

PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH PUNKTÓW W RAMACH KLUCZOWYCH OBSZARÓW ZWIĄZANYCH Z REALIZACJĄ BADAŃ KLINICZNYCH WCZESNYCH FAZ

FEASIBILITY

STUDIUM WYKONALNOŚCI

- **Analiza ryzyka**

Ośrodek badawczy powinien przeprowadzić szczegółową analizę ryzyka w celu **identyfikacji potencjalnych przeszkód** (np. ograniczenia kadrowe, infrastrukturalne, sezonowość rekrutacji) i opracować plan działań zapobiegawczych.

- **Zgodność z obowiązującymi przepisami i certyfikaty jakości**

Ośrodek badawczy dokonuje oceny czy ośrodek spełnia wymogi GCP, GLP oraz weryfikuje posiadanie aktualnych akredytacji, pozwoleń/wytycznych na prowadzenie badań FIH (First-in-Human), certyfikatów ISO (jeśli dotyczy).

- **Dostępność i kwalifikacje personelu badawczego**

Ocena ośrodka badawczego pod kątem **liczby badaczy** z dziedziny, w zakresie której zaprojektowane jest badanie kliniczne fazy I, ich doświadczenia oraz ocena dostępności **pozostałego zespołu badawczego** niezbędnego do przeprowadzenia badania klinicznego, a także **posiadanych przez zespół badawczy kwalifikacji**, w tym potwierdzenie aktualności certyfikatów GCP, w procedurach resuscytacyjnych (BLS/ALS), doświadczenia w procedurach farmakokinetycznych (PK), farmakodynamicznych (PD), obsłudze sprzętu do stałego monitorowania parametrów życiowych.

- **Infrastruktura i wyposażenie**

Przed podjęciem decyzji o realizacji badania klinicznego należy ocenić **możliwości ośrodka pod kątem wymagań protokołu dotyczących infrastruktury i wyposażenia** w specjalistyczną aparaturę i sprzęt, np. kardiomitory, pompy strzykawkowe, dostępność łóżek dla pacjentów hospitalizowanych lub sal obserwacyjnych, stanowisk infuzyjnych, zamrażarek, wyciągów laboratoryjnych, wózków reanimacyjnych, dostępu do sprzętu wysoce specjalistycznego, np. tomokomputer (TK), rezonans magnetyczny (MRI), pozytonowa tomografia emisyjna (PET), scyntygrafia, RTG, echokardiogram, sprzęt okulistyczny itp.

- **Laboratoria i usługi zewnętrzne**

Ośrodek badawczy dokonuje **walidacji lokalnych lub centralnych laboratoriów** (klinicznych, toksykologicznych, biomarkerowych), a także czas transportu i procedury łańcucha chłodniczego.

- **Zarządzanie bezpieczeństwem**

Ośrodek badawczy **tworzy, wdraża i weryfikuje procedury zapewniające bezpieczeństwo uczestnikom badania**, szczególnie procedury reagowania na zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), potwierdzając dostęp do całodobowego zaplecza medycznego i możliwość szybkiego transferu do szpitala/na OIOM.

- **Konsultacje eksperckie**

Przed podjęciem decyzji o realizacji badania klinicznego fazy I ośrodek badawczy powinien wziąć pod uwagę **opinię eksperta** (ang. *Subject Matter Expert, SME*), który najczęściej nie jest zaangażowany w proces projektowania badania i wyznaczany jest przez sponsora.

- **Populacja uczestników badania**

Przed podjęciem decyzji ośrodek badawczy powinien ocenić możliwości w zakresie wykonalności badania pod kątem **wymaganej populacji uczestników**, mając na uwadze dotychczasowe doświadczenie ośrodka oraz wskaźniki rekrutacji w badaniach fazy I.

- **Komfort i bezpieczeństwo uczestników badania**

W oparciu o projekt badania klinicznego badacz powinien **ocenić obciążenie uczestnika badania**, zwłaszcza wymagany czas na harmonogram PK, czas dojazdu pacjenta i opiekunów oraz czas obserwacji i monitorowania uczestników, a następnie przekazać sponsorowi opinię.

REKRUTACJA

- **Kryteria włączenia/wyłączenia**

Ocena realności wskazanych kryteriów w kontekście lokalnej populacji, w tym np. wymaganych odstępów od innych terapii lub specyficznych badań przesiewowych. Jeśli badanie kliniczne fazy I prowadzone jest z udziałem pacjentów z określoną jednostką chorobową ośrodek badawczy musi ocenić możliwości zrekrutowania wymaganej populacji pacjentów i potwierdzić sponsorowi/CRO, że posiada dostęp do odpowiedniej liczby potencjalnych uczestników.

- **Bazy danych pacjentów/potencjalnych uczestników**

Ośrodek badawczy posiada dostęp do rejestrów medycznych, wewnętrznych baz potencjalnych ochotników zdrowych lub chorych, sieci lekarzy kierujących. Ośrodek badawczy potrafi wskazać sponsorowi w jaki sposób zamierza pozyskać deklarowaną liczbę pacjentów/uczestników wraz ze wskazaniem źródeł danych i sposobów rekrutacji oraz informowania potencjalnych uczestników o badaniu. **Strategie komunikacyjne: newsletter, media społecznościowe, strony internetowe.**

- **Świadoma zgoda na udział w badaniu**

Ośrodek badawczy posiada procedurę udzielania informacji o badaniu klinicznym oraz procesie pozyskiwania świadomej zgody na udział w badaniu.

- **Strategia minimalizacji drop-outów**

Ośrodek badawczy posiada plan monitorowania uczestników i utrzymania ich w badaniu, np. elastyczne godziny wizyt, wsparcie logistyczne (transport, zakwaterowanie).

- **Zarządzanie konkurencją rekrutacyjną**

Analiza, czy w regionie lub innym ośrodku badawczym równolegle nie toczą się podobne badania, co mogłoby zmniejszyć pulę dostępnych potencjalnych uczestników badania.

START-UP

Harmonogramy rozpoczęcia badań klinicznych fazy I mają kluczowe znaczenie dla pomyślnej rekrutacji i późniejszego zakończenia badania. Należy w nich uwzględnić poniższe kwestie:

Plan komunikacji – ustalenie kanałów kontaktu między ośrodkiem, sponsorem i CRO, częstotliwość spotkań, eskalacja problemów.

Próbne przejście-test przez krytyczne procedury (np. pobrania PK, podania IP) w celu identyfikacji potencjalnych problemów przed pierwszą wizytą uczestnika.

Walidacja procedur i sprzętu – testy gotowości aparatury, walidacja temperatur w zamrażarkach, kalibracja pomp infuzyjnych, przegląd sprzętu ratunkowego.

Przygotowanie dokumentacji regulacyjnej – kompletowanie i zatwierdzanie dokumentów do zgłoszenia badania w URPL, komisji bioetycznej i u sponsora.

Koordinacja logistyczna – ustalenie tras i czasu dostaw IP i materiałów pomocniczych, plan awaryjny w razie opóźnień.

Plan szkoleniowy – harmonogram i zakres szkoleń dla zespołu badawczego z protokołu, procedur operacyjnych, systemów eCRF, raportowania bezpieczeństwa.

Ocena potencjału ośrodka badawczego – należy ocenić czy ośrodek badawczy jest w stanie zrealizować badanie kliniczne fazy I mając na uwadze:

- **specyficzne potrzeby** dotyczące realizacji określonego badania klinicznego fazy I zarówno w zakresie wymaganej populacji uczestników/pacjentów, jak i niezbędnej kadry, infrastruktury i wyposażenia ośrodka badawczego;
- **zrozumienie złożoności protokołu badania**, biorąc pod uwagę potrzeby operacyjne i szkoleniowe, aby zapewnić terminowe rozpoczęcie badania;
- **możliwość wystąpienia sytuacji szczególnych**, które mogą mieć wpływ na harmonogram badania klinicznego i jego rozpoczęcie oraz sposoby rozwiązywania problemów;
- **dodatkowe wymagania badania**, które mogą wystąpić w związku z możliwymi zmianami do protokołu, skutkujące m.in. potencjalnymi opóźnieniami w uruchomieniu badania, koniecznością wprowadzenia zmian w zakresie procedur badania, aktualizacji w budżecie badania, ICF (formularza świadomej zgody) lub innej istotnej dokumentacji badania.

LOGISTYKA/KOMUNIKACJA

- **Kanały komunikacji**
Sponsor powinien przedstawić ośrodkowi badawczemu oczekiwania dotyczące sposobów i kanałów komunikacji oraz zapewnić odpowiednie zaplecze techniczne, jeśli wymaga wykorzystania do tego specjalnych systemów.
- **Przekazywanie ośrodkowi dokumentacji**
Wiele procesów przebiega równolegle wewnątrz u sponsora, dlatego dokumenty mogą być uzupełniane i udostępniane regularnie ośrodkowi badawczemu w miarę ich kompletności zamiast wysyłania pełnego i kompletnego pakietu w całości po dłuższym czasie, co umożliwi badaczom systematyczne zapoznawanie się z nimi wcześniej. Ośrodek równocześnie zobowiązuje się do systematycznego zapoznawania się i przestrzegania aktualnie obowiązujących wersji dokumentów (np. protokołu, broszury badacza, manuali: laboratoryjnego, farmaceutycznego, eCRF itp.).
- **Komitety decyzyjne**
Podczas eskalacji dawki przepływ informacji o stanie pacjentów/uczestników ma kluczowe znaczenie, dlatego rekomenduje się organizację regularnych spotkań decyzyjnych pomiędzy ośrodkiem badawczym a przedstawicielami sponsora. Spotkania te odbywają się zazwyczaj pod koniec każdego okresu obserwacji dawki i przed kolejną eskalacją dawki. Kluczowe jest, aby badacze byli zaangażowani w te spotkania i aby wszystkie informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały zebrane i udostępnione przed podaniem kolejnej dawki. Zaleca się, aby oprócz badaczy

w spotkaniach tych brało udział jak najwięcej członków zespołu badawczego w celu aktualizowania wiedzy na temat działania, tolerancji i bezpieczeństwa danego IP.

- **Dodatkowe procedury badaniowe**

Należy odpowiednio zaplanować przewidziane w badaniu dodatkowe procedury poza tymi podstawowymi. Specyfika poszczególnych procedur może mieć wpływ na ilość czasu potrzebnego na ich wykonanie. Przykładem dodatkowych procedur są np. testy bezpieczeństwa (okulistyczne, kardiologiczne, neurologiczne itp.), próbki PK i PD – wielokrotne pobranie krwi odbywa się w różnych punktach czasowych, biopsje guza, dodatkowe wizyty w ośrodku w celu oceny bezpieczeństwa i/lub wyników interwencji.

- **Okresy obserwacji po zakończeniu badania**

Mogą być wymagane okresy obserwacji po zakończeniu badania klinicznego, które wiążą się z koniecznością spędzenia przez pacjenta/uczestnika dłuższego czasu w ośrodku badawczym, w tym obserwacji nocnych, co również należy uwzględnić w harmonogramie badania.

- **Zarządzanie danymi**

Należy odpowiednio zarządzać czasem i zasobami przeznaczonymi na wprowadzanie danych. W badaniu klinicznym uwzględnia się wiele procedur, punktów czasowych interwencji, które należy zarejestrować i aktualizować w odpowiednich bazach danych wskazanych przez sponsora. Zazwyczaj, w przypadku badań klinicznych wczesnych faz oczekiwany czas na wprowadzanie danych i rozwiązywanie zapytań (ang. query) jest krótszy niż w kolejnych, późniejszych fazach badania, często są to 1-3 dni robocze. Dotyczy to szczególnie badań z monitorowaniem bezpieczeństwa w czasie rzeczywistym, w których eskalacja dawki lub DLT są częścią protokołu. Ośrodek badawczy musi ocenić możliwości wykonalności w zakresie obsady personelu i kosztów w odniesieniu do takich potrzeb.

INFRASTRUKTURA I ZASOBY OŚRODKA

OŚRODEK BADAWCZY

- **Ocena dostępnej infrastruktury ośrodka badawczego**

Czas trwania wizyt w badaniach fazy I jest często długi, dlatego ośrodek musi dysponować odpowiednio do tego przeznaczoną przestrzenią zapewniającą komfort pacjentów/uczestników badań i efektywność pracy ośrodka. Ośrodek musi dysponować zapleczem i zasobami umożliwiającymi wykonywanie procedur zgodnie z protokołem badania oraz monitorowanie stanu uczestników w trakcie i po leczeniu.

- **Hospitalizacja uczestników badania klinicznego**

Protokoły badań klinicznych fazy I mogą wymagać konieczności hospitalizacji w trakcie lub bezpośrednio po interwencji, dlatego należy ustalić w jakich sytuacjach będzie to wymagane i jak będzie wyglądał proces przyjmowania pacjentów/uczestników w ośrodku badawczym.

- **Dostęp ośrodka badawczego do niezbędnej aparatury i zasobów**

Ośrodek badawczy musi posiadać dostęp do leków, wyrobów medycznych i środków niezbędnych do zapewnienia leczenia pacjentowi/uczestnikowi badania w razie potrzeby oraz szybkiego reagowania na wypadek AE/SAE.

- **Właściwe kalkulowanie kosztów**

Udział w badaniach fazy I może wymagać dodatkowych nakładów inwestycyjnych na sprzęt i specjalistyczne badania. Ośrodek powinien zidentyfikować te obszary, aby prawidłowo je wycenić.

- **Standardowe Procedury Operacyjne (SOP)**

Ośrodek musi posiadać procedury postępowania i system szkolenia z procedur personelu realizującego badania kliniczne.

- **Infrastruktura służąca przechowywaniu i archiwizacji dokumentacji**

Ośrodek zapewnia odpowiednie pomieszczenia służące bezpiecznemu przechowywaniu dokumentacji źródłowej i danych elektronicznych zgodnie z RODO oraz wymogami sponsorów i audytów.

PODSTAWOWY PERSONEL OŚRODKA BADAWCZEGO

- **Badacze** realizujący badania kliniczne fazy I to zazwyczaj doświadczeni lekarze, którzy uczestniczyli w badaniach fazy II/III i/lub brali udział jako współbadacz w badaniach fazy I i/lub mają doświadczenie w badaniach fazy I/IIa z eskalacją dawki.
- **Koordynatorzy badań klinicznych** pomagają badaczom w rekrutacji pacjentów, wprowadzaniu danych, logistyce badania i kontakcie ze sponsorem w celu komunikacji i zaplanowania wizyt monitorujących. Zasadniczo koordynator jest głównym punktem kontaktowym zarówno dla ośrodka badawczego, jak i sponsora w trakcie badania.
- **Pielęgniarka/Pielęgniarz** – niezbędna jest obecność przeszkolonego i wykwalifikowanego personelu medycznego posiadającego wymagane protokołem doświadczenie np. w pobieraniu materiału biologicznego, w pobieraniu próbek PK, przeprowadzaniu infuzji leku.

- **Diagnosta/Technik laboratoryjny** – przeszkolone i wykwalifikowane osoby do zbierania i przetwarzania próbek, a także wysyłania i raportowania wyników wymaganych badań laboratoryjnych.
- **Rejestrator/ka medyczna do umawiania wizyt/procedur pacjentów/uczestników** na wszystkie wymagane wizyty badawcze, odpowiedzialny/a za komunikację z uczestnikami badań klinicznych.
- **Personel przeszkolony w zakresie wymogów regulacyjnych dotyczących badań klinicznych** w celu prawidłowej realizacji zaleceń organów regulacyjnych i sponsorów w trakcie badania.
- **Personel ds. zapewnienia jakości** – stanowisko lub personel dedykowany do weryfikacji i audytu procesów i procedur wewnątrz ośrodka badawczego w celu zapewnienia wysokiej jakości prowadzonych badań klinicznych.
- **Personel posiadający kwalifikacje w zakresie przygotowywania i negocjowania budżetu badań klinicznych.**
- **Personel posiadający kwalifikacje w zakresie przygotowywania i negocjowania umowy na realizację badania klinicznego pod kątem prawnym.**
- **Personel dedykowany obsłudze finansowej realizowanych badań klinicznych.**
- **Ośrodek badawczy musi zapewnić odpowiednie przeszkolenie członkom zespołu badawczego** nie tylko z zakresu **aktualnej wersji GCP**, ale także szkolenia specjalistyczne np. w przypadku badań nad guzami litymi wymagane jest doświadczenie w zakresie RECIST i iRECIST, a także szkolenia BLS/ALS.

APTEKA/DZIAŁ FARMACEUTYCZNY

- **Wykwalifikowany personel – farmaceuci i technicy farmaceutyczni**
Dostęp do apteki/działu farmaceutycznego z doświadczonym personelem w zakresie zarządzania produktem badanym i przygotowania leków w badaniach klinicznych, jest niezbędny. Mogą istnieć specjalne wymagania protokołu dotyczące przygotowania IP w zależności od jego rodzaju, dlatego zaleca się w przypadku podejmowania decyzji o przeprowadzeniu badania klinicznego ocenę ośrodka pod kątem niezbędnego personelu apteki/działu farmaceutycznego i jego doświadczenia.
- **Wyposażenie apteki/działu farmaceutycznego**
Przed podjęciem decyzji dotyczącej realizacji badania klinicznego ośrodek badawczy powinien dokonać weryfikacji wyposażenia apteki/działu farmaceutycznego pod kątem wymagań protokołu.
- **Procedury dotyczące zarządzania produktem badanym**

Należy upewnić się, że standardowe procedury operacyjne apteki zawierają jasne wskazówki i instrukcje dotyczące postępowania z IP oraz produktami pomocniczymi.

LABORATORIUM

- **Doświadczenie analityczne**

Badania fazy I zazwyczaj obejmują pobieranie wielu próbek do badań farmakokinetycznych, farmakogenomicznych i biomarkerów eksploracyjnych, dlatego w celu przetwarzania próbek, laboratorium musi posiadać doświadczenie i możliwości w zakresie pobierania, odpowiedniego przetwarzania i wysyłki próbek. Próbkę powinny być pobierane, przetwarzane i wysyłane zgodnie z protokołem i/lub podręcznikiem laboratoryjnym.

- **Dostępność personelu**

Badania fazy I często wymagają bardzo intensywnego i częstego dostępu do zasobów w zakresie zarządzania próbkami. Elastyczne modele obsady kadrowej w przypadku wielodniowego pobierania próbek PK/PD będą miały kluczowe znaczenie. Jeśli ośrodek nie jest w stanie zapewnić odpowiedniej liczby personelu w ciągu 10-12 godzin pracy klinicznej, będzie to znacząco ograniczać liczbę i rodzaje badań fazy I, które ośrodek może uwzględnić w swoim portfolio.

- **Przechowywanie i wysyłka próbek**

Wymagania dotyczące przechowywania i wysyłki próbek w badaniach wczesnej fazy są zazwyczaj znacznie bardziej rygorystyczne niż w badaniach fazy II-III, dlatego szczegółowa analiza wymagań w ocenie wykonalności protokołu będzie kluczowa.

- **Niezbędne wyposażenie**

Zamrażarka -20°C z codziennym monitorowaniem temperatury, zamrażarka -80°C/-70°C z codziennym monitorowaniem temperatury, wirówka z chłodzeniem lub dopuszczalny proces alternatywny, udokumentowany w SOP, łatwy dostęp do suchego lodu i ciekłego azotu, pipety do przenoszenia małych objętości (czasami nanoobjętości).

- **Miejsce do przechowywania**

Tendencja do pobierania dużej ilości próbek w badaniach fazy I sugeruje konieczność zapewnienia dodatkowej przestrzeni do przechowywania zestawów i materiałów laboratoryjnych. Będzie ona wykorzystywana do przechowywania wielu opakowań, a także materiałów wysyłkowych itp.

PROCEDURY DODATKOWE

- **Możliwości ośrodka w zakresie dodatkowych procedur badaniowych**

Ośrodek badawczy musi potwierdzić czy oprócz najbardziej powszechnych badań obrazowych jak tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MRI), rentgen itp., posiada w zależności od wymagań protokołu, możliwość wykonania innych procedur specjalistycznych, np. DCE-MRI (badanie powszechnie stosowane do analizy skutków leków antyangiogennych); PET; biopsje pod kontrolą USG i/lub TK; iniekcje śródguzowe pod kontrolą USG i/lub TK; skanowanie kości; skanowanie MUGA.

- **Umowy z podmiotami zewnętrznymi.** Jeśli ośrodek badawczy nie ma w swoich zasobach odpowiedniego sprzętu niezbędnego do powyższego przykładowego obrazowania, może zaplanować zawarcie umowy z podmiotami zewnętrznymi, które mogą zapewnić wykonanie określonych procedur i badań ujętych w protokole. W takim przypadku ośrodek badawczy musi upewnić się, że podmiot z którym zawierają umowę ma odpowiednio przeszkolony personel w zakresie badań klinicznych lub co najmniej personel, który rozumie dodatkowe wymagania dotyczące analizy i stosowania tych technik w środowisku badawczym.

Opracowane na podstawie SCRS Global Oncology Program. A Guide to Conducting Phase 1 Oncology Trials <https://myscrs.org/onc-p1-resources/> [dostęp 01.08.2025].