

MIĘDZYNARODOWA RADA HARMONIZACJI WYMAGAŃ TECHNICZNYCH DLA
REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH U LUDZI (ICH)

ZHARMONIZOWANE ZASADY ICH

ZINTEGROWANY DODATEK DO WERSJI ICH E6(R1): ZASADY DOBREJ PRAKTYKI KLINICZNEJ E6(R2)

Wersja Step 4
9 listopada 2016

ICH¹ GCP jest międzynarodowym standardem dotyczącym zasad prawidłowego prowadzenia badań klinicznych, tzw. Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice). Pierwotna wersja GCP została przyjęta przez kraje członkowskie Wspólnoty Europejskiej (UE), Japonię i Stany Zjednoczone Ameryki Północnej 17 stycznia 1997r. W Polsce dokument ten wszedł do prawa Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej wydanym 9 maja 2012. Przez ostatnie 20 lat nastąpiło jednak wiele zmian dotyczących badań klinicznych oraz powstał szereg szeroko stosowanych innowacyjnych rozwiązań, jak np. scentralizowany monitoring, czy też prowadzenie badania w oparciu o ryzyko, które do tej pory nie były oficjalnie uregulowane. Pomimo publikacji odnoszących się to tych rozwiązań, jak „*Oversight of Clinical Investigations - A Risk-Based Approach to Monitoring*” wydany w sierpniu 2013 roku przez FDA² lub opracowany przez EMA³ w listopadzie 2013r. „*Reflection paper on risk based quality management in clinical trials*”, oczekiwano również aktualizacji Zasad Dobrej Praktyki Klinicznej, którą ostatecznie sfinalizowano 9 listopada 2016 roku. Przyjęta obecnie wersja ICH GCP wchodzi w życie 16 czerwca 2017r.

Zintegrowany Dodatek do wersji ICH E6 powstał już po opublikowaniu 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 uchyleniu dyrektywy 2001/20/WE. Rozporządzenie to jest aktualnie obowiązującym prawem w krajach Unii Europejskiej pomimo, że zacznie być stosowane dopiero po uzyskaniu funkcjonalności portalu unijnego co spodziewane jest w drugiej połowie roku 2018. Punkt 43 preambuły Rozporządzenia 536/2014 określa, że „przy planowaniu, prowadzeniu i rejestrowaniu badań klinicznych oraz związanej z nimi sprawozdawczości mogą pojawić się szczegółowe pytania dotyczące właściwej normy jakości. W takim przypadku w celu stosowania przepisów określonych w niniejszym rozporządzeniu należy odpowiednio uwzględnić wytyczne ICH dotyczące Dobrej Praktyki Klinicznej, pod warunkiem że brak jest innych szczegółowych wytycznych wydanych przez Komisję i że wytyczne te są zgodne z niniejszym Rozporządzeniem”. Artykuł 47 tegoż Rozporządzenia stanowi, że „Sponsor badania klinicznego oraz badacz zapewniają, aby badanie kliniczne prowadzone było zgodnie z protokołem i zasadami dobrej praktyki klinicznej. Bez uszczerbku dla jakichkolwiek innych przepisów prawa Unii lub wytycznych Komisji, sponsor i badacz, przy sporządzaniu protokołu i stosowaniu niniejszego rozporządzenia oraz protokołu, należycie uwzględniają także normy jakości i wytyczne ICH w sprawie dobrej praktyki klinicznej”.

Dokument, który Państwu przekazujemy, przygotowany przez Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Klinicznej w Polsce (GCPpl), zawiera ostatnio wprowadzone zmiany, a także poprawki nazewnictwa oraz stylistyczne poprzednio udostępnionego tłumaczenia. Opracowanie to powinno być jedynie wskazówką, a w przypadku jakichkolwiek niejasności lub kwestii spornych należy kierować się wyłącznie wersją anglojęzyczną, która jest jedyną oficjalną i ogólnie stosowaną wersją. Mamy nadzieję, że praca ta przyczyni się do propagowania idei Dobrej Praktyki Klinicznej w Polsce.

Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Klinicznej w Polsce

GCPpl

¹ ICH - The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Międzynarodowa Rada Harmonizacji Wymagań Technicznych Dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi)

² FDA - Food and Drug Administration (Agencja Żywności i Leków)

³ EMA - European Medicines Agency (Europejska Agencja Leków)

E6(R1)
Historia dokumentu

Pierwotna kodyfikacja	Historia dokumentu	Data	Nowa kodyfikacja Listopad 2005 r.
E6	Zatwierdzenie przez Komitet Wykonawczy w ramach <i>Step 2</i> i przedstawienie do konsultacji publicznych	27 kwietnia 1995 r.	E6
E6	Zatwierdzenie przez Komitet Wykonawczy w ramach <i>Step 4</i> i przekazanie do rekomendacji przez trzy organy regulacyjne ICH	1 maja 1996 r.	E6

E6(R1) wersja Step 4

E6	Zatwierdzenie poprawek redakcyjnych przez Komitet Wykonawczy w ramach etapu <i>Post-Step 4</i>	10 czerwca 1996 r.	E6(R1)
----	--	--------------------	--------

Aktualne uzupełnienie E6(R2) wersji Step 4

Kod	Historia dokumentu	Data
E6(R2)	Przyjęcie tekstu publikacji przez członków Zgromadzenia ICH w ramach <i>Step 4</i> . Wprowadzenie uzupełnień do dokumentu ICH E6(R1). Zmiany wprowadzono bezpośrednio w następujących sekcjach pierwotnej wersji <i>Zasad</i> : Wstęp, 1.63, 1.64, 1.65, 2.10, 2.13, 4.2.5, 4.2.6, 4.9.0, 5.0, 5.0.1, 5.0.2, 5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.2, 5.5.3 (a), 5.5.3 (b), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6 (e), 5.18.7, 5.20.1, 8.1	9 listopada 2016 r.

Nota prawna: Niniejszy dokument jest chroniony prawem autorskim i może być wykorzystywany, powielany, uwzględniany w innych opracowaniach, dostosowywany, modyfikowany, tłumaczony lub rozpowszechniany na zasadzie licencji publicznej pod warunkiem zastrzeżenia prawa autorskiego ICH. W przypadku dostosowania, modyfikacji lub tłumaczenia dokumentu należy podjąć wszelkie stosowne kroki, by wyraźnie oznaczyć, wyróżnić lub w inny sposób zidentyfikować wprowadzone zmiany względem oryginalnej wersji dokumentu. Należy unikać sformułowań sugerujących, że dostosowanie, modyfikacja lub tłumaczenie oryginalnego dokumentu zostało zatwierdzone lub sfinansowane przez ICH.

Dokument został przedstawiony w jego faktycznej postaci (ang. "as is") bez udzielania żadnej gwarancji. ICH ani autorzy oryginalnego dokumentu nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za jakiegokolwiek roszczenia, szkody ani żadnej innej odpowiedzialności odszkodowawczej z tytułu wykorzystania tegoż dokumentu.

Pozwolenia jak wyżej nie znajdują zastosowania do treści dostarczonych przez strony trzecie. W związku z tym zgodę na powielanie dokumentów, które są chronione prawem autorskim strony trzeciej, należy uzyskać od właściciela tychże praw.

ZHARMONIZOWANE ZASADY ICH
ZINTEGROWANY DODATEK DO WERSJI ICH E6(R1):
ZASADY DOBREJ PRAKTYKI KLINICZNEJ ICH

E6(R2)

Przyjęte Zasady ICH

SPIS TREŚCI

WSTĘP	8
1. SŁOWNIK	10
2. ZASADY ICH GCP	19
3. NIEZALEŻNA KOMISJA BIOETYCZNA	21
3.1 Zakres Odpowiedzialności	21
3.2 Skład, rola i sposób działania.....	22
3.3 Procedury postępowania (regulamin)	23
3.4 Dokumentacja	24
4. BADACZ	25
4.1 Kwalifikacje badacza i umowy	25
4.2 Zapewnienie odpowiednich środków do prowadzenia badania	25
4.3 Opieka medyczna nad uczestnikami badania.....	25
4.4 Kontakt z Niezależną Komisją Bioetyczną.....	26
4.5 Zgodność z protokołem.....	26
4.6 Badany produkt	27
4.7 Procedury związane z randomizacją i złamaniem kodu.....	27
4.8 Świadoma zgoda na udział w badaniu	27
4.9 Dokumentacja i sprawozdania	31
4.10 Sprawozdania o postępie badania	32
4.11 Raportowanie danych dotyczących bezpieczeństwa.....	32
4.12 Przedwczesne zakończenie lub wstrzymanie badania	32
4.13 Raport końcowy badacza	33

5. SPONSOR.....	34
5.0 Zarządzanie jakością.....	34
5.1 Zapewnienie jakości i jej kontrola.....	35
5.2 Organizacja prowadząca badania kliniczne na zlecenie - <i>Contract Research Organization (CRO)</i>	36
5.3 Ekspertyza medyczna.....	36
5.4 Plan badania.....	36
5.5 Kierowanie badaniem, zbieranie, przechowywanie i analiza danych, przechowywanie dokumentacji.....	36
5.6 Wybór badacza.....	38
5.7 Przydzielenie funkcji i obowiązków.....	39
5.8 Odszkodowania dla osób uczestniczących w badaniu i osób prowadzących badanie.....	39
5.9 Finansowanie.....	39
5.10 Zgłoszenie badania odpowiednim władzom.....	39
5.11 Opinia Niezależnej Komisji Bioetycznej.....	39
5.12 Informacja o badanym produkcie.....	40
5.13 Produkcja, pakowanie, oznaczanie i kodowanie badanego(ych) produktu(ów).....	40
5.14 Zasady postępowania z badanym produktem.....	41
5.15 Dostęp do dokumentacji.....	41
5.16 Informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	42
5.17 Raportowanie niepożądanych działań leku.....	42
5.18 Monitorowanie.....	42
5.18.1 Cel.....	42
5.18.2 Wybór i kwalifikacje monitorów.....	42
5.18.3 Zakres i charakter monitorowania.....	43
5.18.4 Obowiązki monitora.....	44
5.18.5 Procedury monitorowania.....	46
5.18.6 Sprawozdanie monitora.....	46
5.18.7 Plan monitorowania.....	46

5.19	Kontrola badania (Audyt)	46
5.19.1	Cel	47
5.19.2	Wybór i kwalifikacje audytorów:.....	47
5.19.3	Sposób przeprowadzania kontroli badania:.....	47
5.20	Niestosowanie się do protokołu badania i innych zaleceń	47
5.21	Przedwczesne zakończenie badania lub zawieszenie jego prowadzenia	48
5.22	Raport z badania klinicznego	48
5.23	Badania wieloośrodkowe	48
6.	PROTOKÓŁ BADANIA KLINICZNEGO I ZMIANY DO PROTOKOŁU	49
6.1	Informacje ogólne	49
6.2	Podstawy teoretyczne	49
6.3	Uzasadnienie i cel badania	50
6.4	Plan badania	50
6.5	Dobór uczestników badania i zasady ich wyłączenia z badania	50
6.6	Leczenie	51
6.7	Ocena skuteczności	51
6.8	Ocena bezpieczeństwa	51
6.9	Statystyka	51
6.10	Bezpośredni dostęp do danych i dokumentów źródłowych	52
6.11	Zapewnienie jakości i jej kontrola	52
6.12	Etyka	52
6.13	Zbieranie, przechowywanie i analiza danych; przechowywanie dokumentacji.....	52
6.14	Finansowanie i ubezpieczenie	52
6.15	Zasady publikacji	52
6.16	Uzupełnienia	52
7.	BROSZURA BADACZA	53
7.1	Wprowadzenie	53
7.2	Założenia ogólne	54
7.2.1	Strona tytułowa	54

7.2.2	Deklaracja poufności.....	54
7.3	Treść Broszury Badacza.....	54
7.3.1	Spis treści.....	54
7.3.2	Streszczenie	54
7.3.3	Wprowadzenie.....	54
7.3.4	Właściwości fizyczne, chemiczne i farmakologiczne oraz skład i postać badanego produktu	54
7.3.5	Badania niekliniczne	55
7.3.6	Działanie u ludzi.....	56
7.3.7	Podsumowanie danych i wskazówki dla badacza	57
7.4	ZAŁĄCZNIK 1.....	59
7.5	ZAŁĄCZNIK 2.....	60
8.	PODSTAWOWA DOKUMENTACJA NIEZBĘDNA DO PRZEPROWADZENIA BADANIA KLINICZNEGO	61
8.1	Wprowadzenie	61
8.2	Przed Rozpoczęciem Fazy Klinicznej Badania.....	63
8.3	W Czasie Fazy Klinicznej Badania.....	69
8.4	Po Zakończeniu Lub Przerwaniu Badania	76

**ZINTEGROWANY DODATEK DO WERSJI ICH E6(R1):
ZASADY DOBREJ PRAKTYKI KLINICZNEJ
GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)**

E6(R2)

WSTĘP

Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) stanowią międzynarodowy standard etyczny i naukowy w zakresie planowania, prowadzenia, dokumentowania i ogłaszania wyników badań klinicznych prowadzonych z udziałem ludzi. Przestrzeganie zasad GCP jest swoistą publiczną gwarancją właściwej ochrony praw oraz zachowania bezpieczeństwa i dobrostanu osób uczestniczących w badaniu, zgodnie z zasadami przyjętymi w Deklaracji Helsińskiej, jak również wiarygodności danych pochodzących z badań klinicznych.

Celem niniejszego opracowania ICH GCP jest określenie jednolitych zasad prowadzenia badań klinicznych leków w krajach członkowskich Unii Europejskiej (UE), Japonii i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, umożliwiających wzajemne uznanie uzyskanych danych przez odnośne władze w tych krajach.

Niniejszy dokument został stworzony w oparciu o aktualne zasady dobrej praktyki klinicznej obowiązujące w Unii Europejskiej, Japonii i Stanach Zjednoczonych, jak również Australii, Kanadzie, krajach skandynawskich oraz Światowej Organizacji Zdrowia WHO.

Niniejszych zasad należy przestrzegać podczas opracowywania danych z badań klinicznych z zamiarem ich przedłożenia odnośnym władzom.

Zasady wskazane w tym dokumencie można też stosować w odniesieniu do innych projektów klinicznych, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo i dobrostan ludzi.

UZUPEŁNIENIE

Od czasu opracowania zasad prawidłowego prowadzenia badań klinicznych ICH GCP zwiększyła się skala, złożoność i koszty badań klinicznych. Wraz z rozwojem technologii i procesów zarządzania ryzykiem pojawiły się nowe możliwości w zakresie poprawy skuteczności i skupienia się na najbardziej istotnych działaniach. W czasie, gdy opracowywano oryginalny tekst Zasad Dobrej Praktyki Klinicznej E6(R1), badania kliniczne były w dużej mierze prowadzone w oparciu o dokumentację sporządzaną w formie papierowej. Coraz szersze zastosowanie elektronicznych systemów rejestrowania i raportowania danych wymusza zmianę dotychczasowego podejścia. Przykładem może być proces monitorowania scentralizowanego, który zyskuje coraz większe znaczenie w badaniach klinicznych, a którego nie uwzględniono z pierwotnej wersji tekstu. Treść wytycznych została uaktualniona, aby promować wprowadzenie udoskonalonych i wydajniejszych rozwiązań w zakresie planowania, prowadzenia, monitorowania, dokumentowania i ogłaszania wyników badań klinicznych, przy jednoczesnym utrzymaniu ochrony osób uczestniczących w badaniach klinicznych i wiarygodności wyników takich badań. Zaktualizowano standardy dotyczące dokumentacji elektronicznej oraz niezbędnych dokumentów, które służą zwiększeniu jakości i skuteczności badań klinicznych.

Niniejsze wytyczne należy czytać w powiązaniu z pozostałymi wytycznymi ICH w zakresie prowadzenia badań klinicznych (m.in. E2A (zarządzanie danymi dotyczącymi bezpieczeństwa

w badaniach klinicznych), E3 (przekazywanie wyników badań klinicznych w formie raportu), E7 (populacje osób starszych), E8 (ogólne aspekty badań klinicznych), E9 (zasady statystyczne) i E11 (populacje pediatryczne)).

Niniejszy Zintegrowany Dodatek ICH E6(R2) wprowadza jednolity standard prowadzenia badań klinicznych w krajach członkowskich Unii Europejskiej, Japonii, Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, Kanadzie i Szwajcarii, ułatwiający wzajemne uznanie danych z badań klinicznych przez odnośne władze w tych krajach. W razie rozbieżności pomiędzy treścią dokumentu E6(R1) a nową, uzupełnioną wersją E6(R2), decydujące znaczenie mają zapisy zasad w wersji E6(R2).

1. SŁOWNIK

1.1 *Adverse Drug Reaction (ADR)* - **Niepożądane działanie leku.**

W doświadczeniach klinicznych poprzedzających rejestrację nowego produktu medycznego lub dotyczących nowego zastosowania znanego leku, szczególnie gdy nie została określona jego dawka terapeutyczna: każda szkodliwa i niezamierzona reakcja/odpowiedź na lek, która występuje przy jakiegokolwiek dawce, powinna zostać uznana za działanie niepożądane.

Sformułowanie „reakcja/odpowiedź na lek” w powyższej definicji oznacza, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy produktem medycznym a zdarzeniem niepożądanym (patrz niżej) jest co najmniej możliwy, tzn. nie może być wykluczony.

W odniesieniu do leków już zarejestrowanych jest to każda szkodliwa i niezamierzona reakcja/odpowiedź na lek, która występuje przy jego podaniu w dawce stosowanej zwykle u człowieka w celach profilaktycznych, diagnostycznych, leczniczych lub w celu modyfikacji funkcji fizjologicznych (patrz: zasady *ICH* dotyczące danych klinicznych o bezpieczeństwie: Definicje i standardy przyspieszonych raportów (*ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*)).

1.2 *Adverse Event (AE)* - **Zdarzenie niepożądane**

Każda niepożądane zdarzenie natury medycznej występujące u pacjenta lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo-skutkowego z otrzymywanym leczeniem. Za zdarzenie niepożądane może więc zostać uznany każdy szkodliwy i niezamierzony objaw przedmiotowy (również nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego), podmiotowy lub choroba, której wystąpienie jest czasowo zbieżne z zastosowaniem badanego produktu medycznego, niezależnie od tego, czy związek przyczynowo-skutkowy zachodzi czy nie (patrz: zasady *ICH* dotyczące danych klinicznych o bezpieczeństwie: Definicje i standardy przyspieszonych raportów (*ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*)).

1.3 *Amendment (to the protocol)* - **Zmiany**

Patrz: Zmiany protokołu (1.45).

1.4 *Applicable Regulatory Requirements* - **Obowiązujące przepisy**

Akty ustawodawcze i wykonawcze dotyczące prowadzenia badań klinicznych produktów medycznych.

1.5 *Approval (in relation to Institutional Review Board)*

- **Zgoda na prowadzenie badania wydana przez IRB**

- amerykański odpowiednik Niezależnej Komisji Bioetycznej⁴

⁴ Nie dotyczy prowadzenia badań klinicznych w Polsce.

W Polsce opinia na temat badania wydawana jest przez Niezależną Komisję Bioetyczną (patrz 1.27 i 1.42, przyp. tłum.)

Pozytywna decyzja, wydana po zapoznaniu się z dostarczoną dokumentacją dotyczącą badania, zezwalająca na przeprowadzenie go w danej instytucji, zgodnie z zaleceniami *IRB*, ogólnymi wewnętrznymi urzędzeniami danej instytucji, zasadami prawidłowego prowadzenia badań klinicznych (*GCP*) oraz obowiązującymi przepisami.

1.6 *Audit (Audyt)* - **Kontrola badania**

Systematyczna i niezależna kontrola, dotycząca sposobu prowadzenia badania i związanej z nim dokumentacji. Ma ona na celu sprawdzenie, czy prowadzenie badania, zbieranie, analizowanie i raportowanie danych były zgodne z protokołem, standardowymi procedurami postępowania (*Standard Operating Procedures-(SOP)*), zasadami prawidłowego prowadzenia badań klinicznych (*GCP*) oraz obowiązującymi przepisami.

1.7 *Audit Certificate* - **Świadectwo kontroli**

Zaświadczenie wydane przez audytora o przeprowadzeniu kontroli.

1.8 *Audit Report* - **Sprawozdanie z kontroli**

Pisemna ocena wyników przeprowadzonej kontroli dokonana przez audytora

1.9 *Audit Trail*

Sposób prowadzenia dokumentacji badania klinicznego umożliwiający wsteczne odtworzenie przebiegu badania i wszelkich związanych z nim zdarzeń i decyzji.

1.10 *Blinding/Masking* - **Badania prowadzone metodą ślepej próby**

Zasada prowadzenia badania polegająca na tym, że strony biorące w nim udział nie wiedzą jakie leczenie jest stosowane. W badaniu prowadzonym metodą pojedynczo ślepej próby zazwyczaj dotyczy to tylko osoby uczestniczącej w badaniu. W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, sposobu leczenia nie zna osoba uczestnicząca w badaniu, jak również badacz, monitor, a w pewnych przypadkach również osoba przeprowadzająca analizę danych.

1.11 *Case Report Form (CRF)* - **Karta obserwacji klinicznej**

Drukowany albo zawarty na nośniku elektronicznym lub optycznym dokument służący do zbierania wszystkich wymaganych w protokole informacji dotyczących poszczególnych uczestników badania.

1.12 *Clinical Trial/Study* - **Badanie kliniczne**

Każde badanie produktu medycznego z udziałem ludzi, prowadzone w celu odkrycia lub weryfikacji działań klinicznych, farmakologicznych lub farmakodynamicznych tego produktu. Celem badania klinicznego może być także identyfikacja działań niepożądanych badanego produktu lub ocena jego wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania, dla sprawdzenia bezpieczeństwa lub/i skuteczności stosowanego produktu.

1.13 *Clinical Trial Report* - **Raport z badania klinicznego**

Pisemny opis badania prowadzonego z udziałem ludzi, dotyczący preparatu używanego w celach leczniczych, profilaktycznych lub diagnostycznych. W raporcie tym powinny być zawarte wszystkie dane kliniczne, statystyczne oraz ich analiza, przedstawione w formie jednolitego dokumentu (patrz:

zasady ICH dotyczące struktury i treści raportów z badania klinicznego (*ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports*).

1.14 *Comparator (Product)* - **Preparat kontrolny**

Preparat będący w trakcie badań lub dopuszczony do obrotu (tzw. aktywny preparat kontrolny) lub placebo, do którego porównuje się dany produkt medyczny podczas badania klinicznego.

1.15 *Compliance (in relation to trials)* - **Zgodność z założeniami badania klinicznego**

Stosowanie się do wszystkich wymagań określonych w związku z prowadzonym badaniem, a także spełnianie warunków określonych zasadami prawidłowego prowadzenia badań klinicznych (*GCP*) oraz obowiązującymi przepisami.

1.16 *Confidentiality* - **Poufność**

Zabezpieczenie informacji stanowiących własność sponsora, a także danych osobowych osób uczestniczących w badaniach, przed wglądem osób nieupoważnionych.

1.17 *Contract* - **Umowa**

Pisemne, podpisane i zawierające datę porozumienie pomiędzy dwoma lub więcej zainteresowanymi stronami, zawierające wszelkie uzgodnienia dotyczące zadań i zobowiązań (również finansowych) podpisujących je stron. Protokół badania klinicznego może stanowić podstawę umowy.

1.18 *Coordinating Committee* - **Zespół koordynujący badanie**

Zespół wyznaczony przez sponsora do koordynowania badania wieloośrodkowego.

1.19 *Coordinating Investigator* - **Koordynator badania**

Osoba prowadząca badanie odpowiedzialna za koordynację działań badaczy z innych ośrodków, biorących udział w badaniu wieloośrodkowym.

1.20 *Contract Research Organization* - **Organizacja prowadząca badanie kliniczne na zlecenie**

Osoba lub instytucja (o charakterze akademickim, komercyjnym lub innym), której sponsor na zasadzie umowy zleca wykonanie określonych zadań związanych z badaniem klinicznym.

1.21 *Direct Access* - **Bezpośredni dostęp do danych**

Pozwolenie na wgląd, analizę, weryfikację oraz powielanie wszelkiej dokumentacji i raportów istotnych dla oceny badania klinicznego. Każda ze stron (np.: władze lokalne i zagraniczne, monitorzy i audytorzy wyznaczeni przez sponsora), posiadająca bezpośredni dostęp do danych, powinna zachować wszelkie środki ostrożności, dopuszczalne w świetle obowiązującego prawa, dla zachowania poufności informacji, stanowiących własność sponsora, a także danych osobowych osób uczestniczących w badaniu.

1.22 *Documentation* - **Dokumentacja**

Wszystkie dane, zapisane w jakiegokolwiek postaci (na przykład: dokumenty pisane, nośniki magnetyczne lub optyczne, klisze rentgenowskie, zapisy EKG) opisujące metodykę oraz przebieg

badania, a także uzyskane wyniki, z uwzględnieniem czynników wpływających na przebieg badania i podjętych działań.

1.23 *Essential Documents* - **Dokumenty podstawowe**

Dokumenty, na których podstawie można odtworzyć sposób prowadzenia badania klinicznego, a także ocenić jakość uzyskanych danych (patrz rozdz. 8. Podstawowa dokumentacja niezbędna do prowadzenia badania klinicznego).

1.24 *Good Clinical Practice (GCP)* - **Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej**

Standard określający sposób planowania i prowadzenia badania klinicznego, a także zasady monitorowania i nadzoru nad badaniem, zasady prowadzenia dokumentacji oraz sposób przeprowadzenia analizy danych i przekazywania wyników badań klinicznych w formie raportu. Postępowanie zgodne z tym standardem podczas prowadzenia badań klinicznych stanowi gwarancję wiarygodności i dokładności uzyskanych danych oraz raportowanych wyników, a także respektowania praw osób uczestniczących w badaniach.

1.25 *Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Data Monitoring Committee)* - **Niezależny zespół d/s monitorowania danych**

Niezależny zespół powołany przez sponsora w celu dokonywania okresowej kontroli postępu badania klinicznego, analizy danych dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności. Zespół taki może zalecić sponsorowi przerwanie lub modyfikację sposobu prowadzenia badania.

1.26 *Impartial Witness* - **Bezstronny świadek**

Bezstronnym świadkiem może być osoba niezaangażowana w badanie, która nie jest, w jakikolwiek sposób, uzależniona od prowadzących je osób. Bezstronny świadek uczestniczy w procedurze uzyskiwania świadomej zgody od osoby biorącej udział w badaniu w przypadku gdy osoba ta, lub jej prawny przedstawiciel, nie umie czytać. Bezstronny świadek czyta formularz świadomej zgody oraz wszelkie inne informacje przeznaczone dla osoby uczestniczącej w badaniu.

1.27 *Independent Ethics Committee (IEC)* - **Niezależna Komisja Bioetyczna**

Niezależne ciało instytucjonalne, regionalne, państwowe, międzynarodowe składające się z osób związanych zawodowo z medycyną/nauką oraz osób niezwiązanych z tymi dziedzinami, odpowiedzialne za to, by dobro i prawa osób uczestniczących w badaniu były chronione, tym samym dające rękojmię kontroli społecznej. Niezależna Komisja Bioetyczna powinna obiektywnie i bezstronnie ocenić protokół badania, dobór badaczy, sprzętu i osób uczestniczących w badaniu oraz sposób ich informowania i uzyskiwania zgody na udział w badaniu. Status prawny, skład, rola i zadania oraz obowiązujące przepisy dotyczące Niezależnych Komisji Etycznych mogą być różne w poszczególnych krajach. Niezależne Komisje Etyczne powinny działać zgodnie z zasadami *GCP*, przedstawionymi w niniejszym dokumencie.

1.28 *Informed Consent* - **Świadoma zgoda na udział w badaniu**

Proces, w którym uczestnik badania dobrowolnie potwierdza swoją wolę wzięcia udziału w badaniu, będąc świadomym wszystkich aspektów badania istotnych dla podjęcia decyzji. Świadoma zgoda jest udokumentowana poprzez złożenie podpisu i daty przez uczestnika badania na formularzu pisemnej, świadomej zgody.

1.29 *Inspection* - **Inspekcja**

Oficjalna kontrola, przeprowadzona przez odnośne władze, polegająca na sprawdzeniu dokumentacji, sprzętu i zgromadzonych w badaniu danych, oraz wszelkich innych środków uznanych za istotne dla prowadzonego badania. Inspekcja może zostać dokonana w miejscu prowadzenia badania, u sponsora lub w siedzibie organizacji odpowiedzialnej za prowadzenie badania klinicznego na zlecenie (*CRO*) lub w innym miejscu uznanym za właściwe przez odnośne władze.

1.30 *Medical Institution* - **Instytucja medyczna**

Publiczna lub prywatna jednostka medyczna lub stomatologiczna, w której prowadzone są badania kliniczne.

1.31 *Institutional Review Board (IRB)* (amerykański odpowiednik Niezależnej Komisji Bioetycznej)

Niezależny organ składający się z lekarzy, naukowców oraz innych członków, odpowiedzialny za to, by bezpieczeństwo, dobro i prawa osób uczestniczących w badaniach klinicznych były chronione. Do obowiązków *IRB* należy między innymi: ocena sposobu prowadzenia badania, zatwierdzenie dokumentacji, protokołu i jego zmian oraz akceptacja sposobu otrzymywania świadomej zgody pacjenta.

1.32 *Interim Clinical Trial Report* - **Raport okresowy**

Raport zawierający dotychczasowe wyniki badania i ich wstępną ocenę, publikowany w trakcie trwania badania.

1.33 *Investigational Product* - **Produkt badany**

Farmaceutyczna postać aktywnego składnika lub placebo, która jest badana albo stanowi punkt odniesienia (tzw. preparat kontrolny) w badaniu klinicznym. Produktem badanym jest również produkt dopuszczony wcześniej do obrotu, jeżeli używany jest w innej postaci, opakowaniu albo jest stosowany w innych niż dotychczas zatwierdzonych wskazaniach, a także gdy jest on używany w celu zebrania dodatkowych informacji na temat jego dotychczas zatwierdzonych zastosowań.

1.34 *Investigator* - **Badacz**

Osoba odpowiedzialna za przeprowadzenie badania klinicznego w danym ośrodku. Jeżeli badanie w danym ośrodku jest prowadzone przez określony zespół, to badaczem jest kierownik tego zespołu. Osoba ta może być nazywana głównym badaczem. (patrz: Współbadacz - 1.56)

1.35 *Investigator/Institution* - **Badacz/Instytucja badawcza**

Sformułowanie o znaczeniu „badacz lub instytucja badawcza” używane jest tam, gdzie wymagają tego obowiązujące przepisy.

1.36 *Investigators Brochure* - **Broszura Badacza**

Zbiór danych klinicznych i nieklinicznych (patrz 1.41) dotyczących badanego/badanych produktu(ów), istotnych z punktu widzenia badania prowadzonego z udziałem ludzi (patrz rozdz.7. Broszura Badacza).

1.37 *Legally Acceptable Representative* - **Prawny przedstawiciel**

Osoba fizyczna lub prawna, upoważniona zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami, do wyrażenia zgody w imieniu danej osoby na jej udział w badaniu klinicznym.

1.38 *Monitoring* - **Monitorowanie badania**

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

1.39 *Monitoring Report* - **Raport z monitorowania badania**

Pisemne sprawozdanie, przeznaczone dla sponsora, sporządzane przez monitora po każdej wizycie w danym ośrodku lub po każdym kontakcie związanym z badaniem klinicznym zgodnie z opracowanymi przez sponsora standardowymi procedurami postępowania (*SOP*).

1.40 *Multicenter Trial* - **Badanie wieloośrodkowe**

Badanie kliniczne, prowadzone w oparciu o jeden protokół, które odbywa się w kilku różnych ośrodkach badawczych, stąd też prowadzone jest przez więcej niż jednego badacza.

1.41 *Nonclinical Study* - **Badanie niekliniczne**

Wszelkie badania biomedyczne prowadzone bez udziału ludzi (np. laboratoryjne, na hodowlach tkankowych, na zwierzętach - przyp. tłum.).

1.42 **Opinia Niezależnej Komisji Bioetycznej**

Orzeczenie lub zalecenie wydawane przez Niezależną Komisję Bioetyczną.

1.43 *Original Medical Record* - **Dokumentacja medyczna**

Patrz Dokumenty źródłowe

1.44 *Protocol* - **Protokół**

Dokument zawierający cel i plan badania, a także opis metodyki i analizy statystycznej wraz z opisem planowanego przebiegu i warunków badania. W protokole badania są zazwyczaj przedstawione podstawy teoretyczne i uzasadnienie o celowości jego przeprowadzania, dane te mogą być również zawarte w osobnym uzupełnieniu. Zgodnie z *Zasadami ICH GCP*, termin protokół odnosi się do protokołu i wszystkich sporządzonych w nim zmian (amendments).

1.45 *Protocol Amendment* - **Zmiany protokołu**

Pisemne przedstawienie zmian w protokole lub formalne wyjaśnienie dotyczące protokołu.

1.46 *Quality Assurance* - **Zapewnienie jakości**

Wszystkie planowane i systematyczne działania mające na celu zagwarantowanie, że badanie jest prowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Badań Klinicznych (*GCP*) i obowiązującymi przepisami. Dotyczy to również uzyskiwania danych, ich dokumentowania i raportowania.

1.47 *Quality Control* - **Kontrola jakości**

Techniki i czynności przedsięwzięte w obrębie systemu zapewnienia jakości, w celu sprawdzenia, czy wymogi jakościowe, dotyczące danego badania, zostały spełnione.

1.48 *Randomization* - **Randomizacja**

Procedura doboru uczestników badania do grupy otrzymującej produkt badany lub grupy kontrolnej (otrzymującej placebo lub aktywny preparat kontrolny - przyp. tłum.) w sposób losowy. Ma to na celu wyeliminowanie stronniczości (*bias*).

1.49 *Regulatory Authorities* - **Oдноśne władze**

Instytucje upoważnione do ustalania przepisów. W Zasadach *ICH GCP* określenie odnośne władze dotyczy instytucji dokonujących oceny przedstawionych danych klinicznych oraz przeprowadzających inspekcje. Organy te są czasami określane jako odpowiednie/kompetentne władze (w Polsce *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181c, 02-222 Warszawa - przyp. tłum.*).

1.50 *Serious Adverse Event (SAE)* - **Ciężkie zdarzenie niepożądane** lub

Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR) - **Ciężkie niepożądane działanie leku**

Każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje:

- zgon pacjenta,
- zagrożenie życia
- konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie
- trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe

(patrz: zasady *ICH* związane z opracowywaniem danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa; Definicje i standardy przyspieszonych raportów (*ICH Guideline for Clinical Safety Data Management. Definitions and Standards for Expedited Reporting*⁵).

1.51 *Source Data* - **Dane źródłowe**

Wszystkie dane zawarte w oryginalnej dokumentacji medycznej; dane dotyczące obserwacji pacjentów, oryginalne wydruki wyników badań dodatkowych lub ich potwierdzone kopie i inne dane niezbędne do odtworzenia przebiegu i oceny poprawności prowadzenia badania klinicznego. Dane źródłowe zawarte są w dokumentach źródłowych (oryginalnych zapisach lub ich potwierdzonych kopiach).

⁵ Dokument ten w definicji Ciężkiego Zdarzenia Niepożądanego precyzuje także „Medyczny i naukowy osąd powinien decydować czy przyspieszony tryb raportowania powinien być stosowany także w przypadku innych, ważnych z lekarskiego punktu widzenia zdarzeń, które nie stanowią bezpośredniego zagrożenia życia, nie kończą się śmiercią lub hospitalizacją, ale narażają pacjenta na ryzyko lub mogą wymagać interwencji mającej na celu zapobieżenie rezultatom wymienionym w powyższej definicji. Takie zdarzenia zwykle powinny także być uznane za ciężkie.” *Przyp. tłum.*

1.52 *Source Documents* - **Dokumenty źródłowe**

Oryginalne dokumenty, dane i zapisy (np. historia choroby, wyciąg z kartoteki szpitalnej, karty szpitalne i urzędowe, dzienniczek pacjenta, kwestionariusz do oceny objawów i samopoczucia pacjenta, wyniki badań laboratoryjnych, obserwacje, karty zleceń, wydruki wyników badań z automatycznych urządzeń medycznych lub ich kopie po sprawdzeniu i poświadczeniu ich zgodności, mikrofilmy, negatywy, zapisy na kartach magnetycznych, rentgenogramy, akta pacjenta, dokumenty z apteki, laboratorium i pracowni diagnostycznych) mające związek z prowadzonym badaniem klinicznym.

1.53 *Sponsor* - **Sponsor**

Osoba, firma, organizacja lub instytucja odpowiedzialna za rozpoczęcie, urządzenie i/lub finansowanie badania klinicznego.

1.54 *Sponsor - Investigator* - **Sponsor - Badacz**

Osoba, która zarówno inicjuje, jak i prowadzi badanie kliniczne, sama lub z udziałem innych osób. Osoba będąca sponsorem-badaczem bezpośrednio nadzoruje podawanie badanego produktu. Termin sponsor-badacz może dotyczyć wyłącznie określonej osoby (nie może to być instytucja, ani agencja). Obowiązki sponsora-badacza obejmują zarówno obowiązki sponsora, jak i obowiązki badacza.

1.55 *Standard Operating Procedures (SOP)* - **Standardowe procedury postępowania**

Szczegółowe, pisemne instrukcje, opracowane w celu ujednoczenia sposobu wykonywania określonych czynności.

1.56 *Subinvestigator* - **Współbadacz**

Członek zespołu prowadzącego badanie kliniczne, wyznaczony i nadzorowany przez badacza do wykonywania czynności istotnych z punktu widzenia prowadzonego badania lub podejmowania istotnych, związanych z badaniem decyzji (asystent, stażysta, pracownik naukowy). Patrz także: Badacz (1.34)

1.57 *Trial Subject* - **Uczestnik badania**

Osoba poddająca się badaniu klinicznemu, niezależnie od tego, czy otrzymuje produkt badany, czy stanowi grupę kontrolną.

1.58 *Subject Identification Code* - **Kod identyfikacyjny uczestnika badania**

Niepowtarzalny kod identyfikacyjny przydzielany przez badacza każdemu uczestnikowi badania, dla zachowania poufności jego danych osobowych. Kod identyfikacyjny używany jest zamiast nazwiska tej osoby w przypadku konieczności raportowania zdarzeń niepożądanych lub przekazywania danych związanych z badaniem.

1.59 *Trial Site* - **Ośrodek badawczy**

Miejsce, w którym aktualnie są prowadzone czynności związane z badaniem klinicznym.

1.60 *Unexpected Adverse Drug Reaction* - **Nieoczekiwane niepożądane działanie leku**

Działanie niepożądane leku, którego charakter lub nasilenie nie jest zgodne z posiadanymi informacjami o badanym produkcie (zawartymi w Broszurze Badacza dla produktów niezarejestrowanych, lub ulotce informacyjnej/charakterystyce środka farmaceutycznego dla produktów zarejestrowanych). Patrz: zasady ICH związane z opracowywaniem danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa: Definicje i standardy przyspieszonych raportów (*ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

1.61 *Vulnerable Subjects* - **Osoby mogące podlegać wpływom/naciskom**

Osoby, na których decyzję o udziale w badaniu klinicznym, może mieć wpływ przekonanie (uzasadnione lub nie), że wiąże się to z określoną korzyścią lub że odmowa udziału pociągnie za sobą negatywne reakcje zwierzchników. Przykładem mogą być osoby należące do grup o zhierarchizowanej strukturze, takie jak: studenci medycyny, stomatologii, farmacji i pielęgniarstwa, personel szpitalny i laboratoryjny, pracownicy przemysłu farmaceutycznego, żołnierze, osoby przebywające w więzieniu. Inną grupę osób mogących podlegać wpływom stanowią: pacjenci nieuleczalnie chorzy, osoby przebywające w domach opieki, bezrobotni, ubodzy, osoby znajdujące się w sytuacji zagrożenia, członkowie mniejszości etnicznych, bezdomni, koczownicy, uchodźcy, małoletni i osoby ubezwłasnowolnione.

1.62 *Well-being of the Trial Subject* - **Dobro (uczestnika badania)**

Poczucie fizycznej i psychicznej integralności osoby poddającej się badaniu klinicznemu.

UZUPEŁNIENIE

1.63 *Certified Copy* - **Poświadczona kopia**

Kopia (w dowolnym formacie) oryginalnego zapisu, którą poświadczono (podpisem wraz z datą lub w ramach zwalidowanego procesu) za zgodność z oryginalnym dokumentem pod względem treści, m.in. kontekstu, zawartości i struktury.

1.64 *Monitoring Plan* - **Plan monitorowania**

Dokument przedstawiający strategię, metody, podział odpowiedzialności i wymagania w zakresie monitorowania badania.

1.65 *Validation of Computerized Systems* - **Walidacja systemów komputerowych**

Proces potwierdzający i dokumentujący, że dany system komputerowy w sposób konsekwentny spełnia określone wymagania, od etapu projektowania systemu aż do jego wyłączenia z użytkowania lub migracji do nowego systemu. Podejście do walidacji powinno bazować na ocenie ryzyka, która uwzględnia docelowe zastosowanie systemu oraz jego potencjalne znaczenie dla ochrony osób uczestniczących w badaniu klinicznym i wiarygodności wyników tego badania.

2. ZASADY ICH GCP

PODSTAWOWE ZAŁOŻENIA DOTYCZĄCE PRAWIDŁOWEGO PROWADZENIA BADAŃ KLINICZNYCH ZAAKCEPTOWANE PRZEZ ICH

2.1 Badania kliniczne powinny być prowadzone w oparciu o zasady etyczne, których podstawę stanowi Deklaracja Helsińska i które są zgodne z zaleceniami *GCP (Good Clinical Practice)* i obowiązującymi przepisami.

2.2 Przed rozpoczęciem badania klinicznego, należy rozważyć potencjalne ryzyko i niedogodności, w porównaniu do przewidywanej korzyści dla osoby uczestniczącej w badaniu i społeczeństwa. Badanie może zostać rozpoczęte i być kontynuowane, jeżeli potencjalne korzyści dla jednostki i społeczeństwa, wynikające z jego przeprowadzenia usprawiedliwiają ryzyko.

2.3 Należy pamiętać, że prawa, bezpieczeństwo i dobro uczestników badania są wartością nadrzędną i są ważniejsze niż interes nauki i społeczeństwa.

2.4 Wyniki badań nieklinicznych i dane otrzymane z wcześniejszych badań klinicznych z badanym produktem powinny wystarczająco uzasadniać proponowane badanie kliniczne.

2.5 Badania kliniczne powinny być uzasadnione z naukowego punktu widzenia i opisane za pomocą szczegółowego i czytelnego protokołu.

2.6 Badanie kliniczne powinno być prowadzone zgodnie z protokołem, który został uprzednio zaakceptowany przez Niezależną Komisję Bioetyczną.

2.7 Opieka medyczna oraz wszelkie decyzje medyczne dotyczące osób uczestniczących w badaniu powinny być zawsze podejmowane przez wykwalifikowanego lekarza medycyny lub, jeśli to uzasadnione, stomatologii.

2.8 Każda z osób prowadzących badanie kliniczne powinna posiadać odpowiednie kwalifikacje: wykształcenie, szkolenie i doświadczenie, odpowiednie do wykonywania powierzonych jej w badaniu zadań.

2.9 Dobrowolna, świadoma zgoda na uczestnictwo w badaniu powinna być uzyskana od każdej osoby poddającej się badaniu klinicznemu, przed jej przystąpieniem do badania.

2.10 Wszelkie informacje dotyczące badania klinicznego powinny być rejestrowane, przetwarzane i przechowywane w sposób umożliwiający ich właściwe raportowanie, interpretację i weryfikację.

UZUPEŁNIENIE

Wskazana zasada dotyczy wszystkich zapisów, o których mowa w niniejszych wytycznych, niezależnie od ich formatu.

2.11 Poufność danych umożliwiających identyfikację osób uczestniczących w badaniu powinna być chroniona i przestrzegana zgodnie z obowiązującymi przepisami o ochronie danych osobowych.

2.12 Badany produkt powinien być wytwarzany, transportowany i przechowywany zgodnie z zasadami *GMP (Good Manufacturing Practice)*. Jego zastosowanie powinno być zgodne z zatwierdzonym protokołem badania klinicznego.

2.13 Powinny zostać zapewnione systemy i procedury gwarantujące jakość badania w każdym aspekcie.

UZUPEŁNIENIE

U podstaw każdego z takich systemów powinny leżeć te aspekty badania, które są niezbędne dla zapewnienia należytej ochrony osób uczestniczących w badaniu klinicznym i wiarygodności wyników tego badania.

3. NIEZALEŻNA KOMISJA BIOETYCZNA

3.1 Zakres Odpowiedzialności

3.1.1 Niezależna Komisja Bioetyczna powinna czuwać nad respektowaniem praw, bezpieczeństwem i dobrem osób uczestniczących w badaniu klinicznym. Szczególnej uwagi wymagają badania prowadzone z udziałem tzw. osób mogących podlegać wpływom i naciskom.

3.1.2 Niezależna Komisja Bioetyczna powinna otrzymać następujące dokumenty: protokół badania wraz ze zmianami (*amendments*), formularz świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym wraz z proponowanymi przez badacza zmianami, dokumenty służące rekrutacji (np. ogłoszenia), pisemne informacje dla uczestników badania, Broszurę Badacza, dostępne informacje na temat bezpieczeństwa badania, informacje na temat ewentualnych płatności i odszkodowań na rzecz osób poddających się badaniu, aktualny życiorys badacza i inne świadectwa potwierdzające jego kwalifikacje oraz wszelkie inne dokumenty potrzebne Komisji dla wypełnienia jej obowiązków. Niezależna Komisja Bioetyczna powinna dokonać analizy zgłoszonego badania klinicznego w rozsądnych ramach czasowych i pisemnie przedstawić swoją opinię na jego temat. Opinia Niezależnej Komisji Bioetycznej powinna jasno określać którego badania dotyczy i wyszczególniać dokumenty, które zostały przeanalizowane. Ponadto powinna ona zawierać:

- datę pozytywnej opinii/wyrażenia zgody na prowadzenie badania lub
- modyfikacje badania konieczne do wprowadzenia przed udzieleniem zgody lub
- datę wydania negatywnej opinii/wyrażenia braku zgody na prowadzenie badania lub
- datę wygaśnięcia/zawieszenia wcześniej udzielonej zgody.

3.1.3 Niezależna Komisja Bioetyczna powinna ocenić kwalifikacje badacza do prowadzenia zgłoszonego badania. Ocena ta może być dokonana na podstawie aktualnego życiorysu badacza i/lub innych istotnych dokumentów, których zażąda Komisja Bioetyczna.

3.1.4 Niezależna Komisja Bioetyczna powinna sprawować ciągły nadzór nad każdym będącym w toku badaniem z częstotliwością odpowiednią do stopnia ryzyka dla osób w nim uczestniczących, nie rzadziej jednak niż raz w roku.

3.1.5 Niezależna Komisja Bioetyczna może polecić uzupełnienie informacji przekazanych osobom uczestniczącym w badaniu o informacje inne, niż wymienione w 4.8.10, jeżeli uzna to za istotne z punktu widzenia respektowania praw oraz zapewnienia bezpieczeństwa i dobra tych osób.

3.1.6 W przypadku tzw. badań nieterapeutycznych (tj. takich, w których nie ma bezpośrednich korzyści zdrowotnych dla osób badanych - przyp. tłum.) prowadzonych za zgodą prawnego przedstawiciela pacjenta (patrz 4.8.12, 4.8.14) Niezależna Komisja Bioetyczna powinna ocenić, czy protokół badania i/lub inne dokumenty w sposób wystarczający uwzględniają kwestie etyczne wynikające z powyższej sytuacji i czy są one w zgodzie z obowiązującymi regulacjami prawnymi, dotyczącymi takich badań.

3.1.7 Jeżeli z protokołu badania wynika, że udzielenie wcześniejszej zgody przez osobę uczestniczącą w badaniu lub jej prawnego przedstawiciela nie jest możliwe (patrz 4.8.12, 4.8.14), Niezależna Komisja Bioetyczna powinna ocenić, czy protokół badania i/lub inne dokumenty w sposób

wystarczający uwzględniają kwestie etyczne wynikające z powyższej sytuacji i czy są w zgodzie z obowiązującymi regulacjami prawnymi, dotyczącymi takich badań (tzn. w sytuacjach nagłych).

3.1.8 Niezależna Komisja Bioetyczna powinna przeanalizować wysokość i sposób przekazania proponowanej płatności (patrz: odnośnik nr 4 na poprzedniej stronie) dla osób poddających się badaniu. Płatność ta nie powinna stanowić elementu nacisku i w jakikolwiek sposób wpływać na uczestnictwo tych osób w badaniu. Płatność powinna być przekazywana stopniowo, w ratach, a jej przekazanie nie powinno zależeć wyłącznie od ukończenia całego badania przez daną osobę.

3.1.9 Niezależna Komisja Bioetyczna powinna zapewnić, że informacja o płatności dla osoby poddającej się badaniu, łącznie z podaniem sumy, oraz sposobu i czasu jej wypłacania jest przedstawiona w formularzu świadomej zgody i każdej innej pisemnej informacji przeznaczonej dla uczestnika badania. Sposób stopniowego przekazywania płatności powinien być sprecyzowany.

3.2 Skład, rola i sposób działania

3.2.1 Niezależna Komisja Bioetyczna powinna składać się z odpowiedniej⁶ liczby członków, którzy jako zespół posiadają kwalifikacje i doświadczenie umożliwiające zapoznanie się z projektem oraz ocenę tak naukowych i medycznych, jak i etycznych aspektów proponowanego badania. Zaleca się, aby w skład Komisji wchodziło:

- a) co najmniej pięciu członków
- b) co najmniej jeden członek, którego główny obszar profesjonalnych zainteresowań leży poza sferą nauki
- c) co najmniej jeden członek całkowicie niezwiązany z ośrodkiem (lub instytucją), w którym mają być prowadzone badania

Głosować, lub wydawać opinię w sprawach związanych z badaniem powinni wyłącznie ci członkowie Niezależnej Komisji Bioetycznej, którzy pozostają niezależni od badacza i sponsora.

Lista członków Niezależnej Komisji Bioetycznej z wyszczególnieniem ich kwalifikacji powinna być zachowana.

3.2.2 Niezależna Komisja Bioetyczna powinna pełnić swoje funkcje zgodnie z opracowanymi na piśmie procedurami postępowania (regulaminem), powinna prowadzić pisemną dokumentację swojej działalności oraz protokoły spotkań, powinna stosować się do zasad *GCP* oraz obowiązujących przepisów.

3.2.3 Decyzje Niezależnej Komisji Bioetycznej powinny być podejmowane na zapowiedzianych wcześniej spotkaniach, w których uczestniczyć musi *quorum* określone w pisemnych procedurach postępowania.

3.2.4 Jedynie ci członkowie Niezależnej, którzy biorą udział w obradach mogą głosować lub wydawać opinie dotyczące omawianego badania.

⁶ European Forum for GCP, Ethics Working Party w dokumencie „Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees (wydanie z 1997 r.) zaleca się minimum pięciu, maksimum dwunastu członków (przyp. tłum.)

3.2.5 Badacz może dostarczać wszelkiej informacji dotyczącej badania, jednak nie powinien uczestniczyć w obradach Niezależnej Komisji Bioetycznej, czy też w głosowaniu lub dyskusji nad opinią.

3.2.6 W celu zasięgnięcia opinii ekspertów w konkretnej sprawie Niezależna Komisja Bioetyczna może zaprosić na swoje posiedzenia specjalistów niebędących jej członkami.

3.3 Procedury postępowania (regulamin)

Niezależna Komisja Bioetyczna powinna działać w oparciu o ustalone, pisemne procedury postępowania (regulamin), które powinny określać:

3.3.1 Skład (nazwiska i kwalifikacje członków) oraz nazwę instytucji, przy której działa Komisja.

3.3.2 Harmonogram posiedzeń, sposób powiadamiania o nich członków i sposób prowadzenia spotkań.

3.3.3 Prowadzenie wstępnej oceny badania i nadzoru w trakcie jego trwania.

3.3.4 Częstość kolejnych spotkań mających na celu kontrolę danego badania - jeśli będą one konieczne.

3.3.5 Wydawanie w przyspieszonym trybie (zgodnie z obowiązującymi przepisami) zgod/opinii w sprawach dotyczących nieznaczących zmian trwającego już badania, które uzyskało uprzednio pozytywną opinię/zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej.

3.3.6 Wyraźne określenie, że nikt nie może być włączony do badania przed wydaniem na piśmie przez Niezależną Komisję Bioetyczną pozytywnej opinii/zgody dotyczącej badania.

3.3.7 Określenie, że żadne odchylenia lub zmiany protokołu badania nie są dopuszczalne przed wyrażeniem przez Niezależną Komisję Bioetyczną pisemnej opinii dotyczącej konkretnej, przedstawionej do akceptacji zmiany. Wyjątkiem od tej zasady są sytuacje, w których natychmiastowe działanie jest konieczne, aby wyeliminować ryzyko zagrażające osobom uczestniczącym w badaniu oraz gdy zmiany dotyczą jedynie zagadnień technicznych lub administracyjnych np.: zmiana osoby monitorującej czy zmiana numerów telefonów (patrz 4.5.2).

3.3.8 Określenie, że badacz jest zobowiązany do bezzwłocznego zgłaszania Niezależnej Komisji Bioetycznej:

a) zmian i odchyień w protokole mających na celu wyeliminowanie nagłego ryzyka dla osób biorących udział w badaniu (patrz 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4)

b) zmian, które wiązałyby się ze wzrostem ryzyka dla osób uczestniczących w badaniu lub zmian istotnie wpływających na przebieg badania (patrz 4.10.2)

c) wszystkich niepożądanych działań leku (ADR), które są zarówno ciężkie, jak i nieoczekiwane

d) wszystkich nowych informacji wiążących się z niekorzystnym wpływem na bezpieczeństwo osób biorących udział w badaniu oraz na przebieg badania.

3.3.9 Zapewnienie, że Niezależna Komisja Bioetyczna bezzwłocznie powiadamiać będzie na piśmie badacza lub prowadzącą badanie instytucję o:

a) decyzjach i opiniach dotyczących badania

b) umotywowaniu tych decyzji

c) procedurach odwołania od wspomnianych decyzji.

3.4 Dokumentacja

Niezależna Komisja Bioetyczna powinna przechowywać całą dokumentację (np.: pisemne procedury postępowania (regulamin), listę członków wraz z danymi dotyczącymi ich zawodu/zatrudnienia, przedłużone Komisji dokumenty, protokoły spotkań i korespondencję) przez okres co najmniej 3 lat po zakończeniu badania; dokumentacja ta powinna być udostępniana na żądanie odnośnych władz. Badacz, sponsor lub odnośne władze mogą zwrócić się do Niezależnej Komisji Bioetycznej o dostarczenie procedur postępowania (regulaminu) i aktualnej listy członków.

4. BADACZ

4.1 Kwalifikacje badacza i umowy

4.1.1 Badacz powinien mieć odpowiednie kwalifikacje (wykształcenie, szkolenia) i doświadczenie pozwalające na podjęcie odpowiedzialności za prawidłowe prowadzenie badania. Powinien też spełniać wszelkie kryteria wyszczególnione w obowiązujących przepisach. Dowody odpowiednich kwalifikacji badacz powinien przedstawić w aktualnym życiorysie i/lub innych odpowiednich dokumentach, o jakich przedłożenie wystąpi sponsor, Niezależna Komisja Bioetyczna i/lub odnośne władze.

4.1.2 Badacz powinien dokładnie zapoznać się z działaniem i właściwym sposobem stosowania badanego produktu opisanym w protokole, Broszurze Badacza, informacji o produkcie i wszelkich innych źródłach dostarczonych przez sponsora.

4.1.3 Badacz powinien znać zasady *GCP* i postępować zgodnie z nimi oraz z obowiązującymi przepisami.

4.1.4 Badacz/instytucja badawcza powinien umożliwić zarówno monitorowanie, jak i kontrolę badania (audyt) przez przedstawicieli sponsora oraz inspekcje ze strony odnośnych władz.

4.1.5 Badacz powinien przechowywać listę odpowiednio wykwalifikowanych osób, którym powierzył istotne obowiązki związane z prowadzeniem badania.

4.2 Zapewnienie odpowiednich środków do prowadzenia badania

4.2.1 Badacz powinien móc wykazać (np. na podstawie retrospektywnych danych), że jest w stanie włączyć do badania określoną liczbę osób w czasie przewidzianym na rekrutację.

4.2.2 Badacz powinien dysponować odpowiednią ilością czasu, konieczną dla właściwego przeprowadzenia badania i ukończenia go w określonym terminie.

4.2.3 Badacz powinien dysponować odpowiednią ilością wykwalifikowanego personelu oraz odpowiednim sprzętem (a także warunkami lokalowymi) na przewidywany okres prowadzenia badania tak, aby mógł je prowadzić właściwie i bezpiecznie.

4.2.4 Badacz powinien upewnić się, że wszystkie osoby pomagające mu w prowadzeniu badania są zaznajomione z protokołem, badanym produktem oraz ich obowiązkami dotyczącymi badania.

UZUPEŁNIENIE

4.2.5 Badacz odpowiada za nadzór nad osobami lub podmiotami, którym badacz powierza realizację obowiązków i funkcji związanych z prowadzeniem badania w danym ośrodku.

4.2.6 Jeżeli badacz/instytucja badawcza korzysta z usług dowolnej osoby lub podmiotu, którym powierzono realizację obowiązków i funkcji związanych z prowadzeniem badania, badacz/instytucja badawcza są zobowiązani upewnić się, że wskazana osoba lub podmiot posiadają odpowiednie kwalifikacje do realizacji tychże obowiązków i funkcji oraz wdrożyć procedury gwarantujące zgodność odnośnych obowiązków i pełnionych funkcji oraz wszelkich wygenerowanych danych.

4.3 Opieka medyczna nad uczestnikami badania

4.3.1 Wykwalifikowany lekarz (lub, jeśli to uzasadnione, stomatolog) będący badaczem lub współbadaczem powinien być odpowiedzialny za wszystkie związane z badaniem decyzje medyczne.

4.3.2 Badacz/instytucja badawcza powinien upewnić się, że w czasie prowadzenia badania i po jego zakończeniu, uczestnikowi badania zapewniona będzie odpowiednia opieka medyczna w związku z wystąpieniem jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (dotyczy to również istotnych odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych) związanego z prowadzonym badaniem. Badacz/instytucja badawcza powinien także poinformować tę osobę o potrzebie udzielenia pomocy medycznej w związku ze współistniejącą chorobą, o której badacz dowiedział się w czasie badania

4.3.3 Zaleca się, aby badacz porozumiał się z lekarzem prowadzącym⁷ osoby biorącej udział w badaniu klinicznym i poinformował go o jej uczestnictwie, o ile osoba ta ma takiego lekarza i zgadza się, aby był o tym poinformowany.

4.3.4 Jakkolwiek osoba uczestnicząca w badaniu klinicznym nie jest zobowiązana do podania powodów swojej rezygnacji z dalszego udziału w badaniu, to badacz powinien starać się dociec tych powodów przy pełnym poszanowaniu praw tej osoby.

4.4 Kontakt z Niezależną Komisją Bioetyczną

4.4.1 Przed rozpoczęciem badania badacz/instytucja badawcza powinien uzyskać: pisemną i datowaną zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej dla: protokołu badania, pisemnej świadomej zgody i informacji dla pacjenta wraz z uaktualnieniami, dokumentów związanych z rekrutacją (np. ogłoszenia) i wszelkich innych pisemnych informacji przeznaczonych dla uczestników badania.

4.4.2 Badacz/instytucja badawcza powinien wraz z pisemnym wnioskiem o rozpatrzenie badania przedstawić Niezależnej Komisji Bioetycznej aktualną wersję Broszury Badacza. W przypadku gdy w trakcie badania Broszura Badacza zostaje uaktualniona, kopię nowej wersji należy również dostarczyć do Niezależnej Komisji Bioetycznej.

4.4.3 Wszelkie istotne dokumenty dotyczące badania w czasie jego trwania badacz/instytucja badawcza powinien dostarczyć do Niezależnej Komisji Bioetycznej.

4.5 Zgodność z protokołem

4.5.1 Badacz/instytucja badawcza powinien prowadzić badanie zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez sponsora i przez odnośne władze, jeśli zachodzi taka potrzeba, a także zaadoptowanym przez Niezależną Komisję Bioetyczną. Badacz/instytucja badawcza oraz przedstawiciel sponsora powinni podpisać protokół lub inne równoważne porozumienia w celu potwierdzenia wszystkich uzgodnień.

4.5.2 Badacz nie powinien dopuszczać do jakichkolwiek odchyłeń od protokołu badania, czy też zmian w protokole bez zgody sponsora i przed wyrażeniem przez Niezależną Komisję Bioetyczną pisemnej opinii dotyczącej konkretnej zmiany. Wyjątkiem od tej zasady są sytuacje, w których natychmiastowe działanie jest konieczne aby wyeliminować ryzyko zagrażające uczestnikom badania oraz gdy zmiany dotyczą jedynie zagadnień technicznych lub administracyjnych, np.: zmiana monitora czy zmiana numerów telefonów.

4.5.3 Badacz lub upoważniona przez niego osoba powinna udokumentować i wyjaśnić wszelkie odchylenia od ustalonego protokołu.

4.5.4 W sytuacjach, w których natychmiastowe działanie jest konieczne aby wyeliminować ryzyko zagrażające uczestnikom badania, badacz może wprowadzić zmiany, czy odchylenia w protokole bez

⁷ Użyte w oryginale sformułowanie "subject's primary physician" można też rozumieć jako lekarz pierwszego kontaktu.

uprzedniej akceptacji Niezależnej Komisji Bioetycznej. W takich sytuacjach, tak szybko jak jest to możliwe, należy opisać dokonane odchylenia czy zmiany, powody, dla których zostały wprowadzone oraz ewentualne propozycje zmian do protokołu i przesłać te dokumenty do:

a) Niezależnej Komisji Bioetycznej w celu uzyskania akceptacji

b) sponsora w celu uzyskania zgody oraz jeśli to konieczne

c) innych odnośnych władz.

4.6 Badany produkt

4.6.1 Odpowiedzialność za zgodność ilościową badanego produktu w ośrodku prowadzącym badanie spoczywa na badaczu/instytucji badawczej.

4.6.2 Jeżeli zachodzi taka potrzeba i zostało to uzgodnione badacz może część swoich obowiązków dotyczących nadzoru nad zgodnością ilościową badanego produktu przekazać farmaceucie lub innej osobie pozostającej pod jego nadzorem.

4.6.3 Badacz/instytucja badawcza lub wymieniona wyżej upoważniona i odpowiedzialna osoba powinna prowadzić szczegółową dokumentację dotyczącą ilości produktu dostarczonego do prowadzącego badanie ośrodka, jego inwentaryzację w ośrodku, zużycie przez każdego uczestnika badania, ilość niewykorzystanych leków zwracanych do sponsora. Dokumentacja powinna zawierać daty, ilości, numery serii, daty ważności oraz niepowtarzalny numer kodu przydzielający daną część produktu konkretnemu uczestnikowi badania. Badacz powinien także odnotować w dokumentacji fakt przekazania uczestnikowi badania wyszczególnionych w protokole dawek i zapewnić, że rozliczona ilość leku zgadza się z ilością dostarczoną przez sponsora.

4.6.4 Badany produkt powinien być przechowywany zgodnie z wymaganiami określonymi przez sponsora (patrz 5.13.2 i 5.14.3) i innymi odnośnymi przepisami.

4.6.5 Badacz powinien dopilnować, aby badany produkt używany był wyłącznie zgodnie z zatwierdzonym protokołem.

4.6.6 Badacz lub upoważniona przez niego osoba powinni wyjaśnić każdemu uczestnikowi badania, jak należy prawidłowo stosować badany produkt i sprawdzać, czy przekazane zalecenia są właściwie wypełniane.

4.7 Procedury związane z randomizacją i złamaniem kodu

Badacz powinien przestrzegać zasad randomizacji i upewnić się, że do złamania kodu dochodzi jedynie w przypadkach określonych w protokole. Jeżeli badanie prowadzone jest metodą ślepej próby badacz powinien udokumentować i wyjaśnić sponsorowi każdy przypadek przedwczesnego złamania kodu badanego produktu (np.: przypadkowe złamanie kodu, złamanie kodu z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego).

4.8 Świadoma zgoda na udział w badaniu

4.8.1 Uzyskując i dokumentując świadomą zgodę uczestnika badania, badacz powinien przestrzegać obowiązujące przepisy, zasady GCP oraz zasady etyczne wynikające z Deklaracji Helsińskiej. Przed rozpoczęciem badania badacz powinien uzyskać od Niezależnej Komisji Bioetycznej pisemną akceptację formularza świadomej zgody i wszystkich dokumentów zawierających informacje przeznaczone dla uczestników badania.

4.8.2 Jeżeli pojawią się jakiegokolwiek nowe informacje mogące mieć wpływ na wyrażenie zgody na udział w badaniu, należy odpowiednio zmienić treść formularza świadomej zgody i innych dokumentów zawierających informacje przeznaczone dla osób biorących udział w badaniu. Każdy zmieniony formularz wspomnianej zgody, czy informacji powinien przed wprowadzeniem do użycia uzyskać akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej. Osoba uczestnicząca w badaniu lub jej prawny przedstawiciel powinien być możliwie wcześniej poinformowany o wszelkich nowych danych mogących mieć wpływ na wolę dalszego uczestnictwa w badaniu. Fakt przekazania takiej informacji powinien zostać udokumentowany.

4.8.3 Zarówno badacz jak i personel prowadzący badanie nie powinien w jakikolwiek sposób wywierać wpływu na osobę biorącą udział w badaniu lub zmuszać ją, aby uczestniczyła czy też kontynuowała swoje uczestnictwo w badaniu.

4.8.4 Zarówno przekazana ustnie, jak i pisemna informacja dotycząca badania nie powinna zawierać żadnych sformułowań sugerujących osobie uczestniczącej w badaniu lub jej prawnemu przedstawicielowi zrzeczenia się jakichkolwiek praw, czy też uwolnienia badacza, instytucji czy sponsora od odpowiedzialności za zaniedbania.

4.8.5 Badacz lub osoba upoważniona przez niego powinni poinformować uczestnika badania o wszystkich istotnych aspektach badania, przekazać mu wszystkie pisemne informacje zatwierdzone przez Niezależną Komisję Bioetyczną. W przypadku, gdy uczestnik badania nie jest w stanie sam udzielić świadomej zgody na udział w badaniu powyższe obowiązki powinny być dopełnione w stosunku do jego prawnego przedstawiciela.

4.8.6 Język, w jakim przekazywana jest ustna i pisemna informacja o badaniu oraz formularz świadomej zgody na udział w badaniu powinien być zrozumiały dla osoby mającej brać udział w badaniu, czy też jej prawnego przedstawiciela lub bezstronnego świadka. Należy unikać określeń specjalistycznych, zastępując je przystępnymi sformułowaniami.

4.8.7 Uczestnik badania lub jego prawny przedstawiciel powinni mieć zapewnioną możliwość zadania pytań na temat szczegółów badania i otrzymania zadowalających odpowiedzi oraz mieć zapewnioną wystarczającą ilość czasu na zastanowienie się nad uczestnictwem. Badacz lub upoważniona przez niego osoba powinien zadbać o to przed uzyskaniem zgody na udział w badaniu.

4.8.8 Formularz świadomej zgody powinien być podpisany i osobiście datowany przed faktycznym rozpoczęciem uczestnictwa w badaniu przez osobę mającą uczestniczyć w badaniu lub jej prawnego przedstawiciela oraz przez osobę prowadzącą rozmowę na temat zgody na udział w badaniu.

4.8.9 W sytuacji, w której osoba uczestnicząca w badaniu lub jej prawny przedstawiciel nie są w stanie czytać, w całej rozmowie na temat zgody na udział w badaniu powinien uczestniczyć bezstronny świadek. Po przeczytaniu formularza świadomej zgody i innych pisemnych informacji osobie uczestniczącej w badaniu lub jej prawnemu przedstawicielowi oraz po udzieleniu wyjaśnień i wyrażeniu ustnej zgody przez te osoby powinny one - jeśli są w stanie - osobiście podpisać i datować formularz świadomej zgody. Wtedy dopiero wspomniany świadek powinien także podpisać i datować ten sam formularz stwierdzając tym samym, że informacje zawarte w nim i w innych dokumentach zostały dokładnie objaśnione i zrozumiane przez osobę mającą uczestniczyć w badaniu lub jej prawnego przedstawiciela i że zgody udzielono świadomie i dobrowolnie.

4.8.10 Zarówno w rozmowie na temat uczestnictwa w badaniu jak i w formularzu świadomej zgody oraz innych dokumentach przeznaczonych dla osoby uczestniczącej w badaniu powinny być zawarte informacje i wyjaśnienia na temat:

- a) naukowego charakteru badania
- b) celów badania
- c) stosowanego w badaniu leczenia i zasad doboru losowego
- d) procedur i badań medycznych związanych z udziałem w badaniu, zwłaszcza informacje o badaniach inwazyjnych
- e) obowiązków osoby uczestniczącej w badaniu
- f) tych aspektów badania, które noszą cechy eksperymentu
- g) możliwego do przewidzenia ryzyka i niedogodności dla osoby uczestniczącej w badaniu (oraz ew. dla embrionu, płodu lub karmionego piersią niemowlęcia)
- h) oczekiwanych korzyści - jeśli nie oczekuje się klinicznych korzyści dla osoby uczestniczącej w badaniu powinna ona być o tym uprzedzona
- i) dostępnych alternatywnych metod leczenia i związanych z nimi procedur oraz wynikających z ich zastosowania istotnych korzyści i ryzyka
- j) odszkodowania i/lub dostępnego leczenia osoby badanej na wypadek szkody powstałej w związku z uczestnictwem w badaniu
- k) przekazywanych płatności (jeśli były zakładane) dla osoby poddającej się badaniu
- l) przewidywanych wydatków (jeśli były zakładane), jakie osoba biorąca udział w badaniu może ponieść w związku z uczestnictwem
- m) zasady dobrowolności i możliwości odmowy i rezygnacji z uczestnictwa w badaniu osoby badanej w każdej chwili bez jakichkolwiek konsekwencji lub utraty korzyści do jakich osoba ta jest z innych względów uprawniona
- n) bezpośredniego dostępu monitora, osób przeprowadzających kontrolę (audyt), Niezależnej Komisji Bioetycznej, czy innych odnośnych władz do dokumentacji medycznej osoby uczestniczącej w badaniu w celu weryfikacji sposobu prowadzenia badania klinicznego i zgromadzonych danych. Zgodę na bezpośredni dostęp w/w osób do swoich danych osoba uczestnicząca w badaniu wyraża w momencie podpisania świadomej zgody. Dostęp ten nie może się wiązać z naruszeniem poufności danych osobowych osoby uczestniczącej w badaniu oraz musi być zgodny z obowiązującym prawem.
- o) zachowania poufności tej części dokumentacji medycznej, która pozwoliłaby na identyfikację osoby uczestniczącej w badaniu oraz wyłączenia danych osobowych z ewentualnej publikacji wyników badania
- p) zapewnienia, że wszelkie nowe dane na temat badania mogące mieć wpływ na wolę dalszego uczestnictwa będą niezwłocznie przekazywane osobie uczestniczącej w badaniu lub jej prawnemu przedstawicielowi

q) osoby, z którą można kontaktować się w celu uzyskania dalszych informacji na temat badania, praw osoby uczestniczącej w badaniu i zgłaszania ewentualnych szkód powstałych w związku z uczestnictwem

r) możliwych do przewidzenia okoliczności i powodów, dla których uczestnictwo w badaniu mogłoby zostać przerwane

s) przybliżonego czasu trwania badania

t) przewidzianej, przybliżonej liczby osób, które będą włączone do badania.

4.8.11 Przed faktycznym rozpoczęciem badania osoba w nim uczestnicząca lub jej prawny przedstawiciel powinni otrzymać kopię podpisanego i osobiście datowanego formularza świadomej zgody i innych zawartych na piśmie informacji. W czasie trwania badania osoba w nim uczestnicząca powinna otrzymać (z zachowaniem tych samych zasad) kopię uaktualnionego formularza świadomej zgody i kopie wszystkich zmian do pisemnych informacji dla uczestników badania.

4.8.12 Jeżeli badanie kliniczne (prowadzone w celach terapeutycznych lub nie) obejmuje wyłącznie osoby, które mogą być włączone na podstawie zgody ich prawnego przedstawiciela (np.: nieletni lub osoby ze znaczną demencją) to osoby takie powinny być poinformowane o badaniu w możliwie przystępny dla nich sposób i jeśli są do tego zdolne powinny osobiście podpisać i datować formularz zgody.

4.8.13 Z uwzględnieniem wyjątków wymienionych w 4.8.14 badania nieterapeutyczne (tzn. takie, w których nie oczekuje się bezpośredniej korzyści klinicznej dla pacjenta) powinny być prowadzone z udziałem osób, które osobiście wyrażą na to zgodę oraz podpiszą i datują odnośny formularz.

4.8.14 Badania nieterapeutyczne mogą być prowadzone u osób za zgodą ich prawnych przedstawicieli jeżeli spełnione są następujące warunki:

a) założenia badania nie mogą być zrealizowane w badaniu z udziałem osób mogących wyrazić na nie zgodę osobiście

b) możliwe do przewidzenia ryzyko dla osób uczestniczących w badaniu jest małe

c) negatywny wpływ, jaki badanie może mieć na dobro pacjenta jest zminimalizowany i niewielki

d) badanie takie nie jest prawnie zabronione

e) opinia/zgoda Niezależnej Komisji Bioetycznej zawiera wyraźną akceptację takiego działania.

Wspomniane badania powinny być prowadzone z udziałem osób, dla których badany produkt jest przeznaczony (tzn. osób posiadających dane schorzenie lub spełniających warunki do podania danego leku), ewentualne odstępstwa od tej reguły muszą być uzasadnione. Osoby badane powinny być w tym wypadku szczególnie dokładnie obserwowane i wyłączone z dalszego udziału jeśli odczuwają zbyt ni dyskomfort.

4.8.15 W sytuacjach nagłych, gdy nie ma możliwości uzyskania zgody pacjenta na udział w badaniu, można poprosić o nią prawnego przedstawiciela tej osoby, jeśli jest on obecny. Jeżeli uzyskanie wcześniej zgody jest niemożliwe i prawny przedstawiciel osoby mającej uczestniczyć

w badaniu jest nieuchwytny, to włączenie takiej osoby do badania wymaga zastosowania procedur opisanych w protokole i/lub innym dokumencie (zaakceptowanych przez Niezależną Komisję Bioetyczną), tak aby chronione były prawa, bezpieczeństwo i dobro osoby uczestniczącej w badaniu oraz zapewniona zgodność z obowiązującymi przepisami. Osoba ta lub jej prawny przedstawiciel muszą być poinformowani o badaniu (patrz 4.8.10) najszybciej jak to będzie możliwe i poproszeni o wyrażenie zgody na kontynuację uczestnictwa.

4.9 Dokumentacja i sprawozdania

UZUPEŁNIENIE

4.9.0 Badacz/institucja badawcza są zobowiązani przechowywać odpowiednie i dokładne dokumenty źródłowe oraz inne dokumenty związane z badaniem, zawierające wszystkie stosowne obserwacje dotyczące poszczególnych uczestników badania prowadzonego w danym ośrodku. Dane źródłowe powinny być identyfikowalne (ze wskazaniem autora), czytelne, aktualne (prowadzone na bieżąco), oryginalne, dokładne i kompletne. Zmiany w danych źródłowych powinny być tak oznaczone, aby można było prześledzić ich pochodzenie; nie powinny zasłaniać zapisów oryginalnych i powinny być opatrzone komentarzem, o ile będzie to konieczne (np. musi być zachowany tzw. *Audit Trail*, czyli możliwość odtworzenia kto, kiedy i dlaczego wprowadził poprawkę oraz jaki był zapis pierwotny).

4.9.1 Do obowiązków badacza należy sprawdzenie, czy dane przeznaczone dla sponsora, zawarte w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*) i innych przekazywanych mu dokumentach, są dokładne, kompletne, czytelne i aktualne.

4.9.2 Dane zawarte w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*), pochodzące z dokumentów źródłowych, powinny być zgodne z tymi dokumentami, a w przypadku zaistnienia jakichkolwiek niezgodności, przyczyna ich powstania powinna zostać wyjaśniona.

4.9.3 Przy każdej poprawce, dokonywanej w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*), powinna znaleźć się data jej dokonywania oraz podpis osoby, która ją wprowadziła, a także (jeżeli to potrzebne) uzasadnienie jej wprowadzenia. Sposób dokonywania poprawek, zarówno w dokumentach drukowanych, jak i zawartych na nośnikach elektronicznych, nie powinien utrudniać odczytania pierwotnego wpisu (tzn. musi być zachowany tzw. *Audit Trail*, czyli możliwość odtworzenia kto, kiedy i dlaczego wprowadził poprawkę oraz jaki był zapis pierwotny) (patrz 5.18.4 (n)). Do obowiązków sponsora należy opracowanie instrukcji, dla badaczy lub upoważnionych przez nich reprezentantów, o sposobie dokonywania poprawek w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*). Sponsor powinien mieć pisemne procedury działania gwarantujące, że zmiany lub poprawki dokonywane w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*) przez upoważnionych przedstawicieli sponsora są udokumentowane, potrzebne i zaaprobowane przez badacza. Badacz powinien przechowywać dokumentację dokonanych zmian i poprawek.

4.9.4 Badacz/institucja badawcza powinien przechowywać dokumenty dotyczące badania zgodnie z zaleceniami zawartymi w rozdz. 8 (Podstawowa dokumentacja niezbędna do prowadzenia badania klinicznego) oraz obowiązującymi przepisami. Do obowiązków badacza/institucji badawczej należy zabezpieczenie tych dokumentów przed przypadkowym lub przedwczesnym zniszczeniem.

4.9.5 Podstawowe dokumenty (są one wymienione w rozdz. 8 przyp. - tłum.) powinny być przechowywane w czasie kiedy zgłoszenia o dopuszczenie produktu na rynek są w toku rozpatrywania i co najmniej przez dwa lata po uzyskaniu ostatniej zgody na dopuszczenie produktu na rynek

w danym regionie *ICH*⁸, lub przynajmniej przez dwa lata po oficjalnym wstrzymaniu wszelkich badań klinicznych danego produktu. Dokumenty te powinny być przechowywane przez okres dłuższy, niż określono powyżej, w przypadku gdy wymagają tego obowiązujące przepisy lub umowa ze sponsorem. Do obowiązków sponsora należy powiadomienie badacza o zakończeniu okresu przechowywania dokumentów (patrz 5.5.12).

4.9.6 Uzgodnienia dotyczące finansowania badania klinicznego powinny zostać zapisane w formie umowy pomiędzy sponsorem a badaczem/instytucją badawczą.

4.9.7 Wszelkie dokumenty dotyczące badania klinicznego powinny zostać udostępnione przez badacza/instytucję badawczą na życzenie monitora, osoby przeprowadzającej kontrolę (audyt), Niezależnej Komisji Bioetycznej lub odnośnych władz.

4.10 Sprawozdania o postępie badania

4.10.1 Do obowiązków badacza należy sporządzanie raz w roku pisemnych sprawozdań dla Niezależnej Komisji Bioetycznej dotyczących postępu badania. Na życzenie Komisji sprawozdania te mogą być przedstawiane częściowo.

4.10.2 Do obowiązków badacza należy bezzwłoczne przekazywanie sponsorowi, Niezależnej Komisji Bioetycznej (patrz 3.3.8) i, jeżeli to konieczne, również instytucji badawczej pisemnych informacji na temat wszelkich zmian wprowadzonych do badania klinicznego, mających znaczący wpływ na jego przebieg i/lub zwiększających ryzyko dla uczestników badania.

4.11 Raportowanie danych dotyczących bezpieczeństwa

4.11.1 Sponsor powinien być natychmiast informowany o każdym zaistniałym ciężkim zdarzeniu niepożądanym (*SAE*); nie dotyczy to zdarzeń niepożądanych, określonych w protokole badania lub innym dokumencie (np. Broszurze Badacza), jako niewymagających natychmiastowego zgłaszania. Po jak najszybszym poinformowaniu sponsora o wystąpieniu ciężkiego zdarzenia niepożądanego, powinien zostać sporządzony pisemny, szczegółowy raport. Zarówno w raporcie wstępnym, jak i w następującym po nim raporcie szczegółowym, osoba, u której wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane, powinna być zidentyfikowana za pomocą kodu, przydzielonego jej w badaniu, a nie na podstawie danych osobowych. Badacz powinien również postępować zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi zgłaszania nieoczekiwanych i zarazem ciężkich działań niepożądanych leków do odpowiednich i Niezależnej Komisji Bioetycznej.

4.11.2 Informacje o zdarzeniach niepożądanych i/lub nieprawidłowych wynikach badań laboratoryjnych, określonych w protokole badania jako bardzo istotne dla oceny bezpieczeństwa leku, powinny być przekazywane sponsorowi zgodnie z zaleceniami dotyczącymi sposobu i czasu ich przekazywania, zawartymi przez sponsora w protokole badania.

4.11.3 W przypadku śmierci uczestnika badania, badacz powinien przekazać sponsorowi i Niezależnej Komisji Bioetycznej wszelkie dodatkowe wymagane informacje (np. protokół sekcji zwłok, dokumentację medyczną wraz z epikryzą końcową).

4.12 Przedwczesne zakończenie lub wstrzymanie badania

Jeżeli z jakichkolwiek powodów badanie zostanie przerwane lub wstrzymane, badacz powinien bezzwłocznie poinformować o tym osoby uczestniczące w badaniu oraz zapewnić im odpowiednie

⁸ Aktualnie kraje Unii Europejskiej, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej i Japonia

leczenie i możliwość kontroli lekarskiej oraz, jeśli istnieją takie wymagania, poinformować także odnośne władze. Ponadto:

4.12.1 W przypadku, gdy badacz decyduje się przerwać lub wstrzymać badanie bez wcześniejszego uzgodnienia ze sponsorem, powinien poinformować o tym instytucję, w której prowadzone jest badanie (jeśli istnieje taki wymóg). Badacz powinien też bezzwłocznie poinformować o takim fakcie sponsora i Niezależną Komisję Bioetyczną załączając na piśmie szczegółowe wyjaśnienia dotyczące przyczyn przerwania lub wstrzymania badania.

4.12.2 W przypadku gdy sponsor decyduje się przerwać lub wstrzymać badanie (patrz 5.21), badacz powinien poinformować o tym instytucję, w której prowadzone jest badanie (jeśli istnieje taki wymóg) oraz powinien jak najszybciej poinformować o takim fakcie Niezależną Komisję Bioetyczną, załączając na piśmie szczegółowe wyjaśnienia przyczyn przerwania lub wstrzymania badania.

4.12.3 W przypadku, gdy Niezależna Komisja Bioetyczna odwołuje lub wstrzymuje swoją zgodę na prowadzenie badania (patrz 3.1.2 i 3.3.9), badacz powinien poinformować o tym instytucję, w której prowadzone jest badanie (jeśli istnieje taki wymóg) oraz powinien bezzwłocznie poinformować o takim fakcie sponsora, załączając na piśmie szczegółowe wyjaśnienia przyczyn przerwania lub wstrzymania badania.

4.13 Raport końcowy badacza

Jeżeli istnieje taki wymóg, to o zakończeniu badania badacz powinien powiadomić instytucję, w której prowadzone jest badanie. Ponadto powinien powiadomić Niezależną Komisję Bioetyczną załączając krótkie sprawozdanie z przebiegu badania, a wymagane raporty przesłać odnośnym władzom.

5. SPONSOR

UZUPEŁNIENIE

5.0 Zarządzanie jakością

Sponsor powinien wdrożyć system służący do zarządzania jakością, obejmujący wszystkie etapy badania.

Sponsorzy powinni zwrócić szczególną uwagę na te działania w ramach badania, które są niezbędne dla zapewnienia należytej ochrony uczestników badania klinicznego oraz wiarygodności jego wyników. Zarządzanie jakością uwzględnia opracowanie efektywnych protokołów badań klinicznych, jak również narzędzi i procedur gromadzenia i przetwarzania danych oraz zbierania niezbędnych informacji wykorzystywanych w procesie decyzyjnym.

Metody służące zapewnieniu i kontroli jakości badania powinny być współmierne do poziomu ryzyka, stanowiącego nieodłączny element badania, oraz znaczenia gromadzonych informacji. Sponsor powinien czuwać nad tym, by wszystkie aspekty badania były możliwe do wykonania z praktycznego punktu widzenia oraz powinien unikać zbędnej złożoności, procedur i gromadzenia danych. Protokoły, karty obserwacji klinicznej i inne dokumenty operacyjne powinny być sformułowane w sposób zrozumiały, zwięzły i spójny.

System zarządzania jakością powinien bazować na podejściu opartym na ryzyku, jak opisano poniżej.

5.0.1 Identyfikacja krytycznych procesów i danych

Podczas tworzenia protokołu badania sponsor powinien zidentyfikować te procesy i dane, które mają krytyczne znaczenie dla zapewnienia ochrony uczestników danego badania klinicznego i wiarygodności jego wyników.

5.0.2 Identyfikacja ryzyka

Sponsor powinien zidentyfikować ryzyka związane z procesami i danymi o krytycznym znaczeniu dla badania. Należy uwzględnić ryzyka zarówno na poziomie systemu (np. standardowe procedury postępowania, systemy komputerowe, personel), jak i na poziomie badania klinicznego (np. planu badania, gromadzenia danych, procesu uzyskiwania świadomej zgody).

5.0.3 Ocena ryzyka

Sponsor powinien ocenić rozpoznane ryzyka w kontekście dostępnych środków kontroli ryzyka, uwzględniając:

- (a) prawdopodobieństwo wystąpienia błędów;
- (b) możliwość wcześniejszego wykrycia błędów;
- (c) wpływ tych błędów na ochronę uczestników i wiarygodność wyników badania klinicznego.

5.0.4 Kontrola ryzyka

Sponsor powinien zdecydować, które ryzyka należy ograniczyć, oraz/lub które ryzyka należy zaakceptować. Środki służące zmniejszeniu ryzyka do dopuszczalnego poziomu powinny być współmierne do wielkości danego ryzyka. Środki obniżenia ryzyka można uwzględnić w protokole badania, planach monitorowania, umowach pomiędzy stronami określającymi zadania i obowiązki,

systemowych zabezpieczeniach zapewniających zgodność ze standardowymi procedurami postępowania oraz w szkoleniach dotyczących procesów i procedur.

Należy przyjąć określone limity tolerancji w zakresie jakości – uwzględniając charakterystykę medyczną i statystyczną zmiennych oraz plan statystyczny badania – aby zidentyfikować powtarzające się zdarzenia, które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego lub wiarygodność wyników badania. W razie przekroczenia ustalonych limitów tolerancji w zakresie jakości należy ustalić, czy potrzebne są dalsze działania.

5.0.5 Informowanie o ryzyku

Sponsor powinien dokumentować działania dotyczące zarządzania jakością. Sponsor winien też informować o działaniach w zakresie zarządzania jakością wszystkie osoby bezpośrednio zaangażowane w takie działania oraz te osoby, na które takie działania mają wpływ, aby usprawnić przegląd ryzyka i proces ciągłego doskonalenia w trakcie prowadzenia badania klinicznego.

5.0.6 Przegląd ryzyka

Sponsor powinien dokonywać okresowych przeglądów środków kontroli ryzyka, aby ustalić, czy realizowane działania w zakresie zarządzania ryzykiem są skuteczne i istotne w świetle najnowszej wiedzy i doświadczenia.

5.0.7 Raportowanie ryzyka

W raporcie z badania klinicznego Sponsor powinien opisać zastosowane podejście do zarządzania jakością w danym badaniu, oraz podsumować najistotniejsze odstępstwa od ustalonych limitów tolerancji w zakresie jakości i podjęte działania naprawcze (ICH E3, sekcja 9.6 Zapewnienie jakości danych).

5.1 Zapewnienie jakości i jej kontrola

5.1.1 Sponsor odpowiada za zapewnienie i kontrolę jakości badania oraz za zapewnienie przestrzegania standardowych procedur postępowania tak, aby prowadzenie badania, zbieranie, przechowywanie i raportowanie danych odbywało się zgodnie z protokołem, zasadami *GCP* i innymi obowiązującymi przepisami.

5.1.2 Sponsor odpowiada za zapewnienie zgody wszystkich stron na bezpośredni dostęp do danych i dokumentów źródłowych (patrz 1.21) we wszystkich ośrodkach, w celu umożliwienia monitorowania, kontroli przez sponsora oraz inspekcji ze strony odnośnych władz lokalnych i zagranicznych.

5.1.3 Kontrola jakości powinna być prowadzona na każdym etapie zbierania, przekazywania, analizowania i raportowania danych w celu zapewnienia ich wiarygodności i prawidłowego opracowania.

5.1.4 Porozumienie, które sponsor zawiera z badaczem/institucją badawczą lub jakąkolwiek stroną uczestniczącą w badaniu klinicznym, powinno być sformułowane na piśmie, jako część protokołu lub jako oddzielny dokument.

5.2 Organizacja prowadząca badania kliniczne na zlecenie - Contract Research Organization (CRO)

5.2.1 Sponsor może przekazać niektóre lub wszystkie swoje obowiązki i funkcje CRO lecz ostateczna odpowiedzialność za jakość i zgodność danych zawsze pozostaje po stronie sponsora. CRO zobowiązana jest wprowadzić system zapewnienia jakości i jej kontroli w trakcie trwania badania.

5.2.2 Wszelkie związane z badaniem obowiązki i funkcje przekazane CRO przez sponsora powinny być wyszczególnione na piśmie.

UZUPEŁNIENIE

Sponsor powinien zapewnić nadzór nad powiązаныmi z badaniem obowiązkami i funkcjami, które są realizowane w jego imieniu, w tym obowiązkami i funkcjami związanymi z badaniem, powierzonymi innemu podmiotowi przez wybraną przez sponsora organizację prowadzącą badania kliniczne na zlecenie (CRO).

5.2.3 Jakikolwiek obowiązek i funkcje związane z badaniem, a nie wyszczególnione w powyższym piśmie, pozostają w gestii sponsora.

5.2.4 Po przejściu przez CRO jakichkolwiek obowiązków i funkcji sponsora w badaniu klinicznym, wszelkie zawarte w niniejszych wskazówkach informacje odnoszące się do sponsora dotyczą również CRO.

5.3 Ekspertyza medyczna

Sponsor powinien powołać odpowiednio wykwalifikowany personel medyczny gotów w każdej chwili doradzać we wszystkich medycznych zagadnieniach i problemach związanych z badaniem. Jeśli jest to konieczne można w tym celu zaangażować niezależnego konsultanta.

5.4 Plan badania

5.4.1 Na każdym etapie planowania i prowadzenia badania sponsor powinien korzystać z pracy odpowiednio wykwalifikowanych osób (np.: statystyków medycznych, farmakologów klinicznych, lekarzy). Dotyczy to m.in. tworzenia protokołu i Karty Obserwacji Klinicznej (CRF), planowania i dokonywania analiz danych oraz przygotowywania raportów w trakcie badania i po jego zakończeniu.

5.4.2 Dalsze wskazówki: Protokół badania klinicznego i Zmiany do protokołu (patrz rozdz.6) zasady ICH dotyczące struktury i treści raportów z badania klinicznego (*ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports*) oraz inne zasady ICH dotyczące planu badania, protokołu i prowadzenia badania.

5.5 Kierowanie badaniem, zbieranie, przechowywanie i analiza danych, przechowywanie dokumentacji

5.5.1 Sponsor powinien korzystać z pracy osób odpowiednio wykwalifikowanych do nadzorowania całego przebiegu badania. Dotyczy to m.in. zbierania i weryfikacji danych, prowadzenia analiz statystycznych i przygotowywania raportów.

5.5.2 Sponsor może rozważyć powołanie niezależnego zespołu do spraw monitorowania danych (*Independent Data Monitoring Committee*), aby oceniał on postęp badania klinicznego, w tym dane o bezpieczeństwie oraz skuteczności leczenia (w rozumieniu tzw. krytycznych punktów końcowych) i na podstawie tej oceny doradzał sponsorowi, czy badanie należy prowadzić dalej, zmodyfikować czy

może wstrzymać. Zespół taki powinien działać w oparciu o pisemne procedury postępowania i przechowywać pisemne protokoły wszystkich swoich spotkań.

5.5.3 Jeżeli do przechowywania danych lub pracy z danymi wykorzystywane są metody oparte o systemy elektroniczne to sponsor powinien:

a) zapewnić i udokumentować, że powyższe systemy spełniają ustanowione przez sponsora wymagania dotyczące kompletności, dokładności, wiarygodności i spójności obróbki danych (tzw. walidacja)

UZUPEŁNIENIE

Sponsor winien przyjąć podejście do walidacji tych systemów bazujące na ocenie ryzyka, które uwzględnia docelowe zastosowanie systemu oraz jego potencjalne znaczenie w kontekście ochrony osób uczestniczących w badaniu klinicznym i wiarygodności wyników tego badania.

b) zapewnić pisemne standardowe procedury stosowania wspomnianych systemów

UZUPEŁNIENIE

Standardowe procedury postępowania powinny obejmować konfigurację, instalację i korzystanie z systemów. Standardowe procedury postępowania powinny też określać testy walidacji i funkcjonalności systemu, gromadzenie i zarządzanie danymi, konserwację systemu, zabezpieczenia systemu, środki kontroli nad zmianami, wykonywanie kopii zapasowych, przywracanie systemu, planowanie awaryjne i wyłączenie z eksploatacji. Należy wyraźnie określić podział obowiązków pomiędzy sponsora, badacza i inne zaangażowane strony w zakresie korzystania z systemów komputerowych, a użytkownikom zapewnić szkolenie dotyczące obsługi tych systemów.

c) zapewnić, że system taki pozwala na dostęp do danych i ich zmianę w taki sposób, aby nie uległy usunięciu pierwotne dane, a wprowadzone zmiany były udokumentowane (tzn. aby zachowany był tak zwany *Audit Trail* obróbki danych: dokumentacja pozwalająca odtworzyć, kto i kiedy wprowadził zmiany i jak wyglądały dane przed zmianą)

d) zapewnić system bezpieczeństwa uniemożliwiający dostęp do danych osobom nieupoważnionym

e) przygotować listę osób upoważnionych do wprowadzania zmian w bazie danych (patrz 4.1.5 i 4.9.3)

f) zapewnić system tworzenia zapasowych kopii zgromadzonych danych

g) zapewnić możliwość wprowadzania danych w badaniach prowadzonych metodą ślepej próby (wprowadzanie i przetwarzanie danych powinno odbywać się bez naruszania tej metody).

UZUPEŁNIENIE

h) Zapewnić spójność (integralność) danych, w tym również wszelkich danych opisujących kontekst, treść i strukturę. Jest to szczególnie istotne przy wprowadzaniu zmian w systemach komputerowych, takich jak aktualizacje oprogramowania lub migracja danych.

5.5.4 Jeżeli zgromadzone dane ulegną zmianie w procesie ich przetwarzania, należy zapewnić możliwość porównania danych przetworzonych z oryginalnymi.

5.5.5 Do obowiązków sponsora należy opracowanie kodu identyfikacyjnego (patrz 1.58), umożliwiającego w sposób jednoznaczny przyporządkowanie uzyskanych danych temu uczestnikowi badania, którego dotyczą.

5.5.6 Do obowiązków sponsora oraz pozostałych osób, które są właścicielami uzyskanych danych, należy przechowywanie wszystkich istotnych z punktu widzenia sponsora dokumentów dotyczących badania klinicznego (patrz rozdz.8. Podstawowa dokumentacja niezbędna do prowadzenia badania klinicznego).

5.5.7 Sponsor obowiązany jest do przechowywania wszelkiej, istotnej dla niego, dokumentacji dotyczącej danego produktu w sposób zgodny z przepisami obowiązującymi w krajach, w których dany produkt jest zarejestrowany lub w krajach, w których sponsor zamierza ubiegać się o rejestrację.

5.5.8 W przypadku podjęcia przez sponsora decyzji o przerwaniu prac nad badanym produktem (np.: dotyczących wskazań do jego stosowania, dróg podawania lub jego postaci) powinien on przechowywać wszystkie istotne dokumenty przez co najmniej dwa lata od oficjalnego zakończenia prac lub przez czas określony obowiązującymi przepisami.

5.5.9 W przypadku podjęcia przez sponsora decyzji o przerwaniu prac nad badanym produktem powinien on poinformować o tym wszystkich badaczy/instytucje badawcze i wszystkie odnośne władze.

5.5.10 Każdy przypadek przekazania praw własności do danych powinien być zgłoszony odnośnym władzom zgodnie z obowiązującymi przepisami.

5.5.11 Sponsor obowiązany jest do przechowywania wszelkiej, istotnej dokumentacji (patrz rozdz.8. Podstawowa dokumentacja niezbędna do prowadzenia badania klinicznego) w czasie, kiedy zgłoszenia o dopuszczenie produktu na rynek są w toku rozpatrywania i co najmniej przez dwa lata po uzyskaniu ostatniej zgody na dopuszczenie produktu na rynek w danym regionie *ICH*, lub przynajmniej przez dwa lata po oficjalnym wstrzymaniu wszelkich badań klinicznych z danym produktem. Dokumenty te powinny być przechowywane przez okres dłuższy niż określono powyżej, w przypadku gdy wymagają tego obowiązujące przepisy lub sponsor.

5.5.12 Sponsor powinien poinformować badacza na piśmie o potrzebie przechowywania dokumentacji i w ten sam sposób poinformować o ustaniu takiej konieczności.

5.6 Wybór badacza

5.6.1 Za wybór badacza/instytucji badawczej odpowiada sponsor. Każdy badacz powinien mieć odpowiednie kwalifikacje; wiedzę i doświadczenie oraz dysponować odpowiednimi środkami (patrz 4.1 i 4.2) dla właściwego prowadzenia badania, do którego został wybrany. W przypadku badania wielośrodkowego za ewentualne utworzenie komitetu koordynującego lub wybór koordynatora badania odpowiedzialny jest sponsor.

5.6.2 Przed zawarciem z badaczem/instytucją badawczą umowy dotyczącej prowadzenia badania sponsor powinien udostępnić badaczowi/instytucji badawczej protokół, aktualną Broszurę Badacza i zapewnić badaczowi/instytucji badawczej wystarczającą ilość czasu na zapoznanie się z protokołem i dostarczonymi informacjami.

5.6.3 Sponsor powinien uzyskać od badacza/instytucji badawczej zgodę na:

a) przeprowadzenie badania zgodnie z zasadami *GCP*, obowiązującymi przepisami (patrz 4.1.3) oraz protokołem, który został uzgodniony ze Sponsorem i uzyskał akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej (patrz 4.5.1);

b) stosowanie się do zasad zbierania i raportowania danych;

c) monitorowanie przebiegu badania, kontrole (audyty) i inspekcje, oraz

d) przechowywanie przez badacza/instytucję badawczą wszystkich istotnych, związanych z badaniem dokumentów do chwili powiadomienia przez sponsora o ustaniu takiej konieczności (patrz 4.9.4 i 5.5.12). Zarówno sponsor jak i badacz/instytucja badawcza powinni podpisać protokół lub inne odnośne dokumenty, aby potwierdzić zawarte porozumienie.

5.7 Przydzielenie funkcji i obowiązków

Przed rozpoczęciem badania sponsor powinien określić, ustalić oraz przydzielić wszystkie związane z prowadzeniem badania funkcje i obowiązki.

5.8 Odszkodowania dla osób uczestniczących w badaniu i osób prowadzących badanie

5.8.1 Jeżeli wymagają tego obowiązujące przepisy prawne, sponsor powinien ubezpieczyć badacza lub zapewnić odszkodowanie (ochrona prawna i finansowa) na wypadek roszczeń mogących powstać w związku z badaniem. Nie dotyczy to roszczeń powstałych na skutek leczenia niezgodnego z zatwierdzonym protokołem (termin prawniczy *malpractice* - niewłaściwe leczenie - przyp.tłum.) lub z powodu zaniedbania.

5.8.2 Procedury postępowania sponsora powinny uwzględniać sprawy kosztów leczenia osób poddających się badaniu w przypadku powstania uszczerbku zdrowia spowodowanego badaniem, zgodnie z obowiązującymi przepisami.

5.8.3 Jeżeli osobie uczestniczącej w badaniu przyznane będzie odszkodowanie, jego forma i sposób przekazania powinien być zgodny z obowiązującymi przepisami.

5.9 Finansowanie

Wszelkie sprawy finansowe dotyczące badania powinny być udokumentowane w porozumieniu między badaczem/instytucją badawczą a sponsorem.

5.10 Zgłoszenie badania odnośnym władzom

Przed rozpoczęciem badania sponsor (lub sponsor i badacz jeśli są takie wymagania) powinien dostarczyć wszystkie wymagane dokumenty odnośnym władzom w celu oceny, aprobaty i /lub wydania zgody na rozpoczęcie badania (jeśli jest wymagana). Wszystkie dokumenty powinny zawierać datę ich opracowania oraz informację określającą dokładnie, którego protokołu dotyczą.

5.11 Opinia Niezależnej Komisji Bioetycznej

5.11.1 Sponsor powinien uzyskać od badacza/instytucji badawczej:

a) nazwę i adres Niezależnej Komisji Bioetycznej właściwej dla badacza/instytucji

b) oświadczenie Niezależnej Komisji Bioetycznej, że jej organizacja i działanie jest zgodne z zasadami *GCP* i obowiązującymi przepisami

c) udokumentowaną akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej dla badania oraz - jeśli sponsor tego wymaga - aktualną kopię protokołu, aktualny formularz świadomej zgody na udział w badaniu oraz inne dokumenty informacyjne dla osób uczestniczących w badaniu, opis procedur związanych z naborem uczestników badania, dokumenty związane z płatnościami i odszkodowaniami dla osób uczestniczących w badaniu oraz inne dokumenty, których może wymagać Niezależna Komisja Bioetyczna.

5.11.2 Jeżeli warunkiem akceptacji przez Niezależną Komisję Bioetyczną jest dokonanie jakichkolwiek zmian, takich jak modyfikacja protokołu, formularza świadomej zgody, czy innych dokumentów informacyjnych dla uczestników badania lub zmian w planowanych procedurach, to sponsor powinien otrzymać od badacza/instytucji badawczej kopię dokumentu opisującego dokonane zmiany oraz datowaną opinię Niezależnej Komisji Bioetycznej, dotyczącą tego dokumentu.

5.11.3 Sponsor powinien otrzymać od badacza/instytucji badawczej datowaną dokumentację dotyczącą jakiegokolwiek rewizji opinii Niezależnej Komisji Bioetycznej tak pozytywnej, jak i wycofującej, czy zawieszającej zgodę na prowadzenie badania.

5.12 Informacja o badanym produkcie

5.12.1 W momencie planowania badania sponsor powinien zapewnić, że istnieją wystarczające dane (z badań klinicznych i/lub nieklinicznych) na temat bezpieczeństwa i skuteczności badanego produktu, usprawiedliwiające stosowanie go u danej populacji ludzi przy planowanej drodze podawania, dawkowaniu i czasie leczenia.

5.12.2 Sponsor powinien uaktualnić Broszurę Badacza w momencie otrzymania nowych istotnych danych (patrz rozdz.7. Broszura Badacza).

5.13 Produkcja, pakowanie, oznaczanie i kodowanie badanego(ych) produktu(ów)

5.13.1 Do obowiązków sponsora należy zapewnienie prawidłowego sposobu oznakowania produktu badanego (także produktu kontrolnego i placebo) w zależności od stopnia zaawansowania badań. Substancja badana powinna być produkowana zgodnie z zasadami *Good Manufacturing Practice (GMP)*, zakodowana i oznakowana w sposób umożliwiający prowadzenie badania metodą ślepej próby - jeśli taka będzie stosowana. Sposób etykietowania powinien być zgodny z obowiązującymi przepisami.

5.13.2 Sponsor powinien określić w odniesieniu do badanego produktu: zakres dopuszczalnych temperatur i warunki przechowywania (np. ochrona przed światłem), czas przechowywania, rodzaj płynów służących do rozpuszczania/infuzji, rodzaj niezbędnego do tego sprzętu oraz sposób wykonania takiej czynności. Sponsor powinien przekazać te informacje wszystkim zainteresowanym stronom (m.in.: monitorom, badaczom, farmaceutom, osobom nadzorującym przechowywanie produktu).

5.13.3 Badany produkt powinien być zapakowany w sposób zapobiegający jego zanieczyszczeniu, czy niedopuszczalnemu pogorszeniu jego właściwości w czasie transportu i przechowywania.

5.13.4 W badaniach prowadzonych metodą ślepej próby system kodowania produktu powinien umożliwiać jego szybką identyfikację w nagłych sytuacjach lecz nie pozwalać na niezauważalne złamanie kodu.

5.13.5 Jeżeli w wyniku prac badawczych dokonane zostaną istotne zmiany postaci farmaceutycznej badanego lub kontrolnego produktu, to dane o tym, czy jej właściwości (np.: stabilność, rozpuszczalność, biodostępność) istotnie wpływają na profil farmakokinetyczny produktu należy udostępnić przed rozpoczęciem badań klinicznych z zastosowaniem tej nowej postaci.

5.14 Zasady postępowania z badanym produktem

5.14.1 Za dostarczenie badanego produktu do badacza/institucji badawczej odpowiada sponsor.

5.14.2 Sponsor nie powinien dostarczać badaczowi/institucji badawczej produktu przed otrzymaniem wszelkiej wymaganej dokumentacji (np. zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej i odnośnych władz).

5.14.3 Sponsor powinien zapewnić, aby pisemne procedury zawierały instrukcję dla badacza/institucji badawczej, dotyczącą postępowania z produktem badanym i jego dokumentacją. Procedury te obejmować powinny sposób właściwego i bezpiecznego odbioru, stosowania, przechowywania, wydawania i zwracania niewykorzystanego produktu przez uczestników badania oraz zwrotu niewykorzystanych partii produktu sponsorowi (względnie inny sposób pozbywania się/niszczenia niewykorzystanego produktu uzgodniony ze sponsorem i zgodny z obowiązującymi przepisami).

5.14.4 Sponsor powinien także:

- a) zapewnić dostarczenie w odpowiednim czasie produktu badaczowi
- b) prowadzić dokumentację dotyczącą transportu, odbioru, przekazania, zwrotu i zniszczenia badanego produktu (patrz rozdz.8. Podstawowa dokumentacja niezbędna do prowadzenia badania klinicznego)
- c) zapewnić system odbierania produktu i dokumentowania zwrotów (w przypadkach reklamacji, zwrotów po zakończeniu badania czy zwrotów przeterminowanych partii produktu)
- d) zapewnić system usuwania/niszczenia niewykorzystanych partii badanego produktu w sposób należycie udokumentowany.

5.14.5 Sponsor powinien również:

- a) podjąć niezbędne kroki w celu zapewnienia, że badany produkt zachowuje wszelkie swoje właściwości przez cały okres ważności
- b) przechowywać odpowiednie ilości badanego produktu tak, aby w razie potrzeby potwierdzić specyfikację oraz przechowywać dokumentację analizy próbek i właściwości danej partii produktu. Na ile pozwala stabilność badanego produktu, jego próbki powinny być przechowywane aż do czasu zakończenia analizy danych z badania lub do okresu przewidzianego w innych przepisach zależnie od tego, który z nich jest dłuższy.

5.15 Dostęp do dokumentacji

5.15.1 Sponsor powinien upewnić się, że w protokole lub innym pisemnym porozumieniu określono, że badacz/institucja badawcza zapewni bezpośredni dostęp do dokumentacji źródłowej, w momencie wizyty monitora lub osoby dokonującej kontroli (audytu) badania, oceny badania przez Niezależną Komisję Bioetyczną, czy w czasie inspekcji ze strony odnośnych władz.

5.15.2 Sponsor powinien też sprawdzić, czy każdy uczestnik badania wyraził na piśmie zgodę na dostęp do jego dokumentacji medycznej, w celu monitorowania lub kontrolowania badania (audytu), umożliwienia oceny przez Niezależną Komisję Bioetyczną, czy inspekcji ze strony odnośnych władz.

5.16 Informacje dotyczące bezpieczeństwa

5.16.1 Za bieżącą ocenę bezpieczeństwa badanego produktu odpowiada sponsor.

5.16.2 Sponsor powinien niezwłocznie powiadamiać zainteresowanych badaczy i odnośne władze o wszelkich odkryciach mogących wiązać się z niekorzystnym wpływem na bezpieczeństwo uczestników badania, wpływać na przebieg badania lub mogących wpłynąć na zmianę opinii Niezależnej Komisji Bioetycznej o kontynuowaniu badania.

5.17 Raportowanie niepożądanych działań leku

5.17.1 Raporty o wszystkich ciężkich i jednocześnie nieoczekiwanych niepożądanych działaniach leku (*ADR*) sponsor powinien przysyłać w trybie przyspieszonym do wszystkich zainteresowanych badaczy/instytucji badawczych, Niezależnej Komisji Bioetycznej (jeśli to wymagane) i odnośnych władz.

5.17.2 Raporty te powinny być sporządzane zgodnie z obowiązującymi przepisami oraz z wytycznymi *ICH* dotyczącymi danych klinicznych o bezpieczeństwie (*ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

5.17.3 Zgodnie z obowiązującymi przepisami sponsor powinien przedłożyć odnośnym władzom wszystkie raporty okresowe i uaktualnienia danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.18 Monitorowanie

5.18.1 Cel

Celem monitorowania badania jest ustalenie, czy:

- a) chronione są prawa i dobro osób badanych
- b) zbierane dane są dokładne, kompletne i możliwe do weryfikacji na podstawie dokumentów źródłowych
- c) badanie jest prowadzone zgodnie z zaakceptowanym protokołem, zaakceptowanymi zmianami do protokołu, zasadami *GCP* i obowiązującym przepisami.

5.18.2 Wybór i kwalifikacje monitorów

- a) monitorzy badania powinni być wyznaczeni przez sponsora.
- b) monitorzy badania powinni zostać odpowiednio przeszkoleni, powinni również posiadać wiedzę merytoryczną i/lub kliniczną niezbędną do prawidłowego monitorowania badania. Kwalifikacje monitorów powinny być udokumentowane.
- c) monitorzy powinni posiadać dogłębną wiedzę na temat badanego produktu(ów) oraz dokładnie znać protokół badania, treść formularza świadomej zgody oraz pozostałych dokumentów przeznaczonych dla uczestników badania, a także standardowe procedury postępowania (*SOP*) sponsora, zasady *GCP* i obowiązujące przepisy.

5.18.3 Zakres i charakter monitorowania

Do obowiązków sponsora należy zapewnienie prawidłowego monitorowania badania. Sponsor powinien określić zakres i charakter monitorowania biorąc pod uwagę: cel, plan, złożoność badania, zastosowanie metody ślepej próby, wielkość i punkty końcowe badania. W zasadzie istnieje konieczność prowadzenia monitoringu na miejscu w ośrodku, w którym badanie jest prowadzone przed, w trakcie i po jego zakończeniu; jednak w wyjątkowych okolicznościach sponsor może zalecić monitorowanie centralne, powiązane z przeprowadzaniem szkoleń i spotkań dla badaczy oraz opracowaniem szczegółowych, pisemnych zaleceń umożliwiających prowadzenie badania zgodnie z zasadami GCP. Weryfikacja danych może odbywać się na zasadzie statystycznie kontrolowanego próbkowania.

UZUPEŁNIENIE

Sponsor powinien przyjąć systematyczne, uszeregowane pod względem ważności i oparte na ryzyku podejście do monitorowania badań klinicznych. Swoboda wyboru zakresu i charakteru monitorowania, o którym mowa w tej sekcji, dopuszcza zróżnicowane podejście do kwestii poprawy wydajności i skuteczności monitorowania. Sponsor ma możliwość wyboru monitorowania na miejscu w ośrodku, połączenia monitorowania scentralizowanego i monitorowania na miejscu w ośrodku lub zastosowania wyłącznie monitorowania scentralizowanego, o ile jest to uzasadnione. Sponsor winien uzasadnić wybór przyjętej strategii monitorowania (np. w planie monitorowania).

Monitorowanie realizowane na miejscu odbywa się w ośrodkach, w których jest prowadzone badanie kliniczne. Monitorowanie scentralizowane polega na zdalnej ocenie gromadzonych danych, jest realizowane według określonego harmonogramu i przy wsparciu odpowiednio wykwalifikowanych i przeszkolonych osób (np. administratorów danych, biostatystyków).

Procesy monitorowania scentralizowanego zapewniają dodatkowe możliwości nadzoru, które mogą uzupełnić i ograniczyć zakres i/lub częstotliwość monitorowania prowadzonego na miejscu w ośrodku oraz ułatwić rozróżnienie danych wiarygodnych od danych potencjalnie niewiarygodnych.

W ramach przeglądu danych pochodzących z monitorowania scentralizowanego, mogących obejmować analizy statystyczne, można m.in.:

- (a) wykryć brakujące dane, niespójne dane, wartości skrajne, niestandardowy brak zmienności danych i odstępstwa od protokołu;
- (b) dokonać oceny trendów, takich jak zakres, spójność i zmienność danych, zarówno w obrębie poszczególnych ośrodków, jak i pomiędzy ośrodkami;
- (c) wykryć błędy powtarzające się lub inne istotne błędy w gromadzeniu i raportowaniu danych w obrębie ośrodków i pomiędzy ośrodkami, jak również potencjalną manipulację danymi lub nieprawidłowości związane z integralnością danych;
- (d) przeanalizować charakterystykę i wskaźniki efektywności ośrodka;
- (e) wybrać ośrodki i/lub procesy, które powinny podlegać celowanemu monitorowaniu na miejscu w ośrodku.

5.18.4 Obowiązki monitora

Do obowiązków monitora należy kontrola, czy badanie jest prowadzone i dokumentowane zgodnie z zaleceniami sponsora. Monitor powinien więc:

- a) działać jako pośrednik pomiędzy sponsorem i badaczem
- b) oceniać, czy przez cały okres trwania badania, kwalifikacje posiadane przez badacza (patrz 4.1,4.2,5.6), jak również środki i warunki do prowadzenia badania, takie jak praca laboratorium, stan techniczny sprzętu, oraz umiejętności i liczba personelu, są wystarczające
- c) przeprowadzać kontrolę dotyczącą badanego produktu polegającą na:
 - i) ocenie czasu i warunków jego przechowywania, a także zapewnienia jego odpowiedniej ilości
 - ii) ocenie, czy badany produkt jest dostarczany wyłącznie osobom, które powinny go otrzymywać, a stosowane dawki są zgodne z protokołem badania
 - iii) ocenie, czy uczestnicy badania zostali właściwie poinformowani na temat prawidłowego użycia, przechowywania oraz zasad zwrotu badanego produktu
 - iv) ocenie, czy odbiór, użycie i zwrot badanego produktu w ośrodkach prowadzących badanie są udokumentowane i odbywają się w sposób prawidłowy
 - v) ocenie, czy postępowanie z niewykorzystaną częścią produktu (w przypadku gdy nie jest on zwracany sponsorowi, lecz bezpośrednio z ośrodka przekazywany do zniszczenia lub niszczonej na miejscu - przyp. tłum.) jest zgodne z obowiązującymi przepisami oraz z wymaganiami sponsora
- d) sprawdzać, czy badacz postępuje zgodnie z zatwierdzonym protokołem i wszystkimi ewentualnymi zatwierdzonymi zmianami
- e) sprawdzić, czy w każdym przypadku przed włączeniem do badania uzyskano na piśmie zgodę uczestnika badania
- f) upewnić się, że badacz otrzymał aktualną Broszurę Badacza, wszystkie dokumenty oraz inne materiały niezbędne do właściwego prowadzenia badania zgodnie z obowiązującymi przepisami
- g) upewnić się, że zarówno badacz jak i jego personel są odpowiednio poinformowani o badaniu
- h) sprawdzić, czy badacz i jego personel wypełniają swoje obowiązki związane z badaniem zgodnie z protokołem i innymi pisemnymi porozumieniami pomiędzy badaczem a sponsorem, a w szczególności czy nie przekazano tych obowiązków osobom nieupoważnionym

i) sprawdzić, czy badacz włącza do badania wyłącznie odpowiednie osoby (spełniające kryteria określone w protokole)

j) sporządzać raporty dotyczące szybkości naboru

k) sprawdzać, czy dokumenty źródłowe i inne dokumenty związane z badaniem są dokładne, kompletne, należyście aktualizowane i właściwie przechowywane

l) sprawdzać, czy badacz dostarcza wszystkie wymagane raporty, zawiadomienia i zgłoszenia oraz, czy są one dokładne i kompletne, wysyłane w odpowiednim czasie, datowane, czytelne i pozwalające na stwierdzenie jakiego badania dotyczą

m) sprawdzać dokładność wypełniania Karty Obserwacji Klinicznej (*CRF*), dokumentów źródłowych i innych dokumentów związanych z badaniem oraz ich wzajemną zgodność. Monitor powinien dbać szczególnie aby:

i) dane wpisywane do Karty Obserwacji Klinicznej (*CRF*) wymagane przez protokół były dokładne i zgodne z dokumentami źródłowymi

ii) każda zmiana dawkowania lub leczenia dla poszczególnego uczestnika badania była dobrze udokumentowana

iii) zdarzenia niepożądane, leczenie współistniejące i współistniejące schorzenia były odnotowywane w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*) zgodnie z protokołem

iv) wszystkie wizyty, które się nie odbyły oraz badania i testy, które nie zostały przeprowadzone były jasno raportowane jako takie w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*)

v) wszystkie przypadki wycofania uczestników z badania (zarówno z ich własnej woli, lub decyzją badacza) były odnotowane i wyjaśnione w Kartach Obserwacji Klinicznej (*CRF*)

n) informowanie badacza o wszelkich przypadkach błędów, pominięć i nieczytelności danych w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*). Monitor powinien upewnić się, że odpowiednie poprawki, dodatki i skreślenia w Karcie Obserwacji Klinicznej (*CRF*) zostały zrobione, opatrzone datą, wyjaśnieniem (jeśli potrzebne) i podpisem przez badacza lub osobę upoważnioną przez niego do podpisywania zmian w Kartach Obserwacji Klinicznej (*CRF*). Upoważnienie tego rodzaju musi być udokumentowane na piśmie.

o) sprawdzać, czy wszystkie zdarzenia niepożądane (*AE*) zgłaszane są w odpowiednim czasie zgodnie z wymaganiami *GCP*, protokołu, Niezależnej Komisji Bioetycznej, sponsora i odnośnych władz

p) sprawdzać, czy badacz przechowuje wszystkie niezbędne dokumenty (patrz rozdz. 8. Podstawowa dokumentacja niezbędna do prowadzenia badania klinicznego)

q) zgłaszać badaczowi wszelkie zauważone odchylenia od protokołu, standardowych procedur postępowania, zasad *GCP* i wymagań odpowiednich władz oraz poczynić właściwe kroki, aby zapobiec takim odchyleniom w przyszłości.

5.18.5 *Procedury monitorowania*

Monitor powinien przestrzegać standardowych procedur postępowania określonych na piśmie przez sponsora oraz innych procedur, które sponsor określił dla monitorowania konkretnego badania.

5.18.6 *Sprawozdanie monitora:*

- a) monitor powinien składać sponsorowi pisemny raport po każdej związanej z badaniem wizycie lub kontakcie z ośrodkiem prowadzącym badanie
- b) raport taki powinien zawierać datę, identyfikację ośrodka, nazwisko monitora i nazwisko badacza lub innych osób, z którymi się kontaktowano
- c) raport powinien zawierać streszczenie opisujące zakres wykonanej pracy oraz stwierdzenia monitora dotyczące zauważonych błędów, odchyłeń i niedociągnięć, wnioski i opis działań podjętych, planowanych lub zalecanych dla zapewnienia prowadzenia badania w zgodności z protokołem
- d) przegląd raportu monitora i podjęcie dalszych działań, jeśli ich konieczność wynika z raportu, powinny być udokumentowane przez upoważnionego przedstawiciela sponsora.

UZUPEŁNIENIE

(e) Raporty pochodzące z monitorowania na miejscu w ośrodku i/lub monitorowania scentralizowanego należy w sposób terminowy przekazywać sponsorowi do wglądu i kontroli (włączając w to także odpowiednie osoby zarządzające oraz personel odpowiedzialny za dane badanie i nadzór nad ośrodkiem). Wyniki działań monitorujących należy dokumentować w sposób wystarczająco szczegółowy, by umożliwić sprawdzenie ich zgodności z planem monitorowania. Raporty dotyczące monitorowania scentralizowanego powinny być przekazywane regularnie, a harmonogram raportowania nie musi pokrywać się z harmonogramem wizyt w ośrodku.

UZUPEŁNIENIE

5.18.7 *Plan monitorowania*

Sponsor powinien opracować plan monitorowania dostosowany do ryzyka w zakresie ochrony osób uczestniczących w badaniu klinicznym i integralności danych. W planie monitorowania należy określić strategię monitorowania i podział obowiązków wśród wszystkich zaangażowanych stron, a także poszczególne metody monitorowania i uzasadnienie ich zastosowania. Należy także zwrócić uwagę na monitorowanie danych i procesów o krytycznym znaczeniu. Szczególnie istotne są te aspekty, które nie wchodzą w zakres rutynowej praktyki klinicznej i wymagają dodatkowych szkoleń. Plan monitorowania powinien zawierać odniesienia do stosownych polityk i procedur.

5.19 Kontrola badania (Audyty)

W przypadku, gdy sponsorzy przeprowadzają kontrolę badania (audyt) jako element systemu zapewnienia jakości, powinni oni mieć na uwadze:

5.19.1 Cel

Celem tego rodzaju kontroli (audytu), która jest niezależna i niezwiązana z rutynowym monitorowaniem czy inną kontrolą jakości, powinna być ocena prowadzenia badania i jego zgodności z protokołem, standardowymi procedurami postępowania (*SOP*), zasadami *GCP* i przepisami odnośnych władz.

5.19.2 Wybór i kwalifikacje audytorów:

- a) do przeprowadzenia kontroli (audytu) sponsor powinien zaangażować osoby niezależne i niezwiązane bezpośrednio z badaniami klinicznymi
- b) sponsor powinien upewnić się, że osoby te są odpowiednio wykwalifikowane (wyszkolone i doświadczone) do właściwego przeprowadzenia kontroli. Ich kwalifikacje powinny być udokumentowane.

5.19.3 Sposób przeprowadzania kontroli badania:

- a) sponsor powinien upewnić się, że kontrolowanie badań klinicznych prowadzone jest zgodnie z opisanymi przez niego procedurami w zakresie przedmiotu kontroli, sposobu jej prowadzenia, częstości kontroli oraz formy i treści raportu z takiej kontroli
- b) plan i sposób przeprowadzania kontroli w danym badaniu powinny uwzględniać istotność badania dla gromadzenia danych, które posłużą potencjalnej rejestracji leku, a także ilość osób włączonych do badania i poziom potencjalnego ryzyka dla tych osób, rodzaj i złożoność samego badania oraz wszelkie zaistniałe problemy
- c) obserwacje i stwierdzenia poczynione w czasie takiej kontroli powinny być udokumentowane
- d) dla zachowania niezależności i jakości kontroli (audytu) odnośne władze nie powinny rutynowo żądać sprawozdań z kontroli. Odnośne władze mogą zażądać dostępu do sprawozdań z kontroli w przypadku stwierdzenia poważnego naruszenia zasad *GCP* lub w trakcie postępowania prawnego
- e) jeżeli wymagają tego obowiązujące przepisy, sponsor powinien dostarczyć świadectwo kontroli (audytu)

5.20 Niestosowanie się do protokołu badania i innych zaleceń

5.20.1 W przypadku stwierdzenia w postępowaniu badacza/instytucji badawczej lub członka zespołu sponsora niezgodności z protokołem, standardowymi procedurami postępowania, zasadami *GCP* i/lub innymi przepisami sponsor powinien szybko podjąć działania dla zapewnienia zgodności.

UZUPEŁNIENIE

W przypadku wykrycia niezgodności, które w sposób istotny wpływają lub mogą znacząco wpłynąć na ochronę osób biorących udział w badaniu klinicznym lub wiarygodność wyników badania, sponsor powinien wykonać dogłębną analizę przyczyn powstania uchybień oraz wdrożyć stosowne działania naprawcze i zapobiegawcze.

5.20.2 Jeżeli w trakcie monitorowania lub kontroli (audytu) stwierdzone zostaną poważne i/lub powtarzające się uchybienia (niezgodności) ze strony badacza/instytucji badawczej sponsor powinien

przerwać badanie w tym ośrodku. Jeśli udział badacza/institucji badawczej w badaniu został przerwany z powodu uchybień, sponsor powinien powiadomić o tym niezwłocznie odnośne władze.

5.21 Przedwczesne zakończenie badania lub zawieszenie jego prowadzenia

Jeżeli badanie zostaje przedwcześnie zakończone lub zawieszono, sponsor powinien bezzwłocznie powiadomić o tym badaczy/institucje badawcze i odnośne władze, podając przy tym powody przerwania lub zawieszenia badania. Powiadomienie o przedwczesnym zakończeniu lub zawieszeniu badania oraz o powodach takiej decyzji powinna bezzwłocznie otrzymać również Niezależna Komisja Bioetyczna, przy czym zależnie od obowiązujących przepisów przesyła je sponsor lub badacz/institucja badawcza.

5.22 Raport z badania klinicznego

Zarówno po terminowym jak i przedwczesnym zakończeniu badania sponsor powinien zadbać, aby sporządzony został raport z tego badania i aby zgodnie z obowiązującymi przepisami został on dostarczony odnośnym władzom. Sponsor powinien także dopilnować, aby raporty z badań stanowiące element zgłoszenia o rejestrację leku spełniały normy zamieszczone w zasadach *ICH* dotyczących struktury i treści raportów z badania klinicznego (*ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports*). UWAGA: Zasady *ICH* dotyczące struktury i treści raportów z badania klinicznego określają, że w pewnych warunkach dopuszczalne mogą być skrócone wersje raportu.

5.23 Badania wieloośrodkowe

W przypadku badań wieloośrodkowych sponsor powinien zapewnić:

5.23.1 Prowadzenie badania przez wszystkich badaczy zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez sponsora, Niezależną Komisję Bioetyczną i odnośne władze.

5.23.2 Odpowiedni układ Karty Obserwacji Klinicznej (*CRF*) pozwalający na zebranie niezbędnych danych we wszystkich ośrodkach prowadzących badanie. Dla tych badaczy, którzy zbierają dodatkowe dane należy dostarczyć uzupełnienia do Karty Obserwacji Klinicznej (*CRF*) pozwalające na umieszczenie dodatkowych danych.

5.23.3 Określenie i udokumentowanie przed rozpoczęciem badania z zakresu odpowiedzialności koordynatora badania oraz badaczy w ośrodkach uczestniczących.

5.23.4 Otrzymanie przez wszystkich badaczy takich samych instrukcji na temat: przestrzegania protokołu, oceny obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych oraz zasad wypełniania Karty Obserwacji Klinicznej (*CRF*)

5.23.5 Ułatwioną wzajemną wymianę informacji pomiędzy badaczami.

6. PROTOKÓŁ BADANIA KLINICZNEGO I ZMIANY DO PROTOKOŁU

Zasadniczo, protokół badania klinicznego powinien zawierać podane niżej punkty i zagadnienia. Niemniej, informacje dotyczące konkretnego ośrodka prowadzącego badanie mogą być wyszczególnione na osobnej stronie protokołu lub umieszczone w osobnym porozumieniu. Niektóre informacje wymienione poniżej mogą być zawarte w innych, związanych z protokołem dokumentach takich jak na przykład Broszura Badacza.

6.1 Informacje ogólne

- 6.1.1 Tytuł protokołu, jego numer identyfikacyjny i data. Wszelkie zmiany protokołu (*amendment* - przyp.tłum.) powinny także być opatrzone swoim numerem i datą.
- 6.1.2 Nazwa i adres sponsora oraz monitora (jeśli nie jest to sponsor).
- 6.1.3 Nazwiska i tytuły naukowe osób ze strony sponsora upoważnionych do podpisania protokołu oraz jego zmian.
- 6.1.4 Nazwisko, tytuł naukowy, adres i numer telefonu eksperta do spraw medycznych ze strony sponsora.
- 6.1.5 Nazwisko, tytuł naukowy badacza, który jest odpowiedzialny za prowadzenie badania oraz adres i numer telefonu ośrodka, w którym prowadzone jest badanie.
- 6.1.6 Nazwisko, tytuł naukowy, adres oraz numer telefonu wykwalifikowanego lekarza (lub stomatologa), który odpowiada za wszystkie związane z badaniem decyzje medyczne w danym ośrodku (jeśli jest to osoba inna niż badacz).
- 6.1.7 Nazwa i adres laboratorium analitycznego oraz innych medycznych i technicznych działów lub instytucji zaangażowanych w prowadzenie badania.

6.2 Podstawy teoretyczne

- 6.2.1 Nazwa i opis badanego produktu.
- 6.2.2 Streszczenie wyników dotychczasowych badań nieklinicznych mogących mieć znaczenie kliniczne oraz badań klinicznych istotnych dla obecnego badania.
- 6.2.3 Streszczenie danych na temat potencjalnego ryzyka i korzyści (jeśli takie istnieją) dla osób uczestniczących w badaniu.
- 6.2.4 Opis i uzasadnienie stosowania określonej drogi podawania produktu, wielkości dawek i sposobu dawkowania oraz czasu leczenia.
- 6.2.5 Stwierdzenie, że badanie będzie prowadzone zgodnie z protokołem, zasadami *GCP* i innymi obowiązującymi przepisami.
- 6.2.6 Opis populacji, która będzie badana.
- 6.2.7 Wykaz piśmiennictwa z danymi istotnymi dla badania i stanowiącymi jego podstawy teoretyczne.

6.3 Uzasadnienie i cel badania

Szczegółowy opis założeń badania i postawionych celów.

6.4 Plan badania

Wartość naukowa badania oraz wiarygodność zebranych w nim danych, zależą w znacznej mierze od sposobu zaplanowania badania (*trial design* - przyp. tłum.). Opis planu badania powinien zawierać:

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

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

6.4.3 Opis działań podjętych dla wyeliminowania lub zminimalizowania stronniczości (*bias* - przyp. tłum.) takich jak:

a) randomizacja - zasada doboru losowego

b) metoda ślepej próby

6.4.4 Opis stosowanego w badaniu leczenia, wielkość dawek, sposób dawkowania badanego produktu, a także opis postaci produktu i szczegółów dotyczących jego pakowania i etykietowania.

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

6.4.6 Opis zasad wstrzymywania lub przerywania części badania, całego badania lub udziału w nim konkretnej osoby.

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

6.4.8 Przechowywanie kodów randomizacyjnych i procedury ich złamania.

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

6.5 Dobór uczestników badania i zasady ich wyłączenia z badania

6.5.1 Kryteria włączenia do badania.

6.5.2 Kryteria wykluczenia z badania.

6.5.3 Kryteria wyłączenia z badania (np.: przerwanie leczenia lekiem badanym/leczenia stosowanego w badaniu) i procedury określające:

a) kiedy i w jaki sposób wyłączyć osoby z badania/ z leczenia lekiem badanym

b) rodzaj danych i czas ich zbierania po wyłączeniu osoby z badania

c) czy i w jaki sposób wyłączona osoba może zostać zastąpiona przez inną

d) dalszą obserwację osób wyłączonych z leczenia lekiem badanym/leczenia stosowanego w badaniu

6.6 Leczenie

6.6.1 Rodzaj leczenia, które ma być prowadzone, z uwzględnieniem nazw wszystkich produktów medycznych, ich dawek, schematu dawkowania, drogi/sposobu podawania, czasu leczenia z uwzględnieniem czasu obserwacji po zakończeniu badania dla każdego z badanych produktów/każdej grupy badanej/każdego ramienia badania.

6.6.2 Rodzaj dozwolonego leczenia (z uwzględnieniem leków do stosowania w sytuacjach nagłych⁹) i niedozwolonego leczenia przed i w trakcie badania.

6.6.3 Zasady kontroli wypełniania przez osoby badane zaleceń dotyczących przyjmowania leków.

6.7 Ocena skuteczności

6.7.1 Wyszczególnienie parametrów określających skuteczność.

6.7.2 Metody i czas oceny, rejestracji i analizy parametrów skuteczności.

6.8 Ocena bezpieczeństwa

6.8.1 Wyszczególnienie parametrów określających bezpieczeństwo.

6.8.2 Metody i czas oceny, rejestracji i analizy parametrów bezpieczeństwa.

6.8.3 Sposoby rejestrowania zdarzeń niepożądanych i chorób towarzyszących oraz sporządzania raportów ich dotyczących.

6.8.4 Rodzaj i czas trwania obserwacji osób uczestniczących w badaniu po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych.

6.9 Statystyka

6.9.1 Określenie metod statystycznych, które będą stosowane oraz czasu przeprowadzenia analizy statystycznej w trakcie trwania badania (jeśli taka jest planowana).

6.9.2 Planowaną liczbę osób włączonych do badania. W przypadku badań wielośrodkowych należy podać planowaną liczbę osób, które mają zostać włączone w każdym z ośrodków. Należy uzasadnić planowaną wielkość badanej grupy załączając ocenę (lub wyliczenia) mocy badania¹⁰ i uzasadnienie kliniczne.

6.9.3 Planowany poziom istotności statystycznej.

6.9.4 Kryteria zakończenia badania.

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

⁹ W oryginale: rescue medication (przyp. tłum)

¹⁰ W oryginale użyto pojęcia "power of the trial" uogólniając, jak się wydaje, pojęcie statystyczne "power of the test" na całe badanie kliniczne (przyp. tłum.).

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

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

6.10 Bezpośredni dostęp do danych i dokumentów źródłowych

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

6.11 Zapewnienie jakości i jej kontrola

6.12 Etyka

Opis zagadnień etycznych dotyczących badania klinicznego.

6.13 Zbieranie, przechowywanie i analiza danych; przechowywanie dokumentacji

6.14 Finansowanie i ubezpieczenie

Zasady finansowania i ubezpieczenia, jeżeli nie zostały zawarte w osobnym porozumieniu.

6.15 Zasady publikacji

Zasady publikowania danych, jeżeli nie zostały opisane w osobnym porozumieniu.

6.16 Uzupełnienia

UWAGA: Ponieważ protokół i raport z badania klinicznego są dokumentami ściśle ze sobą związanymi, dalsze istotne informacje na ten temat, można znaleźć w zasadach *ICH* dotyczących struktury i treści raportów z badania klinicznego (*ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports*).

7. BROSZURA BADACZA

7.1 Wprowadzenie

Broszura Badacza stanowi zestawienie danych klinicznych i nieklinicznych, dotyczących badanego produktu, istotnych z punktu widzenia badania prowadzonego na ludziach. Jej celem jest udostępnienie tych informacji badaczowi i wszystkim osobom zaangażowanym w prowadzenie badania, co ma ułatwić zrozumienie i stosowanie się do protokołu i jego kluczowych założeń, takich jak: dawka leku, sposób dawkowania, metody podawania oraz zasady kontroli bezpieczeństwa terapii. Broszura Badacza wspiera uzasadnienie sposobu postępowania medycznego z uczestnikami badania klinicznego w trakcie jego trwania. Informacje w niej zawarte powinny być przedstawione w sposób zwięzły, prosty, obiektywny i wyważony, niemający na celu promocji produktu, pozwalający na wyrobienie sobie przez klinicystę lub potencjalnego badacza, własnego poglądu na temat bilansu zysków i ryzyka oraz słuszności założeń badania klinicznego. Z tego powodu, w opracowywaniu Broszury Badacza powinna brać udział osoba z wykształceniem medycznym. Jej treść powinna być zaakceptowana przez ekspertów w poszczególnych specjalnościach.

Niniejsze zasady wskazują minimum informacji jakie powinny znaleźć się w Broszurze Badacza oraz sugerują ich układ. Można oczekiwać, że typ i zakres dostępnych informacji będzie zmieniał się w zależności od stopnia zaawansowania dotychczasowych badań nad danym produktem.

Jeśli produkt badany jest dostępny na rynku, a jego farmakologia jest powszechnie znana to szczegółowa Broszura Badacza może nie być konieczna. Tam, gdzie zezwalają na to odnośne władze odpowiednikiem Broszury Badacza może być aprobowany materiał informacyjny o produkcie, pod warunkiem, że zawiera on aktualną, przejrzystą i szczegółową informację o wszystkich istotnych dla badacza cechach danego produktu. Jeżeli dostępny na rynku produkt ma być badany pod kątem nowego zastosowania (np.: w nowych wskazaniach) to Broszura Badacza powinna zostać przygotowana pod kątem nowego zastosowania.

Broszura Badacza powinna być poddawana weryfikacji co najmniej raz w roku i jeśli trzeba, uaktualnieniu zgodnie z pisemnymi procedurami postępowania sponsora. W zależności od stopnia zaawansowania badań nad produktem i w miarę pojawiania się nowych, istotnych informacji wskazana może być częstsza weryfikacja. Należy pamiętać, że zgodnie z zasadami *GCP* nowe informacje mogą być na tyle istotne, że powinny być przekazane badaczowi, Niezależnej Komisji Bioetycznej i odnośnym władzom jeszcze przed umieszczeniem ich w zaktualizowanej wersji Broszury Badacza.

Ogólna zasada nakłada na sponsora obowiązek udostępnienia aktualnej wersji Broszury Badacza badaczowi, zaś badacz odpowiada za jej dostarczenie do odpowiedniej Niezależnej Komisji Bioetycznej. Jeśli badacz jest jednocześnie sponsorem badania, powinien upewnić się, czy Broszura Badacza może zostać udostępniona przez producenta. Jeśli produkt badany jest dostarczany przez badacza-sponsora powinien on przekazać niezbędne informacje na jego temat personelowi, który będzie zaangażowany w prowadzenie badania. W przypadkach, kiedy tworzenie formalnej Broszury Badacza jest niepraktyczne, badacz-sponsor powinien w zastępstwie rozszerzyć rozdział informacji podstawowych w protokole tak, aby zawierał minimum wiadomości opisanych w niniejszych wskazówkach.

7.2 Założenia ogólne

Broszura Badacza powinna zawierać:

7.2.1 Strona tytułowa

Powinna zawierać nazwę sponsora, dane identyfikacyjne badanego produktu (takie jak numer badania, nazwa chemiczna i zaakceptowana nazwa międzynarodowa oraz nazwa handlowa - jeśli to prawnie dozwolone i pożądane przez sponsora) oraz datę wydania. Zaleca się również, aby zamieścić numer wydania oraz odnośnik do numeru i daty poprzedniego wydania, które jest zastępowane bieżącym wydaniem. Przykład strony tytułowej przedstawiony jest w Załączniku 1.

7.2.2 Deklaracja poufności

Sponsor może, jeśli sobie tego życzy, zamieścić instrukcję dla badacza, aby traktował Broszurę Badacza jako dokument poufny, do wyłącznej informacji i użytku tylko dla niego i współpracującego z nim zespołu oraz dla Niezależnej Komisji Bioetycznej.

7.3 Treść Broszury Badacza

Broszura Badacza powinna zawierać następujące rozdziały, z których każdy powinien być zaopatrzony w listę piśmiennictwa, do którego się w nim odwoływano.

7.3.1 Spis treści

Przykład spisu treści Broszury Badacza przedstawiony jest w Załączniku 2.

7.3.2 Streszczenie

Krótkie streszczenie (zaleca się nie więcej niż dwie strony), które powinno zawierać najistotniejsze informacje o fizycznych, chemicznych, farmaceutycznych, farmakologicznych, toksykologicznych, farmakokinetycznych, metabolicznych i klinicznych właściwościach badanego produktu, ważne dla danego stopnia zaawansowania badań nad produktem.

7.3.3 Wprowadzenie

Krótkie wprowadzenie powinno zawierać nazwę chemiczną badanego produktu (oraz nazwę międzynarodową i handlową jeśli została zatwierdzona), wszystkie jego aktywne składniki, grupę farmakologiczną i oczekiwaną pozycję leku w danej grupie (np. jego zalety w porównaniu z innymi lekami tej grupy). Ponadto, we wprowadzeniu powinny się znaleźć przesłanki dla prowadzenia badań z zastosowaniem danego produktu i przewidywane wskazania profilaktyczne, lecznicze lub diagnostyczne. Wprowadzenie zawierać też powinno ogólny opis zasad oceny badanego produktu.

7.3.4 Właściwości fizyczne, chemiczne i farmakologiczne oraz skład i postać badanego produktu

Należy przedstawić opis badanego produktu z podaniem jego nazwy chemicznej i/lub wzoru strukturalnego oraz zwięzłego streszczenia na temat jego fizycznych, chemicznych oraz farmaceutycznych właściwości. Aby można było podjąć odpowiednie kroki mające na celu zapewnienie bezpieczeństwa podczas badania, powinien być podany opis składników (z uwzględnieniem tzw. substancji pomocniczych) wraz z, jeśli to istotne, uzasadnieniem klinicznym. Należy również zamieścić instrukcję dotyczącą zasad postępowania z, i przechowywania danej postaci produktu. Wspomnieć trzeba o wszystkich strukturalnych podobieństwach do innych znanych związków chemicznych.

7.3.5 *Badania niekliniczne*

Wprowadzenie:

Powinny być tu przedstawione w formie streszczenia wyniki wszystkich nieklinicznych badań farmakologicznych, toksykologicznych, farmakokinetycznych i metabolicznych badanego produktu. Streszczenie to powinno opisywać metodykę i wyniki badań oraz zawierać omówienie znaczenia jakie mają dotychczasowe wyniki dla efektów terapeutycznych i możliwych niekorzystnych i niezamierzonych działań u ludzi. Przedstawiane informacje można ująć w następujące pozycje (jeśli mają zastosowanie i są dostępne):

- gatunki na których prowadzono badania
- liczba i płeć zwierząt doświadczalnych w każdej grupie
- jednostka dawkowania (np.: miligram na kilogram (mg/kg))
- odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami
- drogę podania preparatu
- czas stosowania preparatu
- informacje o dystrybucji preparatu w ustroju
- czas obserwacji po przerwaniu podawania preparatu
- wyniki z uwzględnieniem następujących aspektów:
 - charakteru i częstości działań farmakologicznych lub toksycznych
 - ciężkości lub nasilenia działań farmakologicznych lub toksycznych
 - czasu do rozpoczęcia działania
 - odwracalności działania
 - czasu trwania działania
 - reakcji na dawkę¹¹

Dla zapewnienia przejrzystości tych danych powinno się, w miarę możliwości podawać je w postaci listy lub tabeli.

Wymienione poniżej rozdziały powinny zawierać omówienie najważniejszych odkryć z prze prowadzonych dotychczas badań, w tym zależności efektu działania preparatu od dawki i wszelkich spraw mających znaczenie dla dalszych badań na ludziach. Jeśli jest to możliwe powinno się porównać dane na temat skutecznych i nietoksycznych dawek stosowanych u tego samego gatunku (tzn. omówienie indeksu terapeutycznego). Powinno zostać omówione znaczenie tych danych dla proponowanego dawkowania u ludzi. Jeśli jest to możliwe, to wszelkie porównania powinny być

¹¹ w oryginale: dose response (przyp. tłum.)

robione raczej w odniesieniu do stężenia preparatu we krwi/w tkankach niż do stosowanych ilości na jednostkę masy ciała (mg/kg).

a) Farmakologia niekliniczna (doświadczalna)

W tej części zawrzeć należy podsumowanie na temat farmakologii badanego produktu i ewentualnie jego metabolitów w badaniach na zwierzętach. Streszczenie takie obejmować powinno zarówno badania poświęcone potencjalnemu kierunkowemu działaniu farmakologicznemu (np. poznaniu aktywności, wiązaniu się z receptorami, specyficzności działania) jak i badania dotyczące bezpieczeństwa (np. specjalne badania oceniające działania farmakologiczne inne niż spodziewane działanie terapeutyczne).

b) Farmakokinetyka i metabolizm badanego produktu u zwierząt doświadczalnych

Należy przedstawić w formie streszczenia farmakokinetykę, przemianę biologiczną i podatność na badany produkt u wszystkich gatunków zwierząt używanych w badaniach. Dyskusja nad tymi zagadnieniami powinna dotyczyć wchłaniania, miejscowej i ogólnej biodostępności badanego produktu (i jego metabolitów) oraz ich związku z danymi na temat farmakologii i toksykologii w modelu zwierzęcym.

c) Toksykologia

Należy przedstawić streszczenie danych na temat działań toksycznych obserwowanych w omawianych badaniach u różnych gatunków zwierząt. Streszczenie powinno dotyczyć następujących punktów:

- dawka pojedyncza
- dawki powtarzane/wielokrotne
- karcynogenność
- badania specjalne (np. nad wpływem drażniącym i uczuleniem)
- wpływ toksyczny na układ rozrodczy
- wpływ toksyczny na układ genetyczny (mutagenność)

7.3.6 *Działanie u ludzi*

Wprowadzenie

Część ta powinna zawierać wnikliwą dyskusję na temat znanych skutków działania badanego produktu u ludzi, zawierającą informacje na temat farmakokinetyki, metabolizmu, farmakodynamiki, reakcji na dawkę, bezpieczeństwa, skuteczności i innych własności farmakologicznych. Jeśli jest to możliwe, należy zamieścić streszczenie każdego zakończonego badania klinicznego. Powinno się również podać wszystkie informacje dotyczące wyników użycia badanego produktu poza badaniami klinicznymi, jak na przykład dotychczasowe doświadczenia z lekiem obecnym już na rynku.

a) Farmakokinetyka i metabolizm badanego produktu u ludzi

Powinno zostać przedstawione streszczenie informacji dotyczących farmakokinetyki badanego produktu z uwzględnieniem (jeśli takie informacje są dostępne):

- farmakokinetyki (metabolizm, wchłanianie, wiązanie z białkami osocza, dystrybucja i eliminacja z organizmu)
- biodostępności badanego produktu (bezwzględna i względna) z użyciem referencyjnej formy dawkowania
- charakterystyki badanej populacji (wiek, płeć, niewydolność narządów)
- interakcje (np.: z innymi produktami, wpływ diety)
- inne dane z zakresu farmakokinetyki (np. wyniki badań populacyjnych prowadzonych w ramach badań klinicznych)

b) Bezpieczeństwo i skuteczność

Należy tu przedstawić streszczenie dostępnych informacji na temat bezpieczeństwa badanego produktu (i ew. jego metabolitów), jego farmakodynamiki, skuteczności i reakcji na dawkę, uzyskanych w dotychczasowych badaniach przeprowadzonych na ludziach (zdrowych ochotnikach i/lub pacjentach). Należy omówić wnioski wynikające z powyższych informacji. W przypadku, kiedy zakończono już pewną liczbę badań klinicznych, zalecane jest łączne podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności we wszystkich badanych wskazaniach/podgrupach. Szczególnie pomocne może być ujęcie w tabelę działań niepożądanych obserwowanych we wszystkich badaniach (dla wszystkich wskazań). Omówienia wymagają istotne różnice dotyczące charakteru/ częstości działań niepożądanych w różnych wskazaniach i podgrupach.

Broszura Badacza powinna zawierać dane na temat potencjalnego ryzyka i działań niepożądanych leku jakich można oczekiwać na podstawie wcześniejszych doświadczeń z produktem poddanym badaniu lub podobnymi produktami. Należy również zamieścić opis środków ostrożności lub specjalnego nadzoru, które powinny być zastosowane w trakcie stosowania produktu w celach badawczych.

c) Dane zebrane po zarejestrowaniu produktu

W Broszurze Badacza powinny być wymienione kraje, w których badany produkt został dopuszczony do obrotu lub wprowadzony na rynek. Należy streścić wszelkie znaczące informacje wynikłe z dotychczasowego stosowania produktu (np.: postać, dawki, drogi podania i działania niepożądane). W Broszurze Badacza powinny być również wymienione kraje, w których produkt nie został dopuszczony do obrotu, wniosek o jego rejestrację został odrzucony lub produkt został wycofany z rynku.

7.3.7 Podsumowanie danych i wskazówki dla badacza

W tym rozdziale powinno znaleźć się ogólne omówienie danych z badań nieklinicznych i klinicznych wraz ze streszczeniem informacji z wielu źródeł i w różnych aspektach na temat badanego produktu. W ten sposób badacz otrzymać powinien czytelną interpretację dostępnych danych wraz z oceną ich znaczenia dla przyszłych badań klinicznych.

Jeśli istnieje taka możliwość, to opublikowane wyniki dotyczące pokrewnych produktów powinny być także poddane dyskusji. Może to pomóc badaczowi w przewidywaniu działań niepożądanych lub innych problemów związanych z badaniem klinicznym.

Podstawowym celem tego rozdziału jest przekazanie badaczowi jasnej i zrozumiałej informacji o potencjalnym ryzyku i działaniach niepożądanych oraz szczególnych testach, obserwacjach i środkach ostrożności, jakie mogą być potrzebne w czasie badania klinicznego. Podstawę tej informacji powinny stanowić dostępne dane o fizycznych, chemicznych, farmaceutycznych, farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych właściwościach badanego produktu. Na podstawie dotychczasowych doświadczeń w zastosowaniu badanego produktu u ludzi oraz danych farmakologicznych, należy także podać badaczowi wskazówki dotyczące rozpoznawania i leczenia możliwego przedawkowania i działań niepożądanych.

7.4 ZAŁĄCZNIK 1

STRONA TYTUŁOWA *(Przykład)*

NAZWA SPONSORA

Produkt:

Numer badania:

Nazwa(y): chemiczna, międzynarodowa (jeśli zaakceptowana)
nazwa handlowa (jeśli to prawnie dozwolone i jeśli sponsor chce ją zamieścić)

BROSZURA BADACZA

Numer wydania:

Data wydania:

Numer wydania poprzedniego, zastępowanego obecnym:

Data wydania poprzedniego:

7.5 ZAŁĄCZNIK 2

SPIS TREŚCI BROSZURY BADACZA *(Przykład)*

- Deklaracja poufności (ewentualnie)

- Strona na podpisy (ewentualnie)

1. Spis treści

2. Streszczenie

3. Wprowadzenie

4. Właściwości fizyczne, chemiczne i farmaceutyczne preparatu oraz jego skład i postać

5. Badania niekliniczne

5.1 Farmakologia niekliniczna

5.2 Farmakokinetyka i metabolizm produktu u zwierząt doświadczalnych

5.3 Dane toksykologiczne

6. Działanie u ludzi

6.1 Farmakokinetyka i metabolizm produktu u ludzi

6.2 Bezpieczeństwo i skuteczność

6.3 Dane zebrane po zarejestrowaniu produktu

7. Podsumowanie danych i wskazówki dla badacza

n.b. Wykaz piśmiennictwa obejmujący 1. Publikacje

2. Inne doniesienia i raporty

Wykaz taki powinien znajdować się na końcu każdego rozdziału.

Uzupełnienia (jeśli są)

8. PODSTAWOWA DOKUMENTACJA NIEZBĘDNA DO PRZEPROWADZENIA BADANIA KLINICZNEGO

8.1 Wprowadzenie

Podstawową dokumentację stanowią dokumenty, które łącznie lub z osobna pozwalają ocenić prowadzenie badania klinicznego oraz jakość otrzymywanych danych. Dokumenty te służą potwierdzeniu zgodności działania badacza, sponsora i monitora z zasadami *GCP* oraz innymi obowiązującymi przepisami.

Podstawowa dokumentacja służy też wielu innym celom. Prowadzenie na bieżąco kartoteki tych dokumentów w ośrodkach zaangażowanych w badanie i u sponsora znacznie ułatwia skuteczne prowadzenie badania przez badacza, sponsora i monitora. Dokumenty te są zwykle przedmiotem niezależnej kontroli badania (audyt) i inspekcji odnośnych władz, które stanowią element kontroli jakości i zasad prowadzenia badania oraz wiarygodności uzyskiwanych danych.

Lista minimum podstawowych dokumentów przedstawiona jest poniżej. Różne dokumenty podzielone zostały na trzy grupy w zależności od czasu w jakim są tworzone: 1) przed rozpoczęciem klinicznej fazy badania, 2) w czasie klinicznej fazy badania i 3) po ukończeniu lub przerwaniu badania. W każdym przypadku dołączono opis celu jaki spełnia dokument oraz instrukcję, czy powinien on być zachowany w aktach badacza, sponsora czy też w obydwu miejscach. Możliwe jest łączenie niektórych dokumentów w taki jednak sposób, aby ich poszczególne części były łatwe do zidentyfikowania.

Zestaw odpowiednich dokumentów powinien znajdować się przed rozpoczęciem badania zarówno w ośrodku badacza, jak i w biurze sponsora. Ostateczne zamknięcie badania możliwe jest dopiero wtedy, gdy monitor po zapoznaniu się z aktami badacza i sponsora potwierdzi, że znajdują się w nich wszystkie niezbędne dokumenty.

Wszystkie dokumenty, o których mowa w tych wskazówkach, mogą być przedmiotem kontroli (audytu) ze strony sponsora lub inspekcji ze strony odnośnych władz i muszą być w takich celach udostępnione.

UZUPEŁNIENIE

Sponsor i badacz / instytucja badawcza powinni dokumentować miejsce (miejsca) przechowywania podstawowych dokumentów badania, w tym dokumentów źródłowych. System przechowywania i archiwizacji wykorzystywany w badaniu (niezależnie od formatu danych) powinien uwzględniać identyfikację dokumentu, historię jego zmian oraz pozwalać na wyszukiwanie i odzyskiwanie dokumentów.

Lista podstawowych dokumentów danego badania powinna być odpowiednio rozszerzona lub w uzasadnionych przypadkach zredukowana (przed rozpoczęciem badania), stosownie do znaczenia i istotności poszczególnych dokumentów w ramach badania.

Sponsor powinien upewnić się, że badacz ma dostęp do danych z Karty Obserwacji Klinicznej (CRF) przekazywanych sponsorowi i stałą nad nimi kontrolę. Sponsor nie powinien sprawować wyłącznej kontroli nad tymi danymi.

Kopia zastępująca oryginał dokumentu (np. dokumenty źródłowe, Karty Obserwacji Klinicznej) powinna spełniać wymagania dotyczące kopii poświadczonych.

Badacz/institucja badawcza powinni sprawować kontrolę nad wszystkimi podstawowymi dokumentami badania i danymi wygenerowanymi przez badacza/institucję badawczą, zarówno przed badaniem, jak i w trakcie oraz po zakończeniu badania.

8.2 PRZED ROZPOCZĘCIEM FAZY KLINICZNEJ BADANIA

Wymienione poniżej dokumenty powinny być utworzone w okresie planowania badania i powinny znaleźć się w aktach przed jego formalnym rozpoczęciem.

	Tytuł dokumentu	Cel	Umieszczone w aktach	
			Badacza	Sponsora
8.2.1	BROSZURA BADACZA	Udokumentowanie, że przekazano badaczowi istotne i aktualne informacje naukowe na temat badanego produktu	X	X
8.2.2	PODPISANY PROTOKÓŁ WRAZ Z EW. ZMIANAMI ORAZ PRZYKŁADOWA KARTA OBSERWACJI KLINICZNEJ (CRF)	Udokumentowanie porozumienia badacza i sponsora co do protokołu, jego zmian i Karty Obserwacji Klinicznej (CRF)	X	X
8.2.3	INFORMACJE DLA UCZESTNIKA BADANIA		X	X
	- FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA UDZIAŁ W BADANIU (wraz z odpowiednimi tłumaczeniami)	Udokumentowanie świadomej zgody		
	- INNE PISEMNE INFORMACJE	Udokumentowanie, że osoba badana otrzyma wszystkie właściwe (pod względem zawartości i sposobu sformułowania) pisemne informacje	X	X

	umożliwiający podjęcie w pełni świadomej zgody		
- OGŁOSZENIA DOTYCZĄCE NABORU UCZESTNIKÓW BADANIA (jeśli są używane)	Udokumentowanie, że sposób naboru jest właściwy i nie związany z jakimkolwiek naciskiem	X	
8.2.4 FINANSOWE ASPEKTY BADANIA	Udokumentowanie porozumienia finansowego pomiędzy badaczem/institucją badawczą a sponsorem	X	X
8.2.5 OŚWIADCZENIE DOTYCZĄCE UBEZPIECZENIA (jeśli jest wymagane)	Udokumentowanie przewidzianych odszkodowań dla uczestników badania w związku ze szkodą poniesioną w związku z badaniem	X	X
8.2.6 PODPISANE POROZUMIENIE POMIĘDZY STRONAMI np.:	Udokumentowanie tych porozumień		
- badaczem/institucją badawczą i sponsorem		X	X
- badaczem/institucją badawczą i <i>CRO</i>		X	X
- sponsorem i <i>CRO</i>			(jeśli jest wymagane)
- badaczem/institucją badawczą i innymi władzami (jeśli jest wymagane)		X	X

<p>8.2.7 PISEMNA, DATOWANA ZGODA/POZYTYWNA OPINIA NIEZALEŻNEJ KOMISJI ETYCZNEJ DOTYCZĄCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - protokołu i ew. zmian - Karty Obserwacji Klinicznej (<i>CRF</i>) - formularza świadomej zgody na udział w badaniu - innych pisemnych informacji dla uczestnika badania - ogłoszeń związanych z naborem (jeśli stosowane) - odszkodowań dla osób uczestniczących w badaniu (jeśli są przewidziane) - wszystkich pozostałych zaakceptowanych dokumentów (dla których wyrażono akceptację) 	<p>Udokumentowanie, że Niezależna Komisja Etyczna zapoznała się z badaniem i wyraziła swoją zgodę na jego prowadzenie. Możliwość identyfikacji numeru wersji i daty dokumentu (ów)</p>	<p>X</p>	<p>X</p>
<p>8.2.8 SKŁAD NIEZALEŻNEJ KOMISJI ETYCZNEJ</p>	<p>Udokumentowanie, że Niezależna Komisja Etyczna powołana została zgodnie z zasadami <i>GCP</i></p>	<p>X</p>	<p>X (jeśli jest taki wymóg)</p>

8.2.9 AKCEPTACJA¹ PROTOKOŁU BADANIA PRZEZ ODNOŚNE WŁADZE (jeśli wymagana)	Udokumentowanie, że zgodnie z obowiązującymi przepisami przed rozpoczęciem badania otrzymano zgodę odpowiednich władz na jego przeprowadzenie	X (jeśli wymagana)	X (jeśli wymagana)
8.2.10 ŻYCIORYS I/LUB INNE DOKUMENTY POTWIERDZAJĄCE KWALIFIKACJE BADACZA I JEGO WSPÓŁPRACOWNIKÓW	Udokumentowanie kwalifikacji do prowadzenia badania i sprawowania medycznego nadzoru nad osobami biorącymi w nim udział	X	X
8.2.11 NORMY/ZAKRESY PRAWIDŁOWYCH WARTOŚCI DOTYCZĄCE BADAŃ LABORATORYJNYCH I INNYCH BADAŃ DODATKOWYCH PRZEWIDZIANYCH W PROTOKOLE	Udokumentowanie prawidłowych wartości dla wszystkich testów planowanych w badaniu	X	X

<p>8.2.12 PROCEDURY MEDYCZNE, TECHNICZNE I LABORATORYJNE</p> <ul style="list-style-type: none"> - certyfikat lub - akredytacja lub - ustanowiona kontrola jakości i ocena jakości przez instytucje z zewnątrz lub - inne zaświadczenia (jeśli są wymagane) 	<p>Udokumentowanie, że dane pracownice mogą wykonywać konkretne badania w sposób fachowy, umożliwiając otrzymanie wiarygodnych wyników</p>	<p>X (jeśli jest taki wymóg)</p>	<p>X</p>
<p>8.2.13 PRZYKŁADY ETYKIET DOŁĄCZANYCH DO OPAKOWAŃ BADANEGO PRODUKTU</p>	<p>Udokumentowanie zgodności z przyjętymi zasadami etykietowania i prawidłowości instrukcji dla osób badanych</p>		<p>X</p>
<p>8.2.14 INSTRUKCJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA Z BADANYM PRODUKTEM I INNYMI MATERIAŁAMI (jeśli nie zawarto ich w Broszurze badacza)</p>	<p>Udokumentowanie wszelkich instrukcji potrzebnych dla zapewnienia odpowiedniego przechowywania, pakowania i dystrybucji badanego produktu i innych materiałów</p>	<p>X</p>	<p>X</p>
<p>8.2.15 DOKUMENTY WYSYŁKI BADANEGO PRODUKTU I INNYCH MATERIAŁÓW</p>	<p>Udokumentowanie dat wysyłki, numerów serii i sposobów przesyłania badanego produktu i innych materiałów. Pozwala śledzić drogę serii produktu, ocenić warunki przesyłania i zgodność ilościową</p>	<p>X</p>	<p>X</p>

8.2.16	ZAŚWIADCZENIE DOTYCZĄCE KONTROLI PRZESYŁANEGO BADANEGO PRODUKTU	Udokumentowanie tożsamości, czystości i mocy badanego produktu, który ma być użyty w badaniu		X
8.2.17	PROCEDURY ŁAMANIA KODU W BADANIACH PROWADZONYCH METODĄ ŚLEPEJ PRÓBY	Udokumentowanie sposobu identyfikacji produktu w nagłych wypadkach bez konieczności łamania kodu leczenia u pozostałych osób	X	X (ew. również trzecia strona)
8.2.18	GLÓWNA LISTA RANDOMIZACYJNA	Udokumentowanie sposobu prowadzenia doboru losowego		X (ew. również trzecia strona)
8.2.19	RAPORT MONITORA POPRZEDZAJĄCY ROZPOCZĘCIE BADANIA W DANYM OŚRODKU	Udokumentowanie, że ośrodek jest odpowiednio przygotowany do przeprowadzenia badania (można połączyć z 8.2.20)		X
8.2.20	RAPORT MONITORA Z ROZPOCZĘCIA BADANIA W DANYM OŚRODKU	Udokumentowanie, że badacz i personel ośrodka zapoznany jest ze wszystkimi procedurami w badaniu (można połączyć z 8.2.19)	X	X

8.3 W CZASIE FAZY KLINICZNEJ BADANIA

Mając już w aktach wyżej wymienione dokumenty należy dołączyć do nich wszystkie wymienione poniżej. Stanowią one będą dokumentację wszelkich nowych i istotnych informacji, które pojawiły się w trakcie badania.

	Tytuł dokumentu	Cel	Umieszczone w aktach	
			Badacza	Sponsora
8.3.1	UAKTUALNIENIA BROSZURY BADACZA	Udokumentowanie, że badaczowi przekazano w odpowiednim czasie wszystkie nowo dostępne informacje	X	X
8.3.2	WSZELKIE ZMIANY DOTYCZĄCE: - protokołu i jego zmian oraz Karty Obserwacji Klincznej (CRF) - formularza świadomej zgody - innych pisemnych informacji dla osoby uczestniczącej w badaniu - ogłoszeń dotyczących naboru (jeśli stosowane)	Udokumentowanie zmian w wymienionych dokumentach, które nastąpiły w czasie trwania badania	X	X

<p>8.3.3 PISEMNA, DATOWANA ZGODA/POZYTYWNA OPINIA NIEZALEŻNEJ KOMISJI ETYCZNEJ DOTYCZĄCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmian w protokole - zmian: <ul style="list-style-type: none"> • formularza świadomej zgody na udział w badaniu • innych pisemnych informacji dla osoby uczestniczącej w badaniu • ogłoszeń związanych z naborem (jeśli stosowane) • wszystkich pozostałych dokumentów, dla których wyrażono akceptację • kontynuacji oceny badania (jeśli jest potrzebna) 	<p>Udokumentowanie, że Niezależna Komisja Etyczna zapoznała się ze zmianami w dokumentacji badania i wyraziła swoją zgodę dla tych zmian. Możliwość identyfikacji numeru wersji i daty dokumentu(ów)</p>	X	X
<p>8.3.4 AKCEPTACJA¹ ODNOŚNYCH WŁADZ (JEŚLI WYMAGANA) DOTYCZĄCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmian w protokole i innych dokumentów 	<p>Udokumentowanie zgodności z obowiązującymi przepisami</p>	X (jeśli wymagana)	X

8.3.5	ŻYCIORYS KAŻDEGO NOWEGO BADACZA LUB WSPÓLBADACZA	(patrz 8.2.10)	X	X
8.3.6	UAKTUALNIENIE PRAWIDŁOWYCH WARTOŚCI (NORM) DOTYCZĄCYCH BADAŃ LABORATORYJNYCH I INNYCH BADAŃ DODATKOWYCH PRZEWIDZIANYCH W PROTOKOLE	Udokumentowanie prawidłowych wartości dla wszystkich testów, dla których zakresy norm zostały zmienione (patrz 8.2.11)	X	X
8.3.7	UAKTUALNIENIE TESTÓW I PROCEDUR MEDYCZNYCH, TECHNICZNYCH I LABORATORYJNYCH - certyfikat lub - akredytacja lub - ustanowiona kontrola jakości i ocena jakości przez instytucje z zewnątrz lub - inne zaświadczenia (jeśli są wymagane)	Udokumentowanie, że dane pracownice mogą nadal wykonywać konkretne badania a ich wyniki są wiarygodne (patrz 8.2.12)	X (jeśli jest taki wymóg)	X
8.3.8	DOKUMENTY WYSYŁKI BADANEGO PRODUKTU I INNYCH MATERIAŁÓW	(patrz 8.2.15)	X	X

8.3.9	ZAŚWIADCZENIE DOTYCZĄCE KONTROLI NOWYCH SERII BADANEGO PRODUKTU	(patrz 8.2.16)		X
8.3.10	SPRAWOZDANIA Z WIZYT MONITORA	Udokumentowanie odbytych wizyt i wniosków monitora		X
8.3.11	KONTAKTY INNE NIŻ WIZYTY W OŚRODKU PROWADZĄCYM BADANIE - listy/faksy - notatki ze spotkań - notatki z rozmów telefonicznych	Udokumentowanie wszelkich porozumień, ustaleń i ważniejszych dyskusji dotyczących administrowania badaniem, naruszenia protokołu, prowadzenia badania i zgłaszania działań niepożądanych	X	X
8.3.12	PODPISANE FORMULARZE ŚWIADOMEJ ZGODY NA UDZIAŁ W BADANIU	Udokumentowanie faktu uzyskania, zgodnie z zasadami <i>GCP</i> i protokołem, datowanej świadomej zgody na udział wszystkich osób badanych przed ich włączeniem do badania. Dotyczy to także zgody na bezpośredni dostęp do danych (patrz 8.2.3)	X	

8.3.13 DOKUMENTY ŹRÓDŁOWE	Udokumentowanie istnienia uczestnika badania i zgodności i wiarygodności uzyskanych danych. Dotyczy dokumentów związanych z badaniem, leczeniem i oryginalnej dokumentacji medycznej (zwłaszcza historii choroby)	X	
8.3.14 PODPISANE, DATOWANE I WYPEŁNIONE KARTY OBSERWACJI KLINICZNEJ (CRF)	Udokumentowanie, że badacz lub jego pełnomocnik potwierdza zebrane informacje	X (kopia)	X (oryginał)
8.3.15 DOKUMENTACJA POPRAWEK W KARCIE OBSERWACJI KLINICZNEJ (CRF)	Udokumentowanie wszystkich zmian/uzupełnień dokonanych w Karcie Obserwacji Klinicznej (CRF) po pierwotnym wprowadzeniu danych	X (kopia)	X (oryginał)
8.3.16 ZAWIADOMIENIE SPONSORA PRZEZ BADACZA O POWAŻNYCH ZDARZENIACH NIEPOŻĄDANYCH ORAZ ODNOŚNE RAPORTY	Zawiadomienie sponsora przez badacza o poważnych zdarzeniach niepożądanych oraz odnośne raporty zgodnie z punktem 4.11	X	X

8.3.17 ZAWIADOMIENIE PRZEZ SPONSORA I/LUB BADACZA (JEŚLI POTRZEBNE) ODNOŚNYCH WŁADZ I NIEZALEŻNEJ KOMISJI ETYCZNEJ O NIEOCZEKIWANYCH CIĘŻKICH DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH LEKU ORAZ INNE INFORMACJE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA	Zawiadomienie przez sponsora lub badacza (jeśli potrzebne) odnośnych władz i Niezależnej Komisji Etycznej o nieoczekiwanych ciężkich działaniach niepożądanych leku zgodnie z punktami 5.17 i 4.11.1 oraz inne informacje dotyczące bezpieczeństwa zgodnie z punktem 5.16.2	X (jeśli jest taki wymóg)	X
8.3.18 ZAWIADOMIENIE BADACZA PRZEZ SPONSORA O INFORMACJACH DOTYCZĄCYCH BEZPIECZEŃSTWA	Zawiadomienie badacza przez sponsora o informacjach dotyczących bezpieczeństwa zgodnie z punktem 5.16.2	X	X
8.3.19 OKRESOWE LUB ROCZNE SPRAWOZDANIA DLA NIEZALEŻNEJ KOMISJI ETYCZNEJ I ODNOŚNYCH WŁADZ	Sporządzenie okresowych lub rocznych raportów dla Niezależnej Komisji Etycznej zgodnie z punktem 4.10 oraz odnośnych władz zgodnie z punktem 5.17.3	X	X (jeśli jest taki wymóg)
8.3.20 LISTA POTENCJALNYCH UCZESTNIKÓW BADANIA (SCREENING LOG)	Udokumentowanie identyfikacji osób które zostały włączone do badania przesiewowego	X	X (jeśli jest taki wymóg)

8.3.21 LISTA KODÓW IDENTYFIKUJĄCYCH UCZESTNIKÓW BADANIA	Udokumentowanie, że badacz przechowuje poufną listę nazwisk osób włączonych do badania z przydzielonymi im przy włączeniu numerami. Lista ta pozwala badaczowi na identyfikację każdej osoby biorącej udział w badaniu.	X	
8.3.22 LISTA OSÓB WŁĄCZONYCH DO BADANIA (ENROLLMENT LOG)	Udokumentowanie chronologicznego włączania osób badanych z kolejnymi numerami	X	
8.3.23 ZGODNOŚĆ ILOŚCIOWA BADANEGO PRODUKTU W DANYM OŚRODKU	Udokumentowanie, że produkt badany wykorzystywany jest zgodnie z protokołem	X	X
8.3.24 LISTA PODPISÓW	Udokumentowanie wzorów podpisów i inicjałów wszystkich osób uprawnionych do wypełniania i/lub poprawiania Kart Obserwacji Klinicznej (CRF)	X	X

8.3.25 ZAPIS O EWENTUALNYM PRZECHOWYWANIU PRÓBEK PŁYNÓW USTROJOWYCH/TKANEK

Udokumentowanie miejsca przechowywania i sposobu identyfikacji próbek materiału biologicznego na wypadek potrzeby powtórzenia oznaczeń

X

X

8.4 PO ZAKOŃCZENIU LUB PRZERWANIU BADANIA

Po zakończeniu lub przerwaniu badania w aktach powinny znajdować się wszystkie dokumenty wymienione w punktach 8.2 i 8.3 oraz wymienione poniżej

	Tytuł dokumentu	Cel	Umieszczone w aktach	
			Badacza	Sponsora
8.4.1	ZGODNOŚĆ ILOŚCIOWA BADANEGO PRODUKTU W DANYM OŚRODKU	Udokumentowanie, że produkt badany wykorzystywany był zgodnie z protokołem; że dokonano ostatecznego wyliczenia produktu otrzymanego w ośrodku, wydane osobom badanym i zwróconego przez nie oraz zwróconego do sponsora	X	X
8.4.2	DOKUMENTACJA ZNISZCZENIA BADANEGO PRODUKTU	Udokumentowanie zniszczenia niewykorzystanego produktu przez sponsora lub w ośrodku	X (jeśli w ośrodku)	X

8.4.3 KOMPLETNA LISTA KODOWA OSÓB BADANYCH	Pozwala na identyfikację wszystkich osób włączonych do badania w przypadku potrzeby prowadzenia dalszej obserwacji . Lista ta powinna być przechowywana jako poufna przez uzgodnioną ilość czasu	X
8.4.4 ŚWIADECTWO KONTROLI (AUDYTU)	Udokumentowanie, że odbyła się kontrola badania (audyt)	X
8.4.5 SPRAWOZDANIE MONITORA Z WIZYTY ZAMYKAJĄCEJ BADANIE	Udokumentowanie, że dopełniono wszystkich czynności związanych z zamknięciem badania a podstawowe dokumenty i kopie przechowywane są we właściwych aktach	X
8.4.6 DOKUMENTACJA DOTYCZĄCA PRZYDZIELONEGO LECZENIA I ŁAMANIA KODÓW	Przekazane sponsorowi dla udokumentowania wszystkich przypadków złamania kodu jakie mogły mieć miejsce w czasie badania	X

8.4.7	RAPORT KOŃCOWY PRZESYŁANY PRZEZ BADACZA DO NIEZALEŻNEJ KOMISJI ETYCZNEJ I ODNOŚNYCH WŁADZ, JEŚLI JEST TO WYMAGANE	Udokumentowanie zakończenia badania	X	
8.4.8	RAPORT Z BADANIA KLINICZNEGO	Udokumentowanie wyników badania i ich interpretacja	X (jeśli trzeba)	X