

Dobra praktyka Badań Klinicznych w trakcie trwania epidemii COVID-19

30 MARZEC 2020



INFARMA
Związek Pracodawców
Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych



Spis treści

WSTĘP.....	4
SPIS REKOMENDACJI I WYTYCZNYCH	5
REGULACJE I ASPEKTY PRAWNE	7
1.1 BEZPIECZEŃSTWO PRAWNE	7
1.1.1 Podpis odręczny (wet-ink) - czy istnieje alternatywa?	7
1.1.2 Art. 37y Prawa Farmaceutycznego - na co de facto nam pozwala?	7
1.1.3 Analiza prawna możliwości wynikających z sytuacji pandemii	8
1.1.4 Jak należy rozumieć sformułowania "niezwłocznie" czy "bez zbędnej zwłoki"	8
1.2 WSPÓŁPRACA Z KOMISJAMI BIOETYCZNYMI	9
1.2.1 Posiedzenia zdalne KB i tryb głosowania podczas takich posiedzeń.....	9
1.2.2 Czy możliwe są elektroniczne złożenia do komisji bioetycznych, a jeśli tak, to jaką drogą? 10	
1.2.3 Czy możliwe są potwierdzenia wpłynięcia dokumentacji do KE drogą e-mail?	10
1.2.4 Raportowanie SUSARów w okresie pandemii COVID-19?.....	11
1.2.5 Co zrobić, gdy regulamin komisji bioetycznej nie dopuszcza możliwości zdalnych posiedzeń?.....	11
1.3 WSPÓŁPRACA Z UPRL	11
1.3.1 Jak działać w czasie ograniczonej dostępności ekspertów (recenzentów URPL)?	11
1.3.2 Wymóg składania do URPL oryginałów dokumentów (pełnomocnictw i CV)	11
1.3.3 Czy możliwe są elektroniczne złożenia do URPL, a jeśli tak, to jaką drogą?	12
1.3.4 Priorytetyzacja złożzeń (nowe badania, zmiany istotne) - wspólne kryteria branży	12
1.3.5 Zgoda domniemana (silent approval) - czy i jak działa w okresie pandemii COVID-19?.....	13
1.3.6 Złożenie wniosku do Prezesa URPL o doręczenie w formie elektronicznej	13
1.3.7 Jakie podejście zastosować przy składaniu Urgent Safety Measures? Czy i kiedy składać poprawkę (istotną) do protokołu badania?	13
1.3.8 Wstrzymanie i ponowne wznowienie rekrutacji pacjentów z powodu pandemii COVID-19 - czy wymaga zmiany istotnej? Jak je raportować?	14
1.4 WSPÓŁPRACA Z UPRL I KOMISJAMI BIOETYCZNYMI	14
1.4.1 Odstępstwa od protokołu z powodu pandemii COVID-19 - w jaki sposób raportować je do URPL i komisji bioetycznych?	14
2. OPERACJE KLINICZNE.....	15
2.1 OŚRODEK BADAWCZY	15
2.1.1 Wizyty pacjentów	15
2.1.2 Ograniczona dostępność / nieobecności członów zespołu badawczego	16
2.1.3 Zamknięcie administracyjne ośrodków ambulatoryjnych.....	17
2.1.4 Wizyty przedstawicieli sponsora (m.in. monitorów) w ośrodku	17
2.2 REKRUTACJA PACJENTÓW	18

2.2.1 Wstrzymanie skringingu i randomizacji.....	18
2.3 ROZPOCZĘCIE NOWEGO BADANIA W OŚRODKU	18
2.3.1 Aktywacja ośrodków niemożliwa ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wizyty inicjującej.....	18
2.4 ŚWIADOMA ZGODA PACJENTA NA BADANIE KLINICZNE	18
2.4.1 Brak możliwości szybkiego uzyskania ponownej zgody uczestnika na nowe procedury	18
2.5 WYKONYWANIE OZNACZEŃ LABORATORYJNYCH.....	20
2.5.1 Brak możliwości wysyłki do laboratorium centralnego.....	20
2.5.2 Brak dostaw suchego lodu	21
2.5.3 Próbkę niepobrań ze względu na ograniczoną dostępność personelu medycznego	21
2.5.4 Brak możliwości odebrania próbek z ośrodków / kurierzy niewpuszczani do ośrodków	21
2.5.5 Brak wystarczającej ilości zestawów w ośrodku do wykonania pobrań	21
2.6 MONITOROWANIE BADAŃ KLINICZNYCH	21
2.6.1 Ograniczenia w wykonaniu remote visits ze względu na dostępność zespołu ośrodka	24
2.6.2 Proces nadzoru nad postępem badania /nadzór nad pracą CRA	24
2.7 RAPORTOWANIE ODSTĘPSTW OD PROTOKOŁU – PROTOCOL DEVIATIONS (PD).....	24
2.7.1 Sposób raportowania PD spowodowanych utrudnieniami w prowadzeniu badania wywołanymi epidemią, raportowanie do Agencji Leków/KB.....	24
2.7.2 Sposób raportowania PD w ramach wewnętrznych systemów sponsora	25
2.7.3 PD a inspekcje / audyty	25
3. BADANY PRODUKT LECZNICZY	27
3.1 ZARZĄDZANIE BADANYM PRODUKTEM LECZNICZYM.....	27
3.1.1 Opóźnienia w dostawie leków do ośrodka.....	27
3.1.2 Pacjent nie może odebrać leku w ośrodku.....	27
3.1.3 Personel ośrodka nie może wydać leku pacjentowi.....	28
3.1.4 Utrudniony dostęp do badanego produktu leczniczego w ośrodku	28
3.1.5 Dostęp do terapii wspierającej (non-IMP / SoC)	28
3.1.6 Postępowanie a forma / sposób podania badanego produktu leczniczego	28
3.1.7 Zwrot leku.....	29
3.1.8 Dokumentowanie odstępstw od protokołu badania	29
3.1.9 Naruszenie danych osobowych pacjentów	29
4. INTEGRALNOŚĆ DANYCH.....	30
4.1 DANE KRYTYCZNE DLA BEZPIECZEŃSTWA UCZESTNIKÓW BADAŃ	30
4.1.1 Potrzeba ustawienia priorytetu danych kluczowych dla bezpieczeństwa	30
4.2 DANE KRYTYCZNE DLA ZAKOŃCZENIA/PROWADZENIA BADANIA	30
4.2.1 Decyzje dotyczące danych kluczowych dla projektów badawczych - zagrożona ciągłość badań, analizy bezpieczeństwa, analizy finalne danych.....	30

4.3 DANE - CIĄGŁOŚĆ	30
4.3.1 Identyfikowanie zadań priorytetowych w zredukowanych zespołach badawczych	30
4.4 DANE – BRAKI	30
4.4.1 Ryzyko niekompletnych danych, a następnie trudności z identyfikacją i uzasadnieniem braków danych	30
4.5 DANE - POTRZEBA DOKUMENTOWANIA DODATKOWYCH LUB NADZWYCZAJNYCH DZIAŁAŃ ..	30
4.5.1 Podejmowanie nadzwyczajnych działań oraz angażowanie nowych osób i stron	30
4.6 DANE – ZAPEWNIENIE JAKOŚCI	31
4.6.1 Ograniczony dostęp do ośrodków - brak możliwości weryfikowania dokumentów źródłowych na miejscu	31
4.7 DANE - POUFNOŚĆ	32
4.7.1 Ryzyko ujawnienia danych osobowych i wrażliwych wynikające z wprowadzenia nadzwyczajnych procedur	32
4.8 NARASTAJĄCE ZALEGŁOŚCI WE WPROWADZANIU I WERYFIKOWANIU DANYCH	32
4.8.1 Kumulacja opóźnienia w pozyskiwaniu, wprowadzaniu i weryfikowaniu danych	32
5. KONTAKT	33

WSTĘP

W związku z obecną sytuacją związaną z rozprzestrzenianiem się wirusa SARS-CoV-2019 oraz dynamicznym wzrostem zachorowań na COVID-19, najwyższym i bezwzględnym priorytetem staje się ochrona i bezpieczeństwo uczestników badań klinicznych.

Zgodnie z Komunikatem Prezesa Urzędu Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 19 marca 2020 w sprawie badań klinicznych prowadzonych w warunkach pandemii zaleca się badaczom, sponsorom i innym osobom/podmiotom zaangażowanym w prowadzenie badań klinicznych, aby wprowadzać zmiany wynikające z konieczności dostosowania się do sytuacji epidemiologicznej i traktować je jako natychmiastowe środki bezpieczeństwa (zgodnie z art. 37y ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne

W opinii organizacji branżowych POLCRO, GCPpl oraz INFARMA, pandemia wirusa SARS-CoV-2019 jest bardzo poważnym zdarzeniem, który wpływa na bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego.

W rezultacie sponsor i badacz mają obowiązek rozważyć wszelkie ryzyka i zastosować odpowiednie środki w celu zapewnienia bezpieczeństwa uczestnikom badania klinicznego.

Dlatego też przekazujemy proponowane dobre praktyki i możliwe rozwiązania, które można rozważyć i dostosować do każdego badania klinicznego (komercyjnego i niekomercyjnego) w celu wyeliminowania ryzyka. Część z przedstawionych rekomendacji istnieje już jako rozwiązania wprowadzone przez Sponsorów, Ośrodki czy Komisje Bioetyczne.

Dokument, który przekazujemy do szerokiej dystrybucji, będzie podlegał modyfikacjom, zależnie od pojawienia się kolejnych rekomendacji, komunikatów i uwag ze strony URPL, Komisji Bioetycznych, Ministerstwa Zdrowia, oraz innych instytucji i podmiotów zaangażowanych w prowadzenie badań klinicznych.

Zwracamy jednocześnie Państwa uwagę na pojawiające się nieprawdziwe informacje dotyczące rekomendacji w zakresie COVID-19. Sugerujemy korzystanie tylko ze sprawdzonych źródeł tj.:

- <http://urpl.gov.pl/pl>,
- <https://abm.gov.pl/>
- <https://www.gov.pl/web/zdrowie>

Prosimy o uważne weryfikowanie pojawiających się doniesień i w celu potwierdzenia skontaktowanie się z osobami wymienionymi w tym dokumencie

Chcielibyśmy jednocześnie podziękować wszystkim osobom i instytucjom, które przyczyniły się do powstania inicjalnej wersji rekomendacji i będą w dalszym ciągu pracować nad ich rozwijaniem.

SPIS REKOMENDACJI I WYTYCZNYCH

1. Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic version 2 27/03/2020
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf
2. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic 27/03/2020
<https://www.fda.gov/media/136238/download>
3. Informacja Prezesa z dnia 24 marca 2020 r. w sprawie wytycznej Komisji Europejskiej dotyczącej zarządzania badaniami klinicznymi w okresie pandemii wirusa SARS-CoV-2019 (COVID-19)
<http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-z-dnia-24-marca-2020-r-w-sprawie-wytycznej-komisji-europejskiej-dotycz%C4%85cej>
4. Komunikat Prezesa z dnia 23 marca 2020 roku w sprawie aktualizacji informacji zawartych we wniosku dotyczącym udzielania odstępstwa od wymogów rejestracyjnych, przewidzianego w art. 55 ust. 1 rozporządzenia nr 528/2012
<http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-prezesa-z-dnia-23-marca-2020-roku-w-sprawie-aktualizacji-informacji-zawartych-we-wniosku>
5. Wizyty domowe w czasach zagrożenia COVID-19 23/03/2020
http://adst.mp.pl/s/www/covid19/wizyta+domowa_COVID19.pdf
6. Komunikat Prezesa z dnia 19 marca 2020 r. w sprawie badań klinicznych prowadzonych w warunkach pandemii
<http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-prezesa-z-dnia-19-marca-2020-r-w-sprawie-bada%C5%84n-klinicznych-prowadzonych-w-warunkach>
7. Informacja Prezesa z dnia 19 marca 2020 r. w sprawie komunikatu Europejskiej Agencji Leków dotyczącego zbierania zespołów badawczych badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych w zakażeniach spowodowanych wirusem SARS-CoV-2019 (COVID-19)
<http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-z-dnia-19-marca-2020-r-w-sprawie-komunikatu-europejskiej-agencji-lek%C3%B3w>
8. Komunikat Prezesa z dnia 17 marca 2020 r. w sprawie sposobu oznaczania składanej dokumentacji dotyczącej koronawirusa SARS-CoV-2 do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-prezesa-z-dnia-17-marca-2020-r-w-sprawie-sposobu-oznaczania-sk%C5%82adanej-dokumentacji>

9. Komunikat Dyrektora Generalnego z dnia 17 marca 2020 r. w sprawie działalności Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w związku z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2

<http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-dyrektora-generalnego-z-dnia-17-marca-2020-r-w-sprawie-dzia%C5%82alno%C5%9Bci-urz%C4%99du-rejestracji>

10. Komunikat Prezesa z dnia 13 marca 2020 r. w sprawie udzielania odstępstwa od wymogów rejestracyjnych przewidzianego w art. 55 ust. 1 rozporządzenia nr 528/2012 dotyczącego produktów biobójczych w związku z pandemią wywołaną koronawirusem SARS-Cov-2

<http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-prezesa-z-dnia-13-marca-2020-r-w-sprawie-udzielania-odst%C4%99pstwa-od-wymog%C3%B3w-rejestracyjnych>

11. Informacja z dnia 13 marca 2020 roku w sprawie działań zmierzających do zahamowania rozprzestrzeniania się wirusa SARS-CoV-2019

<http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-13-marca-2020-roku-w-sprawie-dzia%C5%82a%C5%84-zmierzaj%C4%85cych-do-zahamowania>

REGULACJE I ASPEKTY PRAWNE

1.1 BEZPIECZEŃSTWO PRAWNE

1.1.1 Podpis odręczny (wet-ink) - czy istnieje alternatywa?

Obecnie podpis kwalifikowany oraz podpis zaufany są traktowane jako ekwiwalent podpisu odręcznego.

1. Podpis zaufany:

<https://www.gov.pl/web/cyfryzacja/podpisz-dowolny-dokument-wykorzystaj-do-tego-profil-zaufany>

2. Podpis zaufany posiada każda osoba dysponująca profilem zaufanym, uzyskanie profilu zaufanego jest bezpłatne. Dokumenty można podpisywać za pośrednictwem "podpisywarki":

<https://moj.gov.pl/uslugi/signer/upload?xFormsAppName=SIGNER>

3. Podpis kwalifikowany jest usługą płatną. Lista dostawców znajduje się poniżej:

<https://www.nccert.pl/index.htm>

4. Istnieje również możliwość składania podpisu wydanego przez kwalifikowane podmioty w UE.

<https://www.biznes.gov.pl/pl/firma/sprawy-urzedowe/chce-zalatwic-sprawe-w-urzedzie/dlaczego-warto-zalatwiac-sprawy-urzedowe-przez-biznes-gov-pl-i-jak-to-zrobic/profil-zaufany-i-podpis-elektroniczny-zalatwianie-spraw-online-na-biznes-gov-pl-oraz-innych-serwisach-administracji>

5. Lista instytucji wydających podpis kwalifikowane na terenie UE znajduje się pod poniższym linkiem:

<https://webgate.ec.europa.eu/tl-browser/#/>

6. Rekomenduje się podjęcie dialogu z Prezesem URPL w celu uzyskania informacji czy w związku z pandemią byłaby możliwość odejścia od obowiązujących reguł dot. składania dokumentów, bądź ich tymczasowej zmiany na bardziej elastyczne. W naszej ocenie nie należy sugerować Prezesowi konkretnych rozwiązań, a jedynie przekonać go by zweryfikował na jakie ustępstwa urząd mógłby się zgodzić. W trakcie dialogu warto wskazać Prezesowi mankamenty obecnych rozwiązań.

1.1.2 Art. 37y Prawa Farmaceutycznego - na co de facto nam pozwala?

Art. 37y pozwala na odstępnie od prowadzenia badania klinicznego zgodnie z obowiązującym protokołem w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia, które mogłoby wpłynąć na bezpieczeństwo uczestników badania. Ww. przepis PF odnosi się jedynie do rozpoczętych i prowadzonych badań. O zaistniałej sytuacji i środkach bezpieczeństwa Sponsor ma obowiązek niezwłocznie poinformować Prezesa URPL i komisję bioetyczną, która opiniowała badanie kliniczne.

1. Rekomendujemy postępowanie zgodne z komunikatem Prezesa URPL z dnia 19 marca 2020 r. w sprawie badań klinicznych prowadzonych w warunkach pandemii zgodnie, z którym zaleca się aby zmiany wynikające z konieczności dostosowania się do sytuacji epidemiologicznej traktować jako natychmiastowe środki bezpieczeństwa zgodnie z art. 37y PF oraz dopuszcza się, by powyższe informacje przysyłać mailowo na adres: urpl@urpl.gov.pl
2. Proponujemy zastosowanie analogicznej praktyki w komunikacji z komisjami bioetycznymi.
3. Każdorazowo przesłanką warunkującą możliwość odstąpienia od prowadzenia badania klinicznego, zgodnie z obowiązującym protokołem w oparciu o art. 37y PF jest wystąpienie zdarzenia, które mogłoby wpłynąć na bezpieczeństwo konkretnych uczestników badania klinicznego.

1.1.3 Analiza prawna możliwości wynikających z sytuacji pandemii

siła wyższa i in. - na ile prawo pozwala nam na działania niestandardowe (np. elektroniczne złożenia do URPL, zaniechanie składania oryginałów dokumentów, itp.)?

W komunikacie z dnia 24 marca 2020 r. Prezes URPL jedynie uwypuklił wynikające z obowiązującego prawa reguły doręczeń dokumentów drogą elektroniczną, które funkcjonowały przed ogłoszeniem pandemii. W komunikacie Prezes URPL nie zaproponował nowych rozwiązań, które mogłyby stanowić odpowiedź na zaistniałą sytuację, a także nie dopuścił odstępstw od obowiązku składania oryginalnych dokumentów. Jednym z ryzyk towarzyszących brakowi alternatywnych rozwiązań jest rozbudowana (często międzynarodowa) struktura firm z branży medycznej, a w związku z tym problem w założeniu profilu zaufanego ePUAP, umożliwiającego podpisywanie dokumentów w imieniu danego podmiotu. Jedyną dopuszczalną obecnie możliwością byłoby zastosowanie kwalifikowanego podpisu elektronicznego, jednakże jego uzyskanie wymaga stosownej weryfikacji, której wykonanie w okresie pandemii jest znaczenie utrudnione. Reasumując, bez posiadania jednego z dwóch typów podpisów elektronicznych, skorzystanie z proponowanych przez Prezesa URPL ścieżek jest niemożliwe.

1. Rekomendujemy podjęcie dialogu z Prezesem URPL, tak by w okresie pandemii odpowiedzieć na potrzeby branży i wypracować tymczasowe odstępstwo od przyjętych obecnie reguł.

1.1.4 Jak należy rozumieć sformułowania "niezwłocznie" czy "bez zbędnej zwłoki" które w kontekście pandemii COVID-19 pojawiają się w różnych oficjalnych komunikatach i wytycznych?

1. Zasada jest taka, że "niezwłocznie" czy „bez zbędnej zwłoki” nie oznacza, że sprawa ma być załatwiona natychmiast, ale tak szybko jak to możliwe tj. w najkrótszym możliwym terminie. Dedykowany do załatwienia sprawy organ powinien przystąpić do

rozpatrywania natychmiast, ale jednak samo rozpatrzenie sprawy może nastąpić w pewnym przedziale czasowym.

2. Sformułowania: "niezwłocznie" czy "bez zbędnej zwłoki", które w swoich komunikatach i wytycznych wykorzystuje Prezes URPL wynikają z art. 35 Kodeksu postępowania administracyjnego. Organ administracji publicznej powinien prowadzić postępowanie w sposób sprawny, bez nieuzasadnionego wstrzymywania i przewlekania swoich czynności, tak by zakończenie postępowania nastąpiło w najkrótszym możliwym terminie. Jest to pewnego rodzaju instrukcja dla organów, by terminy załatwienia sprawy określone w KPA traktować jako terminy maksymalne. Podsumowując: „bez zbędnej zwłoki/”niezwłocznie” z KPA = najszybciej jak jest to możliwe, ale nie później niż w terminie ustawowym.
3. Z kolei „niezwłocznie” w rozumieniu kodeksu cywilnego oznacza, że dana czynność ma zostać wykonana w możliwie najkrótszym (realnym) terminie. Realny termin ustala się w oparciu o okoliczności danej sprawy.

1.2 WSPÓŁPRACA Z KOMISJAMI BIOETYCZNYMI

1.2.1 Posiedzenia zdalne KB i tryb głosowania podczas takich posiedzeń jakie możliwości dają obecne przepisy prawa?

Bez dodefiniowania warunków prowadzenia posiedzeń komisji bioetycznych w formie zdalnej, większość komisji bioetycznych w Polsce wstrzyma prawdopodobnie swoją działalność, co może uniemożliwić lub utrudnić inicjowanie badań klinicznych (łącznie z tymi, które dotyczą COVID-19 i którym URPL nadał wysoki priorytet). Patrz: artykuł w Polityce Zdrowotnej z dn. 25.03.2020:

<https://www.politykazdrowotna.com/56233,covid-19-komisje-bioetyczne-pilnie-potrzebne>

1. Na gruncie aktualnych polskich przepisów (Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych oraz Kodeks postępowania administracyjnego), prowadzenie posiedzeń zdalnie przez komisje bioetyczne jest znacząco utrudnione. Niemniej, jak pokazują doświadczenia komisji bioetycznych, które nie przerwały swojej działalności, posiedzenia takie są możliwe, przy zachowaniu pewnych warunków:
 - 1) Komunikacja może odbywać się poprzez wymianę wiadomości e-mail, z użyciem powszechnie dostępnych komunikatorów, telekonferencji, wideokonferencji i innych rozwiązań teleinformatycznych.
 - 2) We wspomnianym rozporządzeniu znajduje się przepis (par. 6 ust. 5) określający, że komisja bioetyczna podejmuje uchwałę wyrażającą opinię w drodze głosowania tajnego. W związku z tym zalecane jest skorzystanie z darmowych narzędzi – np. przy skrzynce pocztowej na Gmail (nieodpłatna) znajdują się formularze, które po wypełnieniu mogłyby umożliwić głosowanie tajne (w formularzach można wstawić pytania w formule ankietowej). Alternatywnie osoba organizująca głosowanie

może zebrać głosy członków komisji drogą e-mail. Takie głosowanie nie spełnia jednak wymogu tajności zgodnie ze stanowiskiem doktryny.

- 3) Zgodnie z par. 6 ust. 7 wspomnianego rozporządzenia: „Uchwałę komisji bioetycznej podpisują członkowie biorący udział w jej podjęciu.”. Z kolei z par. 7 powyższego rozporządzenia stanowi, że „Przewodniczący komisji bioetycznej przekazuje bezzwłocznie uchwałę wyrażającą opinię podmiotowi zamierzającemu przeprowadzić eksperyment medyczny”.
2. Ponadto w związku z tym, że w kontekście orzecznictwa sądów administracyjnych przyjęła się praktyka, by do postępowań przed komisjami bioetycznymi stosować KPA, a uchwałę komisji bioetycznej traktować jako decyzję administracyjną, to należałoby rozważać jej konieczne elementy w świetle przepisów KPA. Zgodnie zaś z art. 107 KPA, który określa elementy składowe decyzji, a wśród nich: "podpis z podaniem imienia i nazwiska oraz stanowiska służbowego pracownika organu upoważnionego do wydania decyzji, a jeżeli decyzja wydana została w formie dokumentu elektronicznego - kwalifikowany podpis elektroniczny". W przypadku nie posiadania podpisu kwalifikowanego podpisu elektronicznego przez członka komisji pracującego zdalnie, może on podpisać się pod "osobną" listą obecności, udostępniając jej skan, a oryginał dostarczyć do biura komisji, gdy tylko będzie to możliwe (np. po okresie pandemii).

1.2.2 Czy możliwe są elektroniczne złożenia do komisji bioetycznych, a jeśli tak, to jaką drogą?

1. Na gruncie KPA (art. 14 par. 1) w znakomitej większości przypadków nie możemy odejść od pisemnej formy doręczeń do i z komisji bioetycznych (wyjątek stanowi forma dokumentu elektronicznego opatrzonego podpisem kwalifikowanym). Niemniej dla umożliwienia/ ułatwienia funkcjonowania komisji bioetycznych i systemu oceny etycznej w okresie pandemii COVID-19, rekomendowany jest następujący tryb postępowania:
 - 1) W przypadku notyfikacji (niewymagających wydania opinii przez komisję bioetyczną) wystarczające są doręczenia na wskazane adresy e-mail. Po okresie pandemii, gdy możliwy już będzie powrót do dotychczasowego trybu doręczeń, dokumenty należy dostarczyć zbiorczo z zachowaniem wymaganej formy pisemnej określonej w KPA.
 - 2) W przypadku wniosków wymagających opinii komisji bioetycznej konieczne jest utrzymanie dotychczasowego trybu doręczeń w formie pisemnej. Niemniej dla ułatwienia/ przyspieszenia trybu rozpatrywania wniosków rekomendowane jest równoległe prowadzenie korespondencji na wskazane adresy e-mail.
2. W przypadku plików o dużych rozmiarach (np. IB, DSUR) zalecane jest przesyłanie ich w formacie .zip.

1.2.3 Czy możliwe są potwierdzenia wpłynięcia dokumentacji do KE drogą e-mail?

1. Część komisji bioetycznych działała już tak przed pandemią COVID-19 - drukowany był list przewodni i po podpisaniu i zeskanowaniu przesyłany zwrótnie na wskazany adres e-mail wnioskodawcy. Niektóre komisje bioetyczne praktykują proste wiadomości e-mail, precyzujące, jakie dokumenty wpłynęły.

1.2.4 Raportowanie SUSARów w okresie pandemii COVID-19?

1. Rekomendowane są tu ogólne zasady dot. złożenia typu notyfikacji:
 - w przypadku notyfikacji (nie wymagających wydania opinii przez komisję bioetyczną) wystarczające są doręczenia na wskazane adresy e-mail. Po okresie pandemii, gdy możliwy już będzie powrót do dotychczasowego trybu doręczeń, dokumenty należy dostarczyć zbiorczo z zachowaniem wymaganej formy pisemnej określonej w KPA.
2. Dodatkowo, by ułatwić pracę komisjom bioetycznym, zalecane jest uporządkowanie przekazywanych dokumentów wg protokołów badań (osobna wiadomość e-mail dla każdego protokołu).
3. Praktykowane bywa dzielenie się z komisjami bioetycznymi informacjami nt. bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych (w tym SUSARami) za pośrednictwem dedykowanych do tego celu platform. Takie rozwiązanie może być stosowane alternatywnie do komunikacji drogą e-mail, o ile w tej sprawie nastąpi porozumienie pomiędzy Sponsorem/ CRO a daną komisją bioetyczną.

1.2.5 Co zrobić, gdy regulamin komisji bioetycznej nie dopuszcza możliwości zdalnych posiedzeń?

1. Jeśli nie jest możliwa szybka zmiana regulaminu komisji, do rozważenia są następujące rozwiązania:
 - 1) Stworzenie załącznika do regulaminu, określającego warunki prowadzenia posiedzeń zdalnych
 - 2) Uzyskanie zgody na czasowe odstępstwo od regulaminu, zgodnie z procedurami obowiązującymi w danej komisji bioetycznej (każdorazowo przed posiedzeniem komisji lub jednorazowo na cały okres trwania pandemii COVID-19).

1.3 WSPÓŁPRACA Z UPRL

1.3.1 Jak działać w czasie ograniczonej dostępności ekspertów (recenzentów URPL)? (Dostępność recenzentów w Urzędzie, obciążenie recenzentów)

1. Na dzień 23.03.2020 Urząd potwierdza, że nie ma opóźnień w ocenie recenzentów.
2. Przesyłanie dokumentacji recenzentom w formie/drogą elektroniczną
3. Zgodnie z rekomendacją EMA - sponsorzy powinni mieć na uwadze obciążenie recenzentów i przysyłać wyłącznie poprawne i kompletne wnioski/dokumentację, zawierające wyłącznie konieczne zmiany. Należy unikać „over-reporting”.

1.3.2 Wymóg składania do URPL oryginałów dokumentów (pełnomocnictw i CV)

- czy istnieją alternatywne rozwiązania w okresie pracy zdalnej sponsorów, firm CRO i Urzędu?

1. Stosowanie podpisu elektronicznego na terenie UE w oparciu o rozporządzenie unijne eIDAS lub stosowanie podpisu elektronicznego równoważnego poza granicami EU, który spełnia wszelkie wymagania podpisu elektronicznego.

2. Powoływanie się, w miarę możliwości na dokumenty rejestrowe przedłożone wcześniej w oryginałach do URPL
3. Pobranie bezpłatnie lub odpłatnie z rejestru spółki dokumentu rejestrowego sponsora/ przedstawiciela prawnego sponsora (Oświadczenie Delaware nie spełnia kryteriów dokumentu rejestrowego, w przypadku odpłatnych dokumentów należy upewnić się, że są opatrzone podpisem, a nie że jest to wyłącznie wydruk z rejestru). Dodatkowo, w niektórych państwach generowane są dokumenty z kodem umożliwiającym późniejszą weryfikację dokumentu w trakcie rozpatrywania wniosku.
4. Badacze mogą skorzystać z opcji "podpisywarka" (podpis zaufany), co umożliwia przesyłanie prawidłowo podpisanych dokumentów (np. CV) drogą mailową do Sponsora/CRO, w celu złożenia kompletnego pakietu dokumentów
<https://www.gov.pl/web/cyfryzacja/podpisz-dowolny-dokument-wykorzystaj-do-tego-profil-zaufany>

1.3.3 Czy możliwe są elektroniczne złożenia do URPL, a jeśli tak, to jaką drogą?

- 1 Komunikat prezesa urzędu dotyczący składania dokumentacji elektronicznie:

<http://bip.urpl.gov.pl/pl/urz%C4%85d/za%C5%82atwianie-spraw/elektroniczny-urz%C4%85d-podawczy>

oraz

<http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-prezesa-z-dnia-24-marca-2020-r-w-sprawie-trybun%C5%82adania-dokumentacji-do-urz%C4%99du>

2. ePUAP:
 - ma możliwość załączania dużych plików
 - należy użyć pisma ogólnego do urzędu
3. Mail do 5MB
4. Pliki nagrane na płycie (przekaz osobiście do kancelarii)

1.3.4 Priorytetyzacja złożzeń (nowe badania, zmiany istotne) - wspólne kryteria branży

1. Zaleca się ograniczyć składanie badań nowych oraz zmian dot. badań idących, które nie są pilne.
2. Badania składane w procedurze VHP, jeśli mogą poczekać, można złożyć po terminie. Według rekomendacji Urzędu niedotrzymanie terminów określonych w wytycznych dla VHP nie może być dla Urzędu podstawą do odrzucenia wniosku, nasze prawo narodowe nie przewiduje takiej sytuacji.
3. Pierwszeństwo mają:
 - wnioski związane z COVID-19, zarówno zgłaszanie nowych badań, jak i wszelkie informacje wprowadzane w badaniach idących, w następstwie pandemii
 - zmiany istotne związane z bezpieczeństwem pacjentów w badaniach idących
 - zgody domniemane
 - raporty bezpieczeństwa (SUSAR, DSUR)
 - badania extension oraz VHP, które ze względu na stosunek korzyści do ryzyka powinny być złożone

- zmiany istotne, które obligują Sponsora do złożenia ze względu na terminy narodowe

1.3.5 Zgoda domniemana (silent approval) - czy i jak działa w okresie pandemii COVID-19?

* Domniemana zgoda=> wnioski pierwotne

* Domniemana zgoda=> istotne poprawki

1. Na dzień 23.03.2020 Urząd potwierdza, że nie ma opóźnień w ocenie wniosków.

Z uwagi na dynamizm sytuacji proponowane przez nas działania to:

* po upływie zdefiniowanego w PF okresu oceny przez URPL i braku wezwania/komentarzy, wysłanie do URPL e-mailem informacji o domniemanej zgodzie i rozpoczęciu prowadzenia badania/implementacji poprawki

* przesyłanie przez URPL wezwania/komentarzy drogą e-mail, nie faksem

1.3.6 Złożenie wniosku do Prezesa URPL o doręczenie w formie elektronicznej

gdy utrudniony jest odbiór dokumentów przesyłanych faksem oraz przewidywane są opóźnienia w doręczeniach w wersji papierowej

1. W przypadku postępowań, które są w toku, możliwe jest występowanie do Prezesa URPL, w oparciu o art. 39 ze zn. 1. § 1. pkt 2 KPA, o doręczenia za pomocą środków komunikacji elektronicznej (w odniesieniu do postępowań, gdzie nie miało miejsca złożenie podania/wniosku w formie dokumentu elektronicznego przez elektroniczną skrzynkę podawczą). Należy pamiętać o konieczności wskazania we wniosku adresu elektronicznego do doręczeń.

1.3.7 Jakie podejście zastosować przy składaniu Urgent Safety Measures? Czy i kiedy składać poprawkę (istotną) do protokołu badania?

1. Zgodnie z wytyczną EU dotyczącą prowadzenia badań w trakcie pandemii COVID-19:
 - zmiany wymagające natychmiastowego wprowadzenia wprowadzane są poprzez USM.
 - zmiany w dalszej perspektywie czasowej, na których wprowadzenie jest czas, powinny być składane w trybie poprawki istotnej.
2. Raportowanie środków niezbędnych do dostosowania się do sytuacji epidemiologicznej jest zgodne z komunikatem prezesa URPLiWM: Zaleca się, aby zmiany wynikające z konieczności dostosowania się do sytuacji epidemiologicznej traktować jako natychmiastowe środki bezpieczeństwa zgodnie z art. 37y ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.
3. Wytyczna EU:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf
4. Komunikat prezesa:
<http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-prezesa-z-dnia-19-marca-2020-r-w-sprawie-bada%C5%84-klinicznych-prowadzonych-w-warunkach>

1.3.8 Wstrzymanie i ponowne wznowienie rekrutacji pacjentów z powodu pandemii COVID-19 - czy wymaga zmiany istotnej? Jak je raportować?

1. Wstrzymanie rekrutacji wynika z organizacji pracy ośrodka i zachowania ogólnych środków bezpieczeństwa w sytuacji pandemii, a nie z powodów wątpliwości nt. bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego. Ponieważ rekrutacja nie jest wstrzymywana z powodu niejasności związanych z bezpieczeństwem stosowania, jej wznowienie nie ma cech zmiany istotnej i jej przywrócenie nie wymaga zgody URPL.

1.4 WSPÓŁPRACA Z UPRL I KOMISJAMI BIOETYCZNYMI

1.4.1 Odstępstwa od protokołu z powodu pandemii COVID-19 - w jaki sposób raportować je do URPL i komisji bioetycznych?

1. Do KB - raportowanie na wskazany adres e-mail każdego przypadku w osobnej wiadomości, a po okresie pandemii, gdy będzie już możliwy powrót do standardowego trybu, zbiorczo w formie pisemnej (tak samo jak w przypadku wszystkich innych notyfikacji), ale z podziałem na poszczególne protokoły badań.
2. URPL - raportowanie USM (urgent safety measures) mailem na adres urpl@urpl.gov.pl, odstępstwa od protokołu nie mające cech USM powinny być raportowane zgodnie z procedurami danego badania.

2. OPERACJE KLINICZNE

2.1 OŚRODEK BADAWCZY

2.1.1 Wizyty pacjentów

2.1.1.1 *Ryzyka związane z przeprowadzaniem badania w sytuacji ogłoszenia pandemii COVID-19*

1. Każdorazowo dla każdego badania i ośrodka powinna być przeprowadzana analiza bezpieczeństwa i stosunku korzyści (np. terapeutycznych) do zwiększonego ryzyka w momencie pandemii COVID-19:
 - a) Sponsor badania powinien ocenić korzyści / ryzyka związane w przyjmowanym produktem badanym w momencie pandemii oraz schemat prowadzonego badania (np. częstotliwość wizyt, konieczność wykonywania wszystkich procedur) pod kątem bezpieczeństwa pacjentów i utrudnionego dostępu do ośrodków badawczych czy jednostek diagnostycznych oraz przesłać odpowiednie instrukcje do badaczy
 - b) Ośrodek / główny badacz powinien ocenić ryzyko w oparciu o:
 - stan epidemiologiczny na obszarze gdzie znajduje się ośrodek i mieszkają pacjenci;
 - stan zdrowia poszczególnych pacjentów (min. wiek, choroby towarzyszące, sytuacja socjalna pacjenta)
 - inne czynniki, które wpływają na zwiększenie ryzyka infekcji oraz ogólne bezpieczeństwo pacjenta
 - możliwość wykonania najbardziej istotnych procedur badania (dot. bezpieczeństwa pacjenta i krytycznych danych dla celów badania)
2. Wszystkie wnioski i rekomendacje powinny być komunikowane pomiędzy sponsorem a ośrodkiem/badaczem niezwłocznie. W każdej chwili mogą podlegać modyfikacjom.
3. Odchylenia od protokołu (jeśli są konieczne) powinny być jak najwcześniej komunikowane przez zespół badawczy ośrodka do CRA/ sponsora.
4. Ośrodek powinien zachować dokumentację wszystkich zmian i decyzji przesyłanych przez sponsora jak i inicjowanych przez ośrodek.

2.1.1.2 *Pacjent w kwarantannie z podejrzeniem COVID-19*

1. Pacjent w kwarantannie nie powinien mieć przeprowadzanej wizyty w ośrodku ani wizyty domowej (jeśli nie jest to absolutnie konieczne dla jego zdrowia lub życia). Badacz powinien zgłosić taki przypadek do CRA / sponsora z informacją czy wykonano test i potwierdzono zakażenie COVID-19.
2. Pacjent po kwarantannie powinien być telefonicznie skontaktowany, aby upewnić się, że nie ma żadnych symptomów zarażenia i może przyjechać do ośrodka. Jeśli jest możliwość, powinien mieć przeprowadzony test na COVID-19, aby wykluczyć że uczestnik badania jest nosicielem wirusa.
3. Nawet po kwarantannie, należy rozważyć możliwość wykonania wizyty telefonicznej lub jeśli to nie jest możliwe maksymalnie ograniczyć kontakt z innymi pacjentami i personelem ośrodka. Na wizycie ośrodek powinien zapewnić sprzęt ochronny dla

zespołu badawczego, a także uczestnika badania, szczególnie jeśli pacjent nie miał wykonanego testu.

2.1.1.3 Pacjent z potwierdzoną infekcją Covid-19

1. Ośrodek/badacz powinien niezwłocznie zgłosić każdy przypadek zarażenia COVID-19 do monitora/sponsora jako AE lub SAE (oceniając stopień zagrożenia dla zdrowia i życia pacjenta)
2. Należy wraz z monitorem ds. medycznych rozważyć ryzyka i korzyści dalszego uczestnictwa pacjenta w badaniu, oraz ustalić dalsze postępowanie zarówno w przypadku kontynuacji udziału jak i wycofaniu pacjenta z projektu (np. stosując wizyty telefoniczne celem zebrania informacji w zakresie bezpieczeństwa pacjenta – tzw. safety follow-up).
3. Ośrodek powinien ocenić ryzyko dalszego rozprzestrzenienia się wirusa przed uzyskaniem informacji o zarażeniu pacjenta oraz podjąć odpowiednie kroki zgodnie z wymaganiami sanitarno-epidemiologicznymi. Taka ocena ryzyka zarażenia i kroki podejmowane w związku z tym powinny być zgłoszone także do monitora / sponsora.

2.1.2 Ograniczona dostępność / nieobecności członków zespołu badawczego

1. Badacz powinien szybko zweryfikować jaką część zespołu badawczego jest dostępna i czy jest możliwe dalsze prowadzenie badania. Jeżeli tak, i po upewnieniu się, że przebywanie w ośrodku jest bezpieczne, wizyta pacjenta może się odbyć.
2. W przypadku niemożności przeprowadzenia części procedur wizyty należy rozważyć
 - wykonanie tylko tych procedur badania, które są możliwe do przeprowadzenia
 - w przypadku personelu (np. Badacza) w kwarantannie - przeprowadzenie zdalnej wizyty pacjenta z miejsca odosobnienia, dokumentacja wizyty zdalnej lub poprzez podyktowanie opisu (odpowiednie udokumentowanie tego procesu)
 - znalezienie wykwalifikowanej osoby, która po przeszkoleniu przez badacza / i lub CRA dołączy do zespołu badawczego
 - opóźnienie wizyty (np. jeśli kwarantanna takiej osoby będzie w określonym czasie zakończona)
4. Ośrodek / badacz, bez względu na dostępność poszczególnych członków zespołu badawczego, powinien zapewnić pacjentowi możliwość kontaktu celem m.in. zbierania informacji dot. stanu zdrowia i jego bezpieczeństwa
5. W przypadku dodawania nowego członka zespołu badawczego, należy postępować zgodnie z wymogami i standardami Sponsora m.in.
 - zapewnić przeszkolenie z procedur badania
 - uzupełnić Delegation Log
 - uzyskać wymagane dostępy do systemów, platform i innych narzędzi w trybie pilnym np. do IVRSu, eCRF (niezbędne wsparcie CRA).
6. Rekomenduje się rotacyjną pracę personelu ośrodka (remote vs on site) jako element eliminacji ryzyka zakażenia pracowników całego ośrodka
7. W wyjątkowych sytuacjach należy rozważyć przeniesienie pacjenta do innego ośrodka po uzgodnieniu ze Sponsorem i uzyskaniu zgody uczestnika badania.
8. Wszystkie takie zmiany i nadzwyczajne działania powinny być odpowiednio udokumentowane w dokumentacji medycznej uczestnika badania klinicznego.

2.1.3 Zamknięcie administracyjne ośrodków ambulatoryjnych

1. Ustalenie przyczyny i czasookresu zamknięcia ośrodka
2. Poinformowanie komisji bioetycznej i sponsora
3. W krótkotrwałych przypadkach przesunięcie wizyt do czasu ponownego uruchomienia ośrodka przy utrzymaniu zdalnych kontaktów z pacjentami
4. Przy długotrwałym zamknięciu ośrodka, rozważenie ryzyka vs korzyści dla pacjentów dotyczące kontynuacji udziału w badaniu
5. Rekomenduje się aby ośrodek proaktywnie wystąpił do sponsora z propozycją rozwiązań tj.:
 - zaprzestanie obserwacji pacjentów,
 - przeniesienie pacjentów do innych istniejących ośrodków (zapewnienie transportu pacjentów i dostępu do ich dokumentacji),
 - przeniesienie głównego badacza i zespołu badawczego do innej placówki, otwierając tam tymczasowo nowy ośrodek (zabezpieczenie pacjentów na okres przejściowy w wizyty zdalne, przyspieszona procedura selekcji ośrodka, submisji, szkolenia i inicjacji)
 - wizyty domowe zespołu badawczego (do rozstrzygnięcia przez QA sponsora czy wymaga to specjalnej zgody)
 - przekazanie doraźnej opieki nad pacjentem, z ewentualnym poszerzeniem zespołu badawczego o lokalnych lekarzy, np. Podstawowa Opieka Zdrowotna (POZ) lub Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna (AOS) wspartych o koordynatorów, a w dalszej perspektywie uruchomienie ośrodka satelitarne pod nadzorem aktualnego głównego badacza lub wyznaczonego zastępcy

2.1.4 Wizyty przedstawicieli sponsora (m.in. monitorów) w ośrodku

Ograniczona dostępność personelu ośrodka

1. Istotne jest zapewnienie ciągłości prowadzenia badania, nadzór nad procedurami oraz komunikacja ze sponsorem / CRA.
2. Zaleca się wykorzystanie strategii RBM (Risk Based Monitoring) oraz wskazanie przez sponsora kluczowych obszarów do objęcia na wizycie zdalnej. Zastosować można wizyty monitorujące przez telefon i videotelekonferencje z użyciem możliwych aplikacji i narzędzi ale bez niepotrzebnie zwiększonego obciążenia zespołu badawczego.
3. Ośrodek powinien wskazać główną osobę do kontaktu z monitorem - "Site Crisis Contact Person - SCCP".
4. Należy ustalić terminy i częstotliwość kontaktów telefonicznych (np. 1 raz co 2 tygodnie – 15 minut) wraz z zakresem tematów, ograniczonych do najistotniejszych kwestii dotyczących nadzoru nad prowadzonym badaniem klinicznym, tj.:
 - dostępność zespołu badawczego dla pacjentów
 - nowe przypadki SAE i nadzór nad bezpieczeństwem pacjenta
 - odstępstwa od protokołu
 - status leku badanego

5. Zaleca się (o ile to możliwe) ograniczenie korespondencji elektronicznej (mail) do minimum do inf. dot. bezpieczeństwa oraz zawieszenie korespondencji papierowej (DIL/SUSAR listing zamiast całych raportów CIOMS).
6. Można zaproponować stworzenie platformy komunikacyjnej przy użyciu nowoczesnych technologii (e.g. MsTeams, SharePoint) zawierającej aktualne, informacje i zalecenia sponsora dot. badania (należy się upewnić, aby każdy członek zespołu miał dostęp, w dowolnym momencie).
7. Dobrym rozwiązaniem jest, aby SCCP dodatkowo prowadził "dziennik" ośrodka, dokumentując aktualny status ośrodka (status zespołu badawczego, problemy, podjęte działania).
8. Tożsamy „dziennik” powinien być prowadzony przez sponsora / monitora badania

2.2 REKRUTACJA PACJENTÓW

2.2.1 Wstrzymanie skriningu i randomizacji

1. Zgodnie z komunikatem (Guidance on Management of Clinical trials during the COVID-19 pandemic from EMA, GCP Inspectors, CTFG, CTEG dated 20Mar2020) możliwość rozpoczęcia nowego badania klinicznego lub włączenia nowych uczestników badania do trwającego badania powinna zostać krytycznie oceniona przez sponsorów. Wszystkie decyzje o dostosowaniu przebiegu badania klinicznego powinny opierać się na ocenie ryzyka dokonanej przez sponsora (według ICH GCP sekcja 5.0). Oczekuje się, że sponsor przeprowadzi ocenę ryzyka dla każdego trwającego badania, a badacz analizę każdego uczestnika oraz wdroży stosowne środki, które nadają priorytet bezpieczeństwu uczestników i ważności danych. W przypadku tych dwóch konfliktów zawsze dominuje bezpieczeństwo podmiotu.

2.3 ROZPOCZĘCIE NOWEGO BADANIA W OŚRODKU

2.3.1 Aktywacja ośrodków niemożliwa ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wizyty inicjującej

1. Przesunięcie terminów zgodnie z prognozami dla regionu i / lub dla poszczególnych krajów
2. (PG) ocena możliwości przeprowadzenia wizyty inicjującej 'remotely'

2.4 ŚWIADOMA ZGODA PACJENTA NA BADANIE KLINICZNE

2.4.1 Brak możliwości szybkiego uzyskania ponownej zgody uczestnika na nowe procedury

1. Należy przeprowadzić analizy ryzyko vs korzyść, oraz rozważyć konieczność niezwłocznego poinformowania pacjenta o planowanych zmianach oraz procedurach, które eliminują ryzyka.
2. Może zaistnieć potrzeba ponownej zgody już włączonych uczestników badania. Należy unikać jednak konieczności odwiedzania ośrodków przez pacjentów w celu tylko ponownego udzielenia zgody.
3. Jeśli jest konieczne wprowadzenia w życie nowych pilnych zmian w prowadzeniu badania klinicznego (np. oczekiwanych głównie z przyczyn związanych z COVID-19), podczas pandemii należy rozważyć alternatywne sposoby uzyskania takiej zgody pacjenta, np. kontaktowanie się z uczestnikami badania za pośrednictwem rozmów

telefonicznych lub wideo i uzyskiwanie ustnych zgód uzupełnionych potwierdzeniem e-mail. Świadoma zgoda jest procesem ciągłym pomiędzy badaczem i pacjentem/uczestnikiem badania. Badacz powinien na bieżąco informować pacjenta podczas udziału w badaniu o informacjach, które mogą wpłynąć na jego chęć udziału w badaniu. Większość działań podejmowanych w celu zapewnienia bezpieczeństwa uczestnika badania, nie wymaga dodatkowej zgody uczestnika. W warunkach szczególnych związanych z epidemią ośrodki mogą podjąć próbę udokumentowania zgody pacjenta w formie zdalnej, co po ustaniu nadzwyczajnych okoliczności będzie można jeszcze raz potwierdzić chociażby podpisanym przez pacjenta wpisem do historii choroby.

4. W sytuacji, gdy w badaniu musi zostać wprowadzona poprawka do protokołu lub są dostępne nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, pacjent musi zostać poinformowany o tych zmianach i wyrazić zgodę (re-consent) co do dalszego udziału w badaniu.
5. Re-consenting może być zdefiniowany jako akcja, podczas której pacjent/jego prawny przedstawiciel wyraża zgodę na kontynuowanie udziału w badaniu klinicznym w związku z nową informacją, która nie pojawiła się w pierwotnej zgodzie na udział w badaniu (21 CFR 50.20 i 50.25.).
6. Preferowanym podejściem jest uzyskanie pisemnej zgody, ale w sytuacji gdy pacjent nie może odwiedzać ośrodka, może być to utrudnione.
7. W celu re-consentingu badacz może skontaktować się z pacjentem bezpośrednio, telefonicznie, przez email w zależności od sytuacji i możliwości.
8. Proponowanym rozwiązaniem jest wysłanie nowej wersji zgody w wersji papierowej do pacjenta np. pocztą kurierską. Po otrzymaniu dokumentów przez pacjenta badacz powinien wykonać telefon do pacjenta, wyjaśnić pacjentowi przyczynę, dla której musi on ponownie zdecydować o swoim udziale w badaniu i omówić z nim wszystkie zmiany /informacje zawarte w nowej wersji zgody. Pacjent powinien mieć możliwość zadawania pytań i uzyskania odpowiedzi na swoje wątpliwości.
9. Jeśli pacjent zgadza się dalej uczestniczyć w badaniu podpisuje otrzymane dwa dokumenty zgody i odsyła je kurierem/pocztą do badacza/ośrodka.
10. Badacz podpisuje formularz świadomej zgody z datą otrzymania i opisuje proces podpisania zgody w dokumentacji medycznej.
11. Zgodę na przeprowadzenie takiego procesu świadomej zgody powinna wydać odpowiednia komisja bioetyczna i Urząd Rejestracji .
12. W sytuacjach kryzysowych może nie być wymagana zgoda a tylko notyfikacja komisji i Urzędu. np. w sytuacji, gdy pacjent musi być szybko poinformowany o zmianach w prowadzeniu badania (np. dostawa leków z ośrodka bezpośrednio do pacjenta, zmiana harmonogramu wizyt, zmiana laboratorium czy ilości pobieranej krwi do badań). Proponowanym rozwiązaniem jest notyfikacja o nowym procesie komisji i Urzędu i telefoniczne poinformowanie pacjenta oraz uzyskanie jego zgody. Badacz/osoba przeprowadzająca rozmowę jest zobowiązana do zanotowania szczegółów rozmowy w dokumentacji medycznej i uzyskania post factum zgody w formie pisemnej.

2.5 WYKONYWANIE OZNACZEŃ LABORATORYJNYCH

Konieczne może być wykonanie krytycznych testów laboratoryjnych, obrazowania lub innego testu diagnostycznego dla bezpieczeństwa pacjenta. W przypadku, gdy uczestnik badania nie może dotrzeć do ośrodka badawczego, aby je wykonać, dopuszczalne jest, aby badania były wykonywane w lokalnym laboratorium (lub w odpowiedniej placówce klinicznej dla innych badań) upoważnionym / certyfikowanym (zgodnie z prawem na szczeblu krajowym). Badacz/ośrodek powinni informować sponsora o takiej możliwości i takich przypadkach niezwłocznie. Lokalne analizy mogą być wykorzystywane do podejmowania decyzji dotyczących bezpieczeństwa. Jeśli jest to punkt końcowy badania, a próbek nie można wysłać do centralnego laboratorium, analizę należy przeprowadzić lokalnie, a następnie wyjaśnić, ocenić i zgłosić w raporcie z badania klinicznego (zgodnie z ICH E3)

O jakichkolwiek odstępstwach od procedur badania uczestnik badania klinicznego powinien zostać niezwłocznie poinformowany oraz powinien wyrazić zgodę. Ten proces powinien być szczegółowo opisany w dokumentacji medycznej pacjenta, uczestnika badania klinicznego.

2.5.1 Brak możliwości wysyłki do laboratorium centralnego

Algorytm postępowania z próbkami laboratoryjnymi w sytuacjach kryzysowych (np. pandemia COVID-19)

1. Badania na testy bezpieczeństwa

- 1) Jeśli nie można wysłać próbek do laboratorium centralnego należy rozważyć wysłanie ich do laboratorium lokalnego:
 - szpitalnego jeśli ośrodek znajduje się w szpitalu
 - laboratorium sieciowego posiadającego certyfikaty jakości ISO 17025 i doświadczenie w badaniach klinicznych
- 2) Jeśli nie można pobrać próbek w ośrodku badawczym:
 - Należy skierować pacjenta do punktu pobrań jednego z laboratoriów sieciowych
 - Zorganizować pobranie krwi w domu pacjenta przez:
 - ✓ Pielęgniarkę ośrodka badawczego
 - ✓ Pielęgniarkę pobliskiego punktu pobrań
- 3) Jeśli istnieje możliwość wykorzystania zestawu laboratoryjnego należy postępować zgodnie z instrukcją przesłaną przez laboratorium centralne
- 4) Jeśli ze względów technicznych nie można wykorzystać materiałów znajdujących się w zestawie laboratoryjnym dostarczonym w ramach badania klinicznego, należy pobrać krew zgodnie z procedurą laboratorium testującego
- 5) Interpretację wyników badania należy dokonać według wartości referencyjnych laboratorium testującego

2. Badania specjalistyczne

- 1) Należy uzgodnić z laboratorium centralnym sposób postępowania
- 2) Określić warunki przechowywania materiału biologicznego
- 3) Uzgodnić warunki odbioru próbek przez kuriera
- 4) Zmiana lokalizacji odbioru próbek

3. Każde postępowanie należy odpowiednio udokumentować, zgodnie z SOPem ośrodka badawczego dotyczącym pobierania materiału biologicznego (checklista, formularz)
4. Przesyłanie próbek do laboratorium centralnego należy odpowiednio zakontraktować /potwierdzenie kosztów ze sponsorem

2.5.2 Brak dostaw suchego lodu

1. Wydłużenie okresu przechowywania próbek w ośrodku/ odroczenie wysyłki
2. Potwierdzenie procedury ze sponsorem
3. Rozważenie innego lokalnego dostawcy suchego lodu

2.5.3 Próbki niepobracone ze względu na ograniczoną dostępność personelu medycznego

1. Szybka reakcja sponsora czy może istnieje możliwość przesunięcia/odroczenie pobrania próbek
2. Znalezienie wykwalifikowanej osoby, która po przeszkoleniu przez badacza / i lub CRA dołączy do zespołu badawczego oraz postępowanie zgodnie z algorytmem (rozdział 2.1.2)

2.5.4 Brak możliwości odebrania próbek z ośrodków / kurierzy niewpuszczani do ośrodków

1. Zapewnienie dłuższego przechowywania próbek
2. Zapewnienie alternatywnej możliwości odbioru przesyłek przez ośrodki - punkty odbioru (ochrona, portiernia itp.)
3. Wykonanie analiz w lokalnym laboratorium

2.5.5 Brak wystarczającej ilości zestawów w ośrodku do wykonania pobrań

1. Zabezpieczenie analiz dotyczących oceny bezpieczeństwa i punktów końcowych badania klinicznego;
2. Transfer zestawów z innego ośrodka
3. Użycie probówek dostępnych z innych zestawów przewidzianych na kolejne wizyty pacjentów ewentualnie użycie standardowych probówek używanych przez ośrodek.

2.6 MONITOROWANIE BADAŃ KLINICZNYCH

1. Niektóre obowiązki sponsora, takie jak nadzorowanie i monitorowanie przebiegu badania oraz działania związane z zapewnianiem jakości są nadal niezbędne, ale wymagają ponownej oceny i mogą wymagać modyfikacji i zastosowania tymczasowych alternatywnych metod i procesów.
2. Dostosowanie planu monitorowania w ośrodku , uzupełnienie go (dodatkowym / zwiększonym) zdalnym/zcentralizowanym monitorowaniem i zdalnym/centralnym przeglądem danych, jeśli to możliwe i odpowiednie w danej sytuacji. Poprzez wykorzystanie narzędzi typu Centralized monitoring, Site Management Calls, Remote monitoring oraz konieczne wskazanie przez sponsora kluczowych obszarów do objęcia na wizycie zdalnej, zastosować można wizyty monitorujące przez telefon i wideo (bez niepotrzebnie zwiększonego obciążenia zespołu badawczego w ośrodkach). Konieczny jest przegląd i ewentualna aktualizacja umowy z badaczem/ośrodkiem (oraz Monitoring Planu) czy nie ma konfliktów wymagających zaadresowania;

3. Konieczne jest przeszkolenie zespołu klinicznego (CRAs, Project Managers) oraz komunikacja z ośrodkami w celu ustalenia nowych metod monitorowania i nadzoru nad prowadzeniem badania klinicznego w ośrodkach.
4. Należy rozważyć narastające zaległości w weryfikacji danych źródłowych (SDV) jako ryzyka w projekcie i zastosowanie tymczasowych alternatywnych form monitorowania (np. możliwe czasowe lub stałe zredukowanie poziomu SDV)
5. Należy rozważyć zagrożenia dla terminowego przeprowadzenia zamknięcia bazy danych (DB Lock) jako ryzyka w projekcie. Ważne jest sprawne przekazywanie informacji z ośrodków i od CRAs o aktualnej sytuacji i możliwości wywiązania się ośrodka z zadań związanych z nadchodzącym DBL (w szczególności dostęp do dokumentacji medycznej celem SDV, odpowiedzi na data queries)
 - Choć zdalny dostęp przez CRA do danych źródłowych (SD) jako Urgent Safety Measures nie jest metodą zalecaną czy często nawet możliwą technicznie, sponsor/CRO może rozpatrywać go jako metodę w ostateczności i przy zachowaniu pewnych reguł, w porozumieniu z działem QA oraz prawnym w swojej organizacji. Wytyczne, co do tej metody publikowane przez regulatorów wydają się ewoluować.
 - Aby zdalne monitorowanie miało realne szanse powodzenia, wskazane jest porozumienie co do zdyscyplinowanego wprowadzenia danych przez zespół badawczy w systemie elektronicznego CRF (EDC) (np. w ciągu 48h od wizyty uczestnika w badaniu). Konieczne jest podkreślenie ważności terminowego wprowadzania danych, tak aby możliwe było ich regularne przeglądanie i pozyskiwanie informacji na temat odbytych wizyt i stanu uczestników badania. Regularne wprowadzanie danych umożliwi jednocześnie zmniejszenie liczby kontaktów telefonicznych z ośrodkiem badawczym wykonywanych w celu ustnego pozyskania pewnych danych przez CRA.
6. Dostosowanie próśb kierowanych do bieżącej sytuacji (obciążenie i dostępności zespołu ośrodka) dotyczących uzupełnienia dokumentacji badania (brakujące CV, certyfikaty GCP itp)
7. Tam gdzie możliwe, poszerzenie dostępu CRAs do listingów i raportów z systemów centralnych /ustalenie zwiększonej regularności ich przeglądanie, które umożliwiłyby jak najszerszy obraz statusu pacjentów w badaniu bez konieczności kontaktowania się z ośrodkiem (warunkiem: terminowe wprowadzanie danych i dotrzymywanie innych procedur badania np. wysyłanie wyników laboratoryjnych, skanów do centralnych Vendorów itp).
8. W nawiązaniu do punktu w/w – pisemne podsumowanie znalezisk/odchyleń i ewentualny ponowny kontakt telefoniczny, jeśli znaleziska są krytyczne lub poważne.
9. Raportowanie kontaktów z ośrodkami
 - Rozważenie tymczasowej zmiany zasad dla auto-querów oraz/ lub centralne kasowanie niepotrzebnych querów przez DM na podstawie wytycznych od centralnego teamu celem odciążenia ośrodków

- IA/DBL ponowna ocena wykonalności w ustalonych terminach, z uwzględnieniem nowopowstałych ryzyk jak np. brak możliwości wizyt on-site. Całkowite przesunięcie terminu, lub podział na etapy wg wykonalności w danych krajach.
10. Stworzenie planu awaryjnego na wypadek, gdyby sytuacja okazała się niekontrolowalna/nienaprawialna, skutkując w niemożności prowadzenia badania w danym ośrodku lub na terenie całego kraju. Przygotowanie szablonu notyfikacji do URPL, KB, Badacza oraz Dyrekcji ośrodka o przerwaniu badania w ośrodku/Kraju. Zabezpieczenie personelu w organizacji, który taką notyfikację będzie w stanie wykonać.
 11. W niektórych przypadkach sponsor może napotkać na ograniczenia ze względu na dostępność zespołu badawczego wynikające z obecnej sytuacji epidemiologicznej w ośrodku (np. kwarantanna zespołu badawczego, przekwalifikowanie oddziału na szpital jednoimienny, etc.)
 12. Niezbędne będzie zachowanie stałego kontaktu z osobami dostępnymi w ośrodku. Proces monitorowania metoda remote może być ograniczony tylko do kluczowych danych i procesów (np. SAEs, AEs related to SARS-COV-2019, procesy wymagane dla kontynuacji uczestnictwa w badaniu oraz nadzoru nad bezpieczeństwem uczestnika badania klinicznego)
 13. Po takim kontakcie zaleca się pisemne podsumowanie znalezisk/odchyleń po przeglądaniu danych (CRF, listingi, raporty vendorów) i ewentualny ponowny kontakt telefoniczny, jeśli krytyczne znaleziska, z zachowaniem procedur sponsora
 - Zachowanie „zdrowego rozsądku” w liczbie i długości kontaktów telefonicznych z ośrodkami (ad-hoc contacts)
 - Raportowanie kontaktów z ośrodkami
 14. Badacz w sytuacji kryzysowej może rozważyć powiększenie zespołu badawczego np. tymczasowe zatrudnienie freelance koordynatora badań klinicznych, dołączenie lekarzy innych specjalizacji aby zapewnić ciągłość pracy zespołu badawczego. Badania kliniczne, w których są zaplanowane pośrednie lub końcowe zamykania bazy wymagają analizy realności i poprawności zakończenia tego procesu. Rozważenie takiego ryzyka może wymuszać także decyzję o przesunięciu terminu lub podział na etapy wg wykonalności w danych krajach. Jeśli to możliwe należy wprowadzić zmiany jakościowe w wymogach dotyczących DBLs i skoncentrować się na zebraniu strategicznych danych, natomiast mniej uwagi i restrykcji w podejściu prezentować w stosunku np. do podpisywania stron.
 15. Ważne jest sprawne przekazywanie informacji z ośrodków i od monitorów badania klinicznego o aktualnej sytuacji, wytycznych sponsora i możliwości wywiązania się ośrodka z zadań związanych z nadchodzącym zamykaniem bazy (w szczególności dostęp do dokumentacji medycznej celem odpowiedzi na data queries)
 16. Sponsorzy powinni również dokonać priorytetyzacji projektów klinicznych, podjąć działania w celu ograniczenia "strat" w okresie chaosu, np. poprzez czasowe wstrzymanie rekrutacji w ośrodkach, które nie są w stanie wypełnić minimum nowych oczekiwań (np. deklarują że nie będą brać udziału w wizytach zdalnych, nie

dokumentują stanu zdrowia uczestników badania klinicznego w dokumentacji źródłowej oraz w CRF).

2.6.1 Ograniczenia w wykonaniu remote visits ze względu na dostępność zespołu ośrodka

1. Rozmowy telefoniczne z osobami dostępnymi (np. "Site Crisis Contact Person - SCCP"), oraz próba kontaktu z Badaczem
2. Spis najważniejszych kwestii do poruszenia bez zbędnych aktywności
3. (PG) Monitoring remote ograniczony do krytycznych danych i procesów (np. SAEs, AEs related to SARS-COV19, procesy wymagane dla kontynuacji uczestnictwa w badaniu)
 - Pisemne podsumowanie znalezisk/odchyleń po przeglądaniu danych (CRF, listingi, raporty z baz vendorów) i
 - ewentualny ponowny kontakt telefoniczny, jeśli są to znaleziska krytyczne / poważne
4. Regularne raportowanie kontaktów z ośrodkami
 - powiększenie zespołu badawczego np. tymczasowe zatrudnienie freelance koordynatora badań klinicznych, dołączenie lekarzy innych specjalizacji

Sponsorzy powinni również dokonać priorytetyzacji projektów klinicznych, podjąć działania w celu ograniczenia "strat" w okresie chaosu, np. poprzez czasowe wstrzymanie rekrutacji w ośrodkach, które nie są w stanie wypełnić minimum nowych oczekiwań (np. deklarują że nie będą brać udziału w wizytach zdalnych, nie dokumentują stanu zdrowia uczestników badania klinicznego w dokumentacji źródłowej oraz w CRF).

2.6.2 Proces nadzoru nad postępowaniem badania /nadzór nad pracą CRA

W obecnej sytuacji obserwuje się także modyfikację systemów kontroli jakości pracy CRA aby dostosować je do nowych warunków/rozwiązań wprowadzanych jako rozwiązania zastępcze

1. Niezbędne jest zapewnienie standaryzacji w pracy w nowych zadaniach dla zespołu dla zapewnienia jakości tych działań.
2. Zmiana i dostosowanie planów nadzoru na procesami monitorowania (np. wsparcie LM podczas wizyt zdalnych). Szkolenie zespołu monitorskiego i LM.
3. Stały nadzór line managera i kierownika projektu.
4. Zabezpieczenie zespołów zastępczych (back up CRAs / SWAT Team) w projekcie (redundancy plan) na wypadek np. zachorowania, kwarantanny, izolacji bez dostępu do narzędzi pracy jak internet/laptopa

2.7 RAPORTOWANIE ODSTĘPSTW OD PROTOKOŁU – PROTOCOL DEVIATIONS (PD)

2.7.1 Sposób raportowania PD spowodowanych utrudnieniami w prowadzeniu badania wywołanymi epidemią, raportowanie do Agencji Leków/KB

1. Raportowanie tylko tych PD związanych z COVID-19, które wpływają na szeroko rozumiane bezpieczeństwo pacjentów i mają istotny wpływ na prowadzenie badania; zebranie zmian w prowadzeniu badania (mających odzwierciedlenie w PD) wynikających z COVID-19 na poprawkę do protokołu i złożenie post factum w stosunku do wprowadzanych zmian
2. Tryb raportowania PD dotyczących bezpieczeństwa nie ulega zmianie natomiast PD związane z COVID-19 będą do raportowania w oddzielnej komunikacji do

URPL/KB po analizie sponsora; oddzielny raport złożony do URPL/KB listujący PD pochodzące z okresu pandemii; tworzone up-front plany monitoringów on-site na czas po wygaszeniu pandemii

3. Istotna jest decyzja sponsora dotycząca poważnych odchyień od protokołu. Pozostaje do potwierdzenia czy pacjenci będący w screeningu, którzy nie mogą mieć przeprowadzonych wszystkich procedur zgodnie z protokołem i zweryfikowanych kryteriów przez COVID-19 pozostają pacjentami SF COVID-19 z opcją re-screening; zawieszenie nowych screening'ów; opcje dla Pacjenta (lek w systemie direct to Patient, home nursing, transport do/z Ośrodka itd.); prospektywne waivers od kryteriów włączenia nie są akceptowane; sytuacja związana z pandemią COVID-19 nie może być traktowana jako usprawiedliwienie dla łamania kryteriów protokołu i narażania bezpieczeństwa i dobrostanu pacjenta

2.7.2 Sposób raportowania PD w ramach wewnętrznych systemów sponsora

1. Należy kierować się wytycznymi Sponsora, EMA i FDA w celu prawidłowej oceny PD pod względem przyczyn ich powstania: COVID-19 i non-COVID-19 PD i prawidłowe kodowanie ich w systemach, zgodnie z oczekiwaniami EMA (opinia z dnia 19 Mar 2020) sponsor eskaluje i zarządza odchyleniami od protokołu wynikającymi z COVID-19, zgodnie ze swoimi standardowymi procedurami, definicja PD i gradacja odstępstw pozostaje niezmienna
2. Wymagane mogą być modyfikacje protokołu (zmiany do protokołu badania jako amendmenty) i mitygowanie ryzyka integralności danych poprzez adekwatne udokumentowanie powodów i specyfiki odstępstw (EMA/FDA); Agencje Leków stoją na stanowisku, iż dopuszczalne jest w tej sytuacji globalnej raportowanie i wdrażanie poprawek do protokołu post factum. Agencje Leków oraz sponsorzy nie dopuszczają prospektywnych waivers do protokołu. Odstępstwa raportowane są w ramach ustalonych list PD w ramach danego protokołu badania
3. Zbilansowane ryzyko, wyłączenie z SDV i SDR części danych, opieranie się na identyfikacji PD w oparciu o dane wprowadzone do CRFu bez SDV/SDR

2.7.3 PD a inspekcje / audyty

1. Proponuje się wyłączenia niektórych danych z procesu oceny jakościowej w trakcie inspekcji lub zmiany podejścia w klasyfikowaniu potencjalnych znalezisk dla danych zebranych w okresie pandemii; zgodnie z oczekiwaniami EMA (opinia z dnia 19 Mar 2020) Inspektorzy GCP powinni przyjąć proporcjonalne podejście do odchyień od Protokołu zaraportowanych dla okresu objętego wpływem pandemii, i gdy takie odchylenia zostaną poddane przeglądowi podczas inspekcji, ich klasyfikacja powinna uwzględnić działania badacza i sponsora zmierzające do zabezpieczenia ryzyk i najlepszego interesu uczestnika; wzrost odchyień od protokołu w sytuacji COVID-19 sam w sobie nie wywoła działań wymaganych przez GCP § 5.20. Należy je jednak ocenić i zgłosić w raporcie z badania klinicznego, zgodnie z ICH E3
2. Można rozważyć wyłączenia niektórych danych z procesu oceny jakościowej oraz przesunięć Inspekcji i audytów spowodowanych sytuacją globalną - propozycja innych form audytu (np. inspekcja danych w trybie remote, analiza udokumentowanych

procesów ośrodkowych w trybie off-site, analiza raportów sponsora (SMV, safety, reported PD), w celu dotrzymania terminu rejestracji leku

3. BADANY PRODUKT LECZNICZY

3.1 ZARZĄDZANIE BADANYM PRODUKTEM LECZNICZYM

3.1.1 Opóźnienia w dostawie leków do ośrodka

1. Ciągłe monitorowanie przez Sponsora badania/CRO sytuacji związanej z ilością leku badanego dostępnego w ośrodkach na terenie kraju
2. Bieżący kontakt z dostawcą leku celem zapewnienia ciągłości operacyjnej identyfikując potencjalne przerwy w pracy po stronie dostawcy
3. Ustalenie alternatywnego dostawcy leków
4. Ustalenie mechanizmu przekazywania leku pomiędzy ośrodkami, jeśli możliwe
5. Zapewnienie większego zapasu leków w ośrodkach, zwiększając jego dostępność

3.1.2 Pacjent nie może odebrać leku w ośrodku

(np. z powodu kwarantanny, hospitalizacji w innym ośrodku, decyzji pacjenta, zakazu wychodzenia z domu, problemu powrotu do kraju)

1. Opracowanie instrukcji postępowania/procedury dostawy leków do domu pacjenta przez sponsora badania/CRO we współpracy ze sponsorem i ośrodkiem, zawierającej warunki transportu (dokumentacja plus warunki, w jakich lek może być transportowany). Należy rozważyć firmy kurierskie działające na terenie Polski
2. Weryfikacja warunków przewozu pod kątem bezpieczeństwa kuriera minimalizując ryzyko szerzenia infekcji (np. poprzez zapewnienie procedur ograniczających kontakty kurier-pacjent)
3. Odpowiednie oznaczenie leku przygotowanego do transportu (numer leku, numer identyfikacyjny pacjenta). Jest to szczególnie ważne przy przygotowywaniu leków do odbioru dla kilku pacjentów z tego samego ośrodka
4. Opracowanie przez ośrodek procedury postępowania dostosowanej do możliwości ośrodka i właściwości leków stosowanych w badaniu (np. transport medyczny ośrodka, odbiór przez rodzinę lub upoważnioną osobę wraz z odpowiednim udokumentowaniem procesu). Zawsze należy uwzględnić przygotowaną przez wytwórcę i zatwierdzoną specyfikację przechowywania i transportu leku badanego
5. W przypadku wykorzystania opcji odbioru leku badanego przez osobę dedykowaną przez pacjenta – potwierdzenie z pacjentem tożsamości osoby odbierającej, wylegitymowanie tej osoby przed wydaniem leku badanego, poinstruowanie pacjenta o potwierdzeniu telefonicznym z personelem Ośrodka faktu otrzymania leku
6. Każdorazowe potwierdzanie z pacjentami możliwości i sposobu dostawy leku do domu pacjenta. Przed przystąpieniem do transportu oraz potwierdzenie faktu otrzymania leku. Pacjent powinien rozpocząć przyjmowanie leku tylko po potwierdzeniu z personelem Ośrodka odpowiedniego leku (zgodność z przydziałem w systemie IVRS/IXRS czy innym automatycznym systemem)
7. Zawsze udokumentowanie sposobu dostawy leku do domu pacjenta w dokumentacji medycznej
8. Dla pacjentów poza granicami kraju - zorganizowanie dostawy leków do miejsca przebywania lub przekierowanie leku z najbliższego ośrodka w danym kraju, jeśli możliwe z uwzględnieniem procesu uzyskania licencji importowej, jeśli dotyczy

3.1.3 Personel ośrodka nie może wydać leku pacjentowi

(w związku z zamykaniem ośrodków, przekształceniem ośrodków w szpitale zakaźne, personelem sprawującym opiekę nad małoletnimi dziećmi, personelem na kwarantannie, personelem zakażonym)

1. Delegowanie zadań pomiędzy personel medyczny, w ramach możliwości prawnych, celem zapewnienia zastępstwa
2. Dołączenie dodatkowych osób do zespołu ośrodka uwzględniając konieczność przeszkolenia z procedur badania oraz odpowiedniego udokumentowania roli dodanych osób i oddelegowanych im zadań
3. Sprawdzenie możliwości wykorzystania alternatywnej lokalizacji/ ośrodka satelitarnego

3.1.4 Utrudniony dostęp do badanego produktu leczniczego w ośrodku

(ograniczenia w dostępie do leku w ośrodku, krótki termin ważności zapasu leku)

1. Monitorowanie zapasu leku dostępnego w ośrodku przez dedykowany personel i natychmiastowe komunikowanie braków. O ile możliwe technicznie i we współpracy ze Sponsorem badania/CRO zarządzającymi przydzielaniem leku, racjonalizacja wykorzystania leku z najkrótszym terminem ważności w pierwszej kolejności
2. Sprawdzenie przez Sponsora badania możliwości przedłużenia terminu ważności leku oraz zmienienie etykiety z datą ważności (relabelling) przez przeszkolony personel ośrodka
3. Uzgodnienie ze sponsorem badania zwiększonej dostawy leku badanego

3.1.5 Dostęp do terapii wspierającej (non-IMP / SoC)

(brak możliwości dostarczenia leków wspomagających/ratunkowych, ograniczona dostępność tego rodzaju leków w hurtowniach, przerwy w pracy hurtowni)

1. Stworzenie mechanizmu zakupu zarejestrowanych leków wspomagających lub ratunkowych przez pacjentów w aptece oraz zapewnienie zwrotu przy rozliczaniu kosztów pacjentów
2. Stworzenie możliwości bezgotówkowych rozliczeń pomiędzy apteką a ośrodkiem oraz refundowanie tych zakupów Ośrodkowi przez sponsora badania

3.1.6 Postępowanie a forma / sposób podania badanego produktu leczniczego

(lek, który musi być podawany przez personel medyczny, konieczność dokonania oceny stanu zdrowia pacjenta przed i po podaniu leku badanego)

1. Sprawdzenie wymagań dotyczących warunków technicznych oraz sprzętu koniecznego dla prawidłowego przygotowania leku do podania. Dodatkowo sprawdzenie warunków koniecznych do prawidłowego podania leku pacjentowi oraz wymagań prawnych dotyczących postępowania z daną klasą leku (np. zapewnienia ochrony przed cytostatykami, nawet w formie P.O., które to są traktowane jako substancje niebezpieczne, wymagające odpowiedniego postępowania, przechowywania oraz utylizacji – praktycznie eliminując możliwość przesłania oraz podania takiego leczenia w domu pacjenta)

2. Sprawdzenie możliwości podania samodzielnego leku przez pacjenta w postaci pozajelitowej (poza dożylną)
3. Oddelegowanie upoważnionej osoby z zespołu badaniowego (np. pielęgniarka, współbadacz), z zachowaniem wymaganych środków ostrożności zapewniających bezpieczeństwo pacjenta jak i osoby oddelegowanej, do podania leku w ramach wizyty domowej, po uzyskaniu zgody pacjenta na taki zabieg telefonicznie oraz z odpowiednim udokumentowaniem w dokumentacji medycznej pacjenta
4. Odpowiednie przygotowanie leku, który miałby być podany w warunkach domowych u pacjenta, zgodnie z instrukcjami w badaniu oraz zapewnienie transportu leku zgodnie z instrukcjami wytwórcy. Każdy krok powinien być udokumentowany w dokumentacji medycznej pacjenta
5. Sprawdzenie możliwości wykonania badań laboratoryjnych w lokalnym laboratorium, jeśli konieczne przed podaniem leku
6. Sprawdzenie możliwości wynajęcia zewnętrznego personelu pielęgniarskiego do podania leku badanego w domu pacjenta - Patient Concierge

3.1.7 Zwrot leku

(gromadzenie się niezużytych leków oraz pustych opakowań u pacjentów / w ośrodkach)

1. Zorganizowanie odbioru leku od pacjentów oraz dostarczenie do ośrodka przy wykorzystaniu dostawcy leku. Jeśli nie jest to możliwe, pozostawienie niewykorzystanych leków/opakowań po wykorzystanych lekach u pacjenta do czasu wizyty w ośrodku

3.1.8 Dokumentowanie odstępstw od protokołu badania

1. Bieżące dokumentowanie wszelkich działań podejmowanych poza procedurami badania zaakceptowanymi przez władze regulatorowe i komisje bioetyczne przez ośrodek
2. Weryfikacja powyższego przez monitora badania, udokumentowanie w raportach z wizyt / kontaktach telefonicznych
3. Ustalenie procedury raportowania odstępstw od protokołu do władz Regulatorowych i komisji bioetycznych

3.1.9 Naruszenie danych osobowych pacjentów

(niewłaściwe procedury przekazania leku pacjentowi poprzez osoby trzecie)

1. Opracowanie procedury oraz upewnienie się, czy kurier/dostawca leku nie przekazuje Sponsorowi / CRO danych pacjentów

4. INTEGRALNOŚĆ DANYCH

4.1 DANE KRYTYCZNE DLA BEZPIECZEŃSTWA UCZESTNIKÓW BADAŃ

4.1.1 Potrzeba ustawienia priorytetu danych kluczowych dla bezpieczeństwa

Określenie priorytetowych danych kluczowych w danym badaniu dla bezpieczeństwa jego uczestników. Dane te powinny mieć bezwzględny priorytet przed innymi co do ich pozyskania, wprowadzenia do CRF i sprawdzenia. Przykładami danych priorytetowych mogą być dane dotyczące SAE, Drug Related AE, kryteriów włączenia do badania, zgodności stosowania produktu badanego (IP compliance), oceny tolerancji i skuteczności leczenia oraz bezpieczeństwa i jakości produktu badanego.

4.2 DANE KRYTYCZNE DLA ZAKOŃCZENIA/PROWADZENIA BADANIA

4.2.1 Decyzje dotyczące danych kluczowych dla projektów badawczych - zagrożona ciągłość badań, analizy bezpieczeństwa, analizy finalne danych

Identyfikacja ewentualnych krytycznych punktów i koniecznych danych w badaniach klinicznych pod względem umożliwienia kontynuacji i ukończenia tych badań, a następnie określenie MINIMALNYCH koniecznych działań, mające na celu kontynuację/finalizację badania klinicznego, jeśli jest ona możliwa bez narażania bezpieczeństwa uczestników, ani innych stron zaangażowanych (zespołów ośrodkowych, monitorów etc).

4.3 DANE - CIĄGŁOŚĆ

4.3.1 Identyfikowanie zadań priorytetowych w zredukowanych zespołach badawczych

Zapewnienie ciągłości i dobrej jakości wprowadzania kluczowych danych przez umożliwienie pracy kompetentnych osób w ośrodkach badawczych, a w razie potrzeby pomoc (np. monitorów) w zdalnym przeszkoleniu i uzyskaniu autoryzacji dla nowych członków zespołów ośrodka. Ciągłość wprowadzania kluczowych danych do CRF jest niezbędna dla umożliwienia centralnego/zdalnego nadzoru nad bezpieczeństwem uczestników badania klinicznego i przebiegiem badania klinicznego.

4.4 DANE – BRAKI

4.4.1 Ryzyko niekompletnych danych, a następnie trudności z identyfikacją i uzasadnieniem braków danych

Wszystkie wizyty uczestników, które się nie odbyły oraz badania i testy, które nie zostały przeprowadzone powinny być jasno udokumentowane i zaraportowane jako takie w CRF. Powinno być jasno opisane, które dane nie zostały pozyskane lub są niekompletne z powodu utrudnień związanych z pandemią.

4.5 DANE - POTRZEBA DOKUMENTOWANIA DODATKOWYCH LUB NADZWYCZAJNYCH DZIAŁAŃ

4.5.1 Podejmowanie nadzwyczajnych działań oraz angażowanie nowych osób i stron (np. procedury przeprowadzane w innych niż zwykle lokalizacjach, zdalnie lub w domu pacjenta, dostarczanie IP, lokalne laboratoria, zastępstwa personelu etc.) może powodować luki w dokumentowaniu i trudność w odtworzeniu działań, a dane pozyskane w takich warunkach mogą nie spełniać wymogów sponsora)

Równoległe z nowymi procedurami tworzone powinny być zasady ich dokumentowania (np. niezbędne dane, odpowiedzialne osoby, wzory dokumentów etc.). Uzgadnianie ze sponsorem/walidowanie procedur i przydatności danych pozyskiwanych w niestandardowy sposób (np. lokalne laboratoria). Szkolenie personelu.

4.6 DANE – ZAPEWNIENIE JAKOŚCI

4.6.1 Ograniczony dostęp do ośrodków - brak możliwości weryfikowania dokumentów źródłowych na miejscu

1. Procedury zdalnego przeglądania/weryfikowania danych:
 - Czasowe, alternatywne procedury sprawdzania jakości i spójności danych wprowadzane za wiedzą i zgodą sponsora badania mogą obejmować wizyty monitorujące telefoniczne i wideokonferencyjne, zwiększony udział centralnego monitorowania i analizowania danych, zdalne przeglądanie i weryfikowanie dokumentów źródłowych.
 - UWAGA - proces zdalnej weryfikacji danych źródłowych w postaci np. przesyłania pseudonimizowanych plików pdf jest nieakceptowany przez EMA jako zbyt obciążający dla ośrodków badawczych - stąd powinien być ograniczony do sytuacji krytycznych dla bezpieczeństwa pacjentów, a nie zastępować rutynowej weryfikacji danych (zasoby ośrodków jakie musiałyby być użyte dla tego celu wydaje się lepiej przekierować na zapewnienie ciągłego wprowadzania danych w jak najlepszej jakości oraz na inne formy kontaktu z monitorami badań)
2. Jeżeli niezbędne okaże się wdrożenie w określonych sytuacjach alternatywnych procedur weryfikowania danych, to konieczne jest, dopuszczenie tej formy przez głównego badacza, który potwierdza, iż ośrodek posiada potrzebne do tego zasoby, a procedury te nie obciążą ponad miarę personelu ośrodka (może być konieczne ograniczenie zakresu procedury do danych krytycznych)
3. Rozważona powinna być potrzeba pozyskania od uczestników badania dodatkowej zgody na odmienne od zawartych w zgodzie podstawowej form przetwarzania i weryfikowania ich danych – przy czym forma pozyskania takiej zgody w okresie pandemii może być odmienna od standardowej.
4. Podczas wizyt telefonicznych/wideokonferencyjnych monitor może weryfikować dokumentację pośrednio np. prosząc personel ośrodka o odczytywanie fragmentu dokumentacji źródłowej i porównywanie odczytywanej treści z widoczną dla siebie zawartością CRF.
5. Jeśli wybraną metodą alternatywnej weryfikacji z uwagi na bezpieczeństwo pacjentów będzie przesyłanie dokumentacji do wglądu poza ośrodkiem - zaślepione pod względem danych osobowych uczestnika certyfikowane kopie kluczowych dokumentów źródłowych przekazywane mogą być monitorom wyłącznie w zabezpieczony sposób. Niepseudonimizowana dokumentacja źródłowa nie powinna opuszczać ośrodka.
6. Kopie przesyłane celem weryfikacji powinny być zaślepione pod względem wszelkich danych pozwalających na identyfikację osoby uczestnika (np. imię, nazwisko, PESEL, adres, nr księgi szpitalnej, pełna data urodzenia, podpisy, dane krewnych i opiekunów

i inne). Kopie te powinny być certyfikowane za zgodność z dokumentami oryginalnymi i opatrzone na każdej stronie numerem badaniowym uczestnika.

7. Monitor powinien kontrolować proces zaślepienia otrzymywanych dokumentów i w wypadku jego nieadekwatności niezwłocznie wskazać nieprawidłowość i skorygować działania personelu ośrodka oraz doprowadzić do efektywnego bezpiecznego zniszczenia każdego egzemplarza niezaślepionych dokumentów (w tym np. ze skrzynek odebranej, wysłanej i usuniętej korespondencji email).
8. Przeglądana w ten sposób dokumentacja nie powinna być traktowana jako zweryfikowana, a finalna weryfikacja danych źródłowych powinna odbyć się, gdy będzie to możliwe zgodnie z planem monitoringu w ośrodku przez porównanie danych z oryginalnymi zapisami dokumentacji źródłowej.
9. Proces zdalnego przeglądu danych powinien być udokumentowany wraz ze szczegółowym wyliczeniem poddanych mu dokumentów źródłowych.

4.7 DANE - POUFNOŚĆ

4.7.1 Ryzyko ujawnienia danych osobowych i wrażliwych wynikające z wprowadzenia nadzwyczajnych procedur

Konieczne jest uwzględnienie w planowaniu alternatywnych procedur kwestii poufności danych osobowych (jej zapewnienie/kontrola/filtrowanie/działania naprawcze, uporządkowany i zaplanowany proces zabezpieczenia/niszczenia użytych kopii dokumentów) Trening dotyczący poufności w nowych procedurach dla wszystkich zaangażowanych stron (np. personel ośrodka, monitorzy, strony trzecie). Rozważenie potrzeby udzielania przez uczestników dodatkowej zgody na nowe obszary przetwarzania/udostępniania danych z uwzględnieniem uproszczonej/zdalnej formy takiej zgody.

4.8 NARASTAJĄCE ZALEGŁOŚCI WE WPROWADZANIU I WERYFIKOWANIU DANYCH

4.8.1 Kumulacja opóźnień w pozyskiwaniu, wprowadzaniu i weryfikowaniu danych w okresie utrudnień może powodować długotrwałe zaległości zagrażające jakości danych, ale również jakości nadzoru nad przebiegiem badań i bezpieczeństwem ich uczestników

Plan wprowadzania i weryfikacji obejmujący także dane o niższym priorytecie, który może działać w większej skali i dłuższym czasie. Możliwe działania, to np. zwiększenie udziału monitorowania centralnego, opracowanie planu i estymacja ram czasowych działań rozładujących backlog po okresie pandemii - modyfikacje planów operacyjnych badań (np. redukcja sprawdzanych danych do kluczowych, risk based monitoring, wizyty monitorujące wielodniowe i zespołowe), przesunięcia kadrowe (dodatkowe osoby wprowadzające i weryfikujące dane), czasowe zwiększenie dostępnej na potrzeby monitoringu przestrzeni w ośrodkach etc. Pomocne może okazać się uzgodnienie uproszczonego wprowadzania części danych - np. wizyt pacjentów, które odbyły się (data wizyty) i nie odbyły (not done) - pomogłoby to w śledzeniu przebiegu badania w dotkniętych restrykcjami ośrodkach oraz oszacowaniu rozmiaru ewentualnych zaległości we wprowadzaniu i weryfikowaniu danych bez nadmiernego obciążenia zespołów ośrodkowych

5. KONTAKT

W przypadku pytań do treści rekomendacji lub innych, na które nie znaleźli Państwo odpowiedzi, jak również sugestii czy komentarzy prosimy o kontakt.

Lider projektu:

Bartłomiej Kopacz

- Bartlomiej.Kopacz@AstraZeneca.com

Liderzy zespołów:

1. **Regulacje i Aspekty Prawne: Maciej Kopec**
 - Maciej.Kopec@roche.com
2. **Operacje Kliniczne: Aneta Sitarska-Haber**
 - Aneta.SitarskaHaber@ppdi.com
3. **Badany Produkt Leczniczy: Małgorzata Kudelska**
 - Malgorzata.Kudelska@iqvia.com
4. **Integralność Danych: Przemysław Grochowski**
 - Przemyslaw.Grochowski@iqvia.com