

Uputstvo o načinu postupanja za sve sponzore i podnosiocje zahtjeva za dobijanje dozvole za sprovođenje kliničkih ispitivanja tokom perioda vanrednog stanja u BiH

Poštovani,

Imajući u vidu pandemiju koronavirusa, te činjenicu da je na teritoriji Bosne i Hercegovine proglašeno vanredno stanje, ovim putem izražavamo stručni i regulatorni stav da će se novonastala situacija odraziti na klinička ispitivanja i da ista neće moći da se sprovede na način kako je planirano odobrenim protokolom i procedurama.

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine opredjeljena je u smjeru podrške istraživačima, centrima, te njihovim timovima u cilju preduzimanja adekvatnih mjera predostrožnosti, u skladu sa proglašenom pandemijom.

Agencija zahtjeva od sponzora i centara da odrede neophodne prioritete i mjere u što kraćem roku, a sve u cilju da se na najbezbedniji mogući način, prvenstveno po ispitanike, implementiraju neizbježne izmjene.

Shodno činjenici da u trenutnoj situaciji zdravstveni sistem preporučuje ispitanicima da ne dolaze u zdravstvene ustanove bez prijekje potrebe, zbog zaštite od transmisije virusa, te da ispitanicima može biti savjetovano da se izoluju u cilju preventive ili kao rezultat potvrđene infekcije može im biti određen karantin, neće postojati opravdana mogućnost poštovanja propisanih aktivnosti u kliničkim ispitivanjima.

Sa druge strane, zaposleni od strane sponzora u velikoj mjeri radiće svoj posao na daljinu.

Isto tako, izvjesno je da će članovi istraživačkih timova biti uključeni i angažovani oko suzbijanja epidemije.

Shodno svemu, gore navedenom, dešavaće se povećan broj odstupanja od protokola i standardnih operativnih procedura sponzora zbog propuštenih vizita ili izmjena u pojedinim procesima.

Naglašavamo da će Agencija imati u vidu sve naprijed navedeno prilikom sprovođenja budućeg nadzora (GCP inspekcija) kroz proaktivan pristup.

Preporuka Agencije je da je neophodno pristupiti promjenama nastalim u prethodno opisanim situacijama kao u slučaju Hitnih Bezbednosnih Mjera, (*“Urgent Safety Measures”*). Posljedično, ove mjere mogu biti implementirane bez odobrenja Agencije i moraju se prijaviti bez kašnjenja (odnosno u roku od 7 radnih dana od dana implementacije). Sponzor je dužan da uz prijavu ovih mjera preda i procjenu rizika, obzirom da se, kao i uvijek, bezbednost ispitanika mora staviti na prvo mjesto.

Preporuke koje ovim putem dajemo su sljedeće:

- ✓ Porast broja **protokol devijacija** koji je direktna posljedica vanredne situacije neće predstavljati ***Serious Breach* (ozbiljni prekršaj)**, pa shodno tome neće biti potrebe za prijavljivanjem Agenciji (**osim ukoliko ispitanici ne budu stavljeni u bezbjednosni rizik**)
- ✓ Potencijalni ***protocol waivers*** i dalje će biti neprihvatljivi; od sponzora i istraživača se ne očekuje da pokušavaju da premoste procese za podobnost kriterijuma zbog poteškoća prilikom procjena ispitanika u skriningu i sprovođenja testova i procedura. Bezbjednost ispitanika treba da ostane prioritet; **ispitanici treba da budu uključeni u ispitivanje jedino u slučaju ako ispunjavaju kriterijume koje predviđa protokol.**
- ✓ **Rukovanje ispitivanim lijekom:**

u izuzetnim slučajevima kada nema dovoljno ispitivanog lijeka na jednom centru, moguće je uraditi transfer lijeka sa jednog centra na drugi. Ovaj proces treba uraditi u skladu sa Aneksom 13 GMP-a i standardnom operativnom procedurom sponzora koja podrazumjeva učešće i odobrenje QP osobe. Takođe, proces treba potvrditi dokumentacijom u *ISF-u (Investigator Site File)*.

Sponzor treba da razmotri rizike koji se odnose na ispitivani lijek i da formira privremene procedure vezane za transport ispitivanog lijeka ispitanicima kući. U tom slučaju ispitanici moraju da budu saglasni (usmenim putem) i dobrovoljno daju svoje kontakt detalje u vezi sa isporukom leka.

preporuka je da se održavaju adekvatne zalihe ispitivanog lijeka kako bi se osigurala terapija u slučaju problema u distribuciji.

- ✓ **Izmjene u vizitama/transfer ispitanika sa centra na centar (npr. u oblast zemlje koja je manje pogođena epidemijom):**

U pojedinim slučajevima biće izvjesno da sponzor treba da redukuje rizike (npr. promjena studijskih vizita u telefonske pozive ili upitnike koji će biti poslani ispitanicima kući), ali isto tako treba da se vodi računa o potencijalnom povećanju rizika ukoliko se smanjuje frekvencija samih vizita.

U slučaju da sponzor ima stav da vizite treba da se obave u centru ispitivanja, onda u tom slučaju treba da razmotri situaciju njihovog odlaganja ili kompletnog otkazivanja.

Ukoliko nije izvodljivo da se nastavi ispitivanje, sponzor treba da razmisli da li će da prekine studiju ili da je privremeno zaustavi, a sve u skladu sa osiguranjem bezbjednosti ispitanika i validnosti podataka.

Takođe, u cilju bezbjednosti ispitanika sponzor može da zaustavi regrutaciju ispitanika (*screening*) i ukoliko kasnije procjeni može da nastavi sa procesom uključivanja ispitanika.

Ukoliko sponzor mora da povuče ispitanike iz studije onda mora da uvrsti i njihovo praćenje - *post study care*. Ukoliko to nije navedeno u Informisanom pristanku onda je potrebno dati ispitaniku informacije o tome.

Transfer ispitanika sa jednog centra na drugi je moguće uraditi samo u izuzetnim slučajevima i u skladu sa procedurom sponzora koja jasno definiše korake transfera - npr. saglasnost istraživača sa oba centra, saglasnost ispitanika, transfer podataka, usklađivanje unosa podataka u eCRF za novi centar. Sve treba adekvatno dokumentovati u *ISF*-u.

✓ **Monitoring:**

Potrebno je uskladiti aktivnosti monitoringa shodno procjeni rizika od strane sponzora i postići dogovor sa centrom u vezi sa tim.

On-site monitoring može biti sproveden u obimu koji je moguć i u dogovoru sa centrom. Ukoliko nije moguće sprovesti *on-site monitoring* plan onda treba razmotriti centralizovani monitoring.

U slučaju normalizacije stanja potrebno je sprovesti *follow up* mjere koje predviđaju ekstenzivniji *on-site monitoring* u periodu koji je dovoljan kako bi se pregledao učinak redukovano monitoringa u prethodnom periodu.

✓ **Izmjene u dokumentacionoj praksi:**

Vežana je za bezbjednost ispitanika i validnost podataka. S obzirom na činjenicu da su i bezbjednost ispitanika i validnost podataka podjednako važni, ukoliko dođe do njihovog konflikta **onda bezbjednost ispitanika ima prednost.**

Sve promjene koje sponzor uvodi mora da budu dobro dokumentovane.

Ukoliko je potrebno sponzor može uraditi ponovnu procjenu rizika i to dokumentovati.

Iz svega navedenog, proizilazi da **istraživači i sponzori treba tijesno da sarađuju**, da sponzori traže od istraživača da revidiraju studijske vizite i daju procjenu svih studijskih procedura i testova koji se mogu izvesti izvan ili u okviru centra ispitivanja.

Neophodno je da sve aktivnosti sponzora nastale u vanrednom stanju budu podržane standardnim operativnim procedurama. Sve promjene se implementiraju prema datumu koji određuje sponzor. **Naglašavamo da će ovo uputstvo biti redovno ažurirano, u skladu sa aktuelnom situacijom.**