

STANDARDOWA PROCEDURA OPERACYJNA (SOP)
W BADANIACH KLINICZNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DLA KTÓRYCH ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH JEST SPONSOREM

TYTUŁ:			
Obróbka i analiza danych dot. bezpieczeństwa (AE) przez Sponsora, raportowanie danych dot. bezpieczeństwa			
NUMER SOP	SOP 1.3 PV		
Sporządzili: imiona i nazwiska	mgr inż. Piotr Jamrozik, mgr farm. Karolina Rażniewska		
Osoba zatwierdzająca	prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański - Rektor SUM		
Podpis osoby zatwierdzającej		DATA	
HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU:			
Numer dokumentu	Data wejścia w życie	Opis wprowadzonych zmian	Autorzy zmian
SOP 1.3 PV	DD/MM/RRRR	Wersja pierwsza	
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW			
Skrót	Rozwinięcie skrótu (wersja angielska)	Rozwinięcie skrótu (wersja polska)	
SOP	Standard Operating Procedure	Standardowa Procedura Operacyjna	
ŚUM	Medical University of Silesia in Katowice	Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach	
CRF	Case Report Form	Karta Obserwacji Klinicznej	
IMP	Investigational Medicinal Product	Badany Produkt Leczniczy	
SAE	Serious Adverse Event	Ciężkie Zdarzenie Niepożądane	
CTIS	Clinical Trials Information System	System Informacji o Badaniach Klinicznych	
GCP	Good Clinical Practice	Dobra Praktyka Kliniczna	
KB	Bioethics Committee	Komisja Bioetyczna	
URPL	Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych, Produktów Biobójczych	
AE	Adverse Event	Zdarzenie Niepożądane	
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	Podejrzewane niespodziewane ciężkie działania niepożądane leków	
PVS	Pharmacovigilance Specialist	Specjalista ds. bezpieczeństwa terapii	
DSUR	Development Safety Update Report	Roczny Raport dot. bezpieczeństwa.	
PV	Pharmacovigilance	Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii	

Spis treści

1	Cel Procedury	2
2	Pracownicy do których procedura ma zastosowanie	2
3	Zakres procedury	2
4	Główne założenia	2
5	Opis procedury	4

SOP 1.3 PV NIE KOPIOWAĆ

Dokument nie może być wykorzystywany kopiowany i dystrybuowany w żadnej formie bez uprzedniej pisemnej zgody właściciela – Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

6	Załączniki	6
---	------------------	---

1 Cel Procedury

Celem procedury jest wskazanie działań, jakie powinien podjąć Sponsor, a z jego ramienia Specjalista ds. bezpieczeństwa terapii (PvS) we współpracy z Centrum Wsparcia Badań Klinicznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Centrum) oraz Badaczem, aby zapewnić prawidłowe rejestrowanie, raportowanie oraz analizę zdarzeń niepożądanych w prowadzonym badaniu klinicznym. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem procesu raportowania sprawują wspólnie PvS oraz Centrum. Badacz zobowiązany jest do pełnej współpracy z PvS oraz z Centrum w szczególności w zakresie udzielania uzupełniających wyjaśnień dotyczących zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych i składania raportów uzupełniających.

2 Pracownicy do których procedura ma zastosowanie

Procedura SOP obejmuje pracowników Sponsora.

3 Zakres procedury

Procedura opisuje działania, mające na celu prawidłowe oraz terminowe raportowanie i ocenę zdarzeń niepożądanych występujących w badaniu klinicznym. Procedura opisuje kolejne etapy, począwszy od otrzymania informacji od Badacza o wystąpieniu Ciężkiego Zdarzenia Niepożądanego (wypełniony Formularz SAE lub Formularz zgłoszenia cięży) poprzez kwalifikację zdarzenia jako SUSAR, aż do przesłania stosownej informacji do organów regulatorowych, a w przypadku badań wieloośrodkowych również do Ośrodków prowadzących badanie kliniczne. Procedura opisuje ponadto zasady współpracy pomiędzy PvS oraz Centrum a Badaczem raportującym zdarzenie.

W przypadku wieloośrodkowych badań międzynarodowych, w których Głównym Sponsorem jest instytucja zagraniczna, procedurę zgłaszania SAE i SUSAR określa odpowiednio protokół badania klinicznego.

4 Główne założenia

Zdarzenie niepożądane (AE) to każde niekorzystne zdarzenie występujące u uczestnika badania klinicznego, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo - skutkowego z przyjmowanym badaniem produktem leczniczym (IMP) lub stosowanymi procedurami.

Obowiązek analizowania, prowadzenia rejestru AE oraz raportowania AE do Sponsora badania powstaje w momencie podpisania przez uczestnika badania klinicznego formularza świadomej zgody na udział w badaniu.

1. Zdarzeniem niepożądanym jest:
 - 1) każdy objaw lub choroba współistniejąca,
 - 2) każde pogorszenie objawów (zwiększenie nasilenia lub częstości) lub samej choroby podczas trwania badania, które występowały w momencie podpisywania formularza świadomej zgody na udział w badaniu,
 - 3) każdy niekorzystny i niezamierzony objaw, nieprawidłowości w dodatkowych badaniach laboratoryjnych zaobserwowane w czasie badania, a uznane przez badacza za klinicznie istotne,
 - 4) każde zdarzenie związane z przeprowadzonymi procedurami badania.
2. W przypadku zaobserwowania AE, Badacz zobowiązany jest do odnotowania faktu jego wystąpienia w:
 - 1) historii choroby Pacjenta/Uczestnika badania klinicznego,
 - 2) Karcie Obserwacji Klinicznej (CRF),
 - 3) zbiorczym zestawieniu opracowanym indywidualnie dla każdego prowadzonego badania klinicznego.
3. Zdarzeniami niepożądanymi niewymagającymi odnotowania są objawy choroby podlegającej badaniu oraz inne wymienione w protokole badania zdarzenia, które wyraźnie zostały zaklasyfikowane jako niewymagające zgłoszenia.
4. Ciężkie Zdarzenie Niepożądane (SAE), które wystąpiło u uczestnika badania, Badacz jest zobowiązany zgłaszać niezwłocznie Sponsorowi badania, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa, poprzez skuteczne przesłanie Formularza SAE – (Załącznik 1) dla zdarzeń 1) – 8) oraz Formularza zgłoszenia ciąży - (Załącznika 2) dla zdarzeń dot. punktu 9). Obowiązek ten obejmuje zdarzenie, które:
 - 1) powoduje zgon pacjenta,
 - 2) bezpośrednio prowadzi do zagrożenia życia,
 - 3) wymaga hospitalizacji pacjenta lub jej przedłużenia,
 - 4) powoduje trwałe lub znaczące inwalidztwo lub upośledzenie sprawności (trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu),
 - 5) prowadzi do wrodzonych zaburzeń i wad rozwojowych płodu,
 - 6) w opinii Badacza lub Sponsora jest „zdarzeniem istotnym medycznie” (nie zagraża bezpośrednio życiu pacjenta, lecz ma wpływ na stan jego zdrowia; lub gdy pacjent wymaga pomocy medycznej, aby zapobiec wystąpieniu któregoś z wymienionych w punktach 1-5, kryteriów ciężkości,
 - 7) związane jest z przypadkowym lub zamierzonym przedawkowaniem leku przez uczestnika badania klinicznego,
 - 8) jest istotne dla oceny bezpieczeństwa uznane za ciężkie, wymienione w protokole badania klinicznego,
 - 9) związane jest z ciążą.

5. Wszystkie zdarzenia niepożądane o charakterze ciężkim (SAE) powinny być umieszczane:
 - 1) przez Badacza w zbiorczym zestawieniu SAE dla badania (SAE Log) umieszczonym w Aktach Badacza (*Załącznik 3*),
 - 2) przez Sponsora (PvS, Centrum) w elektronicznej Bazie Danych w części dotyczącej bezpieczeństwa.

5 Opis procedury

1. Badacz w trakcie prowadzenia badania klinicznego dokonuje identyfikacji Ciężkiego Zdarzenia Niepożądanego (SAE) i przesyła kompletnie wypełniony *Formularz SAE i/lub Formularz zgłoszenia ciąży* na wskazany przez Sponsora (adres e-mail).
2. Obsługę administracyjną wpływających *Formularzy SAE i/lub Formularzy zgłoszenia ciąży* zapewnia Centrum Wsparcia Badań Klinicznych.
3. Po otrzymaniu wiadomości przez Centrum osoba odbierająca zgłoszenie jest zobowiązana odesłać zwrótnie jego pierwszą stronę wraz z wypełnioną częścią stanowiącą potwierdzenie skutecznego przekazania Formularza do Badacza.
4. Odsyłane potwierdzenie powinno zawierać numer zgłoszenia pochodzący z Bazy Danych Sponsora.
5. W dalszej kolejności Centrum niezwłocznie nawiązuje kontakt ze Specjalistą ds. bezpieczeństwa terapii (Pharmacovigilance Specialist, PvS) w celu przekazania dokumentów do oceny.
6. PvS dokonuje analizy otrzymanego zgłoszenia (ustalenie zgodności danych). Zgłoszenie analizowane jest pod kątem kompletności jego wypełnienia oraz opisu i kwalifikacji przedstawionego zdarzenia. W przypadku wątpliwości PvS zobowiązany jest kontaktować się z Badaczem pod wskazanymi w formularzu danymi kontaktowymi.
7. PvS dokonuje weryfikacji danych zawartych w formularzu zgłoszeniowym pod kątem:
 - 1) ciężkości (seriousness)
Pytanie pomocnicze:
Czy zdarzenie wyczerpuje definicję Ciężkiego Zdarzenia Niepożądanego (SAE) zawartą w części 4.4 niniejszej Procedury SOP? (TAK / NIE)
 - 2) przyczynowości (causality)
Pytania pomocnicze:
Czy przed wystąpieniem AE, uczestnik badania przyjął chociaż jedną dawkę IMP lub placebo ? (TAK / NIE)
Czy występuje możliwy związek przyczynowo skutkowy pomiędzy zaobserwowanym zdarzeniem a IMP ? (TAK / NIE)
 - 3) spodziewalności (expectedness)
Pytanie pomocnicze:
Czy AE jest wynikiem działania opisanego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) lub Broszurze Badacza ? (TAK / NIE)
8. W wyniku powyższej weryfikacji PvS dokonuje klasyfikacji zgłoszonego zdarzenia jako SAE lub SUSAR.
9. W przypadku klasyfikacji zdarzenia jako SAE PvS podejmuje decyzję, czy istnieje potrzeba pisemnego zawiadomienia Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

SOP 1.3 PV NIE KOPIOWAĆ

Dokument nie może być wykorzystywany kopiowany i dystrybuowany w żadnej formie bez uprzedniej pisemnej zgody właściciela – Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

- i Produktów Biobójczych oraz Komisji Bioetycznej. Daty powiadomień (jeśli dotyczy) są umieszczane w podsumowaniu Formularza SAE (ostatnia strona wypełniana przez PvS) oraz w elektronicznej Bazie Danych w części dotyczącej bezpieczeństwa badania.
10. Wszystkie raporty SAE są gromadzone w celu opracowania Roczного raportu dot. bezpieczeństwa (Development Safety Update Report).
 11. W przypadku kwalifikacji Ciężkiego Zdarzenia Niepożądanego (SAE) jako Podejrzewane niespodziewane ciężkie działania niepożądane leków (SUSAR), PvS umieszcza tę informację w elektronicznej Bazie Danych w części dotyczącej bezpieczeństwa oraz uzupełnia Formularz CIOMS (Załącznik 4 i/lub Załącznik 5). W przypadku wystąpienia rozbieżności pomiędzy opiniami Badacza i PvS co do natury zaobserwowanego zdarzenia niepożądanego, PvS przekazując wypełniony formularz CIOMS pozostawia w końcowej ocenie obydwie opinie, zaznaczając różnice w dokonanych ocenach.
 12. Dla badań zgłaszanych zgodnie z przepisami rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zwanego dalej „rozporządzeniem 536/2014” – a zatem za pośrednictwem portalu CTIS, roczne raporty o bezpieczeństwie pacjentów i raporty o nieoczekiwanych poważnych działaniach niepożądanych produktów leczniczych należy składać zgodnie z tym rozporządzeniem, tj. roczne raporty o bezpieczeństwie uczestników (ASR) do modułu ASR EudraVigilance na portalu CTIS oraz zgłoszenia nieoczekiwanych poważnych działań niepożądanych (SUSAR) bezpośrednio do modułu EudraVigilance Clinical Trial Module. W przypadku badań prowadzonych zgodnie z rozporządzeniem 536/2014 nie jest wymagane składanie raportów bezpieczeństwa bezpośrednio do Naczelnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Klinicznych.
 13. W przypadku wniosków prowadzonych zgodnie z przepisami ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, na podstawie art. 37aa ust. 1 i 6 ww. ustawy, w brzmieniu dotychczasowym, w związku z art. 90 ustawy z dnia 9 marca 2023 r. o badaniach klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uwzględniając treść Komunikatu Komisji Europejskiej Komunikat Komisji – Szczegółowe wytyczne dotyczące zbierania, weryfikowania i prezentowania sprawozdań z niepożądanych zdarzeń i działań występujących w badaniach klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi („CT-3”) (Dziennik Urzędowy UE C 172 z 11.06.2011, p. 1), zgłoszenia nieoczekiwanych poważnych działań niepożądanych (SUSAR) należy przysyłać za pośrednictwem EudraVigilance (EVCTM).
 14. W przypadku badań prowadzonych zgodnie z wyżej wymienionymi przepisami, składanie raportów bezpieczeństwa (ASR) powinno odbywać się w zależności od statusu badanej substancji. Jeśli w odniesieniu do tej samej substancji badanej co najmniej jedno badanie kliniczne jest prowadzone zgodnie z rozporządzeniem 536/2014, a pozostałe są objęte ustawą z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, ASR należy złożyć za pośrednictwem bazy danych określonej w rozporządzeniu 536/2014. Sponsor może wskazać wszystkie zainteresowane państwa członkowskie w odniesieniu do wszystkich trwających badań w UE/EOG, niezależnie od tego, czy są one prowadzone na podstawie istniejących czy nowych przepisów prawa.
 15. PvS zobowiązany jest przesyłać zgłoszenie SUSAR w następujących terminach:
 - 1) 7 dni od powzięcia informacji w przypadku SAE skutkującego śmiercią lub zagrożeniem życia,

- 2) 15 dni od powzięcia informacji w pozostałych przypadkach.
16. 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).
17. Moment powzięcia informacji to data wpływu do Sponsora Formularza SAE i/lub Formularza zgłoszenia ciąży.
18. W przypadku badań wieloośrodkowych, PvS przy współpracy z Centrum oraz Głównym Badaczem informuje pozostałych badaczy i ośrodki biorące udział w prowadzeniu badania o wystąpieniu SUSAR. Przekazanie informacji następuje poprzez przesłanie pisemnej informacji w sposób mailowy.
19. Wszystkie informacje dodatkowe poszerzające wiedzę na temat zgłoszonego zdarzenia, po zebraniu przez PvS powinny zostać ujęte w zgłoszeniu uzupełniającym. Zgłoszenie uzupełniające powinno zostać przekazane w terminie 8 dni po przesłaniu zgłoszenia początkowego.
20. Wszystkie informacje dotyczące SAE i SUSAR przechowywane są w Aktach Sponsora i dostarczane na żądanie uprawnionych instytucji krajowych a w przypadku badań międzynarodowych na żądanie państw członkowskich, na terytorium których prowadzone jest badanie kliniczne.
21. Elektroniczna Baza Danych w części dotyczącej bezpieczeństwa uzupełniana jest o informacje przesłane formularzem zgłoszenia SAE, a w szczególności:
- 1) datę i godzinę otrzymania zawiadomienia o SAE/SUSAR,
 - 2) dane osoby dokonującej zgłoszenia, a w przypadku badań wieloośrodkowych również dane ośrodka, z którego pochodzi zgłoszenie,
 - 3) datę sporządzenia i wysyłki do KB oraz ministra właściwego ds. zdrowia formularza SAE/SUSAR.
22. Na podstawie otrzymywanych raportów PvS odpowiedzialny jest za ciągłą ocenę bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego oraz ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowanego badanego produktu leczniczego. Ciągła ocena bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego polega w szczególności na:
- 1) niezwłocznym przekazywaniu badaczom, URPL, KB wszystkich nowych informacji mogących mieć wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania,
 - 2) dokonywaniu przeglądu i uaktualnianiu (w porozumieniu z podmiotem odpowiedzialnym) Broszury Badacza co najmniej raz w roku (jeśli dotyczy),
 - 3) sporządzaniu i przekazywaniu do KB i URPL sprawozdania z realizacji badania klinicznego (jeśli dotyczy),
 - 4) współpracy z Głównym badaczem przy sporządzaniu przez Badacza raportu końcowego.

6 Załączniki

1. Wzór Formularza SAE dla badania klinicznego (*Załącznik 1*)
2. Wzór Formularza SAE zawiadamiającego o ciąży (*Załącznik 2*)

SOP 1.3 PV NIE KOPIOWAĆ

Dokument nie może być wykorzystywany kopiowany i dystrybuowany w żadnej formie bez uprzedniej pisemnej zgody właściciela – Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

3. Wzór Formularz zbiorczego zestawienia SAE dla badania klinicznego do umieszczenia w ISF. (SAE Log) *(Załącznik 3)*
4. Wzór Formularza CIOMS wersja polska *(Załącznik 4)*
5. Wzór Formularza CIOMS wersja angielska *(Załącznik 5)*