

Wstęp 19

Wykaz używanych skrótów 21

Słownik wybranych pojęć 27

Rozdział 1. Historia badań klinicznych – Wojciech Masełbas 33

1.1. Rozwój metodyki badań klinicznych 34

1.2. Wymagania wobec przemysłu farmaceutycznego 36

1.3. Rozwój przepisów w Polsce 39

Rozdział 2. Badania kliniczne w Polsce i na świecie – Wojciech Masełbas 43

2.1. Badania kliniczne w liczbach 44

2.2. Wpływ na gospodarkę 46

2.3. Korzyści niewymierne 48

Rozdział 3. Przemysł nowych leków w XXI wieku – Tomasz H. Zastawny 51

3.1. Największe światowe centra badawczo-rozwojowe w biotechnologii 52

3.2. Koszt rozwoju nowego leku/produktu medycznego 54

Rozdział 4. Zagadnienia etyczne i ich historia w badaniach klinicznych – Piotr Iwanowski, Teresa Brodniewicz 57

4.1. Normy etyczne a badania kliniczne 58

4.1.1. Zarys historii norm etycznych 58

4.1.2. Etyka we współczesnych badaniach klinicznych 59

4.2. Kodeksy etyki lekarskiej 60

4.3. Międzynarodowe standardy etyczne 61

4.3.1. Kodeks Norymberski 61

4.3.2. Deklaracja Helsińska 61

- 4.3.3. Raport Belmoncki 62
- 4.3.4. Dobra Praktyka Kliniczna 63
- 4.3.5. Inne międzynarodowe standardy 64
- 4.4. Pogłębianie wiedzy o etycznej ocenie badań klinicznych 65

Rozdział 5. Zarys procesu rozwoju nowego leku 67

- 5.1. Odkrycie substancji leczniczej – Wojciech Masełbas 68
 - 5.1.1. Skrining substancji występujących w naturze 69
 - 5.1.2. Modyfikacja znanych substancji pochodzenia naturalnego lub syntetycznego 70
 - 5.1.3. Przypadkowa synteza organiczna i skrining pod kątem zastosowania w lecznictwie 70
 - 5.1.4. Komputerowe projektowanie cząsteczek i synteza celowana substancji małowcząsteczkowych oraz leków biologicznie czynnych 71
 - 5.1.5. Metody inżynierii genetycznej prowadzące do otrzymania substancji występujących w organizmie człowieka 72
- 5.2. Badania laboratoryjne (prowadzone in vitro, ex vivo) – Wojciech Masełbas 73
 - 5.2.1. Określenie właściwości chemicznych i fizykochemicznych 73
 - 5.2.2. Przygotowanie metod bioanalizy 73
 - 5.2.3. Badania aktywności i bezpieczeństwa przyszłego leku 73
- 5.3. Badania przedkliniczne (prowadzone in vivo) – Wojciech Masełbas 75
 - 5.3.1. Podstawowy zakres badań przedklinicznych 75
 - 5.3.2. Dodatkowe badania przedkliniczne 76
 - 5.3.3. Gotowość do badań klinicznych 77
- 5.4. Badania kliniczne – Tomasz H. Zastawny 78
 - 5.4.1. Faza 0 badań klinicznych 79
 - 5.4.2. Faza I badań klinicznych 81
 - 5.4.2.1. Liczebność populacji badania fazy I 82
 - 5.4.2.2. Charakterystyka populacji badania fazy I 83
 - 5.4.2.3. Określenie początkowej dawki badania fazy I 83

- 5.4.2.4. Badanie efektów niepożądanych w badaniu fazy I 84
- 5.4.2.5. Badanie efektów farmakologicznych w badaniu fazy I 85
- 5.4.3. Faza II badań klinicznych 85
- 5.4.4. Faza III badań klinicznych 87
- 5.4.5. Najważniejsze rodzaje projektów klinicznej fazy III 89
 - 5.4.5.1. Randomizowane badanie fazy III w układzie równoległym 89
 - 5.4.5.2. Randomizowane badanie fazy III w układzie krzyżowym (cross-over) 89
 - 5.4.5.3. Randomizowane badanie fazy III w układzie czynnikowym (factorial design) 89
- 5.4.6. Badania adaptacyjne (adaptive design) 90
- 5.5. Badania postrejestracyjne – Tomasz H. Zastawny 93
 - 5.5.1. Badania fazy IV 93
 - 5.5.2. Inne rodzaje badań porejestracyjnych 93
 - 5.5.2.1. Badania nieinterwencyjne (Non-Interventional Studies – NIS) 93
 - 5.5.2.2. Badania Dużej Próby 94
 - 5.5.2.3. Kontrolne badania porejestracyjne (Post-Marketing Surveillance, PMS Studies lub w UE Post-Authorisation Safety Studies, PASS) 94
 - 5.5.2.4. Badania typu rejestrów (Registry) 94
 - 5.5.2.5. Badania pragmatyczne (Outcome Studies) 95
 - 5.5.2.6. Badania typu DUS (Drug Utilisation Studies) 95

Rozdział 6. Nowe metody badawcze w rozwoju leków 97

- 6.1. Nowe metody analityczne w badaniach farmakokinetyki i metabolizmu – Grzegorz Grynkiewicz 98
 - 6.1.1. Koncepcja mikrodozowania 98
 - 6.1.2. Bioanaliza w badaniach z mikrodawkami 99
 - 6.1.3. Farmakokinetyka i metabolizm mikrodawki a dawki terapeutyczne 101
 - 6.1.4. Mikrodozowanie w populacjach pediatrycznych 102
 - 6.1.5. Bezpieczeństwo mikrodozowania 102

6.2. Farmakometria – Tomasz H. Zastawny 105

Rozdział 7. Projektowanie ścieżki rozwoju produktu leczniczego odtwórczego – Andrzej Ostrowicz 107

7.1. Referencyjny produkt leczniczy i jego odpowiednik 109

7.2. Etapy rozwoju odpowiednika produktu referencyjnego 110

7.2.1. Kwalifikacja produktu i wybór produktu referencyjnego 110

7.2.2. Badanie ochrony własności intelektualnej 112

7.2.3. Opis formy referencyjnego produktu leczniczego 112

7.2.4. Opis substancji czynnej produktu referencyjnego 113

7.2.5. Substancje pomocnicze 114

7.2.6. Wybór wytwórcy substancji czynnej 115

7.2.7. Badanie leku referencyjnego 116

7.2.7.1. Testy uwalniania 116

7.2.7.2. Badanie stabilności 118

7.2.8. Badanie kompatybilności 118

7.2.9. Prace technologiczne 119

7.2.10. Walidacja metod analitycznych 120

7.2.11. Walidacja wytwarzania 120

7.3. Dokumentacja 121

Rozdział 8. Badania biodostępności i równoważności biologicznej leków – Waldemar Zieliński 125

8.1. Biodostępność 127

8.2. Droga podania a biodostępność 129

8.2.1. Podanie doustne 130

8.2.1.1 Czynniki wpływające na biodostępność po podaniu doustnym 131

8.2.1.1.1. Właściwości fizykochemiczne substancji czynnej 131

8.2.1.1.2. Metabolizm przedukładowy a biodostępność. 133

8.2.1.1.3. Postać farmaceutyczna	135
8.2.1.1.4. Proces wytwarzania	136
8.2.1.1.5. Czynniki wpływające na biodostępność biologiczną zależne od pacjenta	137
8.2.2. Podanie podjęzykowe i podpoliczkowe	139
8.2.3. Podanie wziewne	139
8.2.4. Podanie doodbytnicze	140
8.2.5. Podanie donosowe	141
8.2.6. Podanie na skórę	142
8.2.7. Leki do oczu	143
8.2.8. Podanie parenteralne	144
8.3. Metody oceny biodostępności	144
8.3.1. Podstawowe pojęcia farmakokinetyczne	144
8.3.1.1. Podanie pojedyncze	144
8.3.1.2. Podanie wielokrotne	149
8.3.2. Metody badania biodostępności	151
8.3.3. Znaczenie badań biodostępności	152
8.4. Badanie biorównoważności	153
8.4.1. Uwarunkowania prawne prowadzenia badań biorównoważności	158
8.4.2. Metodyka badań biorównoważności	159
8.4.2.1. Układ badania	160
8.4.2.2. Inne modele badania	162
8.4.2.2.1. Podanie wielokrotne	162
8.4.2.2.2. Badania farmakokinetyczne z udziałem pacjentów	163
8.4.2.2.3. Badania farmakodynamiczne	163
8.4.2.2.4. Badania równoważności terapeutycznej	165
8.4.2.3. Pobieranie prób i oznaczana substancja	166
8.4.2.4. Standaryzacja warunków badania	167

- 8.4.2.5. Dobór badanych i ich liczebność 167
- 8.4.2.6. Badane produkty 169
 - 8.4.2.6.1. Lek generyczny i referencyjny 169
 - 8.4.2.6.2. Badane moce (dawki) 170
- 8.4.2.7. Badane parametry farmakokinetyczne 170
- 8.4.2.8. Ocena statystyczna badań równoważności biologicznej 171
- 8.4.2.9. Specjalne kategorie produktów leczniczych 174
 - 8.4.2.9.1. Leki o wąskim indeksie terapeutycznym 174
 - 8.4.2.9.2. Leki o wysokiej zmienności 175
- 8.4.2.10. Przedstawienie wyników 176
- 8.4.2.11. Badanie biorównoważności różnych postaci farmaceutycznych 177
- 8.4.2.12. Leki biopodobne 181
- 8.4.2.13. Odstąpienie od badań równoważności biologicznej 181
- 8.4.3. Trudności związane z równoważnością terapeutyczną leków generycznych 182

Rozdział 9. Badania kliniczne leków biopodobnych – Piotr Iwanowski 189

- 9.1. Leki biopodobne a leki biologiczne i leki odtwórcze (generyczne) 190
- 9.2. Ścieżka rozwoju leku biopodobnego 191
- 9.3. Historia leków biopodobnych i perspektywy ich rynku 193
- 9.4. Specyfika badań klinicznych leków biopodobnych 194
 - 9.4.1. Lek referencyjny a globalny rozwój leku 194
 - 9.4.2. Uzyskiwanie pozwoleń i zgód na rozpoczęcie badania klinicznego 195
 - 9.4.3. Dobór badaczy 195
 - 9.4.4. Rekrutacja pacjentów 196
- 9.5. Badania leków biopodobnych w nowym porządku prawnym po wejściu w życie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi z 2014 r. 197

Rozdział 10. Badania kliniczne w populacji pediatrycznej – Antoni Jędrzejowski 199

- 10.1. Ewolucja poglądów i postaw etycznych związanych z badaniami klinicznymi w pediatrii 200
- 10.2. Międzynarodowe regulacje prawne dotyczące badań pediatrycznych 202
- 10.3. Polskie regulacje prawne w badaniach pediatrycznych 209
- 10.4. Proces uzyskiwania świadomej zgody w badaniach pediatrycznych – regulacje międzynarodowe 212
- 10.5. Proces uzyskiwania świadomej zgody w badaniach pediatrycznych – regulacje polskie 214
- 10.6. Kwalifikacje badacza w badaniach pediatrycznych 216
- 10.7. Ocena etyczna w badaniach pediatrycznych 216
- 10.8. Określanie ryzyka w badaniach pediatrycznych 218
- 10.9. Rekrutacja w badaniach pediatrycznych 220
- 10.10. Współpraca międzynarodowa w badaniach pediatrycznych 221
- 10.11. Aktualne wyzwania wobec badań klinicznych z udziałem pacjentów małoletnich 222

Rozdział 11. Niekommercyjne badania kliniczne 227

- 11.1. Specyfika niekomercyjnych badań klinicznych w Polsce w świetle obowiązujących regulacji prawnych – Grzegorz Jaworski, Izabela Pabisz-Zarębska 228
 - 11.1.1. Pojęcie badania klinicznego niekomercyjnego 228
 - 11.1.1.1. Pojęcie badania klinicznego niekomercyjnego 228
 - 11.1.1.2. Regulacje prawne krajowe i unijne 229
 - 11.1.1.3. Cel prowadzenia badań niekomercyjnych 230
 - 11.1.1.4. Badania kliniczne niekomercyjne – bariery i utrudnienia 231
 - 11.1.1.5. Wymagania formalne 233
 - 11.1.1.6. Ubezpieczenie OC dla badań klinicznych 234
 - 11.1.1.7. Finansowanie badań klinicznych niekomercyjnych 235
 - 11.1.2. Źródła finansowania niekomercyjnych badań klinicznych – Ewa Szkiłdź, Grzegorz Jaworski, Izabela Pabisz-Zarębska 239
 - 11.2.1. Możliwości finansowania niekomercyjnych badań klinicznych w programie Horyzont 2020 239
 - 11.2.1.1. Zasady uczestnictwa 240
 - 11.2.1.2. Wsparcie krajowe 245

11.2.2. Narodowe Centrum Badań i Rozwoju 246

11.2.2.1. INNOMED 246

11.2.2.2. STRATEGMED 246

Rozdział 12. Badania kliniczne wyrobów medycznych – Adam Sobantka, Marta Moskalik 249

12.1. Przepisy i normy obowiązujące w badaniach klinicznych wyrobów medycznych 252

12.1.1. Ustawa z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych 252

12.1.2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej 253

12.1.3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 marca 2011 r. w sprawie szczegółowych warunków, jakim powinna odpowiadać ocena kliniczna wyrobów medycznych lub aktywnych wyrobów medycznych do implantacji 254

12.1.4. Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów 254

12.1.5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 lutego 2011 r. w sprawie wymagań dotyczących postępowania z podstawową dokumentacją badania klinicznego 255

12.1.6. Normy ISO 256

12.1.6.1. Norma PE-EN ISO 14155 Badania kliniczne wyrobów medycznych na ludziach – Dobra Praktyka Kliniczna 256

12.1.6.2. Norma PN-EN ISO 14971 Wyroby medyczne – Zastosowanie zarządzania ryzykiem do wyrobów medycznych 259

12.2. Obowiązki sponsora 259

12.3. Obowiązki badacza 261

12.4. Obowiązki monitora badań klinicznych (Clinical Research Associate – CRA) 263

Rozdział 13. Dokumentacja badania klinicznego – Katarzyna Domek-Łopacińska, Maria Kołtowska-Häggström 267

13.1. Dokumentacja tworzona przed rozpoczęciem badania klinicznego 268

13.1.1. Broszura badacza (Investigator's Brochure – IB) 270

13.1.2. Protokół badania klinicznego (Clinical Study Protocol – CSP) 270

13.1.3. Karta obserwacji klinicznej (Case Report Form – CRF) 271

- 13.2. Dokumentacja tworzona w trakcie badania klinicznego 272
- 13.3. Dokumentacja tworzona po zakończeniu lub przerwaniu badania klinicznego 273
 - 13.3.1. Raport końcowy (Clinical Study Report – CSR) 274
 - 13.3.2. Ramowe wytyczne dotyczące przygotowywania CSR na podstawie ICH Topic E3 275
 - 13.3.3. Przechowywanie dokumentacji badania klinicznego 279
 - 13.3.4. Rola pisarza medycznego w przygotowywaniu dokumentacji badania klinicznego 279

Rozdział 14. Zagadnienia prawne oraz umowy w badaniach klinicznych – Krystyna Forysiak, Piotr Zięcik 283

- 14.1. Źródła prawa 284
- 14.2. Badanie kliniczne jako eksperyment medyczny 286
- 14.3. Podmioty zaangażowane w prowadzenie badań klinicznych 287
 - 14.3.1. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 287
 - 14.3.2. Komisja bioetyczna 288
 - 14.3.3. Uczestnicy badania klinicznego 290
 - 14.3.4. Sponsor 292
 - 14.3.5. Prawny przedstawiciel sponsora 293
 - 14.3.6. Organizacja prowadząca badania kliniczne na zlecenie (Clinical Research Organization – CRO) 293
 - 14.3.7. Badacz 294
 - 14.3.8. Koordynator badania klinicznego w Polsce 294
 - 14.3.9. Zespół badawczy, członkowie personelu pomocniczego oraz niezależni podwykonawcy 295
 - 14.3.10. Ośrodek badawczy 295
- 14.4. Umowy w badaniach klinicznych 300
- 14.5. Dane osobowe uczestnika badania klinicznego 300
- 14.6. Odpowiedzialność cywilna za prowadzenie badania klinicznego 302
- 14.7. Odpowiedzialność karna za prowadzenie badania klinicznego 305
- 14.8. Ubezpieczenie badania klinicznego 305

Rozdział 15. Uzyskiwanie wymaganych pozwoleń i opinii przed rozpoczęciem badania klinicznego 307

15.1. Pozwolenie urzędowe – Agata Sosnowska 308

15.1.1. Aprobata organu kompetentnego – ogólne zasady uzyskiwania pozwolenia na prowadzenie badań klinicznych 308

15.1.1.1. Podstawy prawne 308

15.1.1.2. Polskie przepisy prawne mające zastosowanie w procesie uzyskania pozwolenia na badania kliniczne i zmian w badaniach klinicznych 309

15.1.1.3. Skład pakietu dokumentów dołączanych do wniosku o wydanie pozwolenia 312

15.1.1.4. Ocena dokumentacji w Urzędzie 313

15.1.1.5. Terminy wydania pozwolenia na badanie kliniczne produktu leczniczego 314

15.1.1.6. Centralna Ewidencja Badań Klinicznych 315

15.1.1.7. Opłaty za złożenie wniosku 315

15.1.2. Przygotowanie pakietu dokumentów dołączanych do wniosku o wydanie pozwolenia – wymagania nie ujęte w Rozporządzeniu w sprawie wzorów dokumentów 316

15.1.2.1. Praktyczne aspekty przygotowania pakietu 316

15.1.2.2. Numer EudraCT 316

15.1.2.3. List przewodni 317

15.1.2.4. Wniosek w języku angielskim (jako plik .xml) 318

15.1.2.5. Protokół 318

15.1.2.6. Karta obserwacji klinicznej (Case Report Form – CRF) 319

15.1.2.7. Broszura badacza (Investigator Brochure – IB) 319

15.1.2.8. Dokumenty dotyczące produktu badanego (Investigational Medicinal Product – IMP) 320

15.1.2.9. Wzory oznakowania produktu badanego (w tym referencyjnego i placebo) 322

15.1.2.10. CV badaczy 322

15.1.2.11. Informacja dla uczestnika oraz formularz świadomej zgody i inne formularze dotyczące pacjenta 322

15.1.2.12. Polisa ubezpieczeniowa 323

15.1.2.13. Pełnomocnictwa/upoważnienia 323

15.1.2.14. Dokumenty sponsora 324

15.1.2.15. Umowy o przeprowadzenie badania pomiędzy sponsorem-badaczem(ami)-ośrodkiem(ami)	325
15.1.2.16. Inne dokumenty (jeśli dotyczą)	325
15.1.3. Wypełnienie formularza wniosku – gdzie znaleźć niezbędne informacje	326
15.1.4. Wprowadzanie zmian (amendments) po uzyskaniu aprobaty na rozpoczęcie badania klinicznego	328
15.1.4.1. Rodzaje zmian i terminy wprowadzenia zmian	328
15.1.4.2. Zgłaszanie zmian związanych z natychmiastowymi środkami bezpieczeństwa	329
15.1.4.3. Tymczasowe wstrzymanie badania	330
15.1.5. Zakończenie badania	330
15.1.6. Nowe rozporządzenie unijne – zmiany od 2016 r.	330
15.2. Zasady działania komisji bioetycznej. Opinia komisji bioetycznej o badaniu klinicznym – Marek Czarkowski	334
15.2.1. System ochrony praw i interesów uczestników badań klinicznych	334
15.2.2. Komisje bioetyczne	334
15.2.3. Sieć komisji bioetycznych	335
15.2.4. Skład komisji bioetycznych	335
15.2.5. Rejonizacja badań klinicznych	336
15.2.6. Zadania komisji bioetycznych	336
15.2.7. Terminowość pracy komisji bioetycznych	339
15.2.8. Finansowanie działalności komisji bioetycznych	340
15.2.9. Komisje bioetyczne po roku 2015	340
15.3. Rejestracja badania klinicznego wyrobu medycznego – Adam Sobantka	343
15.3.1. Uzyskanie pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego wyrobu medycznego	343
15.3.2. Pozwolenie na wprowadzenie zmian w badaniu klinicznym	347

Rozdział 16. Obowiązki i odpowiedzialność badacza w badaniu klinicznym – Maciej Siński, Anna Dryja 349

16.1. Definicja badacza	350
16.2. Obowiązki badacza	352

- 16.3. Obowiązki badacza w zakresie zachowania praw, bezpieczeństwa i dobrostanu uczestników badania 354
- 16.4. Obowiązek przeprowadzenia badania przez wykwalifikowanego badacza w sposób zgodny z protokołem badania i przyjętymi zasadami prowadzenia badania klinicznego 357
- 16.5. Obowiązek odpowiedniego nadzoru nad produktem badanym 359
- 16.6. Obowiązki związane z odpowiednim prowadzeniem dokumentacji badania i dokumentacji medycznej 361
- 16.7. Obowiązek odpowiedniego dokumentowania i zgłaszania zdarzeń niepożądanych 363
- 16.8. Sponsor będący badaczem jako przypadek szczególny oraz badacz w badaniach niesponsorowanych 368

Rozdział 17. Świadoma zgoda uczestnika badania klinicznego – Piotr Iwanowski 371

- 17.1. Warunki poprawnej zgody uczestnika 372
- 17.2. Zgoda a sprzeciw 376
- 17.3. Świadoma zgoda uczestnika niemogącego pisać lub czytać 376
- 17.4. Zgoda na badanie kliniczne w populacjach szczególnych tj., o ograniczonej kompetencji do wyrażenia świadomej zgody 377
- 17.5. Wycofanie zgody przez uczestnika 379
- 17.6. Przygotowanie druku informacji dla uczestnika oraz formularza świadomej zgody 379
- 17.7. Zmiany w treści druku informacji dla uczestnika i formularza świadomej zgody 383
- 17.8. Obowiązki monitora badania w odniesieniu do druku informacji dla uczestnika badania i formularza świadomej zgody 384
- 17.9. Najczęściej spotykane błędy w odniesieniu do druku informacji dla uczestnika badania i formularza świadomej zgody 385
- 17.10. Przechowywanie oraz archiwizacja druku informacji i formularza świadomej zgody 385
- 17.11. Zgoda uczestnika badania w nowym porządku prawnym po wejściu w życie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi z 2014 r. 386

Rozdział 18. Zarządzanie projektami – Ewa Dynierowicz-Bal, Iwona Łagocka 389

- 18.1. Zakres działań w projekcie (Scope of work) oraz narzędzia do jego realizacji 391
- 18.2. Planowanie projektu i jego dokumentacja 397
- 18.3. Projekt jako pochodna współpracy wielu jednostek funkcjonalnych 402

- 18.3.1. Koordynacja pracy zespołu i komunikacja w zespole projektowym 402
- 18.3.2. Monitorowanie postępu prac poszczególnych jednostek funkcjonalnych 403
- 18.3.3. Motywowanie zespołu projektowego 405
- 18.4. Zarządzanie ryzykiem w projekcie 406
- 18.5. Zarządzanie budżetem badania 407

Rozdział 19. Monitorowanie badań klinicznych i zarządzanie badaniem w ośrodku – Marcin Ossowski 411

- 19.1. Podstawy prawne i główne cele procesu monitorowania badania 412
- 19.2. Ocena wykonalności badania i wybór ośrodków badawczych 414
 - 19.2.1. Ocena wykonalności badania na poziomie kraju 414
 - 19.2.2. Ocena wykonalności badania na poziomie ośrodka 415
 - 19.2.3. Wybór i kwalifikacja ośrodków badawczych 416
 - 19.2.4. Wizyta kwalifikacyjna 417
 - 19.2.5. Rozmowa z badaczem i zespołem dotycząca protokołu badania i wymagań sponsora 418
 - 19.2.6. Wizytacja pomieszczeń ośrodka 419
 - 19.2.7. Kontraktowanie ośrodków 419
- 19.3. Przygotowanie badania w ośrodku – utworzenie zespołu badawczego 419
- 19.4. Rozpoczęcie badania 421
 - 19.4.1. Warunki niezbędne do rozpoczęcia badania w ośrodku 421
 - 19.4.2. Szkolenia zespołu badawczego 421
 - 19.4.3. Wizyta inicjująca 422
- 19.5. Faza aktywna badania 424
 - 19.5.1. Cele i priorytety monitorowania badania, plan monitorowania 425
 - 19.5.2. Proces rekrutacji i weryfikacja kryteriów kwalifikacji, weryfikacja procesu świadomej zgody pacjentów 427
 - 19.5.3. Weryfikacja procesu świadomej zgody pacjentów 427
 - 19.5.4. Weryfikacja kryteriów kwalifikacji pacjentów 428

- 19.5.5. Weryfikacja danych dotyczących bezpieczeństwa i ich zgłaszania 430
- 19.5.6. Weryfikacja procedur związanych z produktem badanym 431
- 19.5.7. Zgodność z protokołem – konsekwencje złamań protokołu, ich raportowanie i zapobieganie powielaniu 431
- 19.5.8. Wymogi dotyczące dokumentacji źródłowej, weryfikacja danych źródłowych 432
- 19.5.9. Dokumentacja źródłowa i dane źródłowe 432
- 19.5.10. Weryfikacja danych źródłowych (Source data verification – SDV) 433
- 19.5.11. Weryfikacja prawidłowości procedur pobierania, przechowywania i wysyłki materiału biologicznego 434
- 19.5.12. Weryfikacja delegowania obowiązków w ramach zespołu badania oraz nadzoru głównego badacza, zmian w zespole, szkoleń, zaplecza ośrodka i sprzętu, przechowywania materiałów i dokumentacji 434
- 19.5.13. Wizyty monitoringowe: onsite i remote, weryfikacja danych on-line (ograniczenia/możliwości) 435
- 19.5.14. Akta badacza i dokumentacja w ośrodku 436
- 19.5.15. Raportowanie wizyt i warsztat pracy monitora badania 437
- 19.5.16. Monitorowanie odślepione 438
- 19.6. Monitorowanie oparte na ocenie ryzyka (risk-based monitoring) 439
- 19.7. Monitorowanie medyczne 441
- 19.8. Zarządzanie danymi 441
- 19.9. Zamykanie badania 442
- 19.9.1. Zamknięcie bazy danych 442
- 19.9.2. Zamykanie ośrodków 443

Rozdział 20. Zbieranie i ocena danych o bezpieczeństwie produktu oraz zarządzanie ryzykiem w badaniu klinicznym – Tomasz Dyszyński 445

- 20.1. Podstawowe informacje i pojęcia 447
- 20.2. Planowanie i zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa 451
- 20.2.1. Etap planowania badania 452
- 20.2.2. Zbieranie danych w trakcie badania 455
- 20.2.3. Zgłaszanie informacji dotyczących bezpieczeństwa 461

20.2.4. Zgłaszanie działań niepożądanych wyrobu medycznego 464

20.3. Ocena danych dotyczących bezpieczeństwa 465

20.4. Zarządzanie ryzykiem w badaniu klinicznym 468

20.5. Podsumowanie i kierunki zmian 473

Rozdział 21. Rzetelność i jakość w badaniach klinicznych 477

21.1. Rzetelność i jakość w badaniach klinicznych – Małgorzata Drop 478

21.1.1. Badania kliniczne a jakość 478

21.1.2. Zapewnienie jakości 479

21.1.3. Weryfikacja jakości w badaniach klinicznych 480

21.1.4. Kontrola jakości 480

21.1.5. Monitorowanie badania klinicznego 481

21.1.6. Audyt 482

21.1.7. Inspekcja 484

21.2. Inspekcje badań klinicznych – Tomasz Kosieradzki 485

21.2.2. Informacje ogólne o inspekcjach GCP, czyli inspekcjach Dobrej Praktyki Klinicznej (DPK) 485

21.2.2.1. Inspekcje w krajach Unii Europejskiej 486

21.2.2.1.1. Unia Europejska 486

21.2.2.1.2. Polska 487

21.2.2.1.3. Wielka Brytania (GB) 487

21.2.2.2. Organizacja Inspekcji w wybranych krajach spoza Unii Europejskiej 488

21.2.2.3. Ogólne zasady działania inspekcji GCP 489

21.2.2.3.1. Rodzaje prowadzonych inspekcji GCP 489

21.2.2.3.2. Przebieg inspekcji 490

21.2.2.3.3. Komunikacja z inspektorami 493

21.2.2.3.4. Podsumowanie wyników inspekcji 493

21.2.2.4. Strategia przygotowań do inspekcji 494

Rozdział 22. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) Nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia Dyrektywy 2001/20/WE – wybrane zagadnienia prawne– Krystyna Forysiak, Piotr Zięcik497

- 22.1. Uwagi ogólne dotyczące Rozporządzenia UE nr 536/2014 498
- 22.2. Najważniejsze zmiany wprowadzone w Rozporządzeniu UE nr 536/2014 500
 - 22.2.1. Nowe definicje 500
 - 22.2.2. Centralna procedura uzyskiwania pozwolenia na badanie kliniczne 502
 - 22.2.2.1. Złożenie wniosku 503
 - 22.2.2.2. Walidacja wniosku 503
 - 22.2.2.3. Merytoryczna ocena wniosku 505
 - 22.2.2.4. Pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego i tzw. „klauzula wyjścia” 510
 - 22.2.2.5. Zgoda dorozumiana 510
 - 22.2.2.6. Odmowa wydania pozwolenia przez zainteresowane państwo członkowskie 511
 - 22.2.2.7. Wycofanie i ponowne złożenie wniosku 511
 - 22.2.2.8. Dodanie zainteresowanego państwa członkowskiego 511
 - 22.2.2.9. Istotna zmiana w badaniu klinicznym 512
 - 22.2.3. Prowadzenie badania klinicznego 512
 - 22.2.3.1. Świadoma zgoda 512
 - 22.2.3.2. Współsponsorowanie i przedstawiciel prawny sponsora w Unii Europejskiej 514
 - 22.2.3.3. Archiwizacja podstawowej dokumentacji badania klinicznego 515
 - 22.2.3.4. Pilne środki bezpieczeństwa 515
 - 22.2.4. Baza danych UE 515
- 22.3. Zagadnienia pozostawione do uregulowania przez państwa członkowskie 516

Bibliografia 519

Autorzy 537

Recenzje 545

