

Dobra Praktyka Kliniczna w eksperymentach medycznych – część 1

Good Clinical Practice in clinical trials – part 1

Lek. med. Andrzej Cacko

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski
Zakład Informatyki Medycznej i Telemedycyny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Robert Rudowski

WSTĘP

W ustawie Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 roku w artykule 37b czytamy: „badania kliniczne, w tym badania dotyczące biodostępności i biorównoważności, planuje się, prowadzi, monitoruje i raportuje zgodnie z wymogami Dobrej Praktyki Klinicznej” [1]. Na pierwszy rzut oka przesłanie ustawodawcy wydaje się oczywiste – badanie kliniczne, jak każdy inny element procesu diagnostyczno-leczniczego, powinno być przeprowadzane z należytą starannością i w oparciu o najlepszą wiedzę medyczną. Jednak ustawodawca wyraźnie definiuje (w artykule 2) pojęcie *Dobra Praktyka Kliniczna* jako: „zespół uznanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących etyki i jakości badań naukowych, przy prowadzeniu badań klinicznych, gwarantujących ochronę praw, bezpieczeństwo, dobro uczestników tych badań oraz wiarygodność ich wyników”.

STRESZCZENIE

Dobra Praktyka Kliniczna to zbiór zasad, które regulują planowanie, prowadzenie, monitorowanie i publikowanie wyników badań klinicznych. Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej regulują obowiązki badacza, sponsora i monitora badania klinicznego oraz ich współpracę z komisją bioetyczną. Najwyższym celem Dobrej Praktyki Klinicznej jest ochrona pacjenta-uczestnika badania klinicznego i przyszłych potencjalnych beneficjentów ocenianej procedury medycznej. Przestrzeganie powyższych zasad pomaga zapewnić najwyższe standardy bezpieczeństwa uczestników badania, poszanowanie norm etycznych i praw pacjentów oraz wiarygodność wyników eksperymentu.

SŁOWA KLUCZOWE

Dobra Praktyka Kliniczna, Deklaracja Helsińska

Z pojęciem *Dobra Praktyka Kliniczna* (GCP, *Good Clinical Practice*) zapewne spotkał się każdy z czytelników uczestniczących w badaniu klinicznym, a zwłaszcza w dużym badaniu, mającym służyć opracowaniu lub wprowadzeniu nowych metod diagnostyczno-leczniczych. Spróbujmy zastanowić się, czym jest GCP i jak zasady GCP regulują proces przygotowywania i prowadzenia badania klinicznego. Zaczniemy od wytlumaczenia najczęściej stosowanych skrótów w protokołach badań klinicznych, następnie przejdźmy do zasad GCP i obowiązków badacza, sponsora i monitora (tab. 1).

CO TO JEST I CZEMU SŁUŻY GCP?

Zdobywając doświadczenie w przeszukiwaniu dostępnych źródeł wiedzy medycznej, uczymy się wybierać te wartościowe. Niemniej, czytając wyniki badania klinicznego, wierzymy, że pewne czynności (wydawałoby się oczywiste) przy jego przygotowywaniu i prowadzeniu zostały dopełnione. Analizując porównanie skuteczności nowej

TABELA 1

Skróty najczęściej stosowane w protokole badania klinicznego i ich znaczenie. Na podstawie [2].

Skrót	Rozwinięcie angielskie	Rozwinięcie polskie
ADR	<i>Adverse Drug Reaction</i>	Niepożądane działanie leku
AE	<i>Adverse Event</i>	Zdarzenie niepożądane
ARR	<i>Applicable Regulatory Requirements</i>	Obowiązujące przepisy prawne
CRF	<i>Case Report Form</i>	Karta obserwacji pacjenta
CT	<i>Clinical Trial</i>	Badanie kliniczne
CRO	<i>Contract Research Organization</i>	Organizacja odpowiadająca za wykonanie badania
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>	Zasady prawidłowego prowadzenia badań klinicznych
IDMC	<i>Independent Data-Monitoring Committee</i>	Niezależny zespół do spraw monitorowania danych
ICF	<i>Informed Consent Form</i>	Formularz świadomej zgody pacjenta
IP	<i>Investigational Product</i>	Badany produkt
IB	<i>Investigators Brochure</i>	Broszura badacza
OMR	<i>Original Medical Record</i>	Dokumentacja źródłowa
PD	<i>Protocol Deviation</i>	Odstępstwo od protokołu badania
RA	<i>Regulatory Authorities</i>	Oдноśne władze
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>	Ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	<i>Source Data/Source Documents</i>	Dane źródłowe/Dokumentacja źródłowa
SOP	<i>Standard Operating Procedures</i>	Standardowe procedury postępowania
SIP	<i>Subject Identification Code</i>	Kod identyfikacyjny uczestnika badania

ABSTRACT

Good Clinical Practice is a set of rules determining processes of planning, performing, monitoring and publishing results of clinical trials. Good Clinical Practice describes responsibilities of clinical trials' Investigator, Sponsor and Monitor and cooperation between them and Institutional Review Board. These rules assure patients safety, both taking part in clinical trial and treated in the future with analyzed procedure, ethics and law standard and reliable clinical trial results.

KEY WORDS

Good Clinical Practice, Declaration of Helsinki

terapii i standardowej terapii w badaniu III fazy trudno nam wyobrazić sobie sytuację, w której bezpieczeństwo proponowanej opcji terapeutycznej nie zostałoby wcześniej ocenione pozytywnie. Podobnie nie dopuszczamy możliwości, że pacjenci mogli nie zostać poinformowani o udziale w eksperymencie medycznym lub projekt badania przygotowano tak, by uniemożliwić lub maksymalnie utrudnić wykrycie działań niepożądanych nowej terapii.

Zasady etyczne, które wydają się nam oczywiste, nie zawsze były wyraźnie określane. GCP to nic innego jak obowiązujący standard etyczny i naukowy, którego celem jest zagwarantowanie ochrony praw i zachowania bezpieczeństwa uczestników badania klinicznego oraz uzyskania wiarygodnych wyników eksperymentu. Zasady GCP określają sposób planowania i prowadzenia badania klinicznego, reguły monitorowania przebiegu badania, sposób przeprowadzenia analizy uzyskanych danych i prezentacji wyników.

Nadrzędnym celem GCP, osiąganym dzięki wyraźnemu określeniu sposobu prowadzenia i monitorowania każdego z elementów badania klinicznego, jest bezpieczeństwo pacjentów postrzegane jako bezpieczeństwo indywidualne uczestników badania oraz potencjalnych, przyszłych beneficjentów oceniającej metody diagnostycznej lub leczniczej (ryc. 1).

Obecny kształt GCP to efekt ustaleń Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji (ICH, *International Conference on Harmonisation*), która ujednoliciła kryteria dla badań klinicznych będących podstawą rejestracji produktów leczniczych [2]. Dokument ICH określa podstawowe założenia dotyczące prawidłowego prowadzenia badań klinicznych, obowiązki sponsora, monitora i badacza uczestniczących w badaniu klinicznym, obowiązki i proces prowadzenia postępowania przed niezależną komisją bioetyczną, zasady uzyskiwania świadomej

zgody pacjenta na udział w badaniu i prowadzenia dokumentacji medycznej (ryc. 2). Dokument przyjęto m.in. w państwach Unii Europejskiej i USA. Uniwersalizacja zasad prowadzenia badań klinicznych jest niezwykle istotna z uwagi na możliwość wprowadzenia nowych terapii na wiele rynków bez konieczności powielania eksperymentów, a to przyczynia się do poprawy bezpieczeństwa pacjentów.

HISTORIA GCP

Eksperyment zawsze był podstawą poznania w naukach biologicznych. Rozwój medycyny nie byłby możliwy bez eksperymentów prowadzonych na ludziach. Niestety, historia XX w. obfituje w przykłady badań klinicznych niebezpiecznych i nieetycznych. Jednym z najbardziej skandalicznych eksperymentów medycznych była rozpoczęta w 1932 r. blisko czterdziestoletnia obserwacja kilkuset zarażonych kiłą czarnoskórych mieszkańców stanu Alabama w USA, których nie poinformowano o chorobie i w ten sposób odmawiano leczenia [3]. Założeniem „badaczy” była wieloletnia ocena przebiegu nieleczzonej kiły. Badanie przerwano dopiero w 1972 r., po ujawnieniu go przez dziennikarzy. Niewątpliwie najstraszniejsze eksperymenty medyczne ujawniono podczas głośnych procesów zbrodniarzy II wojny światowej, lecz zmowa milczenia i przyzwolenie części środowiska medycznego na nieetyczne eksperymenty na ludziach istniały już wcześniej.

Po zakończeniu II wojny światowej odbyła się seria procesów przed Trybunałem Wojskowym w Norymberdze. Ujawniły one eksperymenty przeprowadzane na więźniach obozów koncentracyjnych bez ich zgody [4]. Orzeczenie Trybunału stanowiło pierwszy międzynarodowy dokument regulujący prowadzenie eksperymentu medycznego. Dokument ten zastąpiono **Deklaracją Helsińską**, przyjętą w 1964 r. przez Światowe Stowarzyszenie Lekarzy. Jej zapisy modyfikowano kilkakrotnie, a obecny tekst przyjęto w Seulu w 2008 r. [5]. Deklaracja Helsińska określa tak ważne elementy badania klinicznego jak:

- proces informowania pacjenta i przyjmowania świadomej zgody na udział w badaniu
- bezpieczeństwo i ochrona praw osoby badanej
- konieczność przewagi potencjalnych korzyści z badania nad ryzykiem ponoszonym przez jego uczestników
- porównywanie nowych metod diagnostyczno-terapeutycznych z najlepszą aktualnie dostępną metodą (złotym standardem)

RYCINA 1

Cele Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP, *Good Clinical Practice*).

RYCINA 2

Zakres obowiązywania zasad Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP, *Good Clinical Practice*) w badaniu klinicznym.

- nadzór niezależnej komisji bioetycznej
- odpowiedni dobór badaczy z uwzględnieniem ich kompetencji.

Deklaracja Helsińska stanowi fundament zasad GCP. Przełomowym osiągnięciem w propagowaniu GCP było przygotowanie dokumentu określającego jednolite wymogi dla badań klinicznych prowadzonych w różnych krajach. Wcześniej rejestracja nowej metody terapeutycznej w USA wymagała przeprowadzenia badania klinicznego według zasad, które mogły odbiegać od standardów europejskich, i odwrotnie. W ten sposób dochodziło do równoczesnego prowadzenia kilku badań klinicznych z nową metodą diagnostyczno-leczniczą lub powielania badań klinicznych w różnych krajach. **Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji** (ICH, *International Conference on Harmonisation*) przyjęła w 1995 r. w Brukseli jednolity zbiór zasad GCP [2]. Postanowienie o wzajemnej akceptacji danych z badań naukowych przez różne organy rejestracji leków i technologii medycznych zobowiązywało producenta do przygotowania tylko jednego zbioru danych o bezpieczeństwie i skuteczności nowej metody. Od 1997 r. postanowienia ICH GCP obowiązują m.in. w Unii Europejskiej, USA i Japonii – krajach bezpośrednio zaangażowanych w prace ICH.

W 1998 r. Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej po raz pierwszy wydało wytyczne ICH GCP w języku polskim [6].

AKTY PRAWNE OBOWIĄZUJĄCE BADACZA W POLSCE

Odwołania do zasad etycznych w codziennej praktyce i badaniach klinicznych odnajdujemy w wielu obowiązujących aktach prawnych. Obowiązki lekarza prowadzącego badanie kliniczne w Polsce regulują:

- Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodach lekarza i lekarza dentystry [7]
- Kodeks Etyki Lekarskiej [8]
- Ustawa z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne [1]
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 roku w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej [9]
- Dyrektywa Komisji Europejskiej 2005/28/EC z dnia 8 kwietnia 2005 roku ustalająca zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów [10].

NAJWAŻNIEJSZE POSTANOWIENIA ICH GCP

Punktem wyjścia zasad etycznych ICH GCP są postanowienia Deklaracji Helsińskiej [2]. Dokument nakłada na badacza

obowiązek traktowania bezpieczeństwa i dobra uczestników badania klinicznego jako najważniejszych wartości. Zapewnienie badanym bezpieczeństwa jest więc nadrzędnym celem przy planowaniu eksperymentu medycznego. Możliwa korzyść dla uczestnika badania musi istotnie przewyższać potencjalne zagrożenie, jakie wiąże się z ocenianą procedurą lub innymi składowymi uczestnictwa w badaniu. Dlatego jednym z elementów niezbędnych przed rozpoczęciem badania klinicznego na ludziach są wcześniejsze próby przedkliniczne, których celem jest określenie bezpieczeństwa ocenianej procedury. Nie należy także narażać pacjentów na ryzyko związane z udziałem w badaniu klinicznym, które nie rozszerza obecnej wiedzy. Stąd uniwersalizacja kryteriów oceny procedury medycznej przez różne organy rejestrujące, mająca na celu zapobieganie powtarzaniu badań klinicznych.

ICH GCP szczególnie podkreśla kwestię świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu klinicznym. Przed podpisaniem formularza zgody uczestnik badania powinien zostać poinformowany w sposób dla niego zrozumiały o celu i przebiegu badania, wszystkich procedurach wykonywanych w jego trakcie oraz o ewentualnych korzyściach i możliwych zagrożeniach wynikających z udziału w badaniu. W ramach badania klinicznego nie wolno przeprowadzać żadnej procedury przed wyrażeniem zgody przez pacjenta.

Formularz Informacji dla Pacjenta i Formularz Świadomej Zgody Pacjenta muszą być przygotowane w sposób czytelny i zrozumiały dla pacjenta oraz zostać zatwierdzone przez komisję bioetyczną. Na badaczu spoczywa obowiązek upewnienia się, że osoba zapraszana do badania prawidłowo zrozumiała treść informacji dla pacjenta, oraz udzielenia odpowiedzi na wszystkie pytania pacjenta dotyczące protokołu badania. W treści formularza powinny się znaleźć informacje m.in. na temat:

- celu badania
- stosowanych w badaniu procedur
- odpowiedzialności uczestnika, badacza i sponsora badania
- możliwych działań niepożądanych procedur wykonywanych w badaniu
- oczekiwanych korzyści z zastosowania ocenianej procedury
- dobrowolności udziału w badaniu i możliwości odstąpienia od udziału w nim bez konieczności podania przyczyny w każdym momencie oraz ewentualnych tego konsekwencji
- przybliżonego czasu trwania badania
- liczby osób docelowo włączonych do badania
- sposobu przechowywania danych osobowych pacjenta i dostępu osób oraz organizacji monitorujących do danych medycznych pacjenta.

Zgoda na udział w badaniu musi być świadoma i dobrowolna. Pacjent nie może wyrażać zgody pod wpływem strachu lub presji badacza czy innych osób. Zgoda na udział w badaniu

nie może być warunkiem dalszej opieki nad pacjentem. Między badaczem a uczestnikiem badania nie może istnieć związek podległości. W jednym z poprzednich numerów „Medycyny Faktów” dokładnie omówiono zasady uzyskiwania zgody pacjenta na udział w badaniu klinicznym według obowiązującego w Polsce prawodawstwa (Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry) i norm etycznych (Kodeks Etyki Lekarskiej) [11].

Podstawą przeprowadzenia badania klinicznego powinien być jasny i czytelny protokół badania, zawierający wyraźnie opisane kryteria włączenia do badania i wyłączenia z niego oraz nakreślone zasady monitorowania badania i publikacji wyników. Wszystkie procedury wykonywane w trakcie badania klinicznego oraz sposób ich przeprowadzenia muszą być opisane w protokole badania. Gwarantem przestrzegania zasad etyki i bezpieczeństwa uczestników badania powinna być akceptacja jego projektu przez niezależną komisję bioetyczną. Zasady działania komisji bioetycznych zostały określone w oddzielnym rozdziale ICH GCP.

Osobą sprawującą bezpośrednią opiekę nad pacjentem w badaniu klinicznym i podejmującą decyzje medyczne powinien być lekarz lub lekarz dentyista z odpowiednim doświadczeniem i przygotowaniem merytorycznym.

W oddzielnych rozdziałach ICH GCP określa obowiązki sponsora i monitora badania klinicznego oraz sposób prowadzenia i archiwizowania dokumentacji medycznej.

OBOWIĄZKI BADACZA W BADANIU KLINICZNYM WEDŁUG GCP

Część obowiązków, które według zasad ICH GCP spoczywają na badaczu, omówiono powyżej [2]. Do obowiązków badacza należą również:

1. Posiadanie i udokumentowanie kwalifikacji odpowiednich do prowadzenia badania klinicznego.
2. Podział obowiązków między inne osoby zaangażowane w badanie (inni lekarze, pielęgniarki, technicy, laboranci, farmaceuci) i zapoznanie ich z protokołem badania. Badacz jest również odpowiedzialny za dobór współpracowników i ich odpowiednie kwalifikacje.
3. Dysponowanie zapleczem sprzętowym i personalnym odpowiednim do przeprowadzenia badania. Badacz powinien wykazać, że jest w stanie przeprowadzić wszystkie procedury w określonym czasie i według przyjętych standardów oraz udokumentować możliwość rekrutacji określonej liczby pacjentów w przewidzianym czasie.
4. Opieka medyczna nad uczestnikami badania. Badacz jest odpowiedzialny za wszystkie decyzje medyczne związane z badaniem.
5. Komunikacja z lekarzem prowadzącym pacjenta „na co dzień” (rejonowym, jeżeli życzy sobie pacjent).
6. Mimo że pacjent ma prawo do wycofania zgody na udział w badaniu bez podania przyczyny, to badacz powinien starać się dociec tych przyczyn, oczywiście z poszanowaniem praw pacjenta. Zdarza się, że powodem jest wystąpienie działań niepożądanych badanej procedury, które powinny zostać zaraportowane.
7. Komunikacja z komisją bioetyczną (w przypadku badań wieloośrodkowych ten obowiązek spoczywa na głównym badaczu).
8. Prowadzenie dokumentacji ilości badanego produktu w ośrodku i odpowiedzialność za zgodność rzeczywistej i raportowanej ilości badanego produktu. Badacz odnotowuje w dokumentacji badania wszelkie zmiany ilości dostępnego produktu: dostarczenie produktu do ośrodka, wydanie produktu pacjentowi, zwrot produktu itp.
9. Wyjaśnienie pacjentowi sposobu stosowania badanego produktu i upewnienie się, że właściwie wypełnia on zalecenia.
10. Przestrzeganie procedury randomizacji. W przypadku badań zaślepionych w szczególnych sytuacjach określonych protokołem badacz ma obowiązek dopilnowania prawidłowego przebiegu złamania kodu randomizacji. Każdy przypadek przedwczesnego odsłepienia pacjenta musi zostać uzasadniony i udokumentowany. Sponsor badania musi zostać niezwłocznie poinformowany o zdarzeniu.
11. Prowadzenie kompletnej dokumentacji źródłowej pacjenta z należytą dokładnością, w sposób czytelny dla monitora i innych osób, które w przyszłości miałyby odtwarzać historię choroby pacjenta. W dokumentacji źródłowej muszą się znaleźć informacje na temat:
 - a. procedury podpisania świadomej zgody na udział w badaniu (między innymi data podpisania Formularza Świadomej Zgody przez pacjenta, potwierdzenie, że pacjent miał czas zapoznać się z treścią Informacji Dla Pacjenta i uzyskał satysfakcjonujące odpowiedzi na wszystkie pytania dotyczące badania, dane osoby udzielającej informacji i przyjmującej zgodę pacjenta)
 - b. daty włączenia pacjenta do badania i numeru pacjenta w badaniu
 - c. pełnej dokumentacji medycznej pacjenta (badanie podmiotowe i przedmiotowe)
 - d. spełnienia kryteriów włączenia lub wykluczenia z badania
 - e. wszystkich wizyt pacjenta oraz innych kontaktów z pacjentem w trakcie badania (listy, rozmowy telefoniczne)
 - f. wyników badania podmiotowego i przedmiotowego pacjenta oraz badań laboratoryjnych wykonywanych podczas każdej z wizyt kontrolnych
 - g. numerów opakowań badanego produktu wydanych pacjentowi oraz daty ich wydania i zwrotu
 - h. innych leków i terapii stosowanych w trakcie badania

- i. wszelkich zdarzeń niepożądanych w trakcie badania
 - j. zakończenia badania.
12. Punktualne przekazywanie danych sponsorowi badania według wymagań określonych protokołem. Wszystkie dane przekazywane sponsorowi muszą znajdować się w dokumentacji źródłowej pacjenta i być z nią zgodne. Każda przekazywana informacja i wszelkie korekty już przekazanych danych powinny być opatrzone datą i podpisem badacza. Obecnie najczęściej informacje przekazywane są w postaci formularzy elektronicznych, po wcześniejszym zalogowaniu się do systemu raportowania danych;
 13. Raportowanie wszelkich zdarzeń niepożądanych w trakcie badania klinicznego i umieszczenie informacji o takim zdarzeniu w dokumentacji źródłowej pacjenta. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych badacz ma obowiązek poinformowania sponsora w ciągu 24 h od uzyskania informacji o zaistniałym zdarzeniu. Ciężkie zdarzenie niepożądane raportuje się pisemnie na szczegółowym formularzu.
 14. Informowanie sponsora o wszelkich odstępstwach od protokołu badania.
 15. Składanie pisemnych raportów z przebiegu badania do komisji bioetycznej (w przypadku badań wieloośrodkowych dotyczy głównego badacza).

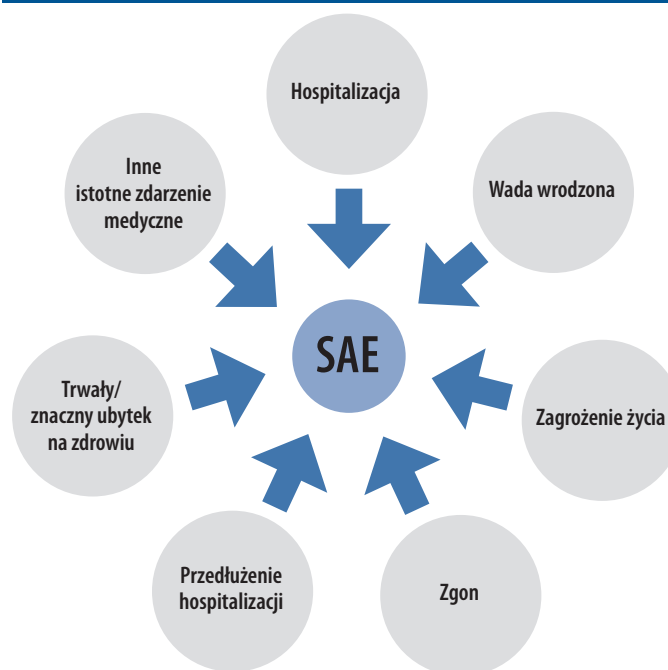
JAK DEFINIOWAĆ I PRAWIDŁOWO RAPORTOWAĆ DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE WEDŁUG GCP?

Zdarzenie niepożądane to każdy niepożądany incydent, który wystąpił u uczestnika badania, niezależnie od tego, czy był on bezpośrednim następstwem udziału w badaniu klinicznym [2]. Związek przyczynowo-skutkowy między zastosowaną procedurą a zaistniałym zdarzeniem niepożądany nie jest konieczny. Dlatego każde niekorzystne zdarzenie, niezamierzony objaw lub wynik badania (również laboratoryjnego) należy uznać za zdarzenie niepożądane i raportować. Badacz ma obowiązek raportować każde zdarzenie niepożądane, niezależnie od jego ciężkości. Można wyobrazić sobie sytuację, kiedy w badaniu klinicznym zostanie przeoczone zdarzenie niepożądane z pozoru łagodne, które większość badaczy uzna za niewarte raportowania, lecz występujące na tyle często, że istotnie wpływa na jakość życia pacjentów. Zdarzenie niepożądane należy wyraźnie odróżnić od niepożądanego działania leku (lub innej ocenianej interwencji), kiedy obserwowane zdarzenie jest efektem stosowania leku. Posłużmy się przykładem w celu wyraźnego rozróżnienia tych pojęć. Jeżeli uczestnik badania, wychodząc z tramwaju, przewróci się i złamie szyjkę kości udowej, to mamy do czynienia ze zdarzeniem niepożądany. Jeżeli jednak lek zmniejsza masę kostną i zwiększa ryzyko złamań, to wówczas zaobserwujemy niepożądane działanie leku.

Każde zdarzenie niepożądane, które spełnia kryterium ciężkości, musi zostać zaraportowane przez badacza w ciągu 24 h od uzyskania informacji o jego zaistnieniu (niekoniecznie od samego zdarzenia) (ryc. 3). Ten sam obowiązek ma badacz w przypadku

RYCINA 3

Kryteria ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE, *Serious Adverse Event*).



uzyskania nowych istotnych informacji na temat wcześniejszego lub obecnie trwającego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Jeżeli uczestnik badania wymagał hospitalizacji, ale nie poinformował o tym niezwłocznie badacza, który dowiedział się o zdarzeniu dopiero po kilku miesiącach, w trakcie rutynowej wizyty kontrolnej, to na badaczu wciąż spoczywa obowiązek raportowania zdarzenia w ciągu 24 h. Ciężkie zdarzenie niepożądane raportuje się w specjalnym formularzu.

Każde zdarzenie niepożądane musi równocześnie zostać szczegółowo odnotowane w dokumentacji źródłowej. Należy odnotować datę wystąpienia i zakończenia zdarzenia niepożądanego, jego ciężkość i ewentualne powikłania oraz możliwy związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem badanej procedury.

Adres do korespondencji

lek. med. Andrzej Cacko
 I Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
 Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
 tel.: (22) 599-19-58
 e-mail: andrzej.cacko@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne, Dz. U. z 2008 r., nr 45, poz. 271.
2. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. *Int. Dig. Health Legis.* 1997; 48(2): 231-4.
3. Thomas S.B., Quinn S.C.: The Tuskegee Syphilis Study, 1932 to 1972: implications for HIV education and AIDS risk education programs in the black community. *Am. J. Public Health* 1991; 81(11): 1498-505.
4. Human experimentation. Code of ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br. Med. J.* 1964; 2(5402): 177.
5. [online: <http://www.wma.net/>].
6. Zasady prawidłowego prowadzenia badań klinicznych. Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej. Warszawa 1998.
7. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry z dnia 5 grudnia 1996 roku, Dz. U. z 2011 r., nr 277, poz. 1634.
8. Kodeks Etyki Lekarskiej z dnia 2 stycznia 2004 roku, tekst jednolity zawierający zmiany uchwalone w dniu 20 września 2003 roku przez Nadzwyczajny VII Krajowy Zjazd Lekarzy. Warszawa NRL 2004.
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 roku w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej, Dz. U. z 2012 r., poz. 489.
10. Dyrektywa Komisji Europejskiej 2005/28/EC z dnia 8 kwietnia 2005 roku ustalająca zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów [online: <http://eur-lex.europa.eu>].
11. Cacko A.: Ethics-based medicine, czyli o etyce w badaniach klinicznych – część 1. *Medycyna Faktów* 2010; 4: 78-81.