

„Proces koordynacji badania klinicznego”

Dorota Stefanicka-Wojtas
Uniwersyteckie Centrum Wsparcia Badań Klinicznych

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wrocław, 20.06.2023



Część I

Rola ośrodka w procesie koordynacji badania klinicznego.



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU



Uniwersyteckie Centrum
Wsparcia Badań Klinicznych
we Wrocławiu

Definicja ośrodka badań klinicznych

W żadnym z aktów prawnych nie została sformułowana definicja ośrodka badawczego.

W § 2 pkt 5 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. Nr 57, poz. 500 z późn. zm.) możemy znaleźć jedynie otwarty katalog podmiotów mogących być ośrodkami badawczymi.

Ośrodek badawczy to w szczególności:

- zakład opieki zdrowotnej,
- indywidualna praktyka lekarska,
- indywidualna specjalistyczna praktyka lekarska,
- grupowa praktyka lekarska,
- Instytuty Badawcze,
- Ośrodki Faz Wczesnych.

W Zasadach Dobrej Praktyki Klinicznej pojawia się definicja Ośrodka jako miejsca, w którym aktualnie są prowadzone czynności związane z badaniem klinicznym



Ośrodek badawczy to wyspecjalizowana placówka medyczna, dysponująca wysokokwalifikowaną kadrą lekarską i personelem pomocniczym. W ośrodku dochodzi do kontaktu między badaczem (lekarzem), a uczestnikiem (pacjentem) badania klinicznego. W zależności od charakteru badań i obszaru terapeutycznego, badania kliniczne mogą być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych i/lub w szpitalach.

<https://klinikaotco.pl/blog/osrodek-badan-klinicznych-czym-sie-kierowac/#jaki-powinien-byc-osrodek-badan-klinicznych>

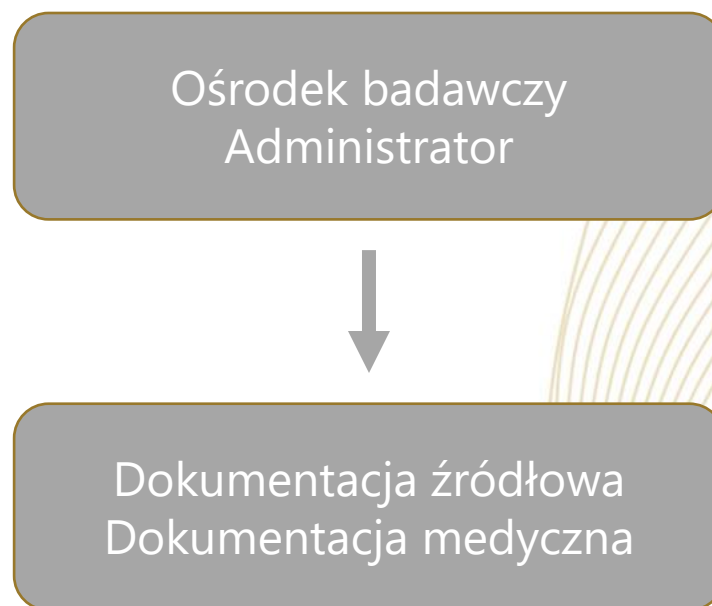


Przepisy polskiego prawa regulujące zagadnienie badań klinicznych pomijają również obowiązki ośrodków badawczych wynikające z prowadzenia badacza badania klinicznego na terenie danego ośrodka.

Prawo farmaceutyczne ogranicza się jedynie do wzmianek na temat ośrodka badawczego, bez żadnego określenia, czym ośrodek jest i jakie jest jego miejsce w procedurze badania klinicznego.

Zobowiązania ośrodka, które powinny znaleźć się w Umowach Trójstronnych

- Ochrona danych osobowych



- Zapewnienie właściwego wyposażenia w zakresie niezbędnego sprzętu i infrastruktury zapewniającej odpowiednie przechowywanie i transport Badanego produktu oraz próbek biologicznych w zakresie realizacji Protokołu badania, a także właściwego przechowywania dokumentacji.
- Umożliwienie na terenie ośrodka natychmiastowej pomocy i opieki medycznej, w tym hospitalizacji uczestników, także w razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych
- Zapewnienie usługi apteki szpitalnej/ się do wykonania usługi farmaceutycznej, utylizacji/zwrotu badanego produktu i innych materiałów
- Zobowiązanie do używania Produktu Badanego zgodnie z Protokołem, zapewnienia jego właściwego przechowywania
- Przejęcie odpowiedzialności za Podstawową Dokumentację Badania, w tym za jej kompletność oraz ochronę i przechowywanie
- Zobowiązanie do archiwizacji Dokumentacji Medycznej zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa

- Zobowiązanie do przekazywania informacji o numerze PESEL każdego uczestnika badania do właściwego oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia w formie pisemnej w terminie 14 dni kalendarzowych od włączenia pacjenta do badania
- Zobowiązanie do przeniesienia praw własności intelektualnej na Sponsora badania
- Umożliwienie przeprowadzenia czynności monitorujących badania kliniczne
- Umożliwienie przeprowadzenia kontroli badania klinicznego przez właściwy organ
- Zobowiązanie do niepublikowania wyników Badania ani ich części bez uprzedniej pisemnej zgody Sponsora
- Zobowiązanie do informowania Sponsora jeśli Ośrodek i Główny Badacz albo członek Zespołu Badawczego zostaną wykluczeni, pozbawieni kwalifikacji albo objęci zakazem prowadzenia badań klinicznych lub innych badań naukowych i nie jest prowadzone przeciwko nim żadne dochodzenie ze strony organów ds. zdrowia w celu wykluczenia ani żadne inne postępowanie regulacyjne w żadnym kraju.

Prawa ośrodka, które powinny znaleźć się w Umowach Trójstronnych

- Uzyskania od sponsora protokołu badania klinicznego wraz z dokumentami badania, informacji o produkcie badanym
- Uzyskania od sponsora raportu po przerwaniu badania klinicznego (§14 DPK)
- Otrzymania od sponsora odpowiedniej ilości badanego produktu, materiałów badaniowych i innych potrzebnych środków
- Otrzymania od Sponsora wynagrodzenia (w umowie należy dookreślić składniki np. płatność podstawowa – ryczałtowa , płatność za diagnostykę , wynagrodzenie za badania laboratoryjne opłata farmaceutyczna, opłata archiwizacyjna etc.

Jak wygląda kontakt z ośrodkiem od strony NBK:

- Nawiązanie kontaktów z potencjalnymi ośrodkami
- Przeprowadzenie procesu feasibility
- Negocjacje Umów Trójstronnych z ośrodkiem
- Comiesięczne rozliczenia z ośrodkiem na podstawie wykonanych procedur (jeśli takie rozliczenie zawarte jest w Umowie Trójstronnej)



Przykładowa lista SOP w Ośrodku

- Organizacja Ośrodka Badań klinicznych
 - Proces Feasibility
- Wybór Głównego badacza i Zespołu badawczego
 - Negocjacja i zatwierdzanie badania
- Nadzór Głównego badacza nad przebiegiem Badania
 - Szkolenie Zespołu badawczego
 - Proces uzyskiwania świadomej zgody
 - Wizyta inicjująca (SIV)
 - Wizyty Monitorujące w Ośrodku (SMV)
 - Audyty i inspekcje
 - Zamknięcie badania
 - Wizyta zamykająca Ośrodek (COV)
 - Nadzór nad lekiem badnym
- Niszczenie leku badanego i materiałów badania w Ośrodku
 - Raportowanie AE/SAE
 - Dokumentacja badania w Ośrodku
 - Archiwizacja po zakończeniu badania

Personel Ośrodka

- Badacz Główny
- Współbadacze
 - Pielęgniarki
 - Laboratorium
- Technicy medyczni
 - Farmaceuci
- Koordynatorzy (i/lub osobny dział feasibility, zajmujący się rekrutacją etc.)
- Dział Finansowy, It, HR etc.

Część II

Wizyty otwierające, zamykające, monitoringowe

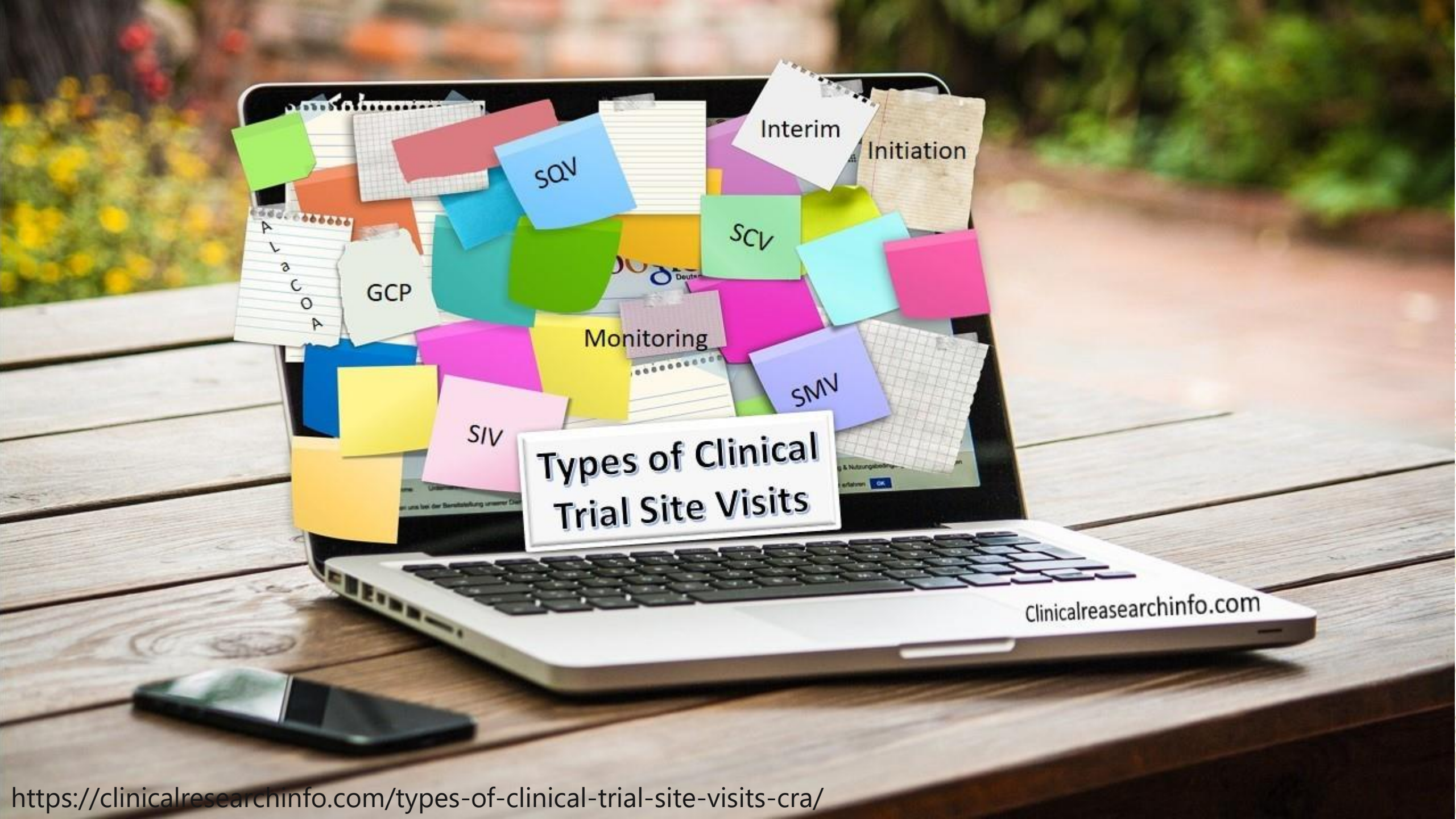


UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU



Uniwersyteckie Centrum
Wsparcia Badań Klinicznych
we Wrocławiu





Interim

Initiation

SQV

SCV

GCP

Monitoring

SMV

SIV

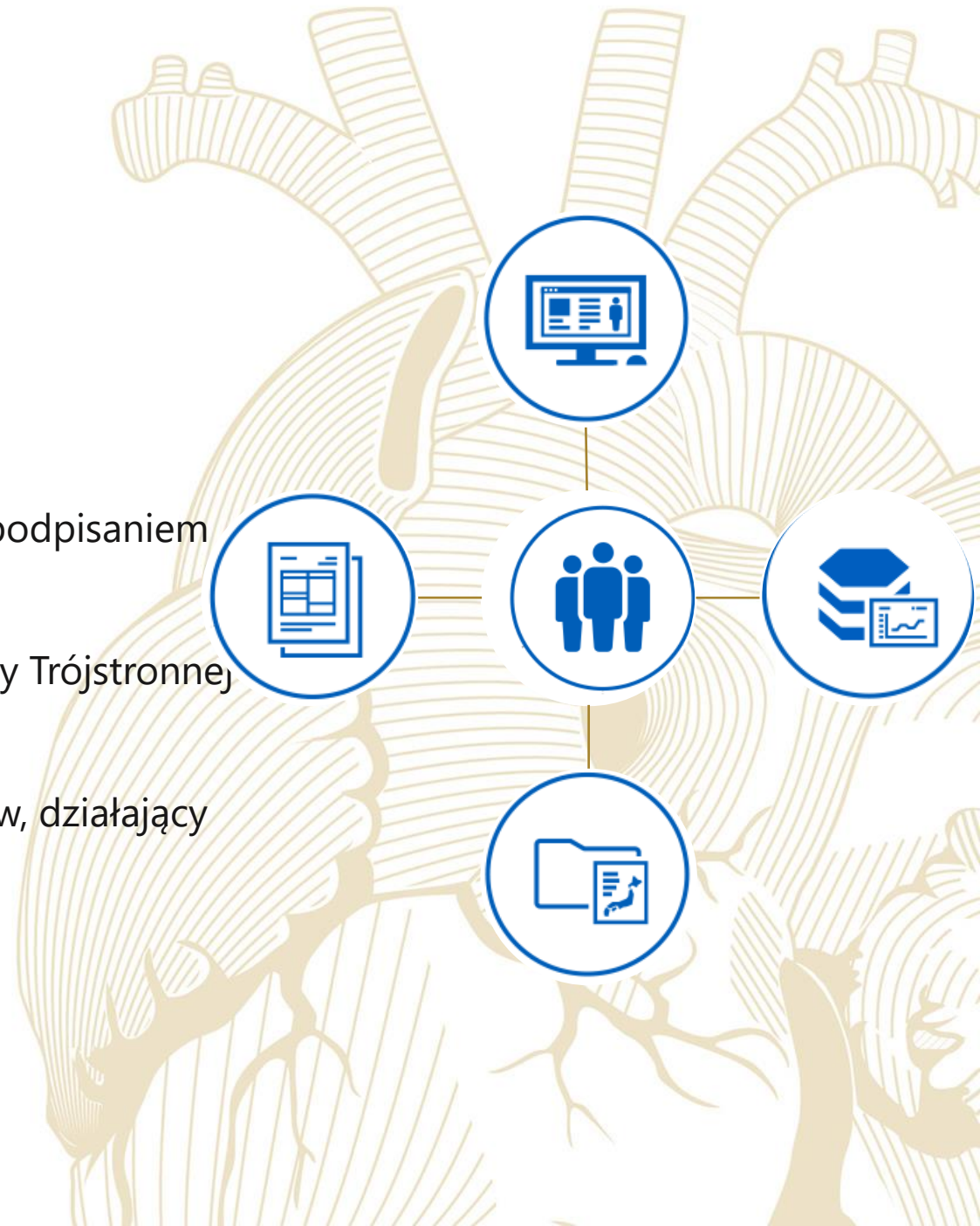
Types of Clinical Trial Site Visits

Clinicalresearchinfo.com

Wizyta inicjująca – Site Initiation Visit

Kiedy można przeprowadzić SIV:

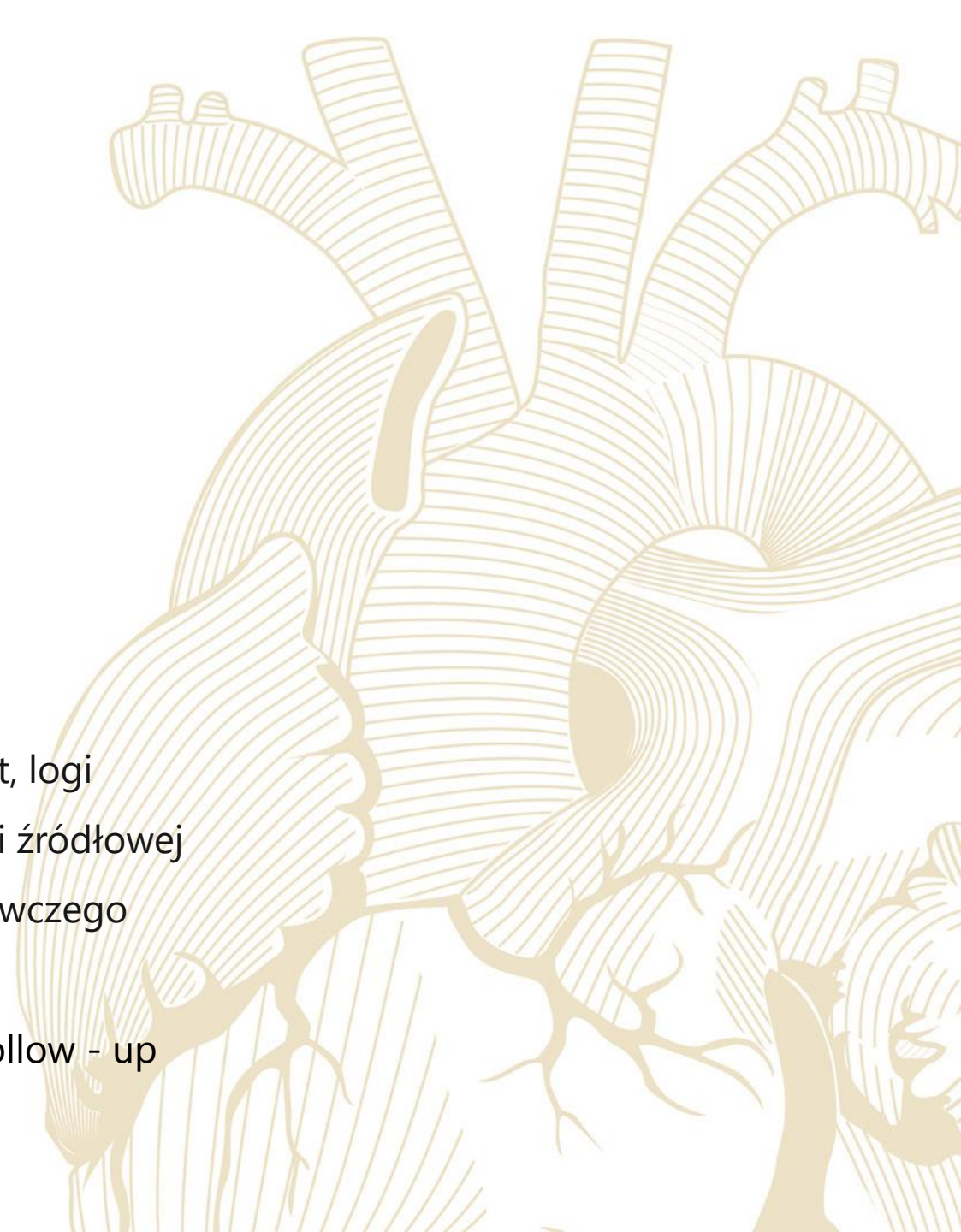
- Zgoda Komisji Bioetycznej i URPL na prowadzenie badania
- Podpisanie umowy trójstronnej (można przeprowadzić SIV przed podpisaniem Umowy Trójstronnej ale jest to wtedy wizyta inicjująca warunkowa, ośrodek formalnie otwarty zostanie dopiero po podpisaniu Umowy Trójstronnej)
- Zapewnienie dostaw produktu badanego i niezbędnych materiałów, działający eCRF



Wizyta inicjująca

SIV (site initiation visit) podzielić można na kilka etapów:

- Omówienie protokołu badania
- Omówienie planu rekrutacji pacjentów
- Omówienie procedur badania
- Prezentacja eCRF
- Przypomnienie podstawowych zasad ICH-GCP
- Omówienie zdarzeń nieporządkanych (Serious Adverse Event)
- Badany produkt – przechowywanie, wydawanie, rozliczanie, zwrot, logi
- Przypomnienie wytycznych w sprawie prowadzenia dokumentacji źródłowej
- Sprawdzenie kompletności dokumentacji ze strony zespołu badawczego
- Omówienie dokumentacji badania – Investigator Study File
- Po wizycie przygotowanie raportu z wizyty inicjującej oraz listu follow - up



Wizyty monitorujące – Site Monitoring Visit - podstawy prawne

- **ICH GCP – Dobra Praktyka Kliniczna**

1.38 **Monitoring** - Monitorowanie badania Czynność polegająca na ocenie postępu badania klinicznego i zapewnieniu zgodności sposobu jego prowadzenia z protokołem, standardowymi procedurami postępowania (SOP), zasadami prawidłowego prowadzenia badań klinicznych (GCP) i obowiązującymi przepisami.

1.39 **Monitoring Report** - Raport z monitorowania badania Pisemne sprawozdanie, przeznaczone dla sponsora, sporządzane przez monitora po każdej wizycie w danym ośrodku lub po każdym kontakcie związanym z badaniem klinicznym zgodnie z opracowanymi przez sponsora standardowymi procedurami postępowania (SOP)

- **Dz.U.2012.489, Rozdział 3, § 10.**

1.

Sponsor zapewnia monitorowanie badania klinicznego we wszystkich ośrodkach badawczych, w trakcie i po zakończeniu badania klinicznego, w celu weryfikacji



Wizyty monitorujące – Site Monitoring Visit - podstawy prawne

- **Art. 37b. 1. prawo farm.**

Badania kliniczne, w tym badania dotyczące biodostępności i biorównoważności, planuje się, prowadzi, **monitoruje** i raportuje zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej.

Badanie kliniczne przeprowadza się, uwzględniając, że prawa, bezpieczeństwo, zdrowie i dobro uczestników badania klinicznego są nadrzędne w stosunku do interesu nauki oraz społeczeństwa, jeżeli w szczególności porównano możliwe do przewidzenia ryzyko i niedogodności z przewidywanymi korzyściami dla poszczególnych uczestników badania klinicznego oraz dla obecnych i przyszłych pacjentów, a komisja bioetyczna, o której mowa w art. 29 ustawy o zawodzie lekarza oraz Prezes Urzędu uznali, że przewidywane korzyści terapeutyczne oraz korzyści dla zdrowia publicznego usprawiedliwiają dopuszczenie ryzyka, przy czym badanie kliniczne może być kontynuowane tylko wtedy, **gdy zgodność z protokołem badania jest stale monitorowana**



Wizyty monitorujące – Site Monitoring Visit - podstawy prawne

- **Art. 37ac. prawo farm.**

Warunkiem włączenia badacza, o którym mowa w ust. 8, do nowego badania klinicznego jest przekazanie Prezesowi Urzędu oświadczenia sponsora, złożonego w formie pisemnej, zawierającego zobowiązanie do przesyłania raportów z **wizyt monitorujących** ośrodek badawczy, w którym jest prowadzone badanie kliniczne.

- **Art. 37g. prawo farm.**

Rozporządzenie w sprawie określenia szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej

Minister właściwy do spraw zdrowia określi, w drodze rozporządzenia, szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Klinicznej z uwzględnieniem sposobu: planowania, prowadzenia, **monitorowania**, dokumentowania i raportowania badań klinicznych, mając na uwadze bezpieczeństwo uczestników badań klinicznych oraz zapewnienie właściwego przeprowadzania badań klinicznych.



Wizyty monitorujące – jak często są przeprowadzane

Jak często przeprowadzana jest wizyta monitoringowa

Wizyta monitoringowa może być przeprowadzana wg:

- a) harmonogramu wizyt zawartego w monitoring plan
- b) na podstawie analizy ryzyka

Pierwsza wizyta monitoringowa powinna odbyć się niezwłocznie po włączeniu pierwszego pacjenta (zwykle 3 do 14 dni)

Każda wizyta powinna być zapowiedziana. W wiadomości powinien znaleźć się plan wizyty oraz lista osób, które powinny być obecne podczas wizyty oraz lista dokumentów/materiałów które powinny być przygotowane na potrzeby takiej wizyty.



Wizyty monitorujące – jak często są przeprowadzane

Co może wyzwoić odbycie wizyty monitoringowej:

- Częstsze niż w innych ośrodkach występowanie AE/SAE lub też ich brak
- Brak odchyień od protokołu lub też odchylenia niespotykane w żadnym innym ośrodku
- Idealne przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów

Wizyty monitorujące - cele

Główny cel wizyty monitoringowej to sprawdzenie przez monitora podstawowej dokumentacji badania klinicznego przechowywanego w ośrodku, wychwycenie potencjalnych błędów nieścisłości związanych z wykonywaniem procedur, a także zwrócenie uwagi na posiadanie wymaganych dokumentów, które muszą spełniać wymagania zawarte w zasadach GCP oraz SOP.



Wizyty monitorujące - cele

- Weryfikacja czy badanie przeprowadzane jest zgodnie z prawem
- Weryfikacja czy pacjent wyraził zgodę na udział w badaniu (weryfikacja procesu pobrania świadomej zgody pacjenta)
- Weryfikacja kryteriów kwalifikacji pacjentów
- Weryfikacja danych źródłowych i sposobu przepisania danych źródłowych do eCRF



Wizyty monitorujące - cele

- Weryfikacja sposobu wykonywania procedur – czy wykonywane były zgodnie z protokołem badania
- Kontrola bezpiecznego przechowywania, używania i utylizowania leku badanego
- Weryfikacja danych dotyczących bezpieczeństwa i ich zgłaszania
- Weryfikacja procedur związanych z produktem badanym



Wizyty monitorujące - cele

- Weryfikacja samego eCRF - czy dane są czyste, czy nie ma żadnych query
- Weryfikacja podpisów w eCRF i na logach – czy są podpisane przez autoryzowany personel
- Weryfikacja delegowania obowiązków w ramach zespołu badania
- Weryfikacja zmian w zespole weryfikacja certyfikatów sprzętu, przechowywania dokumentacji etc
- Po wizycie przygotowanie raportu z wizyty monitoringowej oraz listu follow - up



Wizyty monitorujące zdalne– weryfikacja danych online

- Telefoniczne, korespondencyjne kontakty z ośrodkiem (lub platformy komunikacyjne typu TEAMS)
- Weryfikacja danych w eCRF
- Weryfikacja danych „zaślepionych” w których dane pacjenta zastąpione są numerem w badaniu (np. wyniki badań, karty zleceń, dokumentacji podawania badanego leku)



Wizyty monitorujące - raport

Co powinien zawierać raport z wizyty monitorującej:

- o data wizyty,
- o oznaczenie ośrodka badawczego,
- o imię i nazwisko osoby monitorującej,
- o imię i nazwisko badacza lub innych osób, z którymi się kontaktowano;
- o opis wykonanych czynności, stwierdzone błędy, odchylenia i niedociągnięcia, wnioski i opis działań podjętych, planowanych lub zalecanych dla zapewnienia prowadzenia badania klinicznego zgodnie z protokołem badania klinicznego, ze standardowymi procedurami postępowania (SOP) oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej;
- o wnioski z przeprowadzonej wizyty.



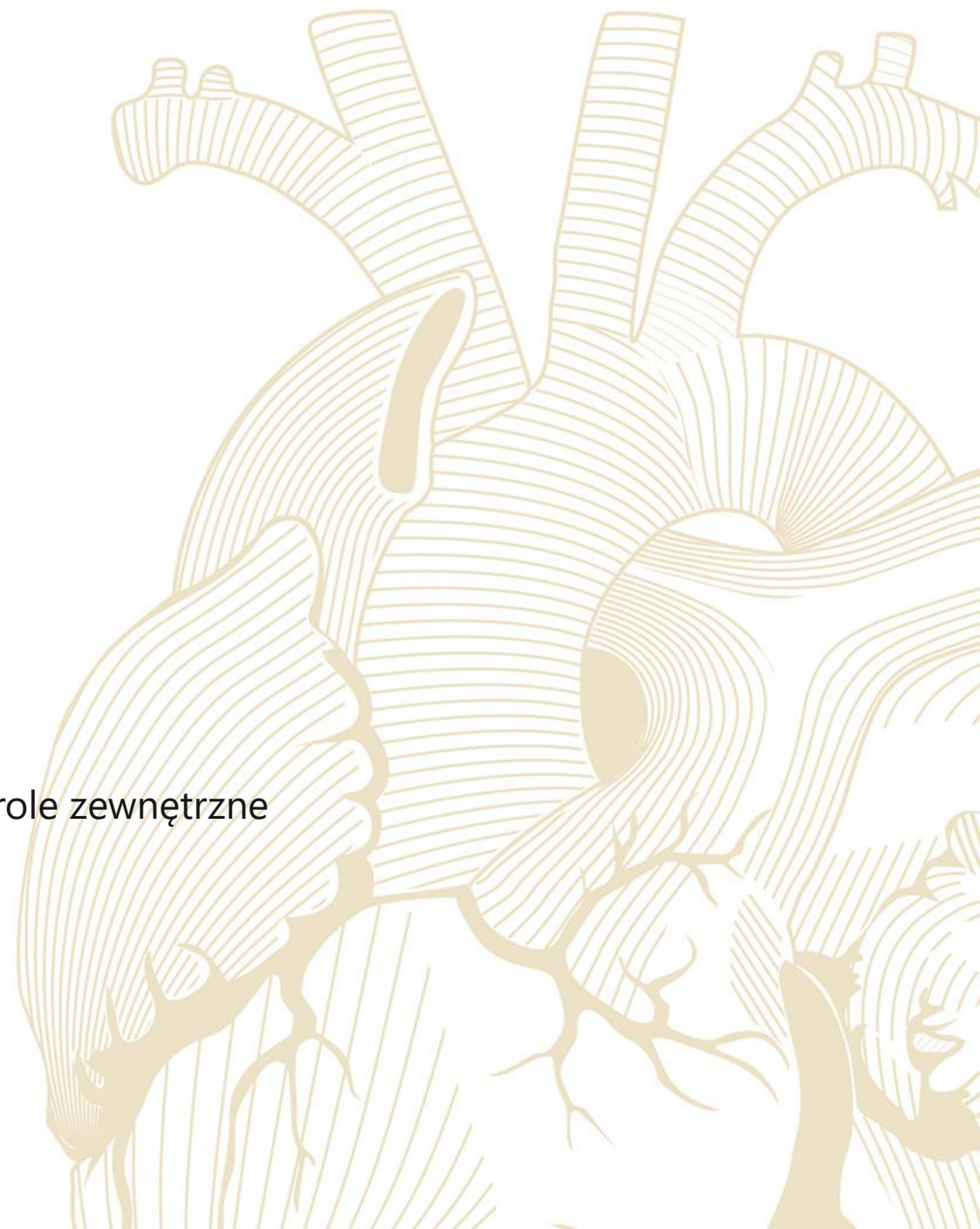
Wizyta zamykająca – Closure Visit

Planowa:

- po zakończeniu wizyt wszystkich pacjentów
- po zamknięciu baz CRF

Wcześniejsza:

- Ośrodek nie zrekrutował żadnego pacjenta
- Niewłaściwe funkcjonowanie ośrodka (problemy jakościowe, kontrole zewnętrzne wskazujące etc)



Wizyta zamykająca - cel

- Weryfikacja kompletności akt badacza, wszelkich innych dokumentów zawartych w ICF
- Rozliczenie, odesłanie, zniszczenie produktu badanego (zlecenie do apteki szpitalnej)
- Ostateczne rozwiązanie wszystkich niezamkniętych problemów (issues) w eCRF
- Rozliczenie i odbiór sprzętu
- Odbiór lub zniszczenie niewykorzystanych materiałów
- Ostateczne rozliczenie z badaczami
- Przygotowanie dokumentacji do archiwizacji, oznaczenie, spakowanie
- Po wizycie przygotowanie raportu z wizyty zamykającej oraz listu follow-up

Wizyta zamykająca - cel

Co musi uwzględniać raport z wizyty zamykającej i list follow - up:

- Status pacjentów – ilu pacjentów włączono w ośrodku, ile osób ukończyło projekt z kompletem wizyt
- Czy są zaległości w wypełnianiu eCRF
- Czy w trakcie trwania badania widoczne były odchylenia / niezgodności z protokołem
- Przypomnienie iż cała dokumentacja badania (świadome zgody, dokumentacja źródłowa etc) musi być zarchiwizowana
- Przypomnienie iż mimo zamknięcia badania klinicznego Sponsor może przeprowadzić audyt w ośrodku a odpowiednie instytucje mogą przeprowadzić Inspekcje

Część III

Współpraca koordynatora z
zespołem badawczym.



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU



Uniwersyteckie Centrum
Wsparcia Badań Klinicznych
we Wrocławiu



Głównym zadaniem koordynatora badań klinicznych to stała współpraca z Głównym Badaczem i wsparcie organizacyjne pozostałych członków Zespołu Badawczego

Koordynator badania klinicznego zaczyna pracę przed fazą aktywną badania klinicznego

- Koordynator uczestniczy we wszystkich spotkaniach badaczy
- Koordynator ściśle współpracuje z CRO, uczestniczy w wizytach monitora, w audytach i inspekcjach
- Koordynator kontroluje kompletność dokumentacji badania klinicznego, dba o jej uporządkowanie, czytelność i przejrzystość
- Koordynator zapewnia dostęp do eCRF dla całego zespołu badawczego
- Koordynator wspiera w aktualizacji zawartości akt badacza
- Koordynator wspiera w raportowaniu zdarzeń niepożądanych etc.
- Koordynator kontroluje przestrzeganie przez Zespół Badawczy Standardowych Procedur Operacyjnych (SOP)

Głównym zadaniem koordynatora badań klinicznych to stała współpraca z Głównym Badaczem i wsparcie organizacyjne pozostałych członków Zespołu Badawczego

- Koordynator przestrzega poprawnego przebiegu badania, wspomaga badaczy w prowadzeniu badania, tak by było prowadzone w najwyższym standardzie, ocenia zgodność prowadzonych działań z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (ICH-GCP)
- Koordynator odpowiada za współpracę z monitorem badania, uczestniczy w wizytach monitora, w audytach i inspekcjach
- Koordynator wypełnia obowiązki związane z działaniami administracyjnymi – odciąża Zespół Badawczy, komplementuje dokumentację badaniową
- Koordynator zajmuje się zaopatrzeniem ośrodka w lek, materiały badaniowe i inne potrzebne środki.
- Koordynator nadzoruje badania pod względem płatności, podpisywanych kontraktów, współpracy z podmiotami dostarczającymi usługi i produkty konieczne do prowadzenia badania klinicznego
- Koordynator raportuje przebieg badania
- **KOORDYNATOR WYCHWYTUJE BŁĘDY!**

Dziękuję za uwagę!

dorota.stefanicka-wojtas@umw.edu.pl

www.ucwbk.umw.edu.pl

