



Prezes Urzędu jako centralny organ administracji rządowej w sprawach związanych z badaniami klinicznymi

Ewa Ołdak

Departament Badań Klinicznych Produktów Leczniczych



Ustawa o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2011 roku

- **Prezes Urzędu jest centralnym organem administracji rządowej w sprawach związanych z badaniami klinicznymi, w tym badaniami weterynaryjnymi – w zakresie określonym ustawą z 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne oraz ustawą z dnia 20 maja 2010 roku o wyrobach medycznych**



Ustawa o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2011 roku

- **Do zadań Prezesa Urzędu należy:**
 - ✓ **wydawanie w drodze decyzji pozwoleń na prowadzenie badania klinicznego albo badania klinicznego weterynaryjnego;**
 - ✓ **wydawanie, w drodze decyzji, pozwoleń na prowadzenie badania klinicznego wyrobu oraz na zmiany w badaniu klinicznym wyrobu;**
 - ✓ **prowadzenie Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych;**
 - ✓ **prowadzenie kontroli badań wyrobów medycznych;**
 - ✓ **prowadzenie Inspekcji Badań Klinicznych, gromadzenie informacji o niepożądanych działaniach badanych produktów leczniczych.**



Rejestracja badań klinicznych

- **Podstawy prawne**
- **Wymagania**
- **Proces rejestracji**
- **Dane statystyczne**



Badanie kliniczne produktów leczniczych

- **Badaniem klinicznym – jest każde badanie prowadzone z udziałem ludzi w celu odkrycia lub potwierdzenia klinicznych, farmakologicznych, w tym farmakodynamicznych skutków działania jednego lub wielu badanych produktów leczniczych, lub w celu zidentyfikowania działań niepożądanych jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, lub śledzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby badanych produktów leczniczych, mając na względzie ich bezpieczeństwo i skuteczność (*art. 2 Ustawa Prawo farmaceutyczne*).**
- **Badanie kliniczne produktu leczniczego jest eksperymentem medycznym z użyciem produktu leczniczego przeprowadzanym na ludziach w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (*art. 37a, ust. 2, Ustawa Prawo farmaceutyczne*) .**



Badania nieinterwencyjne

- produkty lecznicze są stosowane w sposób określony w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu;
- przydzielenie chorego do grupy, w której stosowana jest określona metoda leczenia, nie następuje na podstawie protokołu badania, ale zależy od aktualnej praktyki, a decyzja o podaniu leku jest jednoznacznie oddzielona od decyzji o włączeniu pacjenta do badania;
- u pacjentów nie wykonuje się żadnych dodatkowych procedur diagnostycznych ani monitorowania, a do analizy zebranych danych stosuje się metody epidemiologiczne.

(art. 37 al. Ustawa Prawo farmaceutyczne)



Podstawy Prawne

Ustawa Prawo farmaceutyczne, art. 371 ust. 1:

„Badanie kliniczne można rozpocząć, jeżeli komisja bioetyczna wydała pozytywną opinię w sprawie prowadzenia badania oraz **Prezes Urzędu wydał pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego**”.

Ustawa Prawo farmaceutyczne, art. 371 ust. 5:

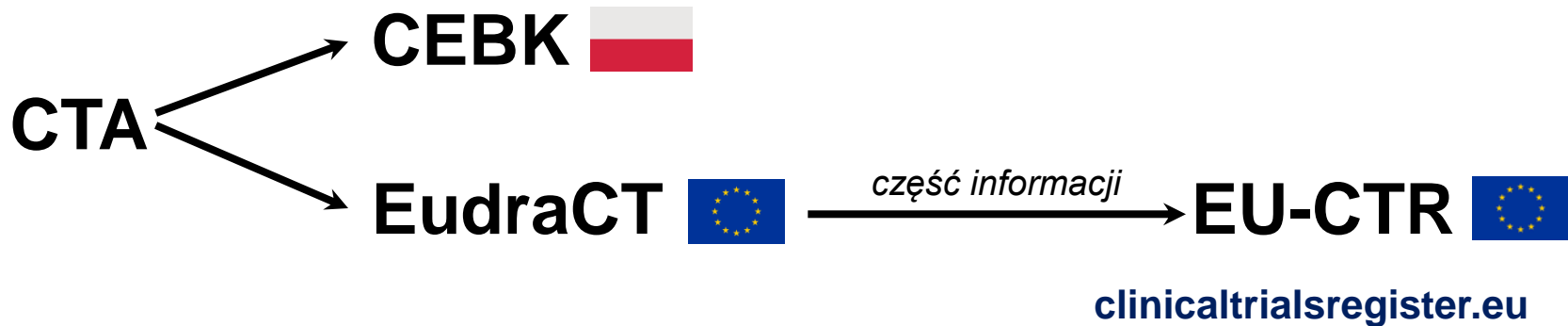
„**Prezes Urzędu dokonuje wpisu badania klinicznego do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych (...)**”



Podstawy Prawne

Ustawa Prawo farmaceutyczne, art. 371 ust. 6:

Centralna Ewidencja Badań Klinicznych oraz dokumenty przedłożone w postępowaniu o wydanie pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego (...), są dostępne dla osób mających w tym interes prawny, z zachowaniem przepisów o ochronie informacji niejawnych, o ochronie własności przemysłowej oraz o ochronie danych osobowych.





Podstawy Prawne

Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty

(Dz.U. 1997 Nr 28 poz. 152)

– w rozdziale 4 ww. ustawy zdefiniowane są podstawowe pojęcia związane z eksperymentem medycznym oraz określone warunki na jakich może być przeprowadzany. Ustawa określa również kto i na jakich zasadach może brać w nim udział.

Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne

(Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

– Najważniejszy akt prawny dotyczący badań klinicznych, transponuje przepisy Dyrektywy 2001/20/WE.



Podstawy Prawne

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489)

– określa szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Klinicznej, w tym: obowiązki badacza i sponsora, wymagania dotyczące protokołu badania klinicznego, broszury badacza, umów o przeprowadzenie badania klinicznego, określa również podstawową dokumentację badania.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego (...) (Dz. U. 2012, poz. 491)

– Rozporządzenie określa jakie dokumenty należy przedłożyć do Urzędu i Komisji Bioetycznej w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz określa wysokość i sposób uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego.



Podstawy Prawne

oraz inne:

- **Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. 2008 nr 184, poz. 1143 z późn. zm.)**
- **Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 nr 104, poz. 1108)**
- **Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1134 z późn. zm.)**



Wymagania

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r.
w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem
klinicznym produktu leczniczego (...):

Wniosek do Prezesa URPL
o rozpoczęcie badania klinicznego
produktu leczniczego

+ dokumentacja badania

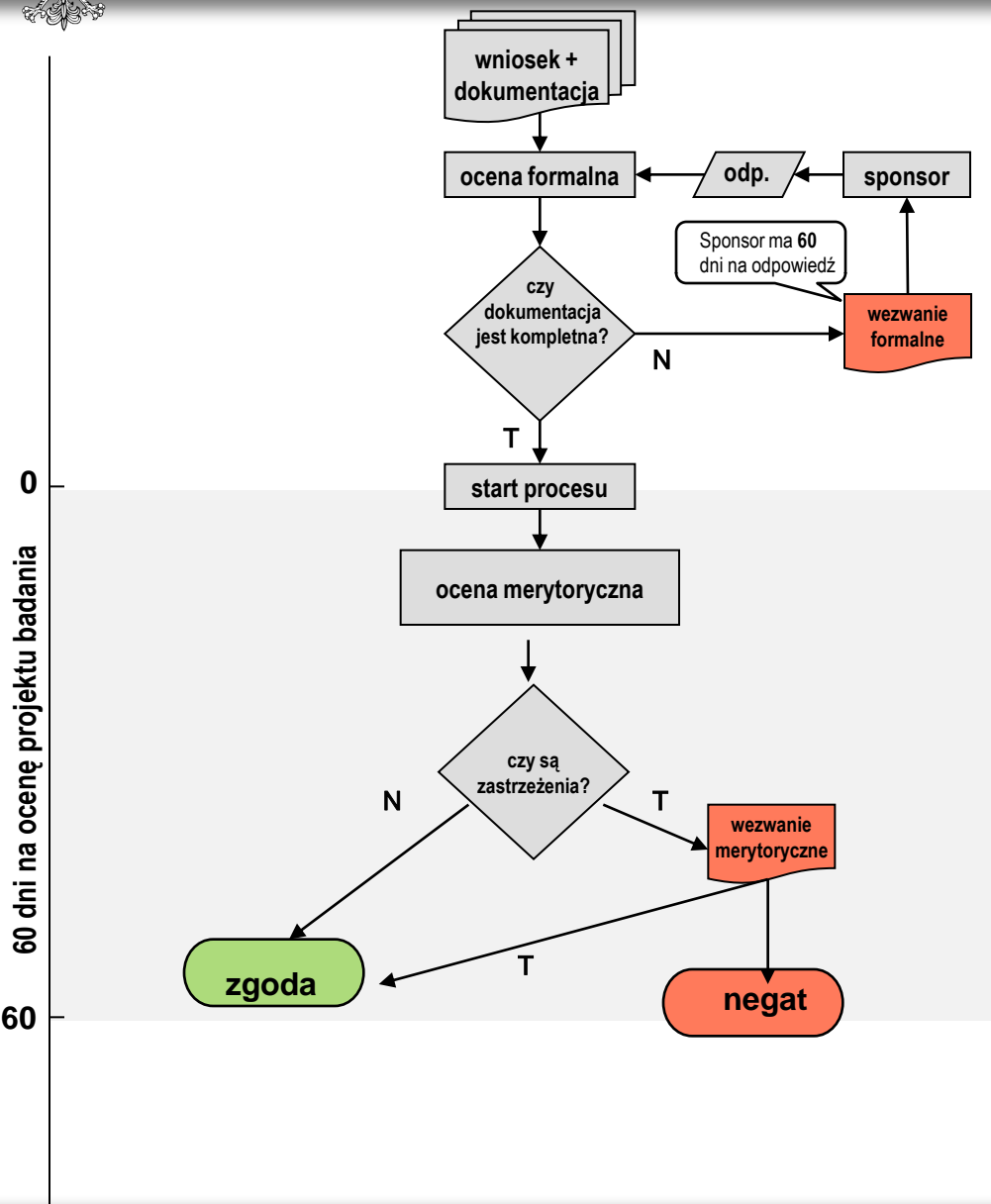
- Protokół badania
- Broszura badacza
- Dokumentacja jakościowa (IMPD / smPC)
- Zezwolenie na import / wytwarzanie
- Certyfikaty (np. QP, TSE/BSE)
- CV badaczy
- Wzory etykiet
- Informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody
- Ubezpieczenie
- Pełnomocnictwa
- Dokumenty rejestrowe sponsora
- Umowy o przeprowadzenie badania
- inne

| Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. (poz. 491) | | |
|--|--|---|
| WZÓR | | |
| Załącznik nr 1 | | |
| WNIOSEK DO PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH O ROZPOCZĘCIE BADANIA KLINICZNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO DO KOMISJI BIOETYCZNEJ O WYDANIE OPINI I BADANIU KLINICZNYM PRODUKTU LECZNICZEGO | | |
| Wypełnia organ przyjmujący wniosek: | | |
| Data złożenia wniosku: | Data wystąpienia o informacje uzupełniające: | Decyzja o odmowie wydania pozwolenia/opinia negatywna <input type="checkbox"/> Data wydania: |
| Data wystąpienia o uzupełnienie brakującej dokumentacji: | | . |
| Data złożenia pełnej dokumentacji: | Data złożenia informacji uzupełniających: | Pozwolenie/opinia pozytywna <input type="checkbox"/> Data wydania: |
| Data rozpoczęcia oceny wniosku i dokumentacji: | | . |
| Numer wniosku nadany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobow Medycznych i Produktów Biobójczych: | | Wycofanie wniosku <input type="checkbox"/> Data wycofania wniosku: |
| Numer opinii komisji bioetycznej: | | . |



Proces rejestracji

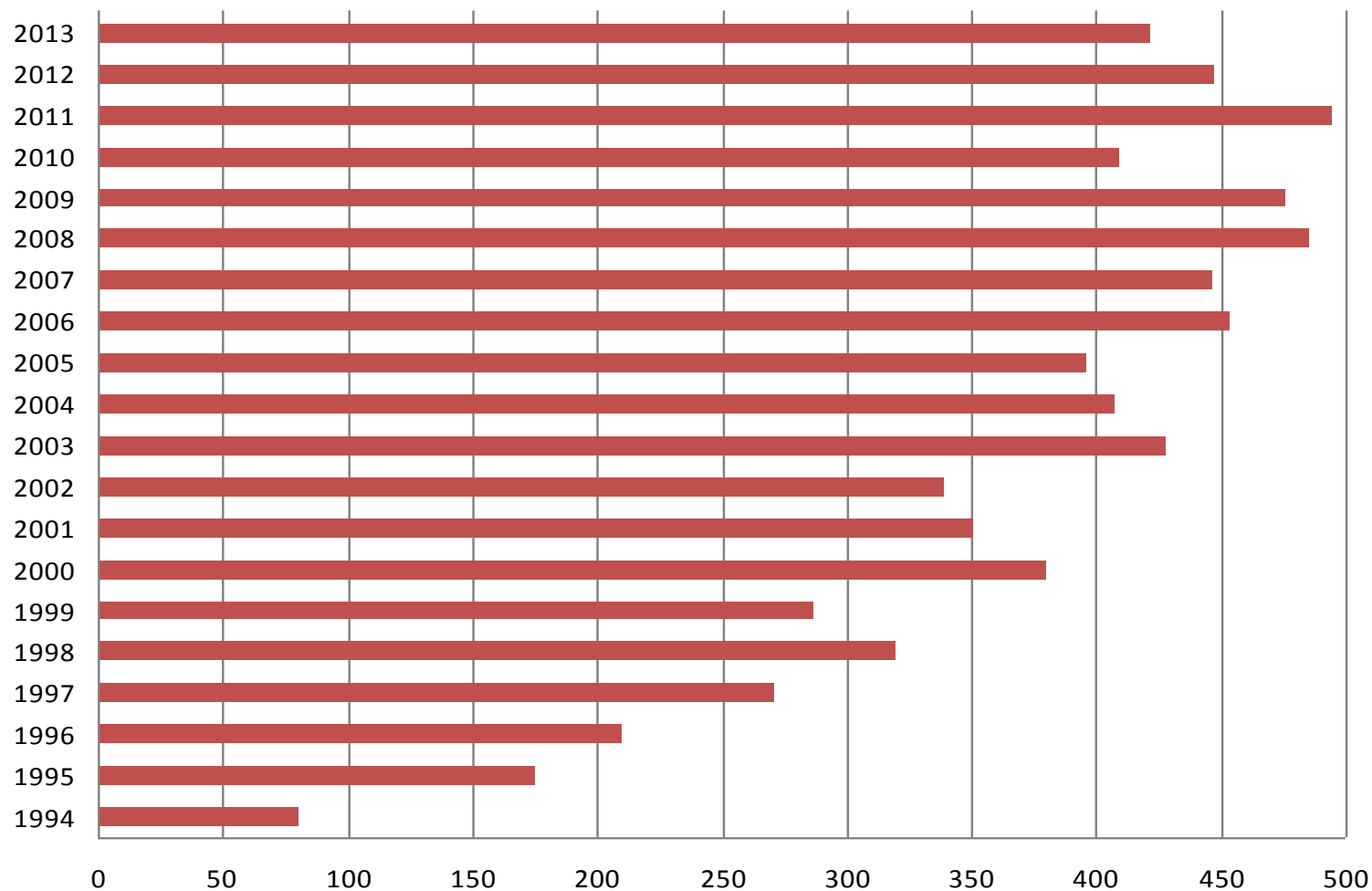
Pierwszym etapem oceny jest weryfikacja formalna – sprawdzenie kompletności dokumentacji.



Gdy dokumentacja jest kompletna rozpoczyna się proces oceny merytorycznej. Każde badanie kliniczne jest oceniane przez klinicystę, eksperta z dziedziny której dotyczy badanie. Najczęściej badanie jest również oceniane przez chemika (ocenia dokumentację jakościową) oraz toksykologa. Opinie ekspertów wpływają do DBK gdzie następuje ocena pozostałych dokumentów (weryfikacja formularza informacji dla pacjenta, sprawdzenie ważności polisy ubezpieczenia OC, kontraktów z badaczami i ośrodkami).



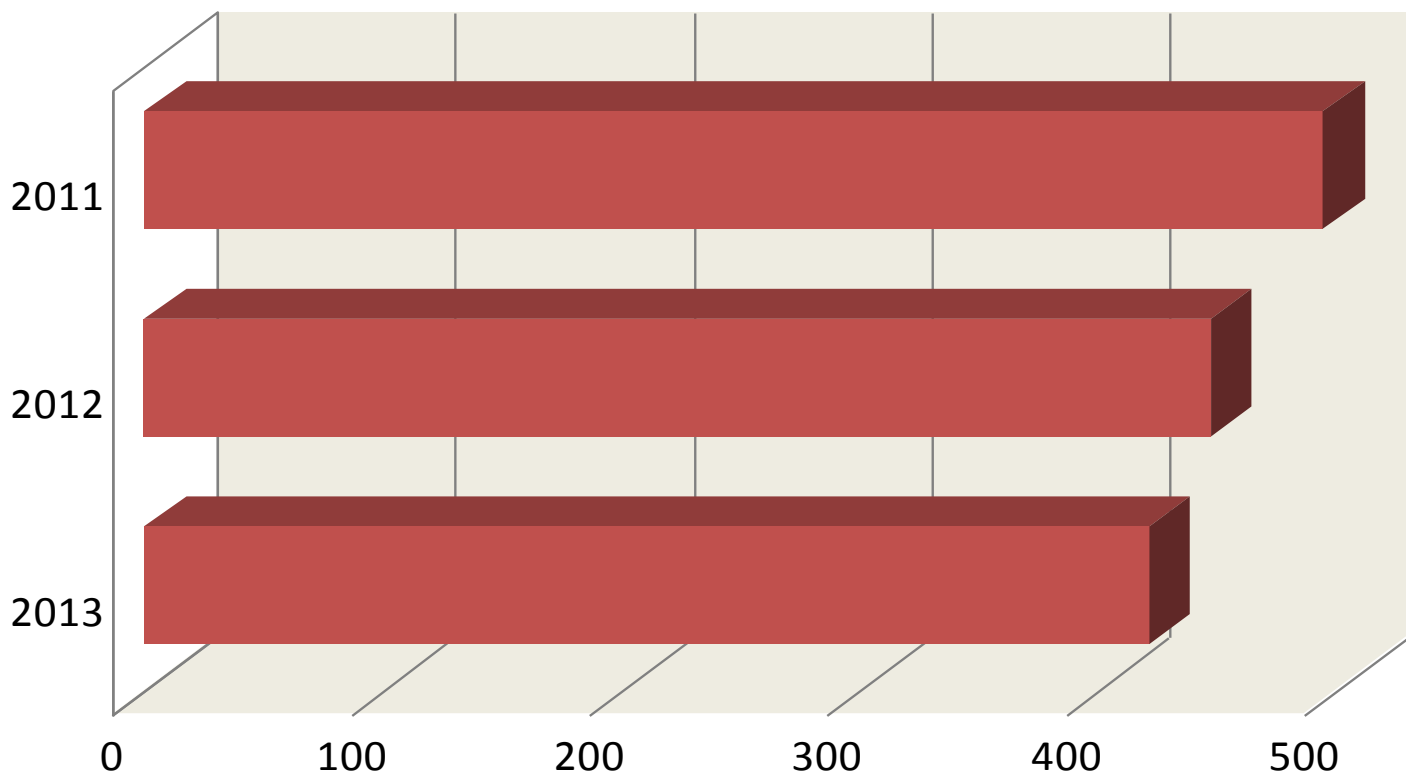
Badania zarejestrowane w CEBK





Badania zarejestrowane w CEBK

Badania zarejestrowane w latach 2011 - 2013





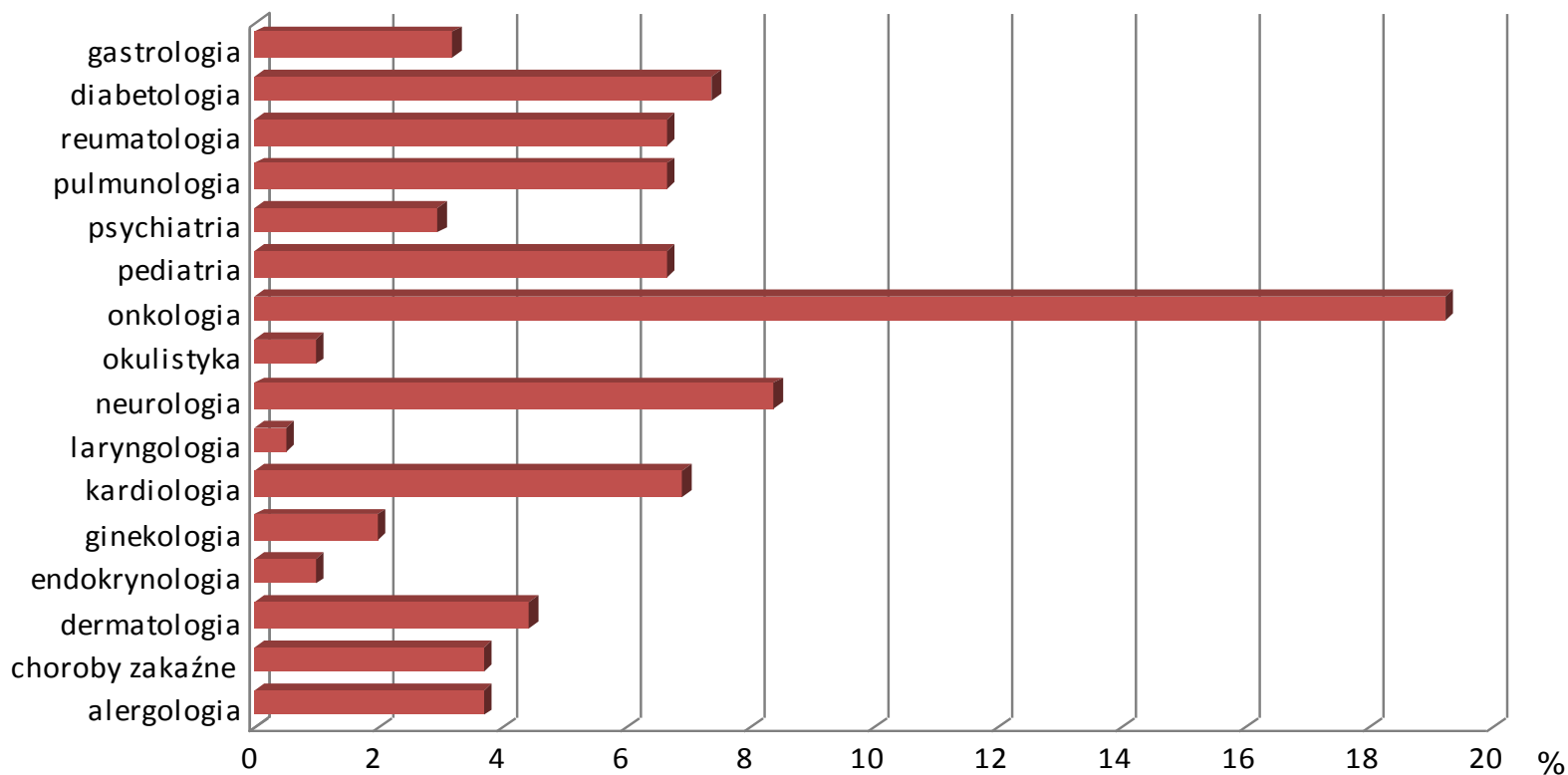
Badania zarejestrowane w CEBK





Badania zarejestrowane w CEBK

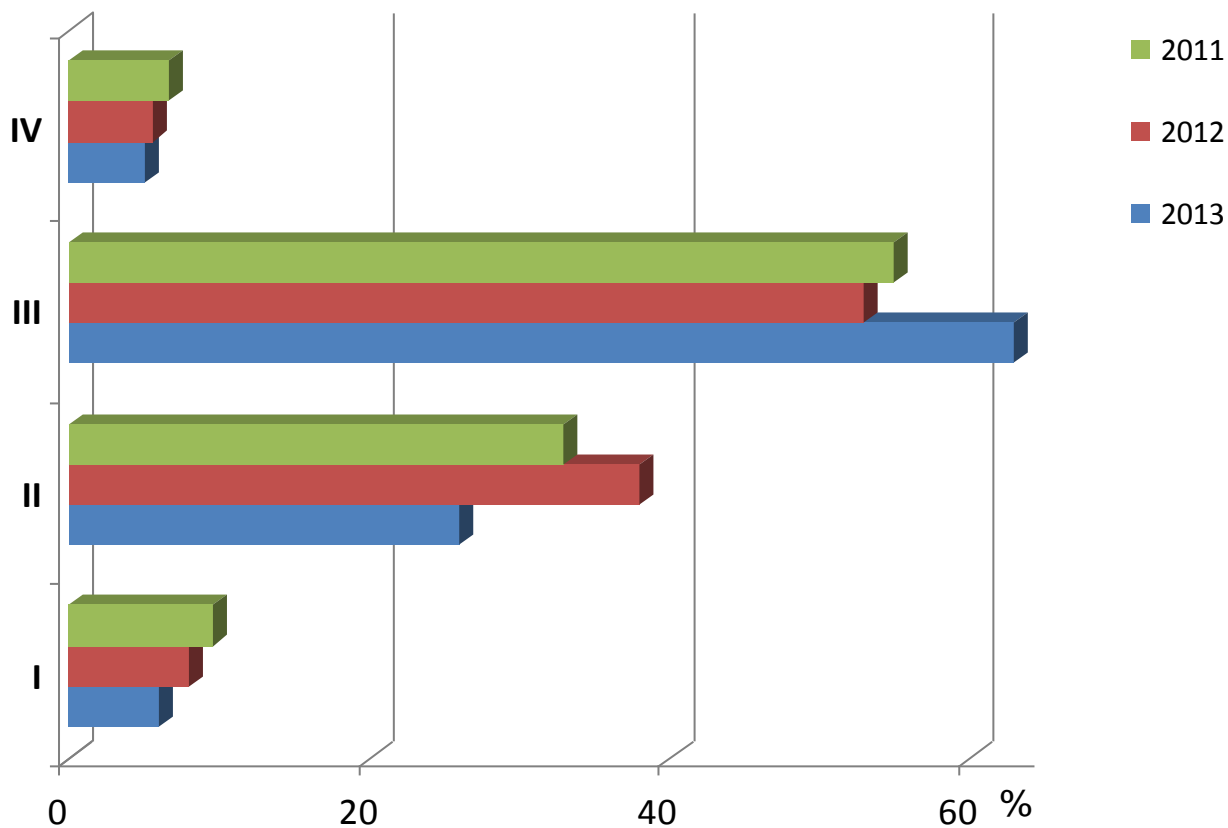
Rodzaje badań klinicznych - 2013





Badania zarejestrowane w CEBK

Fazy badań klinicznych





Badania kliniczne wyrobów medycznych - podstawa prawna

- **Ustawa z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 107, poz. 679 ze zmianami),**
- **Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2011 r. Nr 277, poz. 1634),**



Podstawa prawna

- ✓ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. Nr 222, poz. 1453),
- ✓ 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 (Dz. U. Nr 63, poz. 331),
- ✓ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 lutego 2011 r. w sprawie wymagań dotyczących postępowania z podstawową dokumentacją badania klinicznego (Dz. U. Nr 40, poz. 210),
- ✓ 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 (Dz. U. Nr 194, poz. 1290).



Badanie kliniczne wyrobów medycznych

- **Celem badań klinicznych wyrobów medycznych jest uzyskanie danych klinicznych na podstawie których sporządza się ocenę kliniczną wyrobu.**
- **Wytwórca lub autoryzowany przedstawiciel dokonują oceny klinicznej wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji aby:**
 - **potwierdzić zgodność z wymaganiami zasadniczymi dotyczącymi właściwości i działania ocenianego wyrobu,**
 - **ocenić działania niepożądane i akceptowalność stosunku korzyści do ryzyka w normalnych warunkach używania wyrobu. (art. 39 ustawy)**



Badania kliniczne wyrobów medycznych

- **Ocena kliniczna:**
 - **aktywnego wyrobu medycznego do implantacji,**
 - **wyrobu medycznego do implantacji,**
 - **wyrobu medycznego klasy III:**

- **jest wykonywana na podstawie danych klinicznych* pochodzących z badania klinicznego**

- * chyba że wykonanie tej oceny na podstawie już istniejących danych klinicznych jest należycie uzasadnione.



Badania kliniczne wyrobów medycznych

Art. 40 ust 3 Ustawy:

- „Badania klinicznego nie stanowią badania medyczne prowadzone za pomocą wyrobu oznakowanego znakiem CE lub wyrobu wykonanego na zamówienie, których ocena zgodności została przeprowadzona według właściwych dla danego wyrobu procedur oceny zgodności, o ile przedmiotem tych badań nie jest zastosowanie wyrobu inne niż przewidziane przez wytwórcę i przedstawione w ocenie zgodności.”



Badania kliniczne wyrobów medycznych

- **Badanie kliniczne wyrobu medycznego można rozpocząć po uzyskaniu:**
 - ✓ **pozytywnej opinii komisji bioetycznej,**
 - ✓ **pozwolenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych na prowadzenie badania klinicznego.**
- **Po uzyskaniu opinii komisji bioetycznej Sponsor przedkłada Prezesowi Urzędu wniosek o wydanie pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego.**
- **Opinia komisji bioetycznej jest integralną częścią dokumentacji składanej wraz z wnioskiem Prezesowi Urzędu.**



Wymagania

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego

Wniosek do Prezesa URPL

o rozpoczęcie badania klinicznego + dokumentacja badania wyrobu medycznego

- Protokół badania
- Broszura badacza
- Oświadczenie o zgodności wyrobu przeznaczonego do badania klinicznego z wymaganiami w zakresie bezpieczeństwa
- Oświadczenie określające, czy wyrób przeznaczony do badania klinicznego zawiera, jako integralną część, produkt leczniczy lub produkt krwiopochodny,
- Oświadczenie określające, czy wyrób przeznaczony do badania klinicznego jest produkowany z wykorzystaniem tkanek pochodzenia zwierzęcego,
- CV badacza
- Wzory etykiet
- Informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody
- Ubezpieczenie
- Pełnomocnictwa
- Dokumenty rejestrowe sponsora
- Umowy o przeprowadzenie badania
- Pozytywną opinię właściwej komisji etycznej

| |
|---|
| WNIOSEK O WYDANIE POZWOLENIA NA PROWADZENIE BADANIA KLINICZNEGO / WNIOSEK O WYDANIE OPINII PRZEZ KOMISJĘ BIOETYCZNĄ O BADANIU KLINICZNYM |
|---|

Wypełnia przyjmujący wniosek:

| | |
|--|--|
| Data złożenia wniosku: | |
| Numer wniosku nadany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych/komisję bioetyczną: | |

Wypełnia wnioskodawca.
Należy zaznaczyć rodzaj wniosku.

A. RODZAJ WNIOSKU

| | |
|--|--------------------------|
| A.1 WNIOSEK DO PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH | <input type="checkbox"/> |
| A.2 WNIOSEK DO KOMISJI BIOETYCZNEJ | <input type="checkbox"/> |

B. DANE IDENTYFIKACYJNE BADANIA KLINICZNEGO

| | |
|--|---|
| B.1 Pełny tytuł badania klinicznego: | |
| B.2 Numer kodowy protokołu badania klinicznego, numer wersji i jej data ¹⁾ : | |
| B.3 Nazwa albo skrócony tytuł badania klinicznego, jeżeli dotyczy: | |
| B.4 Ponowne złożenie wniosku: jeżeli „tak”, proszę podać odpowiednią literę ²⁾ : | Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> |



Proces rejestracji

- **Prezes Urzędu, w drodze decyzji administracyjnej, w terminie nie dłuższym niż 60 dni od dnia uzyskania wszystkich dokumentów niezbędnych do skompletowania wniosku pod względem formalno-prawnym wydaje pozwolenie albo odmawia wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego, jeżeli badanie nie odpowiada wymaganiom określonym w przepisach ustawy o wyrobach medycznych.**



Proces rejestracji

- Jeżeli wniosek lub dołączone do niego dokumenty wymagają uzupełnienia lub poprawienia, Prezes Urzędu wyznacza sponsorowi odpowiedni termin (nie krótszy niż 7 dni) na ich uzupełnienie lub poprawienie.
- Prezes Urzędu może jednokrotnie żądać od sponsora dostarczenia informacji uzupełniających niezbędnych do wydania decyzji.
- Badanie kliniczne można rozpocząć, jeżeli Prezes Urzędu nie odmówił wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego ani nie zażądał informacji uzupełniających, w ciągu 60 dni od dnia złożenia wniosku,
 - pod warunkiem, że komisja bioetyczna pozytywnie zaopiniowała wniosek.
- W przypadku odmowy, Prezes Urzędu powiadamia właściwe organy państw członkowskich i Komisję Europejską o odmowie wydania pozwolenia i o jej przyczynach.



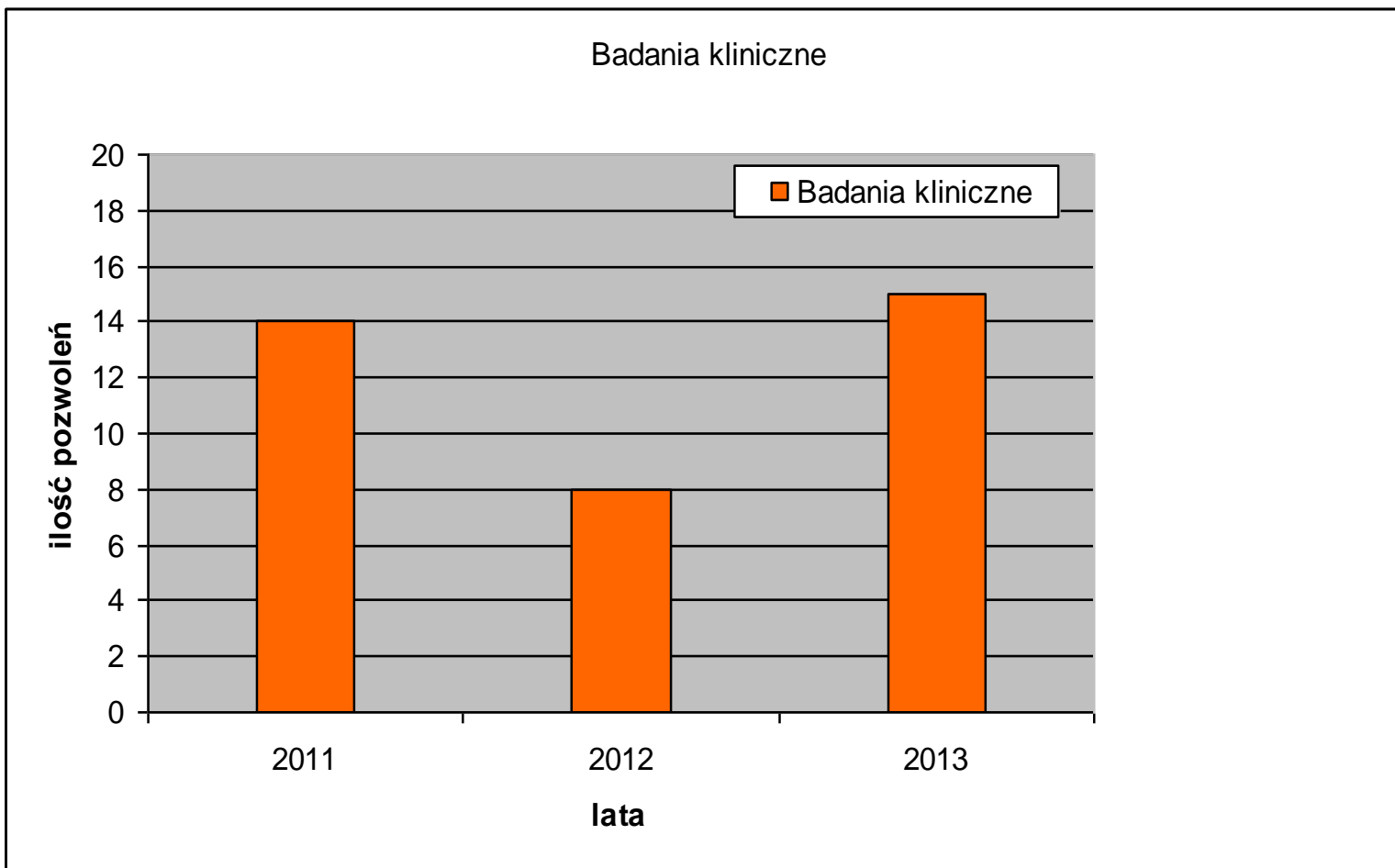
Proces rejestracji

Art. 48 :

- **ust 1: Prezes Urzędu dokonuje wpisu informacji o badaniu klinicznym, na którego prowadzenie wydał pozwolenie, a także o badaniu klinicznym na którego prowadzenie odmówił pozwolenia, do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych, o której mowa w art. 371 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne**
- **ust 2: Prezes Urzędu przekazuje informacje o badaniach klinicznych, o których mowa w ust. 1, do Europejskiej Bazy Danych o Wyrobach Medycznych – bazy EUDAMED**



Badania zarejestrowane w CEBK WM





Badania kliniczne weterynaryjne – podstawa prawna

- **Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne**
- **Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2012 r. w sprawie inspekcji badań klinicznych weterynaryjnych**
- **Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 listopada 2012 r. w sprawie Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych w zakresie badanych produktów leczniczych weterynaryjnych**
- **Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 lipca 2012 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej Weterynaryjnej**



Badania kliniczne weterynaryjne

- **Badaniem klinicznym weterynaryjnym – jest każde badanie, którego celem jest potwierdzenie przewidywanej skuteczności lub bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego weterynaryjnego prowadzone z udziałem docelowych gatunków zwierząt.**
- **Badanie kliniczne weterynaryjne można rozpocząć lub prowadzić po uzyskaniu pozwolenia Prezesa Urzędu, jeżeli stwierdzi, że proponowane badanie kliniczne jest zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej Weterynaryjnej. Prezes Urzędu wydaje pozwolenie lub odmawia jego wydania w drodze decyzji.**



Wymagania

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 listopada 2012 r. w sprawie Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych w zakresie badanych produktów leczniczych weterynaryjnych



Liczba wniosków o wydanie zgody na przeprowadzenie badania klinicznego weterynaryjnego złożonych od 2005 r.

- **2005 - 1**
- **2006 - 3**
- **2007 - 10**
- **2008 - 5**
- **2009 - 6**
- **2010 - 4**
- **2011 - 4**
- **2012 - 2**
- **2013 - 0**
- **2014 - 5**



Inspekcja badań klinicznych

- **Podstawy prawne**
- **Praktyka działania**
- **Statystyka**
- **Działania na zlecenia EMA**



Podstawy prawne

- **Ustawa z dnia 6 września 2001 Prawo farmaceutyczne**
(tekst jednolity Dz. U. z 2008 r. Nr 45 poz. 271 z późn. zm.)
- **Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2012 r. w sprawie inspekcji badań klinicznych** (Dz. U. 2012, poz. 477)
- **Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej** (Dz. U. 2012, poz. 489)



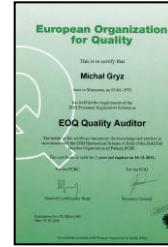
Praktyka działania

Podstawowe zagadnienia w inspekcji ośrodka

- Świadoma zgoda
- Zgodność z protokołem
- Dokumentacja badania
- Zespół badawczy
- Raportowanie zdarzeń niepożądanych
- Badany produkt leczniczy
- Przepływ danych ośrodek – sponsor



Struktura i zespół



European Medicines Agency – EMA

Food and Drug Administration – FDA

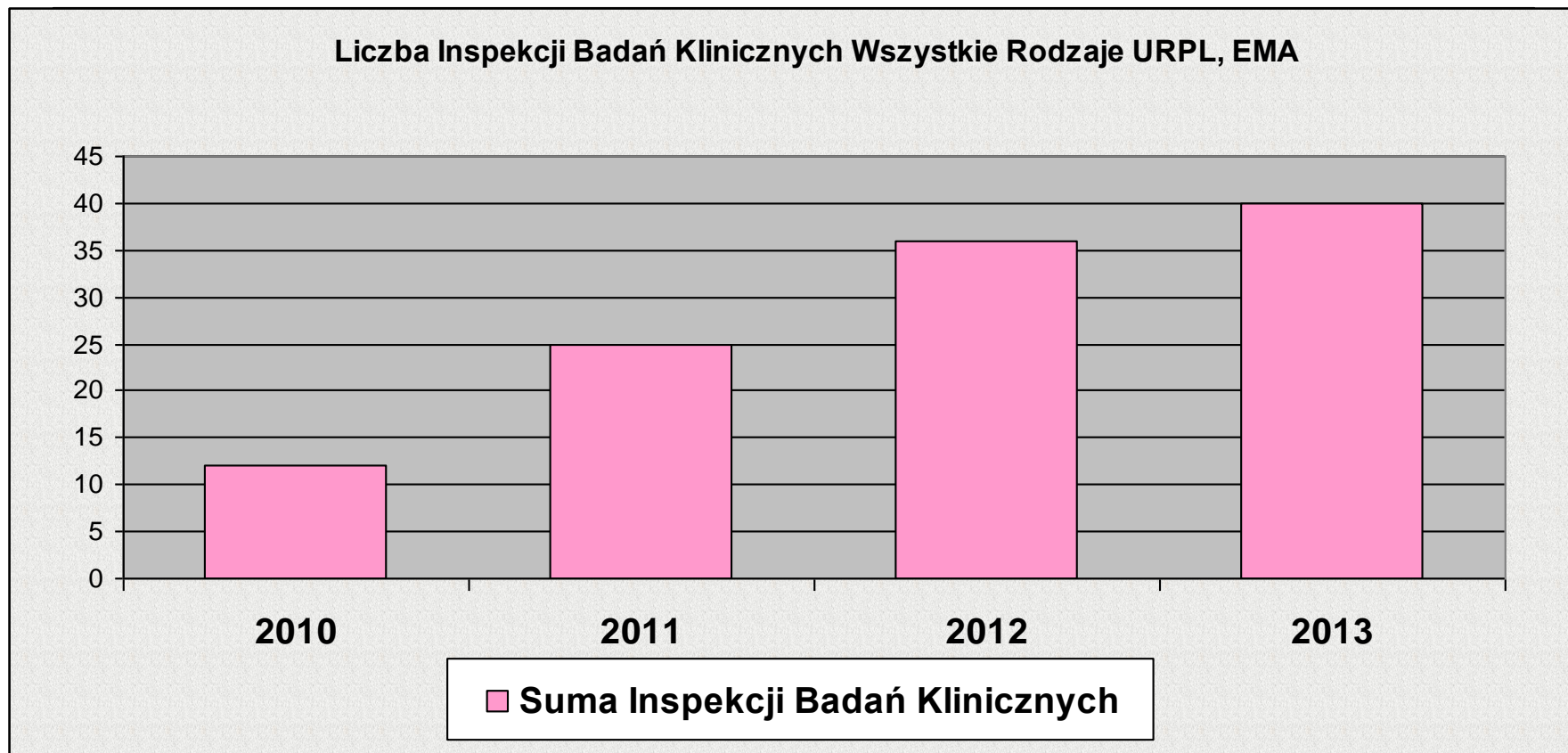
Polskie Centrum Badań i Certyfikacji – PCBC

Warszawski Uniwersytet Medyczny – WUM





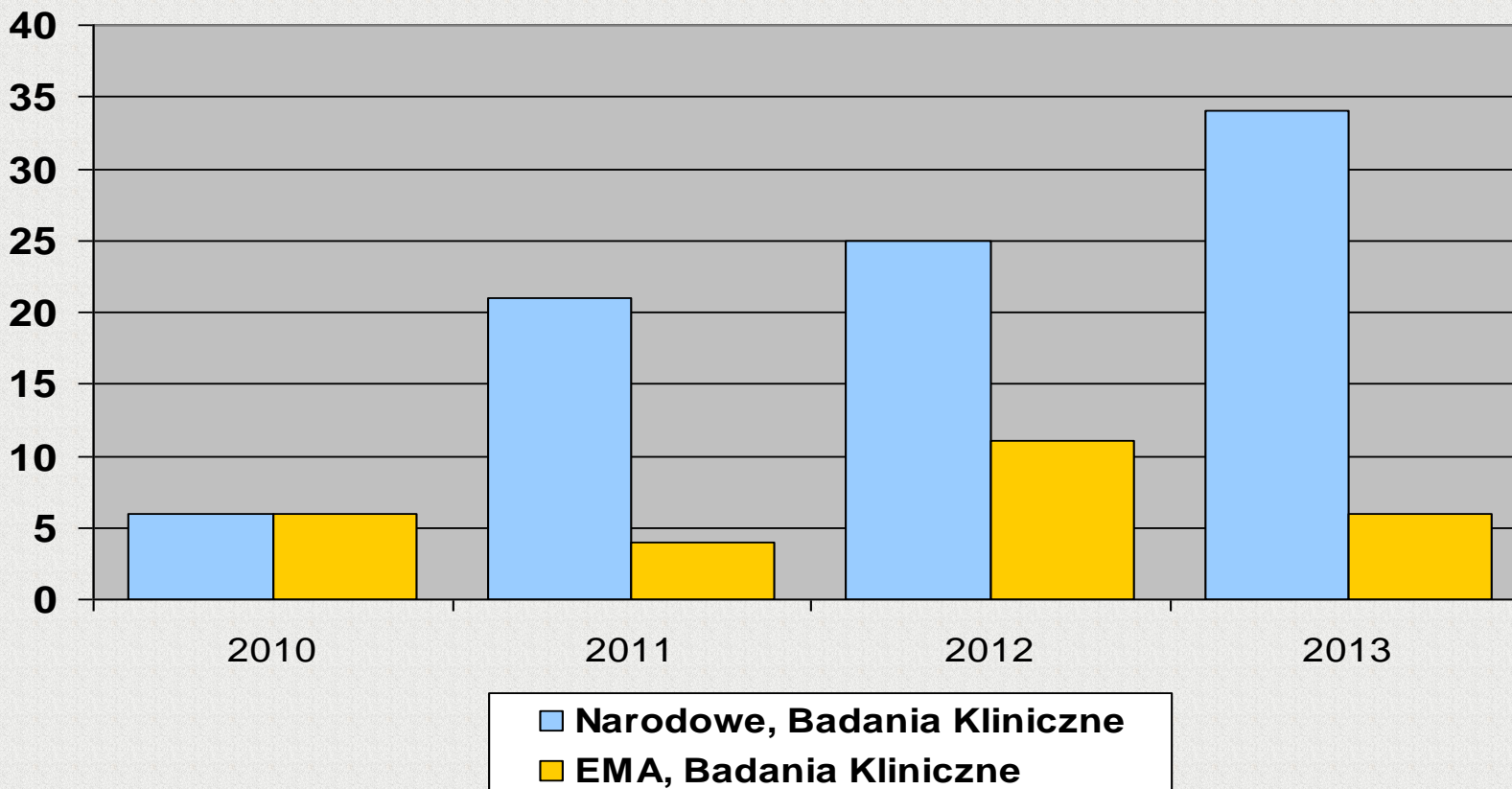
Dane statystyczne





Dane statystyczne

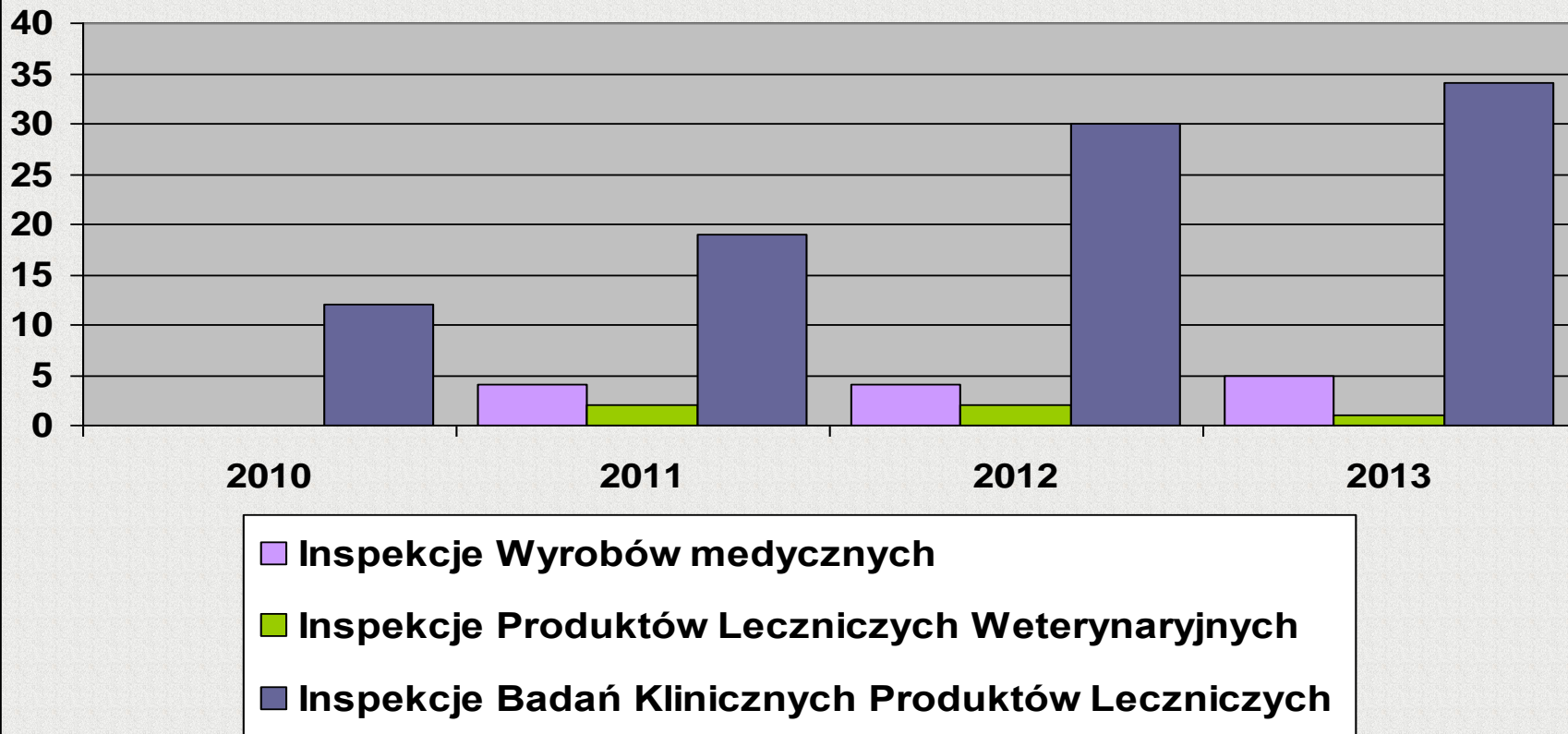
Liczba Inspekcji Badań Klinicznych
Podział na:
Narodowe - URPL, Zlecone - EMA





Dane statystyczne

Podział Inspekcji Badań Klinicznych ze względu na rodzaj prowadzonego postępowania



Działania na zlecenie EMA

- Inspekcja EMA → wyłącznie w kontekście rejestracji w procedurze centralnej
- Badanie będące przedmiotem oceny w ramach modułu 5
- Działa globalnie → inspekcje prowadzone są na całym świecie





Działania na zlecenie EMA

Inspekcja rutynowa

Primary evaluation

Day 0 → Day 120 IIR → Day 121

Inspekcja celowana

Secondary evaluation

Day 121 → Day 210 IIR → Day 150/180

IIR – *Integrated Inspection Report* →

ostateczny raport z całej inspekcji
przygotowywany przez inspektora raportującego



Działania na zlecenie EMA

GCP Inspectors Working Group



- **Podstawy metodyki**
- **Interpretacje**
- **Szkolenie inspektorów**
- **Wymiana doświadczeń**
- **Komunikacja**



**Aktywne uczestnictwo w pracach grupy
Prowadzenie wykładów w ramach szkoleń EMA**



Perspektywa europejska 2014

- **Nowa legislacja dotycząca badań klinicznych w Unii Europejskiej**
- **Zwiększenie konkurencyjności rynku UE w stosunku do innych części świata**
- **Więcej danych klinicznych z obszaru UE**
- **Polityka EMA dotycząca transparentności**



Dziękuję Państwu za uwagę

