produkt leczniczy. Został on opracowany głównie na potrzeby badań sponsorowanych przez podmioty niekomercyjne. Niniejszy wzór ma stanowić ogólny szablon do wykorzystania we wszystkich badaniach klinicznych. Z niniejszego wzoru mogą korzystać wszyscy badacze i ośrodki znajdujące się w Polskiej Sieci Badań Klinicznych.

Niniejszy wzór opracowano z uwzględnieniem:

- Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne,
- Ustawa z dnia 9 marca 2023 r. o badaniach klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi,
- Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) NR 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi,
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30.04.2004 r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego,
- Komunikatu Komisji UE – 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”).

Nagłówek i stopka (na każdej stronie) powinny zawierać następujące informacje: [Tytuł protokołu], [Nr badania], [Wersja XX z dn. DD.MM.RRRR r.], [Strona x z xx].

W miejscach, gdzie informacje się powtarzają, można wstawić odniesienie do innego punktu, w którym są one zawarte, aby nie usuwać danego punktu.

Pytania w sprawie wykorzystania niniejszego wzoru protokołu należy kierować do Agencji Badań Medycznych, Zespołu projektowego Polskiej Sieci Badań Klinicznych psbk@abm.gov.pl.

Prosimy mieć na względzie, że treść protokołu musi się pokrywać z treścią wniosku o przeprowadzenie badania klinicznego złożonego do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Treści protokołu napisane czcionką w **kolorze niebieskim** stanowią podpowiedź i przykłady danych / informacji jakie w danym punkcie powinny być zawarte, należy je dostosować do potrzeb konkretnego badania i usunąć to co niepotrzebne. Odnośniki do ICH-GCP oznaczone czcionką w **kolorze zielonym** są tylko danymi referencyjnymi, które należy usunąć.

Przed rozpoczęciem stosowania wzoru należy usunąć sekcję „Informacje i instrukcje ogólne”, logo ABM i PSBK

Protokół badania klinicznego

Tytuł badania: wstawić

[Tytuł opisowy ze wskazaniem głównego celu badania, metodyki badawczej (np. randomizowane, z grupą kontrolną otrzymującą placebo itp.), populacji (jeśli dotyczy), fazy (jeśli dotyczy, np. fazy I, fazy II...), choroby lub chorób docelowych, badanego leku i ewentualnego wielośrodkowego (międzynarodowego) charakteru badania]

Tytuł skrócony i/lub akronim albo tłumaczenie [jeśli dotyczy]

Data i numer wersji	Upewnić się, że zgadzają się z datą i numerem wersji podanymi w stopce
Numer decyzji Komisji Bioetycznej	Wstawić (jeśli jest się w posiadaniu takiej informacji)
Numer Eudra CT	Wstawić
Rodzaj badania	Niekomercyjne badanie kliniczne
Badany produkt / substancja/e aktywna/e	Badany lek – nazwa generyczna, nazwa handlowa (jeśli dotyczy)
Ośrodek / Ośrodek wiodący	Dane ośrodka / ośrodków badawczych.
Badacz Koordynator (w badaniu wielośrodkowym)	Imię i nazwisko, dane kontaktowe, powiązania instytucjonalne
Główny badacz	Imię i nazwisko, dane kontaktowe, powiązania instytucjonalne
Współbadacze	Imię i nazwisko, powiązania instytucjonalne (jeśli dotyczy)
Sponsor / przedstawiciel Sponsora	Imię i nazwisko/Nazwa, dane kontaktowe
Organizacja finansująca	Dane instytucji finansującej badanie

Oświadczenie o zachowaniu poufności

A także, jeśli dotyczy, instytucjonalne oświadczenie o poufności dotyczące braku konfliktu z obowiązującymi zasadami przejrzystości.

np. „Informacje zawarte w niniejszym dokumencie są poufne i stanowią własność xx (tj. „Sponsora”). Informacji tych nie wolno – w całości ani w części – przekazywać, powielać, publikować ani ujawniać innym osobom poza właściwymi komisjami bioetycznymi i organami regulacyjnymi bez uprzedniego pisemnego upoważnienia ze strony sponsora, z wyjątkiem zakresu, w jakim jest to konieczne do uzyskania świadomej zgody od przyszłych uczestników badania.

Strona(-ny) z podpisami

(ICH E6, art. 6.1 Przygotować strony na podpisy z imionami i nazwiskami oraz tytułami naukowymi osób upoważnionych w imieniu sponsora do podpisania protokołu i poprawek do protokołu lub z imionami i nazwiskami oraz tytułami naukowymi eksperta medycznego (jeśli dotyczy), badacza odpowiedzialnego za przeprowadzenie badania, statystyka (jeśli dotyczy))

W przypadku badań wieloośrodkowych główny badacz każdego ośrodka powinien złożyć podpis poniżej na potwierdzenie zapoznania się ze zrozumieniem z treścią protokołu, zanim protokół zostanie złożony w dokumentacji badawczej ośrodka. Jeśli ten sam główny badacz odpowiada za więcej niż jeden ośrodek, oba te ośrodki mogą zostać tu wymienione, ale nie ma potrzeby zamieszczania tu łącznie podpisów wielu (bądź wszystkich) głównych badaczy. Stronę można modyfikować i powielać dla każdej osoby podpisującej protokół w zależności od potrzeb.

Tytuł badania: [wstawić](#)

Numer EudraCT: [wstawić](#)

Data i nr wersji protokołu: [wstawić](#)

Przykład do modyfikacji w razie potrzeb:

Niżej podpisany(-na) zapoznał(a) się ze zrozumieniem z treścią niniejszego protokołu i zobowiązuje się przeprowadzić badanie zgodnie z tym protokołem, wytycznymi ICH-GCP oraz obowiązującymi przepisami krajowymi.

Główny badacz (imię i nazwisko drukowanymi literami)	Podpis	Nazwa lub numer ośrodka	Data
---	---------------	------------------------------------	-------------

W przypadku wszelkich poprawek do protokołu niniejszą stronę należy uzupełnić o nowy numer wersji protokołu i nową datę, a główny badacz powinien ponownie ją podpisać.

Spis treści

1.	GŁÓWNE DANE KONTAKTOWE.....	7
2.	STRESZCZENIE	7
3.	SKRÓTY.....	9
4.	HARMONOGRAM ZMIAN / HISTORIA DOKUMENTU	10
5.	KONTEKST I UZASADNIENIE BADANIA	10
6.	CELE I PUNKTY KOŃCOWE	11
7.	METODYKA BADANIA.....	12
8.	POPULACJA BADANA	13
8.1.	Uczestnicy badania	13
8.2.	Kryteria włączenia do badania	13
8.3.	Kryteria wyłączenia z badania.....	14
8.4.	Kryteria wycofania / zakończenia udziału w badaniu.....	14
9.	PROCEDURY BADAWCZE.....	15
9.1.	Rekrutacja	15
9.2.	Świadoma zgoda	15
9.3.	Badania przesiewowe i kwalifikacja do badania.....	16
9.4.	Randomizacja.....	16
9.5.	Zaślepienie i odślepienie.....	16
9.6.	Ocena odpowiedzi pacjenta na zastosowaną terapię w trakcie badania.....	17
9.7.	Wizyty uczestników	17
9.8.	Postępowanie z próbkami	18
9.8.1	<i>Postępowanie z próbkami na potrzeby badania (dodać śródtytuł, jeśli ma zastosowania)</i>	<i>18</i>
9.8.2	<i>Postępowanie z próbkami do banku tkanek (dodać śródtytuł, jeśli ma zastosowania)</i>	<i>18</i>
9.8.3	<i>Postępowanie z próbkami na potrzeby opieki standardowej (dodać śródtytuł, jeśli ma zastosowania)</i>	<i>18</i>
9.9.	Definicja zakończenia badania i wcześniejszego zakończenia badania	19
10.	BADANE INTERWENCJE.....	19
10.1.	Opis badanego produktu leczniczego i szczegóły dotyczące jego przygotowania, transportu i monitorowania	19
10.1.1.	Zaślepienie produktu badanego	20
10.1.2.	Przechowywanie produktu badanego	20
10.1.3.	Przestrzeganie zasad badanego leczenia	20
10.1.4.	Rozliczanie produktu badanego.....	20
10.1.5.	Leczenie towarzyszące.....	20
10.1.6.	Leczenie po zakończeniu badania.....	21

10.1.7.	Inne terapie (dodatkowe produkty lecznicze towarzyszące terapii) i pozostałe interwencje.....	21
11.	RAPORTOWANIE BEZPIECZEŃSTWA	21
11.1.	Definicje	22
11.2.	Wyniki poza zakresem normy klasyfikowane jako AE i SAE.....	23
11.3.	Ocena przyczynowości i stopnia nasilenia	23
11.4.	Procedury zgłaszania zdarzeń niepożądanych.....	24
11.4.1.	Zdarzenia niepodlegające obowiązkowi natychmiastowego raportowania SAE.....	25
11.4.2.	Procedura raportowania SAE	26
11.4.3.	Procedura raportowania SUSAR	26
11.4.4.	Kontrola ciężkich zdarzeń niepożądanych	27
11.5.	Raporty okresowe o bezpieczeństwie	27
12.	STATYSTYKA	27
12.1.	Plan analizy statystycznej.....	28
12.2.	Opis metod statystycznych	28
12.2.1.	Hipoteza i poziom istotności statystycznej	28
12.2.2.	Analiza pierwszorzędowych punktów końcowych	28
12.2.3.	Analiza drugorzędowych punktów końcowych	29
12.2.4.	Określenie wielkości próby	29
12.2.5.	Analizowane zbiory danych i populacje uwzględniane w analizie.....	29
12.2.6.	Punkty kontrolne	29
12.2.7.	Sposób postępowania w przypadku danych brakujących, niewykorzystanych i fałszywych	29
12.3.	Procedura zgłaszania odstępstw od pierwotnego planu analizy statystycznej	30
12.4.	Analiza bezpieczeństwa	30
12.5.	Kryteria zakończenia badania	30
13.	ZARZĄDZANIE DANYMI	30
13.1.	Dane źródłowe i dostęp do danych	30
13.2.	Zbieranie danych i przechowywanie dokumentacji.....	31
13.3.	Karta obserwacji klinicznej.....	32
14.	PROCEDURY ZAPEWNIENIA JAKOŚCI	32
14.1.	Ocena ryzyka	32
14.2.	Monitorowanie	33
14.3.	Komitet ds. monitorowania bezpieczeństwa.....	33
14.4.	Audyty i inspekcje	33
14.5.	Poufność danych osobowych.....	34
15.	POLITYKA PUBLIKACJI I ROZPOWSZECHNIANIA DANYCH	34

16. ODSTĘPSTWA OD PROTOKOŁU I POWAŻNE NARUSZENIA.....	34
17. ASPEKTY ETYCZNE I REGULACYJNE	34
17.1. Deklaracja helsinska i zasady dobrej praktyki klinicznej.....	34
17.2. Etyczne prowadzenie badania	35
17.3. Właściwa komisja bioetyczna	35
17.4. Właściwy organ regulacyjny	35
17.5. Informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody	35
17.6. Prywatność uczestnika i poufność danych	36
17.7. Poprawki do protokołu	37
17.8. Konflikt interesów	37
17.9. Zezwolenia	37
17.10. Wydatki i świadczenia.....	37
17.11. Pozostałe kwestie etyczne	38
18. FINANSE I UBEZPIECZENIA	38
18.1. Finansowanie	38
18.2. Ubezpieczenie	38
18.3. Zobowiązania umowne	38
19. OPRACOWANIE NOWEGO PRODUKTU/PROCESU LUB WYTWORZENIE WŁASNOŚCI INTELEKTUALNEJ	38
20. PIŚMIENNICTWO	38
21. ZAŁĄCZNIKI.....	39

1. GŁÓWNE DANE KONTAKTOWE

Wstawić pełne dane kluczowych osób do kontaktu w sprawach badania, w tym wymienionych poniżej; dodać/usunąć nagłówki odpowiednio do potrzeb.

Główny badacz (ICH/E6, art. 6.1.5, 6.1.6)	<i>Pełne dane kontaktowe, w tym numer telefonu, adres e-mail i faks.</i>
Sponsor (ICH/E6, art. 6.1.2)	<i>Pełne dane kontaktowe, w tym numer telefonu i adres e-mail.</i>
Laboratorium (ICH/E6, art. 6.1.7)	<i>Nazwa i adres laboratorium analitycznego oraz innych medycznych i technicznych działów lub instytucji zaangażowanych w prowadzenie badania.</i>
Statystyk (ICH/E6, art. 6.1.7)	<i>Nazwa i adres (...) innych medycznych i technicznych działów lub instytucji zaangażowanych w prowadzenie badania. Imię i nazwisko, tytuł naukowy, adres, e-mail i numer(y) telefonu wykwalifikowanego statystyka zaangażowanego w badanie.</i>
Monitorowanie badania (ICH/E6, art. 6.1.2, 6.1.4)	<i>Nazwa i adres monitora badania (jeśli nie jest to sponsor). Nazwa i adres monitora medycznego / eksperta medycznego (ze strony sponsora). Podać nazwę, miejscowość i kraj instytucji, która zajmuje się monitorowaniem badania, jeśli nie jest to sponsor (można powołać się na inny dokument np. odrębną umowę).</i>
Zarządzanie projektem	<i>Nazwa i adres menadżera projektu (project manager). Podać nazwę, miejscowość i kraj instytucji, która zajmuje się zarządzaniem projektem, jeśli nie jest to sponsor (można powołać się na inny dokument np. odrębną umowę).</i>
Nadzór nad bezpieczeństwem / Pharmacovigilance	<i>Nazwa i adres osoby odpowiadającej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Podać nazwę, miejscowość i kraj instytucji, która zajmuje się monitorowaniem bezpieczeństwa produktu badanego, jeśli nie jest to sponsor (można powołać się na inny dokument np. odrębną umowę).</i>

2. STRESZCZENIE

Można zawrzeć tu streszczenie protokołu badania dla łatwiejszej orientacji w treści protokołu, a także do wykorzystania jako osobny dokument. Wypełnić rubryki, w razie potrzeby dodając nowe.

Tytuł badania	<i>Upewnić się, że jest zgodny się z tytułem na stronie tytułowej.</i>
Tytuł skrócony	<i>Upewnić się, że pokrywa się z tytułem na stronie tytułowej.</i>
Dane rejestracyjne badania / Nr Eudra CT	<i>Identyfikator badania, nazwa rejestru, numer i data rejestracji.</i>
Sponsor	<i>Nazwa/imię i nazwisko Sponsora.</i>
Badacz(e) / Badacz koordynator	<i>Imiona i nazwiska badaczy.</i>
Ośrodek(-ki) badawczy(-cze)	<i>Badanie jedno- czy wieloośrodkowe. Jeśli wieloośrodkowe, podać spodziewaną liczbę uczestniczących ośrodków lub krajów, jeśli badanie ma charakter międzynarodowy.</i>

Uzasadnienie badania	<i>Podać krótki opis kontekstu i uzasadnienie badania, włącznie z badanym schorzeniem.</i>		
Faza kliniczna	<i>Faza badania klinicznego lub rozwoju klinicznego (np. faza I, II, III lub IV, lub farmakologia w zastosowaniu u ludzi, badania terapeutyczno-eksploracyjne, terapeutyczno-potwierdzające lub badania zastosowania terapeutycznego).</i>		
Metodyka badania	<i>Założenia metodyczne, np. próba otwarta, randomizacja, placebo lub aktywny produkt porównawczy, układ naprzemienny itp.</i>		
Pomiary i procedury	<i>Opis badanej interwencji (metodologia, procedury, pobieranie próbek) – jeśli dotyczy.</i>		
Uczestnicy badania / Kryteria włączenia i wyłączenia	<i>Krótki opis zakładanej populacji badanej, kluczowych kryteriów włączenia i wyłączenia z badania oraz, jeśli dotyczy, uzasadnienie udziału grup specjalnych.</i>		
Wielkość próby	<i>Liczba uczestników planowana w całym badaniu (tj. nie tylko dla jednego ośrodka, ale dla całego badania i wszystkich ośrodków). Podać liczbę całkowitą i w podziale na grupy leczenia.</i>		
Zagadnienia statystyczne	<i>Bardzo krótki opis głównych elementów wykorzystywanej metodologii statystycznej.</i>		
Planowana długość badania	<i>Uwzględnić zarówno czas trwania całego projektu, jak i udziału pojedynczego uczestnika (faza interwencji i cała obserwacja – w tym ewentualna obserwacja długoterminowa na podstawie dokumentacji medycznej i rejestrów itp., np. od rozpoczęcia badań przesiewowych u pierwszego uczestnika do zakończenia przetwarzania danych ostatniego uczestnika i ukończenia przez niego badania).</i>		
Planowany okres rekrutacji	<i>Podać początkową i końcową datę rekrutacji.</i>		
	Cele	Punkty końcowe	Punkty czasowe
Pierwszorzędowe	<i>Uzupełnić</i>	<i>Uzupełnić</i>	<i>Uzupełnić</i>
Drugorzędowe	<i>Uzupełnić</i>	<i>Uzupełnić</i>	<i>Uzupełnić</i>
Wynik(i)	<i>Krótkie podsumowanie pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych.</i>		
Interwencje:			
Badany produkt leczniczy	<i>Podać nazwę substancji czynnej (oraz handlową jeśli dotyczy), postać, dawkę, drogę podania dla każdego wymienionego badanego produktu leczniczego.</i>		
Pozostałe produkty lecznicze	<i>Jeśli dotyczy, podać szczegóły na temat pozostałych (niebadanych) produktów leczniczych stosowanych w badaniu.</i>		
Pozostałe interwencje	<i>Jeśli przewiduje się dodatkową badaną interwencję, taką jak radioterapia, zabieg chirurgiczny lub zastosowanie wyrobu, podać tu stosowne szczegóły oprócz tych dotyczących badanego produktu leczniczego powyżej.</i>		
Komparator	<i>Podać postać, dawkę, drogę podania dla każdego wymienionego komparatora.</i>		
Harmonogram badania	<i>Miesiąc i rok włączenia pierwszego uczestnika (planowane). Miesiąc i rok zakończenia udziału ostatniego uczestnika (planowane). Przykładowy harmonogram badania poniżej.</i>		

(ICH/E6, art. 6.4.2 Schemat planu badania i stosowanych procedur)

Wstawić schemat blokowy (graficzny) lub tabelaryczny wykaz zdarzeń, ocen i procedur planowanych w ramach badania (poniżej przykład, rozszerzyć i dostosować zgodnie z założeniami badania).

Okres badania	Okres przesiewowy	Okres leczenia/interwencji				Okres obserwacji
		1	2	3	4	
Wizyta	1	2	3	4	5	6
Punkt czasowy (godzina, dzień, tydzień)	-7	0	1	8 +/-1 d	15 +/-2 d	22
Informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody	x					
Dane demograficzne	x					
Wywiad medyczny	x					
Kryteria włączenia/wyłączenia	x	x				
Badanie przedmiotowe	x					x
Parametry życiowe	x	x	x	x	x	x
Badania laboratoryjne	x				x	x
Test ciążowy	x					(x)
Randomizacja		x				
Inne badania, testy	x			x		x
Podanie badanego leku		x	x	x	x	
Jednocześnie stosowane leczenie, interwencja		x	x	x	x	
Zdarzenia niepożądane		x	x	x	x	x
Ocena odpowiedzi na zastosowany produkt badany		x	x	x	x	

3. SKRÓTY

Zdefiniować wszystkie niestandardowe lub specjalistyczne pojęcia dotyczące badania. Dodać lub usuwać wiersze, stosownie do uwarunkowań badania. Zachować porządek alfabetyczny dla lepszej orientacji czytelnika. Przykładowo:

AE (ang. Adverse Event)	Zdarzenie niepożądane
AR (ang. Adverse Reaction)	Działanie niepożądane
ASR (ang. Annual Safety Report)	Raport roczny o bezpieczeństwie produktu w trakcie rozwoju
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRF (ang. Case Report Form)	Karta obserwacji klinicznej
CRO (ang. Contract Research Organization)	Organizacja prowadząca badania kliniczne na zlecenie
DSUR (ang. Development Safety Update Report)	Raport o bezpieczeństwie leku w trakcie rozwoju
GCP (ang. Good Clinical Practice)	Dobra praktyka kliniczna
ICF (ang. Informed Consent Form)	Formularz świadomej zgody
ICH (ang. International Conference on Harmonisation)	Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji

POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
SAE (ang. Serious Adverse Event)	Ciężkie zdarzenie niepożądane
SAR (ang. Serious Adverse Reaction)	Ciężkie działanie niepożądane
SOP (ang. Standard Operating Procedure)	Standardowa procedura operacyjna
SUSAR (ang. Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions)	Podjezwane niespodziewane ciężkie działania niepożądane
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – organ regulacyjny w Polsce

4. HARMONOGRAM ZMIAN / HISTORIA DOKUMENTU

Nr wersji, data wersji	Data zmiany	Opis zmian	Powód zmian

5. KONTEKST I UZASADNIENIE BADANIA

(ICH/E6, art. 6.2)

Uwzględnić następujące elementy, w razie potrzeby dodając śródtytuły:

- Krótko scharakteryzować badaną chorobę, epidemiologię oraz ewentualne perspektywy na jej leczenie.
- Opisać obecnie stosowany standard leczenia, wskazując uzasadnienie przeprowadzenia badania i zastosowania nowej terapii oraz jej wpływu na obecną sytuację pacjentów (np. wprowadzenie na rynek nowej, bardziej skutecznej terapii itp.)
- Opis badanej populacji.
- Nazwa, opis i charakterystyka badanego produktu leczniczego. W przypadku badań klinicznych eksperymentalnych produktów leczniczych – wskazać, czy badany produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w Polsce lub w innym państwie członkowskim UE.
- Krótko podsumować wnioski z badań nieklinicznych (jeśli są istotne), które mogą mieć znaczenie kliniczne, a także wyniki innych badań klinicznych mające znaczenie dla obecnego badania.
- Podsumowanie ewentualnych znanych i potencjalnych ryzyk i korzyści dla uczestników, a w razie konieczności – wskazanie bardziej szczegółowych informacji zawartych w części dotyczącej monitorowania bezpieczeństwa.
- Krótkie uzasadnienie badania oraz wyboru badanej interwencji, drogi podania, dawkowania, schematu podawania i długości leczenia. Jeśli dotyczy, uzasadnić także wybór komparatorów.
- W przypadku badań wczesnych faz podać konkretną liczbę pacjentów, którzy już otrzymali badany produkt leczniczy.
- Uwzględnić odwołania do literatury przy opisie braków w obecnym stanie wiedzy i w uzasadnieniu badania oraz nakreślić jego kontekst przez klarowne określenie jego celów pierwszo- i drugorzędowych.

6. CELE I PUNKTY KOŃCOWE

(ICH/E6, art. 6.3 Szczegółowy opis założeń badania i postawionych celów)

(ICH/E6, art. 6.4.1 Szczegółowe określenie pierwotnych oraz wtórnych punktów końcowych (jeśli takie są przewidywane), które mają być poddane ocenie w trakcie badania)

Zwykle cel pierwszorzędowy jest tylko jeden, a pozostałe to cele drugorzędowe, trzeciorzędowe. Poniższy opis celów i punktów końcowych powinien być klarowny, jednoznaczny i możliwie szczegółowy – to, w jaki sposób i w jakim stopniu cele badania zostały osiągnięte, będzie stanowiło podstawę oceny badania. Definicje powinny uwzględniać konkretne zmienne pomiarowe (np. skurczowe ciśnienie tętnicze, częstotliwość i nasilenie zdarzeń niepożądanych lub wynik na skali niesprawności), parametry analizy (np. zmiana od punktu wyjściowego lub czas do zdarzenia), a także, jeśli ma zastosowanie, punkt czasowy dla każdego parametru. Dodatkowe, bardziej szczegółowe informacje na temat wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych mogą także znaleźć się w innych sekcjach protokołu (np. w części statystycznej), z odwołaniami do podsumowania zawartego w tym punkcie.

Wpisać stosowne informacje do poniższej tabeli, niepotrzebne usunąć. Upewnić się, że są one zgodne z powyższym streszczeniem protokołu.

Cele	Punkty końcowe	Punkty w czasie, kiedy parametr podlega pomiarowi (jeśli dotyczy)
Cel pierwszorzędowy <i>Przykład: Porównanie wpływu terapii A i terapii B na stężenie białka X we krwi.</i>	<i>Opisać punkty końcowe i sposób/moment ich pomiaru w trakcie badania. Punkty końcowe powinny odzwierciedlać cele badania. Należy zdefiniować tylko jeden pierwszorzędowy punkt końcowy, ponieważ to on zadecyduje o ostatecznym wyniku i „sukcesie” badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy powinien być mierzalny, istotny klinicznie dla uczestników i szeroko akceptowany przez środowisko medyczne i naukowe. Przykład: Liczba przeżyć całkowitych / Stężenie białka X w próbkach krwi uczestników z poszczególnych grup terapeutycznych</i>	<i>Przykład: Pobieranie krwi w dniu 0 i w dniu 28 po leczeniu.</i>
Cele drugorzędowe <i>Przykład: Ocena bezpieczeństwa stosowania leczenia A w <wstawić schorzenie/populację></i>	<i>Opisać krótko zmienne stanowiące drugorzędowe punkty końcowe i uzasadnić wybór tych punktów. Przykład: Drugorzędowymi punktami końcowymi będą: zmiana wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego między punktem wyjściowym a dniem 10</i>	<i>Uzupełnić</i>

	<i>i dniem 60 oraz zmiana wartości skurczowego ciśnienia tętniczego między punktem wyjściowym a dniem 10, dniem 21 i dniem 60.</i>	
--	--	--

7. METODYKA BADANIA

(ICH/E6, art. 6.4

Wartość naukowa badania oraz wiarygodność zebranych w nim danych, zależą w znacznej mierze od sposobu zaplanowania badania.

Opis metody, jaką badanie będzie prowadzone (np.: podwójnie ślepa próba, próba kontrolowana z placebo, próba równoległa) oraz schemat planu badania, kolejnych jego etapów i stosowanych procedur.

Przewidywany czas uczestnictwa osoby badanej z opisem kolejności i czasu trwania wszystkich okresów badania, w tym również okresu obserwacji po zakończeniu badania (jeśli jest przewidywany).

Opisać metodykę badania wraz z uzasadnieniem, w tym:

- Sposób prowadzenia badania (np. podwójnie ślepa próba – kto podlega zaślepieniu, kontrola za pomocą placebo, grupy równoległe), stosunek podziału na grupy i rodzaj badania (np. badanie wyższości, równoważności, co najmniej równoważności).*
- Przebieg planowanych procedur i podział na etapy, oczekiwany czas trwania udziału pojedynczego uczestnika, kolejność i długość wszystkich okresów, w tym okresu obserwacji. Omówić znane lub potencjalne problemy lub ograniczenia proponowanej metodyki.*
- Warunki prowadzenia badania (np. szpitale, gabinety POZ, domy opieki, ośrodki akademickie) ze wskazaniem liczby ośrodków badawczych, rodzaju ośrodka (np. odpowiedzialny za rekrutację, interwencję, opiekę następczą), a jeśli są wśród nich ośrodki spoza Polski – także krajów, gdzie będzie prowadzone zbieranie danych.*
- Oczekiwany czas udziału uczestnika w badaniu, w tym liczba wizyt oraz kolejność i długość wszystkich okresów badawczych, takich jak okres przesiewowy, okres leczenia i okres obserwacji po leczeniu. Uwzględnić graficzne przedstawienie przebiegu udziału pojedynczego uczestnika w badaniu (tutaj lub jako załącznik), jeśli ma zastosowanie.*

Opis procesu zbierania danych i uzasadnienie wyboru danej metody (np. rodzaj sprzętu, kwestionariusz, harmonogram konsultacji, harmonogram obserwacji).

Podsumowując, w tym punkcie powinny się znaleźć następujące informacje:

- leczenie/interwencja (leki, dawki i procedury),*
- badana populacja i planowana liczba uczestników (jeśli jest znana lub ma zastosowanie),*
- poziom i metoda zaślepienia (np. brak zaślepienia – próba otwarta, zaślepieni oceniający i odślepieni uczestnicy i/lub badacze),*
- rodzaj komparatora (np. placebo, brak leczenia, aktywny lek, zależność dawka-odpowiedź, dane historyczne; konfiguracja badania – badanie równoległe, układ naprzemienny, metoda przydziału leczenia/interwencji (randomizacja, stratyfikacja).*

8. POPULACJA BADANA

(ICH/E6, art. 6.2.6, 6.4.6)

Oczekuje się, że wykwalifikowany lekarz pełniący funkcję badacza lub współbadacza w ramach badania przeanalizuje warunki kwalifikacji każdego uczestnika i podejmie decyzję o jego włączeniu do badania. Decyzję tę należy udokumentować, zanim uczestnik otrzyma pierwszą interwencję w ramach badania.

8.1. Uczestnicy badania

Podać ogólną charakterystykę uczestników badania.

Przykład:

Uczestnicy w wieku z <nazwa schorzenia> o nasileniu <xyz> i z <inne objawy/kryteria charakterystyczne dla danej choroby> i (lub) zdrowi ochotnicy w wieku <wstawić wiek>.

8.2. Kryteria włączenia do badania

(ICH/E6, art. 6.5.1)

Poniżej przykłady (dostosować zależnie od potrzeb):

- Chęć i możliwość udzielenia świadomej zgody na udział w badaniu.*
- Płeć męska lub żeńska, ukończone 18 lat.*
- Rozpoznanie wymaganej choroby/nasilenia/objawów, wszelkie swoiste kryteria ich oceny albo – w przypadku badań na zdrowych ochotnikach – dobry stan zdrowia.*
- Zmodyfikować stosownie do potrzeb: Stabilna dawka obecnego leczenia (w razie potrzeby wskazać rodzaj) od co najmniej 4 tygodni przed włączeniem do badania. W przypadku badań na zdrowych ochotnikach: nieprzyjmowanie żadnej regularnej terapii lekami wydawanymi na receptę lub bez recepty w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku, a pojedynczych dawek w ostatnich dwóch tygodniach – z wyjątkiem łagodnych leków przeciwbólowych, witamin i minerałów, a w przypadku kobiet – doustnych środków antykoncepcyjnych.*
- Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą być skłonni zadbać o stosowanie przez siebie lub partnerkę skutecznej metody antykoncepcji w trakcie badania i przez 3 miesiące po jego zakończeniu*.*
- Akceptowalne klinicznie wyniki laboratoryjne i EKG (wymienić ewentualne dodatkowe badania) z okresu <wstawić przedział czasowy> przed włączeniem.*
- Zdolność i gotowość, zdaniem badacza, do przestrzegania wszystkich wymogów badania.*
- Zgoda na powiadomienie swojego lekarza POZ i lekarza specjalisty, jeśli dotyczy, o swoim udziale w badaniu.*
- Dodatkowe kryteria swoiste dla danego badania.*

**Jeśli stosowanie skutecznej antykoncepcji stanowi wymóg protokołu, w punkcie dotyczącym raportowania bezpieczeństwa należy zawrzeć podpunkt na temat antykoncepcji i ciąży, a także umieścić analogiczne zapisy w informacji dla uczestnika.*

8.3. Kryteria wyłączenia z badania

(ICH/E6, art. 6.5.2)

Poniżej przykłady (dostosować zależnie od potrzeb):

- *Kobieta ciężarna, karmiąca lub planująca zajść w ciążę w trakcie badania.*
- *Istotna niewydolność nerek lub wątroby.*
- *Oczekiwana planowa operacja chirurgiczna lub inne zabiegi wymagające znieczulenia ogólnego w trakcie badania.*
- *Oczekiwane przeżycie poniżej 6 miesięcy lub brak możliwości stosowania placebo.*
- *Inna istotna choroba lub nieprawidłowość, która zdaniem badacza może albo stanowić zagrożenie podczas udziału w badaniu, albo wpływać na wynik badania bądź na predyspozycje pacjenta do udziału.*
- *Udział w innym badaniu nad produktem eksperymentalnym w ciągu ostatnich 12 tygodni.*
- *Dodatkowe kryteria swoiste dla danego badania.*

Osoba, która spełnia którykolwiek z powyższych kryteriów, nie może wziąć udziału w badaniu.

**Należy pamiętać, aby każde kryterium wymienić albo wśród kryteriów włączenia, albo wyłączenia, ale nigdy w obydwu punktach równocześnie. Na przykład nie trzeba uwzględniać zapisu „Wiek poniżej 18 lat” jako kryterium wykluczenia, ponieważ warunek ten zawiera się już w kryterium włączenia „Płeć męska lub żeńska, ukończone 18 lat”.*

8.4. Kryteria wycofania / zakończenia udziału w badaniu

(ICH/E6, art. 6.5.3)

Kryteria wyłączenia z badania, np.: przerwanie leczenia lekiem badanym/leczenia stosowanego w badaniu i procedury określające: kiedy i w jaki sposób wyłączyć osoby z badania/ z leczenia lekiem badanym oraz czy i w jaki sposób wyłączona osoba może zostać zastąpiona przez inną)

Opisać kryteria, procedury, okoliczności i sposób wycofania uczestników z badania/leczenia badanym produktem oraz czy i w jaki sposób będą oni zastępowani. Powołać się na opis procedur kontrolnych zawarty w punktach dotyczących wycofania świadomej zgody, nieprzestrzegania zaleceń, progresji choroby, bezpieczeństwa itp., albo jeśli badanie bądź rutynową procedurę należy przerwać np. ze względów bezpieczeństwa.

W tym punkcie należy wyjaśnić, na czym polegać będzie obserwacja uczestników wycofanych z leczenia, a także:

- *Uzasadnić zastosowanie wszelkich procedur i obserwacji mających zastosowanie po całkowitym wycofaniu (np. wizyty w ośrodku w okresie wyptukiwania ze względów bezpieczeństwa) lub wymaganych od wszystkich uczestników aż do zakończenia badania, na przykład – czy badacze mają obowiązek prowadzić obserwację przypadków SAE aż do ich ustąpienia lub zakończenia badania. Zadbać, aby odpowiednie treści na ten temat znalazły się w informacji dla uczestnika.*
- *W miarę możliwości analizie powinny podlegać dane uczestników zrandomizowanych (bądź zarejestrowanych, w przypadku badań nierandomizowanych). Zaznaczyć, jeśli wycofanie z badania będzie równoznaczne z wyłączeniem danych uczestnika z niektórych analiz badawczych.*

**Należy zwrócić uwagę, że analizy populacji przeznaczonej do leczenia i analiza wszystkich*

uczestników, którzy otrzymali badany lek – np. większość analiz bezpieczeństwa – mogą wymagać uwzględnienia uczestników wycofanych z leczenia.

- o Wskazać, czy wycofani uczestnicy będą zastępowani, oraz opisać warunki i ograniczenia tego procesu.*
- o Tryb i przyczyna wycofania zostaną udokumentowane w CRF.*
- o Jeśli uczestnik zostanie wycofany z uwagi na zdarzenie niepożądane, badacz będzie organizować wizyty kontrolne lub kontakt telefoniczny aż do ustąpienia lub stabilizacji zdarzenia niepożądanego.*

Jeśli przyczyną wycofania jest zajście w ciążę, jej przebieg będzie obserwowany aż do rozwiązania. Patrz punkt „Raportowanie bezpieczeństwa” w dalszej części niniejszego dokumentu.

9. PROCEDURY BADAWCZE

9.1. Rekrutacja

Opisać, jak, gdzie i przez kogo uczestnicy są rekrutowani/selekcjonowani do badania, jak będzie wyglądać nawiązanie z nimi kontaktu, badanie przesiewowe i rekrutacja (rejestracja i/lub randomizacja), w tym jeśli zgłaszają się z ogłoszenia. W tej części można również zamieścić informacje na temat materiałów edukacyjnych dla uczestników badania z podkreśleniem, że wymagają one akceptacji Komisji Bioetycznej.

Opisać, jak przebiegnie dobór ośrodków rekrutujących.

9.2. Świadoma zgoda

(ICH/E6, art. 4.8)

Należy wskazać, kto uzyskuje świadomą zgodę, jak i kiedy. Zgodę tę należy uzyskać przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem. W poniższym przykładzie zamiast uczestnika można użyć odniesień do rodzica/opiekuna lub opiekuna ustawowego, zależnie od okoliczności; należy upewnić się, że nazewnictwo to stosowane jest konsekwentnie w całym dokumencie.*

Przykład:

Uczestnik musi własnoręcznie podpisać i opatrzyć datą aktualną zatwierdzoną wersję formularza świadomej zgody w dwóch egzemplarzach, zanim można będzie rozpocząć jakiejkolwiek procedury badawcze.*

Uczestnikom zostaną przedstawione pisemne i ustne wersje informacji dla uczestnika i formularza świadomej zgody, z uwzględnieniem co najmniej następujących informacji: szczegółowy charakter badania, z czym wiąże się ono dla uczestnika, implikacje i ograniczenia protokołu, znane działania niepożądane i wszelkie zagrożenia związane z udziałem. W treści będzie wyraźnie zaznaczone, że uczestnik może w dowolnym momencie wycofać się z badania, niezależnie od przyczyny i bez wpływu na przyszłą opiekę i prawa uczestnika, a także bez konieczności uzasadniania swojej decyzji.

Uczestnik będzie miał tyle czasu, ile sobie zażyczy, na przemyślenie tych informacji, a także będzie mógł zadawać pytania badaczowi, swojemu lekarzowi POZ lub innym niezależnym osobom przed podjęciem decyzji co do udziału w badaniu. Pisemna świadoma zgoda zostanie następnie uzyskana na podstawie datowanego podpisu uczestnika oraz osoby, która udzielała informacji i przeprowadziła proces świadomej

zgody. Osoba uzyskująca zgodę musi posiadać odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie, a także upoważnienie od głównego badacza. Formularz świadomej zgody podpisywany jest w dwóch egzemplarzach, jeden z nich otrzymuje uczestnik, a drugi egzemplarz pozostaje w ośrodku badawczym. Zgoda może być wycofana w każdej chwili przez uczestnika co należy podkreślić wyjaśniając wszystkie kwestie z tym związane.

9.3. Badania przesiewowe i kwalifikacja do badania

- Podać maksymalny odstęp czasu między badaniami przesiewowymi a rejestracją i/lub randomizacją (jeśli dotyczy).
- Zaznaczyć, że nie dopuszcza się odstępów od protokołu lub wskazać warunki dopuszczenia warunkowego.
- Opisać szczegółowo przebieg procedur przesiewowych, takich jak zbieranie danych demograficznych, wywiadu medycznego i informacji o jednocześnie stosowanych lekach, badania przedmiotowe, EKG, badania laboratoryjne, biopsje, pobieranie próbek, badania obrazowe.
- Wskazać, czy dopuszcza się powtarzanie badań przesiewowych i czy obowiązują w tym zakresie jakieś warunki lub ograniczenia.

9.4. Randomizacja

Wskazać metodę generowania harmonogramu randomizacji / sekwencji przydziału (np. przydział blokowy, proste losowe generowanie numerów przez komputer, randomizacja stratyfikowana) i sposób jej wdrożenia w badaniu (lista sekwencyjnie numerowana, zamknięte koperty, telefoniczny lub internetowy system randomizacji). W przypadku wykorzystywania systemów komputerowych – czy będzie zapotrzebowanie na zapasowe wersje papierowe dokumentów randomizacyjnych do wykorzystania w sytuacjach awaryjnych. Zaznaczyć, kto odpowiada za opracowanie harmonogramu randomizacji (np. statystyk, CRO) i kto będzie przechowywał kod przydziału (np. apteka, organizacja zewnętrzna). Podać szczegółowe terminy randomizacji z punktu widzenia udziału uczestnika. Na przykład, czy randomizacja będzie miała miejsce jednocześnie z wizytą wyjściową, czy uczestnicy będą musieli zgłosić się ponownie na wizytę randomizacyjną, czy przewiduje się okres wstępny. Wskazać, kto będzie otrzymywał powiadomienia o nowym uczestniku/ nowej randomizacji (np. farmaceuta w ośrodku, główny badacz w ośrodku, koordynator badania), oraz jak będą mu one przekazywane.

Jeśli badanie nie ma charakteru randomizowanego, należy to wyraźnie zaznaczyć i zmienić śródtytuł na „Rejestracja” albo „Włączanie”, zależnie od okoliczności. Tu podać szczegóły procedury rejestracji w ramach badania (np. internetowy system rejestracji), systemu powiadomień i w razie potrzeby instrukcje dla ośrodków.

9.5. Zaślepienie i odślepienie

Jeśli badanie nie przebiega w warunkach ślepej próby i/lub nie ma zastosowania procedura odślepienia, należy to wyraźnie zaznaczyć, nie usuwając śródtytułu.

W przypadku badań zaślepionych zaznaczyć, kto podlega zaślepieniu (np. uczestnik i/lub klinicysta, centralny zespół badawczy, niezależni oceniający). Opisać kroki podejmowane w celu ukrycia przydziału leczenia/interwencji przed zaślepienymi osobami. Na przykład może być konieczne, aby szczegółowy opis

metody randomizacji nie pojawiają się w treści protokołu, ale był przechowywany osobno na zasadach poufności.

Jeśli stan kliniczny uczestnika wymaga ujawnienia przydziału, opisać towarzyszące temu procedury (kto i jak tego dokona). Na przykład czy będą stosowane oddzielne koperty na każdego uczestnika na każdy okres, tak aby można było ujawnić przydział jednego uczestnika bez naruszania warunków ślepej próby całego badania, albo czy to farmaceuta będzie miał dostęp do harmonogramu randomizacji i na prośbę badacza przekazać potrzebne informacje. Zawrzeć odwołanie do punktu „Raportowanie bezpieczeństwa” dotyczącego zgłaszania SUSAR i omówić metody zabezpieczenia niejawności całego harmonogramu randomizacji po odśledzeniu konkretnych uczestników.

**„W opinii Grupy Roboczej Inspektorów EMA ds. GCP oraz Grupy ds. Koordynacji Badań Klinicznych odpowiedzialność za ujawnienie przydziału leczenia w sytuacjach nagłych spoczywa wyłącznie na badaczu. Zatem sponsor <ani przedstawiciel sponsora> nie może wymagać ani domagać się udziału w procesie decyzyjnym co do odśledzenia, ani też wstrzymywać lub opóźniać w jakikolwiek sposób ujawnienia przydziału leczenia uczestnika badania w sytuacjach nagłych”.*

Jeśli z uwagi na poziom ryzyka związanego z badanym produktem leczniczym nie zachodzi konieczność odśledzenia po godzinach pracy, należy to zaznaczyć oraz uzasadnić tę decyzję.

9.6. Ocena odpowiedzi pacjenta na zastosowaną terapię w trakcie badania

(ICH/E6, art. 6.4, 6.7, 6.8)

Przedstawić plan badania wraz z wyszczególnieniem wszystkich planowanych procedur.

Schemat blokowy przebiegu badania / tabela procedur i ocen medycznych:

Zamieścić szczegółowy diagram, schemat lub tabelę przedstawiające przebieg badania i harmonogram udziału dla uczestnika, z informacją, jakie pomiary będą wykonywane, w jaki sposób, jak i kiedy będzie oceniana odpowiedź pacjenta na zastosowaną terapię, z podziałem według pierwszo- i (lub) drugorzędowych punktów końcowych. Uwzględnić dopuszczalne ramy czasowe dla każdej wizyty.

Schemat blokowy może uwzględniać również wszystkie procedury badawcze w całym okresie badania, jeśli nie zostały one opisane w innym rozdziale protokołu, w takim przypadku można wtedy zawrzeć odniesienie do określonego punktu.

Wyszczególnić parametry oceniające skuteczność i bezpieczeństwo, a także metody, czas oceny, rejestracji i analizy parametrów skuteczności i bezpieczeństwa.

9.7. Wizyty uczestników

Opis procedur – określić kiedy uczestnicy będą zgłaszać się na wizyty, w tym kontrolne, i jakie będą im towarzyszyć procedury.

Wskazać, czy będą to wizyty w ośrodku, oceny telefoniczne czy wizyty domowe składane przez personel badawczy. Jeśli dotyczy, podać numery wizyt i odnośne okna czasowe. Jednoznacznie ponumerować te wizyty.

W odniesieniu do każdej wizyty wymienić odpowiednie oceny i rozważyć uwzględnienie poniższych elementów, stosownie do potrzeb. Powołać się na harmonogram procedur:

- *sprawdzenie kwalifikacji do udziału w badaniu*
- *ocena punktów końcowych*
- *ocena bezpieczeństwa, w tym ogólna (np. badanie przedmiotowe) i szczegółowa (np. specjalne badania laboratoryjne zależnie od charakterystyki produktu i/lub populacji), oraz dokumentowanie zdarzeń niepożądanych*
- *wydawanie badanego leku (i leków standardowych, jeśli dotyczy)*
- *ocena przestrzegania zaleceń w zakresie badanej interwencji / badanych leków, rejestrowanie jednocześnie przyjmowanych leków.*

9.8. Postępowanie z próbkami

Jeśli nie zostało to poruszone wcześniej, opisać próbki, które będą pobierane od każdego uczestnika (np. krew, mocz, tkanki), ich objętość oraz częstotliwość pobierania. W tym punkcie wyjaśnić, czy próbki, o których mowa w protokole, pobiera się w ramach standardowej opieki medycznej, a ich wyniki ocenia zespół badawczy, czy są to próbki badawcze przeznaczone do analizy zgodnie z tym protokołem i (lub) w badaniach pomocniczych bądź na potrzeby przyszłych badań.

Opisać czynności wykonywane przez laboratorium z uwzględnieniem całego procesu od przygotowania próbek, testów i transportu, norm laboratoryjnych oraz wskazać czy analizy odbywać się będą w laboratorium lokalnym czy centralnym.

Można uwzględnić osobne podpunkty, np.:

9.8.1 Postępowanie z próbkami na potrzeby badania (dodać śródtytuł, jeśli ma zastosowania)

9.8.2 Postępowanie z próbkami do banku tkanek (dodać śródtytuł, jeśli ma zastosowania)

9.8.3 Postępowanie z próbkami na potrzeby opieki standardowej (dodać śródtytuł, jeśli ma zastosowania)

W każdym odnośnym podpunkcie zwięźle opisać, jak próbka będzie przetwarzana i przechowywana po pobraniu; na przykład kto będzie miał dostęp do próbek (tj. tylko zespół badawczy w ramach tego projektu czy też próbki będą przechowywane długoterminowo do wykorzystania w przyszłych badaniach zatwierdzonych pod względem etycznym) i jak długo będą przechowywane (zniszczone po analizie, przechowywane przez 12 miesięcy po zakończeniu badania itp.). Jeśli próbki będą przesyłane do innej organizacji, zaznaczyć to wyraźnie i podać nazwę instytucji przyjmującej i kraj, w którym się mieści. Wymienić planowane analizy laboratoryjne. Zadbać, aby odpowiednie treści znalazły się w informacji dla uczestnika razem z analogicznymi zapisami w formularzu zgody.

Uwaga: jeśli próbki będą przekazywane do biobanku, należy przygotować osobną informację i formularz zgody na wykorzystanie biobanku.

Jeśli badanie nie zakłada pobierania żadnych próbek, należy to wyraźnie zaznaczyć nie usuwając nagłówka.

9.9. Definicja zakończenia badania i wcześniejszego zakończenia badania

Należy podać definicję zakończenia badania. W większości przypadków będzie to data ostatniej wizyty ostatniego uczestnika. Jeśli planuje się długoterminową obserwację uczestników, badanie kończy się wraz z końcem tej obserwacji.

Przykład:

Za zakończenie badania przyjmuje się moment, gdy wszystkie dane zostaną wprowadzone, a wszystkie zapytania rozwiązane.

(ICH/E6, art. 6.4.6 Wcześniejsze zakończenie badania)

Należy zawrzeć informację, że Sponsor (i właściwy organ) może w pewnych okolicznościach przedwcześnie przerwać badanie (wymienić te okoliczności).

Sponsor może w pewnych okolicznościach przedwcześnie zakończyć badanie, na przykład w razie:

- wątpliwości natury etycznej,*
- niewystarczającej liczby zrekrutowanych uczestników,*
- wątpliwości lub zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa uczestników,*
- zmian w zakresie przyjętej praktyki klinicznej, które czynią bezzasadnym dalsze prowadzenie badania,*
- wczesnych dowodów na korzystny lub szkodliwy wpływ badanej interwencji.*

10. BADANE INTERWENCJE

(ICH/E6, art. 6.4.2, 6.4.4, 6.4.7, 6.6 Opis stosowanego w badaniu leczenia, wielkość dawek, sposób dawkowania badanego produktu [...])

10.1. Opis badanego produktu leczniczego i szczegóły dotyczące jego przygotowania, transportu i monitorowania

- Podać nazwę i charakterystykę badanego leczenia, w tym komparatora lub placebo, jeśli ma zastosowanie.*
- Potwierdzić status rejestracji produktu badanego (i komparatorów, jeśli mają zastosowanie).*
- Krótko scharakteryzować komparator/y i wskazać, czy stanowi/q terapię standardową oraz jak będzie/q podawany/e.*
- Podać postać, dawkę, długość leczenia i sposób podawania badanych leków uwzględniając premedykację oraz procedury towarzyszące, jeśli dotyczy.*
- Krótko opisać postać farmaceutyczną, opakowanie i oznakowanie badanych leków, w tym ewentualnie fakt zwalniania przez osobę wykwalifikowaną (QP). Opisać sposób etykietowania produktu badanego i komparatora/ów (umieścić przykładową etykietę) oraz jego pakowania (np. blistry, kapsułki, opakowanie bezpośrednie) i dostaw. Jeśli dotyczy, opisać logistyczny aspekt dotyczący produktu badanego i komparatorów – w tym przygotowanie, transport, testy itp., uzupełnianie zapasów, np. w przypadku produktów o krótkim okresie ważności. Opisać różnice względem produktów dostępnych na rynku, jeśli dotyczy.*

- *Jeśli lek ma być stosowany w dopuszczonym wskazaniu i w standardowej dawce terapeutycznej, mogą mieć zastosowanie pewne uproszczenia. Należy skonsultować się ze sponsorem.*

10.1.1. Zaślepienie produktu badanego

Jeśli nie zostało to wyszczególnione w innym miejscu, opisać sposób pakowania produktu badanego i placebo zapewniający całkowitą niejawność. W razie potrzeby zawrzeć odwołanie do punktu 9.5 Zaślepienie i odślepienie.

Jeśli zaślepienie produktu badanego nie ma zastosowania w badaniu, należy to wyraźnie zaznaczyć, nie usuwając śródtytułu.

10.1.2. Przechowywanie produktu badanego

Opisać sposób przechowywania i wymagane warunki przechowywania badanego leku. Czy będzie przechowywany w aptece. Jeśli nie, opisać warunki przechowywania i wszelkie procedury kontroli temperatury itp.

10.1.3. Przestrzeganie zasad badanego leczenia

Należy opisać, jak będzie przebiegać ocena stopnia przestrzegania zaleceń i jak będzie on zdefiniowany w ramach badania (np. przyjęcie 80% dawek). Czy uczestnicy będą proszeni o prowadzenie dzienniczka, przynoszenie wszystkich nienapoczętych, napoczętych i pustych opakowań po leku na każdą wizytę.

Warto zdefiniować, na czym polega istotne nieprzestrzeganie zaleceń i jakie kroki zostaną podjęte w takim przypadku.

10.1.4. Rozliczanie produktu badanego

(ICH/E6, art. 6.4.7 Procedury związane z kontrolą zgodności ilościowej badanego produktu, w tym także placebo i preparatu kontrolnego (jeśli będą używane).

Opisać, jak leki, w tym placebo, będą rozliczane, w tym czy wymagane jest dokładne rozliczenie, czy proces zostanie uproszczony na podstawie oceny ryzyka.

Podać plan prowadzenia precyzyjnej i odpowiedniej dokumentacji od dostawy do ośrodka aż do zwrotu lub utylizacji produktu, z uwzględnieniem fizycznej lokalizacji, dat (odbior, termin ważności, zużycie, zwrot), numeru serii/partii i liczby (otrzymano, zużyto, zniszczono).

Opisać procedury ostatecznego rozliczenia na koniec badania i czy produkt zostanie odesłany z powrotem ponsorowi, czy zniszczony uwzględniając dane dotyczące sposobu utylizacji produktu badanego.

10.1.5. Leczenie towarzyszące

(ICH/E6, art. 6.6.2 Rodzaj dozwolonego leczenia (z uwzględnieniem leków do stosowania w sytuacjach nagłych) i niedozwolonego leczenia przed i w trakcie badania).

Opisać wszelkie konkretne lub powiązane świadczenia i interwencje, których stosowanie w trakcie badania

jest dozwolone (terapię towarzyszące). Ich zastosowanie należy odnotować w CRF. Opisać ich potencjalny wpływ na cele badania.

Wymienić wszelkie przeciwwskazane leki i upewnić się, że pokrywają się z treścią kryteriów wykluczenia i wycofania z udziału w badaniu.

10.1.6. Leczenie po zakończeniu badania

Opisać jak będzie wyglądać leczenie uczestnika po zakończeniu badania klinicznego.

10.1.7. Inne terapie (dodatkowe produkty lecznicze towarzyszące terapii) i pozostałe interwencje

Dodatkowe produkty lecznicze towarzyszące terapii to produkty, które nie są przedmiotem badania (tj. nie są produktami eksperymentalnymi, placebo ani aktywnymi produktami porównawczymi), które udostępniane są uczestnikom badania do stosowania zgodnie z protokołem.

- Podać nazwy i charakterystykę każdego produktu leczniczego towarzyszącego.*
- Podać dawkę, długość leczenia i sposób podawania produktów leczniczych towarzyszących stosowanych w ramach badania.*
- Można opisać w zależności od potrzeb i zaleceń sponsora – z uwzględnieniem adaptacji opartych na ocenie ryzyka – warunki przechowywania, śledzenia stopnia przestrzegania zaleceń i rozliczania leku lub leki przeciwwskazane.*

Jeśli metodyka badania nie wymaga zastosowania produktów leczniczych towarzyszących, należy to wyraźnie zaznaczyć, nie usuwając śródtytułu.

Jeśli przewiduje się dodatkową badaną interwencję, taką jak radioterapia, zabieg chirurgiczny lub zastosowanie wyrobu, podać tu stosowne szczegóły oprócz tych dotyczących produktu badanego.

Jeśli metodyka badania nie wymaga zastosowania innych interwencji, należy to wyraźnie zaznaczyć, nie usuwając śródtytułu.

11. RAPORTOWANIE BEZPIECZEŃSTWA

(ICH/E6, art. 6.8.3, 6.8.4 Sposób rejestrowania zdarzeń niepożądanych i chorób towarzyszących oraz sporządzania raportów ich dotyczących. Rodzaj i czas trwania obserwacji osób uczestniczących w badaniu po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych)

Przez cały czas trwania badania wszystkie zdarzenia niepożądane (AE) i wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) będą zbierane, szczegółowo wyjaśniane i rejestrowane w dokumentach źródłowych i kartach obserwacji klinicznej (CRF). Czas trwania badania obejmuje okres od podpisania przez uczestnika formularza świadomej zgody aż do zakończenia ostatniej procedury przewidzianej w protokole, włącznie z okresem obserwacji.

W rozdziale tym powinny być zawarte wszystkie definicje i informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych i bezpieczeństwa produktu badanego.

11.1. Definicje

Zdarzenie niepożądane (AE)	Każde niekorzystne i niezamierzone zdarzenie występujące u uczestnika badania klinicznego niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowego z przyjmowanym badanym produktem leczniczym lub procedurami badania klinicznego.
Działanie niepożądane (ADR)	<ol style="list-style-type: none">1) Każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego – oznacza to, że w zakres niepożądanego działania leku (NDL) wchodzi powikłanie, gdy lek stosowano zgodnie ze wskazaniami, poza wskazaniami (off-label use), gdy lek stosowano w celach pozamedycznych, gdy NDL wynikało z nadużywania leku, przedawkowania leku, zatrucia, popełnienia błędu oraz narażenia zawodowego.2) W badaniach klinicznych jest to każde niekorzystne i niezamierzone zdarzenie niepożądane, dla którego nie można wykluczyć związku z badanym produktem leczniczym w opinii badacza lub sponsora, występujące po zastosowaniu jakiegokolwiek dawki.
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)	<p>Każde niekorzystne zdarzenie niepożądane, które spełnia przynajmniej jedno z kryteriów ciężkości:</p> <ul style="list-style-type: none">• powoduje zgon,• prowadzi do bezpośredniego zagrożenia życia*,• wymaga hospitalizacji lub jej przedłużenia,• powoduje trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu/niepełnosprawność,• prowadzi do wad rozwojowych lub uszkodzenia okołoporodowego**• inne istotne medycznie w opinii badacza lub sponsora, które mogą również stanowić ciężkie zdarzenia niepożądane, jeśli zgodnie z należyтым osądem lekarskim stanowią zagrożenie dla uczestnika bądź mogą wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu zapobieżenia okolicznościom wymienionym powyżej. <p><i>*Sformułowanie „zagroza życiu” w definicji ciężkiego zdarzenia niepożądanego odnosi się do sytuacji, gdy w trakcie zdarzenia istnieje ryzyko zgonu uczestnika; termin ten nie odnosi się do zdarzeń, które potencjalnie mogłyby prowadzić do zgonu, gdyby miały większe nasilenie.</i></p> <p><i>**Cięża jako taka nie stanowi SAE. W przypadku gdy osoba uczestnicząca w badaniu lub partnerka takiej osoby zajdzie w ciążę podczas udziału w badaniu klinicznym lub na etapie, gdy płód mógł być jeszcze narażony na produkt leczniczy (w przypadku gdy substancja czynna bądź jeden z jej metabolitów ma długi okres półtrwania), badacz powinien prowadzić obserwację ciąży aż do rozwiązania, a dopiero w przypadku stwierdzenia wady wrodzonej</i></p>

	<i>lub uszkodzenia okołoporodowego sklasyfikować to zdarzenie jako „ciężkie”.</i>
Ciężkie działanie niepożądane (SADR)	Działanie, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje zgon, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe bądź znaczny uszczerbek na zdrowiu, lub inne działanie niepożądane produktu leczniczego, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie lub które jest wadą wrodzoną. W badaniach klinicznych jest to każde ciężkie zdarzenie niepożądane, w którego przypadku nie można wykluczyć związku z badanym produktem leczniczym.
Podejrzewane niespodziewane ciężkie działanie niepożądane (SUSAR)	Ciężkie działanie niepożądane, którego charakter i nasilenie nie znajdują uzasadnienia w treści referencyjnych informacji dotyczących bezpieczeństwa dotyczących danego produktu leczniczego zawartych: <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku produktu dopuszczonego do obrotu – w zatwierdzonej charakterystyce danego produktu leczniczego (ChPL) • w przypadku każdego innego badanego produktu leczniczego – w zatwierdzonej broszurze badacza dla danego badania.

- *Dla uniknięcia nieporozumień i niepewności co do różnicy między pojęciami „ciężki” i „poważny” stosuje się następujące rozróżnienie: „poważny” odnosi się do nasilenia danego zdarzenia, które może mieć stosunkowo niewielkie znaczenie z medycznego punktu widzenia. „Ciężkość” należy rozumieć zgodnie z definicją przytoczoną powyżej.*
- *Jeśli stosowanie skutecznej antykoncepcji stanowi wymóg protokołu, w punkcie dotyczącym raportowania bezpieczeństwa w protokole należy zawrzeć podpunkt na temat antykoncepcji i ciąży.*

Formularz zgłoszenia SAE w języku polskim i angielskim jest dostępny pod linkiem: <https://sip.lex.pl/wzory-i-narzedzia/wzory/formularz-cioms-318777947> oraz stanowi załącznik do wzoru protokołu.

11.2. Wyniki poza zakresem normy klasyfikowane jako AE i SAE

- *Wskazać, które parametry i obserwacje mają tu zastosowanie (np. tylko wyniki laboratoryjne czy również inne, jak EKG, RTG klatki piersiowej albo inne badania obrazowe). Sprecyzować przyjęte kryteria „nieprawidłowości”, zgodnie z którymi nieprawidłowy wynik można sklasyfikować jako ciężki (np. podwyższona aktywność AlAT lub AspAT stopnia ≥ 3 trwająca co najmniej 8 dni).*
- *Można zamieścić tabele z kryteriami stopniowania zdarzeń niepożądanych dotyczących wybranych parametrów (np. schemat stopniowania AE w zakresie wyników laboratoryjnych wskazujący progi klasyfikacji nieprawidłowych wyników jako zdarzenia stopnia 1, 2, 3, a także moment, w którym nabierają one charakteru SAE). Tam, gdzie ma to zastosowanie, wskazać, czy istotność kliniczna nieprawidłowego wyniku będzie ustalana indywidualnie przez wykwalifikowanego badacza.*

11.3. Ocena przyczynowości i stopnia nasilenia

Opisać w jaki sposób i na podstawie jakich kryteriów będzie przebiegać ocena przyczynowości i stopnia

nasilenia. Zarówno badacz, jak i sponsor dokonują oceny związku przyczynowego między zdarzeniem a badanym lekiem według następujących kryteriów:

Przykład:

Charakter związku	Opis
Związek pewny	Istnienie związku czasowego pomiędzy interwencją a zdarzeniem niepożądanym, poprawa po przerwaniu interwencji (w odniesieniu do konkretnego objawu/reakcji), nawrót po wznowieniu interwencji (lub inny dowód związku z lekiem)
Związek prawdopodobny	Istnienie związku czasowego pomiędzy interwencją a zdarzeniem niepożądanym, poprawa po przerwaniu interwencji (w odniesieniu do konkretnego objawu/reakcji), brak innej wyraźnej przyczyny
Związek możliwy	Istnienie związku czasowego pomiędzy interwencją a zdarzeniem niepożądanym, inna możliwa przyczyna
Związek mało prawdopodobny	Jakakolwiek możliwa do oceny reakcja, która nie spełnia powyższych warunków
Brak związku	Związek przyczynowy można wykluczyć ponieważ znana jest przyczyna zdarzenia i nie ma związku z produktem badanym.

Należy zauważyć, że możliwe jest przyjęcie innej kategoryzacji. W protokole należy jednak podać stosowane kryteria.

Opisać skalę oceny nasilenia wykorzystywaną w badaniu w zależności od rodzaju badania i jednostki chorobowej; można tu użyć terminologii dotyczącej nasilenia zawartej we wspólnych kryteriach terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych CTCAE i należy się na nią powołać. Inne definicje i skale są możliwe i muszą zostać opisane w protokole (np. skala wraz z wyjaśnieniem lub odwołanie do źródła).

11.4. Procedury zgłaszania zdarzeń niepożądanych

W tym rozdziale należy szczegółowo zdefiniować jakiego rodzaju działania niepożądane będą podlegać raportowaniu. Jeśli informacje te uwzględniają postępowanie w przypadku SAE i SUSAR można zrezygnować z punktów 11.4.2. i 11.4.3.

Opisać, jak, przez kogo i w jakich ramach czasowych będą raportowane ciężkie i inne podlegające zgłoszeniu zdarzenia niepożądane (natychmiastowe środki bezpieczeństwa i ochrony, ciężkie, jeśli dotyczy itp.). Należy tu także zdefiniować ścieżkę raportowania – od głównego badacza do sponsora w przypadku badań wielośrodkowych, kiedy sponsor i główny badacz nie są tą samą osobą.

Zdarzenia niepożądane – AE

Można tu zastosować metody oparte na ocenie ryzyka; rozważyć, czy wszystkie AE inne niż ciężkie muszą być raportowane w CRF, biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego, tzn. jeśli profil bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego jest bardzo dobrze poznany, może nie być konieczne zgłaszanie wszystkich AE o charakterze innym niż ciężki. Jeśli nie przewiduje się zgłaszania wszystkich AE tego typu, należy to zaznaczyć i uzasadnić.

Jeśli wszystkie (lub wszystkie związane) AE inne niż ciężkie mają być zgłaszane w CRF, można odpowiednio dostosować poniższy zapis:

<Wszystkie/wszystkie związane> AE zaistniałe w zdefiniowanym powyżej okresie raportowania bezpieczeństwa w ramach badania, zaobserwowane przez badacza lub zgłoszone przez uczestnika, zostaną

uwzględnione w CRF <niezależnie od tego, czy mają związek z badanym lekiem>.

W CRF odnotowywane będą następujące informacje: opis zdarzenia, data wystąpienia i ustąpienia, nasilenie, ocena związku przyczynowego z badanym lekiem, inny lek lub wyrób, który mógł mieć związek ze zdarzeniem, oraz podjęte działania. W razie konieczności należy uwzględnić informacje z dalszej obserwacji.

AE o charakterze innym niż ciężki, które zdaniem wykwalifikowanego badacza lub sponsora są związane z badanym lekiem, będą podlegać obserwacji <albo do ustąpienia, albo do stabilizacji>.

Od klinicznej oceny badacza zależeć będzie, czy z uwagi na nasilenie AE uczestnik zostanie wycofany z leczenia. Uczestnik może także sam zrezygnować z leczenia, jeśli w jego odczuciu dane AE jest nie do zniesienia.

W każdej z powyższych sytuacji uczestnik musi <tu wymienić stosowne wymagania/warunki (np. przejść ocenę na zakończenie badania i otrzymać odpowiednią opiekę pod nadzorem lekarskim aż do ustąpienia bądź stabilizacji objawów)>. Powyższe musi pokrywać się z informacjami zawartymi w punkcie 9.9. Wczesne przerwanie/wycofanie uczestnika powyżej oraz w informacji dla uczestnika.

Ciężkie zdarzenia niepożądane – SAE

Wszystkie SAE <inne niż te zdefiniowane w niniejszym protokole jako niewymagające raportowania> należy zgłaszać sponsorowi lub jego przedstawicielowi za pomocą formularza raportowania SAE niezwłocznie lub w ciągu 24 godzin od powzięcia przez zespół badawczy w ośrodku informacji o klasyfikacji zdarzenia jako ciężkie.

Wyjątki od konieczności przyspieszonego raportowania są możliwe, jeśli SAE jest albo wyraźnym skutkiem choroby podstawowej, albo zdarzeniem znanym i opisanym w aktualnych drukach informacyjnych leku (głównie w przypadku badań fazy IV). Należy wskazać SAE wyłączone z obowiązku przyspieszonego raportowania.

Podejrzewane niespodziewane ciężkie działanie niepożądane – SUSAR

SUSAR należy zgłaszać do komisji bioetycznej (lokalnie za pośrednictwem lokalnego badacza) w ciągu 7 dni, jeśli zdarzenie miało skutek śmiertelny, lub w ciągu 15 dni w pozostałych przypadkach.

W przypadku badań wieloośrodkowych dodać następujący zapis:

Badacz/sponsor ma obowiązek poinformować o wystąpieniu SUSAR wszystkich badaczy uczestniczących w badaniu klinicznym. Wszystkie komisje bioetyczne zaangażowane w badanie będą informowane o SUSAR zaobserwowanych w Polsce za pośrednictwem badacza/sponsora.

11.4.1. Zdarzenia niepodlegające obowiązkowi natychmiastowego raportowania SAE

- Jeśli dotyczy: wskazać ewentualne rodzaje hospitalizacji, których nie klasyfikuje się jako SAE, np.: hospitalizacja z powodu istniejącego już wcześniej schorzenia, które nie uległo nasileniu, w tym na potrzeby planowego zabiegu wyznaczonego przed rozpoczęciem udziału w badaniu, nie stanowi ciężkiego zdarzenia niepożądanego;
lub np.: hospitalizacja na potrzeby zabiegów wymienionych w protokole oraz standardowe leczenie wspomagające badanej choroby nie stanowi SAE i nie wymaga raportowania jako SAE.
- Jeśli ma zastosowanie: wskazać, czy zgon z powodu badanej choroby jest wyłączony z raportowania jako SAE (z określeniem, gdzie w CRF należy wprowadzać takie informacje).

- *Jeśli ma zastosowanie: wskazać, czy progresja/rzut/nawrót choroby są wyłączone z raportowania jako SAE (z określeniem, gdzie w CRF należy wprowadzać takie informacje).*
- *Jeśli niniejszy punkt nie ma zastosowania w badaniu, należy to wyraźnie zaznaczyć, nie usuwając śródtytułu.*

11.4.2. Procedura raportowania SAE

Jeśli badanie ma charakter wieloośrodkowy lub jeśli jedyny ośrodek badawczy i siedziba przedstawiciela sponsora są oddzielnymi placówkami, należy rozważyć koordynowanie procesu raportowania SAE w skali całego badania i opisać tutaj jego planowany przebieg.

Przykład (zmodyfikować według potrzeb):

- *Zespół badawczy w ośrodku wypełni formularz raportowania SAE dla każdego SAE podlegającego zgłoszeniu.*
- *W przypadku gdy SAE wymaga natychmiastowego raportowania, formularz zostanie niezwłocznie – tj. w ciągu 24 godzin od powzięcia przez zespół badawczy w ośrodku informacji o zdarzeniu – zeskanowany i przesłany pocztą elektroniczną do <wstawić stosowne nazwisko i dane kontaktowe przedstawiciela sponsora, tj. zespołu ośrodka koordynującego/CRO>.*
- *Zespół badawczy w ośrodku terminowo przekaze dodatkowe informacje, uzupełni braki lub przekaze dane z dalszej obserwacji zdarzenia.*
- ✓ *Należy także opisać procesy otrzymywania, przyjmowania i weryfikacji zgłaszanych SAE w siedzibie sponsora lub przedstawiciela sponsora.*
- ✓ *Wskazać, kto i w jakich terminach dokonuje weryfikacji SAE po zgłoszeniu sponsorowi/przedstawicielowi sponsora (np. specjalista ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, lokalny komitet ds. bezpieczeństwa, wyznaczony klinicysta, ekspert powołany w ramach badania).*
- ✓ *Weryfikacja SAE musi zachodzić terminowo, z uwzględnieniem obowiązujących terminów zgłaszania potencjalnych raportów SUSAR. Weryfikacja SAE będzie obejmować ocenę przewidywalności na podstawie referencyjnych informacji dotyczących bezpieczeństwa, aktualnych na dzień wystąpienia zdarzenia.*
- ✓ *W punkcie tym należy wyraźnie sprecyzować, czy oceny SAE dokonuje miejscowy badacz w zgłaszającym ośrodku, przedstawiciel sponsora na poziomie centralnym (np. specjalista ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, komitet ds. SAE, lokalny komitet ds. bezpieczeństwa). Powinno to zostać odzwierciedlone w treści formularza SAE oraz ewentualnych przekazanych ośrodkom wytycznych dotyczących jego wypełniania.*

11.4.3. Procedura raportowania SUSAR

Przykład (zmodyfikować według potrzeb):

- *Wszystkie SUSAR podlegają zgłoszeniu przez sponsora/przedstawiciela sponsora/CRO właściwemu organowi regulacyjnemu oraz Komisji Bioetycznej i innym stosownym podmiotom <wymienić>.*
- *SUSAR o charakterze śmiertelnym i zagrażającym życiu będą zgłaszane nie później niż 7 dni kalendarzowych od powzięcia wiedzy o ich wystąpieniu przez sponsora lub jego przedstawiciela.*

Wszelkie dodatkowe istotne informacje będą przekazywane w ciągu 8 dni kalendarzowych od daty pierwotnego zgłoszenia. Pozostałe SUSAR zgłasza się w ciągu 15 dni kalendarzowych.

- Kody przydziału leczenia zostaną odtajnione w przypadku konkretnych uczestników.
- Główni badacze będą powiadamiani o wszystkich SUSAR danego produktu badanego ze wszystkich badań prowadzonych przez tego samego sponsora, niezależnie od tego, czy miały miejsce w obecnym badaniu.
- Sponsor musi niezwłocznie poinformować o natychmiastowych środkach bezpieczeństwa i ochrony wszystkich uczestniczących w badaniu badaczy.

11.4.4. Kontrola ciężkich zdarzeń niepożądanych

(ICH/E6, art. 6.8.4 Rodzaj i czas trwania obserwacji osób uczestniczących w badaniu po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych)

Opisać sposób obserwacji uczestników, którzy kończą swój udział w badaniu (planowo lub przedwcześnie) z trwającymi zgłoszonymi SAE lub trwającymi AE w postaci wyników laboratoryjnych lub parametrów życiowych wykraczających poza ustalone normy. Opisać procedury: kiedy, jak i co się robi oraz dokumentuje. Opisać działania podejmowane w przypadku utraty uczestnika z obserwacji.

11.5. Raporty okresowe o bezpieczeństwie

Opisać wszelkie obowiązki dotyczące okresowego raportowania bezpieczeństwa (i nie tylko) wynikające z prawa lokalnego i wymagań właściwych organów odpowiedzialnych.

Przykład (zmodyfikować według potrzeb):

Okresowy raport o bezpieczeństwie produktu badanego przedkłada się właściwemu organowi regulacyjnemu (w Polsce jest to URPL) oraz Komisji Bioetycznej przez cały okres prowadzenia badania klinicznego, a ostatni złożony ASR/DSUR będzie obejmował ostatnią wizytę ostatniego pacjenta w Polsce.

W przypadku międzynarodowych badań klinicznych po złożeniu ASR/DSUR obejmującego ostatnią wizytę ostatniego pacjenta w Polsce dalsze informacje dotyczące bezpieczeństwa zostaną ujęte w raporcie z badania klinicznego i przedłożone Komisji Bioetycznej w ciągu jednego roku od zakończenia badania na poziomie globalnym.

W przypadku badań wielośrodkowych ASR/DSUR zawiera informacje ze wszystkich ośrodków, w tym tych spoza Polski. Przygotowany przez siebie raport sponsor przekazuje wszystkim uczestniczącym w badaniu klinicznym badaczom.

12. STATYSTYKA

(ICH/E6, art. 6.9 Określenie metod statystycznych, które będą stosowane oraz czasu przeprowadzenia analizy statystycznej w trakcie trwania badania (jeśli taka jest planowana))

Punkt ten powinien opracować statystyk i opisać metody statystyczne wykorzystywane w badaniu oraz przyjęty poziom istotności.

Przykład:

Poniżej zawarto podsumowanie najważniejszych statystycznych aspektów badania. Szczegółowy opis

znajdzie się w planie analizy statystycznej, który będzie dostępny od momentu <rekrutacji pierwszego uczestnika>. Plan analizy statystycznej zostanie sfinalizowany przed przeprowadzeniem <jakiegokolwiek analizy>.

lub

Poniżej zawarto szczegółowy opis planowanej analizy statystycznej w ramach badania. W badaniu nie przewiduje się wykorzystania osobnego planu analizy statystycznej.

W punkcie tym należy wskazać, czy powstanie osobny plan analizy statystycznej, a jeśli tak, podsumować tylko najważniejsze informacje zawarte w planie w poniższym podpunkcie 12.1; w przeciwnym wypadku szczegółowo opisać wszystkie planowane analizy w punkcie 12.

Poniższe śródtytuły stanowią jedynie propozycje. Te, które nie mają zastosowania, można w całości usunąć.

12.1. Plan analizy statystycznej

Opisać zwięźle planowane analizy, metody i wykorzystywane zmienne, zbiory danych oraz kolejność działań (szczegółowy plan analizy statystycznej może zostać opracowany jako odrębny dokument po finalizacji protokołu i można tu zawrzeć odwołanie do tego odrębnego planu analizy statystycznej).

12.2. Opis metod statystycznych

Opisać metody statystyczne zastosowane do analizy pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.

Jeśli nie zostało to wyszczególnione w innym miejscu, należy tu zawrzeć szczegółowy opis i definicje wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, w tym konkretne zmienne pomiarowe, parametry analizy oraz, tam gdzie ma to zastosowanie, punkt czasowy dla każdego punktu końcowego. Jeśli opis ten zawarto gdzie indziej, wstawić odwołanie do danej sekcji protokołu.

12.2.1. Hipoteza i poziom istotności statystycznej

Jeśli testowana jest hipoteza zerowa, sformułować jednoznacznie zarówno hipotezę zerową, jak i hipotezy alternatywne z punktu widzenia pierwszorzędowego punktu końcowego oraz uzasadnić je pod względem populacji uczestników i dawki. Sformułowane hipotezy muszą zostać uwzględnione podczas ustalania wielkości próby. Odnieść te hipotezy do celów badania.

Jeśli nie przewiduje się testowania hipotez, omówić, jak przyjęta metoda przekłada się na cele badania.

Podać wykorzystywany poziom istotności statystycznej.

12.2.2. Analiza pierwszorzędowych punktów końcowych

Opisać i zdefiniować wszystkie pierwszorzędowe punkty końcowe, w tym konkretne zmienne pomiarowe, parametry analizy oraz, tam gdzie ma to zastosowanie, punkt czasowy dla każdego punktu końcowego.

12.2.3. Analiza drugorzędowych punktów końcowych

Opisać i zdefiniować wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, w tym konkretne zmienne pomiarowe, parametry analizy oraz, tam gdzie ma to zastosowanie, punkt czasowy dla każdego punktu końcowego.

12.2.4. Określenie wielkości próby

(ICH/E6: Planowana liczba osób włączonych do badania. W przypadku badań wieloośrodkowych należy podać planowaną liczbę osób, które mają zostać włączone w każdym z ośrodków. Należy uzasadnić planowaną wielkość badanej grupy załączając ocenę (lub wyliczenia) mocy badania i uzasadnienie kliniczne)

Podać szacowaną liczbę uczestników w każdym ośrodku badawczym i w każdej grupie badanej (jeśli dotyczy) potrzebną do osiągnięcia celu, wyjaśnić sposób jej ustalenia, w tym założenia kliniczne i statystyczne na poparcie wszelkich obliczeń wielkości próby, moc badania, błąd pierwszego rodzaju (jedno- lub dwustronny) i powiązane ryzyko, z uzasadnieniem klinicznym. Należy pamiętać, że potrzebną wielkość próby determinuje pierwszorzędowy punkt końcowy Uwzględnić potencjalne przypadki wycofania.

12.2.5. Analizowane zbiory danych i populacje uwzględniane w analizie

(ICH/E6: Zasady wyboru uczestników badania, których dane będą włączone do analiz statystycznych (np.: wszystkie osoby zrandomizowane, wszystkie osoby, które otrzymały lek, wszystkie osoby spełniające kryteria włączenia do badania, wszystkie osoby, których dane nadają się do analizy)

Opisać populacje podlegające analizie, analizowane grupy, np. wszyscy zrandomizowani, włączeni, wszyscy, którzy otrzymali lek (analiza zdarzeń niepożądanych) oraz zbiory danych wykorzystywanych do analizy i metodykę ewentualnych analiz dodatkowych (np. analizy podgrup i analizy skorygowane). Wskazać czy analiza obejmie dane uczestników, których przydział leczenia został ujawniony.

12.2.6. Punkty kontrolne

Podać szczegóły przebiegu ewentualnej analizy pośredniej, w tym jej harmonogram i uzasadnienie wybranych punktów czasowych wykonywania tej analizy (np. na potrzeby decyzji o zwiększeniu dawki lub o przerwaniu badania). Wskazać osoby, które będą miały dostęp do wyników tej analizy i będą podejmować decyzje na ich podstawie.

12.2.7. Sposób postępowania w przypadku danych brakujących, niewykorzystanych i fałszywych

(ICH/E6, art. 6.9.5 Sposób postępowania w przypadku danych brakujących, niewykorzystanych i fałszywych)

Krótko opisać procedury stosowane względem fałszywych, brakujących lub niewykorzystanych danych (np. imputacja wielokrotna, modele efektów losowych lub analiza wyłącznie pełnych danych), wskazać czy uczestnicy utraceni z badania będą zastępowani.

Jeśli planowane są analizy wrażliwości, określić, jakie.

Opisać możliwe błędy systematyczne związane z tymi metodami.

Powołać się na plan zarządzania danymi (jeśli dotyczy).

12.3. Procedura zgłaszania odstępstw od pierwotnego planu analizy statystycznej

(ICH/E6, art. 6.9.6 Sposób zgłaszania wszelkich odchyień od pierwotnych założeń analizy statystycznej (wszelkie odchylenia od założonego planu analizy statystycznej powinny zostać opisane i uzasadnione w protokole badania i/lub w raporcie końcowym)

Opisać, w jaki sposób wszelkie odstępstwa od planowanego przebiegu analiz będą identyfikowane i raportowane.

12.4. Analiza bezpieczeństwa

Opisać analizę parametrów bezpieczeństwa, w tym kiedy, jak i przez kogo zostanie wykonana.

12.5. Kryteria zakończenia badania

Opisać wszelkie formalne zasady przerywania badania z uwagi na niecelowość, skuteczność lub niewystarczającą moc. Wskazać osoby, które podejmują ostateczną decyzję co do zakończenia badania.

13. ZARZĄDZANIE DANymi

Równoległe z protokołem badania należy opracować szczegółowy plan zarządzania danymi.

Omówić zasady wprowadzania, kodowania, zabezpieczania i przechowywania danych, w tym wszelkie powiązane procesy zapewniania jakości danych (np. równoległe wprowadzanie danych, kontrole zakresu wartości).

W przypadku stosowania elektronicznych systemów rejestracji danych w tym rozdziale należy uwzględnić opis procedur weryfikacji, walidacji i zabezpieczeń bazy danych.

Jeśli dane nie będą anonimizowane po przeprowadzeniu analizy statystycznej, opisać, jak będą przechowywane (np. kodowane, nie usuwane).

Zawrzeć informację, gdzie można znaleźć szczegółowy opis procedur zarządzania danymi, jeśli nie jest zawarty w protokole.

13.1. Dane źródłowe i dostęp do danych

(ICH/E6, art. 6.4.9 Opis danych, które będą zapisywane bezpośrednio w Karcie Obserwacji Klinicznej (CRF) tzn. danych, które nie są nigdzie rejestrowane w formie pisemnej lub zapisu elektronicznego, i które należy traktować jako dane źródłowe)

Zdefiniować pojęcie dokumentów źródłowych, np. dane demograficzne, daty wizyt, uczestnictwo w badaniu i formularze świadomej zgody, numer randomizacyjny, SAE, AE i jednocześnie stosowane leki, wyniki odpowiednich badań itp. Wskazać dane zapisywane bezpośrednio w CRF, które również powinny należeć do danych źródłowych.

- Dane źródłowe muszą być dostępne w ośrodku na potwierdzenie istnienia uczestników badania.
- Dane źródłowe muszą obejmować oryginalne dokumenty dotyczące badania, a także historię leczenia i wywiad medyczny uczestnika.

Przykład:

Dokumenty źródłowe to nośniki, na których pierwotnie zapisuje się dane i z których przenosi się je do CRF uczestników badania.

Jest to między innymi dokumentacja szpitalna (na podstawie której można uzupełnić CRF o dane na temat wywiadu medycznego oraz wcześniej i jednocześnie przyjmowanych leków), kartoteki kliniczne i szpitalne, dokumentacja laboratoryjna i apteczna, dzienniczki, mikrofilmy, zdjęcia RTG i korespondencja.

Wpisy w CRF będą traktowane jako dane źródłowe, jeśli CRF będzie stanowił pierwotne miejsce zapisu (np. nie ma innego pisemnego ani elektronicznego zapisu).

Wszystkie dokumenty będą przechowywane w bezpieczny sposób z zachowaniem poufności. We wszystkich dokumentach badawczych poza podpisaną zgodą uczestnicy będą oznaczani numerem/kodem uczestnika, a nie imieniem i nazwiskiem.

Bezpośredni dostęp zostanie udzielony upoważnionym przedstawicielom sponsora, instytucji przyjmującej i organów regulacyjnych w ramach monitorowania, audytów i inspekcji związanych z badaniem.

Wymienić, kto ma dostęp do danych, w jaki sposób, gdzie i kiedy – oraz jaki system kopii zapasowych jest stosowany (jeśli dotyczy).

13.2. Zbieranie danych i przechowywanie dokumentacji

(ICH/E6, art. 6.13 Zbieranie, przechowywanie i analiza danych; przechowywanie dokumentacji)

Opisać metody zbierania danych, wprowadzania danych i zarządzania danymi, w tym szczegółowo omówić narzędzia zarządzania danymi, np. oprogramowanie do CRF itp. Opisać metodę walidacji danych.

Wskazać także, gdzie i jak długo będą przechowywane dane źródłowe (zgodnie z lokalnymi przepisami) oraz metodę rejestracji stanu bazy danych.

Przykład:

Wszystkie dane badawcze będą wprowadzane <do papierowych/elektronicznych CRF i (lub) do <podać nazwę oprogramowania i procedurę walidacji>. Należy pamiętać, że ICH-GCP (art. 5.5) wymaga walidacji elektronicznych systemów wprowadzania danych oraz stosowania standardowych procedur operacyjnych.

We wszelkich bazach danych uczestnicy będą identyfikowani za pomocą unikatowego numeru i (lub) kodu badawczego. Nazwiska ani żadne inne dane identyfikacyjne nie będą umieszczane w żadnych elektronicznych zapisach informacji badawczych.

- *Jeśli nie planuje się przechowywania żadnych identyfikacyjnych danych osobowych na poziomie centralnym (tzn. u sponsora), a wyłącznie na terenie poszczególnych ośrodków, należy to wyraźnie zaznaczyć.*
- *Jeśli w ramach badania będzie się pobierać próbki, z których zamierza się korzystać również poza badaniem, należy pamiętać, że formularz zgody musi być przechowywany przez cały okres wykorzystywania próbek.*
- *Jeśli uczestnikom proponuje się późniejszy kontakt w sprawie przyszłych badań, należy mieć na uwadze, że RODO narzuca obowiązek zachowania formularza zgody jako podstawy dla*

przechowywania danych na potrzeby późniejszego kontaktu. Dane te należy przechowywać w bezpieczny sposób, oddzielnie od danych badawczych, i na bieżąco aktualizować.

- *Należy zachować zgodność z odpowiednią polityką sponsora dotyczącą obsługi danych.*

Powołać się na plan zarządzania danymi (jeśli dotyczy).

13.3. Karta obserwacji klinicznej (CRF)

(ICH/E6, art. 6.4.9 Opis danych, które będą zapisywane bezpośrednio w Karcie Obserwacji Klinicznej (CRF) tzn. danych, które nie są nigdzie rejestrowane w formie pisemnej lub zapisu elektronicznego, i które należy traktować jako dane źródłowe)

Opisać sposób dokumentacji danych badawczych, np. czy z wykorzystaniem papierowych, czy elektronicznych kart obserwacji klinicznej (p-/e-CRF).

- *CRF należy prowadzić dla każdego włączonego uczestnika badania.*
- *CRF należy wypełniać na bieżąco, aby dane te odzwierciedlały aktualny stan uczestnika w każdej fazie badania.*
- *CRF nie może zawierać danych identyfikacyjnych uczestnika, takich jak imię i nazwisko, inicjały albo data urodzenia.*
- *Należy stosować identyfikację za pomocą kodu, np. numeru uczestnika w połączeniu z rokiem urodzenia.*
- *Należy wskazać, kto jest upoważniony do edycji których rubryk CRF i zadbać o możliwość identyfikacji każdej upoważnionej osoby.*
- *W przypadku korzystania z papierowych CRF opisać sposób wprowadzania danych do elektronicznej bazy danych na potrzeby analizy (np. równoległe wprowadzanie danych).*

14. PROCEDURY ZAPEWNIENIA JAKOŚCI

(ICH/E6, art. 6.11, 6.13 Zapewnienie jakości i jej kontrola)

Opisać zastosowane metody zapewniania i kontroli jakości.

Sponsor ma obowiązek wdrożyć i utrzymywać systemy zapewniania i kontroli jakości za pomocą pisemnych SOP i instrukcji roboczych, we wszystkich ośrodkach w przypadku badań wieloośrodkowych.

Główny badacz jest odpowiedzialny za odpowiednie przeszkolenie całego zaangażowanego personelu badawczego.

Opisać, jaki system zarządzania jakością będzie wykorzystywany (w tym oprogramowanie), kto ponosi odpowiedzialność w tym zakresie i jak przebiega testowanie systemu przez badaniem.

14.1. Ocena ryzyka

Wyszczególnić, jakie metody monitorowania danych i inne środki kontroli jakości będą stosowane w przypadku zastosowania adaptacji opartych na formalnej ocenie ryzyka.

Przykład:

Badanie będzie prowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem, zasadami GCP, odpowiednimi regulacjami i standardowymi procedurami operacyjnymi.

Przed rozpoczęciem badania zostanie opracowany plan oceny i monitorowania ryzyka, który w trakcie badania będzie podlegał odpowiednim aktualizacjom odzwierciedlającym istotne zmiany treści protokołu lub wnioski z czynności monitorujących.

14.2. Monitorowanie

(ICH/E6, art. 6.10 Sponsor powinien zagwarantować, że w protokole badania lub w innym pisemnym porozumieniu znajduje się zapis dotyczący obowiązku umożliwienia przez badacza/instytucję badawczą prowadzenia monitorowania, kontroli badania (audytu), prowadzenia nadzoru przez Niezależną Komisję Bioetyczną i inspekcji ze strony odnośnych władz oraz udostępnienia dla tych celów danych i dokumentów źródłowych)

Opisać procedury monitorowania zgodności z GCP.

Przykład:

Prowadzone będzie regularne monitorowanie zgodnie z planem monitorowania badania. Dane będą oceniane pod kątem zgodności z protokołem i z dokumentami źródłowymi, zgodnie z definicją tych ostatnich zawartą w planie monitorowania. Monitorzy będą weryfikować, czy badanie kliniczne oraz generowanie, dokumentacja i raportowanie danych przebiegają zgodnie z protokołem, zasadami GCP oraz odpowiednimi wymogami regulacyjnymi. Powołać się na plan oceny ryzyka oraz plan monitorowania.

- Opisać regularne wizyty monitorujące w ośrodku badacza przed rozpoczęciem i w trakcie badania organizowanego przez sponsora.*
- Opisać, które z danych źródłowych pacjentów będą weryfikowane i w jaki sposób będzie prowadzony monitoring.*
- Zawrzeć opis danych i dokumentów podlegających monitorowaniu. W przeciwnym wypadku zakres i charakter czynności monitorujących w zależności od celu i metodyki badania można określić w specjalnym planie monitorowania.*

14.3. Komitet ds. monitorowania bezpieczeństwa

Jeśli w badaniu przewiduje się udział komitetu monitorowania bezpieczeństwa, tu opisać sposób jego organizacji. Jeśli nie dotyczy należy usunąć podpunkt.

14.4. Audyty i inspekcje

Opisać częstotliwość i zasady ewentualnego audytowania przebiegu badania i czy proces ten jest niezależny od badaczy i sponsora. Zawrzeć informację, że dokumentacja badawcza i dane/dokumenty źródłowe są udostępniane audytorom/inspektorom oraz że w trakcie inspekcji wyjaśnia się wątpliwości. Wszystkie zaangażowane strony mają obowiązek zachowywania ścisłej poufności danych uczestników.

14.5. Poufność danych osobowych

W odniesieniu do ochrony danych należy zawrzeć informację, że bezpośredni dostęp do dokumentów źródłowych będzie dozwolony w ramach monitorowania, audytów i inspekcji (ICH-GCP E6, 6.10); wskazać, kto będzie miał dostęp do protokołu, zbioru danych, kodu statystycznego itp. w trakcie i po zakończeniu badania (publikacja, rozpowszechnienie wyników badań).

15. POLITYKA PUBLIKACJI I ROZPOWSZECHNIANIA DANYCH

(ICH/E6, art. 6.15 Zasady publikowania danych, jeżeli nie zostały opisane w osobnym porozumieniu)

Opisać zasady informowania uczestników, pracowników ochrony zdrowia, opinii publicznej i innych odnośnych grup o wynikach badania (np. za pośrednictwem publikacji, raportowania wyników w bazach danych lub na innych zasadach), w tym ewentualne ograniczenia dotyczące publikowania; uwzględnić kwestię wytycznych dotyczących autorstwa i ewentualnego zaangażowania profesjonalistów zajmujących się opracowaniem tekstu publikacji, kwestię ewentualnego udostępnienia pełnego protokołu, zbioru danych uczestników i kodu statystycznego do wiadomości publicznej oraz kwestię decyzji o przedłożeniu raportu do publikacji, w tym kto sprawuje ostateczną kontrolę nad tymi czynnościami.

Potwierdzić, że w przypadku zaobserwowania wpływu płci, jego opis znajdzie się w końcowym sprawozdaniu z badania. Jeśli po przeprowadzeniu analizy nie zaobserwuje się wpływu płci, tę informację należy również uwzględnić w publikacji.

16. ODSTĘPSTWA OD PROTOKOŁU I POWAŻNE NARUSZENIA

Odstępstwem jest odchylenie od zatwierdzonej z etycznego punktu widzenia treści protokołu badania, innego dokumentu lub procesu badawczego (np. procedury zgody albo podania badanego produktu), od dobrej praktyki klinicznej (GCP) bądź od jakichkolwiek obowiązujących wymogów regulacyjnych.

Wszelkie odstępstwa od protokołu będą dokumentowane na formularzu odstępstwa od protokołu oraz dołączane do dokumentacji głównej badania.

Należy wdrożyć standardową procedurę operacyjną dotyczącą identyfikacji niezgodności, informowania zespołu centralnego i oceny, czy niezgodność/odstępstwo mogą stanowić potencjalne poważne naruszenie.

W rozdziale tym należy podać definicję i opisać jakie naruszenia uznawane są za poważne (te które wpływają bezpośrednio na integralność kluczowych danych w badaniu lub na bezpieczeństwo pacjentów) oraz opisać postępowanie w momencie wystąpienia poważnego odstępstwa, np. w przypadku wystąpienia poważnego odstępstwa sponsor wykona analizę przyczyn oraz wprowadzi odpowiednie (uszczegółowić) działania korygująco-zapobiegawcze. Wystąpienie poważnych naruszeń podlega zgłoszeniu do Komisji Bioetycznej i organu regulacyjnego.

17. ASPEKTY ETYCZNE I REGULACYJNE

(ICH/E6, art. 6.12 Opis zagadnień etycznych dotyczących badania klinicznego)

17.1. Deklaracja helsińska i zasady dobrej praktyki klinicznej

Zawrzeć zapis, np. *Badacz zadba, aby badanie kliniczne, którego dotyczy protokół przebiegało zgodnie z zasadami deklaracji helsińskiej, z obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz zasadami dobrej praktyki klinicznej.*

17.2. Etyczne prowadzenie badania

(ICH E6, art. 6.12, 6.2.5 Stwierdzenie, że badanie będzie prowadzone zgodnie z protokołem, zasadami GCP i innymi obowiązującymi przepisami)

Badanie będzie prowadzone zgodnie z protokołem i z zasadami wyłożonymi w aktualnej wersji deklaracji helsińskiej, z wytycznymi dobrej praktyki klinicznej (GCP) wydanymi przez ICH oraz z polskim prawem i wymogami polskiego organu regulacyjnego (URPL). Komisja Bioetyczna i organ regulacyjny będą otrzymywać roczne i okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu w trakcie rozwoju i będą informowane o przerwaniu/zakończeniu badania zgodnie z regulacjami.

17.3. Właściwa komisja bioetyczna

Nadmienić, że badacz odpowiedzialny w każdym ośrodku ma obowiązek zadbać o zezwolenie na przeprowadzenie badania klinicznego od właściwej komisji bioetycznej.

Wymienić obowiązki sprawozdawcze i przewidziane dla nich terminy (wszelkie zmiany działalności badawczej i wszystkie nieprzewidziane problemy związane z zagrożeniem dla osób, w tym w razie planowego lub przedterminowego zakończenia badania i sprawozdania końcowego) i zaznaczyć, że wszelkie zmiany protokołu wymagają obowiązkowo uprzedniej akceptacji sponsora i komisji bioetycznej, chyba że są konieczne dla zniwelowania bezpośredniego zagrożenia dla uczestników badania.

17.4. Właściwy organ regulacyjny

Nadmienić, że sponsor uzyska zezwolenie właściwego organu regulacyjnego przed rozpoczęciem badania klinicznego.

Wymienić obowiązki sprawozdawcze wobec organu regulacyjnego i przewidziane dla nich terminy, w tym w odniesieniu do planowego lub przedterminowego zakończenia badania i sprawozdania końcowego.

Uwzględnić inne wymogi lokalne w przypadku badań międzynarodowych.

17.5. Informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody

- Wyjaśnić, że uczestnicy otrzymają informacje na temat badania (jakie, jak, przez kogo zostaną przekazane) i od każdego uczestnika zostanie uzyskana zgoda; uwzględnić informację o ewentualnym wynagrodzeniu.*
- Opisać proces przewidziany dla badania, w tym w przypadku grup specjalnych (np. dzieci) lub uczestników niezdolnych do samodzielnego decydowania, jeśli dotyczy.*

Przykład:

Główny badacz wyjaśnia każdemu uczestnikowi charakter badania, jego cel, przewidziane procedury, oczekiwany czas trwania, potencjalne zagrożenia i korzyści oraz ewentualne niedogodności związane

z udziałem. Każdy uczestnik informowany jest o tym, że udział w badaniu jest dobrowolny i można wycofać się z niego w dowolnym momencie, a takie wycofanie zgody pozostanie bez konsekwencji dla przyszłej opieki medycznej i leczenia uczestnika.

Uczestników informuje się, że mogą zadawać wszelkie pytania i konsultować się ze swoją rodziną, przyjaciółmi, lekarzami prowadzącymi lub innymi specjalistami, zanim podejmą decyzję co do swojego udziału w badaniu.

Uczestnikom pozostawia się dość czasu na decyzję. Ważna uwaga: Należy dać uczestnikom odpowiednio dużo czasu na wyrażenie świadomej zgody. Jego ilość zależy od rodzaju interwencji, zagrożeń i innych czynników. Jeśli to konieczne, podać ramy czasowe. Uczestników informuje się, że inne upoważnione osoby oprócz ich lekarza prowadzącego mogą mieć dostęp do ich dokumentacji medycznej.

Wszystkim uczestnikom przekazuje się dokument informacyjny i formularz zgody z opisem badania zawierającym wystarczająco dużo informacji, by uczestnik mógł podjąć świadomą decyzję co do swojego udziału w badaniu. Formalną zgodę uczestnika, wyrażoną w zatwierdzonym formularzu zgody, uzyskuje się przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur badawczych z udziałem uczestnika.

Uczestnik powinien przeczytać te informacje ze zrozumieniem i wyrazić dobrowolną zgodę, zanim podpisze i opatrzy datą formularz świadomej zgody, po czym otrzymuje egzemplarz podpisanego dokumentu. Formularz zgody podpisuje i opatrzuje datą zarówno uczestnik, jak i główny badacz (lub osoba przez niego wyznaczona). Podpisany formularz świadomej zgody zostaje włączony do dokumentacji badania.

W przypadku populacji specjalnych należy wziąć pod uwagę i opisać następujące aspekty:

- sposób poinformowania przedstawiciela ustawowego co do procedur badania i uzyskania jego zgody,*
- w przypadku gdy osoba małoletnia i (lub) znajdująca się pod kuratelą jest w stanie samodzielnie decydować – sposób uzyskania jej zgody, oprócz zgody jej przedstawiciela ustawowego,*
- w przypadku gdy uczestnik nie jest w stanie samodzielnie decydować – nadmienić, że w razie stwierdzenia sygnałów, że osoba ta nie chce uczestniczyć w badaniu, zostanie ona wyłączona z udziału.*
- ponadto w sytuacjach zagrożenia życia lub zdrowia należy wziąć pod uwagę i opisać następujące aspekty: sposób ustalenia woli uczestnika bez nieuzasadnionej zwłoki (np. testament życia pacjenta); w razie stwierdzenia sygnałów, że osoba ta nie chce uczestniczyć w badaniu, zostanie ona wyłączona z udziału;*
- sposób uzyskania świadomej zgody na wykorzystywanie danych uczestnika po odzyskaniu przez niego zdolności do samodzielnego decydowania, a także w przypadku zgonu uczestnika przed jej odzyskaniem;*
- sposób uzyskania świadomej zgody od opiekuna ustawowego osoby w sposób trwały niezdolnej do samodzielnego decydowania, osoby małoletniej lub znajdującej się pod kuratelą.*

17.6. Prywatność uczestnika i poufność danych

Badacz potwierdza i podtrzymuje prawo uczestnika do prywatności oraz zobowiązuje się przestrzegać przepisów obowiązujących w tym zakresie. W szczególności zagwarantowana zostanie anonimowość uczestników podczas prezentowania danych na konferencjach i w publikacjach naukowych.

Informacje medyczne poszczególnych uczestników uzyskane w ramach badania traktuje się jako poufne i zabrania się ich ujawniania osobom trzecim.

Tu sprecyzować, jak poufność uczestników zostanie zagwarantowana (na przykład: przypisanie każdemu

uczestnikowi unikalnego numeru uczestnika gwarantuje poufność danych osobowych. Opisać sposób generowania unikalnego numeru uczestnika).

Na potrzeby weryfikacji danych upoważnieni przedstawiciele sponsora, właściwego organu regulacyjnego lub komisji bioetycznej mogą wymagać bezpośredniego dostępu do fragmentów dokumentacji medycznej dotyczących badania, w tym wywiadu medycznego uczestników.

17.7. Poprawki do protokołu

- Wskazać, kto jest upoważniony do wprowadzania lub proponowania poprawek do protokołu.*
- Opisać plan informowania zainteresowanych stron (np. badaczy, komisji bioetycznych, właściwych organów regulacyjnych, uczestników badania, rejestrów badań, pism naukowych) o ważnych zmianach protokołu (np. zmianach kryteriów kwalifikacyjnych, punktów końcowych, analiz itp.).*

Istotne poprawki wprowadza się dopiero po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej i organu regulacyjnego. W sytuacjach zagrożenia życia lub zdrowia odstępstwa od protokołu podyktowane względami ochrony praw, bezpieczeństwa i dobra uczestników mogą być stosowane bez uprzedniej zgody sponsora i właściwych organów odpowiedzialnych. Tego rodzaju odstępstwa należy dokumentować i jak najszybciej zgłaszać sponsorowi oraz komisji bioetycznej/właściwemu organowi regulacyjnego. O wszelkich nieistotnych poprawkach właściwy organ należy informować jak najszybciej, jeśli dotyczy, a właściwą komisję bioetyczną – w ramach rocznego raportu bezpieczeństwa.

17.8. Konflikt interesów

Zadeklarować ewentualny konflikt interesów, jeśli dotyczy, albo brak konfliktu interesów (niezależność lub zależność intelektualna, finansowa, własnościowa itp.).

17.9. Zezwolenia

Rozważyć następujący przykładowy tekst:

Po zatwierdzeniu przez sponsora protokołu, formularz świadomej zgody, informacja dla pacjenta <i wszelkie sugerowane materiały/dokumenty stosowane w badaniu> zostaną przedłożone odpowiedniej komisji bioetycznej, organom regulacyjnym oraz organizacjom przyjmującym do pisemnego zatwierdzenia. Badacz przedłoży wszelkie istotne poprawki pierwotnych wersji oryginalnych dokumentów, a w razie konieczności uzyska zezwolenie wyżej wymienionych podmiotów na wprowadzenie tych poprawek.

17.10. Wydatki i świadczenia

Wymienić wszystkie planowane płatności na rzecz uczestników i wszelkie inne świadczenia.

Przykład:

Racjonalne wydatki na przejazdy na wszelkie wizyty wykraczające poza standardową opiekę zostaną zwrócone za okazaniem rachunków lub na podstawie kilometrówki, zależnie od okoliczności.

17.11. Pozostałe kwestie etyczne

Uwzględnić wszelkie inne ogólne lub swoiste kwestie etyczne w badaniu, np. wykorzystanie placebo, udział grup specjalnych.

18. FINANSE I UBEZPIECZENIA

(ICH/E6, art. 6.14 Zasady finansowania i ubezpieczenia, jeżeli nie zostały zawarte w osobnym porozumieniu)

18.1. Finansowanie

Opisać zwięźle źródła i rodzaje wsparcia finansowego, materialnego i innych rodzajów wsparcia uzyskanego na potrzeby badania. Jeśli dotyczy, zawrzeć odwołanie do innych miejsc lub umów/dokumentów, gdzie zawarte są te informacje.

Wymienić wszystkie organizacje wspierające badanie finansowo i (lub) materialnie.

18.2. Ubezpieczenie

Zawrzeć zapis, że ubezpieczenie zapewni sponsor oraz że egzemplarz ubezpieczenia zostanie dołączony do dokumentacji w każdym ośrodku badawczym oraz do dokumentacji głównej badania.

Można tu zawrzeć odwołanie do innego miejsca zawarcia tych informacji, np. załącznika lub osobnego dokumentu.

18.3. Zobowiązania umowne

Opis uwarunkowań mających zastosowanie w danym badaniu, np. czy koniecznych jest wiele odrębnych umów z ośrodkami, umów o współpracy i (lub) umów o świadczenie usług.

Z wszystkimi podmiotami trzecimi zostaną zawarte odpowiednie umowy.

19. OPRACOWANIE NOWEGO PRODUKTU/PROCESU LUB WYTWORZENIE WŁASNOŚCI INTELEKTUALNEJ

Opisać, jak sponsor zamierza chronić prawa własności intelektualnej, jeśli dotyczy. Jeśli nie usunąć podpunkt.

20. PIŚMIENNICTWO

(ICH/E6, art. 6.2.7 Wykaz piśmiennictwa z danymi istotnymi dla badania i stanowiącymi jego podstawy teoretyczne)

Załączyć wykaz piśmiennictwa cytowanego w treści protokołu.

21. ZAŁĄCZNIKI

Przykładowo:

- Załącznik A: Schemat blokowy przebiegu badania
- Załącznik B: Harmonogram procedur

Procedury	Wizyty (wstawić odpowiednie numery wizyt)			
	Punkty czasowe wizyt np. dzień 0	np. dzień 7		
	Przesiewowa	Wejściowa		
Świadoma zgoda				
Kwalifikacja do badania				
Dane demograficzne				
Wywiad medyczny				
Jednocześnie stosowane leki				
Badanie przedmiotowe				
EKG				
Badania laboratoryjne				
Randomizacja				
Wydanie badanych leków				
Kontrola przestrzegania zaleceń				
<Ocena medyczna 1 (opisać)>				
<Ocena medyczna 2 (opisać)>				
<Ocena medyczna 3 (opisać)>				
<Ocena medyczna 4 (opisać)>				
Ocena zdarzeń niepożądanych				

- Załącznik C: Definicje związane z bezpieczeństwem, procedury raportowania, raporty follow-up, zdarzenia niepożądane nie wymagające raportowania, ocena i kontrola (jeśli nie zamieszczono w odpowiednich częściach protokołu);
Schemat procedury raportowania SAE

- *Załącznik D: Poprawki do protokołu*

Nr poprawki	Nr wersji protokołu	Data wydania	Autor zmian	Zakres wprowadzonych zmian

Tutaj wymienić szczegóły wszystkich poprawek za każdym razem, gdy pojawi się nowa wersja protokołu. Przed złożeniem do komisji bioetycznej, organu regulacyjnego (jeśli dotyczy) poprawki do protokołu należy przedkładać sponsorowi do akceptacji.

- *Załącznik E: Opis metod antykoncepcji stosowanej w badaniu i zalecenia.*
- *Załącznik F: Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie, zastosowane skale (np. RECIST, WHO).*
- *Załącznik G: Kwestionariusze jakości życia (QLQ).*
- *Załącznik H: Klasyfikacja niewydolności serca (NYHA)*