

Szanowni Państwo,

Z przyjemnością chcielibyśmy zaprosić do zapoznania się z nowym numerem Newslettera POLCRO.

To wydanie zostało zdominowane aspektami związanymi z pandemią COVID-19.

WALNE ZGROMADZENIE ZWIĄZKU POLCRO

Na dzień 17 czerwca 2020 zaplanowane zostało jak co roku Walne Zgromadzenie Związku POLCRO. Podczas spotkania zatwierdzone zostanie sprawozdanie z działalności Związku przygotowane przez Zarząd oraz moderatorów grup roboczych, za ostatni – ósmy już – rok działalności oraz sprawozdanie finansowe. Walne Zgromadzenie zatwierdzi również sprawozdania Komisji Rewizyjnej oraz Sądów koleżeńskich.

W tym roku podczas Walnego Zgromadzenia (WZ) odbędą się również kolejne wybory do władz Związku. Zgodnie ze statutem kadencje poszczególnych organów trwają 2 lata i są wybierane właśnie podczas Walnego Zgromadzenia wszystkich przedstawicieli

Gorąco zachęcamy wszystkich Państwa do kandydowania do następujących organów Związku:

- Zarząd – skład 5 osobowy
- Komisja Rewizyjna – skład 3 osobowy
- Sąd Koleżeński I instancji – skład 3 osobowy
- Sąd Koleżeński II instancji - skład 3 osobowy.

Wszystkich chętnych prosimy o przedstawienie swojej kandydatury bezpośrednio do osoby uprawnionej do reprezentacji firmy podczas WZ. Kandydat powinien potwierdzić pisemnie wolę kandydowania do organów Związku.

Wstępnie ustalona data 17 czerwca może ulec zmianie ze względów epidemiologicznych. Ostateczne informacje zostaną przekazane do przedstawicieli Firm zrzeszonych w Związku.

LIDERZY BADAŃ KLINICZNYCH

III edycja branżowego konkursu Liderzy Badań Klinicznych trwa pomimo pewnych utrudnień związanych z pandemią COVID-19. W tegorocznej edycji, która wprowadza nową kategorię Start-Up wzięło udział 213 osób, z czego 93 osoby w kategorii Monitor Badań Klinicznych. Wyłonionych zostało po

5-ciu finalistów w każdej z kategorii: Koordynator Ośrodka Badawczego, Monitor Badań Klinicznych i Start-Up.

Pełna lista finalistów znajduje się na stronie internetowej konkursu: <http://www.liderzybadanklinicznych.pl/>.

W związku z sytuacją epidemiologiczną etap finałowy został przesunięty i planowany jest obecnie na lipiec/sierpień.

Wszystkim uczestnikom z naszych firm członkowskich dziękujemy za wzięcie udziału a wszystkim finalistom gratulujemy sukcesu i oczywiście kibicujemy życząc jak najlepszych rezultatów w finale.

WALKA Z COVID-19 - AKTUALNOŚCI ZE ŚWIATA

Międzynarodowe agencje tworzą wytyczne ułatwiające prowadzenie badań klinicznych dotyczących COVID-19 i proponują darmowe konsultacje dla firm chcących rozpocząć tego typu badanie, firmy farmaceutyczne działające w ramach IFPMA zobowiązały się do współpracy jednocząc siły w poszukiwaniach leku na infekcję koronawirusem, ilość badań klinicznych dotyczących COVID-19 wzrosła z ponad 300 do ponad 1300 w ciągu zaledwie jednego miesiąca. Czy to wystarczy, abyśmy w najbliższym czasie doczekali się skutecznego leczenia i/lub szczepionki na COVID-19?

Spośród ponad 1300 badań, większość dotyczy leczenia COVID-19, leczenia zapalenia płuc w infekcji COVID-19 oraz leczenia innych powikłań, w tym m.in. zapalenia płuc i ostrej niewydolności oddechowej. Mniej jest natomiast badań nad potencjalną szczepionką oraz dotyczących profilaktyki infekcji COVID-19.

Na ponad 300 leków badanych aktualnie w leczeniu i profilaktyce COVID-19, większość (ok. 280) znajduje się w fazie przedklinicznej, 4 leki weszły w fazę pierwszą, 16 jest w fazie drugiej a 4 w fazie trzeciej badań klinicznych. Najwięcej leków jest aktualnie badanych w Stanach Zjednoczonych (włączając fazę przedkliniczną), a sześciokrotnie mniej badań prowadzonych jest w Wielkiej Brytanii, która zajmuje pod tym kątem pierwsze miejsce w Europie.

Poza badaniami komercyjnymi, sporą pulę stanowią badania niekomercyjne. Największe badanie SOLIDARITY zostało zainicjowane przez WHO a

pierwsze kraje, które potwierdziły zainteresowanie badaniem i rozpoczęły prace dot. uruchomienia badania oraz identyfikacji ośrodków to (w kolejności alfabetycznej): Argentyna, Bahrajn, Francja, Hiszpania, Iran, Kanada, Korea Południowa, Norwegia, RPA, Szwajcaria i Tajlandia. Wg aktualnych danych planowanych jest 45 krajów. Także polskie ośrodki zgłosiły zainteresowanie prowadzeniem tego badania. Badanie SOLIDARITY ruszyło w marcu – 27 marca Norwegia włączyła pierwszego pacjenta. Aktualnie badanie toczy się także w Finlandii, Hiszpanii i Kanadzie. Zgodnie z ideą SOLIDARITY, włączenie pacjentów do jednego randomizowanego badania pomoże w szybkim ogólnosiątkowym porównaniu niesprawdzonych metod leczenia. Pozwoli to przezwyciężyć ryzyko wielu małych prób, które nie generują mocnych dowodów potrzebnych do ustalenia względnej skuteczności potencjalnych metod leczenia. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych, badań na zwierzętach i klinicznych wybrano następujące opcje leczenia dostępne w ramach protokołu SOLIDARITY: Remdesivir (poprzednio testowany w leczeniu Eboli, miał obiecujące wyniki w badaniach na zwierzętach w odniesieniu SARS i MERS, wywoływanych przez inne koronawirusy); Lopinawir / Ritonawir (zarejestrowany w leczeniu HIV) lub Lopinawir / Ritonawir z Interferonem beta-1a (stosowanym w stwardnieniu rozsianym); oraz chlorochina lub hydroksychlorochina (stosowane w leczeniu malarii i chorób reumatycznych).

Dodatkowo, w najbliższych dniach rozpocznie się program WHO SOLIDARITY II, którego celem ma być ustalenie, ile osób zostało zarażonych nowym koronawirusem. W badanie zakłada testowanie próbek krwi na obecność przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2.

Europejską odpowiedzią na badanie SOLIDARITY jest zainicjowane przez francuską agencję INSERM badanie DISCOVERY.

Mimo że badania mające na celu opracowanie szczepionki na COVID-19 stanowią mniejszość, na całym świecie pracuje nad tym kilkadziesiąt zespołów badawczych. Prace nad preparatem prowadzą duże firmy farmaceutyczne, mniejsze spółki biotechnologiczne, ośrodki akademickie i organizacje non-profit. Firmy i organizacje współpracują ze sobą,

aby wspólnym wysiłkiem jak najszybciej opracować szczepionkę na COVID-19. Aktualnie na świecie toczy się prawie 80 badań nad szczepionką przeciwko koronawirusowi. Część z nich wyszła poza fazę pierwszą.

Tworzenie nowej szczepionki to procedura czasochłonna, wieloetapowa i wymagająca znacznych nakładów finansowych. Zwykle badania trwają latami i wymagają milionowych inwestycji. W tym czasie sprawdza się bezpieczeństwo preparatu, a także jego efektywność. Chociaż w tym stuleciu mierzymy się już z trzecią epidemią wywołaną przez patogen z rodziny koronawirusów – wcześniej były to SARS-CoV-1 i MERS – wciąż nie opracowano zatwierdzonej szczepionki przeciwko tym czynnikom chorobotwórczym.

Przewidywany czas potrzebny na opracowanie szczepionki to minimum 12 do 18 miesięcy, przy optymistycznym założeniu, że jedna lub dwie pierwsze szczepionki, które zostaną wprowadzone w życie, będą skuteczne. Zazwyczaj tylko jedna na dziesięć eksperymentalnych szczepionek przechodzi wszystkie fazy badań aż do rejestracji. Dlatego im więcej firm stosuje różne podejścia do znalezienia szczepionki, tym większe szanse na jak najszybszą dostępność szczepionki.

Zespół naukowców z Instytutu Jennera na Uniwersytecie w Oxfordzie w Wielkiej Brytanii pod kierownictwem prof. Sary Gilbert jest bardziej optymistyczny w szacowaniu przybliżonego czasu dostępności szczepionki, aczkolwiek eksperymentalna szczepionka „ChAdOx1 nCoV-19”, którą opracowali weszła w fazę I/II badań klinicznych. Technologia opracowana przez naukowców z Uniwersytetu w Oxfordzie wykorzystuje wektor adenowirusowy (konstrukt ChAdOx1 i generuje silną odpowiedź immunologiczną już po podaniu 1 dawki. Jednocześnie użycie wektora wirusowego niezdolnego do replikacji nie wywołuje choroby u osoby szczepionej. Z uwagi na dużą immunogenność badacze wiążą z tą technologią duże nadzieje na skuteczność także u osób starszych i z chorobami współistniejącymi (np. cukrzyca), czyli obarczonych największą śmiertelnością w przebiegu COVID-19. Technologia oparta na wektorach adenowirusowych jest już dobrze poznana, do tej pory wykorzystano ją do prac nad szczepionkami

przeciwko kilku różnym chorobom zakaźnym, a także w terapii genowej.

Bardziej zaawansowane badania dotyczą szczepionki mRNA 2019-nCoV firmy Moderna. Rozpoczęcie badania II fazy co-sponsorowanego przez amerykańską agencję BARDA jest zaplanowane na początek czerwca br.

W Egipcie i Australii zaczynają się badania dotyczące skuteczności szczepionki BCG w profilaktyce zachorowań na COVID-19 u personelu medycznego, czyli osób w grupie podwyższonego ryzyka. Także inne produkty są badane w profilaktyce zachorowań na COVID-19, ale badania tego typu nie dotarły jeszcze do Europy.

W Polsce pierwsze badania są na etapie feasibility, a zgodnie z informacją potwierdzoną przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i produktów Biobójczych procesowanie wniosków dotyczących leczenia lub profilaktyki COVID-19 nie powinno przekroczyć 2 tygodni.

JAK POWSTAŁY I CZEGO DOTYCZĄ REKOMENDACJE „DOBRA PRAKTYKA BADAŃ KLINICZNYCH W TRAKCIE TRWANIA EPIDEMII COVID-19”

Sytuacja związana z pandemią COVID-19 jest dla branży badań klinicznych wyzwaniem w wielu wymiarach naszej działalności. Zrodziła ona potrzebę opracowania rekomendacji dla firm zrzeszonych odnośnie bezpieczeństwa pacjentów i pracowników, odnośnie jakości danych i ciągłości badań klinicznych tak pod kątem leczenia pacjentów, jak i weryfikowania danych. Celem poniższego artykułu nie jest cytowanie rekomendacji, które zebrane są w ogólnie dostępnej obszernej publikacji, ale opisanie procesu ich tworzenia oraz głównych przesłanek stojących za nimi.

Sytuacja związana z pandemią zmienia się niezwykle dynamicznie, ale już od wprowadzenia pierwszych ograniczeń w funkcjonowaniu polskiego społeczeństwa widać było potencjalne zagrożenia, z jakimi musimy się zmierzyć, w tym m.in.:

- Zalecenie unikania – zwłaszcza przez osoby chore i starsze wszelkich publicznych miejsc i środków transportu (bezpośredni wpływ na wizyty pacjentów, możliwa rezygnacja uczestników z badania, potrzeba

opracowania rozwiązań umożliwiających ciągłości ich udziału w badaniu i zaopatrzenia w produkt badany – aspekty prawne i praktyczne dotyczące np. dystrybucji IP do domu pacjenta)

- Ograniczenia podróży do tych naprawde niezbędnych – w tym podróży monitorów badań
- Ograniczenie dostępu do ośrodków dla monitorów, a nawet dla pacjentów i samych pracowników ośrodków
- Niewiadome ramy czasowe ograniczeń ani ich finalny zakres
- Potrzeba zapewnienia ciągłości działań operacyjnych i opracowania planu na rozładowanie zaległości po ustaniu kryzysu (np. zdalne działania monitorskie – w jakim zakresie i trybie)
- Działania w punktach zwrotnych dla badań (np. otwarcie/zamknięcie)

Na początku marca z inicjatywy grupy roboczej Jakość i Standardy POLCRO odbył się szereg spotkań, na które zaprosiliśmy kluczowe dla badań klinicznych w Polsce osoby także z organizacji GCPpl oraz Infarma. Już pierwsze spotkanie zaowocowało wystosowaniem do Urzędu Rejestracji listu sygnowanego przez wszystkie trzy organizacje, który podkreślił konieczność wydania przez UR rekomendacji odnośnie prowadzenia badań klinicznych w zaistniałej sytuacji wobec braku na tamten czas takiego oficjalnego stanowiska Urzędu.

Równolegle zaczęliśmy prace nad opracowaniem standardu Dobrych Praktyk, który byłby pomocny zbierając w jednym dokumencie znane nam rekomendacje władz regulatorowych innych krajów europejskich, EMA oraz Urzędu Rejestracji, jak i ich wykładnię proponowaną przez reprezentację czołowych przedstawicieli branży badań klinicznych w Polsce.

Prace szybko rozrastającego się zespołu zostały skoordynowane przez Bartłomieja Kopacza i Agatę Wiesiołek oraz rozdzielone w podgrupy robocze, które zajęły się:

- Regulacjami i aspektami prawnymi – grupie przewodni Maciej Kopec
- Działalnością operacyjną i zarządzaniem badaniami klinicznymi – pod przewodnictwem Anety Sitarskiej-Haber
- Badany Produkt Lecznicy – grupa pod wodzą Małgorzaty Kudelskiej
- Integralnością danych – koordynacją jej działań zajął się Przemysław Grochowski

Wynikiem prac zespołu jest dokument „Dobra praktyka Badań Klinicznych w trakcie trwania epidemii COVID-19” publikowany online m.in. na stronie www.polcro.pl i www.gcppl.org.pl. Dokument ma być w założeniu aktualizowany wraz z pojawiającymi się zmianami dotyczącymi samej sytuacji, jak i publikowanych kolejnych regulacji/rekomendacji władz – w momencie pisania niniejszego artykułu jest dostępna już druga wersja rekomendacji.

Część dotycząca aspektów prawnych i regulacji skupiła ekspertów, którzy przedstawili stronę legislacyjną zaistniałej w związku z COVID-19 sytuacji. Znajdziemy tu m.in. analizę regulacji dotyczących elektronicznego podpisu jako alternatywy dla podpisu odręcznego. W świetle utrudnień związanych z pandemią widać jak potrzebne jest osadzenie w realiach prawnych kwestii dokumentacji elektronicznej, podpisywania elektronicznego dokumentów, zdalnego dostępu do danych i dokumentów. Grupa legislacyjna odniosła się także do funkcjonowania Komisji Bioetycznych w kontekście ciągłości ich pracy i możliwości funkcjonowania ich w trybie pracy zdalnej.

Kluczowym przepisem w odniesieniu do wszelkich odstępstw od uzgodnionych i zatwierdzonych wcześniej procedur i procesów dotyczących badań klinicznych wydaje się być w Polsce art. 37y ustawy Prawo Farmaceutyczne który mówi, iż „w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia, które mogłoby wpłynąć na bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego, sponsor, albo badacz odstępują od prowadzenia badania klinicznego zgodnie z obowiązującym protokołem badania klinicznego. W takim przypadku sponsor i badacz mają obowiązek

zastosować odpowiednie środki w celu zapewnienia bezpieczeństwa uczestnikom badania klinicznego.” Na mocy tego przepisu możemy odstępować od protokołów, ale należy zauważyć, że odstępstwa powinny być motywowane wyłącznie zapewnieniem bezpieczeństwa, a nie np. celami biznesowymi stron prowadzących badanie. Grupa legislacyjna podejmuje temat wykładni tego przepisu w swoich rekomendacjach.

Część Dobrych Praktyk dotycząca operacji klinicznych i zarządzania badaniami podczas utrudnień związanych z pandemią szeroko opisuje aspekty szacowania ryzyka i zagrożeń oraz możliwe do implementacji środki zaradcze wraz z koniecznymi modyfikacjami wcześniej przyjętych procedur. Zebrano możliwe rozwiązania czerpiąc z doświadczeń przedstawicieli grupy ze strony zarówno sponsorów badań i firm CRO, jak i ośrodków badawczych. Uwzględniono poszczególne etapy badania klinicznego i przedstawiono przykłady możliwych rozwiązań problemów z jakimi spotkać mogą się zespoły zarządzające badaniem, nadzorujące je, czy zespoły ośrodków badawczych.

Ośrodki badawcze stają obecnie w obliczu utrudnionego dostępu do swoich instytucji, ograniczeń kadrowych z powodu nieobecności personelu, braku możliwości wizyt pacjentów i monitorów w ośrodkach w związku z rygorem izolacji i kwarantanny. W tej sytuacji omówiono możliwe do wprowadzenia modyfikacje przebiegu badania klinicznego, które przede wszystkim zapewnią bezpieczeństwo uczestników. Konieczne stało się pochylenie nad procesem świadomej zgody, który powinien być możliwy do zapewnienia, że uczestnik badania jest poinformowany w należyty sposób o badaniu czy modyfikacji wcześniejszych procedur. Powinien on w sposób niebudzący wątpliwości wyrazić i przekazać swoją wolę uczestnictwa w badaniu, a jednocześnie rozważyć należy czy jest bezpieczne i pożądane zapraszanie uczestnika do ośrodka badawczego. W oczywisty sposób tak w przypadku procesu świadomej zgody, jak i wizyt lekarskich, ewaluacji stanu i bezpieczeństwa pacjenta, dostarczenia czy podania produktu badanego, pozyskania kluczowych dla badania informacji oceniono możliwość i celowość wykonywania ich zdalnie – bez osobistego

stawiennictwa uczestnika badania klinicznego w ośrodku tak, aby zminimalizować ryzyko związane z epidemią COVID-19. Podobnie – konieczne stało się oszacowanie możliwości zdalnego monitorowania badania i wskazanie dobrych praktyk w opracowaniu efektywnego planu takich działań oraz praktycznego ich implementowania – w tym – efektywnej komunikacji. Zdalny nadzór nad badaniem klinicznym powinien być efektywny i dawać spodziewany efekt, ale nie powinien też zaburzać pracy ośrodków. Wypełnianie obowiązków sponsora badania w zakresie nadzoru nad jego przebiegiem jest szczególnie trudne, gdy z jednej strony sami sponsorzy i monitorzy są pozbawieni dostępu do ośrodków i oryginalnej dokumentacji, a z drugiej strony szereg procesów funkcjonuje w inny od zaplanowanego sposób. Ważne jest w tym czasie elastyczne podejście i świadomość, że wszelkie nieplanowane odstępstwa powinny mieć na celu zapewnienie bezpieczeństwa uczestników badań i tylko pod tym warunkiem jest uzasadnione ich wprowadzanie w trybie nadzwyczajnym bez oczekiwania na aprobatę władz regulatorowych i komisji bioetycznych. Postrzeganie bezpieczeństwa uczestników musi się rozciągać poza bezpośrednie krótkoterminowe zagrożenie, a jest to problem o tyle złożony, że przecież większość procedur i działań stron zaangażowanych w badania kliniczne ma u swych podstaw właśnie zapewnienie bezpieczeństwa ich uczestników. Niebagatelną kwestią jest też zapewnienie poufności danych uczestników badań klinicznych i musi być ona brana pod uwagę w każdym przypadku opracowywania alternatywnych procedur badaniowych.

Kolejnym dużym tematem, który należało podjąć był cały zespół działań wokół produktu badanego. W czasie restrykcji epidemiologicznych należy zatroszczyć się o możliwe problemy i zagrożenia – głównie w łańcuchy dystrybucji IP tak do uczestników badań, jak i do ośrodków. Konieczne stało się opracowanie procedur dostarczenia IP do miejsc zamieszkania uczestników w przypadkach, gdzie jest to konieczne dla bezpieczeństwa uczestników i możliwe do przeprowadzenia – możliwe są rozliczne rozwiązania uwzględniające doręczanie IP wyspecjalizowanym transportem kurierskim, transportem medycznym czy innymi sposobami.

Konieczne jest oszacowanie, czy jest to proces niezbędny dla bezpieczeństwa pacjentów i w jaki sposób zapewnić pożądane warunki transportu, jego bezpieczeństwo i jak wykluczyć możliwość groźnej dla pacjenta pomyłki. Inna kwestia to zaopatrzenie ośrodków badawczych w produkty badane i zapewnienie właściwego postępowania z IP w ośrodkach, gdy te pracują w okrojonych składach lub w warunkach kwarantanny. Procedury dotyczące dostarczania i podawania IP w warunkach kryzysowych są opracowywane równolegle przez sponsorów i przez ośrodki badawcze i o ile nie sposób podać dokładnych wytycznych, gdy każdy protokół i ośrodek ma odmienne warunki i czynniki, jakie zdecydują o finalnym kształcie takich procedur, to rekomendacje wskazują na pewne aspekty, które należy uwzględnić przy podejmowaniu decyzji specyficznych dla projektów i ośrodków.

Wreszcie kwestia, która wydaje się na pierwszy rzut oka mniej pilną w obliczu zagrożeń bezpieczeństwa uczestników i personelu związanego z prowadzeniem badań klinicznych – integralność, spójność i wiarygodność danych pozyskiwanych w badaniach klinicznych. Przyjęliśmy, że bezpieczeństwo jest nadrzędne i zgodnie z tym należy oszacować i wskazać, które dane, które informacje są kluczowe dla bezpieczeństwa uczestników. Te dane powinny być zbierane i analizowane jako priorytetowe – i można wskazać tu jako przykłady dane dotyczące zdarzeń niepożądanych czy te, które dotyczą kryteriów włączenia, lub oceny progresu choroby i decyzji co do dalszego leczenia. W rekomendacjach podkreślono ponadto wagę skierowania wysiłków zespołów badawczych na utrzymanie ciągłości pozyskiwania i wprowadzania danych do CRF – ma to kluczowe znaczenie dla umożliwienia zdalnego nadzoru nad prawidłowością procedur i ich przebiegiem w ośrodkach. Dane mogą być wstępnie ocenione pod względem zawartości i spójności nawet, jeśli nie są jeszcze zweryfikowane. Pozwolą one śledzić, które procedury były wykonane bez odstępstw, a które nie odbyły się, lub były zmodyfikowane na skutek kryzysu epidemicznego. Można też wychwycić zdarzenia niepożądane i potencjalne punkty ryzyka, a dodatkowo wprowadzając regularnie dane ośrodki unikną spiętrzenia zaległości.

Co do samego weryfikowania danych – zgodnie z zaleceniami EMA nie jest rekomendowane zdalne weryfikowanie danych poza wyjątkowymi przypadkami. W większości przypadków weryfikowanie zdalne pełnych oryginalnych zapisów poza siedzibą podmiotu prowadzącego dokumentację nie jest możliwe na mocy obowiązujących przepisów nawet w przypadku dokumentacji elektronicznej, natomiast weryfikowanie pseudonimizowanych kopii dokumentów nie jest w pełni tożsame z SDV i najczęściej wymagałoby powtórzenia weryfikacji po uzyskaniu dostępu do oryginalnych dokumentów źródłowych. W związku z powyższym nie jest rekomendowane prowadzenie tych czynności jako niepotrzebnie obciążających zespoły ośrodków. Odstępstwa dla których byłoby celowe dokonywanie zdalnej procedury weryfikowania dokumentacji mogą stanowić jedynie badania związane z leczeniem i zapobieganiem COVID-19 oraz te badania, które są na etapie finalnego zamykania bazy danych, a są badaniami kluczowymi dla potencjalnej rejestracji produktów leczniczych we wskazaniach zagrażających życiu bez dostępnych alternatywnych opcji terapeutycznych.

Zdalny monitoring badań jest bardzo ważną opcją i wręcz konieczną do podjęcia w czasie obecnych utrudnień, ale nie musi skupiać się za wszelką cenę na weryfikacji dokumentacji źródłowej, która jest tylko jednym z elementów składających się na obowiązki monitora i sponsora w zakresie nadzoru nad przebiegiem badania w ośrodkach.

W komentarzu do rekomendacji zwraca się uwagę na konieczność powoływania się w gorącym czasie pandemii na wiarygodne źródła informacji i regulacji – m.in. oficjalne strony:

- <http://urpl.gov.pl>
- <https://abm.gov.pl>
- <https://www.gov.pl/web/zdrowie>
- <https://www.ema.europa.eu/>

Finalną konkluzją rekomendacji jest konieczność wyciągnięcia wniosków na przyszłość z bezprecedensowej sytuacji w jakiej znaleźliśmy się w związku z pandemią COVID-19. Zespoły skupiają się na

rekomendacjach długoterminowych. Pojawiły się wnioski mówiące o potrzebie zmian pewnych dotychczas obowiązujących przepisów i takie będą zebrane i złożone jako propozycja zmian do Ministerstwa Zdrowia. Pojawiła się też nowa perspektywa zagrożeń dla przebiegu badań w skali, z jaką mało kto do tej pory się liczył – stąd być może w przyszłości trzeba będzie myśleć zawczasu o środkach zapobiegawczych i alternatywnych procesach badaniowych mając na uwadze podobne zagrożenia już na etapie opracowywania planu badania.

opracowanie

Przemysław Grochowski

Grupa Jakość i Standardy PolCRO

JAK SKUTECZNIE POPRAWIĆ REKRUTACJĘ I RETENCJĘ UCZESTNIKÓW W BADAANIACH KLINICZNYCH

Rekrutacja i retencja uczestników to kluczowe elementy decydujące o powodzeniu badania klinicznego. Przy faktycznych terminach rekrutacji, podwojonych w stosunku do planowanych oczekiwań, co najmniej 39% ośrodków rekrutuje niewystarczająco, a 11% nie udaje się zrekrutować nawet jednego pacjenta¹.

Z badań ankietowych (wykonanych wśród 1836 użytkowników portali społecznościowych) wynika, że co druga osoba jako barierę dla uczestnictwa w badaniach klinicznych wskazała „wystąpienie działań niepożądanych testowanego leku”. Ponadto ankietowani wykazywali się brakiem zaufania do firm farmaceutycznych, a nawet badaczy. Blisko 40 % ankietowanych wskazało obawy, że firmy farmaceutyczne wpływają na lekarzy prowadzących badania w celu wprowadzenia na rynek nowych leków. Co trzeci odpowiadający (35 proc) uważa, że pacjenci biorący udział w badaniu, są traktowani jak „króliki doświadczalne”. Blisko 1/3 (27 proc) uważa z kolei, że personel medyczny zataja ważne informacje, które mogłyby wpłynąć na decyzje o dalszym uczestnictwie pacjenta w badaniu².

Jakie istnieją rozwiązania w celu zwiększenia rekrutacji i retencji?

Pacjent i bezpieczeństwo pacjenta powinny znajdować się w centrum uwagi całego zespołu zaangażowanego w prowadzenie badania klinicznego. Coraz częściej mówi się o modelu „Patient Centricity”.

Kluczowe wydają się być wyzwania już na etapie Feasibility/Site ID. Dobór ośrodków bywa często nietrafiony. Dzieje się tak dlatego, że informacje o badaniu na tym etapie są szczerkowe, populacja potencjalnych pacjentów jest bardziej modelowa niż realna. Możliwe są także zmiany kryteriów włączenia do czasu otwarcia ośrodków. Ponadto, jak się okazuje, dużym wyzwaniem dla badaczy bywa wymóg zapewnienia odpowiedniej ilości czasu, koniecznej dla właściwego przeprowadzenia badania i ukończenia go w określonym terminie. Źródłem niepowodzeń może być także ograniczanie procesu feasibility do osoby PI - warto pozyskać dodatkową opinię na temat wykonalności badania np. ze strony kierownictwa ośrodka. Dodatkowym rozwiązaniem może być dobór ośrodków z wykorzystaniem własnej lub komercyjnej Bazy Ośrodków prowadzących badania kliniczne w Polsce.

Transparentność oraz przyspieszenie procedur administracyjnych związanych z rejestracją nowych badań mogą zwiększyć liczbę badań klinicznych prowadzonych w Polsce o 20-30%³. Na proces rekrutacji i retencji mogą wpływać niejasności interpretacyjne związane ze stosowaniem dyrektywy UE 2001/20/WE⁴, a także Rozporządzenie nr 536/2014 w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

Obok regulacji prawnych – wiele niejasności może budzić sam protokół badania, stąd ważne jest także szczegółowe omówienie z zespołem ośrodka kryteriów włączenia najpóźniej na wizycie inicjacyjnej. Ośrodek powinien rozumieć, jakich pacjentów poszukuje i przeanalizować aspekty praktyczne protokołu w celu zaplanowania rekrutacji. Na tym etapie należy też przemyśleć potencjalne ryzyko decyzji pacjenta o przedwczesnej rezygnacji z badania. Identyfikacja i wyjaśnienie wszelkich wątpliwości i zastrzeżeń uczestników powinno odbyć się już na etapie podpisywania świadomej zgody.

Współpraca z organizacjami pacjentów to także ciekawa alternatywa. Chorzy i ich rodziny poszukują nowych możliwości terapeutycznych. Zdarza się, że badanie kliniczne to jedyna szansa dla chorego na samodzielne funkcjonowanie, a w skrajnych przypadkach nawet na przedłużenie życia.

Współpraca z organizacjami pacjencjki zwiększa szansę na szybkie znalezienie odpowiedniej populacji

pacjentów oraz wczesne edukowanie ich z zakresu badań klinicznych. Dobre efekty przynosi edukacja dotycząca danego schorzenia poprzedzająca informacje o badaniu klinicznym.

Organizacje te zwykle mają swoich ekspertów medycznych, którzy decydują o tym czy informacja o danym badaniu wraz z listą ośrodków będzie rozpowszechniana wśród jej członków. Organizowane są również spotkania, podczas których - za zgodą sponsora - można przedstawić zatwierdzone przez KBE informacje o badaniu już bezpośrednio zainteresowanym.

Materiały edukacyjne to kolejny ważny aspekt rekrutacji i retencji uczestników badań. Ważne jest, aby pasowały do uwarunkowań kulturowych, społecznych i ekonomicznych danego kraju. Bardzo często ośrodki chciałby mieć wpływ na zawartość i formę materiałów jeszcze przed wizytą inicjującą. Materiały edukacyjne w badaniach klinicznych często pisane są językiem specjalistycznym, a materiały dla referujących lekarzy (Doctor to Doctor Letter) pomijają fakt, że z reguły kierowane są do tych, którzy nie mają w codziennej praktyce styczności z badaniami klinicznymi.

Pomocne są materiały informacyjne o badaniu, które można dać pacjentowi przed rozmową wstępną, np. w czasie oczekiwania na wizytę screeningową - forma przygotowania pacjenta. Dołożyć należy starań, aby materiały te były przystępne i w jak największym stopniu skonsultowane z badaczami w danym kraju.

Postęp technologii informacyjno-komunikacyjnej stosowanej także w ochronie zdrowia niesie nowatorskie rozwiązania, które mogą być wykorzystywane także w celu zwiększenia rekrutacji i retencji, zwłaszcza w trakcie trwania epidemii COVID19, należą do nich:

- eCOA (elektroniczne oceny wyników klinicznych) platforma integrująca różne formy cyfrowych danych pacjentów
- eSource pozwala na wyeliminowanie ogromnego obciążenia pracą w weryfikacji danych źródłowych (SDV) czyli powszechnej praktyki równoległego korzystania z systemów papierowych i cyfrowych
- eConsent – elektroniczny formularz świadomej zgody oferuje pacjentom więcej czasu na przyswojenie i rozważenie informacji przed

wyrażeniem zgody na badanie kliniczne. Może znacząco wpływać na rekrutację, a także retencję, gdyż pacjenci są lepiej poinformowani. Aż 2/3 spośród 50 największych firm farmaceutycznych rozważa jego zastosowanie⁵

- urządzenia stosowane w badaniach klinicznych, które łączą się z telefonem pacjenta, kierując dane biometryczne bezpośrednio do bazy danych wyników klinicznych
- telemedycyna - otoczenie regulacyjne i ramy instytucjonalne działalności telemedycznej w Polsce są nieadekwatne do jej prowadzenia. Regulacje prawne nie nadążają za szybko zmieniającą się rzeczywistością i postępem naukowym. Skutkiem tego są niejasności, czy i w jakim zakresie telemedycyna jest dopuszczalna w oparciu o aktualny stan prawny¹.

Równoległym do przedstawionych wcześniej technologii rozwiązaniem jest **Home Trial Support**. HTS w realizacji projektu scala wyżej wymienione czynniki. Model ten stosowany jest nie tylko przez firmy outsourcingowe, ale także przez czołowe CRO - także w Polsce. Wykwalifikowany personel medyczny w badaniach klinicznych pełni rolę **Clinical Trial Educators lub home nurses**. Osoby te przeprowadzają wizyty u pacjentów w domu. Edukują z zakresu IMP czy procedur i systemu, dostarczają materiały edukacyjne, pełnią rolę infolinii w zakresie danego produktu, dokonują inspekcji IMP, zbierają dane, a nawet pobierają materiał do badań laboratoryjnych. Edukatorzy odpowiedzialni są za zwiększenie rekrutacji i retencji. Home Trial Support pozwala pacjentom być aktywnym społecznie (zawodowo), a tym samym zmniejsza obciążenie wizytami w ośrodku. Przyspiesza badania kliniczne i sprawia, że są bardziej akceptowalne dla pacjentów. Średnio 40-50% wizyt określonych w protokole można przeprowadzić w domu. HTS zwiększa wydajność ośrodka o 60% lub więcej, a retencję uczestników nawet o 95%⁶. HTS nie może wszystkich wizyt uczestnika w badaniu zamienić na domowe - niektóre wymagają oczywiście konsultacji lekarskiej, specjalistycznego zbierania danych ze sprzętu medycznego przez eksperta dostępnego tylko w ośrodku, tym niemniej nawet częściowe przeniesienie ciężaru wizyt badaniowych na wizyty domowe ma duże znaczenie dla komfortu pacjentów i może być

decydującym czynnikiem w poprawie rekrutacji i retencji.

Pomimo, że rekrutacja ma kluczowe znaczenie dla rozpoczęcia badania klinicznego, retencja może mieć większe znaczenie dla płynnego przejścia badania przez poszczególne fazy. Utrzymanie uczestników do końca protokołu pozwala śledzić badanie, oszczędzić czas ośrodków, pieniądze i zasoby w tym procesie.

Istnieje zatem potrzeba zastosowania najskuteczniejszych sposobów utrzymania pacjentów w badaniu. Kluczowe znaczenie ma zapobieganie zarówno opóźnieniom w badaniu, jak i brakującym danym w przypadku wniosków rejestracyjnych. Wiele czynników może wpływać na podjęcie decyzji o rezygnacji, a każdy pacjent posiada własną sytuację i motywację. Niektóre z tych czynników są zewnętrzne, innym natomiast można zapobiec. Zrozumienie, dlaczego uczestnik decyduje się przerwać badanie to cenna informacja, która pomaga ustalić zmiany zapobiegające takiej sytuacji.

Oto wyniki ankiety, w której pytano uczestników badań o ich doświadczenia⁷

- 35% pacjentów, którzy przedwcześnie zrezygnowali z badania sądziło, że trudno jest zrozumieć formularz świadomej zgody w porównaniu z zaledwie 16%, którzy ukończyli badanie
- 64% pacjentów, którzy wcześniej zrezygnowali z badania, było zadowolonych z odpowiedzi na pytania podczas dyskusji o formularzu świadomej zgody w porównaniu z 89% pacjentów, którzy ukończyli badanie
- 38% pacjentów, którzy wcześniej zrezygnowali z badania, uważało wizyty w ośrodku za stresujące w porównaniu z 16%, którzy ukończyli badanie
- 47% pacjentów, którzy wcześniej zrezygnowali z badania stwierdziło, że byli „zmotywowani” do pozostania włączonym do badania w porównaniu z 78%, którzy ukończyli badanie

Niska świadomość oraz obawa pacjentów przed udziałem w badaniach klinicznych są barierą rozwoju badań klinicznych w Polsce, dlatego też alternatywne sposoby dotarcia do pacjentów to dobry sposób na poprawę rekrutacji i retencji. Jednym z nich jest strona: www.pacjentwbadaniach.abm.gov.pl powstała z inicjatywy pacjentów pod patronatem

Ministerstwa Zdrowia, przy współudziale grupy pacjenckiej, Polskiego Funduszu Rozwoju, Rzecznika Praw Pacjenta, POLCRO, Infarma, GCP.pl



Pacjent w badaniach klinicznych

Badania kliniczne

Pacjent w badaniach klinicznych

Bazy badań klinicznych

Słownik



Wyobraź sobie, że zachorowałeś i po dokładnym badaniu lekarz zaleca Ci udanie się do apteki po leki, które masz przyjmować, aby poprawić swoje zdrowie.

Jako pacjent zastanawiasz się zapewne skąd lekarz wie, że akurat te leki zadziałają czy jak często i w jakiej dawce powinieneś je przyjmować? Skąd wiesz, że są dla Ciebie bezpieczne i że można przyjmować je z innymi lekami?

Odpowiedzi na te pytania znajduje się w wynikach badań klinicznych, czyli procesie, w którym bada się przyszły lek. Ten proces odpowiada na pytania, czy lek jest bezpieczny i skuteczny.

Na naszej stronie opisujemy to, co ważne dla pacjenta szukającego informacji o badaniach klinicznych. Zapraszamy do lektury!



CZYM JEST BADANIE KLINICZNE?

Badanie kliniczne to proces, który ma za zadanie w najlepszy możliwy sposób sprawdzić skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii lub przyszłego leku.



JAK POWSTAJE LEK

Nowy lek tworzy się przeważnie w oparciu o potrzeby pacjentów chorych na określone schorzenie oraz szeroką i najbardziej aktualną wiedzę na temat danej jednostki chorobowej.



STANDARDY BADAŃ KLINICZNYCH

W celu zapewnienia rzetelności uzyskiwanych danych, opracowano i wdrożono reguły Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice - GCP). Zasady te winny być stosowane do wszystkich badań klinicznych, również tych prowadzonych w Polsce.

Sponsorzy chcąc pozyskać pacjenta często działają dwutorowo organizując kampanie informacyjne dla pacjentów oraz dodatkowe wsparcie w rekrutacji dla ośrodków. W niektórych projektach oprócz monitora pojawiają się jeszcze dodatkowe osoby współpracujące z ośrodkami np. Clinical Trial Edukator współpracujący z Monitorem od momentu wizyty inicjacyjnej do czasu zakończenia rekrutacji oraz Medical Science Liaison, mówiący w lokalnym języku badaczy konsultant medyczny. Konsultant prowadzi rozmowy z liderami w danej specjalizacji i wstępnie uczestniczy w etapie selekcji badaczy i ośrodków zainteresowanych przeprowadzeniem danego badania⁸. Konsultant pełni jedynie funkcję wspomagającą, reprezentatywną i pomimo swojego wykształcenia nie zastępuje monitora medycznego i

nie ma możliwości podejmowania medycznych decyzji w badaniu.

Stworzenie rozbudowanego zespołu wspierającego ma na celu także pozytywne wyróżnienie wizerunku sponsora w ośrodkach, które prowadzą konkurencyjne badania oraz zapewnienie nie tylko dodatkowego wsparcia w rozwiązywaniu bieżących problemów, ale także dodatkowej kontroli nad przebiegiem rekrutacji, ponieważ każdy z członków zespołu zobowiązany jest do oddzielnego raportowania a rekrutacja i jej wyniki stanowią nadrzędny wspólny cel.

Firma Janssen wydała w listopadzie 2019 roku artykuł porównujący rekrutację w prowadzonym przez siebie badaniu przed i po zaangażowaniu CTE. Wyniki rekrutacji wspartej przez Edukatorów były

spektakularne. Coraz więcej CRO uwzględnia osobę edukatora w ofercie dla sponsorów prowadzących badania w schorzeniach, w których jest duża konkurencja na poziomie ośrodka badawczego jak na przykład w chorobach gastroenterologicznych. Z wywiadu zebranego w 13 polskich ośrodków medycznych wynika, że zarówno koordynatorzy jak i badacze oceniają działania edukatorów bardzo pozytywnie i cenią wysiłek sponsora w tej kwestii, szczególnie w perspektywie aktualnej tendencji do zdalnego monitorowania opartego na scentralizowanym zarządzaniu ryzykiem.

Połączenie wszystkich nadmienionych koncepcji pozwala na zastosowanie modelu hybrydowego. Po wyciągnięciu wniosków z projektów pilotażowych hybrydowych prób klinicznych, firmy farmaceutyczne systematycznie włączają usługi skoncentrowane na pacjencie, w wyniku czego znaczna część badań zawiera elementy wirtualne. Prowadzenie badań klinicznych z ograniczeniem wizyt ośrodkach przyspiesza i zwiększa rekrutację oraz poprawia retencję⁹. Niezbędny jest plan zarządzania ryzykiem i bezpieczeństwem pacjenta zanim rozpocznie się badanie. Plan powinien określać w jaki sposób IMP zostanie dostarczony do pacjenta, w jaki sposób zapewni się bezpieczeństwo pacjenta odwiedzanego w domu oraz scenariusze ryzyka i opracowane plany awaryjne. Wielu sponsorów projektuje hybrydowe modele badań klinicznych pomimo wyzwań wynikających z regionalnych różnic regulacyjnych, dzięki czemu pozyskuje pacjentów szybciej, utrzymuje ich w badaniu dłużej, przyspieszając rozwój nowych leków i ułatwiając zakończenie długoterminowych badań klinicznych.

Źródła:

1. www.csdd.tufts.edu
2. www.politykazdrowotna.com/44922,czy-badania-kliniczne-sa-bezpieczne-dla-pacjenta
3. *Clinical Trials in Poland - Main Price Waterhouse Coopers of challenges*
4. *New open by the clinical research INFARMA*
5. www.dzp.pl/files/shares/Publikacje/Otoczenie_Regulacyjne_Telemedycyny_w_Polsce.pdf.pdf
6. www.themrn.co.uk

7. www.medavante-prophase.com/wpcontent/uploads/2018/09/2013ciscrp_study_ineligible_participants_and_those_who_drop_out.pdf
8. Vernarec K. *Three Common Site Selection Mistakes. Contract Pharma, Jul 12 2019, Fang J. Rolling Feasibility in Competitive Immuno-Oncology Trials. Pharmaceutical Outsourcing, March 20, 20*
9. www.outsourcing-pharma.com/Headlines/Promotional-Features/How-companies-are-realizing-the-potential-of-virtual-and-hybrid-clinical-trials

opracowanie

Justyna Kostańska i Renata Śledziwska
Grupa Jakość i Standardy POLCRO

PLANOWANE SZKOLENIA:

Grupa Jakość i Standardy przygotowuje i poprowadzi szkolenie - **warsztat dotyczący zdalnej wizyty monitorującej. Odbędzie się on 14 maja 2020 o godzinie 14 za pośrednictwem platformy SKYPE.** Szczegóły dotyczące czasu szkolenia i agendę prześlemy w osobnej, dedykowanej wiadomości.

Zachęcamy Państwa do aktywnego uczestniczenia w pracach POLCRO oraz o kontakt w przypadku tematów, które chcieliby Państwo umówić w większym gronie na forum.

WIADOMOŚCI Z GRUP ROBOCZYCH

Grupa Legislacyjna:

Pytania dotyczące działalności grupy prosimy kierować na adres: legal@polcro.pl

Grupa Szkoleniowa:

Pytania dotyczące działalności grupy prosimy kierować na adres: trainings@polcro.pl

Grupa Jakość i Standardy:

Pytania dotyczące działalności grupy prosimy kierować na adres: quality@polcro.pl