

7 BROSZURA BADACZA

7.1 Wprowadzenie

Broszura Badacza stanowi zestawienie danych klinicznych i nieklinicznych, dotyczących badanego produktu, istotnych z punktu widzenia badania prowadzonego na ludziach. Jej celem jest udostępnienie tych informacji badaczowi i wszystkim osobom zaangażowanym w prowadzenie badania, co ma ułatwić zrozumienie i stosowanie się do protokołu i jego kluczowych założeń, takich jak: dawka leku, sposób dawkowania, metody podawania oraz zasady kontroli bezpieczeństwa terapii. Broszura Badacza wspiera uzasadnienie sposobu postępowania medycznego z uczestnikami badania klinicznego w trakcie jego trwania. Informacje w niej zawarte powinny być przedstawione w sposób zwięzły, prosty, obiektywny i wyważony, nie mający na celu promocji produktu, pozwalający na wyrobienie sobie przez klinicystę lub potencjalnego badacza, własnego poglądu na temat bilansu zysków i ryzyka oraz słuszności założeń badania klinicznego. Z tego powodu, w opracowywaniu Broszury Badacza powinna brać udział osoba z wykształceniem medycznym. Jej treść powinna być zaakceptowana przez ekspertów w poszczególnych specjalnościach.

Niniejsze zasady wskazują minimum informacji jakie powinny znaleźć się w Broszurze Badacza oraz sugerują ich układ. Można oczekiwać, że typ i zakres dostępnych informacji będzie zmieniał się w zależności od stopnia zaawansowania dotychczasowych badań nad danym produktem.

Jeśli produkt badany jest dostępny na rynku, a jego farmakologia jest powszechnie znana to szczegółowa Broszura Badacza może nie być konieczna. Tam, gdzie zezwalają na to odnośne władze odpowiednikiem Broszury Badacza może być aprobowany materiał informacyjny o produkcie, pod warunkiem, że zawiera on aktualną, przejrzystą i szczegółową informację o wszystkich istotnych dla badacza cechach danego produktu. Jeżeli dostępny na rynku produkt ma być badany pod kątem nowego zastosowania (np.: w nowych wskazaniach) to Broszura Badacza powinna zostać przygotowana pod kątem nowego zastosowania.

Broszura Badacza powinna być poddawana weryfikacji co najmniej raz w roku i jeśli trzeba, uaktualnieniu zgodnie z pisemnymi procedurami postępowania sponsora. W zależności od stopnia zaawansowania badań nad produktem i w miarę pojawiania się nowych, istotnych informacji wskazana może być częstsza weryfikacja. Należy pamiętać, że zgodnie z zasadami *GCP* nowe informacje mogą być na tyle istotne, że powinny być przekazane badaczowi, Niezależnej Komisji Etycznej i odnośnym władzom jeszcze przed umieszczeniem ich w zaktualizowanej wersji Broszury Badacza.

Ogólna zasada nakłada na sponsora obowiązek udostępnienia aktualnej wersji Broszury Badacza badaczowi, zaś badacz odpowiada za jej dostarczenie do odpowiedniej Niezależnej Komisji Etycznej. Jeśli badacz jest jednocześnie sponsorem badania, powinien upewnić się czy Broszura Badacza może zostać udostępniona przez producenta. Jeśli produkt badany jest dostarczany przez badacza-sponsora powinien on przekazać niezbędne informacje na jego temat personelowi, który będzie zaangażowany w prowadzenie badania. W przypadkach, kiedy tworzenie formalnej Broszury Badacza jest niepraktyczne, badacz-sponsor powinien w zastępstwie rozszerzyć rozdział informacji podstawowych w protokole tak, aby zawierał minimum wiadomości opisanych w niniejszych wskazówkach.

7.2 Założenia ogólne

Broszura Badacza powinna zawierać:

7.2.1 Strona tytułowa

Powinna zawierać nazwę sponsora, dane identyfikacyjne badanego produktu (takie jak numer badania, nazwa chemiczna i zaakceptowana nazwa międzynarodowa oraz nazwa handlowa - jeśli to prawnie dozwolone i pożądane przez sponsora) oraz datę wydania. Zaleca się również, aby zamieścić numer wydania oraz odnośnik do numeru i daty poprzedniego wydania, które jest zastępowane bieżącym wydaniem.

Przykład strony tytułowej przedstawiony jest w Załączniku 1.

7.2.2 Deklaracja poufności

Sponsor może, jeśli sobie tego życzy, zamieścić instrukcję dla badacza, aby traktował Broszurę Badacza jako dokument poufny, do wyłącznej informacji i użytku tylko dla niego i współpracującego z nim zespołu oraz dla Niezależnej Komisji Etycznej.

7.3 Treść Broszury Badacza

Broszura Badacza powinna zawierać następujące rozdziały, z których każdy powinien być zaopatrzony w listę piśmiennictwa, do którego się w nim odwoływano.

7.3.1 Spis treści

Przykład spisu treści Broszury Badacza przedstawiony jest w Załączniku 2.

7.3.2 Streszczenie

Krótkie streszczenie (zaleca się nie więcej niż dwie strony), które powinno zawierać najistotniejsze informacje o fizycznych, chemicznych, farmaceutycznych, farmakologicznych, toksykologicznych, farmakokinetycznych, metabolicznych i klinicznych właściwościach badanego produktu, ważne dla danego stopnia zaawansowania badań nad produktem.

7.3.3 Wprowadzenie

Krótkie wprowadzenie powinno zawierać nazwę chemiczną badanego produktu (oraz nazwę międzynarodową i handlową - jeśli została zatwierdzona), wszystkie jego aktywne składniki, grupę farmakologiczną i oczekiwaną pozycję leku w danej grupie (np. jego zalety w porównaniu z innymi lekami tej grupy). Ponadto we wprowadzeniu powinny się znaleźć przesłanki dla prowadzenia badań z zastosowaniem danego produktu i przewidywane wskazania profilaktyczne, lecznicze lub diagnostyczne. Wprowadzenie zawierać też powinno ogólny opis zasad oceny badanego produktu.

7.3.4 Właściwości fizyczne, chemiczne i farmakologiczne oraz skład i postać badanego produktu

Należy przedstawić opis badanego produktu z podaniem jego nazwy chemicznej i/lub wzoru strukturalnego oraz zwięzłego streszczenia na temat jego fizycznych, chemicznych oraz farmaceutycznych właściwości.

Aby można było podjąć odpowiednie kroki mające na celu zapewnienie bezpieczeństwa podczas badania, powinien być podany opis składników (z uwzględnieniem tzw. substancji pomocniczych) wraz z, jeśli to istotne, uzasadnieniem klinicznym. Należy również zamieścić instrukcję dotyczącą zasad postępowania z, i przechowywania danej postaci produktu. Wspomnieć trzeba o wszystkich strukturalnych podobieństwach do innych znanych związków chemicznych.

7.3.5 Badania niekliniczne

Wprowadzenie:

Powinny być tu przedstawione w formie streszczenia wyniki wszystkich nieklinicznych badań farmakologicznych, toksykologicznych, farmakokinetycznych i metabolicznych badanego produktu. Streszczenie to powinno opisywać metodykę i wyniki badań oraz zawierać omówienie znaczenia jakie mają dotychczasowe wyniki dla efektów terapeutycznych i możliwych niekorzystnych i niezamierzonych działań u ludzi.

Przedstawiane informacje można ująć w następujące pozycje (jeśli mają zastosowanie i są dostępne):

- gatunki na których prowadzono badania
- liczba i płeć zwierząt doświadczalnych w każdej grupie
- jednostka dawkowania (np.: miligram na kilogram (mg/kg))
- odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami
- drogę podania preparatu

- czas stosowania preparatu
- informacje o dystrybucji preparatu w ustroju
- czas obserwacji po przerwaniu podawania preparatu
- wyniki z uwzględnieniem następujących aspektów:
 - charakteru i częstości działań farmakologicznych lub toksycznych
 - ciężkości lub nasilenia działań farmakologicznych lub toksycznych
 - czasu do rozpoczęcia działania
 - odwracalności działania
 - czasu trwania działania
 - reakcji na dawkę⁸

Dla zapewnienia przejrzystości tych danych powinno się, w miarę możliwości, podawać je w postaci listy lub tabeli.

Wymienione poniżej rozdziały powinny zawierać omówienie najważniejszych odkryć z przeprowadzonych dotychczas badań, w tym zależności efektu działania preparatu od dawki i wszelkich spraw mających znaczenie dla dalszych badań na ludziach. Jeśli jest to możliwe, powinno się porównać dane na temat skutecznych i nietoksycznych dawek stosowanych u tego samego gatunku (tzn. omówienie indeksu terapeutycznego). Powinno zostać omówione znaczenie tych danych dla proponowanego dawkowania u ludzi. Jeśli jest to możliwe to wszelkie porównania powinny być robione raczej w odniesieniu do stężenia preparatu we krwi/w tkankach niż do stosowanych ilości na jednostkę masy ciała (mg/kg).

a) Farmakologia niekliniczna (doświadczalna)

W tej części zawrzeć należy podsumowanie na temat farmakologii badanego produktu i ewentualnie jego metabolitów w badaniach na zwierzętach. Streszczenie takie obejmować powinno zarówno badania poświęcone potencjalnemu kierunkowemu działaniu farmakologicznemu (np. poznaniu aktywności, wiązaniu się z receptorami, specyficzności działania) jak i badania dotyczące bezpieczeństwa (np. specjalne badania oceniające działania farmakologiczne inne niż spodziewane działanie terapeutyczne).

b) Farmakokinetyka i metabolizm badanego produktu u zwierząt doświadczalnych

Należy przedstawić w formie streszczenia farmakokinetykę, przemianę biologiczną i podatność na badany produkt u wszystkich gatunków zwierząt używanych w badaniach. Dyskusja nad tymi zagadnieniami powinna dotyczyć wchłaniania, miejscowej i ogólnej biodostępności badanego produktu (i jego metabolitów) oraz ich związku z danymi na temat

⁸W oryginale: *dose response* (przyp. tłum.).

farmakologii i toksykologii w modelu zwierzęcym.

c) Toksykologia

Należy przedstawić streszczenie danych na temat działań toksycznych obserwowanych w omawianych badaniach u różnych gatunków zwierząt. Streszczenie powinno dotyczyć następujących punktów:

- dawka pojedyncza
- dawki powtarzane/wielokrotne
- karcynogenność
- badania specjalne (np. nad wpływem drażniącym i uczulaniem)
- wpływ toksyczny na układ rozrodczy
- wpływ toksyczny na układ genetyczny (mutagenność)

7.3.6 Działanie u ludzi

Wprowadzenie

Część ta powinna zawierać wnikliwą dyskusję na temat znanych skutków działania badanego produktu u ludzi, zawierającą informacje na temat farmakokinetyki, metabolizmu, farmakodynamiki, reakcji na dawkę, bezpieczeństwa, skuteczności i innych własności farmakologicznych. Jeśli jest to możliwe, należy zamieścić streszczenie każdego zakończonego badania klinicznego. Powinno się również podać wszystkie informacje dotyczące wyników użycia badanego produktu poza badaniami klinicznymi, jak na przykład dotychczasowe doświadczenia z lekiem obecnym już na rynku.

a) Farmakokinetyka i metabolizm badanego produktu u ludzi

Powinno zostać przedstawione streszczenie informacji dotyczących farmakokinetyki badanego produktu z uwzględnieniem (jeśli takie informacje są dostępne):

- farmakokinetyki (metabolizm, wchłanianie, wiązanie z białkami osocza, dystrybucja i eliminacja z organizmu)
- biodostępności badanego produktu (bezwzględna i względna) z użyciem referencyjnej formy dawkowania
- charakterystyki badanej populacji (wiek, płeć, niewydolność narządów)
- interakcje (np.: z innymi produktami, wpływ diety)
- inne dane z zakresu farmakokinetyki (np. wyniki badań populacyjnych prowadzonych w ramach badań klinicznych)

b) Bezpieczeństwo i skuteczność

Należy tu przedstawić streszczenie dostępnych informacji na temat bez-

pieczeństwa badanego produktu (i ew. jego metabolitów), jego farmakodynamiki, skuteczności i reakcji na dawkę, uzyskanych w dotychczasowych badaniach przeprowadzonych na ludziach (zdrowych ochotnikach i/lub pacjentach). Należy omówić wnioski wynikające z powyższych informacji. W przypadku kiedy zakończono już pewną liczbę badań klinicznych, zalecane jest łączne podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności we wszystkich badanych wskazaniach/podgrupach. Szczególnie pomocne może być ujęcie w tabelę działań niepożądanych obserwowanych we wszystkich badaniach (dla wszystkich wskazań). Omówienia wymagają istotne różnice dotyczące charakteru/ częstości działań niepożądanych w różnych wskazaniach i podgrupach.

Broszura Badacza powinna zawierać dane na temat potencjalnego ryzyka i działań niepożądanych leku jakich można oczekiwać na podstawie wcześniejszych doświadczeń z produktem poddanym badaniu lub podobnymi produktami. Należy również zamieścić opis środków ostrożności lub specjalnego nadzoru, które powinny być zastosowane w trakcie stosowania produktu w celach badawczych.

c) Dane zebrane po zarejestrowaniu produktu

W Broszurze Badacza powinny być wymienione kraje, w których badany produkt został dopuszczony do obrotu lub wprowadzony na rynek. Należy streścić wszelkie znaczące informacje wynikłe z dotychczasowego stosowania produktu (np.: postać, dawki, drogi podania i działania niepożądane). W Broszurze Badacza powinny być również wymienione kraje, w których produkt nie został dopuszczony do obrotu, wnioski o jego rejestrację zostały odrzucone lub produkt został wycofany z rynku.

7.3.7 Podsumowanie danych i wskazówki dla badacza

W tym rozdziale powinno znaleźć się ogólne omówienie danych z badań nieklinicznych i klinicznych wraz ze streszczeniem informacji z wielu źródeł i w różnych aspektach na temat badanego produktu. W ten sposób badacz otrzymać powinien czytelną interpretację dostępnych danych wraz z oceną ich znaczenia dla przyszłych badań klinicznych.

Jeśli istnieje taka możliwość, to opublikowane wyniki dotyczące pokrewnych produktów powinny być także poddane dyskusji. Może to pomóc badaczowi w przewidywaniu działań niepożądanych lub innych problemów związanych z badaniem klinicznym.

Podstawowym celem tego rozdziału jest przekazanie badaczowi jasnej i zrozumiałej informacji o potencjalnym ryzyku i działaniach niepożądanych oraz szczególnych testach, obserwacjach i środkach ostrożności, jakie mogą być potrzebne w czasie badania klinicznego.

Podstawę tej informacji powinny stanowić dostępne dane o fizycznych, chemicznych, farmaceutycznych, farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych właściwościach badanego produktu.

Na podstawie dotychczasowych doświadczeń w zastosowaniu badanego produktu u ludzi oraz danych farmakologicznych, należy także podać badaczowi wskazówki dotyczące rozpoznawania i leczenia możliwego przedawkowania i działań niepożądanych.

7.4 ZAŁĄCZNIK 1**STRONA TYTUŁOWA** (*Przykład*)**NAZWA SPONSORA****Produkt:****Numer badania:**

Nazwa(y): chemiczna, międzynarodowa (jeśli zaakceptowana)
nazwa handlowa (jeśli to prawnie dozwolone i jeśli sponsor chce ją zamieścić)

BROSZURA BADACZA

Numer wydania:

Data wydania:

Numer wydania poprzedniego, zastępowanego obecnym:

Data wydania poprzedniego:

7.5 ZAŁĄCZNIK 2

SPIS TREŚCI BROSZURY BADACZA *(Przykład)*

- Deklaracja poufności (ewentualnie)
- Strona na podpisy (ewentualnie)
- 1. Spis treści
- 2. Streszczenie
- 3. Wprowadzenie
- 4. Właściwości fizyczne, chemiczne i farmaceutyczne preparatu oraz jego skład i postać
- 5. Badania niekliniczne
 - 5.1 Farmakologia niekliniczna
 - 5.2 Farmakokinetyka i metabolizm produktu u zwierząt doświadczalnych
 - 5.3 Dane toksykologiczne
- 6. Działanie u ludzi
 - 6.1 Farmakokinetyka i metabolizm produktu u ludzi
 - 6.2 Bezpieczeństwo i skuteczność
 - 6.3 Dane zebrane po zarejestrowaniu produktu
- 7. Podsumowanie danych i wskazówki dla badacza
- n.b. Wykaz piśmiennictwa obejmujący
 - 1. Publikacje
 - 2. Inne doniesienia i raporty

Wykaz taki powinien znajdować się na końcu każdego rozdziału.

Uzupełnienia (jeśli są)