



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

BADANIA KLINICZNE WCZESNYCH FAZ

PODRĘCZNIK DOBRYCH PRAKTYK

Wersja 1.0
Warszawa, grudzień 2025
Centrum Rozwoju Badań Klinicznych ABM

SPIS TREŚCI

WPROWADZENIE.....	5
CEL OPRACOWANIA PODRĘCZNIKA.....	7
ROZDZIAŁ 1	
BADANIA PRZEDKLINICZNE.....	10
1.1. FARMAKODYNAMIKA.....	12
1.2. FARMAKOKINETYKA I TOKSYKOKINETYKA.....	13
1.3. TOKSYKOLOGIA.....	13
ROZDZIAŁ 2	
CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ.....	15
ROZDZIAŁ 3	
PROJEKTOWANIE BADAŃ KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ	19
3.1. ZINTEGROWANY PROTOKÓŁ BADANIA KLINICZNEGO WCZESNEJ FAZY.....	21
3.2. NAJWAŻNIEJSZE ELEMENTY W PROJEKTOWANIU BADAŃ WCZESNYCH FAZ	22
ROZDZIAŁ 4	
REALIZACJA BADAŃ KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ	50
4.1. BADANIA PRZESIEWOWE (SCREENING).....	51
4.2. IDENTYFIKACJA UCZESTNIKÓW BADANIA.....	52
4.3. BEZPIECZEŃSTWO I MONITOROWANIE STANU UCZESTNIKÓW BADANIA	52
4.4. OBSERWACJA KONTROLNA UCZESTNIKÓW	58
4.5. PRODUKT BADANY.....	58
ROZDZIAŁ 5	
ZARZĄDZANIE RYZYKIEM W BADANIACH KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ	68
ROZDZIAŁ 6	
INFRASTRUKTURA OŚRODKA BADAŃ KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ	74
6.1. INFRASTRUKTURA I WYPOSAŻENIE	75
6.2. APTEKA/DZIAŁ FARMACEUTYCZNY	82
6.3. LABORATORIUM DIAGNOSTYCZNE	87
BIBLIOGRAFIA.....	91

WYKAZ SKRÓTÓW

SKRÓT	ZNACZENIE POLSKIE (JEŚLI JEST)	ZNACZENIE ANGIELSKIE (JEŚLI JEST)
ABM	Agencja Badań Medycznych	Medical Research Agency
ADME	Absorpcja, Dystrybucja, Metabolizm, Eliminacja	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion
AED	Automatyczny defibrylator zewnętrzny	Automated External Defibrillator
ALS	Zaawansowane zabiegi resuscytacyjne	Advanced Life Support
ATD	Przewidywany zakres dawek terapeutycznych	Anticipated therapeutic dose
AUC(0-t)	Obszar pod krzywą zależność stężenia leku w osoczu krwi od czasu	Area under the drug concentration – time curve
BLS	Podstawowe zabiegi resuscytacyjne	Basic Life Support
C _{max}	Maksymalne stężenie leku w osoczu	Maximal concentration of drug in plasma
CWBK/CTSC	Centrum Wsparcia Badań Klinicznych	Clinical Trials Support Center
DLT	Toksyczność ograniczająca dawkę leku	Dose-Limiting Toxicity
DEC	Komitet ds. Eskalacji Dawki	Dose Escalation Committee
EKG	Elektrokardiografia	Electrocardiography
EMA	Europejska Agencja Leków	European Medicines Agency
EPILS	Natychmiastowa pomoc w stanach zagrożenia życia u dzieci	European Paediatric Advanced Life Support
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków	Food and Drug Administration
FIH	Pierwsze podanie badanego produktu leczniczego człowiekowi	First-in-human
GCP	Dobra praktyka kliniczna (aktualna wersja GCP (R3))	Good Clinical Practice
GMP	Dobra praktyka wytwarzania	Good Manufacturing Practice
GLP	Dobra praktyka laboratoryjna	Good Laboratory Practice
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności	Human immunodeficiency virus
IATA	Globalne standardy i normy transportu Międzynarodowego Zrzeszenia Przewoźników Powietrznych	International Air Transport Association
IB	Broszura badacza	Investigator's Brochure
ICH	Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji	International Conference of Harmonization
ISF	Dokumentacja ośrodka badawczego	Investigator Site File
ILS	Natychmiastowa pomoc w stanach zagrożenia życia	Immediate Life Support
IMPd	Dokumentacja badanego produktu leczniczego	Investigational Medicinal Product Dossier
IP/IMP	Produkt badany wg GCP ICH (R3) lub badany produkt leczniczy (we wcześniejszej nomenklaturze)	Investigational Product/Investigational Medicinal Product

ISO	Międzynarodowa Organizacja Normalizacyjna	International Organization for Standardization
IWRS/IVRS	Interaktywny System Odpowiedzi Internetowej	Interactive Web Response System/ Interactive Voice Response System
MABEL	Minimalny poziom oczekiwanego efektu biologicznego	Minimal Anticipated Biological Effect Level
MAD	Wielokrotna dawka rosnąca	Multiple ascending dose
MTD	Maksymalna dawka tolerowana	Maximum Tolerated Dose
mSV	Jednostka miary dawki promieniowania jonizującego	
NOAEL	Wskaźnik największej dawki, w przypadku której nie obserwuje się działań niepożądanych	No Observable Adverse Effects Level
NSO	Narodowa Strategia Onkologiczna	
OBWF	Ośrodek badań wczesnych faz	
OIT/OIOM	Oddział Intensywnej Terapii/Oddział Intensywnej Opieki Medycznej	
P	Placebo	
PAD	Dawka farmakologicznie czynna	Pharmacologically Active Dose
PBPK	Farmakokinetyka oparta na fizjologii	Physiologically based pharmacokinetics
PD	Farmakodynamika	Pharmacodynamics
PET	Pozytonowa Tomografia Emisyjna	Positron Emission Tomography
PK	Farmakokinetyka	Pharmacokinetics
PSBK/PCTN	Polska Sieć Badań Klinicznych	Polish Clinical Trials Network
RBM	Monitorowanie w oparciu o ryzyko	Risk Based Monitoring
SAD	Pojedyncza dawka rosnąca	Single ascending dose
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane	Serious Adverse Event
SDV	Weryfikowane dane źródłowe	Source Data Verification
SOP	Standardowa procedura operacyjna	Standard Operating Procedure
SPECT	Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów	Single-photon emission computed tomography
SRC	Komitiet Przeglądu Bezpieczeństwa	Safety Review Committee
SUSAR	Podejrzewane niespodziewane poważne działanie niepożądane	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TK	Toksykokinetyka	Toxicokinetics
UE/EU	Unia Europejska	European Union
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby	
QP	Osoba wykwalifikowana	Qualified Person
14C, 3H, 99mTc, 11C, 18F, 51Cr, 131I	Izotopy promieniotwórcze	Radioactive isotopes

WPROWADZENIE

Uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie badanego produktu (ang. Investigational Product, IP) do obrotu i stosowania w praktyce klinicznej wymaga potwierdzenia jego bezpieczeństwa, jakości oraz skuteczności. Zanim IP trafi do badań klinicznych, jest szczegółowo oceniany w badaniach przedklinicznych z udziałem zwierząt oraz/lub w modelach *in vitro* i *ex vivo*. Celem badań przedklinicznych jest poznanie wpływu IP na organizm (badania farmakodynamiki, ang. Pharmacodynamics, PD) oraz określenie jego stężenia we krwi i dróg wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji (badania farmakokinetyki, ang. Pharmacokinetics, PK). Badania przedkliniczne pozwalają także ustalić maksymalną dawkę tolerowaną (ang. maximum tolerated dose, MTD) oraz opracować formułację badanego leku, co umożliwia przeprowadzenie pierwszej fazy badań bezpieczeństwa i tolerancji z udziałem ludzi – tzw. badań First-in-Human (FIH).

Pozytywne wyniki badań przedklinicznych stanowią podstawę do rozpoczęcia badań klinicznych z udziałem ludzi. Fazy I–III prowadzone są przed dopuszczeniem leku do obrotu, natomiast faza IV rozpoczyna się już po jego rejestracji i ma na celu przede wszystkim ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania w codziennej praktyce, w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w danej chorobie. Niektóre źródła wskazują także fazę 0, zdefiniowaną jako badanie kliniczne z zastosowaniem mikrodawk leku (zwykle $\leq 1/100$ dawki farmakologicznie czynnej, do określonej granicy masy), zwykle znakowanych izotopem promieniotwórczym, której rozpoczęcie jest możliwe przy posiadaniu wyłącznie podstawowego pakietu badań toksykologicznych. Jej wyniki są szczególnie istotne, gdy konieczne jest szybkie poznanie dystrybucji substancji w organizmie, ocena przenikania przez bariery fizjologiczne (np. barierę krew–mózg) lub zebranie danych dotyczących farmakologii bardzo niskich dawek.



“Badania kliniczne wczesnych faz są fundamentem rozwoju nowoczesnych terapii. To w nich po raz pierwszy sprawdza się bezpieczeństwo i skuteczność nowych leków. Dla Agencji Badań Medycznych to priorytet – wspieramy je, by przyspieszać postęp naukowy i wzmacniać pozycję Polski w obszarze innowacyjnej medycyny.”

– prof. dr hab. n. med. Wojciech Fendler, Prezes Agencji Badań Medycznych

Choć podział badań klinicznych na fazy sugeruje ich chronologiczną kolejność, w praktyce poszczególne etapy mogą się częściowo nakładać, o ile spełnione są minimalne wymagania do rozpoczęcia kolejnej fazy.

FIH jest etapem fazy I, w którym badania koncentrują się na bezpieczeństwie, tolerancji, farmakokinetyce i wstępnej farmakodynamice. Na tym etapie wybór dawki początkowej, schematów eskalacji, populacji badanej, projektu badania oraz planu monitorowania bezpieczeństwa opiera się głównie na zintegrowanej analizie danych przedklinicznych, modelowaniu PK/PD/PBPK (ang. Physiologically based pharmacokinetics), wiedzy o danej klasie leków oraz dostępnych danych literaturowych. Dzięki temu możliwe jest zapewnienie bezpieczeństwa uczestników oraz najwyższej jakości wyników. Badania fazy I umożliwiają identyfikację IP o potencjale farmakologicznym i odrzucenie tych, które nie rokują, co pozwala uniknąć niepotrzebnej ekspozycji większej liczby osób na nieskuteczny lub niebezpieczny lek. W tej fazie uczestniczy ograniczona liczba osób, najczęściej zdrowych ochotników, którym podaje się zwykle niską dawkę początkową IP, a następnie obserwuje parametry zdrowotne w celu ewentualnej eskalacji dawki. Warto uzupełnić, że udział zdrowych ochotników jest wykluczony w badaniach klinicznych fazy I prowadzonych w obszarze onkologii, a także w przypadku niektórych terapii biologicznych, terapii celowanych oraz produktów leczniczych charakteryzujących się znacznym ryzykiem.

Statystyki wskazują, że jedynie 60–70% IP przechodzi z fazy I do fazy II, a tylko 10–15% dociera do etapu rejestracji i dopuszczenia do obrotu. Ryzyko niepowodzenia w fazie I szacuje się na około 30%. Najczęściej wynika ono z niewystarczającej znajomości metabolizmu i parametrów bezpieczeństwa IP na wczesnym etapie rozwoju. Leki są wycofywane z badań, jeśli okazują się źle tolerowane, zbyt niebezpieczne lub gdy ich profil PK/PD u ludzi nie jest optymalny.

Podsumowując, celem badań wczesnych faz jest wstępna ocena działania IP u ludzi po pierwszym podaniu, określenie farmakokinetyki uwalniania substancji czynnej, a także wstępna ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Umożliwia to porównanie wyników uzyskanych w badaniach przedklinicznych z efektami obserwowanymi u ludzi.

Pierwotnie badania wczesnych faz, w szczególności FIH, opierały się na schemacie podania pojedynczej dawki rosnącej (ang. single ascending dose, SAD), a następnie wielokrotnej dawki rosnącej (ang. multiple ascending dose, MAD). Obecnie, wraz z rozwojem nauki, coraz częściej stosuje się zintegrowane protokoły badań, łączące różne modele i podejścia (np. SAD, MAD, badanie wpływu posiłku, interakcji lekowych). Mogą one częściowo nakładać się w czasie lub

przebiegać równolegle. Świadczy to o dynamicznym rozwoju tego obszaru badań, w którym uwzględnia się liczne czynniki kliniczne i niekliniczne, aby zapewnić jak największą wiarygodność i jakość wyników.

CEL OPRACOWANIA PODRĘCZNIKA

Bezpieczeństwo i dobrostan uczestników badania (zarówno pacjentów, jak i zdrowych ochotników) powinny być zawsze priorytetem zarówno dla sponsora, jak i pozostałych osób zaangażowanych w proces badawczy. Szczególną uwagę należy poświęcić rzetelnej ocenie ryzyka oraz wdrażaniu odpowiednich działań minimalizujących to ryzyko, tak aby jego poziom pozostawał w uzasadnionym stosunku do spodziewanych korzyści – zarówno bezpośrednich (dla uczestnika), jak i pośrednich (dla społeczeństwa). W związku z tym badania kliniczne z udziałem ludzi podlegają licznym przepisom i regulacjom prawnym, zarówno krajowym, jak i międzynarodowym. Do głównych regulacji obowiązujących w Unii Europejskiej należy **rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi** (zwane dalej rozporządzeniem nr 536/2014), które reguluje interwencyjne badania kliniczne wszystkich faz, również faz wczesnych, niezależnie od populacji badanej.

Dodatkowo badania kliniczne prowadzone są zgodnie z wytycznymi **Dobrej Praktyki Klinicznej** (ang. Good Clinical Practice, GCP) opracowanymi przez Międzynarodową Konferencję ds. Harmonizacji (ang. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), które stanowią międzynarodowy standard planowania, rejestrowania i prowadzenia badań klinicznych oraz sprawozdawczości, zgodny z zasadami Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy. W Polsce obowiązuje także ustawa z dnia 9 marca 2023 r. o badaniach klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi, wdrażająca do prawa polskiego zapisy rozporządzenia nr 536/2014.

Wytyczne dotyczące identyfikacji i ograniczania ryzyka w badaniach typu first-in-human oraz wczesnej fazy opracowała Europejska Agencja Leków (EMA) w dokumencie „Wytyczne dotyczące strategii identyfikacji i ograniczania ryzyka w badaniach typu first-in-human oraz wczesnych fazach badań klinicznych z zastosowaniem badanych produktów leczniczych” (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1).

Pomimo istniejących regulacji, Agencja Badań Medycznych (ABM) zauważyła brak zintegrowanego dokumentu w języku polskim, który szczegółowo odnosiłby się do wymagań

projektowania i prowadzenia badań klinicznych wczesnych faz. Na podstawie istniejących dokumentów oraz doświadczeń Ośrodków Badań Wczesnych Faz (OBWF) działających przy Centrach Wsparcia Badań Klinicznych (CWBK) w ramach Polskiej Sieci Badań Klinicznych (PSBK) powstał niniejszy dokument wraz z dwoma załącznikami: podsumowaniem najważniejszych punktów dotyczących realizacji badań klinicznych wczesnych faz oraz szczegółowym wykazem wyposażenia, jakim powinien dysponować ośrodek prowadzący takie badania. Informacje zawarte w podręczniku mają na celu podsumowanie procesu przejścia z rozwoju przedklinicznego do wczesnego rozwoju klinicznego oraz identyfikację czynników wpływających na ryzyko związane z rozwojem nowych produktów leczniczych. Dokument omawia istotne kwestie wymagające rozważenia w trakcie projektowania i realizacji tego typu badań. Należy pamiętać, że IP różnią się pod względem cech farmakologicznych i wskazań do stosowania, dlatego różne części podręcznika mogą mieć zastosowanie w określonych przypadkach.

“Podręcznik powstał, by ułatwić prowadzenie badań klinicznych wczesnych faz oraz promować dobre praktyki. Zawiera wiedzę ekspertów i praktyczne wskazówki, które pomagają podnosić jakość oraz bezpieczeństwo badań, wspierając rozwój krajowego potencjału naukowego.”

– dr n. med. Elżbieta Bylina, Dyrektor Centrum Rozwoju Badań Klinicznych w Agencji Badań Medycznych



Niniejsze opracowanie jest skierowane do sponsorów, badaczy, członków zespołów badawczych oraz wszystkich zainteresowanych wczesnym rozwojem IP. Dokument ma charakter praktycznego podręcznika i nie zastępuje obowiązujących przepisów ani wytycznych, dlatego musi być adaptowany do specyfiki IP i populacji badanej. ABM opracowała również materiały edukacyjno-szkoleniowe, które mogą być przydatne w kontekście badań wczesnych faz, należą do nich m.in.:

- Karta praw i obowiązków uczestnika badania klinicznego – materiały dotyczące praw i obowiązków uczestnika badania klinicznego,
- Broszura „Pytania pomocne w podjęciu decyzji o udziale w badaniu klinicznym”,
- Broszura „W jaki sposób chronione jest moje bezpieczeństwo, jeśli zdecyduje się na udział w badaniu klinicznym?”,

- Rekomendacje dla Badaczy – proces uzyskiwania świadomej zgody, w tym wzór formularza Świadomej zgody dla uczestnika dorosłego i małoletniego
- Rekomendacje – komunikacja w badaniach klinicznych, Instrukcję opracowywania SOP czy SOP w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego – Adverse event management.

Materiały dostępne są na stronie ABM pod linkami: [materiały edukacyjne](#) oraz [materiały dla ośrodków](#). Ponadto w zakładce materiały szkoleniowe dostępne są prezentacje dotyczące pozyskiwania produktu leczniczego do badań klinicznych, rekrutacji pacjentów, świadomej zgody, zgłaszania zdarzeń niepożądanych, koordynowania badania klinicznego, badań klinicznych w populacji pediatrycznej oraz działań promocyjnych i rekrutacyjnych w badaniach klinicznych.

Treść Podręcznika będzie systematycznie aktualizowana wraz z pojawianiem się nowych regulacji prawnych i wytycznych dotyczących badań klinicznych, szczególnie w zakresie wczesnych faz.

NARODOWA STRATEGIA ONKOLOGICZNA (NSO)

Narodowa Strategia Onkologiczna (NSO) to program wieloletni na lata 2020-2030 wprowadzający kompleksowe zmiany w polskiej onkologii. Celem NSO jest m.in. poprawa skuteczności leczenia, zwiększenie przeżywalności pacjentów oraz rozwój badań naukowych i innowacyjnych terapii. Jednym z kluczowych elementów NSO jest wspieranie badań klinicznych, w tym badań wczesnych faz, które umożliwiają dostęp do nowoczesnych metod leczenia już na etapie ich rozwoju.

Rozwój ośrodków prowadzących badania faz wczesnych wzmacnia potencjał naukowy kraju, podnosi standardy opieki onkologicznej i promuje współpracę międzynarodową. Wczesne fazy badań klinicznych są fundamentem rozwoju nowych terapii.

Niniejszy podręcznik ma na celu wsparcie takich ośrodków poprzez dostarczenie wiedzy, dobrych praktyk i wytycznych, które pomogą skutecznie i bezpiecznie prowadzić badania wczesnych faz – z korzyścią dla pacjentów i całego systemu ochrony zdrowia.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

ROZDZIAŁ 1

BADANIA PRZEDKLINICZNE

Opracowanie i ocena aktywności nowego IP to proces etapowy, w trakcie którego uzyskuje się dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, najczęściej na podstawie badań na modelach zwierzęcych. Wykorzystanie danych przedklinicznych dotyczących farmakokinetyki (PK), farmakodynamiki (PD) i toksykologii w celu oceny wpływu IP na organizm ludzki stanowi istotną podstawę planowania i prowadzenia badań klinicznych wczesnych faz.

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Międzynarodowej Rady Harmonizacji (ICH), w przypadku badań przedklinicznych należy przestrzegać wytycznych dotyczących badań bezpieczeństwa w ramach prowadzenia badań klinicznych z udziałem ludzi oraz uzyskiwania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów farmaceutycznych (Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, ICH M3(R2)). Sponsor powinien potwierdzić, że wszystkie kluczowe badania przedkliniczne są przeprowadzane zgodnie z Dobrą Praktyką Laboratoryjną (ang. Good Laboratory Practice, GLP) oraz charakteryzują się wysoką jakością i wiarygodnością.

Zgodnie z dyrektywą nr 2010/63/UE, w miarę możliwości należy stosować naukowo uzasadnione i zwalidowane metody badawcze, które nie wykorzystują żywych zwierząt. Zaleca się badania in vitro, w tym z wykorzystaniem materiałów pochodzenia ludzkiego, o ile są istotne naukowo i odpowiednio zwalidowane. Znaczenie i ograniczenia modeli in vitro należy uzasadnić.

Istotność wybranego modelu zwierzęcego powinna zostać uzasadniona we wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego wczesnej fazy. Wykazanie istotności danego modelu powinno opierać się na odniesieniu do organizmu ludzkiego w zakresie:

- ekspresji, dystrybucji i struktury pierwotnej cząsteczki docelowej (gdzie wysoki stopień homologii nie zawsze oznacza porównywalność efektów);
- farmakodynamiki;
- metabolizmu i innych aspektów farmakokinetycznych;
- powinowactwa wiązania do celu i poza nim oraz kinetyki wiązania lek–receptor.

Zgodnie z wytycznymi ICH M3(R2), w przypadku małych cząsteczek, co najmniej jeden gatunek użyty w badaniu toksyczności (gryzoń lub inny) powinien być „farmakologicznie istotny”, z uwzględnieniem celu, siły działania cząsteczki u wybranego gatunku i docelowej populacji pacjentów. Gatunek powinien być również wybrany na podstawie podobieństwa do człowieka pod kątem profilu metabolicznego in vitro. Badania na gatunkach nieistotnych mogą prowadzić do błędnej interpretacji wyników. W przypadku braku odpowiednich gatunków można zastosować białka homologiczne lub zwierzęta transgeniczne/humanizowane, wykazujące

ekspresję ludzkiego celu. Zwierzęce modele chorobowe podobne do chorób ludzkich mogą dostarczyć dodatkowych informacji o działaniu farmakologicznym, PK, dawkowaniu i bezpieczeństwie. W niektórych przypadkach badania na takich modelach mogą stanowić akceptowalną alternatywę dla badań toksyczności u zdrowych zwierząt. Należy przedstawić naukowe uzasadnienie stosowania modeli chorób zwierzęcych w celu potwierdzenia bezpieczeństwa cząsteczki.

Odpowiedzi biologiczne IP u zwierząt i ludzi charakteryzują się zarówno jakościowymi, jak i ilościowymi różnicami. Ich źródłem są m.in. różnice w powinowactwie cząsteczki do celów molekularnych, fizjologicznej dystrybucji tych celów w tkankach, konsekwencjach ich wiązania, mechanizmach regulacji komórkowej, szlakach metabolicznych oraz reakcjach kompensacyjnych. W tym kontekście zastosowanie ludzkich systemów komórkowych *in vitro* lub materiału pochodzenia ludzkiego może dostarczyć istotnych informacji o różnicach translacyjnych i poprawić zrozumienie znaczenia modeli zwierzęcych.

Wysoka specyficzność substancji czynnej wobec ludzkiego organizmu utrudnia ocenę ryzyka przedklinicznego, dlatego wymagana jest szczegółowa ocena ryzyka. Plan pierwszego podania IP u człowieka (FiH) powinien obejmować zastosowanie *sentinel dosing*, predefiniowane kryteria wstrzymania/przejęcia, okno bezpieczeństwa oraz plan monitoringu bezpieczeństwa dopasowany do ryzyka, zgodnie z zaleceniami EMA dla FiH i wczesnych faz.

Sposób działania IP oraz specyfika celu mogą wpływać na potencjalne ryzyko pierwszego podania leku ludziom. Przy określaniu stopnia ryzyka należy uwzględnić dane eksperymentalne i/lub literaturowe dotyczące funkcji biologicznej ludzkiego celu oraz potencjalnych skutków, biorąc pod uwagę dystrybucję tkankową, poziom ekspresji, swoistość choroby, różnice gatunkowe, polimorfizmy, homologię i konserwację celu wśród gatunków oraz ich wpływ na zamierzone działanie IP.

1.1. FARMAKODYNAMIKA

Pierwotne badania farmakodynamiki (PD) powinny koncentrować się na mechanizmie działania związanym z zamierzonym efektem terapeutycznym i dostarczać wiedzy na temat interakcji IP z celem docelowym oraz celami powiązanymi. Pierwotna i wtórna charakterystyka PD powinna być przeprowadzona *in vitro* (z wykorzystaniem materiału zwierzęcego i ludzkiego) oraz *in vivo*, przy użyciu modeli zwierzęcych, w stosownych przypadkach. Badania te mogą obejmować interakcje z celem, najlepiej powiązane z odpowiedzią funkcjonalną, np. wiązaniem i zajęciem receptora, hamowaniem enzymów, odpowiedzią komórkową wynikającą z interakcji z celem,

czasem trwania i odwracalnością lub nieodwracalnością efektu oraz zależnościami dawka–odpowieź.

Przy definiowaniu stopnia niepewności związanej ze sposobem lub efektem działania substancji czynnej należy uwzględnić m.in.: sposób działania, w tym nieodwracalne lub długotrwałe wiązanie z pierwotnym celem terapeutycznym (target), profil farmakologiczny lub PK związku, wcześniejszą ekspozycję ludzi na związki o podobnym mechanizmie działania, dane farmakokinetyczne po wielokrotnym podaniu, zwłaszcza przy schematach wielokrotnych dawek rosnących, oraz dowody z modeli zwierzęcych (np. zwierzęta knock-out, transgeniczne lub humanizowane) wskazujące na potencjalną toksyczność farmakologiczną substancji czynnej.

Selektywność i swoistość IP, a także tzw. wtórna farmakodynamika (wpływ IP na cele inne niż pożądane), powinny być krytycznie ocenione i udokumentowane. Szczególnie istotny jest rodzaj i stromość zależności dawka–odpowieź w układach eksperymentalnych, która może być liniowa w zakresie interesujących dawek lub nieliniowa. Modelowanie PK/PD jest przydatne do określania klinicznych poziomów dawkowania i schematów podawania IP, uwzględniając wielokrotne dawki i przewidywania kliniczne.

1.2. FARMAKOKINETYKA I TOKSYKOKINETYKA

Dane farmakokinetyczne (PK) i toksykokinetyczne (ang. toxicokinetic, TK) powinny być dostępne dla wszystkich gatunków zwierząt uwzględnionych w przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa. Dane te powinny wspierać interpretację wyników z modeli PD in vivo oraz badań toksykologicznych przed rozpoczęciem badania wczesnej fazy.

Sponsorzy powinni dostarczyć krótkie podsumowanie badań bioanalitycznych użytych do scharakteryzowania przedklinicznych danych dotyczących PK i TK, w tym ich dokładności, precyzji i granic oznaczalności. Należy określić i uwzględnić ekspozycję ogólnoustrojową na dawki farmakodynamicznie czynne w odpowiednich modelach zwierzęcych, zwłaszcza gdy podejrzewa się, że skutki PD mogą wpływać na bezpieczeństwo. Należy ocenić nieliniowość PK, zależności od czasu oraz potencjalny wpływ posiłku.

1.3. TOKSYKOLOGIA

Program badań toksykologicznych powinien zostać opracowany z uwzględnieniem charakterystyki IP oraz odpowiednich wytycznych ICH S6(R1), S1, S2, S5, S7A/S7B, S9 i M3(R2). Toksyczność może być wynikiem nasilonych działań farmakologicznych. Tego typu

efektów nie należy ignorować przy ustalaniu bezpiecznej dawki początkowej dla ludzi, a ekspozycje, przy których obserwuje się te toksyczności, należy uwzględnić przy określaniu zakresu eskalacji dawki, która ma być badana w badaniach klinicznych. Pierwotne i wtórne dane dotyczące PD mogą wspierać generowanie hipotez dotyczących toksyczności obserwowanej *in vivo* i pomagać w interpretacji znaczenia tych ustaleń dla ludzi. Należy ocenić, czy narządy docelowe zidentyfikowane w badaniach przedklinicznych uzasadniają ukierunkowane monitorowanie kliniczne (np. badania obrazowe tomografii komputerowej, biomarkery).

Poważna toksyczność powinna prowadzić do ostrożniejszego podejścia przy ustalaniu dawek i stosowaniu strategii ograniczania ryzyka w warunkach klinicznych. W przypadku zaobserwowania poważnej toksyczności lub śmiertelności, skutki te mogą wymagać dalszych badań w celu ustalenia przyczyny zgonu lub mechanizmu toksyczności, jeśli nie było to możliwe w ramach przeprowadzonych badań, a informacje te są istotne dla projektu badania klinicznego lub planu monitorowania bezpieczeństwa. Jest to zazwyczaj spowodowane ekspozycjami, przy których obserwuje się poważną toksyczność/śmiertelność. Jeśli występują one przy ekspozycjach istotnie przekraczających zakres kliniczny, badania dotyczące przyczyny zgonu lub mechanizmu działania mogą nie być konieczne. Niektóre poważne toksyczności nie są obserwowane u ludzi, np. gatunkowo specyficzne reakcje immunologiczne z przeciwciałami monoklonalnymi. Takie toksyczności mogą zostać sklasyfikowane jako nieistotne klinicznie na podstawie odpowiednich danych i/lub uzasadnienia.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

ROZDZIAŁ 2

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ

Badania kliniczne wczesnych faz nazywane są badaniami eksploracyjnymi, ponieważ takie kwestie jak ustalenie dawki, metodologii badawczej czy sposobu monitorowania bezpieczeństwa, opierają się przede wszystkim na danych przedklinicznych. Powinny odbywać się w odpowiednio wyspecjalizowanych i wyposażonych ośrodkach klinicznych i być prowadzone przez badaczy i personel medyczny z odpowiednim doświadczeniem, posiadających odpowiednią wiedzę medyczną (w tym z zakresu farmakologii klinicznej) i niezbędne szkolenia. Członkowie zespołów badawczych powinni odbywać regularne szkolenia w celu poszerzania kompetencji z zakresu specjalistycznej wiedzy medycznej i znajomości dobrej praktyki klinicznej oraz wytycznych i procedur specyficznych dla badań klinicznych faz wczesnych.

W przypadku każdego badania klinicznego zespół badawczy powinien szczegółowo zapoznać się z protokołem badania, broszurą badacza oraz dokumentacją dotyczącą IP, aby rozumieć jego specyficzne cechy, sposób działania, oczekiwany efekt oraz móc ocenić potencjalne ryzyka. Badania wczesnych faz powinny odbywać się w kontrolowanych warunkach (np. w warunkach szpitalnych), z możliwością ścisłego nadzoru i monitorowania uczestników badania w trakcie i w odpowiednio długim czasie po podaniu, zgodnie z wymogami protokołu, specyfiką IP i wiedzą kliniczną. Ośrodki badawcze powinny mieć nieograniczony i całodobowy (24/7) dostęp do sprzętu i leków ratunkowych oraz odpowiednio wykwalifikowanego personelu w razie konieczności resuscytacji i stabilizacji stanu uczestnika badania w nagłych przypadkach (np. przypadki kardiologiczne, anafilaksja, zespół uwalniania cytokin, drgawki, niedociśnienie czy nadciśnienie itp.), a także dostępność do oddziału intensywnej terapii (OIT) oraz innego zaplecza szpitalnego, jeśli zachodzi taka potrzeba. Wcześniej należy ustalić procedury dotyczące postępowania w sytuacjach nagłych i określić obowiązki oraz zadania ośrodka badawczego i OIT w zakresie opieki medycznej czy transportu. Warto, aby ośrodek badawczy posiadał umowy/porozumienia operacyjne z OIT i właściwymi oddziałami szpitalnymi, określające zasady szybkiego transportu i przekazania uczestnika badania klinicznego. Wskazane jest również prowadzenie okresowych wspólnych szkoleń z uwzględnieniem różnych możliwych scenariuszy wystąpienia sytuacji nagłej.

Nowy IP najczęściej bada się w kohortach (zdrowych ochotników albo pacjentów w przypadku badań klinicznych w onkologii) z zastosowaniem coraz wyższych dawek pojedynczych (metoda jednorazowej dawki rosnącej). Kolejna część badania dotyczy zazwyczaj wzrastających dawek wielokrotnych (ang. dose escalation). Oprócz tego, na tym etapie rozwoju IP przeprowadzane są badania farmakologiczne, których celem jest uzyskanie jak największej wiedzy na temat IP.

Koncentrują się one przede wszystkim na:

- zbadaniu potencjalnego wpływu takich czynników jak: posiłek, płeć, wiek, różnice genetyczne i etniczne, niewydolność nerek/wątroby na PK IP;
- zbadaniu zależności między dawką lub stężeniem IP we krwi, a odpowiedzią organizmu, np. na podstawie pomiaru biomarkerów;
- zidentyfikowaniu interakcji z innymi stosowanymi produktami leczniczymi;
- badaniu wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji (ang. Absorption Distribution Metabolism Elimination, ADME) IP znakowanego radioizotopem (zwykle dedykowane małe badanie z udziałem zdrowych uczestników prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających odpowiednie zaplecze;
- określenie biodostępności lub biorównoważność (między różnymi postaciami, formulacjami IP, jeśli dotyczy);
- wpływu IP na czynność pracy serca mierzoną na podstawie odstępu QTc w zapisie elektrokardiologicznym (EKG).

Należy mieć na uwadze, że kliniczne badania farmakologiczne mogą być prowadzone od etapu FIH aż do etapu rejestracji produktu leczniczego, a także w ramach badań porejestracyjnych, podobnie jak badania interakcji międzylekowych, ADME czy odstępu QT – mogą być przeprowadzane na każdym innym etapie rozwoju IP. Zakres i moment realizacji poszczególnych modułów wynika z oceny ryzyka i wymogów regulacyjnych.

Sponsor jest zobowiązany do przekazania badaczom i personelowi badawczemu ośrodka, w którym realizowane jest badanie kliniczne wszystkich danych przedklinicznych oraz danych na temat bezpieczeństwa, tolerancji oraz PK i PD IP, jeśli są dostępne. Jest on również zobowiązany do przekazywania, a jeśli zachodzi taka potrzeba to także do omawiania aktualnych informacji na temat IP i wyżej wspomnianych kwestii przez cały okres trwania badania klinicznego. Sponsor powinien zadbać, aby główny badacz miał wystarczającą i aktualną wiedzę na temat IP, jego celu terapeutycznego, mechanizmu działania oraz potencjalnych zdarzeń niepożądanych, aby podczas procesu uzyskiwania świadomej zgody móc przekazać jak najwięcej informacji, a w trakcie badania podejmować świadome decyzje kliniczne. Informacje te sponsor przekazuje między innymi poprzez Broszurę Badacza (ang. Investigator's Brochure, IB) z bieżącą aktualizacją oraz prezentacje i omówienia dla zespołów badawczych (np. tzw. safety letters).

Przejsie z fazy przedklinicznej do pierwszego zastosowania u człowieka wiąże się z ryzykiem porównywalnym do innych etapów procesu badawczego, takich jak przejście od podania dawki jednorazowej do wielokrotnej, od badań z udziałem młodszych uczestników do osób w podeszłym wieku czy od stosowania badanego produktu w monoterapii do jego łączenia ze standardowymi lekami w badaniach interakcji.

W przypadku badań klinicznych wczesnych faz bardzo ważna jest kwestia zarządzania ryzykiem związanym z IP. Oprócz oceny ryzyka i uzasadnienia tej oceny konieczne jest opracowanie strategii minimalizacji ryzyka w trakcie badania. Ocenę ryzyka i zarządzanie ryzykiem należy udokumentować w planie zarządzania ryzykiem dla danego badania klinicznego. Ocena ryzyka powinna obejmować wszystkie aspekty prowadzenia badania.

W badaniach klinicznych typu FIH, które wiążą się z przewidywalnym ryzykiem konkretnego rodzaju ciężkich działań niepożądanych, sponsor powinien jednoznacznie opisać metody ograniczenia ryzyka w protokole, uwzględniając także leczenie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Sponsor i ośrodek badawczy powinni zadbać o bezpośredni dostęp do antidotum, jeśli takie istnieje, a także opracować plan leczenia podtrzymującego, w tym zapewnić awaryjną dostępność intensywnej opieki medycznej lub konsultacji specjalistycznej.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

ROZDZIAŁ 3

PROJEKTOWANIE BADAŃ KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ

Badania kliniczne powinny być projektowane w taki sposób, aby chronić prawa, bezpieczeństwo i dobrostan uczestników oraz zapewnić wiarygodność wyników. Według wytycznych GCP należy wdrożyć zasadę jakości poprzez projektowanie (ang. Quality by Design), aby zidentyfikować czynniki (tj. dane i procesy) kluczowe dla zapewnienia jakości badania oraz ryzyka, które zagrażają integralności tych czynników, a ostatecznie wiarygodności wyników badania. Procesy badań klinicznych i strategie ograniczania ryzyka wdrażane w celu wsparcia prowadzenia badania powinny być proporcjonalne dla bezpieczeństwa uczestników badania i wiarygodności wyników. Protokoły badań klinicznych powinny być wykonalne pod względem operacyjnym i unikać zbędnej złożoności.

Podczas projektowania badania klinicznego należy starannie rozważyć cel naukowy i cel badania. Proces selekcji uczestników powinien być reprezentatywny dla grup populacji, którym IP ma przynieść korzyści po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, aby umożliwić uogólnienie wyników na szerszą populację. Niektóre badania, m.in. badania wczesnych faz mogą jednak nie wymagać tak heterogenicznej populacji. Ze względu na to, że potwierdzenie skuteczności działania IP nie jest głównym celem badania fazy I stąd też homogenność badanej populacji nie jest zazwyczaj istotnym elementem badania.

Przy projektowaniu badania klinicznego sponsor musi zaangażować specjalistów posiadających wiedzę kliniczną i doświadczenie w leczeniu choroby będącej przedmiotem badania klinicznego. Protokoły projektowane przez zespoły nie posiadające doświadczenia klinicznego często nie odzwierciedlają warunków i wymagań prowadzenia badania w warunkach klinicznych. Oprócz klinicystów, biostatystyków, specjalistów odpowiedzialnych za opracowywanie i stosowanie modeli PK/PD, farmaceutów i bioanalityków PK/ADA w proces projektowania badania klinicznego powinni zostać zaangażowani przedstawiciele organizacji pacjenckich związanych z daną jednostką chorobową oraz przedstawiciele grup doradczych dorosłych czy dziecięcych, jeśli jest to badanie kliniczne pediatryczne, np. Young Patient Advisory Group czy POLPEDNET KIDS.

Badania kliniczne wczesnych faz, powinny być projektowane w sposób optymalizujący wiedzę, jaką można uzyskać w trakcie ich przeprowadzenia, bez narażania na ryzyko nadmiernej liczby uczestników, przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa uczestnikom badania. Projekt badania powinien uzasadniać jego każdy poszczególny etap, biorąc pod uwagę dane, jakie zostaną otrzymane w wyniku ich realizacji oraz czas na zintegrowaną ocenę przed przejściem

do kolejnego etapu badania. Jak wspomniano wcześniej, coraz powszechniejszą praktyką jest projektowanie i realizacja badań wczesnych faz na podstawie zintegrowanych protokołów, które opracowywane są w oparciu o różne modele i podejścia (np. SAD, MAD i wpływ żywności) nierzadko nakładające się na siebie w czasie. Decyzje projektowe w FIH/SAD/MAD powinny być adaptacyjnie aktualizowane wraz z pojawianiem się danych ludzkich i wynikami modelowania PK/PD, z zachowaniem predefiniowanych kryteriów zmian.

W związku z przeprowadzaniem różnych etapów badania w tym samym czasie, rekomenduje się poniższe:

- Nakładanie się etapów SAD i MAD jest dopuszczalne, ale powinno być naukowo uzasadnione i poparte punktami decyzyjnymi oraz weryfikacją dostępnych danych przed rozpoczęciem części MAD;
- Inne części badania z pojedynczą dawką (np. badanie interakcji z pokarmem) mogą być przeprowadzane równolegle z częścią SAD, pod warunkiem, że wybrana dawka i oczekiwana ekspozycja jest taka sama lub niższa od tej, która została osiągnięta w zakończonej poprzedniej kohorcie SAD, w której wszystkie istotne dane zostały przejrane i nie zostały spełnione żadne kryteria wstrzymania eskalacji dawki;
- Inne części badania, które obejmują wielokrotne dawkowanie (np. badanie interakcji lek-lek) nie powinny zasadniczo pokrywać się z wcześniejszymi kohortami SAD lub MAD (możliwe wyjątki przy spełnieniu kryteriów ekspozycyjnych i safety predefiniowanych). Wszystkie istotne dane na temat SAD i MAD powinny zostać zweryfikowane przed rozpoczęciem każdego z tych etapów badania. Wszelkie odstępstwa powinny być uzasadnione w protokole.

3.1. ZINTEGROWANY PROTOKÓŁ BADANIA KLINICZNEGO WCZESNEJ FAZY

Protokół badania klinicznego jest podstawowym dokumentem badania, sporządzanym jako jeden z pierwszych dokumentów w każdym projekcie badawczym. Protokół powinien precyzyjnie opisywać działania podejmowane w ramach badania oraz zawierać szczegółowe uzasadnienie kluczowych decyzji. **Zaleca się graficzne przedstawienie ogólnego schematu proponowanego badania i jego przebiegu w czasie**, z uwzględnieniem interwałów umożliwiających ciągłą ocenę przebiegu badania, harmonogramu wszystkich punktów decyzyjnych, a także wszelkich danych dotyczących kohort, w tym ich liczebności uwzględniając liczbę uczestników otrzymujących aktywny IP i placebo (jeśli dotyczy).

Wszystkie etapy badania, a także kryteria przejścia z jednej części badania do drugiej, powinny być szczegółowo zdefiniowane w protokole, podobnie jak ewentualne modyfikacje, oparte na całości dostępnej wiedzy na temat IP, a także danych związanych z przewidywanym ryzykiem. Jeżeli nie można z góry określić dawek dla wszystkich części badania, kryteria (doboru dawki) powinny zostać określone w protokole. Kryteria te powinny uwzględniać dane z poprzednich części badania. Należy również rozważyć możliwość przeglądu i dostosowania planowanego projektu badania w oparciu o pojawiające się nowe dane kliniczne dotyczące IP z poprzedzających lub równoległe toczących się badań klinicznych.

Obowiązki sponsora i badacza (a także wszelkich innych ekspertów oraz personelu badawczego) w procesie podejmowania decyzji powinny być jasno określone w protokole. Należy szczegółowo opisać proces odśledzenia i wskazać osoby uprawnione do złamania kodu uczestnika w sytuacjach nagłych. Odśledzenie w sytuacjach, gdy wiedza o otrzymanej interwencji jest niezbędna do natychmiastowej pomocy i leczenia uczestnika/pacjenta, może zostać przeprowadzone wyłącznie po podjęciu wspólnej decyzji badacza i sponsora badania, a wszystkie ustalenia w tym zakresie powinny być szczegółowo udokumentowane. Obowiązkiem sponsora jest dostarczenie zespołowi badawczemu procedury odśledzania, zazwyczaj w formie SOP i towarzyszącego dokumentu z wytycznymi. Proces odśledzania może być różny w zależności od badania. W niektórych przypadkach może być wykorzystywane np. centrum telefoniczne lub zautomatyzowany system do zarządzania procesem. W procedurze często przewiduje się również lekarza dostępnego na wezwanie, z którym można omówić wniosek o odśledzenie przed rozpoczęciem tego procesu.

Wszelkie zmiany w protokole, wykraczające poza ww. wstępnie zdefiniowane kryteria powinny być wdrażane poprzez tzw. substantial amendment (istotna modyfikacja) wprowadzona poprzez amendment/poprawkę/zmianę do protokołu badania klinicznego, po uzyskaniu zgody organu regulacyjnego i pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej.

3.2. NAJWAŻNIEJSZE ELEMENTY W PROJEKTOWANIU BADAŃ WCZESNYCH FAZ

WYBÓR POPULACJI BADANEJ

Większość badań klinicznych fazy I prowadzi się z udziałem zdrowych uczestników. Ułatwia to efektywną rekrutację, co pozwala na szybsze osiągnięcie celów badania i podjęcie przez

sponsora decyzji o dalszym rozwoju IP. Ogranicza to także potencjalne czynniki zakłócające analizę zdarzeń niepożądanych oraz danych PK/PD, takie jak równocześnie przyjmowane leki i/lub procesy chorobowe. Zdrowi uczestnicy zwykle lepiej tolerują intensywne procedury niż uczestnicy obciążeni chorobą współistniejącą. Uczestnicy będący pacjentami najczęściej rekrutowani są do badań faz wczesnych leków przeciwnowotworowych, w niektórych wskazaniach leków stosowanych w chorobach neurologicznych oraz w badaniach w zakresie intensywnej terapii i reanimacji, czy substancji o niskim indeksie terapeutycznym przeznaczonych do leczenia chorób zagrażających życiu.

W niektórych badaniach klinicznych po uzyskaniu oczekiwanej dawki terapeutycznej, metodologia dopuszcza łączenie populacji zdrowych uczestników oraz pacjentów. Takie podejście pozwala na oszczędność czasu i kosztów. Na etapie wczesnej oceny parametrów PK, PD i bezpieczeństwa stosuje się niższe dawki u zdrowych uczestników, co ułatwia dobór dawek i (lub) schematu podawania dla wyższych dawek podawanych następnie w dawkach w docelowej populacji pacjentów, która może generować pełniejsze dane na temat bezpieczeństwa lub PD. Zazwyczaj liczebność populacji w badaniach fazy I waha się pomiędzy 20 a 80 uczestników (w zależności od protokołu badania).

Przy podejmowaniu decyzji o przeprowadzeniu badania z udziałem zdrowych ochotników i/lub pacjentów należy wziąć pod uwagę poniższe czynniki:

- czy profil ryzyka IP (np. przewidywana toksyczność, nieliniowość PK, możliwość immunogenności, potencjalna teratogenność) uzasadniają włączenie zdrowych ochotników;
- możliwość rekrutacji zdrowych ochotników lub pacjentów zgodnie z założeniami badania, aby zwiększyć prawdopodobieństwo osiągnięcia głównych celów badania w założonym czasie;
- możliwą zmienność parametrów w tym PK, PD lub profilu bezpieczeństwa u pacjentów vs. uczestników zdrowych;
- potencjalne różnice między docelową grupą pacjentów a osobami zdrowymi (translacja wyników), związane przede wszystkim ze stanem chorobowym pacjentów, co w efekcie może stanowić pewne ograniczenie;
- możliwe interakcje związane ze stylem życia osoby badanej, np. palenie tytoniu, spożywanie alkoholu lub narkotyków, stosowanie diety;

- stosowanie przez pacjentów leków towarzyszących charakteryzujących się wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i/lub stosowanie których może wpływać na trudności w interpretacji wyników badań;
- możliwość odniesienia korzyści przez pacjenta w związku ze stosowaniem innych produktów leczniczych, terapii lub interwencji;
- przewidywane okno terapeutyczne IP;
- czynniki związane ze szczególnymi populacjami, w tym wiek, płeć, pochodzenie etniczne i genotyp(y), a także wydolność wątroby/nerek.

Kluczowe kryteria włączenia i wyłączenia w badaniach z udziałem zdrowych uczestników powinny uwzględniać odpowiedni zestaw parametrów życiowych (w tym EKG), badania laboratoryjne i oceny kliniczne, które powinny mieścić się w przyjętych normach. Niewielkie odchylenia poza te zakresy mogą być dopuszczalne, jeśli są medycznie uzasadnione i opisane w protokole. Wymagane są również testy przesiewowe zgodne z profilem ryzyka IP (np. HIV/HBV/HCV, testy na substancje psychoaktywne) oraz standardy stosowania antykoncepcji i badania wykluczające ciążę. U wszystkich uczestników (zdrowych i chorych) ważne jest, by potwierdzić wywiad medyczny przed włączeniem do badania klinicznego fazy wczesnej, zwykle przez kontakt z lekarzem rodzinnym/POZ (jeśli jest to możliwe) i/lub uzyskanie wcześniejszej dokumentacji medycznej uczestnika.

WYBÓR ODPOWIEDNIEGO OŚRODKA BADAWCZEGO I GŁÓWNEGO BADACZA

Badania kliniczne faz wczesnych, szczególnie typu FIH dotyczące IP o sprecyzowanych czynnikach ryzyka należy przeprowadzać w ośrodkach badawczych, które posiadają doświadczenie, specjalistyczną wiedzę fachową i umiejętności praktyczne, odpowiednie zaplecze/infrastrukturę, a także niezbędny sprzęt i wyposażenie oraz wdrożone procedury postępowania w obszarze prowadzenia badań klinicznych. Za całość opieki medycznej nad uczestnikami badania odpowiada Badacz, nadzorujący również opiekę medyczną świadczoną przez pozostały personel badania.

Przed wyborem ośrodka do przeprowadzenia badania klinicznego fazy wczesnej, sponsor powinien przeprowadzić ocenę jego przygotowania pod kątem szczególnych wymogów danego protokołu, np. postępowanie w sytuacjach nagłych, procedur i analiz możliwych do wykonania na miejscu (np. specyficzne oznaczenia laboratoryjne), pozyskiwania/analizy/przechowywania próbek, zdolności do rekrutacji uczestników oraz możliwości apteki w zakresie przechowywania oraz zarządzania IP.

Sponsor w wyborze ośrodka badawczego musi uwzględnić przede wszystkim:

- stopień kwalifikacji, wykształcenia i doświadczenia personelu ośrodka (szczególnie głównego badacza i współbadaczy) w dziedzinie badań klinicznych typu FIH oraz możliwości prowadzenia odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa,
- doświadczenie ośrodka z IP o różnych profilach ryzyka,
- procesy i doświadczenie ośrodka w zakresie podejmowania decyzji o eskalacji dawki,
- zaplecze ośrodka i jego możliwości w zakresie stabilizowania pacjentów w ostrych stanach zagrożenia życia lub zdrowia,
- możliwości ośrodka w zakresie resuscytacji, bliskości szpitala, dostępności zespołu ratownictwa medycznego oraz Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM).
- ośrodek powinien zapewniać natychmiastową gotowość 24/7 do interwencji medycznej podczas i po podaniu IP oraz regularne ćwiczenia procedur w sytuacjach nagłych. Wymagane są pisemne porozumienia z właściwymi jednostkami szpitalnymi, w tym OIT, określające zasady transportu i przejęcia pacjenta.

Moment przejścia z fazy przedklinicznej do pierwszego zastosowania u człowieka niesie ryzyko porównywalne z innymi kluczowymi etapami badań, np. przy zmianie dawki z jednorazowej na wielokrotną, włączeniu starszych uczestników lub rozpoczęciu terapii skojarzonej ze standardowymi lekami. Sponsorzy badań klinicznych mają obowiązek prowadzić badania nad IP – szczególnie badania FIH – w ośrodkach badawczych, których personel, pomieszczenia i zaplecze oraz wdrożone procedury odpowiadają poziomowi ryzyka związanego z IP.

Ośrodek badawczy powinien dokonać oceny wymogów badania w zakresie opieki klinicznej i zapewnić dostępność odpowiedniej liczby personelu, w tym obecność badacza/badaczy w trakcie dawkowania i w okresie obserwacji. Niezbędne minimum stanowi ocena, kompetencji i doświadczenia pracowników oraz potwierdzenie, że personel medyczny ośrodka badawczego jest odpowiednio wykwalifikowany i przeszkolony, w szczególności w zakresie postępowania w sytuacjach nagłych.

Zgodnie aktualną praktyką kliniczną oraz zapisami aneksu V będącego częścią wytycznych EMA pt. „*Guidance for the conduct of good clinical practice inspections – Phase I units*”, ośrodek badawczy **powinien mieć wdrożony system zarządzania jakością, w tym w szczególności procedury zarządzania ryzykiem, prowadzenia badań klinicznych i dokumentacji medycznej oraz zarządzania materiałem biologicznym i produktem badanym.** Sponsor powinien

upewnić się, że w ośrodku badawczym mają zastosowanie odpowiednie procedury związane z postępowaniem w sytuacji wystąpienia nagłych działań niepożądanych oraz czy ośrodek posiada umowę lub pisemne porozumienie ze szpitalnym OIOM.

Główny badacz i zespół badawczy odpowiedzialni za opiekę nad uczestnikami badań klinicznych typu FIH muszą posiadać odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie, ponieważ zazwyczaj wiążą się one z wyższym ryzykiem niż późniejsze fazy badań. Badacz musi być lekarzem w rozumieniu prawa krajowego lub wykonywać zawód, który według prawa uznawany jest za kwalifikujący do pełnienia funkcji badacza ze względu na niezbędną wiedzę naukową i doświadczenie w zakresie opieki nad pacjentem. Konkretna specjalizacja kliniczna nie zawsze jest wymagana (ustala to sponsor i ocenia Komisja Bioetyczna) – **ważniejsze jest doświadczenie w badaniach FIH/wczesnych fazach i farmakologii klinicznej oraz kompetencje w ocenie bezpieczeństwa, przy czym dobór specjalizacji powinien wynikać z profilu ryzyka i mechanizmu działania IP.**

Pozostałe osoby zaangażowane w prowadzenie badania klinicznego muszą posiadać odpowiednie kwalifikacje do wykonywania swoich zadań, zdobyte w drodze kształcenia, szkolenia i/lub doświadczenia. Badacz pełniący rolę głównego badacza musi znać specyfikę prowadzenia badań FIH, w tym mieć świadomość ewentualnej konieczności dostosowania dawkowania w trakcie badania, wraz z dostępnością nowych danych z badań u ludzi. Do jego zadań należy także ocena ryzyka wyrządzenia szkody uczestnikom, w związku z czym główny badacz musi bardzo dobrze znać treść protokołu, broszury badacza, dokumentację IP, wnioski o rozpoczęcie badania klinicznego i powiązane dokumenty (np. polisa ubezpieczeniowa) oraz wszelkie aktualne doniesienia z obszaru badania klinicznego pochodzące z literatury medycznej i naukowej. Ponadto główny badacz musi ocenić potencjalne zagrożenia i niedogodności w odniesieniu do oczekiwanych korzyści dla uczestników badań oraz przyszłych pacjentów z chorobą w kierunku leczenia której prowadzone jest badanie kliniczne.

METODOLOGIA BADAWCZA

(w tym m.in. liczba uczestników w kohorcie, kolejność i odstępy między podaniem dawki IP uczestnikom w tej samej kohorcie (np. planowanie podania IP w każdej kohorcie wg schematu sentinel dosing), przejście do kolejnej kohorty zwiększającej dawkę (na podstawie decyzji zespołu przeglądu bezpieczeństwa i danych (ang. Dose Escalation Committee, DEC) lub kolejnej części badania, stosowanie placebo))

Przy wyborze metodologii badań klinicznych wczesnych faz należy uwzględnić:

- czynniki powiązane z charakterystyką IP (np. poziom ryzyka, PK, PD, liczba poziomów dawki do przebadania itp.);

- czynniki związane z wykonalnością badania w ośrodku badawczym (np. liczba dawek na uczestnika, liczba uczestników otrzymujących dawkę w jednym dniu (mając na uwadze możliwości jednostki badawczej do reagowania w przypadku nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych), ryzyko utraty uczestników w przypadku badań długoterminowych itp.);
- czynniki związane z eskalacją dawki i bezpieczeństwem (wybór algorytmu eskalacji, zasady sentinel/staggered dosing i okna bezpieczeństwa, predefiniowane kryteria stop/go, tryb przeglądu danych przez głównego badacza i DEC/SRC);
- możliwość i sposób zaślepienia IP, jeżeli pełne zaślepienie nie jest wykonalne (np. z uwagi na postać, drogę podania lub „rozpoznawalne” działania), należy zastosować adekwatne środki ograniczania stronniczości (assessor-blind, centralny odczyt, kontrola standardu opieki).

Liczba uczestników badania w kohorcie zależy od zmienności parametrów PK i PD oraz celów badania. Można dopuścić elastyczność w zakresie liczby badanych kohort, ale każdy plan włączenia opcjonalnych dodatkowych kohort powinien być zdefiniowany z góry wraz z uzasadnieniem. Niedopuszczalne jest kontynuowanie eskalacji, jeżeli spełniono kryterium wstrzymania. Powtórzenie poziomu dawki jest dopuszczalne wyłącznie na tym samym lub niższym poziomie, z jednoznacznym uzasadnieniem (np. brak kompletności danych). Włączenie tych samych pacjentów do wielu kohort, na przykład w ramach alternatywnego schematu dawkowania kohorty, jest możliwe, ale powinno być naukowo uzasadnione w protokole. Ponowne włączenie uczestnika do kohort o wyższych dawkach jest możliwe tylko po odpowiednio zdefiniowanym pełnym okresie wyptukiwania, braku utrzymywania się efektów PD i pod warunkiem, że pacjent nie spełnił żadnego z kryteriów przerwania leczenia.

Możliwych jest wiele różnych metodologii badawczych, najczęściej stosowane to:

a) METODA SEKWENCYJNA – każda kohorta otrzymuje tylko jedną dawkę IP, a w ramach kohorty uczestnikom losowo przypisuje się albo IP, albo placebo, np. w przypadku typowej wielkości kohorty $n=8$: sześć osób otrzymuje IP, a dwie – placebo (Tabela 1). Dawki zwiększa się sekwencyjnie z każdą kolejną kohortą. W celu przebadania sześciu dawek ta metodyka wymaga około trzech razy więcej uczestników niż badanie krzyżowe. Zastosowanie grup równoległych może być uzasadnione, jeśli spodziewany okres półtrwania związku lub metabolitu jest dłuższy niż wymaga tego zastosowanie nakładających się kohort w układzie krzyżowym. Grupy równoległe mogą mieć również zastosowanie, jeśli istnieją wątpliwości co do narażania uczestników na więcej niż jedną dawkę IP, jeśli produkt biologiczny może

wywołać wytwarzanie przeciwciał neutralizujących, albo jeśli sponsor chce zbadać zmienność międzyosobniczą.

Tabela 1. Metoda sekwencyjna

Kohorty	Okresy obserwacji					
	I	II	III	IV	V	VI
K I (2 P, 6 IP)	A mg					
K II (2 P, 6 IP)		B mg				
K III (2 P, 6 IP)			C mg			
K IV (2 P, 6 IP)				D mg		
K V (2 P, 6 IP)					E mg	
K VI (2 P, 6 IP)						F mg

P – placebo (w każdej kohorcie 2 uczestników otrzymuje P, a 6 uczestników otrzymuje IP);
A-F – wzrastające dawki aktywnego IP

b) METODY KRZYŻOWE – mogą być korzystniejsze niż równoległe, ponieważ uczestnicy sami dla siebie stanowią kontrolę, jeśli chodzi o bezpieczeństwo, PK i PD, co pozwala ograniczyć potencjalną zmienność. Ocenie podlega eskalacja dawki zarówno u poszczególnych uczestników, jak i między uczestnikami, co pozwala na szacowanie wewnątrzosobniczej zmienności PK na potrzeby obliczenia wielkości próby w kolejnych badaniach.

Metody te mogą mieć zastosowanie w przypadku niewielkich cząsteczek chemicznych o krótkim okresie półtrwania, kiedy znane ryzyko i przedkliniczne dane toksykologiczne pozwalają na wielokrotną ekspozycję jednego uczestnika. Warto także uwzględnić potencjalny efekt przeniesienia procesów PK i (lub) PD, ograniczenia co do liczby pobrań krwi, rezygnacje uczestników, przebieg w czasie klirensu IP oraz jego profil metaboliczny. Choć układ krzyżowy nie nadaje się do badań IP o wydłużonych okresach półtrwania lub działaniach PD, może być przydatny do zbadania np. wpływu przyjmowania pokarmów na PK (w jednym z okresów uczestnik przyjmuje IP na czczo, w drugim po posiłku). Układy krzyżowe są stosowane również w badaniach biorównoważności produktów leczniczych biologicznych, pod warunkiem spełnienia odpowiednich kryteriów, takich jak właściwy okres wypłukania (wash-out) oraz brak immunogenności.

Metoda sekwencyjno-krzyżowa

Dawki wzrastają w ramach jednej kohorty (Tabela 2). Każdy uczestnik otrzymuje dwie lub trzy wzrastające dawki IP oraz jedną dawkę placebo (potrójna lub poczwórna metoda krzyżowa). Zwykle wewnątrzosobnicze wzrosty dawki są niewielkie, ale dzięki tej metodzie można przebadąć szerszy zakres dawek. Odstępy między podaniami u tego samego uczestnika należy ustalić na podstawie przewidywanej PK w organizmie ludzkim, a następnie potwierdzić, w miarę pojawiania się nowych danych PK/PD u ludzi.

Tabela 2. Metoda sekwencyjno-krzyżowa

Kohorty	Tygodnie					
	0	3	6	9	12	15
K I (2 P, 6 IP)	A mg	B mg	C mg			
K II (2 P, 6 IP)				D mg	E mg	F mg

P – placebo (w każdej kohorcie 2 uczestników otrzymuje P, a 6 uczestników otrzymuje IP);
A-F – wzrastające dawki aktywnego IP.

Kohorty nakładane/naprzemienne

Metoda ta dopuszcza dłuższe okresy wypłukiwania pomiędzy dawkami. Może to zredukować ryzyko efektu przeniesienia procesów PD i (lub) PK, w związku z czym może mieć zastosowanie w przypadku gdy związek lub jego aktywny metabolit ma stosunkowo długi okres półtrwania. Wzrosty dawki w tej metodzie są jednak zwykle większe, a dłuższy czas trwania badania może sprzyjać częstszym rezygnacjom uczestników z udziału w badaniu (Tabela 3).

Tabela 3. Kohorty nakładane/naprzemienne

Kohorty	Tygodnie					
	0	3	6	9	12	15
K I (2 P, 6 IP)	A mg		C mg		E mg	
K II (2 P, 6 IP)		B mg		D mg		F mg

P – placebo (w każdej kohorcie 2 uczestników otrzymuje P, a 6 uczestników otrzymuje IP);
A-F – wzrastające dawki aktywnego IP.

Podsumowując, wybór metody dla badania FIH powinien zależeć od potrzeb konkretnego IP i planu jego rozwoju. Najważniejsze czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy doborze

metodyki, to przywołane powyżej aspekty związane z charakterystyką IP i wykonalnością badania w warunkach klinicznych.

DAWKA POCZĄTKOWA I PRZEBIEG ESKALACJI DAWKI

(w tym m.in. dawka maksymalna, długość ekspozycji, droga i częstotliwość podawania IP; okres półtrwania (PK/PD), a zatem efekt IP, jeśli protokół badania dopuszcza udział tych samych ochotników w kilku kohortach; lub kumulacja w przypadku przyjmowania wielu dawek; parametry bezpieczeństwa i/lub efektu – sposób i częstotliwość ich monitorowania),

Jednym z najważniejszych etapów badań klinicznych faz wczesnych jest ustalenie dawki początkowej, która powinna wykazywać minimalne ryzyko toksyczności, co nie oznacza jednak dawki o minimalnej aktywności farmakologicznej w organizmie ludzkim. Dawka początkowa ma minimalizować ryzyko przy racjonalnym potencjale wykrycia efektu. Jest wiele metod wyboru i symulacji dawki początkowej, jedną z nich jest metoda opierająca się na bezpośredniej ekstrapolacji wyników badań na myszach, w której przyjmuje się, że 1/10 lub niższa dawka substancji badanej wywołująca 10% śmiertelność u myszy jest bezpieczną dawką początkową.

Staranny dobór dawkowania IP jest krytyczny dla bezpieczeństwa osób biorących udział w badaniach FIH. Należy zwrócić szczególną uwagę na oszacowanie przewidywanej ekspozycji (C_{max}/AUC) dla początkowej dawki stosowanej u ludzi oraz dla kolejnych poziomów zwiększania dawek w odniesieniu do maksymalnej oczekiwanej ekspozycji, przy których w modelach nieklinicznych i/lub we wcześniejszych etapach u ludzi obserwowano efekty PD oraz toksyczność (z właściwym współczynnikiem bezpieczeństwa). Przewidywana ekspozycja u ludzi przy dawce, która ma zostać podana, w porównaniu z ekspozycją, przy której obserwowano określone skutki u zwierząt w badaniach przedklinicznych lub we wcześniejszych etapach badania u ludzi, jest uważana za bardziej istotną niż względne poziomy dawek obserwowane między zwierzętami a ludźmi. Przy obliczaniu dawki początkowej, etapów eskalacji dawki i maksymalnej ekspozycji należy uwzględnić wszelkie dostępne informacje niekliniczne (profile farmakokinetyczne, farmakodynamiczne, toksykologiczne, dawka lub obserwacja zależności między ekspozycją a działaniem itp.). Ponadto konieczne jest uwzględnienie danych klinicznych (np. farmakokinetycznych, farmakodynamicznych i doniesień o zdarzeniach niepożądanych) uzyskanych w trakcie badania, dotyczących uczestników, którym podawano wcześniej dawkę/i IP. Przydatne może być również doświadczenie, zarówno niekliniczne, jak i kliniczne, z cząsteczkami o podobnym mechanizmie działania.

Dawka początkowa i maksymalna ekspozycja, a także etapy eskalacji dawki podczas badania klinicznego powinny zostać uzasadnione i opisane w protokole. Należy również szczegółowo

zdefiniować kryteria decyzyjne dotyczące planowanych etapów eskalacji dawki w oparciu o pojawiające się dane kliniczne. Odstępstwa od tych kryteriów eskalacji dawki i podejmowania decyzji stanowią istotną/e zmianę/y do protokołu i wymagają uprzedniego zatwierdzenia zgodnie z obowiązującymi przepisami. Istotne zmiany będą również konieczne w przypadku, gdy eskalacja dawki osiągnęła wstępnie zdefiniowaną maksymalną ekspozycję, a zintegrowana analiza dostępnych danych wskazuje na konieczność ostrożnej eskalacji.

Zastosowane metody i obliczenia dotyczące sposobu określania dawek i szacowanych poziomów ekspozycji, w tym metody modelowania (np. PK/PD/PBPK), powinny zostać uwzględnione w protokole i mogą zostać podsumowane w broszurze badacza.

Liczba uczestników badania klinicznego, którzy otrzymują dawkę w tym samym czasie (tego samego dnia), a także przerwa pomiędzy kolejnymi podaniami dawki IP u poszczególnych uczestników w ramach przydzielonych kohort – czy to w przypadku dawek jednorazowych, czy wielokrotnych – zależą od charakterystyki IP, jego drogi podania, ryzyka i rodzaju badania. Na przykład, zastosowanie metody, kiedy jedna osoba otrzymuje aktywny IP, a druga placebo, wskazane jest przy pierwszym podaniu IP wyższego ryzyka (tzw. strategia sentinel dosing – podanie dawki tylko jednemu uczestnikowi przed jej podaniem pozostałym uczestnikom badania oraz staggered dosing – podanie dawki ze zdefiniowanym minimalnym odstępem czasu przed jej podaniem kolejnemu uczestnikom). Z kolei, jeśli IP jest substancją niskiego ryzyka o mechanizmie działania już przebadanym u ludzi, można go podawać uczestnikom w tym samym dniu i zachowywać krótsze odstępy między kolejnymi dawkami, w zależności od obserwacji w zakresie bezpieczeństwa. Ma to zastosowanie zarówno do pojedynczych dawek, jak i wielokrotnych dawek rosnących w ramach wczesnych badań fazy I.

Wytyczne Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) sugerują następującą etapową metodę obliczania bezpiecznej dawki początkowej dla człowieka:

- przeliczenie dawki z badań toksykologicznych na dawkę równoważną u ludzi na podstawie powierzchni ciała,
- zastosowanie wskaźnika bezpieczeństwa (≥ 10 -krotnego) w celu uzyskania maksymalnej zalecanej dawki początkowej,
- ustalenie maksymalnej zalecanej dawki początkowej na podstawie przewidywanego farmakologicznego działania IP.

Wytyczne EMA wskazują, aby w procesie określania dawki początkowej IP wziąć pod uwagę wszystkie dostępne informacje na jego temat, takie jak: nowatorski charakter IP, siłę działania,

mechanizm działania, stopień swoistości gatunkowej, dane na temat zależności odpowiedzi od dawki z badań *in vitro* na komórkach ludzkich i zwierzęcych, dane na temat zależności odpowiedzi od dawki i stężenia z badań *in vivo* na zwierzętach, PK i modelowanie PK.

Zgodnie z rekomendacjami EMA, pierwszą dawkę czynnego IP należy podawać jednemu uczestnikowi, z uzasadnionym okresem obserwacji np. po 24h, zanim produkt zostanie podany kolejnej osobie. Takie podejście stosowane we wszystkich kohortach z dawką jednorazową lub wielokrotną, ogranicza ryzyko związane z jednoczesną ekspozycją IP u większej liczby uczestników badania klinicznego. Jeśli zdaniem sponsora poziom ryzyka IP nie uzasadnia zastosowania tej metody, w treści protokołu powinno się znaleźć udokumentowane uzasadnienie tej decyzji.

Jeśli różne metody szacowania dają różne wyniki, należy przyjąć najniższą wartość i uwzględnić margines bezpieczeństwa przy ostatecznym ustalaniu dawki początkowej. Jeśli dane przedkliniczne nie dają wystarczającego obrazu przewidywanej odpowiedzi u człowieka, obliczoną dawkę początkową należy obniżyć, a następnie stosować mniejsze przyrosty, jeśli można się spodziewać stromej krzywej zależności odpowiedzi od dawki.

Należy mieć na uwadze, że ustalanie dawki początkowej różni się w zależności od postaci IP. Najbardziej elastyczną postacią leku jest postać dożylna, ponieważ łatwo wówczas dostosować dawkę i przerwać podawanie wlewu, jeśli wystąpi istotne zdarzenie niepożądane. W eksploracyjnych badaniach fazy I powolny wlew dożylny (o odpowiednio ustalonej długości) z zastosowaniem sterowanej pompy infuzyjnej stanowi lepszy wybór niż bolus, chyba że ta ostatnia forma podania znajduje w danym przypadku odpowiednie uzasadnienie. Protokół powinien zawierać szczegółowe instrukcje co do szybkości i długości wlewu. W przypadku stosowania tabletek sponsor powinien przewidzieć jak największą elastyczność, aby można było uzyskać różne konfiguracje mocy dawki i przebadать ich szeroki zakres, a także wprowadzać nieplanowane zmiany dawkowania w trakcie badania klinicznego.

W przypadku dawki wzrastającej, zazwyczaj każdorazowo dawkę zwiększa się od trzech do pięciu razy przy niższych poziomach dawki, po czym stosuje się mniejsze przyrosty w okolicach przewidywanego zakresu terapeutycznego. Kolejne wzrosty dawki i ich stopień należy planować dopiero po uważnym przeanalizowaniu wszystkich dostępnych danych na temat poprzedniego poziomu dawki. Seryjne pomiary stężenia IP we krwi (dane PK) podczas badania pozwalają na dobieranie odpowiednich wzrostów dawki na podstawie ekspozycji na IP. Z zasady przy

ustalaniu przyrostów pomiędzy kolejnymi poziomami dawki powinno się brać pod uwagę obserwowaną w badaniach przedklinicznych zależność dawka – toksyczność albo dawka – efekt, w zależności od tego, która jest krzywą o bardziej stromym nachyleniu. Im bardziej stroma jest krzywa zależności dawka – toksyczność albo dawka – efekt, tym mniejsze przyrosty dawki należy zakładać.

Protokół badania powinien zawierać klarowny opis procesu podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki, tj. na podstawie jakich danych decyzje te będą podejmowane, w jakich dopuszczalnych granicach i przez kogo. Ośrodek badawczy powinien wdrożyć procedury związane z eskalacją dawki.

Protokół badania powinien również zakładać na wstępnym etapie możliwość eskalacji dawki tak, aby przy każdej zmianie dawkowania nie było konieczności aktualizowania wersji protokołu, jak również nowej wersji Manualu Farmaceutycznego. W związku z tym poinformowanie zespołu badawczego o ewentualnym zwiększeniu liczby cykli na stałym poziomie, bez przejścia do kolejnej wyższej dawki i/lub odwrotnie, pozostaje w gestii monitora medycznego i zespołu decyzyjnego.

Protokół musi definiować zasady przerywania badania (ang. stopping rules) na podstawie pojawiających się danych klinicznych i nieklinicznych, zarówno na poziomie badania, kohorty, jak i uczestnika. W protokole warto uwzględnić pewną elastyczność – zapisy dotyczące metodyki eskalacji dawki powinny być tak sformułowane, aby dopuszczać adaptacje na podstawie pojawiających się ww. danych badawczych co pozwoli uniknąć konieczności wprowadzania poprawek do protokołu.

Spotkania w sprawie eskalacji dawki należy zaplanować z wyprzedzeniem na zakończenie każdego poziomu dawki (albo na przewidziany minimalny termin odcięcia danych), przed eskalacją do kolejnego. Oprócz głównego badacza w spotkaniach powinni brać udział przedstawiciele sponsora i ośrodka badawczego. Spotkania *ad hoc* mogą się okazać konieczne, jeśli uzyskiwane dane wymagają bardziej bezpośredniego działania lub jeśli zmieni się harmonogram dawkowania. Obecność oraz decyzje podejmowane na spotkaniach należy protokołować i terminowo przekazywać aptece szpitalnej ośrodka badawczego.

Dane dotyczące PK z reguły powinny być znane zanim rozpocznie się podawanie kolejnej planowanej dawki. W związku z czym zazwyczaj dostępne są zwalidowane oznaczenia

na potrzeby szybkiej analizy próbek PK w badaniu FIH. W przypadku, kiedy dane na temat PK są niedostępne, np. po pierwszej dawce, to uzasadnienie dla eskalacji dawki bez danych PK powinno być uzgodnione przez sponsora i głównego badacza przed rozpoczęciem badania klinicznego i opisane w protokole. Jeśli istnieje odpowiedni biomarker PD, można w ten sposób zastąpić dane PK i (lub) je uzupełnić w momencie ich uzyskania.

Dane uzasadniające eskalację dawki lub rozpoczęcie nowej części badania, zgodne z predefiniowanymi kryteriami w protokole, są kluczowe i powinny zostać opisane w protokole. Należy rozważyć analizę wszystkich danych z aktualnej kohorty wygenerowanych do momentu podjęcia decyzji o eskalacji dawki lub przejścia do kolejnego etapu badania (kolejnej kohorty z wyższą dawką IP). Gromadzenie danych zgodnie z planem protokołu w danej kohorcie dawkowania powinno zostać zakończone, aby można było przejść do kolejnej kohorty dawkowania.

Dawka początkowa stosowana u zdrowych uczestników

Wskaźnik dotyczący największej dawki, w przypadku której nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), powinien zostać określony w przeprowadzonych przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa. NOAEL jest powszechnie akceptowanym punktem odniesienia dla bezpieczeństwa, gdy jest wyznaczony na podstawie odpowiednich badań na zwierzętach i może służyć jako punkt wyjścia do określenia przypuszczalnie bezpiecznej dawki początkowej. Do oszacowania równoważnej ekspozycji u ludzi należy wykorzystać wartości osiągnięte przy NOAEL u najbardziej odpowiednich gatunków zwierząt (które niekoniecznie muszą być gatunkami najbardziej wrażliwymi). Oszacowanie powinno opierać się na najnowocześniejszym modelowaniu (np. PK/PD i PBPK) i/lub z wykorzystaniem współczynników allometrycznych.

Należy również określić ekspozycję dla PD w farmakologicznych badaniach przedklinicznych, w tym w badaniach ex vivo i in vitro w tkankach ludzkich, jeśli to możliwe, a dane te należy wykorzystać do określenia minimalnego poziomu oczekiwanego efektu biologicznego (ang. minimal anticipated biological effect level, MABEL) u ludzi oraz oszacowania dawki farmakologicznie czynnej (ang. pharmacologically active dose, PAD) i/lub przewidywanego zakresu dawek terapeutycznych (ang. anticipated therapeutic dose range, ATD) u ludzi. Stosując te podejścia, należy uwzględnić potencjalne różnice we wrażliwości na mechanizm działania IP u ludzi w porównaniu ze zwierzętami. Ponadto, w szacowaniu minimalnego oczekiwanego efektu biologicznego, dawki farmakologicznie czynnej i/lub przewidywanego zakresu dawek

terapeutycznych należy uwzględnić wyniki badań in vitro wiązania docelowego i zajętości receptora w komórkach docelowych u ludzi i odpowiednich gatunków zwierząt oraz ekspozycji na dawkę/i farmakologiczną/e u odpowiednich gatunków zwierząt. W miarę możliwości wszystkie istotne dane należy zintegrować w odpowiednim podejściu modelowym w celu określenia MABEL, PAD i/lub ATD.

Dawka początkowa dla zdrowych ochotników powinna być dawką niższą niż PAD, chyba że istnieje mocne uzasadnienie naukowe dla zastosowania wyższej dawki. W zależności od charakteru IP, poziomu zaawansowania wyników badań przedklinicznych oraz wiedzy o IP, dawka początkowa powinna być określana na podstawie MABEL, PAD lub NOAEL. Uzasadnienie naukowe dla dawki początkowej powinno zostać zawarte w protokole i może znaleźć się też w broszurze badacza.

Aby dodatkowo ograniczyć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, przy obliczaniu dawki początkowej stosuje się zazwyczaj tzw. współczynniki bezpieczeństwa. Uzasadnienie zastosowanych współczynników bezpieczeństwa powinno zostać szczegółowo opisane w broszurze badacza i protokole.

Powinny one uwzględniać potencjalne ryzyko związane z:

- nowością substancji czynnej;
- jej właściwościami farmakodynamicznymi, w tym nieodwracalnymi lub długotrwałymi skutkami oraz kształtem krzywej dawka-odpowiedź;
- istotnością modeli zwierzęcych zastosowanych w badaniach bezpieczeństwa;
- charakterystyką i granicami ustaleń dotyczących bezpieczeństwa;
- wątpliwościami związanymi z oszacowaniem MABEL, PAD i oczekiwaną ekspozycją u ludzi;
- immunogennością (ADA) i nieliniowość PK.

Oprócz wyników przedklinicznych, przy ustalaniu dawki początkowej należy uwzględnić także możliwości monitorowania bezpieczeństwa u ludzi (parametry kliniczne, badania laboratoryjne, EKG, właściwe biomarkery oraz – jeśli uzasadnione – odpowiednie badania obrazowe), tak aby w razie wystąpienia wczesnych sygnałów móc szybko wykryć i ograniczyć ryzyko.

Dawka początkowa stosowana u pacjentów

Przy ustalaniu dawki początkowej dla tej grupy stosuje się podobne zasady jak w przypadku zdrowych uczestników. Celem doboru dawki początkowej w przypadku badań FIH/ wczesnych faz u pacjentów – w przypadku braku wcześniejszych danych z udziałem zdrowych ochotników – jest określenie dawki, która ma minimalny efekt farmakologiczny i wykazuje duży profil bezpieczeństwa. Należy uwzględnić również leczenie towarzyszące oraz potencjalne interakcje lekowe, jak również obecność schorzeń współistniejących, w tym zaburzeń czynności narządów, takich jak nerki czy wątroba. Dawka początkowa powinna również uwzględniać charakter choroby w kierunku leczenia której projektowany jest IP i zakładane działanie dawki w populacji pacjentów biorących udział w badaniu.

W niektórych sytuacjach stosowanie dawki początkowej znacznie niższej od przewidywanej dawki farmakologicznej może okazać się niewystarczające w kontekście oczekiwanych efektów oraz dostępnej wiedzy na temat badanego produktu leczniczego. W takich przypadkach konieczne jest przedstawienie naukowego uzasadnienia dla zastosowania wyższej dawki, a uczestnicy badania klinicznego powinni zostać o tym w pełni poinformowani w ramach procesu uzyskiwania świadomej zgody.

Jeżeli można przewidzieć potencjalne różnice w dystrybucji docelowej, PK lub profilu bezpieczeństwa IP pomiędzy zdrowymi ochotnikami a pacjentami, należy rozważyć prowadzenie badania wg projektu SAD (z eskalacją dawki w razie potrzeby) w pierwszej kohorcie pacjentów. W określonych sytuacjach można rozważyć również inne podejścia, np. w badaniach z udziałem pacjentów onkologicznych lub z innymi ciężkimi chorobami. Najwyższa dawka lub badana w badaniach przedklinicznych ekspozycja może nie ograniczać eskalacji dawki lub najwyższej dawki badanej u pacjentów z zaawansowanym nowotworem lub chorobą, jeśli zostanie to odpowiednio uzasadnione.

Eskalacja dawki oraz maksymalna ekspozycja i dawka

Oprócz zdefiniowania dawki początkowej i maksymalnej ekspozycji, w protokole badania należy określić kryteria zwiększania dawki (eskalacji) podczas badania klinicznego. Należy określić maksymalny wzrost dawki/ekspozycji między kohortami, a także maksymalną liczbę kohort do oceny. Wybór poziomów dawkowania powinien obejmować oszacowanie poziomów ekspozycji, które mają zostać osiągnięte, potencjalne działania niepożądane (jeśli takie istnieją), a jeśli jest to istotne i wykonalne, szacowane potencjalne wyniki PD. Należy również uwzględnić obliczone PAD/ATD.

Zwiększenie dawki między dwoma poziomami dawkowania powinno być ukierunkowane na zależność dawka/ekspozycja-toksyczność lub dawka/ekspozycja-skutek zdefiniowane w badaniach przedklinicznych i dostosowane po przeglądzie pojawiających się danych klinicznych z poprzednich kohort. Wielkość przyrostów dawki powinna uwzględniać stromość krzywych zależności dawka/narażenie-toksyczność lub dawka/narażenie-efekt oraz ryzyko w szacowaniu tych zależności.

Innym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę, jest wiarygodność monitorowania potencjalnych działań niepożądanych u ludzi przed wystąpieniem potencjalnych poważnych/nieodwracalnych skutków. Ponadto, jeśli istnieją dowody na nieliniową PK potencjalnie prowadzącą do ponadproporcjonalnego wzrostu ekspozycji, należy rozważyć mniejsze przyrosty dawki i dłuższe okna obserwacji, szczególnie w późniejszych etapach SAD/MAD.

Jeśli pojawiające się dane kliniczne ujawniają istotne różnice w stosunku do danych przedklinicznych lub danych z modelowania i symulacji, może być uzasadnione dostosowanie planowanych poziomów dawek. Zmiana planowanych poziomów dawek powinna uwzględniać takie aspekty, jak stromość krzywej dawka-odpowiedź lub docelowe wysycenie. Jeśli dostępne dane wskazują na plateau ekspozycji/efektu – stabilizację efektu (czyli sytuację, w której pomimo zwiększania dawki uzyskiwany efekt jest taki sam), należy to uwzględnić przy podejmowaniu decyzji o dalszych etapach eskalacji dawki (i częstotliwości dawkowania w etapach MAD). Zmiany w poziomach dawek wykraczające poza predefiniowane reguły mogą wymagać zgłaszania istotnych zmian do protokołu i uzyskania odpowiednich zgód, chyba że zmiany takie są objęte wstępnie zdefiniowanymi kryteriami decyzyjnymi zawartymi w protokole.

Przewidywany maksymalny poziom ekspozycji, którego nie należy przekraczać w badaniu bez konieczności wnioskowania o zgodę na istotną zmianę do protokołu, powinien być wstępnie zdefiniowany w protokole dla każdej części badania. Maksymalną ekspozycję należy uzasadnić na podstawie wszystkich dostępnych danych przedklinicznych i klinicznych, w tym PD, PK, wyników badań toksyczności oraz ekspozycji w oczekiwanym zakresie dawek terapeutycznych.

W stosownych przypadkach należy uwzględnić docelowe wysycenie, a następnie maksymalną ekspozycję należy rozważyć, gdy osiągnięte zostanie całkowite zahamowanie lub aktywacja oczekiwanego celu i nie oczekuje się dalszego efektu terapeutycznego po zwiększeniu dawki. Zastosowanie maksymalnej dawki może być w niektórych przypadkach uzasadnione, np. w badaniach, w których ekspozycji nie można odpowiednio zmierzyć. Zasadniczo

maksymalna ekspozycja zdrowych ochotników powinna mieścić się w szacowanym zakresie dawek farmakodynamicznych u ludzi. Jednakże poziomy ekspozycji przekraczające zakres dawek farmakodynamicznych można, jeśli są naukowo uzasadnione i uznane za akceptowalne z punktu widzenia bezpieczeństwa, dokładnie zbadać, biorąc pod uwagę dane związane z szacowanym ryzykiem. W przypadku badań lub części badań z udziałem pacjentów, maksymalna dawka tolerowana (MTD) (jeśli ma zastosowanie) jest górnym ograniczeniem - powinna być jasno określona i nie może być przekraczana po jej ustaleniu. MTD ograniczona jest przez toksyczność ograniczającą dawkę (ang. dose-limiting toxicity, DLT), którą definiuje się jako toksyczność 3 lub wyższego stopnia, np. neutropenia 3 stopnia.

Przy określaniu zakresu dawek należy zawsze brać pod uwagę potencjalną dawkę terapeutyczną/klinicznie istotną (ekspozycję) oraz oczekiwany stosunek korzyści do ryzyka.

Przejsięcie z dawki pojedynczej na wielokrotną

Wybór odpowiedniego odstępu między dawkami i czasu trwania dawkowania dla wszystkich kohort z wieloma dawkami i części badania powinien uwzględniać specyficzne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne IP, dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa przedklinicznego oraz wszystkie dane pochodzące od pacjentów z poprzednich kohort z pojedynczą dawką. Szczególną uwagę należy zwrócić na liniową i nieliniową farmakokinetykę w oczekiwanym zakresie stężeń, okres półtrwania farmakokinetyki w porównaniu z czasem działania oraz potencjał kumulacji. Maksymalny czas trwania dawkowania powinien być określony w protokole dla każdej kohorty. Oczekiwana ekspozycja po wielokrotnym podaniu (C_{max} i $AUC(0-t)$) powinna być uwzględniona w poprzednich częściach/badaniach SAD. Jeśli jednak pojawiające się dane kliniczne po wielokrotnym podaniu sugerują tolerancję na działania niepożądane obserwowane w części SAD badania, można rozważyć wyższe ekspozycje w części MAD, pod warunkiem, że ta opcja jest wstępnie określona i poniżej ustalonej maksymalnej ekspozycji. Części dotyczące wielokrotnych dawek mogą również obejmować różne schematy i harmonogramy dawkowania, takie jak przejście z dawkowania raz dziennie na dawkowanie dwa razy dziennie.

Przerwanie dawkowania

Protokół powinien określać jednoznaczne zasady przerwania badania. Należy wskazać, kiedy przerwanie dawkowania jest ostatecznym zakończeniem dawkowania/udziału w badaniu, a kiedy tymczasowym wstrzymaniem, mając na uwadze, że:

- **„zawieszenie badania klinicznego”** oznacza przerwanie prowadzenia badania klinicznego;
- **„czasowe wstrzymanie badania klinicznego”** oznacza nieprzewidziane protokołem przerwanie badania klinicznego przez sponsora z zamiarem jego wznowienia;
- **„przedwczesne zakończenie badania klinicznego”** oznacza wczesne zakończenie badania klinicznego z jakiegokolwiek powodu przed spełnieniem warunków określonych w protokole;
- **„zakończenie badania klinicznego”** oznacza ostatnią wizytę ostatniego uczestnika lub późniejszy moment określony w protokole.

Wznowienie dawkowania jest możliwe bez istotnych zmian, jeśli wnioski z analizy danych mieszczą się w predefiniowanych warunkach dla odpowiedniego kryterium przerwania badania określonego w protokole. Musi to zostać udokumentowane decyzją DEC/SRC. Każda zgłoszona istotna zmiana powinna zawierać uzasadnienie proponowanego dawkowania i kontynuacji badania oraz szczegóły wszelkich zmian w protokole, w tym dodatkowego monitorowania bezpieczeństwa, jeśli ma to zastosowanie.

Zasady przerwania dawkowania powinny być jasno określone w protokole badania dla każdego z następujących elementów:

- ostateczne przerwanie dawkowania i zakończenie badania;
- przerwanie dawkowania dla pojedynczego uczestnika w dowolnym momencie badania;
- przerwanie dawkowania w obrębie kohorty — gdy uczestnikom w kohorcie podaje się dawkę w sposób rozłożony w czasie; — podczas wielokrotnego dawkowania;
- przejście do następnej części badania;
- wszelkich części badania, w których następuje eskalacja dawki.

Dla każdego z powyższych punktów mogą obowiązywać oddzielne zasady lub właściwe może być zastosowanie tych samych kryteriów dla kilku obszarów protokołu. Na przykład zasady przerwania dawkowania w przypadku eskalacji dawki mogą być takie same, jak te obowiązujące w obrębie kohorty lub dla poszczególnych uczestników. Zintegrowane protokoły powinny jasno określać punkty decyzyjne i kryteria dotyczące sytuacji, w których spełnione są zasady przerwania badania.

Zasady przerwania dawkowania w badaniach z udziałem zdrowych ochotników powinny obejmować co najmniej:

- „**poważne**” zdarzenie niepożądane (SAE) uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z podaniem IP u jednego uczestnika;
- „**ciężkie**” zdarzenie niepożądane (AE) uznane za co najmniej potencjalnie związane z podaniem IP u dwóch uczestników w tej samej kohorcie, niezależnie od tego, czy zdarzenia dotyczą tej samej klasy układów i narządów, czy nie.

Należy rozważyć kryteria przerwania podawania IP oparte na całościowym przeglądzie danych, uwzględniającym „umiarkowane” niepoważne działania niepożądane (tj. umiarkowane działania niepożądane, co najmniej potencjalnie związane z podaniem IP) oraz ich wpływ na PD, częstość (liczbę osób, u których występują), stosowanie więcej niż jednego leku u tej samej osoby oraz potencjalne sygnały bezpieczeństwa zidentyfikowane dla innych IP w tej samej klasie (mechanistyczne i/lub chemiczne). Należy również uwzględnić zmiany w stosunku do pomiarów wyjściowych, a nie tylko bezwzględne wartości graniczne oparte na górnych lub dolnych granicach normy, które mogą mieć zastosowanie dla zdrowych ochotników oraz kryterium przerwania leczenia dawką obejmujące maksymalną ekspozycję kliniczną (C_{max} lub AUC). Przy analizowaniu pojawiających się danych w kontekście tego kryterium należy brać pod uwagę maksymalną ekspozycję zaobserwowaną u poszczególnych osób w obrębie kohorty, a nie średnią ekspozycję.

REKRUTACJA I UCZESTNICZY BADAŃ KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ

Wszystkie materiały informacyjne i rekrutacyjne skierowane do uczestników badań klinicznych, w tym ogłoszenia dotyczące możliwości udziału w badaniu klinicznym podlegają ocenie etycznej i muszą uzyskać akceptację Komisji Bioetycznej. **Wzory materiałów (w tym zdjęcia, grafiki) należy dołączyć do wniosku o wydanie pozwolenia na badanie.**

W treści ogłoszenia dotyczącego udziału w badaniu klinicznym muszą znaleźć się poniższe informacje:

- temat/obszar oraz cel badania klinicznego z podkreśleniem, że badanie ma charakter eksperymentalny i otrzymało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej,
- podstawowe kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu klinicznym,
- informacja, że odpowiedź na ogłoszenie nie jest równoznaczna z zakwalifikowaniem do badania (to tylko wyraz zainteresowania),
- jeśli dotyczy: informacja o zwrocie kosztów / gratyfikacji finansowej (informacyjnie, bez akcentowania jako zachęty),

- sposób uzyskania dalszych informacji: dane kontaktowe i numer telefonu, pod którym można uzyskać szczegółowe informacje na temat uczestnictwa w badaniu,
- miejsce prowadzenia badania oraz nazwa firmy lub instytucji prowadzącej badanie,
- krótkie zasady przetwarzania danych lub podanie linku do polityki informacyjnej podmiotu prowadzącego badanie.

Materiały rekrutacyjne muszą mieć charakter wyłącznie informacyjny, bez elementów perswazji. W ogłoszeniu nie należy podkreślać jako najważniejszej kwestii – wynagrodzenia za udział w badaniu klinicznym, podawać nazwy produktu badanego, promować go ani sugerować, że jest on w pełni bezpieczny.

Materiały rekrutacyjne muszą być spójne we wszystkich kanałach (druk/online). Ośrodek powinien prowadzić wersjonowanie i archiwizację zatwierdzonych treści, które powinny zostać umieszczone w odpowiedniej części dokumentacji badania (ISF).

Niezależnie od wybranej metody rekrutacji uczestnicy muszą zgłaszać chęć udziału z własnej, nieprzymuszonej woli. Nie można namawiać do udziału w badaniu, ani wzbudzać w potencjalnych uczestnikach poczucia, że odmowa wiąże się z negatywnymi konsekwencjami. Informacji o możliwości udziału w badaniu klinicznym należy udzielać tak, aby były zrozumiałe dla każdego potencjalnego uczestnika bez względu na jego poziom wykształcenia czy rodzaj wykonywanego zawodu (prosty, zrozumiały, niespecjalistyczny język). Na etapie rekrutacji uczestników badania stosuje się zasadę minimalizacji danych (bez zbędnych danych identyfikujących do czasu pozytywnej preselekcji).

Do udziału w badaniu klinicznym fazy wczesnej należy rekrutować wyłącznie uczestników, którzy:

- są zdolni do udzielenia świadomej zgody,
- otrzymali wyczerpujące informacje przekazane w sposób zrozumiały dla osób nieposiadających wykształcenia medycznego, w związku z czym są świadomi:
 - ✓ charakteru i celu badania;
 - ✓ wszystkich zagrożeń, znanych i potencjalnych, a także wszelkich niedogodności, dolegliwości lub bólu, jakich mogą doświadczyć uczestnicy badania;
 - ✓ możliwości wycofania się z badania w dowolnym momencie bez podawania przyczyny;
 - ✓ możliwości wycofania ich z badania przez badacza w dowolnym momencie, jeśli nie przestrzegają protokołu lub jeśli ich zdrowie jest zagrożone.

Każdy ośrodek badawczy musi prowadzić rejestr (bazę danych) osób uczestniczących w prowadzonych przez niego badaniach i unikać częstego angażowania tych samych uczestników. Liczba badań, w których może wziąć udział jedna osoba w ciągu 12 miesięcy, zależy od:

- rodzajów IP i ich okresów półtrwania,
- dróg podania IP,
- częstotliwości i długości ekspozycji na IP,
- stosowanych procedur,
- łącznej objętości krwi pobranej od uczestnika.

Uczestnicy nie powinni otrzymywać nowego IP przez okres 3 miesięcy lub pięć okresów półtrwania (w zależności od tego, co trwa dłużej) od ostatniego IP podanego w poprzednim badaniu (określone w protokole aktualnego badania klinicznego). W niektórych przypadkach krótszy odstęp może być dozwolony, szczególnie w przypadku stosowania dobrze poznanych, dopuszczonych leków o krótkim okresie półtrwania i niewielkim prawdopodobieństwie efektu przeniesienia.

Uczestnikom nie wolno:

- brać udziału w więcej niż jednym badaniu jednocześnie,
- przyjąć więcej niż 10 mSv promieniowania w ciągu 12 miesięcy (dotyczy zdrowych uczestników).

Monitorowanie ekspozycji uczestników badań

Potencjalni uczestnicy muszą potwierdzić swoją tożsamość (przedstawić dokument ze zdjęciem), zanim zostaną dopuszczeni do udziału w badaniu. Powinni być także monitorowani w celu ograniczenia ich udziału w zbyt wielu badaniach. Można to osiągnąć poprzez: edukację; zawarcie ostrzeżeń w treści materiałów informacyjnych dla uczestników badań klinicznych, informacji o badaniu i formularzu zgody; prowadzenie przez ośrodek badawczy rejestru badań klinicznych oraz ich uczestników; utrzymywanie kontaktu z lekarzem rodzinnym uczestnika; pogłębiona rozmowa w procesie uzyskiwania świadomej zgody przez lekarza prowadzącego badanie, zachowanie czujności podczas badań przesiewowych, np. zwracanie uwagi na takie szczegóły jak ślady po wkłuciu np. na przedramieniu i obniżone parametry morfologii krwi, co może świadczyć o niedawnym udziale w innym badaniu lub ekspozycji na inny lek.

Wniosek składany do Komisji Bioetycznej musi zawierać informacje na temat procedur kontroli pod kątem równoczesnego lub niedawnego udziału uczestnika w innych badaniach.

ŚWIADOMA ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIACH KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ

Formularz świadomej zgody (ICF) na udział w badaniu wczesnej fazy opisuje znane i możliwe ryzyka oraz niepewności (z naciskiem na niepewność typową dla FIH), opierając się na podstawie danych przedklinicznych oraz wszelkich dostępnych do tego czasu danych klinicznych (np. z wcześniejszych kohort/etapów lub leków klasy pokrewnej), wraz z opisem strategii minimalizacji ryzyka (np. dawki strażnicze, dawkowanie sekwencyjne, kryteria stop/go) i planu postępowania w sytuacjach nagłych.

Sponsor zapewnia treść ICF zgodną z wymaganiami i aktualizuje ją w razie pozyskania nowych informacji, a badacz odpowiada za proces uzyskania zgody (warunki, czas na decyzję, możliwość zadawania pytań, brak presji) oraz ponowne uzyskanie zgody po zmianach. Dokonując wyboru ośrodka badawczego, sponsor powinien upewnić się, że dysponuje on rzetelnymi procedurami uzyskiwania świadomej zgody oraz szkoleniami personelu w tym zakresie oraz uwzględnić doświadczenie głównego badacza w zakresie sporządzania, weryfikacji dokumentów i pozyskiwania świadomej zgody w badaniach klinicznych wczesnych faz.

Formularz świadomej zgody na potrzeby badań klinicznych typu FIH różni się pod kilkoma względami od tego wykorzystywanego na dalszych etapach badań późniejszych faz. Przede wszystkim:

- formularz świadomej zgody opracowywany jest przez sponsora, który przekazuje ośrodkowi badawczemu zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną wzór formularza, który następnie jest konsultowany, dostosowywany i akceptowany przez ośrodek, którego zespoły badawcze posiadają największe doświadczenie w komunikacji z uczestnikiem badania klinicznego. Dodatkowo formularz może zostać skonsultowany z grupami doradczymi oraz organizacjami pacjenckimi. Sponsor jest odpowiedzialny także za aktualizację formularza i przekazywanie zmian wszystkim ośrodkom w przypadku badań wieloośrodkowych.
- formularz świadomej zgody musi zawierać przystępny dla osoby nie posiadającej wykształcenia medycznego opis całego badania klinicznego i wszystkich poszczególnych etapów, w tym uzasadnienie wielkości dawki początkowej, ścieżki eskalacji i dawki maksymalnej – szczególnie ważne informacje na temat charakterystyki leku (farmakologiczne i toksykologiczne) uzasadniające dawkę początkową oraz maksymalną powinny zostać opisane w ICF przez sponsora, który odpowiada także za wybór sformułowań i języka zrozumiałego dla osoby nie posiadającej wykształcenia medycznego.

Szczególne populacje uczestników badań klinicznych

Badania kliniczne z udziałem szczególnych populacji uczestników mogą być prowadzone jedynie w przypadkach określonych w rozporządzeniu nr 536/2014.

• **Kobiety w wieku rozrodczym**

W eksploracyjnych badaniach fazy I, takich jak badania jednorazowych i wielokrotnych dawek wzrastających, uczestniczą zwykle kobiety niezdolne do zajścia w ciążę, które podlegają standardowym kryteriom włączenia i wyłączenia. Jeśli jednak sponsor decyduje się włączyć kobiety w wieku rozrodczym, musi uwzględnić pewne szczególne uwarunkowania, w zależności od nasilenia spodziewanego efektu teratogenicznego/fetotoksycznego.

Kobieta w wieku rozrodczym może wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że:

- ✓ przeprowadzone zostały badania toksycznego wpływu na rozrodczość, a ich wyniki nie budzą zastrzeżeń co do możliwości udziału kobiet w badaniach klinicznych albo istnieje zasadny powód, dla którego przeprowadzenie badań wpływu IP na rozrodczość nie jest konieczne dla włączenia kobiet (np. biologiczny IP, badanie prowadzone w kierunku choroby kobiecej) i (lub)
- ✓ ryzyko ciąży jest zminimalizowane, np. kobieta zobowiązuje się stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji o niewielkim odsetku niepowodzeń (tj. poniżej 1% rocznie) przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu (wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży są wymienione w wytycznych GCP. Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną w postaci doustnej, powinny stosować alternatywną metodę antykoncepcji, dopóki nie wykluczy się możliwości interakcji z IP. Stosowanie skutecznej antykoncepcji w określonym czasie przed, w trakcie oraz po zakończeniu udziału w badaniu (n okresów półtrwania IP/do końca cyklu gametogenezy (zgodnie z protokołem);
- ✓ nie jest w ciąży, o czym świadczy jej cykl miesięczkowy i test ciążowy;
- ✓ otrzymała i potwierdziła zrozumienie informacji dotyczących potencjalnych zagrożeń dla rozwijającego się płodu w razie zajścia w ciążę;
- ✓ przejdzie test ciążowy przed rozpoczęciem dawkowania oraz cyklicznie zgodnie z protokołem.

Niekiedy badania kliniczne mogą być celowo prowadzone u kobiet ciężarnych, jeśli jest to populacja docelowa, dotyczy to np. badań przenikania przez łożysko. Badania u ciężarnych

wymagają odrębnego uzasadnienia naukowego, dedykowanego ICF i wzmocnionego nadzoru bezpieczeństwa.

- **Uczestnicy w podeszłym wieku**

Badania IP z udziałem uczestników w podeszłym wieku są uzasadnione, jeśli IP jest przeznaczony dla tej grupy wiekowej, a szczególnie jeśli jego działanie i metabolizm mogą przebiegać inaczej niż u osób w młodszym wieku. W tej populacji należy szczególnie ocenić zdolność do udzielenia świadomej zgody oraz zapewnić możliwość udziału osoby bliskiej w tym procesie.

- **Uczestnicy małoletni**

W przypadku badań klinicznych z udziałem małoletnich oprócz spełnienia ogólnych zasad dotyczących udziału w badaniach klinicznych, dodatkowo muszą zostać spełnione wszystkie poniższe warunki:

- ✓ uzyskano świadomą zgodę ich wyznaczonego zgodnie z prawem przedstawiciela;
- ✓ badacze lub członkowie zespołu prowadzącego badanie przeszkoleni w zakresie postępowania z dziećmi lub posiadający doświadczenie w tej dziedzinie udzielili małoletnim informacji o badaniu w sposób dostosowany do ich wieku i dojrzałości umysłowej;
- ✓ badacz respektuje jednoznaczne życzenie małoletniego, który jest zdolny do wyrażania opinii i oceny informacji dotyczących badania klinicznego oraz dotyczących odmowy jego udziału w badaniu klinicznym, lub jego wolę wycofania się z tego badania w każdej chwili;
- ✓ wobec uczestnika lub jego wyznaczonego zgodnie z prawem przedstawiciela nie stosuje się żadnych zachęt ani gratyfikacji finansowych, z wyjątkiem rekompensaty za poniesione koszty i utratę zarobków bezpośrednio związane z udziałem w badaniu klinicznym;
- ✓ celem badania klinicznego jest zbadanie sposobów leczenia choroby występującej tylko u małoletnich lub istnieje konieczność przeprowadzenia badania klinicznego z udziałem małoletnich w celu walidacji danych uzyskanych w badaniach klinicznych z udziałem osób zdolnych do wyrażenia świadomej zgody lub uzyskanych z wykorzystaniem innych metod badawczych;
- ✓ badanie kliniczne dotyczy bezpośrednio choroby występującej u danego małoletniego albo ma taki charakter, że można je przeprowadzić tylko z udziałem małoletnich;

- ✓ istnieją podstawy naukowe, aby przypuszczać, że udział w badaniu klinicznym przyniesie zainteresowanemu małoletniemu bezpośrednie korzyści większe niż związane z nim ryzyko i obciążenia lub pewne korzyści populacji reprezentowanej przez zainteresowanego małoletniego oraz że takie badanie kliniczne będzie wiązało się jedynie z minimalnym ryzykiem i minimalnym obciążeniem dla zainteresowanego małoletniego w porównaniu do standardowego sposobu leczenia choroby, na którą cierpi dany małoletni.

Małoletni bierze udział w procedurze wyrażania świadomej zgody w sposób dostosowany do jego wieku i dojrzałości umysłowej.

Jeżeli w trakcie trwania badania klinicznego małoletni osiągnie wiek 18 lat, w którym osiąga zdolność do wyrażenia świadomej zgody, wymagane jest uzyskanie jego wyraźnej świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym przed kontynuacją uczestnictwa w badaniu klinicznym.

- **Pacjenci (uczestnicy badań klinicznych z określoną jednostką chorobową)**

Badania FiH i faz wczesnych z udziałem zdrowych ochotników i/lub pacjentów to często nieterapeutyczne badania kliniczne (które nie muszą przynieść bezpośredniej korzyści terapeutycznej). Poniżej przykłady badań fazy I z udziałem pacjentów.

Uczestnicy o dobrym stanie zdrowia, ale cierpiący na przewlekłe, stabilne schorzenie (np. astmę, katar sienny, cukrzycę typu II lub nadciśnienie) mogą otrzymywać jednorazowe dawki lub krótkie kursy terapii IP, które nie przyniosą im korzyści terapeutycznych – takie badania mogą być pomocne w podjęciu decyzji, czy podejmować dalsze badania u liczniejszej grupy pacjentów, którzy mogą osiągnąć korzyść kliniczną.

Badania typu FiH nad cytotoksycznymi IP w leczeniu nowotworów zwykle posługują się metodyką wielokrotnych dawek wzrastających, by ocenić tolerancję i PK IP – takie badania muszą być prowadzone wśród pacjentów.

Badania PK badanego produktu u pacjentów z różnym nasileniem zaburzeń czynności nerek lub wątroby, w tym, jeśli to konieczne, w celu wypracowania zaleceń dotyczących dostosowania dawki u takich pacjentów – takie badania są trudne ze względu na powolną rekrutację pacjentów i wątpliwości natury etycznej. Z tego względu zwykle przesuwane są na późniejszy etap w procesie rozwoju IP, zwykle planuje się je po wstępnej charakterystyce IP w populacji mniej obciążonej.

W procesie informowania pacjenta/zdrowego ochotnika o możliwości udziału w badaniu klinicznym fazy wczesnej można skorzystać z rekomendacji dotyczących procesu pozyskiwania świadomej zgody opracowanej przez ABM, udostępnionych w [Materiałach kierowanych do Ośrodków prowadzących badania kliniczne](#). Opracowane rekomendacje odnoszą się zarówno do badań z udziałem uczestników dorosłych, jak i dzieci oraz ogólnych warunków jakie powinny mieć miejsce w procesie informowania o badaniu klinicznym i uzyskiwania świadomej zgody.

MONITOROWANIE I KOMUNIKACJA W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Badacz rejestruje i dokumentuje wszystkie zdarzenia niepożądane (AE) oraz klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i innych badaniach bezpieczeństwa, wskazane w protokole za kluczowe dla oceny bezpieczeństwa oraz zgłasza je sponsorowi zgodnie z wymogami dotyczącymi zgłaszania danych i w terminach określonych w protokole. Oprócz tego badacz zgłasza niezwłocznie sponsorowi wszystkie poważne zdarzenia niepożądane (SAE), jakie wystąpiły u uczestników prowadzonego przez niego badania klinicznego, chyba że protokół stanowi inaczej, a w stosownych przypadkach przesyła sponsorowi sprawozdanie z działań następnych, aby umożliwić mu ocenę, czy poważne zdarzenie niepożądane ma wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w ramach badania klinicznego. Błędy w stosowaniu IP, wystąpienie ciąży u uczestniczki badania / partnerki uczestnika badania (jeśli dotyczy) oraz zastosowania IP nieprzewidziane w protokole, w tym przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania produktu, podlegają takiemu samemu obowiązkowi zgłaszania jak poważne zdarzenia niepożądane. Przy określaniu, czy zdarzenie niepożądane jest działaniem niepożądanym, rozważa się, czy istnieje uzasadniona możliwość istnienia związku przyczynowo-skutkowego między zdarzeniem a przyjęciem IP w oparciu o analizę dostępnych danych. Ocena przyczynowości sformułowana przez badacza nie może zostać pominięta przez sponsora nawet jeśli sponsor się z nią nie zgadza.

W związku z powyższym projekt badania klinicznego musi zawierać szczegółowy plan monitorowania bezpieczeństwa. Na podstawie wiedzy o IP, wyników przedklinicznych badań toksykologicznych oraz wszelkich posiadanych w momencie projektowania danych należy zidentyfikować najbardziej prawdopodobne, potencjalne działania niepożądane. Cały personel badawczy powinien zostać przeszkolony w zakresie identyfikacji tych działań niepożądanych, procesu zgłaszania oraz reagowania w przypadku ich wystąpienia, szczególnie w zakresie nieprzewidzianych, nagłych reakcji niepożądanych. Bardzo ważne jest, aby w każdym badaniu z podwójnie ślepą próbą znajdowały się jasne instrukcje dotyczące odśledzania w nagłych

przypadkach (badacz odślepia przypisanie uczestnika do grupy w trakcie badania klinicznego tylko wówczas, gdy odślepienie jest istotne dla bezpieczeństwa uczestnika). Strategie leczenia potencjalnych zagrożeń/działań niepożądanych powinny zostać opisane w protokole z uwzględnieniem określenia rodzaju i dostępności odtrutek/leczenia oraz jasny plan dostępności i reagowania oddziałów ratunkowych, a także wskazanie szczegółów dotyczących obecności i szczególnych kwalifikacji personelu medycznego w takich sytuacjach, jeśli sponsor tego wymaga np. konieczność posiadania specjalistycznego przeszkolenia w określonym obszarze. W protokole powinno znajdować się również uzasadnienie długości okresu oraz charakteru monitorowania stanu zdrowia uczestnika w ośrodku badawczym, a w razie potrzeby poza nim, w razie wystąpienia działania niepożądanego.

Sponsor badania klinicznego ma obowiązek niezwłocznego zgłaszania wszystkich stosownych danych dotyczących podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych badanych produktów leczniczych (ang. Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR). Dlatego, tak istotne jest opracowanie planu szybkiej komunikacji w przypadku wystąpienia SUSAR oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. Serious Adverse Event, SAE) lub poważnych odstępstw od protokołu związanych z bezpieczeństwem, pomiędzy sponsorem, wszystkimi ośrodkami badawczymi, badaczami i uczestnikami badania. W przypadku badań wieloośrodkowych szczególnie ważne jest jasne zdefiniowanie procedur komunikacji w sprawie danych dotyczących bezpieczeństwa lub szybkiego wdrażania działań korygujących lub zapobiegawczych pomiędzy sponsorem a wszystkimi ośrodkami badawczymi realizującymi badanie kliniczne, badaczami i uczestnikami badania. Sponsor powinien dopilnować, aby przed rozpoczęciem badania wdrożone zostały procedury umożliwiające szybkie zgłaszanie i informowanie o SUSAR badacza/y, właściwych organów regulacyjnych i komisji bioetycznych w zainteresowanych państwach członkowskich oraz raportowanie do systemu EudraVigilance w terminach: 7 dni (zdarzenia śmiertelne/zagrażające życiu, z uzupełnieniem do 8 dni) i 15 dni dla pozostałych.

W przypadku pojawienia się nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa IP, sponsor powinien poinformować badaczy i uczestników badania jak najszybciej to możliwe, przed planowanym podaniem kolejnej dawki IP.

FORMULARZE INFORMACYJNE I MATERIAŁY DLA UCZESTNIKÓW BADAŃ KLINICZNYCH

Formularze i materiały informacyjne o badaniu klinicznym, które są przekazywane potencjalnemu uczestnikowi i/lub jego opiekunowi prawnemu muszą być napisane w sposób zrozumiały dla osób nie związanych z medycyną czy nauką, by treści w nich zawarte były w pełni zrozumiałe i nie budzące wątpliwości. Przed ostatecznym zatwierdzeniem dokumentów przeznaczonych dla uczestników badania powinny one zostać przeczytane i skonsultowane przez osoby nieposiadające wykształcenia medycznego, potencjalnych pacjentów, osoby nie związane z badaniem klinicznym, w celu potwierdzenia i upewnienia się, że informacje i treść dla uczestników badania jest napisana prostym i zrozumiałym językiem.

Zgodnie z podrozdziałem 3.2.5 Podręcznika, potencjalni uczestnicy badania klinicznego i/lub ich prawni opiekunowie powinni uzyskać informacje na temat charakteru i celu badania w sposób umożliwiający im zrozumienie trudnej terminologii medycznej.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

ROZDZIAŁ 4

REALIZACJA BADAŃ KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ

4.1. BADANIA PRZESIEWOWE (SCREENING)

Zaproszenie do badań przesiewowych potencjalnych uczestników badania klinicznego może nastąpić dopiero po uzyskaniu zgody właściwych organów regulacyjnych na prowadzenie badania klinicznego, pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej oraz uzyskaniu od uczestnika świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym. Zakres badań przesiewowych musi być uzasadniony ryzykiem i celem badania oraz opisany w protokole.

Badacz kwalifikuje kandydatów do udziału w badaniu na podstawie kryteriów zawartych w protokole badania, są to często m.in.:

- wywiad medyczny i badania fizykalne;
- informacje na temat leków przyjmowanych w określonym okresie przed rozpoczęciem badania;
- badania EKG;
- badania krwi i moczu w ramach oceny bezpieczeństwa;
- testy pod kątem substancji psychoaktywnych — np. alkohol, kannabinoidy, kokaina, morfina, benzodiazepiny, barbiturany i amfetaminy;
- badania w kierunku chorób zakaźnych, np. HIV, WZW typu B i C;
- testy ciążowe u kobiet w wieku rozrodczym, które mogą zajść w ciążę;
- testy swoiste dla badania klinicznego, np. holter EKG, echokardiogram, badania czynności płuc (np. spirometria), badania laboratoryjne czynności nerek, testy genetyczne (wymagają odrębnych zgód i polityki przechowywania/dostępu do wyników);
- w przypadku IP, które wpływają na układ odpornościowy: badania wykluczające aktywne lub niedawne zakażenia, takie jak gruźlica i infekcje dróg moczowo-płciowych;
- dokumentacja medyczna dostarczona przez uczestnika badania i informacje uzyskane od lekarza rodzinnego (jeśli uczestnik wyraził zgodę).

Zanim kandydaci poddadzą się testom np. test ciążowy, test w kierunku obecności wirusów lub substancji psychoaktywnych, badacz musi wyjaśnić każdemu uczestnikowi, co się stanie w przypadku, gdy któryś z wyników okaże się dodatni. Jeśli potencjalny uczestnik badania zostanie uznany za nieodpowiedniego kandydata do udziału w badaniu, należy mu wyjaśnić, dlaczego.

Zdrowi uczestnicy często wykazują niewielkie odchylenia od normy w badaniach krwi i moczu oraz w EKG. Na przykład nierzadko stwierdza się odbiegające od normy stężenie transaminaz w surowicy, obecność erytrocytów w moczu bądź rytm węzłowy w EKG. Niektórzy monitorzy i/lub audytorzy interpretują włączanie takich osób jako odstępstwo od protokołu badania przeznaczonego dla zdrowych uczestników. Często jednak tego rodzaju odchylenia zwykle nie są klinicznie istotne i nie uzasadniają wykluczenia kandydata z udziału w badaniu. O ich istotności klinicznej powinien decydować główny badacz/ współbadacz, a protokół powinien dopuszczać taką możliwość ze wskazaniem przypadków, kiedy jest to możliwe.

4.2. IDENTYFIKACJA UCZESTNIKÓW BADANIA

Za każdym razem należy zweryfikować tożsamość uczestników (dokument ze zdjęciem oraz numerem PESEL) zakwalifikowanych do badań przesiewowych. Uczestnicy, którzy na czas badania pozostają na terenie ośrodka badawczego, powinni otrzymać rodzaj identyfikatora, np. opaskę na nadgarstek z numerem identyfikacyjnym, zgodnie z zasadami przyjętymi w ośrodku badawczym. Tożsamość uczestnika należy zweryfikować każdorazowo przed wykonaniem każdej procedury, procedur takich jak pobieranie krwi, podawanie IP, badanie lekarskie, wykonanie badania EKG, itd. lub zapisywanie informacji w karcie obserwacji klinicznej. Na wszystkich próbkach i wynikach powinien znajdować się numer uczestnika i numer badania klinicznego i/ lub kod kreskowy (z zakodowanym numerem uczestnika).

4.3. BEZPIECZEŃSTWO I MONITOROWANIE STANU UCZESTNIKÓW BADANIA

Badacz ma obowiązek analizować stan zdrowia uczestników przez cały czas trwania badania i ewentualnie wycofywać go z udziału w badaniu w przypadku zagrożenia zdrowia lub życia uczestnika. Powinno to przebiegać z zastosowaniem wytycznych ujętych w protokole, m.in.:

- monitorowanie zdarzeń niepożądanych,
- badanie fizykalne,
- regularny pomiar parametrów życiowych, takich jak tętno i ciśnienie krwi,
- badania laboratoryjne w ramach oceny bezpieczeństwa,
- stałe monitorowanie zmiennych takich jak EKG i pulsoksymetria,
- testy swoiste dla badania określone w protokole, np. testy czynnościowe płuc, badanie nerek itp.

Oceny bezpieczeństwa uczestników badania, które będą rutynowo przeprowadzane, ich harmonogram oraz wszelkie dodatkowe działania monitorujące lub interwencje (takie jak ocena radiologiczna lub dializoterapia) powinny być wstępnie określone w protokole zgodnie ze znanym profilem bezpieczeństwa farmakologicznego i przedklinicznego oraz uwzględnieniem potencjalnego ryzyka.

Należy również prowadzić zgodnie z protokołem rutynowe monitorowanie ogólne (np. parametrów życiowych, EKG, objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony układu oddechowego, klinicznych wyników badań laboratoryjnych lub ogólnej oceny neurologicznej, badania fizykalnego i wywiadu) w celu wykrycia potencjalnych nieoczekiwanych działań niepożądanych niezwiązanych ze znanymi właściwościami IP. Oceny, integrujące dostępną wiedzę z szybkim przetwarzaniem pojawiających się nowych informacji, mają kluczowe znaczenie dla wczesnego rozpoznania rozwijającej się toksyczności. Dokładny charakter ocen i ich harmonogram powinny być określone w protokole badania. Każda propozycja rutynowego pominięcia oceny powinna być oparta na podstawach naukowych.

Pojawiające się dane kliniczne mogą być również wykorzystywane do uzasadnienia zmiany częstotliwości lub harmonogramu ocen, w ramach wstępnie określonych w protokole limitów/odstępstw lub poprzez wprowadzenie istotnej zmiany. Długość okresu obserwacji uczestników powinna być określona w protokole (np. w przypadku możliwych opóźnionych działań niepożądanych). Sponsor powinien opisać, w jaki sposób należy wydłużyć monitorowanie bezpieczeństwa, aż parametry powrócą do zakresu prawidłowego lub do wartości wyjściowych, w zależności od populacji.

Należy również rozważyć wydłużenie monitorowania, np. gdy mechanizm działania leku wiąże się z hamowaniem lub aktywacją enzymu (monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu aktywności enzymu do wartości wyjściowych lub do akceptowalnego odsetka wartości wyjściowych) lub gdy obserwuje się przedłużone działanie farmakodynamiczne, niezależnie od czasu trwania hamowania docelowego lub profilu farmakokinetycznego IP.

Ponadto, badacz powinien poprosić kandydatów na uczestników w badaniu klinicznym wczesnej fazy o zgodę na kontakt z lekarzem rodzinnym w celu poinformowania o uczestnictwie danej osoby w badaniu i zabezpieczenia jej przed ewentualnymi konsekwencjami, które mogłyby wynikać z braku przekazania takiej informacji lekarzowi rodzinnemu przez samego uczestnika badania. Osoby, które nie mają lekarza rodzinnego lub nie wyrażają zgody na kontakt

z nim, decyzja o ich włączeniu do badania powinna być podejmowana indywidualnie z uwzględnieniem bezpieczeństwa uczestnika oraz charakteru badania.

Badacz powinien poinformować lekarza rodzinnego, że jego pacjent/ci wyrazili zgodę na udział w badaniu oraz zapytać, czy zgodnie z jego wiedzą:

- choruje/ą lub chorował/li na jakieś istotne choroby,
- przyjmuje/ą lub przyjmował/li niedawno jakiekolwiek leki,
- brał/li ostatnio udział w innym badaniu klinicznym.

Badacz powinien poprosić lekarza rodzinnego o pisemną informację na temat danego pacjenta/ów. Musi też być w stanie uzasadnić decyzję, jeśli włączy do badania kandydata, którego lekarz rodzinny nie udostępnił żadnych informacji. Niezależnie od tego, czy lekarz rodzinny odpowie na prośbę o informacje, to na badaczu spoczywa ostateczna odpowiedzialność za właściwą ocenę kwalifikacji kandydata przed jego włączeniem do badania.

Wymagane jest, aby uczestnicy badania znali nazwiska i numery telefonu lekarzy prowadzących badanie, aby sam uczestnik (albo inny lekarz) mógł w każdej chwili skontaktować się z lekarzem dyżurnym lub lekarzem prowadzącym badanie.

Zakwalifikowanemu uczestnikowi badania wręcza się zazwyczaj tzw. kartę uczestnika badania klinicznego, która zawiera wszystkie niezbędne informacje i jest istotna także po opuszczeniu przez uczestnika badania ośrodka badawczego. Uczestnik badania jest proszony o pokazanie tej karty każdemu pracownikowi ochrony zdrowia w przypadku konieczności wizyty lekarskiej/ wizyty w szpitalu.

W trakcie badań przesiewowych oraz przez cały okres udziału w badaniu uczestnicy powinni być konsekwentnie zachęcani przez personel medyczny ośrodka do niezwłocznego zgłaszania wszelkich objawów, dolegliwości, zmian stanu zdrowia oraz informacji o przyjmowanych lekach, z wyraźnym podkreśleniem, że przekazywanie tych danych służy ich bezpieczeństwu i ochronie zdrowia oraz jakości opieki w badaniu.

Wymagane jest od ośrodka, aby:

- zapewnić opiekę medyczną przez cały okres trwania badania;
- zapewnić obecność lekarza dyżurnego, z którym można się w każdej chwili skontaktować telefonicznie;
- posiadać kontakt z monitorem medycznym z ramienia sponsora lub wyznaczonymi osobami, dostępnymi całodobowo we wszystkie dni tygodnia;

- posiadać dostęp do zespołu reanimacyjnego , by uzyskać pomoc w razie nagłej sytuacji zagrożenia zdrowia lub życia;
- do dyspozycji pacjentów dostępny był przycisk wywoławczy koło łóżka i w pomieszczeniach takich jak: toalety oraz prysznice, aby móc przywołać personel badawczy w razie nagłej potrzeby;
- zapewnić dostęp do sprzętu służącego do stałego monitorowania parametrów życiowych (np. ciśnienie, EKG, pulsoksymetria);
- posiadać procedurę zgłaszania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- posiadać procedurę odśledzenia uczestnika badania w razie ciężkiego zdarzenia niepożądanego;
- posiadać procedurę postępowania w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych AE/ SAE;
- posiadać procedurę przeniesienia uczestnika badania na oddział szpitalny.

Lekarze, personel pielęgniarski i pozostały personel ośrodka badawczego biorący udział w opiece nad uczestnikami badań klinicznych muszą być przeszkoleni i powinni posiadać ważne certyfikaty odpowiednio w zakresie podstawowych zabiegów resuscytacyjnych (ang. Basic Life Support, BLS), natychmiastowej pomocy w stanach zagrożenia życia (ang. Immediate Life Support, ILS) i zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych (ang. Advanced Life Support, ALS).

W przypadku personelu badawczego realizującego badania kliniczne pediatryczne rekomendowane jest przeszkolenie w zakresie natychmiastowej pomocy w stanach zagrożenia życia u dzieci (ang. European Paediatric Immediate Life Support, EPILS). Szkolenie EPILS jest certyfikowane przez Europejską Radę Resuscytacji.

Personel ośrodka badawczego powinien również systematycznie wykonywać testy procedur stosowanych w razie zagrożenia życia uczestnika badania, aby mieć pewność, że w trakcie wystąpienia takiej sytuacji wszyscy członkowie zespołu badawczego będą znać ścieżkę postępowania, aby zapewnić uczestnikom bezpieczeństwo i odpowiednią opiekę.

Personel inny niż badacze – w tym personel niemedyczny – ma obowiązek niezwłocznie przekazywać badaczowi wszelkie zaobserwowane lub zgłoszone przez uczestnika objawy, dolegliwości, zmiany stanu zdrowia, informacje o przyjmowanych lekach oraz inne zdarzenia mogące mieć znaczenie dla bezpieczeństwa, zgodnie z obowiązującymi procedurami ośrodka.

Sponsor wraz z badaczem powinni rozważyć powołanie grup decyzyjnych/doradczych w których skład wchodzi m.in. niezależni eksperci, którzy nie brali udziału w tworzeniu

koncepcji badania i jego wcześniejszych fazach, aby w razie wyjątkowej sytuacji mogli ją obiektywnie ocenić i zaproponować najlepszy sposób na rozwiązanie pojawiających się w czasie trwania badania wątpliwości czy problemów. Skład każdej grupy decyzyjnej powinien być udokumentowany w protokole, a pisemne oświadczenia i wnioski każdej grupy decyzyjnej muszą być gotowe przed zezwoleniem na kontynuację badania w podanych terminach, zgodnie z protokołem. Obejmuje to udokumentowanie odpowiednich kontroli jakości analizowanych danych pomiędzy kolejnymi etapami badania.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI STOSOWANE W RAMACH JEDNEJ KOHORTY UCZESTNIKÓW

Uważa się za właściwe zaprojektowanie podawania pierwszej dawki w dowolnej kohorcie tak, aby pojedynczy uczestnik otrzymał pojedynczą dawkę aktywnego IP (często określane jako dawkowanie kontrolne/wartownicze). Elastyczność w tym podejściu jest dozwolona, ale powinna być oparta na zasadzie proporcjonalności do ryzyka z jasnym uzasadnieniem naukowym dla wszelkich propozycji niestosowania tej metody. Gdy projekt badania uwzględnia stosowanie placebo, właściwe jest umożliwienie jednoczesnego podania dawki IP jednemu uczestnikowi i placebo jednemu uczestnikowi przed podaniem ich pozostałym uczestnikom w kohorcie (z odpowiednim odstępem czasowym na monitorowanie bezpieczeństwa). Takie podejście jest oczekiwane dla wszystkich kohort z pojedynczymi i wielokrotnymi dawkami, w celu zmniejszenia ryzyka związanego z jednoczesną ekspozycją wszystkich uczestników w kohorcie. To podejście kontrolne może być kontynuowane lub może zacząć być odpowiednie na późniejszych etapach projektowania badania, np. na stromej części krzywej odpowiedzi na dawkę, w momencie zbliżania się do docelowych poziomów nasycenia lub maksymalnych poziomów ekspozycji klinicznej zdefiniowanych w protokole, w przypadku nieliniowej PK lub w przypadku pojawiających się objawów klinicznych lub zdarzeń niepożądanych, które nie spełniają kryteriów przerwania leczenia. Należy zachować odpowiedni odstęp czasu między podaniem leku pierwszym uczestnikom w kohorcie a pozostałym uczestnikom w kohorcie (staggered dosing), aby móc obserwować ewentualne reakcje i zdarzenia niepożądane. Czas trwania okresu obserwacji będzie zależał od charakterystyki PK i PD oraz poziomu ryzyka związanego z IP. Pod koniec okresu obserwacji należy dokonać analizy wszystkich dostępnych danych dotyczących uczestników kontrolnych przed podaniem dawek kolejnym uczestnikom w kohorcie, z uwzględnieniem zasad przerwania podawania dawki, aby zapobiec dalszemu dawkowaniu, jeśli którakolwiek ze wspomnianych zasad zostanie spełniona.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI STOSOWANE POMIĘDZY KOHORTAMI I KOLEJNYMI CZĘŚCIAMI BADANIA

Podanie IP kolejnej kohorcie nie powinno nastąpić, zanim uczestnicy z poprzedniej kohorty nie otrzymają IP/placebo zgodnie z harmonogramem, a określone w protokole dane dotyczące PK, PD i bezpieczeństwa klinicznego, w stosownych przypadkach (dla zdefiniowanego okresu), od tych uczestników nie zostaną przeanalizowane zgodnie z protokołem. Należy również uwzględnić wyniki analizy danych wszystkich poprzednich kohort. Można wówczas zidentyfikować późno pojawiające się kwestie dotyczące bezpieczeństwa, które mogły wystąpić po punkcie czasowym decyzji o eskalacji dawki (np. 48-godzinne dane dotyczące bezpieczeństwa dla każdego uczestnika określone jako minimalne wymagane dane, podczas gdy istotne zdarzenie niepożądane występuje 7 dni po podaniu dawki). W przypadku, jeśli dostępne są pełne dane dotyczące bezpieczeństwa, brak informacji dotyczących PD lub ograniczony zestaw danych dotyczących PK może być akceptowalny w niektórych sytuacjach. Planowana/e dawka/i powinna/y zostać odpowiednio dostosowana/e, jeśli zajdzie taka potrzeba. Zintegrowana analiza danych ze wszystkich kohort pozwala także na zidentyfikowanie miejsc gdzie zasadna wydaje się adaptacja protokołu w innych obszarach, takich jak parametry monitorowania bezpieczeństwa i czas trwania lub długość okresu obserwacji, aby zapewnić ciągłe bezpieczeństwo uczestników badania. W szczególnych sytuacjach, gdy modele PK, PK/PD mają ograniczoną wartość, schematy eskalacji dawki i przejścia do dalszych części badania muszą być przemyślane i uzasadnione (np. należy rozważyć wolniejszą progresję schematu eskalacji dawki). Nieoczekiwane obserwacje mogą wymagać zmiany eskalacji dawki. Harmonogram dawkowania między kohortami powinien być określony w protokole. Elastyczność umożliwiającą zdefiniowany dłuższy czas analizy kohort w przypadku pojawiania się nowych danych może być dozwolona, ale skrócenie jej czasu dla każdej eskalacji dawki powinno być zawsze wprowadzone do protokołu w trybie istotnej zmiany, po uzyskaniu odpowiednich zgód. Przed jakąkolwiek dalszą częścią następującą po (lub nakładającą się na) części SAD lub jakiegokolwiek inny etap badania, należy uzyskać wystarczające informacje z ukończonych poprzednich części badania lub/i kohort, aby zapewnić bezpieczeństwo wybranej dawki/ekspozycji przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu kolejnego etapu badania.

4.4. OBSERWACJA KONTROLNA UCZESTNIKÓW

Protokół badania klinicznego powinien precyzować wymogi obserwacji kontrolnej uczestników.

Na przykład, badacz może prowadzić obserwację:

- wszystkich uczestników po otrzymaniu przez nich ostatniej dawki IP przez okres wskazany w protokole, w zależności od charakteru IP i badania;
- uczestników, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane, w tym istotne klinicznie nieprawidłowości wyników laboratoryjnych, dopóki zdarzenia te nie ustąpią lub nie zaczną wyraźnie ustępować;
- uczestników, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania – tak, jak gdyby je ukończyli, pod warunkiem, że wyrażą na to zgodę.

Protokół określa okres obserwacji bezpieczeństwa po ostatniej dawce (różny dla AEs i SAEs), raportowanie cięż i SAE po zakończeniu leczenia, jeśli mogą mieć związek z IP. W przypadku nowych informacji o ryzyku rozważa się ponowne uzyskanie świadomej zgody.

4.5. PRODUKT BADANY

Produkt badany (ang. Investigational Product, IP) to produkt/ substancja czynna, który jest przedmiotem badania lub jest stosowany w badaniu klinicznym jako produkt referencyjny, w tym jako placebo. Dokumentacja Badanego Produktu Leczniczego (ang. Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD) to dokument zawierający dane dotyczące jakości, produkcji i kontroli takiego produktu, który należy przygotować zgodnie z wymogami zawartymi w Załączniku I do Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) NR 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz Wytyczną w sprawie wymagań dotyczących dokumentacji chemicznej, jakościowej i farmaceutycznej badanych produktów leczniczych w badaniach klinicznych (EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2).

Zgodnie ze wspomnianymi regulacjami IMPD składa się ze wstępu, części jakościowej, która zawiera informacje o jakości chemicznej i farmaceutycznej produktu oraz części z danymi dotyczącymi farmakologii przedklinicznej i toksykologii, w której prezentowane są wyniki wszystkich badań przedklinicznych dotyczących produktu oraz dane kliniczne, o ile są dostępne. W IMPD należy również przedstawić krótkie podsumowanie oraz krytyczną analizę danych przedklinicznych i klinicznych, chyba że zostały już uwzględnione w protokole badania.

W przypadku podsumowań danych przedklinicznych i klinicznych, IMPD może zawierać odnośniki do broszury badacza.

OCENA RYZYKA IP

Zdrowi uczestnicy oraz pacjenci zgłaszający się do badań fazy I nie mogą oczekiwać spektakularnych korzyści terapeutycznych z przyjmowania IP. Muszą być świadomi, że jest to leczenie eksperymentalne, w wyniku którego mogą, ale nie muszą odnieść jakichkolwiek korzyści. Dlatego ryzyko szkody dla takich uczestników musi być minimalne. Ryzyko to należy ocenić przed każdym badaniem, zwłaszcza przy okazji przejścia od badań przedklinicznych do FIH, kiedy niepewność co do tolerancji i bezpieczeństwa IP jest z reguły największa. Oceniając ryzyko należy wziąć pod uwagę dane doświadczalne i literaturowe.

Sponsor ma obowiązek powierzyć weryfikację danych przedklinicznych osobom o odpowiednich kwalifikacjach technicznych, naukowych i klinicznych. Co najmniej jedna z tych osób nie powinna być zaangażowana w projekt. Sponsorzy, którzy nie posiadają takich osób we własnych strukturach, są zobowiązani skorzystać z usług zewnętrznych doradców.

Pod uwagę należy wziąć wszystkie elementy charakterystyki IP – takie jak klasa, nowatorski charakter, swoistość gatunkowa, mechanizm działania, siła działania, zależność odpowiedzi od dawki oraz stężenia z punktu widzenia skuteczności i toksyczności oraz droga podania.

Ryzyko należy oceniać indywidualnie dla każdego przypadku, udokumentować i przedstawić plan jego minimalizacji (np. strategia dawkowania, dostęp do OIOM, obecność anestezjologa przy podaniu) nie istnieje na to jeden prosty wzorec. Należy także rozważyć ciężkość ewentualnych działań niepożądanych oraz ich prawdopodobieństwo.

Oprócz cech charakterystycznych dla IP w ocenie ryzyka szczególnie w badaniach FIH należy brać pod uwagę także:

- możliwość znacznego negatywnego wpływu na najważniejsze układy organizmu,
- działanie agonistyczne lub stymulujące,
- nowe, nieznane wcześniej kierunki lub mechanizmy działania,
- swoistość IP utrudniająca lub uniemożliwiająca przedkliniczną ocenę ryzyka,
- duża siła działania, np. w porównaniu z naturalnym ligandem,
- wielofunkcyjność, np. przeciwciała biwalentne,
- cele komórkowe,
- cele pozwalające ominąć prawidłowe mechanizmy kontrole,

- cele odpornościowe,
- cele układowe z potencjałem znacznej amplifikacji biologicznej in vivo.

Dodatkowo należy także wziąć pod uwagę inne czynniki, takie jak procedury i ewentualne nieeksperymentalne produkty lecznicze stosowane w badaniu oraz to czy badanie prowadzone będzie u zdrowych ochotników, czy pacjentów.

Badacz ma obowiązek dokładnie zapoznać się z broszurą badacza, protokołem i analizą ryzyka/korzyści dla IP oraz upewnić się, że cały zespół zna kluczowe zagrożenia i środki ich minimalizacji (zgodnie z GCP). Ponosi on osobistą odpowiedzialność za właściwe stosowanie IP i bezpieczeństwo uczestników – w tym bieżącą ocenę ryzyka, podejmowanie decyzji klinicznych (np. wstrzymanie dawkowania), właściwe monitorowanie i raportowanie zdarzeń niepożądanych.

Jeśli potencjalni badacze mają wątpliwości co do poziomu ryzyka związanego z IP, sponsor musi zapewnić im kontakt z osobami odpowiedzialnymi za odnośne prace przedkliniczne. Lekarz z ramienia sponsora także powinien nawiązać kontakt z badaczem/ami w celu zapewnienia sprawnej komunikacji i wymiany informacji na temat badania. Jeśli badacze nadal mają wątpliwości co do danych przedklinicznych, powinni skonsultować się z niezależnym ekspertem, aby podjąć właściwe decyzje.

SZCZEGÓLNE RODZAJE IP

W przypadku badań nad szczególnym rodzajem IP, ośrodek badawczy powinien dysponować multidyscyplinarnym zespołem badawczym, odpowiednim zapleczem klinicznym i laboratoryjnym oraz posiadać procedury i specyficzne środki (np. leki), pozwalające na prawidłową i szybką reakcję w stanach nagłych wynikających z podania IP, jak np. reakcje anafilaktyczne lub złożone zespoły zależne od immunoterapii. Postępowanie oraz szczególne wymagania w przypadku tego rodzaju produktów reguluje dyrektywa 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady ws. produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE.

Biologiczny produkt badany to produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna. Jest to substancja produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego i wymaga dla swojego scharakteryzowania i oznaczenia jakości, połączenia badań fizyko-chemiczno-biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą. Produktami biologicznymi są:

- **Immunologiczne produkty lecznicze** – jakiekolwiek produkty lecznicze, w których skład wchodzi szczepionki, toksyny, surowice lub alergen.
- **Produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i ludzkiego osocza** – produkty lecznicze oparte na składnikach krwi przygotowywanych metodami przemysłowymi przez przedsiębiorstwa państwowe lub prywatne, wśród nich produkty lecznicze zawierające w szczególności albuminę, czynniki układu krzepnięcia krwi i immunoglobuliny pochodzenia ludzkiego.
- **Produkty lecznicze terapii zaawansowanej** – są to produkty stosowane w terapii genowej, somatycznej terapii komórkowej oraz produkty inżynierii tkankowej, które zawierają zmodyfikowane komórki lub tkanki lub składają się z takich komórek lub tkanek oraz przedstawiane są jako produkty posiadające właściwości regeneracyjne, naprawcze lub zastępcze tkanki ludzkiej. Produkty inżynierii tkankowej mogą zawierać żywe lub nieżywe komórki lub tkanki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego lub oba rodzaje.

Białka i przeciwciała monoklonalne często charakteryzują się długim okresem półtrwania i wymagają rzadszego podawania pacjentom. Dlatego też, w zależności od charakterystyki cząsteczki, uczestnicy powinni być odpowiednio długo obserwowani – przez 3 miesiące lub nawet dłużej. Czas obserwacji powinien wynikać z okresu półtrwania i dynamiki PD (np. immunogenność) i być uzasadniony w protokole – aby uzyskać pełen profil PK i dokonać rzetelnej oceny odpowiedzi odpornościowej. Kontrola uczestnika po zastosowaniu terapii żywymi modyfikowanymi komórkami może wymagać obserwacji od 6 do 12 miesięcy.

Przed wprowadzeniem do obrotu immunologicznego produktu leczniczego lub też sporządzonego na bazie ludzkiej krwi, czy też ludzkiego osocza, producent musi wykazać zdolność do osiągnięcia homogeniczności każdej partii produktu, jak również w stopniu, na jaki pozwala obecny poziom technologii, nieobecność określonych zanieczyszczeń wirusowych.

Farmaceutyczny preparat promieniotwórczy – jakikolwiek produkt, który, gdy jest gotowy do użycia, zawiera co najmniej jeden nuklid promieniotwórczy (radionuklid, izotop promieniotwórczy). Zależnie od rodzaju promieniowania emitowanego przez połączony nuklid wprowadzany preparat ma charakter terapeutyczny lub diagnostyczny. Preparat teranostyczny to produkt, który w zależności od sposobu przygotowania może zawierać nuklidy emitujące różne rodzaje promieniowania (do terapii lub do diagnostyki).

Generator izotopów promieniotwórczych to jakikolwiek układ mający w swoim składzie stały macierzysty nuklid promieniotwórczy, z którego wytwarzany jest pochodny nuklid promieniotwórczy, uzyskiwany poprzez elucję (wypłukiwanie) lub też inną metodą i stosowany w preparacie promieniotwórczym.

Do substancji radioaktywnych, które można podawać uczestnikom, należą:

- **IP znakowane radioaktywnie** – służące do oceny farmakokinetyki IP (wchłaniania, metabolizmu, eliminacji i pasażu żołądkowo-jelitowego); znakowane (połączone z) nuklidem o możliwie krótkim czasie półtrwania i/lub małej energii, które nie wpływają istotnie na farmakokinetykę produktu leczniczego; do tej kategorii należą także farmaceutyczne preparaty promieniotwórcze terapeutyczne (w przypadku podawania zdrowym uczestnikom); farmaceutyczne preparaty promieniotwórcze diagnostyczne i teranostyczne na etapie oceny ich bezpieczeństwa i użyteczności;
- **środki do diagnostyki radjolizotopowej (farmaceutyczne preparaty diagnostyczne)** – znakowane za pomocą izotopów promieniotwórczych emitujących promieniowanie gamma (wykorzystywane w klasycznym obrazowaniu medycyny nuklearnej, np. SPECT – tomografii emisji pojedynczego fotonu) albo emitujących pozytony (wykorzystywane w PET – tomografii emisji pozytonu), służące do obrazowania lub innej oceny przestrzennego rozkładu obecności lub funkcji specyficznych molekuł w celu oceny wpływu IP na czynność organizmu;
- **produkty biologiczne – np. krwinki czerwone znakowane ^{51}Cr (izotop chromu) albo białka znakowane ^{131}I (izotop jodu)** – do oceny ich trwałości jako pochodnej wpływu IP na czynność organizmu.

Przy wyborze zdrowych uczestników do badań nad substancjami radioaktywnymi badacz powinien:

- włączać do badania możliwie jak najmniej uczestników z uwzględnieniem epidemiologii schorzeń, dla których projektowany jest IP;
- nie narażać uczestników na większą dawkę promieniowania niż to konieczne;
- wykluczać osoby, które mają lub mogą mieć kontakt z promieniowaniem z racji wykonywanego zawodu.

WYTWARZANIE I OZNACZANIE IP

Produkty badane oraz produkty pomocnicze wytwarza się z zastosowaniem dobrej praktyki wytwarzania (ang. Good Manufacturing Practice, GMP) zapewniającej jakość celem

zagwarantowania bezpieczeństwa uczestników oraz wiarygodności danych klinicznych uzyskanych w ramach badania klinicznego. Wszystkie podmioty zaangażowane w proces związany z importowaniem, wytwarzaniem, pakowaniem lub przepakowywaniem i etykietowaniem IP, muszą postępować zgodnie z przepisami prawa i międzynarodowymi wystandaryzowanymi wytycznymi w tym obszarze. Poza GMP w Polsce obowiązują przepisy ustawy Prawo farmaceutyczne.

We wczesnych fazach rozwoju IP proces wytwórczy może się zmieniać z uwagi na nowe dane na temat IP pozyskiwane podczas badań przedklinicznych. Oznacza to, że początkowa postać IP może wymagać udoskonalenia w kolejnych etapach rozwoju IP do momentu, aż produkt będzie można podać uczestnikom badania. Podmiot powinien posiadać procedury opracowywania, dystrybucji, obsługi i retencji każdego kodu randomizacyjnego użytego do pakowania IP.

Podmioty, które zajmują się wytwarzaniem lub przygotowywaniem IP, muszą posiadać pisemne instrukcje i ewidencję procesów wytwórczych. Powinna istnieć możliwość prześledzenia losów każdej serii i wszystkich zmian wprowadzonych w procesie rozwoju IP. Wszystkie procesy: wytwarzania, przygotowania, pakowania, kontroli jakości, zwalniania serii, a także warunki przechowywania i wysyłki IP powinny być starannie i szczegółowo dokumentowane.

Produkty badane i pomocnicze powinny być odpowiednio oznakowane w celu zapewnienia bezpieczeństwa uczestników oraz wiarygodności i odporności danych uzyskanych w ramach badania klinicznego oraz w celu umożliwienia dystrybucji tych produktów w ośrodkach badań klinicznych w całej Unii Europejskiej. Zasady dotyczące oznakowania powinny być dostosowane do ryzyka dla bezpieczeństwa uczestników oraz dla wiarygodności i odporności danych uzyskanych w ramach badań klinicznych. Istnieją ponadto określone produkty, takie jak farmaceutyczne preparaty promieniotwórcze stosowane jako IP do diagnostyki, w przypadku których ogólne zasady oznakowania są nieodpowiednie ze względu na ściśle kontrolowany sposób użycia farmaceutycznych preparatów promieniotwórczych w badaniach klinicznych. Zasady oznakowania produktów badanych i pomocniczych zostały opisane w Załączniku VI do rozporządzenia nr 536/2016. Etykiety muszą zapewniać zaślepienie (gdy dotyczy), identyfikowalność (nr serii, kod uczestnika) i instrukcje przechowywania.

Za dostarczenie IP do ośrodka odpowiada sponsor, który może zlecić tę czynność upoważnionemu podmiotowi (np. wytwórcy/QP, autoryzowanemu dystrybutorowi lub firmie logistycznej), zachowując pełną odpowiedzialność za cały proces.

DOSTAWY IP DO OŚRODKA BADAWCZEGO

Sponsor nie powinien udostępniać IP ośrodkowi badawczemu, w którym będzie prowadzone badanie kliniczne wczesnej fazy, dopóki:

- wniosek o rozpoczęcie badania klinicznego nie zostanie pozytywnie rozpatrzony na piśmie przez odpowiednie organy regulacyjne i nie zostanie pozytywnej zgody Komisji Bioetycznej,
- IP nie zostanie zatwierdzony przez Osobę wykwalifikowaną (ang. Qualified Person, QP) i zwolniony przez sponsora w dwuetapowym procesie zwolnienia,
- nie zostanie wdrożona procedura odślepiania,
- nie zostanie zawarta umowa pomiędzy sponsorem a badaczem,
- w ośrodku badawczym nie zostanie przeprowadzona wizyta otwierająca/ inicjująca (ang. site initiation visit, SIV) z potwierdzeniem przygotowania apteki ośrodka do odbioru IP (pomieszczenie o ograniczonym i kontrolowanym dostępie, wyposażone w sprawny i skalibrowany sprzęt do pomiaru temperatury ze zintegrowanym systemem alarmowym, odpowiednie wyposażenie chłodnicze lub zamykana szafa do przechowywania IP w temperaturze pokojowej).

Sponsor może zwolnić IP wcześniej tylko jeśli ośrodek badawczy posiada zatrudnioną Osobę wykwalifikowaną i pod warunkiem, że osoba ta zabezpieczy IP (w procesie kwarantanny) aż do czasu spełnienia powyższych warunków.

Sponsor zapewnia odpowiednie pakowanie IP i właściwe warunki przechowywania w czasie transportu do ośrodka badawczego. Niezależnie od warunków transportu IP (np. w temperaturze otoczenia, warunkach chłodniczych albo stanie zamrożonym) w pojemniku transportowym powinny znajdować się rejestratory temperatury monitorujące temperaturę przewozu. Personel odpowiedzialny za odbiór dostawy w ośrodku badawczym powinien w momencie odbioru odczytać temperaturę w celu sprawdzenia czy nie doszło do przekroczeń, jeśli odczyty nie budzą wątpliwości osoba odpowiedzialna przyjmuje dostawę, jeśli jednak wystąpiły nieprawidłowości nakłada na IP kwarantannę oraz niezwłocznie informuje sponsora.

Ośrodek badawczy powinien mieć wdrożoną procedurę dotyczącą kwarantanny IP, którą uruchamia się w przypadku gdy doszło do nieprawidłowości w zakresie temperatury w jakiej transportowany był IP lub dokumentacja potwierdzająca okres ważności IP jest niedostępna. Procedura powinna zawierać wzór formularza, który wypełnia się w przypadku wystąpienia konieczności nałożenia na IP kwarantanny w celu udokumentowania przyczyn i okoliczności.

PRZECHOWYWANIE IP

Sponsor powinien określić m.in. zakres dopuszczalnych temperatur i warunki przechowywania IP np. ochrona przed światłem, czas przechowywania, rodzaj płynów służących do rozpuszczania/infuzji, rodzaj niezbędnego do przygotowania sprzętu oraz sposób wykonania takiej czynności. Informacje te powinny zostać przekazane nie tylko badaczowi, ale wszystkim zainteresowanym stronom, w tym monitorom i farmaceutom.

IP należy przechowywać w wyznaczonym do tego miejscu, w warunkach i okresach zgodnych z zaleceniami sponsora, wskazanych w dokumentacji IP i popartych odpowiednimi danymi na temat stabilności, a także odpowiednio podanych na etykiecie IP. Miejsca przechowywania IP powinny:

- zapewniać dość miejsca, aby można było oddzielnie przechowywać różne IP;
- być wyposażone w kontrolę temperatury, a w razie konieczności także wilgotności, z aktywacją alarmu;
- mieć ochronę przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych;
- zostać zmapowane pod kątem miejsc zbyt ciepłych i zbyt chłodnych, aby ich unikać, jeśli to konieczne;
- być zabezpieczone;
- być dostępne wyłącznie dla upoważnionego personelu;
- zawierać ewidencję dostaw i wydań IP.

ROZLICZANIE IP

Obowiązkiem badacza, farmaceuty lub innej osoby wyznaczonej jest dokumentowanie każdego etapu zarządzania i rozliczania IP, w tym:

- otrzymania IP i oceny jego stanu przy dostawie, z poinformowaniem sponsora o wynikach tej oceny;
- proces randomizacji/alokacji IP dla danego uczestnika (przydzielenie numeru/kodu leczenia);
- przygotowywania i wydania IP;
- podawania dawki lub dawek każdemu uczestnikowi zgodnie z protokołem;
- zwracania niezuczytego produktu sponsorowi lub osobie wyznaczonej, albo jego utylizacji zgodnie z procedurami sponsora;
- prowadzenia ewidencji IP;
- rozliczania całego IP otrzymanego od sponsora.

Dokumentacja ta powinna uwzględniać daty, ilości, numery serii, terminy ważności i jednostkowe numery kodowe przypisane IP i uczestnikom badania. Dokumentacja powinna zostać podpisana przez osobę sporządzającą i opatrzona datą.

Rozliczanie powinno być prowadzone w formie papierowej lub w systemie IWRS/IVRS (jeśli stosowany) i spójne z CRF.

Ośrodek badawczy musi mieć możliwość wycofania IP w każdym możliwym momencie badania, jeśli zajdzie taka potrzeba.

W celu zapewnienia bezpieczeństwa uczestników oraz wiarygodności danych z badań klinicznych, sponsor ma obowiązek ustalić z ośrodkiem badawczym kwestie dotyczące identyfikowalności, przechowywania, zwrotu i niszczenia IP, w zależności od charakteru badania klinicznego. Z tych samych powodów należy również określić takie ustalenia dla pomocniczych produktów leczniczych stosowanych w badaniu klinicznym. Zniszczenie IP następuje wyłącznie na pisemne polecenie sponsora, z certyfikatem utylizacji.

ARCHIWIZACJA PRÓBEK IP

Wytwórcy lub importerzy IP muszą przechowywać próbki z każdej serii produktu luzem, a także składników opakowania użytego przy każdej gotowej serii, przez co najmniej dwa lata po zakończeniu badania lub ostatnim pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (w zależności od tego, co późniejsze). Próbką referencyjną powinna mieć wystarczającą objętość, aby umożliwić co najmniej dwukrotne pełne badania analityczne serii produktu zgodnie z dokumentacją IP. Apteki mogą nie spełniać tych wymogów, jeśli wytwarzają jedynie niewielkie ilości lub pojedyncze dawki IP albo jeśli gotowy produkt jest niestabilny.

AWARYJNE ODŚLEPIENIE

Badacz lub osoba wyznaczona muszą dysponować procedurą szybkiej identyfikacji zaślepionego IP w sytuacjach nagłych. Procedura ta musi być zabezpieczona, łatwo dostępna w każdym momencie w trakcie badania i nie dopuszczać, aby odślepienie mogło nastąpić w sposób niezauważony. Ważne jest także, aby badacz mógł natychmiast odślepić przydział leczenia u danego uczestnika, w celu udzielenia mu właściwej pomocy medycznej. Sponsor badania odpowiedzialny jest za dostarczenie ośrodkowi badawczemu procedury oraz wytycznych dotyczących odślepienia IP i przeszkolenie zespołu badawczego. Preferowany jest zdalny mechanizm (IWRS/IVRS) z natychmiastowym dostępem 24/7. Każde odślepienie należy

udokumentować, uzasadnić klinicznie i zgłosić sponsorowi w tym ujawniać minimalny zakres informacji niezbędny dla bezpieczeństwa.

ZARZĄDZANIE JAKOŚCIĄ

Wytwarzanie i wydawanie IP są procesami bardziej złożonymi niż w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu, ponieważ:

- procesy produkcyjne są często niezwalidowane,
- brak jest ustalonych sposobów postępowania,
- ryzyko zanieczyszczenia, w tym krzyżowego, jest wyższe,
- w większości badań zachodzi potrzeba zaślepienia i randomizacji.

Z tego względu podmioty odpowiedzialne muszą wdrożyć rygorystyczne procedury kontroli i zapewniania jakości regulujące procesy wytwarzania i wydawania IP. Osoby odpowiedzialne za wytwarzanie i wydawanie powinny działać w sposób niezależny od osób odpowiedzialnych za zarządzanie jakością – działania te podlegają audytom i mogą być poddane inspekcji przez właściwe organy regulacyjne. Sponsor powinien posiadać plan jakości dla IP, obejmujący kwalifikację dostawców, kontrolę zmian w procesie i zarządzanie ryzykiem jakości.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

ROZDZIAŁ 5

ZARZĄDZANIE RYZYKIEM W BADANIACH KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ

Zarządzanie ryzykiem w badaniach klinicznych to proces planowania, wdrażania i monitorowania działań mających na celu identyfikację, ocenę i minimalizację potencjalnych zagrożeń dla dobrostanu uczestników, integralności danych i wiarygodności wyników badania. Obejmuje ono systematyczną analizę ryzyka, ustalanie priorytetów, wdrażanie mechanizmów kontrolnych oraz ciągłe monitorowanie skuteczności tych działań w całym cyklu życia badania. Analiza ryzyka w badaniach klinicznych jest obowiązkiem sponsora, do którego należy decyzja związana z poziomem szczegółowości, opracowaniem, implementacją oraz stosowaniem narzędzi do analizy, oceny, szacowania i zarządzania ryzykiem.

Proces powinien odzwierciedlać zasady Quality by Design, w tym identyfikację czynników krytycznych jakości oraz ustanowienie i monitorowanie Quality Tolerance Limits (QTL) dla kluczowych wskaźników bezpieczeństwa i integralności danych. Zidentyfikowane ryzyko powinno być ocenione i poddane priorytetyzacji na podstawie: prawdopodobieństwa wystąpienia błędu, wpływu na bezpieczeństwo uczestników i integralność badania, jak poziomu, od którego taki błąd będzie możliwy do wykrycia. Sponsor na podstawie wyników oceny ryzyka powinien ustalić również Plan Monitorowania.

Proces zarządzania ryzykiem jest ważny na każdym etapie badania klinicznego, jednak ze względu na specyfikę badań klinicznych wczesnych faz wypracowanie odpowiednich mechanizmów i procedur zarządzania ryzykiem ma w tym przypadku szczególne znaczenie. Zdefiniowanie procesów i danych, które są krytyczne dla zapewnienia ochrony uczestników danego badania klinicznego, powodzenia jego realizacji, przebiegu, jak i wiarygodności otrzymanych wyników ma miejsce przed rozpoczęciem badania klinicznego. Działania te mogą być prowadzone zgodnie z planem przez oddelegowany zespół w formie arkuszy kalkulacyjnych lub dedykowanych programów na podstawie instrukcji czy standardowych procedur postępowania. Uwzględniają one: cel zakres i mapowanie procesów, identyfikację punktów krytycznych, granice akceptowalności, stopień obciążenia, skalę wystąpienia ryzyka i określone skutki. Przegląd ryzyka powinien następować co najmniej: przed pierwszym podaniem dawki (FIH), przed każdą eskalacją dawki, po istotnych zmianach protokołu oraz po każdym poważnym sygnale bezpieczeństwa.

Zarządzanie ryzykiem opiera się na:

- **Identyfikacji ryzyka:** rozpoznawanie potencjalnych zagrożeń związanych z badaniem, produktem badanym, procedurami i organizacją oraz krytycznych procesów i danych.
- **Analizie ryzyka:** badanie charakteru ryzyka i ocena jego potencjalnych konsekwencji. Analiza ryzyka powinna być przygotowywana na etapie projektowania badania i jest

istotnym narzędziem do przewidzenia zagrożeń, określenia bezpieczeństwa i powodzenia samego projektu, jak i jego monitorowania w trakcie trwającego badania klinicznego. W raporcie końcowym z badania klinicznego sponsor powinien opisać podjęte działania naprawcze do zdefiniowanych istotnych ryzyk.

- **Ocenie i priorytetyzacji ryzyk:** ustalanie priorytetów dla ryzyk, które wymagają natychmiastowej uwagi i działań.
- **Sterowaniu ryzykiem/kontrolli ryzyka:** wdrażanie strategii i działań kontrolnych mających na celu minimalizację lub eliminację zidentyfikowanych ryzyk.
- **Monitorowaniu ryzyka:** ciągłe śledzenie skuteczności wdrożonych działań kontrolnych oraz systematyczna identyfikacja nowych ryzyk.
- **Raportowaniu ryzyka:** przekazywanie informacji i komunikacja o zidentyfikowanych ryzykach wszystkim biorącym udział w badaniu.

Głównymi narzędziami w procesie zarządzania ryzykiem w badaniu klinicznym są:

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP): dokument opisujący profil bezpieczeństwa produktu badanego, identyfikujący potencjalne zagrożenia i planujący działania minimalizujące.
- Analiza ryzyka: narzędzie służące ocenie zagrożeń i opracowywania zasad bezpieczeństwa.
- Rejestr ryzyk: baza danych, w której dokumentuje się zidentyfikowane ryzyka, ich ocenę oraz zaplanowane działania korygujące.

Rozporządzenie nr 536/2014 wskazuje, że analiza ryzyka to proces ciągły, mający dwa główne źródła: badany produkt i interwencję, która prowadzona jest przede wszystkim pod kątem zapewnienia bezpieczeństwa uczestnikom badania. Dokonując analizy, oceny, szacowania oraz zarządzania ryzykiem, niezbędne jest zachowanie zasady rzetelności, rozliczalności oraz obiektywności.

Zasada rzetelności oznacza dołożenie należytej staranności, obiektywizmu w procesie definiowania zagrożeń, analizy, oceny, szacowania i zarządzania ryzykiem w badaniach klinicznych.

Zasada rozliczalności to zobowiązanie sponsora badania do dokumentowania, że proces definiowania zagrożeń, analizy, oceny, szacowania i zarządzania ryzykiem został przeprowadzony.

Zasada obiektywności oznacza z kolei, że analizę, ocenę i szacowanie ryzyka realizowanych badań klinicznych należy określić poprzez odniesienie się do rodzaju ryzyka i z uwzględnieniem wszystkich istotnych czynników.

Krytyczne dane i procesy wywodzi się bezpośrednio z celów badania i punktów końcowych oraz kluczowych działań bezpieczeństwa. W ramach analizy ryzyka FDA zaleca wyznaczenie – Krytycznych Danych i Krytycznych Procesów, które wykonane nieprawidłowo mogą zagrażać bezpieczeństwu uczestników badań klinicznych lub wpływać na integralność badań. Przykładem danych i procesów, które wg FDA zdecydowanie powinny być uznane za krytyczne są:

- proces uzyskiwania Świadomej Zgody, weryfikacja formularza Świadomej Zgody,
- kryteria włączenia/wyłączenia z badania,
- dokumentacja związana z podaniem i przechowywaniem IP,
- dokumentacja i procesy związane z: punktami końcowymi, wymaganą protokołem oceną bezpieczeństwa, oceną, dokumentacją i raportowaniem SAE, nieprzewidzianymi zdarzeniami w efekcie stosowania danej metody, śmiercią uczestnika badania, wycofaniem uczestnika z badania,
- dokumentacja i procesy związane z utrzymaniem integralności badań klinicznych, np. utrzymanie zaślepienia.

Ośrodek faz wczesnych powinien posiadać Plan zarządzania jakością z elementami zarządzania CAPA. Dobrą praktyką staje się przygotowanie analizy ryzyk i planu ich minimalizacji przez ośrodki badawcze (niezależnie lub/i na zlecenie sponsora) z ograniczeniem do zakresu działań, które wykonują, lub całościowo w stosunku do danego projektu. W odniesieniu do ośrodków prowadzących badania FiH i faz wczesnych jest to jeden z wymogów sponsorów. Kluczowym źródłem informacji w zakresie oceny ryzyka jest badacz, który rejestruje i dokumentuje zdarzenia niepożądane oraz zgłasza je sponsorowi badania klinicznego. W stosownych przypadkach badacz przygotowuje sprawozdanie z działań następczych, aby umożliwić sponsorowi ocenę, czy poważne zdarzenie niepożądane ma wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w ramach badania klinicznego.

Szacowanie ryzyka może być projektowe lub systemowe i są to kluczowe narzędzia sprawnie działającego systemu jakości ośrodka. Na podstawie danych zebranych w trakcie audytów, kontroli, ocen, kwestionariuszy szacuje on ryzyko, wprowadza działania korekcyjne, korygujące, a co za tym idzie zapobiegawcze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzenia, niezgodności w przyszłości. Ponadto na tej podstawie planowane są roczne audyty, kontrole

i szkolenia. Należy uwzględnić ryzyka zarówno na poziomie systemu (np. standardowe procedury postępowania, systemy IT, personel, podwykonawcy), jak i na poziomie badania klinicznego (np. plan badania, gromadzenie danych, proces uzyskiwania świadomej zgody, procedury badawcze).

Zdefiniowane ryzyka powinny być ocenione w kontekście dostępnych środków i narzędzi kontroli ryzyka przy uwzględnieniu: prawdopodobieństwa wystąpienia błędów, możliwości wcześniejszego wykrycia błędów (analiza FMEA – Failure Mode and Effects Analysis), wpływu tych błędów na ochronę uczestników badania i wiarygodność wyników badania klinicznego.

Według FDA identyfikacja ryzyka do celów monitorowania powinna opierać się przede wszystkim na: rodzaju zbieranych danych, specyficznych wymaganiach związanych ze zbieraniem tych danych, wszystkich czynnikach związanych z bezpieczeństwem uczestnika badania charakterystycznymi dla badań klinicznych (np. związanych z projektem badania lub IP). Rodzaj, częstość, intensywność czynności monitorujących zależy od wagi i zakresu czynników ryzyka ustalonych podczas oceny ryzyka, które wynikają ze złożoności badania, rodzaju punktów końcowych (twarde punkty końcowe – np. śmierć, hospitalizacja, wyniki badań laboratoryjnych mogą być monitorowane zdalnie), złożoności populacji badania klinicznego (np. badanie prowadzone na grupie podatnej na nadużycia (ang. vulnerable population) skłania do intensyfikacji monitoringu), położenia geograficznego ośrodka i populacji (zróżnicowanie standardu leczenia w różnych ośrodkach na świecie).

Strategie monitorowania wg FDA opierają się na:

- centralnym monitoringu (ang. centralized monitoring) – zintegrowanym podejściu opartym na obserwowanym ryzyku w każdej lokalizacji,
- zdalnym monitoringu (ang. remote monitoring) – zastosowanie technologii umożliwiających zdalny dostęp do danych, co pozwala zaoszczędzić na kosztach wizyt w ośrodku badawczym,
- zredukowanym monitoringu (ang. reduced monitoring) – ukierunkowana weryfikacja danych źródłowych (ang. sources data verification, SDV),
- monitorowanie inicjowane (ang. triggered monitoring) – monitorowanie oparte na predefiniowanych czynnikach wyzwalających, tj. gdy ryzyko zostało już zidentyfikowane.

Zgodnie z wytycznymi EMA zawartymi w dokumencie pn. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials, w ocenie ryzyka w monitorowaniu badań klinicznych należy wziąć pod uwagę 2 aspekty: sposób zarządzania projektem i przygotowanie projektu. Oznacza to, że

zakres szacowania ryzyka nie powinien ograniczać się tylko do samego projektu, powinien uwzględniać również m.in. otoczenie zewnętrzne i wewnętrzne, podwykonawców czy infrastrukturę IT. EMA wskazuje również, że istnieje potencjał rozwoju centralnych systemów monitorowania wykorzystujących metodologię statystyczną do monitorowania jakości przebiegu badań i danych, zawierających raporty i dokumenty z przeprowadzonych wizyt monitorujących/ audytów i wskazujących na ich zgodność ze zdefiniowaną strategią i procedurami monitorowania. Metody monitoringu statystycznego stanowią kluczowe narzędzie w identyfikacji ryzyka i zapewnienia integralności danych. EMA rekomenduje również „zdefiniowanie wskaźników, które umożliwią nadzór nad badaniem”. Przykładem takiego wskaźnika jest np. istotność statystyczna różnic w danych z określonego ośrodka badawczego w porównaniu z danymi ze wszystkich pozostałych ośrodków. Centralny monitoring statystyczny to niezależne podejście do monitorowania opartego na ryzyku (ang. risk-based monitoring, RBM) wykorzystujące wszystkie dane z badań do przeprowadzania dużej liczby kompleksowych testów w celu identyfikacji statystycznych wartości odstających. Wdrażając te narzędzia, sponsorzy mogą nie tylko obniżyć koszty badań klinicznych, ale także lepiej wykorzystać zasoby i zoptymalizować przebieg całego badania.

Bardzo ważną kwestią jest szacowanie ryzyka w kontekście ochrony danych osobowych i RODO, które bezpośrednio odnoszą się do normy ISO/IEC 27001 Bezpieczeństwo informacji. Szacowanie ryzyka w stosunku do danych osobowych szczególnych (medycznych) z badań klinicznych wykonywane jest zazwyczaj w stosunku do zdefiniowanych zbiorów danych osobowych z dużym naciskiem na bezpieczeństwo danych elektronicznych, jak i bezpieczeństwo powierzania ich podwykonawcom. Należy zmapować przepływy danych osobowych, zidentyfikować podmioty przetwarzające, zawrzeć z nimi umowy powierzenia, i prowadzić oceny DPIA tam, gdzie jest to wymagane.

Analiza ryzyka pozwala na określenie poziomu ryzyka w sposób jakościowy i ilościowy, dzięki czemu mogą zostać podjęte odpowiednie działania zapobiegawcze polegające na eliminacji ryzyka, kontrolowaniu ryzyka i minimalizacji jego efektów. W praktyce należy dokonywać okresowych przeglądów dokonanych analiz ryzyka, w celu ustalenia, czy realizowane działania w zakresie zarządzania ryzykiem są skuteczne i istotne w świetle najnowszej wiedzy i doświadczenia. Środki obniżenia ryzyka można uwzględnić w protokole badania, planach monitorowania, umowach pomiędzy stronami określającymi zadania i obowiązki.

Środki redukcji ryzyka należy odzwierciedlić w protokołach badań, planie RBQM/RBM, planie monitorowania, QMP, umowach z podwykonawcami, itd.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

ROZDZIAŁ 6

INFRASTRUKTURA OŚRODKA BADAŃ KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ

6.1. INFRASTRUKTURA I WYPOSAŻENIE

W Polsce nie obowiązują przepisy prawa lub szczegółowe wytyczne regulujące osobno kwestię wymagań w zakresie infrastruktury, wyposażenia czy kwalifikacji kadry ośrodka badań klinicznych wczesnych faz. Ośrodki te najczęściej znajdują się w strukturach szpitala, który realizuje badania kliniczne, dlatego jako podmioty lecznicze muszą spełniać wymogi m.in. ustawy o działalności leczniczej z dnia 15 kwietnia 2011 r. i rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26 marca 2019 r. w sprawie szczegółowych wymagań, jakim powinny odpowiadać pomieszczenia i urządzenia podmiotu wykonującego działalność leczniczą. Ośrodki badawcze mogą być również samodzielnymi jednostkami (np. prywatnymi) jeśli spełniają wymagania takie jak podmioty lecznicze, jednak w takim przypadku, ośrodek musi mieć algorytm działania w sytuacjach nagłych i jeśli to możliwe podpisaną umowę ze szpitalem dotyczącą przyjęcia uczestnika badania w przypadku zagrożenia życia.

Zgodnie z obowiązującym prawem pomieszczenia i wyposażenie podmiotu wykonującego działalność leczniczą odpowiadają wymaganiom odpowiednim do rodzaju wykonywanej działalności leczniczej oraz zakresu udzielanych świadczeń zdrowotnych. Najważniejsze zalecenia dotyczące infrastruktury ośrodka badań klinicznych wczesnych faz, zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi podmiotów leczniczych:

- ośrodek badań klinicznych wczesnych faz powinien znajdować się w strukturach podmiotu wykonującego działalność leczniczą zlokalizowanego w samodzielnym budynku albo w zespole budynków;
- ośrodek posiada pomieszczenia przeznaczone do udzielania stacjonarnych i całodobowych świadczeń zdrowotnych, a także ambulatorium;
- kształt i powierzchnia pomieszczeń ośrodka wykonującego działalność leczniczą umożliwiają prawidłowe rozmieszczenie, zainstalowanie i użytkowanie urządzeń, aparatury i sprzętu, stanowiących jego niezbędne funkcjonalne wyposażenie;
- zespoły pomieszczeń stanowiących część kliniczną, z wyjątkiem pomieszczeń administracyjnych i socjalnych, nie mogą być przechodnie;
- wszystkie pomieszczenia ośrodka powinny być wykonane z materiałów umożliwiających utrzymanie porządku i dezynfekcję.

Na podstawie obowiązujących przepisów prawa dotyczących wymagań w zakresie pomieszczeń i wyposażenia podmiotu wykonującego działalność leczniczą poniżej przedstawiono

podstawowe pomieszczenia ze wskazaniem ich funkcji jakie powinny znaleźć się w każdym ośrodku realizującym badania kliniczne:

Nazwa pomieszczenia	Przeznaczenie	Dodatkowe funkcje / wyposażenie
<i>Punkt przyjęć/ rejestracji uczestników badań klinicznych</i>	Pomieszczenie zapewniające przeprowadzenie czynności związanych z przyjęciem pacjenta do ośrodka zarówno w trybie stacjonarnym, jak i ambulatoryjnym. W punkcie tym powinna znajdować się strefa przeznaczona dla uczestników badań klinicznych w trybie ambulatoryjnym, z której mogą korzystać w czasie pomiędzy poszczególnymi procedurami.	W obrębie punktu przyjęć powinny znaleźć się: – poczekalnia; – co najmniej jedno pomieszczenie higieniczno-sanitarne wyposażone dodatkowo w natrysk i wózek-wannę, przystosowane dla osób niepełnosprawnych, w tym poruszających się na wózkach inwalidzkich; – w przypadku gdy w ośrodku prowadzone są pediatryczne badania kliniczne, co najmniej jedno pomieszczenie oraz pomieszczenie higieniczno-sanitarne wyposażone w natrysk są wyposażone w sposób dostosowany do przyjmowania dziecka.
<i>Salę dla uczestników/ pacjentów do realizacji badań klinicznych w trybie ambulatoryjnym i stacjonarnym</i>	Pomieszczenia dla uczestników badania klinicznego, w których personel medyczny stanowiący zespół badawczy przeprowadza procedury przewidziane w protokole badania. Wyposażenie pomieszczeń przeznaczonych dla uczestników badań klinicznych umożliwia m.in. całodobową obserwację, pobranie materiału biologicznego w przypadku kiedy nie jest to możliwe w pokoju zabiegowym, np. konieczność szybkiego pobrania krwi oraz dopełnienie formalności administracyjnych i prawnych związanych z udziałem pacjenta w badaniu klinicznym.	Pokoje przeznaczone dla uczestników badań klinicznych w trybie stacjonarnym, umożliwiające obserwację uczestników po podaniu IP: – muszą umożliwiać wyprowadzenie łóżek w razie potrzeby; – personel badawczy musi mieć dostęp do pacjenta z trzech stron łóżka, w tym z dwóch dłuższych, a odstępy między łóżkami muszą umożliwiać swobodny dostęp do pacjentów; – być wyposażone w umywalkę z ciepłą i zimną wodą, dozownik z mydłem w płynie oraz pojemnik z ręcznikami jednorazowego użycia i pojemnik na zużyte ręczniki; – być wyposażone w urządzenia umożliwiające obserwację pacjentów, jeżeli jest to konieczne w procesie ich leczenia i dla zapewnienia im bezpieczeństwa, np. sale z przeszkleniem lub kamerami – monitorami video oraz system alarmowego przywołania personelu

		także w toaletach w pokojach dla uczestników badania klinicznego; – jeśli zachodzi taka potrzeba z uwagi na rodzaj prowadzonych badań klinicznych i ryzyka infekcyjnego, w ośrodku badawczym powinna znaleźć się także sala przeznaczona dla pacjentów/ uczestników wymagających izolacji.
<i>Punkt pielęgniarski z pokojem przygotowawczym (jedno pomieszczenie lub dwa odrębne pomieszczenia)</i>	Przestrzeń przeznaczona dla pielęgniarek/pielęgniarzy/ diagnostów laboratoryjnych opiekujących się uczestnikami badań klinicznych zapewniająca możliwość stałego monitorowania stanu zdrowia uczestników badania klinicznego i uzupełniania dokumentacji medycznej. Pokój przystosowany do przeprowadzania procedur przewidzianych w protokole badania klinicznego oraz dopełnienia formalności administracyjnych i prawnych związanych z udziałem pacjenta w badaniu klinicznym.	Punkt pielęgniarski powinien być wyposażony w odpowiedni sprzęt i aparaturę umożliwiające wykonanie badań fizykalnych uczestników badań klinicznych oraz przeprowadzenie czynności przygotowujących uczestnika badania klinicznego do poszczególnych procedur określonych w protokole. Pokój przygotowawczy powinien być wyposażony w odpowiedni sprzęt umożliwiający personelowi ośrodka badawczego np. przygotowanie probówek do pobrania krwi czy premedykacji dla pacjenta/uczestnika badania.
<i>Gabinet diagnostyczno-zabiegowy</i>	Pomieszczenie przeznaczone dla uczestników badania klinicznego i członków zespołu badawczego, w którym realizowane są procedury przewidziane w protokole badania. Wyposażenie gabinetu musi m.in. umożliwiać przeprowadzenie ogólnego badania fizykalnego, badań USG, EKG itp. oraz pobranie oraz wstępną obróbkę materiału biologicznego, a także podanie IP jeśli jego forma to np. wlew.	W gabinecie diagnostyczno-zabiegowym dopuszcza się połączenie funkcji zabiegowych i diagnostycznych z pobieraniem prób do analiz, pod warunkiem zachowania rozdziału czasowego. Pomieszczenia przeznaczone do wykonania prac przygotowawczych do pobierania materiału biologicznego; pobierania i wykonywania zabiegów aferezy i przekazywanie pobranych materiałów do działu preparatyki, ekspedycji lub innego działu w zależności od potrzeb badania. Pomieszczenia te muszą być klimatyzowane. Pomieszczenia diagnostyczno-zabiegowe muszą być wyposażone w odpowiedni specjalistyczny sprzęt

		medyczny jak m.in. fotel do pobierania materiału biologicznego, leżanka medyczna, fotel do podawania leków w postaci wlewów, aparat do USG, aparat do EKG, defibrylator, ciśnieniomierz, wirówka, chłodziarko-zamrażarka z opcją zamrażania do -20 °C oraz do -80 °C, umywalka, zestaw do dezynfekcji rąk itd. Oprócz sprzętu części wyposażenia powinny być meble umożliwiające odpowiednie oznaczenie i zabezpieczenie leków, wyrobów medycznych, odczynników itp. niezbędnych do przeprowadzania procedur badania klinicznego.
<i>Pokój do przechowywania dokumentacji badaniowej</i>	W pomieszczeniu przeznaczonym do archiwizacji dokumentacji powinno znajdować się odpowiednie umeblowanie i zamykane szafy by ograniczyć dostęp do danych wrażliwych osobom nieuprawnionym.	Ośrodek powinien wdrożyć procedurę dotyczącą archiwizacji dokumentacji i uprawnień osób mających dostęp do pomieszczenia.
<i>Sterylizatornia</i>	Sterylizatornię lokalizuje się w oddzielnym pomieszczeniu lub wydzielonym do tego celu miejscu gabinetu diagnostyczno-zabiegowego, pod warunkiem zapewnienia rozdziłu czasowego między wykonywaniem kolejnych etapów dekontaminacji wyrobów medycznych lub innych przedmiotów lub materiałów a wykonywaniem procedur medycznych.	W przypadku gdy sterylizatornia stanowi wydzielone miejsce w gabinecie diagnostyczno-zabiegowym, lokalizuje się ją poza drogami komunikacji i w odległości zapewniającej swobodny dostęp do miejsca wykonywania procedury medycznej, w trakcie wykonywania której może dojść do naruszenia ciągłości tkanek ludzkich. Sterylizatornia <u>nie jest wymagana</u> w przypadku korzystania wyłącznie ze sprzętu i materiałów jednorazowego użytku.
<i>Pokoje socjalne</i>	Pomieszczenia przeznaczone dla członków zespołów badawczych.	Pomieszczenia, których wyposażenie umożliwia odpoczynek zespołom badawczym.

<i>Brudownik</i>	Pomieszczenie służące do opróżniania, dezynfekowania i przechowywania kacek i basenów lub niszczenia tego rodzaju pojemników jednorazowego użytku oraz składowania brudnej bielizny.	Wypozażone w umywalkę, płuczkę-dezynfektor lub urządzenie do dekontaminacji oraz utylizacji wkładów jednorazowych wraz z zawartością, które powinno być zainstalowane w sposób eliminujący zagrożenia dla pacjentów - w przypadku stosowania basenów i kacek jednorazowych, oraz w wentylację mechaniczną wyciągową.
<i>Pomieszczenia pomocnicze/ magazynowe</i>	Pomieszczenia służące utrzymaniu porządku. Pomieszczenia magazynowe zapewniające warunki przechowywania wymagane przez producentów poszczególnych materiałów pomocniczych stosowanych w ośrodku badawczym.	W pomieszczeniach podmiotów wykonujących działalność leczniczą wydziela się co najmniej: – jedno pomieszczenie lub miejsca do składowania bielizny czystej; – jedno pomieszczenie lub miejsca do składowania bielizny brudnej; – jedno pomieszczenie lub miejsce na odpady.

Szczegółowe rekomendacje dotyczące wyposażenia ośrodka prowadzącego badania kliniczne wczesnych faz znajdują się w załączniku nr 2 do Podręcznika pn. *Wyposażenie ośrodka badań klinicznych wczesnych faz*.

Ponadto, w strukturach każdego ośrodka realizującego badania kliniczne powinny znajdować się odpowiednio przystosowane i wyposażone pomieszczenia zapewniające komfortowe warunki do rozmowy uczestnika badania klinicznego z członkiem zespołu badawczego jeśli zachodzi taka potrzeba oraz przeprowadzenia procesu udzielania informacji o badaniu klinicznym i pozyskiwania świadomej zgody, a także pomieszczenia przeznaczone do pracy dla koordynatorów i monitorów badań klinicznych.

W przypadku braku w ośrodku badawczym osobnej sterylizatorni, ośrodek musi mieć dostęp do centralnej sterylizatorni szpitala, który zapewnia stałe zaopatrzenie w materiały sterylne. W zależności od przyjętych rozwiązań materiały sterylne mogą być dostarczane bądź ze sterylizatorni zlokalizowanej poza zaopatrywanym szpitalem, posiadającej system zarządzania jakością (ISO lub GMP) i gwarantującej wykonanie wyrobu sterylnego, bądź z centralnej sterylizatorni zorganizowanej w ramach zaopatrywanego szpitala. W przypadku urządzenia centralnej sterylizatorni w ramach szpitala, musi ona być wyposażona w urządzenia do wyjaławiania sprzętu, aparatury, narzędzi, bielizny operacyjnej, materiałów opatrunkowych

i innych elementów tego wymagających oraz dezynfekowania wózków i pojemników służących do transportu materiałów poddawanych sterylizacji. Sterylizatornia nie jest wymagana w przypadku korzystania wyłącznie ze sprzętu i materiałów jednorazowego użytku.

Ponadto ośrodek badawczy musi posiadać procedury i systemy zapewniające stałą kontrolę używanej aparatury i sprzętu, wykonywać ich przegląd i kalibrację zgodnie z zaleceniami producenta oraz zapewniać kontrolę jakości wraz z ewidencjonowaniem przeprowadzonych audytów. W przypadku badań klinicznych z wykorzystaniem terapii uznawanych za potencjalnie toksyczne lub szkodliwe (np. związane ze stosowaniem leków cytostatycznych), ośrodek badawczy zobowiązany jest do szczegółowego zapoznania się z obowiązującymi przepisami prawa oraz wytycznymi dotyczącymi warunków bezpiecznego przygotowywania, przechowywania, transportu i podawania tych substancji.

W związku ze specyfiką badań klinicznych wczesnych faz, a szczególnie badań FIH, w przypadku których nie ma wiedzy o tym jak zareaguje organizm człowieka na podanie IP, ośrodek badawczy musi mieć bezpośredni dostęp do Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej w razie konieczności wdrożenia specjalistycznego leczenia wspierającego funkcje życiowe i ratującego życie. Ośrodek musi zapewnić pacjentom całodobowy numer telefonu pod który mogą dzwonić, jeśli ich stan zdrowia się pogorszy.

Na terenie ośrodka badawczego musi być dostępny wózek reanimacyjny ze sprzętem i lekami, który w sytuacji nagłej można szybko przewieźć wszędzie tam, gdzie jest potrzebny. Każdy taki wózek powinien zawierać ten sam sprzęt i leki, które należy kontrolować co najmniej raz na tydzień i po każdym użyciu, a kontrole te ewidencjonować. Do obowiązkowych elementów wyposażenia wózka reanimacyjnego należy defibrylator z monitorem EKG (zasilany sieciowo i z baterii). Ponadto, ważne by ośrodek zapewniał dostęp do automatycznego defibrylatora zewnętrznego (ang. automated external defibrillator, AED). W wózku reanimacyjnym mogą znaleźć się również ssak, butla tlenowa z przepływomierzem, rurki ustno-gardłowe i maski twarzowe, worek samorozprężalny, laryngoskop i rurki intubacyjne lub maska krtaniowa/analogiczny przyrząd nadgłośniowy, materiały eksploatacyjne takie jak kaniule dożylnie i zestawy infuzyjne, leki ratunkowe, w tym płyny dożylnie, podskórny kardiostymulator (jeden powinien wystarczyć dla całego ośrodka), kapnograf z oprzyrządowaniem.

INFRASTRUKTURA TELEINFORMATYCZNA

W przypadku każdego badania należy określić, jakie dane i zapisy elektroniczne będą gromadzone, modyfikowane, importowane, eksportowane i archiwizowane, a także w jaki

sposób będą odzyskiwane i przesyłane. Dane źródłowe w wersji elektronicznej, w tym ścieżka audytu, powinny być bezpośrednio dostępne dla badaczy, monitorów, audytorów i inspektorów, bez naruszania poufności tożsamości uczestników. Systemy informatyczne w badaniach klinicznych wspierają cały proces badawczy, od zarządzania danymi i dokumentacją, przez monitorowanie bezpieczeństwa pacjentów i zgodności z procedurami, po zapewnienie publicznego dostępu do informacji o badaniach. Powinny one spełniać normy bezpieczeństwa zdeponowanych danych zgodnie z normą ISO 27001 i być zgodne z wymaganiami ustawy o ochronie danych osobowych.

Ośrodek badawczy musi dysponować odpowiednią infrastrukturą teleinformatyczną zgodną z GCP, która zapewnia prawidłowe funkcjonowanie systemów stosowanych w badaniach klinicznych pod względem wymagań technicznych, sprzętowych i serwisowych.

Kluczowe systemy w badaniach klinicznych:

- **CTMS (ang. clinical trials management system)** – system do zarządzania badaniami klinicznymi umożliwiający skuteczne planowanie, zarządzanie i śledzenie postępu realizowanych badań klinicznych, posiada funkcje planowania, wykonywania i raportowania oraz nimi zarządza, a także umożliwia śledzenie terminów i kamieni milowych;
- **System feasibility** – system do realizacji studium wykonalności umożliwiający ocenę możliwości przeprowadzenia badania klinicznego w ośrodku badawczym mając na uwadze wymogi protokołu badania;
- **eCRF (ang. electronic case report form)** – Elektroniczna Karta Obserwacji Pacjenta, która umożliwia przygotowanie, wytwarzanie, konfigurację, udostępnianie oraz utrzymanie usystematyzowanego zestawu formularzy do zapisu wymaganych protokołem badania klinicznego informacji o każdym uczestniku badania;
- **eTMF (ang. electronic trial master file)** – system do elektronicznego zarządzania dokumentacją badania, który umożliwia tworzenie, gromadzenie i zarządzanie dokumentacją badania klinicznego wraz z implementacją systemu na potrzeby realizacji badania klinicznego;
- **IVRS (ang. interactive voice response system)** – system interaktywnych zapowiedzi głosowych) lub **IWRS (ang. interactive web response system)** – system interaktywnej rejestracji odpowiedzi, umożliwiający rekrutację i zarządzanie dużą liczbą pacjentów, interaktywną obsługę osoby dzwoniącej, randomizację uczestników, pomoc w prowadzeniu wielu badań w jednym punkcie czasowym, modyfikację statusu pacjenta

w czasie rzeczywistym, integrację z innymi systemami, łatwość wdrożenia niezależnie od rodzaju badania, liczby badanych i ośrodków, obszarów terapeutycznych;

- **eISF (ang. electronic investigator site file)** – system do elektronicznego zarządzania dokumentacją badacza stanowiący elektroniczną bazę danych do tworzenia, gromadzenia i zarządzania dokumentacją badacza zgodnie z wymaganiami specyficznymi dla danego badania klinicznego wraz implementacją systemu na potrzeby realizacji badania klinicznego w maksymalnie najkrótszym możliwym czasie.

Dokument EMA pn. Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials oraz GCP opisują wymagania i oczekiwania dotyczące systemów komputerowych stosowanych w badaniach klinicznych, w tym walidację, zarządzanie użytkownikami i bezpieczeństwo w całym cyklu życia danych. Dokument szczegółowo opisuje wymagania i oczekiwania dotyczące konkretnych typów systemów, procesów i danych.

W ramach kwalifikacji ośrodka sponsor powinien ocenić systemy wykorzystywane przez badacza/ ośrodek badawczy, aby ustalić, czy spełniają one wymagania badania klinicznego (np. uwzględniają ścieżkę audytu). Ocena powinna obejmować wszystkie systemy komputerowe i uwzględniać prawa, bezpieczeństwo, godność i dobrostan uczestników badania oraz jakość i integralność danych. Jeżeli systemy nie spełniają wymagań, sponsor powinien rozważyć wszystkie ryzyka związane z wyborem danego ośrodka badawczego. Wykorzystanie systemów niespełniających wymagań powinno zostać uzasadnione, na podstawie planowanego wdrożenia skutecznych działań minimalizujących lub udokumentowanej oceny wpływu ryzyka na przebieg badania.

Ponadto, bardzo ważną rolę w ośrodku badawczym pełni apteka/ dział farmaceutyczny, laboratorium diagnostyczne oraz pomieszczenia do wykonywania badań obrazowych (np. CT, MRI, PET, scyntygrafia, USG, RTG i inne). Często dostęp do specjalistów takich jak: okulista, optometrysta, kardiolog, psycholog, radiolog inwazyjny, diabetolog, alergolog i inni specjaliści, jest niezbędny przy kompleksowej realizacji badań FIH.

6.2. APTEKA/DZIAŁ FARMACEUTYCZNY

Główne zadania apteki ośrodka badawczego według GCP i GMP to: importowanie, pakowanie i etykietowanie, randomizacja, wytwarzanie, zwalnianie serii, próbkowanie i testowanie, zaślepienie i awaryjne odślepienie, odbiór oraz utylizacja IP oraz innych produktów stosowanych w badaniu.

Ośrodki prywatne realizujące badania kliniczne nie zawsze mają dostęp do apteki tak jak publiczne ośrodki badawcze, dlatego najczęściej w ich strukturach powstają działy farmaceutyczne przystosowane do zarządzania produktem badanym i odpowiednio wyposażone.

Wszystkie ośrodki badawcze powinny dysponować wydzieloną apteką/działem farmaceutycznym, których pomieszczenia są zabezpieczone i dostępne tylko dla wybranego personelu. Rodzaj pomieszczeń, zaplecza i sprzętu powinien odpowiadać rodzajom prowadzonych w ośrodku badań. Na przykład, w przypadku IP, który jest opakowany, zaetykietowany i gotowy do podania uczestnikom, niezbędna będzie tylko podstawowa infrastruktura i wyposażenie przeznaczone do przechowywania i wydawania IP oraz procedury ewidencjonowania dostaw, magazynowania, zużycia, utylizacji i zwrotów. Jeśli jednak ośrodek badawczy bierze na siebie część lub całość obowiązków sponsora w odniesieniu do IP, musi mieć dostęp do odpowiednich pomieszczeń, zaplecza, sprzętu i procedur, takich jak:

- pomieszczenia przeznaczone lub zaadaptowane do tego celu;
- odpowiednie warunki do przygotowywania postaci użytkowej, np. kierunkowy przepływ powietrza z kontrolą zawartości cząstek, zanieczyszczeń mikrobiologicznych i temperatury oraz z odpowiednim monitorowaniem;
- dedykowany magazyn z obszarem kwarantanny do przechowywania IP;
- odpowiedni sprzęt, np. komora laminarna do przygotowywania produktów jałowych;
- wdrożone procedury zgodne z GMP wraz z załącznikami,
- rygorystyczny system zarządzania jakością;
- upoważnienie wytwórcy do wytwarzania, pakowania lub importowania IP, w tym placebo i innych produktów porównawczych.

PRACOWNIA LEKÓW CYTOSTATYCZNYCH

W przypadku leków cytostatycznych pomieszczenia ośrodka badawczego powinny być wyposażone w łożę z nawiewem laminarnym dla substancji przeciwnowotworowych (LAW), izolatorem farmaceutycznym bądź łożą BSC i filtrami HEPA, a także wydzielone miejsce na środki ochrony indywidualnej przeznaczone do zniszczenia (rękawiczki, fartuchy, czepki lub maski) i oczyszczenia (okulary). Przygotowywanie leków cytostatycznych musi odbywać się w wydzielonym pomieszczeniu oddzielnym od innych pomieszczeń śluzami. Każdorazowo przed rozpoczęciem procesu przygotowywania leków: śluzy wejścia i wyjścia, śluzy podawcza i wydawcza, korytarz, boks aseptyczny, stanowisko pracy – stoliki oraz wnętrze łoża cytostatycznej muszą być dokładnie zdezynfekowane. W boksach aseptycznych

przechowywany jest sprzęt jednorazowego użytku oraz worki z 0,9% roztworem NaCl, 5% glukozą oraz butelki z wodą. Pomieszczenia te nie mogą być usytuowane w bezpośrednim sąsiedztwie pomieszczeń służących do przechowywania środków spożywczych oraz przyrządzania i spożywania posiłków, a także przy ciągach komunikacyjnych służących do ruchu pacjentów i odwiedzających.

W boksie aseptycznym wymagana jest klasa czystości B oraz min. 10-krotna wymiana powietrza w ciągu godziny. Wewnątrz loży, gdzie odbywa się właściwe przygotowanie leków, wymagana jest klasa czystości A.

Produkcja leku cytostatycznego powinna odbywać się wg tzw. metody grawimetrycznej tj. przy użyciu programu/ systemu komputerowego pod kontrolą wagi laboratoryjnej. W związku z tym pracownia powinna być zaopatrzona w odpowiedni sprzęt i system informatyczny umożliwiający farmaceutce zatwierdzenie recepty i zlecenie produkcji leku w konkretnej loży. Po zakończonej produkcji program drukuje etykietę na przygotowany cytostatyk, którą umieszcza się na opakowaniu leku. Tego typu system ułatwia współpracę i komunikację pomiędzy badaczami a farmaceutami. Zazwyczaj w tego typu systemach tworzone są bazy danych ułatwiające badaczom wybór odpowiednich schematów terapii, wprowadzanie ograniczeń dawek dla konkretnych leków oraz zasad modyfikacji dawki. Cały proces, począwszy od zlecenia przez badacza poprzez weryfikację przez farmaceutę i produkcję cytostatyku, aż do podania leku przez pielęgniarkę jest szczegółowo dokumentowany.

Dzięki systemowi informatycznemu możliwe jest także rozliczenie kosztów w odniesieniu do pacjenta lub oddziału.

- Sprzęt medyczny używany do podawania leków cytostatycznych, w szczególności strzykawki, zestawy do przetoczeń, pompy infuzyjne, powinien być szczelny, zapewniający niewydostawanie się leku na zewnątrz.
- Strzykawki, dreny, zbiorniki oraz inny sprzęt medyczny używany podczas pielęgnacji chorych leczonych lekami cytostatycznymi, w razie gdy nie jest możliwe jego odkażanie, powinien być jednorazowego użytku.
- Pościel oraz bielizna chorych leczonych lekami cytostatycznymi powinna być zmieniana codziennie.
- Odzież ochronna pracowników przygotowujących oraz podających leki cytostatyczne powinna być jednorazowego użytku i odpowiadać normom CE (Communaute Europeenne).

Transport leków cytostatycznych odbywa się w zamykanych, nietłukących i wodoszczelnych pojemnikach zaopatrzonych w napisy „cytostatyki” oraz symbol „yellow hand” i napis „ostrożnie lek silnie działający”. Odpady powstałe podczas produkcji cytostatyków są wyrzucane do specjalnego pojemnika koloru żółtego na odpady medyczne, które jest hermetycznie zamykane. W związku z tym ośrodek badawczy powinien posiadać odpowiednią liczbę specjalnych pojemników oraz procedurę opisującą sposób utylizacji tego typu odpadów.

Projektując badanie typu FIH, zespół sponsora musi wziąć pod uwagę wykorzystywaną postać użytkową oraz potrzebę elastyczności w dostosowywaniu dawek w czasie rzeczywistym w miarę pojawiania się danych dotyczących bezpieczeństwa i PK (przy czym, o ile nie będzie to badanie metodą otwartej próby, potrzebne będzie również pasujące placebo), a także możliwości, jakimi dysponuje apteka w tym zakresie.

Postacie użytkowe IP stosowane w badaniach typu FIH z reguły nie są jeszcze zoptymalizowane, w związku z czym sponsor powinien jak najszybciej ustalić, czy postać będzie wymagać specjalnego przygotowania w ośrodku badawczym (np. rozcieńczenia przed wlewem dożylnym albo sporządzenia zawiesiny). Sponsor powinien również zwrócić uwagę na możliwości apteki ośrodka badawczego, by mieć pewność, że ośrodek jest w stanie poprawnie przygotować IP przed podaniem.

Jeśli to możliwe, sponsor powinien udostępnić aptece ośrodka badawczego dane na temat stabilności przygotowanej postaci IP, co pomoże ośrodkowi zaplanować postępowanie z IP w określonym czasie, aby produkt badany nie stracił swoich właściwości przed podaniem.

PERSONEL APTEKI

Musi posiadać aktualny certyfikat GCP oraz wykazywać się odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem w zakresie przygotowywania specjalnych postaci IP stosowanych zwykle w badaniach FIH (np. doustny proszek do rozpuszczenia, postaci dożylne wymagające kilkietapowych rozcieńczeń itp.).

Przygotowaniem lub pakowaniem IP powinien zajmować się farmaceuta, najlepiej z doświadczeniem w wytwarzaniu leków recepturowych. Farmaceuta może powierzyć pewne obowiązki technikom farmaceutycznym lub asystentom, ale musi nadzorować ich pracę. Główny badacz lub farmaceuta ponoszą ogólną odpowiedzialność za IP i wszystkie produkty stosowane w badaniu, w tym leki ratunkowe. Ponadto, sponsor powinien upewnić się, że apteka ośrodka badawczego może zapewnić w odpowiednim momencie udział QP, która posiada uprawnienia do zwolnienia IP / placebo do podania uczestnikom badania.

Zakres obowiązków QP jest uzależniony od zakresu odpowiedzialności powierzonego ośrodkowi badawczemu przez sponsora. Na przykład, jeśli do ośrodka badawczego jest dostarczany, a następnie przechowywany i rozliczany tylko IP wytwarzany w Unii Europejskiej (UE) to wówczas udział QP nie jest wymagany, w sytuacji kiedy gotowy IP został wcześniej zatwierdzony przez inną osobę wykwalifikowaną na terytorium UE. W przypadku kiedy ośrodek badawczy sprowadza IP z państwa trzeciego, dla którego pozyskuje dokumentację zgodności z GMP, przechowuje IP lub też wytwarza lub pakuje jego serie, zwalnia i rozlicza IP, to wówczas udział QP jest niezbędny.

Do obowiązków QP należy zwalnianie serii IP. Seria IP nie jest pojęciem ściśle zdefiniowanym. Wytwarzanie i zwalnianie IP na potrzeby badań fazy I różni się od analogicznego procesu w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu. Produkty lecznicze dopuszczone do obrotu zwykle powstają w dużych seriach w ciągłych cyklach produkcyjnych, a QP zwalnia każdą serię, zanim trafi ona na rynek. Dobrą praktyką jest gdy cały proces zostaje opisany w stworzonym najczęściej w wyniku współpracy sponsora i farmaceutów z ośrodka badawczego Manualu Farmaceutycznym, który zapewnia powtarzalność procesu wytwarzania i zwalniania w przypadku kiedy zajmuje się tym kilka osób.

Ośrodek badawczy prowadzący badania fazy I może przygotowywać IP w jednym ciągłym cyklu, jednak częściej robi się to jednorazowo dla niewielkiej grupy uczestników lub tylko jednego uczestnika. Czas od przygotowania IP do podania go uczestnikom badania może wynieść kilka godzin, a nawet minut. Dlatego ośrodek badawczy powinien opracować procedurę zwalniania IP wraz z uzasadnieniem.

Podejmując decyzję co do zatwierdzenia IP przygotowanego w aptece na potrzeby badania klinicznego, QP powinna wziąć pod uwagę m.in.:

- zapisy umowy pomiędzy ośrodkiem a sponsorem dotyczące postępowania z IP,
- podstawową dokumentację IP,
- zamówienie na przetwarzanie i pakowanie serii IP,
- kod randomizacyjny,
- protokół badania wraz ze zmianami,
- instrukcje i SOPy (standardowe procedury operacyjne) apteki,
- wytyczne ws. ewentualnych odstępstw od procedury i podejmowanych działań,
- dokumentację produkcji,
- wyniki kontroli jakości,

- certyfikat analizy i zgodności z aktualnymi specyfikacjami wymienionymi w dokumentacji IP,
- świadectwo zgodności z GMP wystawione przez inną QP, jeśli dotyczy,
- dane stabilności,
- dokumentację monitoringu środowiskowego,
- dokumentację walidacji, kalibracji, serwisowania i konserwacji,
- wyniki wszelkich audytów,
- dokumentację rozliczania i przechowywania IP.

Apteka powinna dysponować zapasem dopuszczonych leków na wypadek często występujących i zazwyczaj obserwowanych zdarzeń niepożądanych, a także na wypadek sytuacji nagłych niewymagających resuscytacji krążeniowo-oddechowej, takich jak drgawki i obniżone stężenie glukozy we krwi.

Jeśli dla IP istnieje antidotum, musi ono być zawsze łatwo dostępne. To samo ma zastosowanie w przypadku nieeksperymentalnych produktów leczniczych, które mogą być stosowane w badaniu w celu wywołania fizjologicznej lub farmakologicznej odpowiedzi organizmu, aby ocenić działanie IP (w takim przypadku nazywa się je czynnikami prowokującymi) albo jako leczenie wspomagające lub ratunkowe w celach prewencyjnych, diagnostycznych lub terapeutycznych.

6.3. LABORATORIUM DIAGNOSTYCZNE

Ośrodek badawczy zapewnia dostęp do laboratorium diagnostycznego na potrzeby badań krwi, moczu i innych płynów ustrojowych. Niektóre ośrodki badawcze posiadają własne wewnętrzne laboratoria, zaś inne korzystają z usług podwykonawcy. Laboratorium powinno posiadać zewnętrzną akredytację, np. ISO, a także dysponować automatycznym sprzętem do rutynowych badań morfologii krwi, biochemii i badań serologicznych; posiadać procedury kalibracji analizatorów i kontroli jakości; posiadać procedury: bezpiecznego i szybkiego transportu próbek z pomieszczeń klinicznych do laboratorium; przeprowadzania i walidacji wszystkich oznaczeń; kontroli zapasów gwarantującą, że odczynniki i materiały eksploatacyjne nie przekroczyły swojego terminu ważności; prowadzić dokumentację, w tym dokumenty źródłowe oraz raporty końcowe; autoryzacji i wydawania wyników; flagowania i powiadamiania personelu medycznego o nieprawidłowych wynikach; dysponować laboratoryjnym systemem zarządzania informacjami, walidować go i tworzyć kopie zapasowe; wyposażyć pracowników w odzież

ochronną i środki bezpieczeństwa; wyposażać wszystkie lodówki i zamrażarki w centralny system alarmowy; prowadzić wewnętrzny program audytów.

W przypadku kiedy ośrodek badawczy korzysta z usług laboratorium zewnętrznego powinien rozważyć podpisanie umowy z laboratorium na wykonywanie szybkiej analizy próbek w przypadku pogorszenia stanu zdrowia uczestnika badania.

W badaniach FIH kluczową rolę odgrywa pobieranie od pacjentów materiału biologicznego (krew, mocz, inne płyny ustrojowe) przez zespół pielęgniarski. Następnie wykonywana jest obróbka materiału biologicznego przez zespół koordynatorów laboratorium (posiadającego certyfikat IATA potwierdzający, że firma lub osoba spełnia normy bezpieczeństwa i jakości – są to tzw. globalne standardy i normy Międzynarodowego Zrzeszenia Przewoźników Powietrznych, ang. International Air Transport Association, IATA). Ma to na celu precyzyjne przygotowanie materiału biologicznego zgodnie z Laboratory Manual dostarczonym przez Sponsora, przechowywanie, a następnie wysyłka materiału biologicznego w odpowiednich warunkach (temperatura pokojowa, -20°C lub $-80^{\circ}\text{C}/-70^{\circ}\text{C}$), na potrzeby analizy PK/PD leku badanego. Pomieszczenie przeznaczone do obróbki materiału biologicznego powinno być wyposażone w odpowiedni sprzęt jak wspomniano powyżej m.in. w wirówkę z opcją chłodzenia oraz posiadać odpowiedni system wentylacji.

W niektórych przypadkach badania histopatologiczne wykonywane są przez pracownię histopatologii znajdującą się w pracowni patomorfologii. Pracownia histopatologiczna składa się z: pracowni formalinowej; pracowni obróbki preparatów histologicznych; pracowni mikroskopowej; pracowni cytologicznej; pracowni technik specjalnych (histochemicznych, immunohistochemicznych, immunocytochemicznych i innych). Liczba i rodzaj personelu laboratorium diagnostycznego zależy od potrzeb oraz stopnia złożoności i zakresu wykonywanych analiz, a także stopnia zautomatyzowania i wyposażenia laboratorium w nowoczesne sprzęty diagnostyczne zwiększające wydajność i jakość pracy. Personel powinien być odpowiednio liczny, przeszkolony i wykwalifikowany, by zapewnić odpowiednie postępowanie z próbkami, terminowe przeprowadzenie analiz oraz realizację nagłych zleceń. Wszyscy pracownicy laboratorium będący członkami zespołu badawczego muszą zostać odpowiednio przeszkoleni z protokołu badania klinicznego, ponadto mają oni obowiązek przestrzegać obowiązujących procedur oraz posiadać aktualny certyfikat GCP.

Integralną część Podręcznika stanowią załączniki:

- Załącznik nr 1 – Podsumowanie najważniejszych punktów w ramach kluczowych obszarów związanych z realizacją badań klinicznych wczesnych faz
- Załącznik nr 2 – Wyposażenie ośrodka badań Klinicznych wczesnych faz

Realizacja:

Agencja Badań Medycznych

ul. Chmielna 69, 00-801 Warszawa

abm.gov.pl

dr n. med. i n. o zdr. Magdalena Jabłońska – Główny specjalista ds. rozwoju Polskiej Sieci Badań Klinicznych w Centrum Rozwoju Badań Klinicznych Agencji Badań Medycznych. Posiada wiedzę i doświadczenie w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem produktów leczniczych, które zdobyła w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz po stronie sponsora w międzynarodowej firmie farmaceutycznej. Doświadczenie z zakresu rejestracji badań klinicznych zdobyła w międzynarodowej firmie CRO. Posiada również doświadczenie w planowaniu, projektowaniu i realizacji badań naukowych w dziedzinie medycyny i nauk o zdrowiu.

Konsultacja merytoryczna - Recenzja:

Agnieszka Kulesza – Dyrektor ds. Operacyjnych w Biokinetica, ekspertka i konsultantka w zakresie badań klinicznych faz wczesnych, związana z branżą od 2000 r. Doświadczenie zdobywała zarówno po stronie globalnej firmy CRO, jak i przy tworzeniu od podstaw ośrodków badań klinicznych. Od 2020 r. pełni funkcję Dyrektora ds. Operacyjnych w Biokinetica S.A., ośrodka faz wczesnych, gdzie odpowiada za rozwój i wdrażanie nowych usług oraz kompetencji, rozwój biznesu i pozyskiwanie projektów. Ma na swoim koncie ponad 150 zrealizowanych projektów badań faz wczesnych, w tym badania First-in-Human oraz liczne projekty farmakologii klinicznej w różnych obszarach terapeutycznych.

dr n. med. Zofia Specht-Szwoch – Kierownik Ośrodka Badań Klinicznych Wczesnych Faz CWBK w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku. Z badaniami klinicznymi związana od 2012 roku, a od 2016 roku z UCK Gdańsk. Od 2021 roku kierownik Ośrodka Badań Klinicznych Wczesnych Faz w Gdańsku. Wykładowca na kierunku Badania kliniczne na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Posiada doświadczenie w budowaniu procesów niezbędnych do realizacji badań klinicznych w jednostkach publicznych, kładąc przede wszystkim nacisk na bezpieczeństwo pacjenta i jakość wykonywanych usług.

Podziękowania za cenny wkład w treść podręcznika dla

Pani Agnieszki Matyszewskiej – Koordynatorki badań klinicznych z CWBK Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,

Pani Magdaleny Baniewicz – Specjalistki ds. jakości oraz Monitorce badań klinicznych z CWBK Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego,

Pana Piotra Czupryńskiego – Dyrektora CWBK Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego,

Pani Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz – Dyrektorki CWBK Politechniki Wrocławskiej,

Pani Doroty Gągały – Kierowniczkę CWpediBK z Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”.

Bibliografia:

Akty prawne:

1. Ustawa z dnia 9 marca 2023 r. o badaniach klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi.
2. Ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej.
3. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty.
4. Ustawa z dnia 15 lipca 2011 r. o zawodach pielęgniarki i położnej.
5. Ustawa z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych.
6. Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta.
7. Ustawa z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych.
8. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.
9. Ustawa z dnia 7 kwietnia 2022 r. o wyrobach medycznych.
10. Konwencja o prawach dziecka z dnia 20 listopada 1989 r.
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 marca 2019 r. w sprawie szczegółowych wymagań, jakim powinny odpowiadać pomieszczenia i urządzenia podmiotu wykonującego działalność leczniczą.
12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 września 2002 r. w sprawie szczegółowych wymogów, jakim powinien odpowiadać lokal apteki.
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 19 czerwca 1996 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej.
15. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) NR 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE.
16. Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 ws. produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004.
17. Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

Pozostałe:

1. Guideline for good clinical practice E6(R3)
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf [dostęp 4.08.2025]
2. Guidelines for Phase I clinical trials 2018 edition
<https://www.abpi.org.uk/media/tnnpj2lb/guidelines-for-phase-i-clinical-trials-2018-edition-20180626.pdf> [dostęp 4.08.2025].
3. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first in human and early clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1)

- https://www.ema.europa.eu/en/strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-scientific-guideline?utm_source=chatgpt.com [dostęp 04.08.2025].
4. Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products - Scientific guideline
<https://www.ema.europa.eu/en/strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-scientific-guideline> [dostęp 4.08.2025].
 5. Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials_en.pdf [dostęp 24.09.2025]
 6. EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en [dostęp 4.08.2025]
 7. Annex V – to guidance for the conduct of good clinical practice inspections – Phase I units
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/mp_annex5_phase1_units_en.pdf [dostęp 4.08.2025]
 8. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-risk-based-quality-management-clinical-trials_en.pdf [dostęp 11.09.2025]
 9. FDA Guidance for Industry – Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring> [dostęp 11.09.2025]
 10. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* 2014; 32(1):40–51.
 11. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3(8):711–5.
 12. ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals – Scientific guideline
<https://www.ema.europa.eu/en/ich-m3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-pharmaceuticals-scientific-guideline> [dostęp 4.08.2025].
 13. ICH S3A Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies – Scientific guideline <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s3a-toxicokinetics-assessment-systemic-exposure-toxicity-studies-scientific-guideline> [dostęp 4.08.2025]
 14. ICH E9 statistical principles for clinical trials – Scientific guideline
<https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline> [dostęp 4.08.2025]
 15. ICH S6 (R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals – Scientific guideline <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s6-r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-scientific-guideline> [4.08.2025]
 16. ICH S9 Non-clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals – Scientific guideline
<https://www.ema.europa.eu/en/ich-s9-non-clinical-evaluation-anticancer-pharmaceuticals-scientific-guideline> [4.08.2025]
 17. Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials: Final Report, 2006.
http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130105143109/http://www.dh.gov.uk/prod_

- consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_073165.pdf [dostęp 4.08.2025].
18. Chaikin P. The Bial 10-2474 Phase 1 Study-A Drug Development Perspective and Recommendations for Future First-in-Human Trials. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57(6):690–703.
 19. Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet Lond Engl*. 2006; 368(9544):1387–91.
 20. Muller PY, Brennan FR. Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85(3):247–58.
 21. Muller PY, Milton M, Lloyd P, Sims J, Brennan FR. The minimum anticipated biological effect level (MABEL) for selection of first human dose in clinical trials with monoclonal antibodies. *Curr Opin Biotechnol*. 2009; 20(6):722–9.
 22. Eddleston M, Cohen AF, Webb DJ. Implications of the BIA-102474-101 study for review of first-into-human clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81(4):582–6.
 23. Schwenzer KJ. Protecting vulnerable subjects in clinical research: children, pregnant women, prisoners, and employees. *Respir Care*. 2008; 53(10):1342–9.
 24. FDA Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers 2005 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers> [dostęp 4.08.2025]
 25. EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en [dostęp 4.08.2025]
 26. MHRA phase I accreditation scheme <https://www.gov.uk/guidance/mhra-phase-i-accreditation-scheme> [dostęp 4.08.2025]
 27. Administration of Radioactive Substances Advisory Committee. Notes for Guidance on the Clinical Administration of Radiopharmaceuticals and Use of Sealed Radioactive Sources 2018. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/677733/ARSAC_Nf__2018.pdf [dostęp 4.08.2025]
 28. Szczygieł-Jamińska A. Analiza ryzyka w badaniach klinicznych – formalny wymóg, zalecenie czy praktyczna potrzeba? – artykuł dostępny na stronie <https://www.udzialwbadaniu.pl/analiza> [dostęp 11.09.2025]
 29. Brodniewicz T. Badania Kliniczne, Faza I badań klinicznych [W:] *Badania kliniczne* s. 81 – 83, CeDeWu, Warszawa 2016.
 30. Zalecenia dotyczące transportu leków wysokiego ryzyka ESOP – European Society of Oncology Pharmacy https://esop.li/wp-content/uploads/2022/02/Recommendations_Polish.pdf [dostęp 24.09.2025]

Ponowne wykorzystanie treści przedstawionych informacji jest możliwe pod warunkiem podania źródła. Agencja Badań Medycznych nie ponosi odpowiedzialności za ponowne wykorzystanie przedstawionych treści zawartych w tej publikacji.