

OPIS PRZEDMIOTU ZAMÓWIENIA

Przedmiotem zamówienia jest kompleksowy nadzór nad realizacją niekomercyjnego badania klinicznego pn. „Leczenie ostrych udarów niedokrwiennych mózgu spowodowanych okluzją dużego naczynia metodą trombektomii mechanicznej u pacjentów o nieznanym czasie zachorowania albo niespełniających kryteriów kwalifikacji TK (ASPECTS < 6) na podstawie kryteriów MRI (DWI-FLAIR mismatch) Akronim: WAKE-IN (WAKE-up stroke for INvasive treatment)”, numer wniosku: 2021/ABM/02/00018.

ZAKRES ŚWIADCZENIA USŁUGI**1. Zamawiający zleci, a Wykonawca (CRO) zrealizuje następujące czynności:****A. Wykonanie aktywności związanych z realizacją niekomercyjnego badania klinicznego WAKE-IN, w tym w szczególności:**

- 1) Przygotowanie Planu Monitorowania Badania (maksymalnie 3 modyfikacje).
- 2) Przygotowanie Planu Zarządzania Ryzykiem w Badaniu.
- 3) Przygotowanie Planu Komunikacji w Badaniu.
- 4) Przygotowanie Planu Zarządzania Jakością w Badaniu (Quality Assurance Plan).
- 5) Przygotowanie Podręcznika Zarządzania Danymi w Badaniu (Data Management Manual).
- 6) Przygotowanie Podręcznika Postępowania dla Farmaceuty w Badaniu oraz informacji dotyczącej postępowania z Badanymi Produktami Leczniczymi (Pharmacy Manual).
- 7) Przygotowanie Podręcznika dla Diagnosty laboratoryjnego (Laboratory Manual) w języku polskim.
- 8) Opracowanie formularza i przeprowadzenie procesu feasibility ośrodków badawczych.
- 9) Wynegocjowanie umów z Ośrodkami (maks. 5) – opracowanie wzoru umowy trójstronnej na przeprowadzenie badania klinicznego. Przygotowanie kompletu dokumentacji wymaganej przez ośrodki w celu rozpoczęcia procesu negocjacji.
- 10) Pełnienie nadzoru nad realizacją Badania – zapewnienie zgodności sposobu jego prowadzenia z protokołem, standardowymi procedurami postępowania, wymaganiami GCP i obowiązującymi przepisami, normami i zaleceniami w trakcie trwania Badania:
 - a) Informowanie Sponsora na bieżąco o wszystkich zmianach legislacyjnych mających wpływ na badanie.
 - b) Wsparcie kierownika administracyjnego w projekcie w czynnościach związanych z realizacją Badania, szczególnie w obszarach związanych z komunikacją, zarządzaniem informacją w badaniu, oceną ryzyka, oceną osiągnięcia podstawowych kamieni milowych w badaniu, koordynacją współpracy pomiędzy ośrodkami.
 - c) Ustanowienie punktu kontaktowego i informacyjnego dla badaczy oraz członków zespołu badawczego, pracowników administracyjnych ośrodków, pracowników laboratoriów, farmaceutów, koordynatorów, etc.
 - d) Przygotowanie i przedłożenie do agencji regulacyjnej oraz komisji bioetycznej rocznych raportów z postępu badania (APRs) – łącznie 3 pakiety.
 - e) Sprawowanie kontroli nad jakością danych w eCRFie, wsparcie w rozwiązywaniu queries.
 - f) Czyszczenie i zamknięcie baz danych.
 - g) Nadzór nad jakością danych statystycznych w Badaniu i opracowanie wyników statystycznych w Badaniu.
 - h) Nadzór nad zapewnieniem jakości w Badaniu (Quality Assurance).
 - i) Prowadzenie aktywnej komunikacji ze wszystkimi osobami zaangażowanymi w przeprowadzenie Badania w każdym z ośrodków.
 - j) Wsparcie Sponsora przy aktualizacji informacji dla pacjenta oraz formularzy świadomej zgody.

- k) Wsparcie Sponsora w pracach nad aktualizacją protokołu Badania (Protocol Amendments).
 - l) Wsparcie Zamawiającego w procesie wprowadzania istotnych zmian do Protokołu Badania, kontakty z Komisją Bioetyczną oraz URPL m.in. uaktualnienie wniosku, korespondencja.
 - m) Przygotowanie zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP - Good Clinical Practice) dokumentacji badania (ISF – Investigator Study File) dla każdego z maksymalnie 5 Ośrodków zakontraktowanych w Badaniu.
 - n) Przygotowanie i wydruk informacji dla pacjenta wraz z Formularzem Świadomej Zgody oraz dokumentów dla Badacza wraz z ich dostarczeniem do Ośrodka – maks. 5 Ośrodków (290 pacjentów wraz ze screen failures).
- 11) Przygotowanie wizyty otwierającej badanie kliniczne w ośrodku badawczym, skompletowanie dokumentacji Badania (Investigator Site File, ISF) wraz z dostarczeniem jej do Ośrodków oraz uzupełnienie głównej dokumentacji badania (eTrial Master File, eTMF).
- 12) Przeszkolenie zespołów badawczych w prowadzonym badaniu m.in. z zakresu protokołu, procedur i zasad GCP wraz z wydaniem certyfikatu oraz prowadzenie szkoleń w trakcie trwania badania do maks. 5 Ośrodków.
- 13) Opracowanie planu postępowania w przypadku wystąpienia odstępstw od protokołu.
- 14) Czynności związane z monitorowaniem Badania w maks. 5 Ośrodkach (przewidziane dla 264 pacjentów):
- a) Przeprowadzenie Wizyt Inicjujących w Ośrodkach zakończone Raportem z Inicjacji Ośrodka zaakceptowanym przez Zamawiającego.
W przypadku otwartego już Ośrodka przeprowadzenie audytu procesu inicjacji Ośrodka (aktywność w max 5 Ośrodkach).
 - b) Przeprowadzenie Wizyt Monitorujących (minimum 2 wizyty na Ośrodek w każdym roku trwania Badania) zakończone Raportem z Wizyty Monitorującej zaakceptowanym przez Zamawiającego. Raport powinien zawierać co najmniej:
 - i. datę wizyty, oznaczenie ośrodka badawczego, imię i nazwisko osoby monitorującej, imię i nazwisko badacza lub innych osób, z którymi się kontaktowano,
 - ii. opis wykonanych czynności, stwierdzone błędy, odchylenia i niedociągnięcia, wnioski i opis działań podjętych, planowanych lub zalecanych dla zapewnienia prowadzenia badania klinicznego zgodnie z protokołem badania klinicznego, ze standardowymi procedurami postępowania (SOP) oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej,
 - iii. wnioski z przeprowadzonej wizyty.
 - c) Przeprowadzenie Wizyt Zamykających Ośrodki zakończonych Raportami z Wizyt Zamykającej zaakceptowanych przez Zamawiającego.
 - d) W razie potrzeby, zorganizowanie i przeprowadzenie wizyty typu „booster”.
 - e) Weryfikacja danych źródłowych.
 - f) Weryfikacja kwalifikacji badacza i pozostałych członków zespołów badawczych,
 - g) Zebranie norm laboratoryjnych, CV kierownika laboratorium oraz certyfikatów jakościowych (sprzętów używanych w Badaniu Klinicznym).
 - h) Sprawdzenie poprawności procesu uzyskiwania Świadomej Zgody;
 - i) Kontrola przestrzegania założeń Protokołu, Dobrej Praktyki Klinicznej oraz obowiązujących regulacji prawnych przez zespoły badawcze.
 - j) Kontrola czasu i sposobu raportowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz odstępstw od Protokołu.
 - k) Kontrola wypełniania karty obserwacji klinicznej (Case Report Form, CRF) oraz w przypadku wykrycia rozbieżności pomiędzy zapisami karty a dokumentacją źródłową przygotowanie zapytań (tzw. Query) skierowanych do Badacza.

- l) Inne obowiązki Monitora wynikające z Dobrej Praktyki Klinicznej, przepisów prawa lub wyszczególnionych w Planie Monitorowania.
- 15) Uzupełnianie głównej dokumentacji badania eTrial Master File (eTMF).
 - 16) Nadzór nad prawidłowością rozliczeń finansowych zespołów badawczych oraz ośrodków.
 - 17) Sporządzenie i przedłożenie raportu końcowego z przeprowadzonego badania do Prezesa URPL oraz Komisji Bioetycznej.
 - 18) Dostosowanie Badania, zatwierdzonego na mocy dyrektywy 2001/20/WE w sprawie Badań klinicznych, do wymagań rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie Badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi i przeniesienie do CTIS.
 - 19) Przygotowanie i udział przedstawicieli CRO w audytach i inspekcjach przeprowadzanych w Badaniu, w tym udzielanie wyjaśnień dotyczących prowadzonego Badania i przedstawionej dokumentacji.

B. Kontakt z Zamawiającym oraz osobami zaangażowanymi z ramienia Zamawiającego w realizację Badania:

- 1) Telefoniczny i mailowy z częstotliwością wymaganą przez postępy w realizacji zamówienia.
- 2) Regularne informowanie Zamawiającego o postępie Badania i ewentualnych problemach w formie comiesięcznych raportów pisemnych oraz cotygodniowych videokonferencji.
- 3) Gotowość Wykonawcy do spotkań z przedstawicielami Zamawiającego w celu omawiania zagadnień związanych z przedmiotem zamówienia. Spotkania będą odbywały się głównie on-line (telekonferencje).
- 4) Sporządzanie raportów ze spotkań (tzw. minutek).

C. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w ramach Badania:

1. Zapewnienie obsługi *Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance* (QPPV) polegającej na prowadzeniu wszystkich działań w zakresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania badanych produktów leczniczych zgodnie krajowymi oraz unijnymi przepisami, dobrą praktyką kliniczną (GCP), dobrą praktyką nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GVP) oraz szczegółowymi wytycznymi EMA, obejmujących w szczególności:
 - 1) Przygotowanie Planu Zarządzania Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Safety Management Plan – SMP).
 - 2) Przyjmowanie od badaczy i rejestrowanie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, weryfikacja pod kątem kompletności, podejmowanie follow-up w przypadku niekompletnych raportów (nadzór nad raportowaniem zdarzeń niepożądanych 24 godziny/365 dni).
 - 3) Ocenę otrzymanych zgłoszeń pod kątem spodziewalności, występowania związku przyczynowo-skutkowego z badanym produktem i ciężkości zdarzenia/działania niepożądanego.
 - 4) Przekazywanie w terminach przewidzianych przepisami prawa do URPL, Komisji Bioetycznej, badaczy w badaniu oraz opracowywanie, wprowadzanie i uzupełnianie do bazy *EudraVigilance* (moduł badań klinicznych, kodowanie MedDRA) zgłoszeń obejmujących podejrzenia niespodziewanych ciężkich działań niepożądanych (ang. *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSARs*).
 - 5) Zbieranie i raportowanie do odpowiednich organów ciężkich zdarzeń niepożądanych niespełniających definicji SUSAR.
 - 6) Ciągła ocena stosunku korzyści do ryzyka w Badaniu obejmująca bieżącą analizę działań niepożądanych.
 - 7) Bieżące informowanie Sponsora o wszystkich istotnych aspektach Badania, w szczególności mających wpływ na bezpieczeństwo uczestników Badania oraz jakość danych z Badania;

- 8) Opracowanie i terminowe złożenie do URPL oraz Komisji Bioetycznej rocznego raportu o bezpieczeństwie w formacie *DSUR (Development Safety Update Report)* oraz wszelkich uaktualnień dotyczących bezpieczeństwa. Przygotowanie i dystrybucja DILs/IND/PSRI.
- 9) Dostarczenie danych dotyczących bezpieczeństwa do Raportu Końcowego z Badania.
- 10) Przygotowywanie *Narratives*.
- 11) Bieżące informowanie Sponsora o wszystkich zmianach legislacyjnych mających wpływ na Badanie.

2. Wykonawca wykona swoje obowiązki z należytą starannością, zgodnie z obowiązującym prawem, w szczególności:

- 1) Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE, w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka.
 - 2) Dyrektywą Komisji 2005/28/WE z 8 kwietnia 2005 r. ustalającą zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów;
 - 3) Ustawą z dnia 9 marca 2023 roku o badaniach klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi wraz z aktami wykonawczymi regulującymi problematykę badań klinicznych (tj. Dz. U. z 2024 r. poz. 605);
 - 4) Ustawą z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 2301);
 - 5) Ustawą z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (t.j. Dz.U. z 2023 r. poz. 1516 z późn. zm.);
 - 6) Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 3 sierpnia 2021 r. w sprawie Dobrej Praktyki Laboratoryjnej i wykonywania badań zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (Dz.U. z 2021 r., poz. 1422 ze zm.);
 - 7) Każdorazowo zgodnie z aktualną w chwili wykonywania przez Wykonawcę poszczególnych obowiązków wersją Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy;
 - 8) jak również zgodnie z zasadami GCP.
3. Wykonawca potwierdza, że jest uprawniony do świadczenia Usług w kraju rejestracji (gdzie Usługi musiałyby być wykonane przez CRO). Na pierwsze żądanie Zamawiającego CRO niezwłocznie wyda ważne certyfikaty w tym zakresie. W stosownych przypadkach CRO podejmie wszelkie działania niezbędne do kontynuowania świadczenia Usług i aktualizacji tych certyfikatów.
4. W celu prawidłowej realizacji zamówienia Zamawiający upoważni Wykonawcę m.in. w zakresie:
- 1) Podpisywania odpowiednich dokumentów związanych z wnioskami do URPL oraz odpowiadania na pytania dotyczące takich wniosków,
 - 2) przedkładania zmian oraz odpowiadania na pytania dotyczące zmian.