



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Istotne aspekty prawne przy składaniu wniosków o dofinansowanie

Kryterium formalne 9: Czy projekt dotyczy niekomercyjnego badania klinicznego produktu leczniczego lub wyrobu medycznego?

Zgodnie z regulaminami dotychczas realizowanych konkursów celem projektów mogło być prowadzenie zaawansowanych prac badawczo-rozwojowych w postaci badania klinicznego:

- ❖ produktu leczniczego lub
- ❖ wyrobu medycznego.



Kryterium formalne 10: Czy problem badawczy wskazany w Projekcie dotyczy choroby lub chorób rzadkich?

Weryfikacja kryterium nastąpi na podstawie kodu **ORPHA** wskazanego we Wniosku.



Badania kliniczne
wyrobów medycznych



Ustawa o wyrobach
medycznych

Badania kliniczne
produktów leczniczych



Ustawa
prawo farmaceutyczne

NBK

Badania z udziałem ludzi

Eksperyment medyczny



Ustawa o zawodzie
lekarza i lekarza dentysty



Kryterium formalne 9: Czy projekt dotyczy niekomercyjnego badania klinicznego produktu leczniczego lub wyrobu medycznego?

Do rozstrzygnięcia w przedmiocie ww. kryterium formalnego decydujące znaczenie mają uregulowania następujących ustaw:

- ❖ Do oceny badania klinicznego produktu leczniczego zapisy ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.),
- ❖ Do oceny badania klinicznego wyrobu medycznego - przepisy ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 186 z późn. zm.).



Badanie kliniczne a eksperyment medyczny



Badanie kliniczne jest eksperymentem medycznym (z wyłączeniem fazy prerejestracyjnej). Natomiast **nie każdy eksperyment medyczny jest badaniem klinicznym.**



Badanie kliniczne a eksperyment medyczny

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).

Eksperyment medyczny przeprowadzany na ludziach może być:

- ❖ eksperymentem leczniczym albo
- ❖ eksperymentem badawczym



Eksperyment leczniczy vs eksperyment badawczy

Eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie nowych albo tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby chorej. Może on być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody nie są skuteczne albo jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca. Udział w eksperymencie leczniczym kobiet ciężarnych wymaga szczególnie wnikliwej oceny związanego z tym ryzyka dla matki i dziecka poczętego.

Eksperyment badawczy na celu przede wszystkim rozszerzenie wiedzy medycznej. Może być on przeprowadzany zarówno na osobie chorej, jak i zdrowej. Przeprowadzenie eksperymetu badawczego jest dopuszczalne, gdy uczestnictwo w nim nie jest związane z ryzykiem albo też ryzyko jest minimalne i nie pozostaje w dysproporcji do możliwych pozytywnych rezultatów takiego eksperymetu.



Badanie kliniczne produktu leczniczego

Zgodnie z art. 2 pkt 2 ustawy Prawo farmaceutyczne 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.

”

Badanym produktem leczniczym jest substancja albo mieszanina substancji, którym nadano postać farmaceutyczną substancji czynnej lub placebo, badana lub wykorzystywana jako produkt referencyjny w badaniu klinicznym, w tym również produkt już dopuszczony do obrotu, ale stosowany lub przygotowany w sposób odmienny od postaci dopuszczonej do obrotu lub stosowany we wskazaniu nieobjętym pozwoleniem, lub stosowany w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących postaci już dopuszczonych do obrotu.

”



Badanie kliniczne wyrobu medycznego

Zgodnie z art. 2 ust. 1 pkt 4 ustawy o wyrobach medycznych badanie kliniczne wyrobu medycznego to zaprojektowane i zaplanowane systematyczne badanie **prowadzone na ludziach**, podjęte w celu weryfikacji bezpieczeństwa lub działania **określonego** wyrobu medycznego, wyposażenia wyrobu medycznego albo aktywnego wyrobu medycznego do implantacji.

wyrób do badania klinicznego - wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego lub aktywny wyrób medyczny do implantacji, przeznaczony lub przeznaczone do stosowania podczas prowadzenia badań klinicznych



Badanie kliniczne wyrobu medycznego

wyrób medyczny - narzędzie, przyrząd, urządzenie, oprogramowanie, materiał lub inny artykuł, stosowany samodzielnie lub w połączeniu, w tym z oprogramowaniem przeznaczonym przez jego wytwórcę do używania specjalnie w celach diagnostycznych lub terapeutycznych i niezbędnym do jego właściwego stosowania, przeznaczony przez wytwórcę do stosowania u ludzi w celu:

- a) diagnozowania, zapobiegania, monitorowania, leczenia lub łagodzenia przebiegu choroby,
- b) diagnozowania, monitorowania, leczenia, łagodzenia lub kompensowania skutków urazu lub upośledzenia,
- c) badania, zastępowania lub modyfikowania budowy anatomicznej lub procesu fizjologicznego,
- d) regulacji poczęć
- który nie osiąga zasadniczego zamierzonego działania w ciele lub na ciele ludzkim środkami farmakologicznymi, immunologicznymi lub metabolicznymi, lecz którego działanie może być wspomagane takimi środkami



Badanie kliniczne wyrobu medycznego



Bardzo istotne:

W badaniu klinicznym wyrobu medycznego, odmiennie niż w przypadku badania klinicznego produktu leczniczego **sponsorem badania klinicznego wyrobu medycznego może być jedynie wytwórca wyrobu medycznego.**

sponsor - **wytwórca** odpowiedzialny za podjęcie, prowadzenie i finansowanie badania klinicznego, a w przypadku wytwórcy niemającego miejsca zamieszkania lub siedziby w państwie członkowskim - jego autoryzowany przedstawiciel;

Wytwórca:

- a) podmiot odpowiedzialny za projektowanie, wytwarzanie, pakowanie i oznakowanie wyrobu przed wprowadzeniem go do obrotu pod nazwą własną, niezależnie od tego, czy te czynności wykonuje on sam, czy w jego imieniu inny podmiot,
- b) podmiot, który montuje, pakuje, przetwarza, całkowicie odtwarza lub oznakowuje gotowy produkt lub nadaje mu przewidziane zastosowanie, w celu wprowadzenia go do obrotu jako wyrobu pod nazwą własną, z wyjątkiem podmiotu, który montuje lub dostosowuje wyroby już wprowadzone do obrotu, w celu ich przewidzianego zastosowania przez indywidualnego pacjenta;



Badanie kliniczne wyrobu medycznego

Ścisłe powiązanie obowiązku pełnienia roli sponsora i wytwórcy przez jeden podmiot w badaniu klinicznym wyrobu medycznego przestanie obowiązywać w momencie rozpoczęcia stosowania Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylecia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG, które to **na nowo definiuje sponsora badania klinicznego, nie powiązując go z wytwórcą wyrobu medycznego.**



WAŻNE!

Badania klinicznego wyrobu medycznego **nie stanowi** zaprojektowane i zaplanowane systematyczne badanie wyrobu oznakowanego znakiem CE prowadzone na ludziach, podjęte w celu weryfikacji bezpieczeństwa lub działania tego wyrobu, jeżeli wyrób w badaniu jest stosowany zgodnie z przewidzianym zastosowaniem wyrobu. – art . 40 ust. 3 ustawy o wyrobach medycznych



Badania nieinterwencyjne

WAŻNE!

Prawo farmaceutyczne art. 37a ust. 1 wyłącza badania nieinterwencyjne z zakresu zastosowania rozdziału 2a ustawy Prawo farmaceutyczne odnoszącego się do badań klinicznych produktów leczniczych.

Badania nieinterwencyjne to badania, w których:

- 1) produkty lecznicze są stosowane w sposób określony w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu;
- 2) 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;
- 3) u pacjentów nie wykonuje się żadnych dodatkowych procedur diagnostycznych ani monitorowania, a do analizy zebranych danych stosuje się metody epidemiologiczne.

Agencja aktualnie nie finansuje badań nieinterwencyjnych.



TERMINOLOGIA stosowana w oczekującym na rozpoczęcie stosowania Rozporządzeniu 536/2014 PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE

badanie biomedyczne oznacza każde badanie dotyczące ludzi, mające na celu:

- a) odkrycie lub potwierdzenie klinicznych, farmakologicznych lub innych farmakodynamicznych skutków jednego lub większej liczby produktów leczniczych;
- b) stwierdzenie wszelkich działań niepożądanych jednego lub większej liczby produktów leczniczych;
- c) zbadanie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby produktów leczniczych; mające na celu upewnienie się co do bezpieczeństwa lub skuteczności tych produktów leczniczych;

badanie kliniczne oznacza badanie biomedyczne spełniające którykolwiek z następujących warunków:

- a) przydział uczestnika do danej strategii terapeutycznej ustalany jest z góry i odbywa się w sposób niestanowiący standardowej praktyki klinicznej zainteresowanego państwa członkowskiego;
- b) decyzja o przepisaniu badanego produktu leczniczego jest podejmowana łącznie z decyzją o włączeniu uczestnika do badania biomedycznego; lub
- c) oprócz standardowej praktyki klinicznej u uczestników wykonuje się dodatkowe procedury diagnostyczne lub procedury monitorowania;

TERMINOLOGIA stosowana w oczekującym na rozpoczęcie stosowania Rozporządzeniu 536/2014 PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO i RADY w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE

badanie kliniczne o niskim stopniu interwencji badanie kliniczne spełniające wszystkie następujące warunki:

- a) badane produkty lecznicze, z wyjątkiem placebo, są dopuszczone do obrotu;
- b) według protokołu badania klinicznego:(i)badane produkty lecznicze są stosowane zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; lub stosowanie badanych produktów leczniczych jest oparte na dowodach i poparte opublikowanymi dowodami naukowymi dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności tych badanych produktów leczniczych w którymkolwiek z zainteresowanych państw członkowskich; oraz
- c) dodatkowe procedury diagnostyczne lub procedury monitorowania stwarzają najwyżej minimalne dodatkowe ryzyko lub obciążenie dla bezpieczeństwa uczestników w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną w którymkolwiek z zainteresowanych państw członkowskich;

badanie nieinterwencyjne oznacza badanie biomedyczne **inne niż badanie kliniczne**



Badania porejestracyjne

WAŻNE!

Prawo farmaceutyczne art. 37a ust. 2 wyłącza badania porejestracyjne z zakresu zastosowania rozdziału 2a ustawy Prawo farmaceutyczne odnoszącego się do badań klinicznych produktów leczniczych.

Badania porejestracyjne to badania dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia.



Definicja niekomercyjnego badania klinicznego

Badanie kliniczne jest badaniem klinicznym niekomercyjnym jeżeli:

- ❖ właścicielem danych uzyskanych w trakcie badania klinicznego jest sponsor będący: uczelnią lub federacją podmiotów systemu szkolnictwa wyższego i nauki lub innym podmiotem posiadającym uprawnienie do nadawania co najmniej stopnia naukowego doktora, podmiotem leczniczym, badaczem, organizacją pacjentów, organizacją badaczy lub inną osobą fizyczną lub prawną lub jednostką organizacyjną nieposiadającą osobowości prawnej, której celem działalności **nie jest** osiągnięcie zysku w zakresie prowadzenia i organizacji badań klinicznych bądź wytwarzania lub obrotu produktami leczniczymi – 37ia u.p.f.,



Niekommercyjne badania kliniczne

Możliwości wykorzystania danych pochodzących z niekomercyjnego badania klinicznego podlegają ograniczeniom.

Dane uzyskane w trakcie badania klinicznego niekomercyjnego zgodnie z art. 37ia ust. 2 u.p.f. **nie mogą** być wykorzystane w celu:

- ❖ uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego,
- ❖ dokonania zmian w istniejącym pozwoleniu lub
- ❖ w celach marketingowych.

Potwierdzeniem niekomercyjnego charakteru badania jest złożenie oświadczenia składanego przez sponsora w trakcie rejestracji badania.



Niekommercyjne badania kliniczne

Sponsor, składając wniosek o rozpoczęcie badania klinicznego niekomercyjnego, oświadcza, że nie zostały zawarte i nie będą zawarte podczas prowadzenia badania klinicznego jakiegokolwiek porozumienia umożliwiające wykorzystanie danych uzyskanych w trakcie badania klinicznego niekomercyjnego w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, dokonania zmian w istniejącym pozwoleniu lub w celach marketingowych.

W przypadku:

- 1) zmiany sponsora na inny podmiot niż określony w ustawie,
- 2) wykorzystania danych w celu komercyjnym,
- 3) zawarcia porozumienia umożliwiającego użycie danych do celów innych niż niekomercyjne - stosuje się art. 37x (zmiana istotna).



Bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego

Art.37x.

1. Dokonanie istotnych i mających wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego zmian w protokole badania klinicznego lub dokumentacji dotyczącej badanego produktu leczniczego będącej podstawą uzyskania pozwolenia na prowadzenie badania wymaga uzyskania w tym zakresie pozytywnej opinii komisji bioetycznej, która wyraziła opinię o tym badaniu, oraz wyrażenia zgody przez Prezesa Urzędu.
2. Zgodę, o której mowa w ust. 1, wydaje się w terminie nie dłuższym niż 35 dni od dnia złożenia wniosku.
3. Zmiany, o których mowa w ust. 1, można również wprowadzić, jeżeli Prezes Urzędu nie zgłosił w terminie określonym w ust.2 zastrzeżeń co do dopuszczalności ich wprowadzenia.



Brak definicji ustawowej NBK wyrobu medycznego

W aktualnie obowiązujących regulacjach prawnych nie ma instytucji niekomercyjnego badania klinicznego wyrobu medycznego.

Nowa ustawa o wyrobach medycznych to zmienia.

Niekomercyjny charakter badań klinicznych wyrobów medycznych finansowanych przez Agencję kształtowany jest poprzez odpowiednie zapisy znajdujące się w umowie o dofinansowanie.



PRZYKŁADY UCHYBIEŃ FORMALNYCH WE WNIOSKACH SKŁADANYCH DO ABM



**I.
PROJEKT NIE ZAKŁADA PRZEPROWADZENIA BADANIA
INTERWENCYJNEGO Z UDZIAŁEM LUDZI**



Przykład 1

Przedmiotem prac badawczych w ramach projektu miało być **opracowanie algorytmu diagnostyki** pierwotnego niedoboru odporności w oparciu o analizę **zebranych już danych** z badań diagnostycznych i przebiegu klinicznego pacjentów z potwierdzonym niedoborem odporności oraz pacjentów z IZW jako grupy osób z ciężkim zakażeniem, z uwzględnieniem diagnostyki genetycznej metodą NGS o typie sekwencjonowania całego egzomu (WES). We wniosku aplikacyjnym zapisano, iż w badaniu nie przewidziano stosowania interwencji leczniczych ani leczenia towarzyszącego

Przedłożony projekt nie wpisywał się w definicję badania klinicznego z uwagi na fakt, iż nie przewidywał włączenia pacjentów do badania.



Przykład 2

Przedmiotem prac badawczych w ramach projektu miało być **zastosowanie algorytmów sztucznej inteligencji** w analizie i barwieniu obrazów histopatologicznych, pozwalających przyspieszyć, wspomóc i ograniczyć koszty przeprowadzenia rozpoznania. **Badanie retrospektywne, wykorzystujące dotychczas zebrany materiał diagnostyczny**, więc pacjenci nie zostaliby poddani interwencji.

Przedłożony projekt nie wpisywał się w definicję badania klinicznego z uwagi na fakt, iż nie przewidywał włączenia pacjentów do badania.



II.
**PROJEKT NIE MA NA CELU BADANIA WŁAŚCIWOŚCI
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB WYROBU MEDYCZNEGO**



Przykład 1

Proponowana interwencja w projekcie to **udział pacjenta w formie rehabilitacji hybrydowej** w ramach zaprojektowanego modelu kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej.

W ramach hybrydowej rehabilitacji kardiologicznej każdy pacjent miał być poddany X etapom leczenia: Y-tygodniowy etap stacjonarny lub ambulatoryjny (w zależności od stanu klinicznego i preferencji pacjenta), następnie X-tygodniowy etap telerehabilitacji, a po jego zakończeniu miał być zaproponowany indywidualny zestaw ćwiczeń domowych, z możliwości monitoringu EKG w ramach teleopieki.

Wynikiem projektu miało być **opracowanie zasad optymalnego modelu opieki**, który wpisalby się w potrzeby fizyczne i psychospołeczne dorosłych z wrodzonymi wadami serca

Projekt nie miał na celu badania właściwości określonego produktu leczniczego / wyrobu medycznego.



Przykład 2

Interwencja miała polegać na zastosowaniu nowatorskiej **terapii rehabilitacyjnej** polegającej na współbieżnym połączeniu fizykoterapii ze stymulacjami różnymi czynnikami fizycznymi. Cały proces rehabilitacji w nowej terapii miał polegać na synchronicznym **dołączeniu do fizjoterapii terapii opartych na stymulacji czynnikami fizycznymi** m. in. termoterapii, ultrasonoterapii, elektroterapii, magnetoterapii i magnetostymulacji, laseroterapii i działania światłem, oddziaływanie bioptronem, po oddziaływanie ultradźwiękami.

Projekt nie miał na celu badania właściwości określonego produktu leczniczego / wyrobu medycznego.



Przykład 3

Celem badania miała być **ocena użyteczności przedoperacyjnego zastosowania nowoczesnych metod obrazowania** gruczołu piersiowego (...) oraz **nowych technik** patologicznego badania pooperacyjnego (...) w aspekcie ich wpływu na sposób postępowania klinicznego (rodzaj zabiegu, sekwencja leczenia, konieczność reoperacji), a także określenie korelacji wyników nowych badań obrazowych z pooperacyjnym badaniem histopatologicznym - standardowym oraz poszerzonym o dodatkowe techniki ewaluacji.

Przedmiotem porównania miał być zakres istotnych klinicznie informacji pozyskanych dzięki wykonaniu dodatkowych, ponadstandardowych procedur oraz ich wpływ na postępowanie przed- i pooperacyjne

Projekt nie miał na celu badania właściwości określonego produktu leczniczego / wyrobu medycznego.



Przykład 4

Interwencję w badaniu stanowić miała **operacja przepukliny** okołostomijnej nowatorską, złożoną metodą, której efekty miały być porównane z klasyczną metodą operowania przepuklin okołostomijnych. Zakładanym celem badania miało być potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa operacji naprawczej przepukliny okołostomijnej nową metodą.

Przedmiotem oceny w przedłożonym projekcie miała być zatem **nowa technika chirurgiczna**.

Projekt nie miał na celu badania właściwości określonego produktu leczniczego / wyrobu medycznego.



III.

**WNIOSKODAWCA NIE BYŁ SPONSOREM I WYTWÓRCĄ
WYROBU MEDYCZNEGO BĘDĄCEGO PRZEDMIOTEM BADANIA**



Przykład 1

Przedmiotem prac badawczych miała być ocena skuteczności przezskórnej ablacji z zastosowaniem 14-dniowej telemetrycznej rejestracji zapisu EKG u dzieci w długiej obserwacji po zabiegu.

W projekcie zaplanowano zastosować **system X** - nowe rozwiązanie technologiczne dające szansę długotrwałego, zdalnego monitorowania rytmu serca oraz automatyczną diagnostykę.

Zaproponowany we wniosku model badania klinicznego uniemożliwił pełnienie funkcji sponsora badania klinicznego wyrobu medycznego przez Wnioskodawcę, ponieważ Wnioskodawca nie był wytwórcą systemu.

Ponadto badania klinicznego nie stanowi zaprojektowane i zaplanowane systematyczne badanie wyrobu oznakowanego znakiem CE prowadzone na ludziach, podjęte w celu weryfikacji bezpieczeństwa lub działania tego wyrobu, jeżeli wyrób w badaniu jest stosowany zgodnie z przewidzianym zastosowaniem wyrobu.

Wnioskodawca nie wykazał w treści wniosku, że wyrób medyczny miałby być stosowany poza zastosowaniem przewidzianym dla tego wyrobu medycznego.



Przykład 2

W ramach interwencji badawczej grupa badana miała otrzymać do domu, po odpowiednim przeszkoleniu, **przenośny spirometr** połączony z telefonem komórkowym lub tabletem pacjenta do wykonywania domowych spirometrii. Aplikacja zainstalowana na urządzeniu pacjenta z dostępem do Internetu w czasie rzeczywistym miała przysyłać dane do ośrodka koordynującego leczenie pacjenta.

Zaproponowany we wniosku model badania klinicznego uniemożliwił pełnienie funkcji sponsora badania klinicznego wyrobu medycznego przez wnioskodawcę, ponieważ wnioskodawca nie był wytwórcą komercyjnie dostępnego mobilnego zestawu do spirometrii.

Wnioskodawca nie wykazał w treści wniosku, że wyrób medyczny miałby być stosowany poza zastosowaniem przewidzianym dla tego wyrobu medycznego.



**IV.
WYRÓB MEDYCZNY NIE ISTNIAŁ W MOMENCIE SKŁADANIA
WNIOSKU O DOFINANSOWANIE**



Przykład 1

Projekt obejmował **opracowanie platformy** wspierającej diagnostykę martwiczego zapalenia jelit z wykorzystaniem technik uczenia maszynowego, która szybciej, dokładniej i na wcześniejszym etapie miała wykrywać /przewidywać chorobę, w porównaniu do diagnostyki wykonywanej przez personel medyczny. Każdy etap oceny chorego miał być rejestrowany w bazie danych na osi czasu, uwzględniając wszelkie pomiary fizjologiczne oraz obrazowanie medyczne. Zebrane dane miały podlegać analizie i selekcji do skonstruowania optymalnej sieci neuronowej, dzięki której miał zostać opracowany model diagnostyczny.

Przedłożony projekt nie wpisywał się w definicję badania klinicznego z uwagi na fakt, że dopiero na etapie realizacji projektu zaplanowano opracowanie, a następnie testowanie i optymalizowanie działania prototypu platformy wspierającej diagnostykę martwiczego zapalenia jelit z wykorzystaniem technik uczenia maszynowego. Wyrób medyczny nie istniał w momencie składania wniosku.



Przykład 2

Celem badania było **opracowanie wyrobu medycznego** tj. programu sztucznej inteligencji do wczesnej i nieinwazyjnej diagnostyki retinopatii cukrzycowej, który mógłby być zastosowany w połączeniu z telemedycyną. Program miał analizować obraz dna oka, badania optycznej koherentnej tomografii (OCT), angiografię optycznej tomografii (OCTA), a następnie określać obecność, stopień i ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej. Dodatkowo miał oceniać ryzyko innych powikłań takich jak nefropatia, udar, zawał serca i choroby naczyń obwodowych.

Przedłożony projekt nie wpisywał się w definicję badania klinicznego z uwagi na fakt, że dopiero na etapie realizacji projektu zaplanowano opracowanie algorytmu. Wyrób medyczny nie istniał w momencie składania wniosku.



Przykład 3

Celem projektu było **wypracowanie nowego algorytmu diagnostycznego** opartego na analizie wzoru molekularnego oraz cech morfologicznych skrzeplin powstających w mechanizmie serc pochodnym w odróżnieniu od powstających w przebiegu patologii miażdżycowej. Jako interwencję w projekcie badawczym wskazano przeprowadzenie analiz morfologii skrzeplin usuwanych podczas zabiegów trombektomii mechanicznej i materiału usuniętego podczas zabiegu endarterektomii.

Przedłożony projekt nie wpisywał się w definicję badania klinicznego z uwagi na fakt, że dopiero na etapie realizacji projektu zaplanowano opracowanie algorytmu/modelu. Wyrób medyczny nie istniał w momencie składania wniosku.



V.
**BŁĘDNE ZAKWALIFIKOWANIE SUPLEMENTU DIETY JAKO
BADANEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**



Suplement diety a produkt leczniczy

Zgodnie z art. 3 ust. 3 pkt 39 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia: suplement diety jest środkiem spożywczym, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety, będący skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego.

Natomiast zgodnie z art. 2 pkt 32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne: produktem leczniczym jest substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne.



Przykład

Przedmiotem projektu badawczego miał być produkt leczniczy, jednakże analiza wniosku wykazała, że główną interwencją w badaniu stanowi preparat Omega 3-6-9 firmy X, który jest suplementem diety.

Projekt zakładał przeprowadzenie badania klinicznego z wykorzystaniem suplementu diety, który zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi nie stanowi produktu leczniczego.



PRZYKŁADY PRAWIDŁOWO ZAPROJEKTOWANYCH WNIOSKÓW SKŁADANYCH DO ABM



I. PRZYKŁADY DOTYCZĄCE PRODUKTÓW LECZNICZYCH



Przykład 1

Produkt leczniczy vs. placebo

Interwencja	Rituximab
Komparator	Placebo
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie
Cel badania	<p>Cel główny projektu dotyczył <u>wydłużenia okresu remisji idiopatycznego zespołu nerczycowego (IZN) steroidozależnego lub z częstymi nawrotami bez stosowania steroidów</u>. Cele dodatkowe stanowiły m.in. odstawienie steroidów bez nawrotu IZN, monitorowanie deplecji limfocytów B, jako biopskaźnika nawrotu czy też utworzenie sieci badawczej ośrodków nefrologii dziecięcej.</p> <p>Projekt był nowatorski, kompletny, bazujący na dobrze opisanych założeniach, trafiony w aspekcie celowości klinicznej i posiadający wszelkie atuty, aby jego realizacja zakończyła się sukcesem. Idiopatyczny zespół nerczycowy wymaga bezwzględnie leczenia. W przypadku braku podjęcia leczenia może w konsekwencji doprowadzić do zgonu pacjenta. <u>Lek będący przedmiotem badania jest stosowany u pacjentów pediatrycznych jako "off-label"</u>. Aktualnie jest on jedynie rekomendowany w sytuacji braku poprawy po zastosowaniu klasycznego schematu leczenia.</p>



Przykład 2

Kombinacja produktów leczniczych vs. standard terapii

Interwencja	Bortezomib i blinatumomab
Komparator	Standardowo stosowana linia terapeutyczna
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane
Cel badania	<p>Cel główny projektu dotyczył <u>zwiększenia dostępności do zaawansowanych terapii</u> dla wszystkich polskich dzieci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną, a także opracowanie opcji leczniczych przy użyciu zaawansowanej diagnostyki molekularnej całego genomu, dla pacjentów, którzy nie zareagowali na standardowy schemat terapeutyczny oraz wprowadzenie nowoczesnej diagnostyki do stratyfikacji ryzyka i do zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Zastosowanie wyników projektu umożliwi polskim pacjentom osiągnięcie wyników leczenia porównywalnych z osiąganymi w krajach Europy Zachodniej. Umożliwi także dostęp do nowych opcji leczniczych pacjentom z ostrą białaczką limfoblastyczną z fuzją BCR-ABL lub podtypem BCR-ABL-1 like z klasy ABL1 oraz z grupy bardzo wysokiego ryzyka i aktywacją szlaku sygnałowego JAK/STAT, którzy nie reagują odpowiednio na standardowe leczenie.</p>



Przykład 3

3 ramiona z innym skojarzeniem produktów leczniczych

Interwencja	Deksametazon + trametinib, ewerolimus i gilteritinib (jednocześnie 3 grupy)
Komparator	Brak komparatora
Rodzaj badania	Jednośrodkowe, randomizowane, otwarte
Cel badania	Celem było ustalenie zakresu bezpiecznych dawek <u>dotychczas niebadanego skojarzenia deksametazonu z lekami hamującymi wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnałów - trametinib, ewerolimus i gilteritinib</u> u pacjentów z rozpoznaniem nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej B-komórkowej. Leki będące przedmiotem badania albo nie były dotychczas stosowane u chorych z ALL (trametinib, gilteritinib) albo nie były stosowane w tym wskazaniu w skojarzeniu z deksametazonem w celu przywrócenia wrażliwości na glikokortykosteroidy (ewerolimus).



Przykład 4

Nowy schemat dawkowania vs. dotychczas stosowany schemat dawkowania

Interwencja	Prednizon + deksametazon w nowym schemacie
Komparator	Prednizon + deksametazon w poprzednio stosowanym protokole EURO-LB-02 i NHL-BFM-95
Rodzaj badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane
Cel badania	<p>W projekcie określone zostały 2 cele pierwszorzędowe przewidziane dla wszystkich pacjentów włączonych do badania oraz dla grupy chorych spełniających kryteria wysokiego ryzyka:</p> <ol style="list-style-type: none">1) porównanie skumulowanej częstości wystąpienia nawrotu chłoniaka w centralnym systemie nerwowym w grupach pacjentów poddanych we wstępnej fazie leczenia (tzw. Profazie) sterydoterapii z deksametazonem w dawce X mg/m² przez 14 dni (grupa badana) lub prednizonem w dawce Y mg/m² przez 21 dni z 9 dniową stopniową redukcją dawki (grupa kontrolna).2) porównanie przeżycia chorych, u których zastosowano zintensyfikowaną chemioterapię z przeżyciem chorych, u których przeprowadzono chemioterapię standardową. <p>Wyniki badania będą mogły wpłynąć w przyszłości na praktykę kliniczną w Polsce, poprzez zmianę standardu leczenia populacji pediatrycznej.</p>



Przykład 5

Produkt leczniczy + chemioterapia vs. Dane historyczne dot. grupy pacjentów

Interwencja	Dinutuksymab beta w skojarzeniu z chemioterapią
Komparator	Brak komparatora (porównane z historyczną grupą pacjentów z HR-NBL, u których po wystąpieniu niepowodzenia leczenia nie była stosowana immunochemioterapia)
Rodzaj badania	Jednośrodkowe, nierandomizowane (ze względu na stosunkowo małą liczebność grupy oraz jej dużą heterogenność; ch. ultrazadka)
Cel badania	Głównym celem była ocena bezpieczeństwa podawania DB w terapii skojarzonej z konwencjonalną chemioterapią u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (NBL) pierwotnie opornym na standardową chemioterapię oraz ze wznową lub progresją choroby. Założenia Projektu, ich uzasadnienie merytoryczne, wybór metodyki realizacji założonych celów oraz innowacyjność badanej metody terapeutycznej wskazywały na doświadczenie badaczy, rozumienie potrzeb systemu opieki zdrowia. Realizacja projektu dostarczy nie tylko dowodów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności zastosowanej interwencji terapeutycznej u chorych na NBL, co w przyszłości może skutkować opracowaniem skutecznej terapii. Projekt wpisywał się w założenia Narodowej Strategii Onkologicznej.



Przykład 6

Nowy radiofarmacutyk vs. dotychczas stosowany radiofarmacutyk

Interwencja	Radiofarmacutyk ^{225}Ac -DOTATATE + zimne analogi somatostatyny
Komparator	Terapia standardowa + długodziałające analogi somatostatyny
Rodzaj badania	Jednośrodkowe, randomizowane
Cel badania	<p>Celem badania była ocena skuteczności leczenia za pomocą innowacyjnej metody, z użyciem zupełnie nowego, dotąd nie stosowanego radiobiokoniugatu znakowanego emiterym alfa - ^{225}Ac-DOTATATE u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi i nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby i/lub zmianami w innych narządach, z postępującym obrazem choroby na dotychczas stosowanych metodach leczenia. Projekt dotyczył bardzo ważnego zagadnienia leczenia onkologicznego potrójnie ujemnego raka piersi u kobiet w Polsce.</p> <p>Projekt był innowacyjny i powinien przynieść w przyszłości realne korzyści pacjentom. Zastosowanie nowoczesnej, oparowanej w wyniku niniejszego projektu, metody leczenia z wykorzystaniem alfa emitery w terapii – Ac (^{225}Ac) na podstawie przeprowadzonych już wstępnych badań, daje nadzieję ciężko, nieuleczalnie chorym pacjentom na dalsze skuteczne leczenie.</p>



Przykład 7 Produkt leczniczy vs. Produkt leczniczy dla oceny skuteczności

Interwencja	Syrolimus, Trametynib
Komparator	Brak komparatora (ze względu na charakter badania; nieetyczne byłoby utworzenie obserwacyjnej grupy kontrolnej)
Rodzaj badania	Wielośrodkowe, nierandomizowane
Cel badania	<p>Celem badania było opracowanie optymalnego leczenia dla pacjentów z rozlanym naciekającym glejakiem mostu (DIPG) poprzez identyfikację istotnych dla terapii markerów molekularnych, dostosowanie rodzaju produktu leczniczego do wskazanych markerów oraz ocenę bezpieczeństwa i skuteczności wybranych leków (Syrolimus, Trametynib) w leczeniu rozlanych naciekających glejaków mostu u dzieci.</p> <p>Projekt zakładał przeprowadzenie ujednoliconego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u około 100 dzieci z DIPG. Do badania zostaną włączeni pacjenci pediatryczni, w wieku od ukończenia 3 roku życia do ukończenia 18 roku życia. Badanie obejmie pacjentów z terytorium całego kraju.</p> <p>Utworzona w ramach projektu baza danych obejmująca dane kliniczne 100 chorych oraz wyniki badań histologicznych, genetycznych i molekularnych będzie unikalnym w skali światowej materiałem danych molekularnych DIPG.</p>



Przykład 8

Produkt leczniczy off- label vs. placebo

Interwencja	Rapamycyna
Komparator	Placebo
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie
Cel badania	Celem badania było ustalenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia rapamycyną lekoopornych napadów padaczkowych w stwardnieniu guzowatym (TSC). Lek będzie podawany poza wskazaniami rejestracyjnymi; rapamycyna jest obecnie zarejestrowana w transplantologii. Badanie może dostarczyć dowodów nie tylko na skuteczną terapię rapamycyną w grupie chorych z padaczką o etiologii genetycznie uwarunkowanego uszkodzenia mózgu i całego organizmu jakim jest TS i tym samym prowadząc do rzeczywistej indywidualizacji terapii. Przede wszystkim jednak lek może być cenną alternatywną terapią dla pacjentów z padaczką lekooporną o innym podłożu ale napadach związanych z hamowaniem szlaku mTOR.



II. PRZYKŁAD DOTYCZĄCY WYROBÓW MEDYCZNYCH



Przykład

Istniejący na moment składania wniosku wyrób medyczny – algorytm

Interwencja	technologia BSD (B-matrix Spatial Distribution) oraz algorytmy oparte na sztucznej inteligencji do analizy obrazów MRI w populacji osób chorych (grupa badana)
Komparator	technologia BSD (B-matrix Spatial Distribution) oraz algorytmy oparte na sztucznej inteligencji do analizy obrazów MRI w populacji osób zdrowych (grupa kontrolna)
Rodzaj badania	Jednoośrodkowe, nierandomizowane
Cel badania	Celem badania była ocena przydatności klinicznej post-processingowej korekty obrazów MRI przy pomocy innowacyjnej technologii BSD (B-matrix Spatial Distribution), testowanej dotychczas w warunkach przedklinicznych, do monitorowania przebiegu choroby u pacjentów z rozpoznaniem postaci rzutowo-remitującej stwardnienia rozsianego (SM), a także możliwości jej wykorzystania dla stworzenia algorytmów oceniających opartych na sztucznej inteligencji (AI). Projekt wykorzystywał innowacyjną technologię opracowaną przez polskich badaczy. Jeżeli wyrób medyczny w postaci technologii BSD potwierdzi jej przydatność w przyszłości, to możliwe będzie wprowadzenie jej do praktyki klinicznej co w znacznym stopniu poprawiłoby możliwości diagnostyki stwardnienia rozsianego.



Dziękuję za uwagę



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH