



Dobra praktyka badań klinicznych produktów leczniczych w trakcie trwania epidemii COVID-19

13 MAJA 2020



INFARMA
Związek Pracodawców
Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych



Spis treści

WSTĘP.....	5
SPIS REKOMENDACJI I WYTYCZNYCH	6
1. REGULACJE I ASPEKTY PRAWNE	8
1.1 BEZPIECZEŃSTWO PRAWNE	8
1.1.1 Podpis odręczny (ang. <i>wet-ink</i>) - czy istnieje alternatywa?.....	8
1.1.2 Art. 37y Prawa farmaceutycznego - na co de facto nam pozwala?.....	8
1.1.3 Analiza prawna możliwości wynikających z sytuacji pandemii – siła wyższa i in.....	9
1.1.4 Jak należy rozumieć sformułowania "niezwłocznie" czy "bez zbędnej zwłoki"	9
1.1.5 Jakie są podstawy prawne zmiany charakteru wizyty uczestnika badania klinicznego z bezpośredniej na e-wizytę/ teleporadę? Jakie są wymogi raportowania tego typu zmian?	11
1.2 WSPÓŁPRACA Z KOMISJAMI BIOETYCZNYMI	12
1.2.1 Posiedzenia zdalne komisji bioetycznych i tryb głosowania podczas takich posiedzeń –	12
1.2.2 Czy możliwe są elektroniczne złożenia wniosków/dokumentów do komisji bioetycznych, a jeśli tak, to jaką drogą?	13
1.2.3 Czy możliwe są potwierdzenia wpłynięcia dokumentacji do komisji bioetycznej drogą e-mail?	14
1.2.4 Raportowanie podejrzenia ciężkich niespodziewanych działań niepożądanych produktu leczniczego (SUSAR) w okresie pandemii COVID-19.....	14
1.2.5 Co zrobić, gdy regulamin komisji bioetycznej nie dopuszcza możliwości zdalnych posiedzeń?	14
1.2.6 Jakie rozwiązania mogłyby być przyjęte przez komisje bioetyczne bezpośrednio po okresie pandemii COVID-19, gdy będziemy mieć prawdopodobnie do czynienia z kumulacją wniosków do rozpatrzenia?	15
1.3 WSPÓŁPRACA Z UPRL	15
1.3.1 Jak działać w czasie ograniczonej dostępności ekspertów (recenzentów URPL)?.....	15
1.3.2 Wymóg składania do URPL oryginałów dokumentów (pełnomocnictw i życiorysów) - czy istnieją alternatywne rozwiązania w okresie pracy zdalnej sponsorów, firm CRO i Urzędu?	16
1.3.3 Czy możliwe są elektroniczne złożenia do URPL, a jeśli tak, to jaką drogą?	16
1.3.4 Priorytetyzacja złożenia wniosków o rozpoczęcie badania klinicznego, o wprowadzenie istotnej zmiany) - wspólne kryteria branży	16
1.3.5 Zgoda domniemana (silent approval) - czy i jak działa w okresie pandemii COVID-19?	17
1.3.6 Złożenie wniosku do Prezesa URPL o doręczenie w formie elektronicznej.....	18
1.3.7 Jakie podejście zastosować przy składaniu informacji o zastosowaniu natychmiastowych środków bezpieczeństwa zgodnie z art. 37y PF (ang. Urgent Safety Measures)? Czy i kiedy składać zmianę (istotną) protokołu badania?.....	18
1.3.8 Wstrzymanie i ponowne wznowienie rekrutacji pacjentów z powodu pandemii COVID-19 - czy wymaga zmiany istotnej? Jak je raportować?	18

2. DZIAŁALNOŚĆ OPERACYJNA/ZARZĄDZANIE BADANAMI KLINICZNYMI	19
2.1 OŚRODEK BADAWCZY.....	19
2.1.1 Wizyty pacjentów	19
2.1.2 Ograniczona dostępność / nieobecności członków zespołu badawczego	20
2.1.3 Zamknięcie administracyjne ośrodków ambulatoryjnych	21
2.1.4 Wizyta zdalna / telewizyta / e-porada uczestnika badania klinicznego	21
2.1.5 Wizyty przedstawicieli sponsora (m.in. monitorów) w ośrodku	22
2.2 REKRUTACJA PACJENTÓW.....	23
2.2.1 Wstrzymanie skringu i randomizacji	23
2.2.2 Ponowne otwarcie skringu i randomizacji.....	23
2.3 ROZPOCZĘCIE NOWEGO BADANIA W OŚRODKU	24
2.3.1 Aktywacja ośrodków jest utrudniona ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wizyty inicjującej w ośrodku.	24
2.3.2. Wizyta monitorująca w ośrodku po włączeniu pierwszego Uczestnika Badania.	24
2.4 ŚWIADOMA ZGODA PACJENTA NA BADANIE KLINICZNE	25
2.4.1 Brak możliwości szybkiego uzyskania ponownej zgody uczestnika na nowe procedury	25
2.5 WYKONYWANIE OZNACZEŃ LABORATORYJNYCH.....	26
2.5.1 Brak możliwości wysyłki do laboratorium centralnego (o ile funkcjonuje w danym badaniu klinicznym)	26
2.5.2 Brak dostaw suchego lodu	27
2.5.3 Próbkę niepobrane ze względu na ograniczoną dostępność personelu medycznego	28
2.5.4 Brak możliwości odebrania próbek z ośrodków / kurierzy niewpuszczani do ośrodków.....	28
2.5.5 Brak wystarczającej ilości zestawów w ośrodku do wykonania pobrań materiału biologicznego	28
2.6 MONITOROWANIE BADAŃ KLINICZNYCH	28
2.6.1 Obowiązek sponsora dotyczący nadzorowania i monitorowania przebiegu badania.....	28
2.6.2 Zmiana Monitoring Planu	28
2.6.3 Stosowanie strategii Risk Based Monitoring (RBM)	29
2.6.4 Remote SDV – zdalne monitorowanie dokumentacji źródłowej	31
2.6.5 Ograniczenia w wykonaniu zdalnych wizyt monitorujących ze względu na dostępność zespołu ośrodka	33
2.6.6 Wizyta monitorująca w ośrodku w czasie pandemii COVID-19	33
2.6.7 Zasady bezpieczeństwa podczas wizyta monitorująca w ośrodku w okresie pandemii COVID-19	33
2.6.8 Proces nadzoru nad postępem badania /nadzór nad pracą CRA	34
2.7 RAPORTOWANIE ODSTĘPSTW OD PROTOKOŁU BADANIA	35

2.7.1 Sposób raportowania odstępstw od protokołu badania spowodowanych pandemią COVID-19 do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL) i/lub komisji bioetycznej opiniującej badanie.....	35
2.7.2 Sposób raportowania PD w ramach wewnętrznych systemów sponsora	35
2.7.3 PD a inspekcje / audyty.....	36
3. BADANY PRODUKT LECZNICZY	37
3.1 ZARZĄDZANIE BADANYM PRODUKTEM LECZNICZYM	37
3.1.1 Opóźnienia w dostawie leków do ośrodka	37
3.1.2 Pacjent nie może odebrać leku w ośrodku	37
3.1.3 Personel ośrodka nie może wydać leku pacjentowi	38
3.1.4 Utrudniony dostęp do badanego produktu leczniczego w ośrodku	38
3.1.5 Dostęp do innych niż badane produktów leczniczych użytych w badaniu (non-IMP, leki ratunkowe).....	38
3.1.6 Postępowanie w zależności od postaci farmaceutycznej / sposobu podania badanego produktu leczniczego	38
3.1.7 Zwrot leku	39
3.1.8 Dokumentowanie odstępstw od protokołu badania	39
3.1.9 Naruszenie danych osobowych pacjentów	39
4. WIARYGODNOŚĆ DANYCH (<i>DATA INTEGRITY</i>)	40
4.1 DANE KRYTYCZNE DLA BEZPIECZEŃSTWA UCZESTNIKÓW BADAŃ	40
4.1.1 Potrzeba ustawienia priorytetu danych kluczowych dla bezpieczeństwa.....	40
4.2 DANE KRYTYCZNE DLA ZAKOŃCZENIA/PROWADZENIA BADANIA	40
4.2.1 Decyzje dotyczące danych kluczowych dla projektów badawczych - zagrożona ciągłość badań, analizy bezpieczeństwa, analizy finalne danych	40
4.3 DANE - CIĄGŁOŚĆ	40
4.3.1 Identyfikowanie zadań priorytetowych w zredukowanych zespołach badawczych	40
4.4 DANE – BRAKI	40
4.4.1 Ryzyko niekompletnych danych, a następnie trudności z identyfikacją i uzasadnieniem braków danych	40
4.5 DANE - POTRZEBA DOKUMENTOWANIA DODATKOWYCH LUB NADZWYCZAJNYCH DZIAŁAŃ ..	40
4.5.1 Podejmowanie nadzwyczajnych działań oraz angażowanie nowych osób i stron	40
4.6 DANE – ZAPEWNIENIE JAKOŚCI	41
4.6.1 Ograniczony dostęp do ośrodków - brak możliwości weryfikacji dokumentów źródłowych na miejscu	41
4.7 DANE - POUFNOŚĆ	42
4.7.1 Ryzyko ujawnienia danych osobowych i wrażliwych wynikające z wprowadzenia nadzwyczajnych procedur	42

4.8 NARASTAJĄCE ZALEGŁOŚCI WE WPROWADZANIU I WERYFIKACJI DANYCH	42
4.8.1 Kumulacja opóźnienia w pozyskiwaniu, wprowadzaniu i weryfikacji danych	42
5. KONTAKT	44

WSTĘP

W związku z obecną sytuacją związaną z rozprzestrzenianiem się wirusa SARS-CoV-2 oraz dynamicznym wzrostem zachorowań na COVID-19, najwyższym i bezwzględny priorytetem staje się ochrona i bezpieczeństwo uczestników badań klinicznych.

Zgodnie z Komunikatem Prezesa Urzędu Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) 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 (PF)).

W opinii organizacji branżowych POLCRO (Polski Związek Pracodawców Firm Prowadzących Badania Kliniczne na Zlecenie), GCPpl (Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce) oraz INFARMA (Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych), pandemia wirusa SARS-CoV-2 jest bardzo poważnym zdarzeniem, które 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 zmniejszenia 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. w szczególności:

- <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 w sekcji 5 KONTAKT.

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

SPIS REKOMENDACJI I WYTYCZNYCH

1. Informacja Prezesa z dnia 08 maja 2020 r. w sprawie wytycznej Komisji Europejskiej dotyczącej zarządzania badaniami klinicznymi w okresie pandemii wirusa SARS-CoV-2019 (COVID-19)
<http://urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-z-dnia-08-maja-2020-r-w-sprawie-wytycznej-komisji-europejskiej-dotycz%C4%85cej>
2. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic version 3, 28/04/2020.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf
3. Informacja Prezesa Urzędu z dnia 24 kwietnia 2020 r. w sprawie zgłaszania niepożądanych działań leków stosowanych u pacjentów z COVID-19
<http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-24-kwietnia-2020-r-w-sprawie-zg%C5%82aszania-niepo%C5%BC%C4%85danych-dzia%C5%82a%C5%84-lek%C3%B3w>
4. Ustawa z dnia 16 kwietnia 2020 r. o szczególnych instrumentach wsparcia w związku z rozprzestrzenianiem się wirusa SARS-CoV-2
<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200000695/T/D20200695L.pdf>
5. Stanowisko Stowarzyszenia Członków i Pracowników Komisji Bioetycznych w Polsce w sprawie trybu działania komisji bioetycznych w czasie obowiązywania na terenie Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii, 6 kwietnia 2020 r.
https://nil.org.pl/uploaded_files/art_1586179919_stanowisko-stowarzyszenia-czlonkow-i-pracownikow-kb-w-zwiazku-z-epidemia-06-04-2020.pdf
6. Komunikat Dyrektora Generalnego z dnia 3 kwietnia 2020 r. w sprawie działalności Kancelarii Urzędu w czasie epidemii SARS-CoV-2
<http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-dyrektora-generalnego-z-dnia-3-kwietnia-2020-r-w-sprawie-dzialalnosci-kancelarii-urzedu-0>
7. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic / Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards updated 02 Apr
<https://www.fda.gov/media/136238/download>
8. USTAWA z dnia 31 marca 2020 r. o zmianie ustawy o szczególnych rozwiązaniach związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, innych chorób zakaźnych oraz wywołanych nimi sytuacji kryzysowych oraz niektórych innych ustaw.
<http://dziennikustaw.gov.pl/D2020000056801.pdf>
9. Points to consider on implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials (draft) 25/03/2020

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical_en.pdf

10. 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>
11. 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>
12. Wizyty domowe w czasach zagrożenia COVID-19 23/03/2020
http://adst.mp.pl/s/www/covid19/wizyta+domowa_COVID19.pdf
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. 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>
18. EFGCP-AWP Covid-19 Repository. Repository of publications for Clinical Trials in relation to COVID-19

<https://efgcp-events.eu/Clinical-Trials-COVID19-Repository.php>

1. REGULACJE I ASPEKTY PRAWNE

1.1 BEZPIECZEŃSTWO PRAWNE

1.1.1 Podpis odręczny (ang. *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>

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>

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

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

3. 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>

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

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

4. Przedstawiciele GCPpl, INFARMA oraz POLCRO, w imieniu podmiotów, które zrzeszają, wspólnie podejmują próbę dialogu z Prezesem URPL w celu uzyskania informacji, czy w związku z pandemią byłaby możliwość odejścia od obowiązujących reguł dot. składania dokumentów wymaganych w oryginale i z podpisem odręcznym, 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 URPL 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 odstąpienie 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

Upewnij się, że korzystasz z najbardziej aktualnej wersji dokumentu: <https://www.gcppl.org.pl/Aktualnosci>

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 przesyłać mailowo na adres: urpl@urpl.gov.pl
2. Proponujemy zastosowanie analogicznej praktyki w komunikacji z komisjami bioetycznymi, korzystając z adresu emailowego sekretariatu danej komisji bioetycznej, chyba że dana komisja bioetyczna określiła w tym celu inny adres emailowy albo inny sposób komunikacji.
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 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.

Przedstawiciele GCPpl, INFARMA oraz POLCRO, w imieniu podmiotów, które zrzeszają, wspólnie podejmują próbę 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 stosuje Prezes URPL wynikają z art. 35 Kodeksu postępowania administracyjnego (KPA). 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 ustawy Kodeks cywilny oznacza, że dana czynność ma zostać wykonana w możliwie najkrótszym (realnym) terminie. Realny termin ustala się w oparciu o okoliczności danej sprawy.
4. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi przepisami (wprowadzonymi postanowieniami Tarczy Antykryzysowej ²) wstrzymanie i zawieszenie biegu terminów w postępowaniach nie dotyczy postępowań administracyjnych, prowadzonych na podstawie przepisów PF, **jeżeli niewydanie decyzji mogłoby spowodować niebezpieczeństwo dla życia lub zdrowia ludzi albo poważną szkodę dla interesu społecznego**. W związku zatem z wejściem w życie Tarczy Antykryzysowej 2 przywrócone zostały – **pod wskazanym wyżej warunkiem** – przewidziane KPA zasady biegu terminów w postępowaniach administracyjnych prowadzonych przed Prezesem URPL i komisją bioetyczną, w tym przywrócono bieg terminu na wydanie pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego oraz bieg terminu na wydanie zgody na dokonanie istotnych i mających wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania zmian w protokole badania lub dokumentacji dotyczącej IMP. Tarcza Antykryzysowa 2 utrzymała jednak w mocy zasadę, w świetle której termin na milczące załatwienie sprawy nie rozpoczyna się, a rozpoczęty ulega zawieszeniu na okres stanu epidemii ogłoszony z powodu COVID-19. W praktyce powyższe oznacza, że sponsor/ przedstawiciel sponsora może, w świetle Tarczy Antykryzysowej 2, domagać się od Prezesa URPL czy komisji bioetycznej wydania decyzji w terminie określonym w ustawie Prawo farmaceutyczne (PF), pomimo że zgoda domniemana nie ma zastosowania.

¹ Ustawa z dnia 16 kwietnia 2020 r. o szczególnych instrumentach wsparcia w związku z rozprzestrzenianiem się wirusa SARS CoV – 2, która wprowadziła zmiany do ustawy z dnia 31 marca 2020 roku o zmianie ustawy o szczególnych rozwiązaniach związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID – 19, innych chorób zakaźnych oraz wywołanych nimi sytuacji kryzysowych oraz niektórych innych ustaw

1.1.5 Jakie są podstawy prawne zmiany charakteru wizyty uczestnika badania klinicznego z bezpośredniej na e-wizytę/ teleporadę? Jakie są wymogi raportowania tego typu zmian?

1. W świetle art. 37y PF zarówno sponsor, jak i badacz mają obowiązek odstąpić od działania zgodnie z protokołem badania w sytuacji, gdy wystąpi jakiegokolwiek zdarzenie, które mogłoby wpłynąć na bezpieczeństwo uczestników badania, a kontynuacja udziału uczestników w badaniu w sposób zgodny z protokołem narażałaby ich na niebezpieczeństwo.
2. Sponsor/ przedstawiciel sponsora badania powinien ocenić, czy wprowadzona zmiana spełnia kryteria istotnej. Jeśli spełnia, a w sytuacji pandemii COVID-19 nie ma czasu na jej procedowanie w standardowym trybie, sponsor/przedstawiciel sponsora badania proceduje ją jako natychmiastowy środek bezpieczeństwa (ang. Urgent Safety Measure). Wprowadzenie natychmiastowych środków bezpieczeństwa powinno być poprzedzone szczegółową oceną ryzyka w odniesieniu do uczestników danego badania klinicznego, a także podlega obowiązkowi niezwłocznego zaraportowania do URPL i KB. Art. 37y PF nie powinien zatem mieć zastosowania generalnego do wielu badań klinicznych i ich uczestników w ramach jednej decyzji, a bezpieczeństwo uczestników każdego badania klinicznego powinno być ocenione odrębnie.
3. W sytuacji, w której nie wystąpiło zdarzenie, które mogłoby wpłynąć na bezpieczeństwo uczestników badania, w związku z którym podjęto działania mieszczące się w zakresie natychmiastowych środków bezpieczeństwa, należy postępować zgodnie ze standardem określonym w przepisach prawa. Przede wszystkim zaś zgodnie z art. 37x PF, w świetle którego dokonanie istotnych i mających wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania zmian w protokole badania lub dokumentacji dotyczącej IMP (będącej podstawą uzyskania pozwolenia na prowadzenie badania), wymaga uzyskania pozytywnej opinii komisji bioetycznej oraz wyrażenia zgody przez Prezesa URPL. Reasumując, na wprowadzenie zmiany istotnej, mającej wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego, jest czas, w odróżnieniu od sytuacji, gdy zagrożenie bezpieczeństwa uczestnika badania wymaga podjęcia działań w trybie USM. Przed wprowadzeniem USM nie ma konieczności uprzedniego uzyskania pozytywnej opinii KB oraz zgody Prezesa URPL, a wymagana jest wyłącznie notyfikacja do KB i URPL.
4. Jeśli wprowadzona zmiana nie spełnia kryteriów istotnej, czyli jest zmianą nieistotną, zgodnie z pkt. 132 Komunikatu Komisji Europejskiej – Szczegółowe wytyczne dotyczące składanych do właściwych organów wniosków o zezwolenie na badanie kliniczne produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zgłaszania znacznych zmian oraz oświadczenia o zakończeniu badania („CT-1”), nie musi być zaraportowana do KB i URPL. W okresie pandemii COVID-19 wprowadzane środki bezpieczeństwa, naruszające prowadzenie badania klinicznego zgodnie z protokołem, są zmianami, których istotą, przyczyną lub skutkiem może być jedno lub wiele odstępstw od protokołu badania klinicznego. Właściwa ocena tych zmian (a zwłaszcza, czy spełniają kryteria natychmiastowych środków bezpieczeństwa – USM – i określonego dla nich trybu raportowania do KB i URPL), wymaga ścisłej współpracy i komunikacji pomiędzy wszystkimi stronami zaangażowanymi w prowadzenie danego badania klinicznego, a zwłaszcza pomiędzy badaczem a sponsorem/przedstawicielem sponsora, a także w ramach struktury - często globalnego - zespołu projektowego. Nieistotna bowiem na poziomie lokalnym skala wprowadzonych zmian może okazać się istotna na poziomie globalnym (i w konsekwencji prowadzić do zakwalifikowania ich jako USM,

z następstwem odpowiedniego trybu raportowania do KB i URPL), gdy podobne rozwiązania, w kontekście pandemii COVID-19, zostały wprowadzone w innych krajach, zaangażowanych w prowadzenie danego badania klinicznego.

1.2 WSPÓŁPRACA Z KOMISJAMI BIOETYCZNYMI

1.2.1 Posiedzenia zdalne komisji bioetycznych i tryb głosowania podczas takich posiedzeń – jakie jest stanowisko komisji bioetycznych i jakie możliwości dają obecne przepisy prawa?

1. Opublikowane „Stanowisko Stowarzyszenia Członków i Pracowników Komisji Bioetycznych w Polsce w sprawie trybu działania komisji bioetycznych w czasie obowiązywania na terenie Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii” formułuje apel, oraz sugestie proceduralne, co do przejścia na tryb pracy zdalnej w komisjach bioetycznych.
2. 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 KPA), 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 - o ile zapewniają one poufność/dostęp do przekazywanych informacji tylko dla konkretnych uczestników/odbiorców.
 - 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 rozważenie następujących scenariuszy:
 - opcja preferowana, o ile wykonalna i bezpieczna dla członków komisji bioetycznej: po wyczerpaniu całego programu posiedzenia komisji (drogą internetową) przewodniczący ogłasza rozpoczęcie tajnego głosowania nad projektami i wyznacza czas trwania głosowania - np. 24-godzinny. W tym czasie każdy członek powinien indywidualnie dotrzeć do urny znajdującej się komisji bioetycznej, wrzucić swoje głosy i pozostawić podpisane (wysłane wcześniej drogą emailową) listy obecności. Po upłygnięciu terminu głosowania, lub wcześniej o ile zagłosują już wszyscy członkowie, pracownik komisji otwiera urnę, liczy głosy i przekazuje wyniki drogą mailową przewodniczącemu obrad, który niezwłocznie rozsyła wszystkim członkom wyniki głosowania drogą mailową i zamyka posiedzenie komisji
 - alternatywnie - skorzystanie z narzędzi elektronicznych – 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 (pracownik komisji bioetycznej) może zebrać głosy członków komisji drogą emailową; takie głosowanie nie spełnia jednak wymogu tajności zgodnie ze stanowiskiem doktryny prawa.

- 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 wynika, że „Przewodniczący komisji bioetycznej przekazuje bezzwłocznie uchwałę wyrażającą opinię podmiotowi zamierzającemu przeprowadzić eksperyment medyczny”.
3. 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 rozważyć 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 nieposiadania 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).
4. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi przepisami (wprowadzonymi postanowieniami Tarczy Antykryzysowej 2) wstrzymanie i zawieszenie biegu terminów w postępowaniach nie dotyczy postępowań administracyjnych, prowadzonych na podstawie przepisów PF, **jeżeli niewydanie decyzji mogłoby spowodować niebezpieczeństwo dla życia lub zdrowia ludzi albo poważną szkodę dla interesu społecznego**. W związku zatem z wejściem w życie Tarczy Antykryzysowej 2 przywrócone zostały – **pod wskazanym wyżej warunkiem** – przewidziane KPA zasady biegu terminów w postępowaniach administracyjnych prowadzonych przed Prezesem URPL i komisją bioetyczną, w tym przywrócono bieg terminu na wydanie pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego oraz bieg terminu na wydanie zgody na dokonanie istotnych i mających wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania zmian w protokole badania lub dokumentacji dotyczącej IMP. Tarcza Antykryzysowa 2 utrzymała jednak w mocy zasadę, w świetle której termin na milczące załatwienie sprawy nie rozpoczyna się, a rozpoczęty ulega zawieszeniu na okres stanu epidemii ogłoszony z powodu COVID-19. W praktyce powyższe oznacza, że sponsor/przedstawiciel sponsora może, w świetle Tarczy Antykryzysowej 2, domagać się od Prezesa URPL czy komisji bioetycznej wydania decyzji w terminie określonym w ustawie Prawo farmaceutyczne (PF), pomimo że zgoda domniemana nie ma zastosowania.

1.2.2 Czy możliwe są elektroniczne złożenia wniosków/dokumentów 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. broszura badacza, raporty Development Safety Update Report) zalecane jest przesyłanie ich w formacie .zip.

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

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 preferują proste wiadomości e-mail, precyzujące jakie dokumenty wpłynęły.

1.2.4 Raportowanie podejrzenia ciężkich niespodziewanych działań niepożądanych produktu leczniczego (SUSAR) w okresie pandemii COVID-19

1. Rekomendowane są tu ogólne zasady dot. złożenia dokumentów typu notyfikacji:
 - 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. Dodatkowo, by ułatwić pracę komisjom bioetycznym, zalecane jest uporządkowanie przekazywanych dokumentów wg protokołów badań (osobna wiadomość e-mail dla każdego protokołu).
3. Niekiedy praktykowane bywa dzielenie się z komisjami bioetycznymi informacjami nt. bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych (w tym raportów o SUSAR) za pośrednictwem dedykowanych do tego celu platform. Takie rozwiązanie może być stosowane alternatywnie do komunikacji drogą e-mail tylko wtedy, jeśli w tej sprawie nastąpi wcześniej porozumienie pomiędzy sponsorem/CRO a daną komisją bioetyczną.

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

1. Ww. wymienione Stanowisko (Stowarzyszenia Członków i Pracowników Komisji Bioetycznych w Polsce) sugeruje scenariusz przeprowadzenia szybkiej zmiany

regulaminu – tak dla komisji powołanych przez uczelnie i instytuty, jak i okręgowe izby lekarskie.

2. 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 podmiotu powołującego komisję bioetyczną 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).

1.2.6 Jakie rozwiązania mogłyby być przyjęte przez komisje bioetyczne bezpośrednio po okresie pandemii COVID-19, gdy będziemy mieć prawdopodobnie do czynienia z kumulacją wniosków do rozpatrzenia?

1. Komisje bioetyczne mogłyby zwiększyć dwukrotnie liczbę swoich posiedzeń w okresie równym czasowi trwania restrykcji z powodu pandemii. Czyli jeśli np. restrykcje potrwać 4 miesiące, komisje bioetyczne zintensyfikowałyby pracę przez 4 miesiące po okresie pandemii. Jeśli dana komisja bioetyczna organizowała swoje posiedzenia raz w miesiącu, przesłaby na tryb 2 posiedzeń w miesiącu przez okres 4 miesięcy po okresie pandemii.
2. Komisje bioetyczne mogłyby nie przerywać swojej działalności w miesiącach letnich (lipiec-sierpień), zwłaszcza jeśli wówczas byłibyśmy już po okresie restrykcji związanych z pandemią.
3. Jeśli dana komisja bioetyczna zdecyduje się jednak nie organizować posiedzeń w miesiącach letnich, okres wzmożonych działań (dwukrotnie częstszych posiedzeń - patrz: pkt. 1) powinien być liczony od września (oczywiście przy założeniu, że wówczas będziemy już po okresie restrykcji związanych z pandemią).
4. W przypadku ograniczeń lokalowych, logistycznych czy innych, które uniemożliwiałyby dwukrotne zwiększenie częstości posiedzeń komisji bioetycznych w formie standardowej, możliwe jest skorzystanie z opcji posiedzeń w formie zdalnej, wypróbowanej w okresie 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)

Na dzień 23.03.2020 URPL potwierdza, że nie ma opóźnień w ocenie recenzentów.

Przesyłanie dokumentacji recenzentom w formie/drogą elektroniczną.

Zgodnie z rekomendacją Europejskiej Agencji Leków (EMA) - sponsorzy powinni mieć na uwadze obciążenie recenzentów i przysyłać wyłącznie poprawne i kompletne wnioski/dokumentację, zawierające wyłącznie konieczne zmiany. Należy unikać nadmiernej sprawozdawczości. Wymóg ten dotyczy nie tylko samego okresu trwania

pandemii COVID-19, ale również okresu kilku miesięcy po wycofaniu związanych z nią restrykcji, jako że możemy mieć wówczas do czynienia z kumulacją zaległych wniosków/ dokumentacji, składanych do URPL jednocześnie.

1.3.2 Wymóg składania do URPL oryginałów dokumentów (pełnomocnictw i życiorysów) - 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. życiorysu (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 URPL dotyczący składania dokumentacji elektronicznie:

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

oraz

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

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

1.3.4 Priorytetyzacja złożenia wniosków o rozpoczęcie badania klinicznego, o wprowadzenie istotnej zmiany) - wspólne kryteria branży

1. Zaleca się ograniczyć składanie wniosków o rozpoczęcie nowych badań oraz zmian dotyczących toczących się badań, które nie są pilne.
2. Badania składane w procedurze Voluntary Harmonisation Procedure (VHP), jeśli mogą poczekać, można złożyć po terminie określonym w *Guidance document for a*

Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications. 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 zmiany wprowadzane w toczących się badaniach, w następstwie pandemii
- zmiany istotne związane z bezpieczeństwem pacjentów w toczących się badaniach
- raporty bezpieczeństwa (SUSAR, DSUR)
- badania extension oraz inne, które ze względu na wysoki stosunek korzyści do ryzyka powinny być rozpoczęte bez zwłoki

4. W okresie kilku miesięcy po pandemii COVID-19, po cofnięciu związanych z nią restrykcji, spodziewana jest kumulacja składanych do URPL zaległych wniosków/ dokumentacji. Rekomendujemy wówczas powstrzymanie się od nadmiernej sprawozdawczości, zwłaszcza w kontekście składania do URPL nieistotnych zmian. Zgodnie z pkt. 132 Komunikatu Komisji Europejskiej – Szczegółowe wytyczne dotyczące składanych do właściwych organów wniosków o zezwolenie na badanie kliniczne produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zgłaszania znacznych zmian oraz oświadczenia o zakończeniu badania („CT-1”): „Sponsor nie musi zgłaszać do właściwego organu krajowego lub komitetu etyki zmian innych niż znaczne. Jednakże zmiany inne niż znaczne powinny być zapisane i zawarte w dokumentacji, która będzie później dostarczana, na przykład przy okazji kolejnego zgłoszenia znacznej zmiany.”.

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

* Domniemana zgoda=> wnioski pierwotne

* Domniemana zgoda=> istotne zmiany

Zgodnie z obowiązującym prawem (niezmienionym pomimo wejścia w życie tzw. Tarczy Antykryzysowej 2) w okresie stanu epidemii bieg terminu na milczące załatwienie sprawy nie rozpoczyna się, a rozpoczęty ulega zawieszeniu na ten okres. Organ może wydać decyzję w sprawach prowadzonych na podstawie PF, w tym w szczególności pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego oraz zgodę na dokonanie istotnych i mających wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania zmian w protokole badania lub dokumentacji dotyczącej IMP. W praktyce wejście w życie Tarczy Antykryzysowej 2 oznacza, że sponsor/ przedstawiciel sponsora może domagać się od Prezesa URPL czy komisji bioetycznej wydania decyzji w terminie określonym w ustawie Prawo farmaceutyczne (PF), pomimo że zgoda domniemana nie ma zastosowania.

W zw. z powyższym po okresie pandemii - ze strony URPL oczekiwane jest umożliwienie skutecznej komunikacji e-mailowej/telefonicznej celem potwierdzenia statusu oceny badania.

Ze strony wnioskodawców - składanie poprawnej i kompletnej dokumentacji, w miarę możliwości kumulowanie kilku poprawek w jednym złożeniu oraz unikanie nadmiernej sprawozdawczości. Komunikacja e-mailowa z URPL celem monitorowania toku postępowania.

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

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 informacji o zastosowaniu natychmiastowych środków bezpieczeństwa zgodnie z art. 37y PF (ang. Urgent Safety Measures)? Czy i kiedy składać zmianę (istotną) protokołu badania?

1. Zgodnie z wytyczną EMA dotyczącą prowadzenia badań w trakcie pandemii COVID-19 (p. 'Spis rekomendacji i wytycznych' na wstępie):
 - zmiany wymagające natychmiastowego wprowadzenia implementowane są w trybie przewidzianym dla natychmiastowych środków bezpieczeństwa,
 - zmiany w dalszej perspektywie czasowej, na których wprowadzenie jest czas, powinny być składane w trybie istotnej zmiany (jeżeli wymagają zgłoszenia zgodnie z prawem).
2. Ww. podejście jest zgodne także z komunikatem Prezesa URPL z dnia 19 marca 2020 r. (p. 'Spis rekomendacji i wytycznych' na wstępie).

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

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.

2. DZIAŁALNOŚĆ OPERACYJNA/ZARZĄDZANIE BADANIAMI KLINICZNYMI

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. Dla każdego badania i ośrodka badawczego należy przeprowadzić analizę bezpieczeństwa i stosunku korzyści (np. terapeutycznych) do zwiększonego ryzyka w czasie pandemii COVID-19:
 - a) Sponsor badania powinien ocenić korzyści / ryzyka związane ze stosowanym produktem badanym w czasie 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, w szczególności choroby towarzyszące, przyjmowane leki oraz wiek i sytuację socjalną pacjenta)
 - inne czynniki, które wpływają na zwiększenie ryzyka infekcji SARS oraz ogólne bezpieczeństwo pacjenta
 - możliwość wykonania najbardziej istotnych procedur badania (dot. bezpieczeństwa pacjenta i krytycznych danych dla celów badania)
2. Wszystkie wnioski i rekomendacje należy komunikować pomiędzy sponsorem a ośrodkiem/badaczem niezwłocznie. W każdej chwili mogą one podlegać modyfikacjom.
3. Odchylenia od protokołu (jeśli są konieczne) należy jak najwcześniej komunikować przez zespół badawczy ośrodka do monitora badania (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 (chyba, że jest to absolutnie konieczne dla jego zdrowia lub życia). Badacz powinien zgłosić taki przypadek do CRA / sponsora z informacją czy wykonano test w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 oraz jaki jest jego wynik.
2. Należy niezwłocznie skontaktować się telefonicznie z pacjentem po zakończeniu kwarantanny, aby upewnić się, że nie ma żadnych objawów zakażenia i może przybyć do ośrodka. Jeśli jest możliwość, powinien mieć przeprowadzony test na zakażenie SARS-CoV-2, 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 w kierunku zakażenia SARS-CoV-2.

2.1.1.3 Pacjent z potwierdzoną infekcją SARS-CoV-2

1. Ośrodek/badacz powinien niezwłocznie zgłosić każdy przypadek zakażenia SARS-CoV-2 do CRA/sponsora jako zdarzenie niepożądane (AE) lub ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE), oceniając stopień zagrożenia dla zdrowia i życia pacjenta.
2. Badacz wraz z monitorem ds. medycznych („Study Physician”; “Medical Monitor”) powinien rozważyć ryzyka i korzyści dalszego uczestnictwa pacjenta w badaniu oraz ustalić dalsze postępowanie zarówno w przypadku kontynuacji udziału, jak i wycofaniu pacjenta z badania (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 zakażeniu pacjenta oraz podjąć odpowiednie kroki zgodnie z wymaganiami sanitarno-epidemiologicznymi. Taka ocena ryzyka zakażenia i kroki podejmowane w związku z tym powinny być zgłoszone także do CRO / sponsora.
4. W przypadku konieczności zamknięcia ośrodka lub kwarantanny zespołu badawczego konieczne są szybkie działania, aby zabezpieczyć opiekę medyczną i monitorowanie bezpieczeństwa wszystkich pacjentów - uczestników badań klinicznych obecnie prowadzonych przez ośrodek. W rozdziale 2.1.3 są uszczegółowione proponowane rozwiązania.

2.1.2 Ograniczona dostępność / nieobecności członków zespołu badawczego

1. Badacz powinien szybko zweryfikować, jaka część zespołu badawczego jest dostępna i czy jest możliwe dalsze prowadzenie badania. Jeżeli tak, i po upewnieniu się, że przebywanie w ośrodku jest bezpieczne, może się odbyć wizyta pacjenta.
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, z dokumentacją wizyty przeprowadzoną zdalnie lub poprzez podyktowanie opisu osobie przebywającej z pacjentem w ośrodku (odpowiednie udokumentowanie tego procesu)
 - znalezienie wykwalifikowanej osoby, która po przeszkoleniu przez badacza / i lub CRA dołączy do zespołu badawczego
 - opóźnienie wizyty (w szczególności, jeśli kwarantanna takiej osoby zakończy się w okresie pozwalającym na terminowe odbycie wizyty pacjenta)
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 dokument poświadczający przydzielenie określonych zadań członkom zespołu badawczego przez badacza („Delegation Log”)

- uzyskać wymagane dostępy do systemów, platform i innych narzędzi w trybie pilnym np. do systemów zdalnej randomizacji leku (IVRS), elektronicznej karty obserwacji klinicznej (eCRF); co do zasady niezbędne w tym zakresie jest wsparcie CRA.
6. Rekomenduje się rotacyjną pracę personelu ośrodka (praca zdalna na przemian z fizyczną obecnością w ośrodku) jako element zmniejszenia ryzyka zakażenia SARS-CoV-2 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 okresu 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 w stosunku do 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, złożenia wniosku o dokonanie zmiany w badaniu, szkolenia i inicjacji ośrodka)
 - wizyty domowe zespołu badawczego (do rozstrzygnięcia i aprobaty przez dział/pion zapewnienia jakości (QA) sponsora lub CRO)
 - przekazanie doraźnej opieki nad pacjentem, z ewentualnym poszerzeniem zespołu badawczego o lokalnych lekarzy, np. w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej lub Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej wspartych o personel (głównie tzw. koordynatorów) z ośrodka pierwotnego, a w dalszej perspektywie uruchomienie ośrodka satelitarne pod nadzorem aktualnego głównego badacza lub wyznaczonego zastępcy

2.1.4 Wizyta zdalna / telewizyta / e-porada uczestnika badania klinicznego

1. Podstawą do udzielenia teleporad na równi ze stacjonarnymi poradami lekarskimi w jednostkach ambulatoryjnych może być zapis z Rozporządzenia MZ z dnia 31 października 2019, które za poradę lekarską uznaje poradę lekarską udzielaną w bezpośrednim kontakcie ze świadczeniobiorcą lub na odległość przy użyciu systemów teleinformatycznych lub systemów łączności.

2. Dodatkowo w związku z przeciwdziałaniem COVID-19 Ustawa z dnia 2 marca 2020 r. (szczególnie zmiana z 31.03.2020) o szczególnych rozwiązaniach związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, innych chorób zakaźnych oraz wywołanych nimi sytuacji kryzysowych, w paragrafie 7 opisuje szczegółowo zasady udzielania w ramach teleporad świadczeń opieki zdrowotnej (za pomocą Centralnego Systemu Teleporad udostępnionego przez CSIOZ).
3. Do przygotowania teleporady lub telekonsultacji można skorzystać z komunikatu i praktycznych zaleceń Kolegium Lekarzy Rodzinnych.

Jak kwalifikować wyżej przedstawione zmiany opisano w punkcie 1.1.5.

2.1.5 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 monitorującej przeprowadzanej zdalnie. Zastosować można wizyty monitorujące przez telefon i video/telekonferencje 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 (ilościowy, jakościowy) leku badanego
5. Zaleca się (o ile to możliwe) ograniczenie korespondencji elektronicznej (email) do minimum, tj. do informacji dotyczących bezpieczeństwa pacjentów oraz zawieszenie korespondencji papierowej (w szczególności – przesyłanie elektroniczne zestawień SUSAR, tudzież dokumentów typu „Dear Investigator Letters”, zamiast całych pojedynczych raportów SUSAR na formularzach CIOMS-1).
6. Można zaproponować stworzenie platformy komunikacyjnej przy użyciu nowoczesnych technologii (np. MS Teams, MS SharePoint) zawierającej aktualne informacje i zalecenia sponsora dotyczących badania (należy zapewnić, 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 skringu i randomizacji

Zgodnie z wytycznymi EMA (p. 'Spis rekomendacji i wytycznych') sponsorzy powinni krytycznie ocenić możliwość rozpoczęcia nowego badania klinicznego lub włączenia nowych uczestników badania do trwającego badania. Wszystkie decyzje o dostosowaniu przebiegu badania klinicznego powinny opierać się na ocenie ryzyka dokonanej przez sponsora (według wytycznych E6 (R2) Międzynarodowej Rady ds. Harmonizacji (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 konfliktów tych dwóch ocen zawsze pierwszeństwo ma bezpieczeństwo uczestnika.

2.2.2 Ponowne otwarcie skringu i randomizacji

1. W okresie odmrażania restrykcji związanych z pandemią COVID-19 sponsorzy powinni pamiętać o obecnej presji wywieranej na zawód lekarza i personel medyczny oraz powinni dokładnie ocenić możliwość i trafność włączenia nowych uczestników badania w trwających badaniach klinicznych. Absolutnie pierwszeństwo należy przyznać badaniom klinicznym w celu zapobiegania lub leczenia chorób związanych z COVID-19 i COVID-19, lub badaniom dotyczącym poważnych chorób bez zadowalającej opcji leczenia.
2. W przypadku ponownego otwarcia możliwości screeningu, badacz powinien ocenić możliwości ośrodka i zespołu badawczego do kontynuowania włączania pacjentów. Jeśli niezbędne jest dodanie nowych członków zespołu, powinni oni otrzymać stosowne przeszkolenie i dostęp do wszelkich systemów i platform używanych w badaniu.
3. Ważne jest, aby zapewnić dostępność zestawów laboratoryjnych, produktu badanego i leków dodatkowych oraz wszelkich urządzeń dla pacjenta (np. Dzienniczki, urządzenia typu e-PRO) które są niezbędne do przeprowadzenia badania klinicznego (np. W celu umożliwienia rejestracji, monitorowania bezpieczeństwa uczestników i skuteczności leczenia, dostarczania danych dotyczących punktów końcowych badania). Dlatego zaleca się utrzymywanie odpowiedniego zapasu tych urządzeń na wypadek awarii dystrybucji. Ponadto mogą być konieczne zmiany w dystrybucji tych urządzeń między ośrodkami badawczymi.

Rekomenduje się regularne rewizję planów rekrutacyjnych na poziomie ośrodka i kraju, aby sponsor mógł dokonać analizy planowanej rekrutacji w badaniu i podjąć stosowne decyzje i działania zmierzające do zakończenia projektu.

2.3 ROZPOCZĘCIE NOWEGO BADANIA W OŚRODKU

2.3.1 Aktywacja ośrodków jest utrudniona ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wizyty inicjującej w ośrodku.

1. Wizyty inicjujące w ośrodku, mogą być obecnie przesuwane zgodnie z prognozami dla regionu i / lub dla poszczególnych krajów, zgodnie z instrukcjami od sponsora.
2. Jeśli w ocenie Sponsora i Badacza –aktywacja ośrodka jest kluczowa (np. gdy korzyść dla uczestników badania z udziału w nowym projekcie klinicznym przeważa nad ryzykiem związanym z wizytami w ośrodku), Sponsor i/lub CRO w porozumieniu z Badaczem ustalają:
 - I. dodatkowe zasoby nieujęte wcześniejszymi ustaleniami, niezbędne do umożliwienia prowadzenia badania klinicznego w danym ośrodku po aktywacji
 - II. konieczność modyfikacji wcześniejszych deklaracji związanych z zakładanymi celami rekrutacyjnymi i czasem ich osiągnięcia
 - III. formę przeprowadzenia wizyty inicjującej w Ośrodku (tj.: wizyta w ośrodku, wizyta zdalna, przy użyciu dedykowanych narzędzi informatycznych lub rozwiązanie hybrydowe - identyfikacja i wykonanie niezbędnych czynności aktywacyjnych w ośrodku w połączeniu ze zdalnymi działaniami).
3. W przypadku zidentyfikowania dodatkowych zasobów niezbędnych do przeprowadzenia badania klinicznego w danym ośrodku Badacz w porozumieniu ze Sponsorem/CRO i po analizie protokołu mogą rozważyć modyfikację składu Zespołu Badawczego i miejsc wykonywania procedur tak, aby część zadań związanych z prowadzeniem badania klinicznego została zlecona jako usługa podwykonawcy lub w ośrodku satelitarnym (m.in. wprowadzanie danych do eCRF, pielęgniarskie wizyty domowe, badania diagnostyczne, określone procedury medyczne, dostawa leku do miejsca zamieszkania Uczestnika badania).

2.3.2. Wizyta monitorująca w ośrodku po włączeniu pierwszego Uczestnika Badania.

1. Sponsor i/lub CRO w porozumieniu z Badaczem ustalają formę przeprowadzenia wizyty monitorującej po włączeniu pierwszego Uczestnika Badania. Przy doborze formy wizyty (w ośrodku, zdalnie lub w połączeniu obu tych metod) należy uwzględnić:
 - i. krytyczne elementy dokumentacji badania wymagające sprawdzenia w oparciu o Risk Based Monitoring i/lub inne narzędzia analityczne wskazujące niezbędne obszary do monitoringu
 - ii. techniczne i infrastrukturalne możliwości wykonania przez ośrodek danej formy wizyty
 - iii. spełnienie wymogów formalnych do przeprowadzenia określonej formy wizyty
 - iv. zakres czasu w jakim dana forma wizyty angażuje Personel Ośrodka
2. Dodatkowe wytyczne dotyczące monitorowania badań klinicznych oraz krytycznych danych dla bezpieczeństwa Uczestników Badań opisano odpowiednio w punkcie 2.6 oraz 4.1.

2.4 ŚWIADOMA ZGODA PACJENTA NA BADANIE KLINICZNE

2.4.1 Brak możliwości szybkiego uzyskania ponownej zgody uczestnika na nowe procedury

1. Należy przeprowadzić analizę stosunku korzyści do ryzyka oraz rozważyć konieczność niezwłocznego poinformowania pacjenta o planowanych zmianach oraz procedurach, które eliminują/zmniejszają te ryzyka.
2. Może zaistnieć potrzeba ponownego uzyskania zgody już włączonych uczestników badania (*re-consenting*). Należy unikać jednak konieczności odwiedzania ośrodków przez pacjentów w celu tylko ponownego udzielenia zgody.
3. Jeśli jest konieczne wprowadzenie 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 drogą emailową. 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 potwierdzić np. podpisaniem przez pacjenta wpisem do dokumentacji medycznej (historii choroby).
4. W sytuacji, gdy w badaniu musi zostać wprowadzona istotna zmiana lub są dostępne nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, pacjent musi zostać poinformowany o tych zmianach i wyrazić zgodę („re-consent”) lub sprzeciw co do dalszego udziału w badaniu.
5. Preferowanym podejściem jest uzyskanie pisemnej zgody, ale w sytuacji, gdy pacjent nie ma wstępu do ośrodka, może być to utrudnione.
6. W celu uzyskania zgody na kontynuację badania wobec określonej zmiany badacz może skontaktować się z pacjentem bezpośrednio, telefonicznie, przez email w zależności od sytuacji i możliwości.
7. Proponowanym rozwiązaniem jest wysłanie nowej wersji zgody w wersji papierowej do pacjenta np. pocztą kurierską. Po otrzymaniu dokumentów przez pacjenta badacz powinien skontaktować się telefonicznie z pacjentem, 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.
8. Jeśli pacjent zgadza się dalej uczestniczyć w badaniu, podpisuje otrzymane dwa dokumenty zgody i odsyła je kurierem/pocztą do badacza/ośrodka.
9. Badacz podpisuje formularz świadomej zgody z datą otrzymania i opisuje proces uzyskania zgody pacjenta w dokumentacji medycznej.
10. W sytuacjach kryzysowych w wielu przypadkach sponsor/CRO może uznać, że wprowadzana zmiana następuje w trybie art. 37y PF/art. 51 ustawy o wyrobach

medycznych – wówczas nie wymaga to pozwolenia URPL ani opinii komisji bioetycznej, a jedynie ich poinformowania. Mogą (choć nie zawsze muszą) to być sytuacje, 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 więc każdorazowo:

- albo uznanie, że działamy w trybie art. 37y PF/art. 51 ustawy o wyrobach medycznych - wówczas poinformowanie o nowym procesie komisji bioetycznej i URPL oraz telefoniczne poinformowanie pacjenta oraz uzyskanie jego zgody, o ile dana zmiana go faktycznie dotyczy. Badacz/osoba przeprowadzająca rozmowę jest zobowiązana do zanotowania szczegółów rozmowy w dokumentacji medycznej i uzyskania post factum potwierdzenia w formie pisemnej uprzednio wyrażonej zgody ustnej.
- albo uznanie, że wprowadzana zmiana mieści się w definicji zmian nieistotnych (o ile rzeczywiście się mieści – p. wytyczne CT-1, sekcje 3.2 do 3.6) – wówczas należy je wprowadzić w życie, bez potrzeby informowania URPL i komisji bioetycznej.

2.5 WYKONYWANIE OZNACZEŃ LABORATORYJNYCH

W każdym badaniu klinicznym konieczne może być wykonanie badań laboratoryjnych, obrazowania lub innego badania diagnostycznego krytycznego 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 obowiązującymi przepisami). Badacz/ośrodek powinni informować sponsora o takiej możliwości i takich przypadkach niezwłocznie. Badania laboratoryjne mogą być wykonywane w lokalnych laboratoriach a ich wyniki powinny być wykorzystywane do podejmowania decyzji dotyczących bezpieczeństwa. Jeśli wynik przekłada się na punkt końcowy badania, a – w przypadku badań laboratoryjnych – próbek nie można wysłać do laboratorium centralnego (o ile takie funkcjonuje w danym badaniu klinicznym), analizę należy przeprowadzić lokalnie, a następnie wyjaśnić, ocenić i odpowiednio opisać w raporcie z badania klinicznego (zgodnie z ICH E3 oraz z wytycznymi EMA dotyczącymi zarządzania danymi w dobie epidemii, p. ‘Spis rekomendacji i wytycznych’).

O odstępstwach od procedur badania dotyczących wprost uczestnika badania klinicznego powinien on zostać niezwłocznie poinformowany oraz powinien wyrazić zgodę (lub sprzeciw). Ten proces powinien być szczegółowo opisany w dokumentacji medycznej pacjenta – uczestnika badania klinicznego.

2.5.1 Brak możliwości wysyłki do laboratorium centralnego (o ile funkcjonuje w danym badaniu klinicznym)

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

1. Badania istotne dla monitorowania bezpieczeństwa terapii („laboratory safety tests ”)

- 1) Jeśli nie można wysłać próbek do laboratorium centralnego, należy rozważyć ich analizę w laboratorium lokalnym:
 - szpitalnym – jeśli ośrodek znajduje się w szpitalu
 - innym laboratorium, spełniającym kryteria standardów jakości zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2006 roku z późniejszymi zmianami. Należy preferować korzystanie z laboratoriów posiadających certyfikaty jakości ISO 17025, ISO 15189 i doświadczenie w badaniach klinicznych zgodne z Good Clinical Laboratory Practice (GCLP)
 - 2) Jeśli nie można pobrać próbek w ośrodku badawczym:
 - Należy skierować pacjenta do punktu pobrań jednego z laboratoriów lokalnych (np. sieciowych, z przyczyn podanych powyżej)
 - Zorganizować pobranie materiału biologicznego, np. krwi w domu pacjenta przez:
 - ✓ Pielęgniarkę ośrodka badawczego
 - ✓ Pielęgniarkę pobliskiego punktu pobrań
 - 3) Jeśli istnieje możliwość wykorzystania gotowego zestawu laboratoryjnego z laboratorium centralnego, 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 (np. przez laboratorium centralne), należy pobrać krew zgodnie z procedurą laboratorium, które wykona analizę lokalnie
 - 5) Interpretacji wyników badania należy dokonać według zakresów wartości referencyjnych laboratorium testującego
2. Badania specjalistyczne inne niż na potrzeby monitorowania bezpieczeństwa terapii (np. analizy farmakokinetyczne)
 - 1) Należy uzgodnić z laboratorium centralnym sposób postępowania
 - 2) Określić warunki przechowywania materiału biologicznego
 - 3) Uzgodnić warunki odbioru próbek przez kuriera (w tym zmianę lokalizacji odbioru próbek).
 3. Każdą zmianę postępowania należy odpowiednio udokumentować, zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi (SOP) ośrodka badawczego dotyczącego pobierania materiału biologicznego, o ile ośrodek takie wdrożył.
 4. Przesyłanie próbek do laboratorium centralnego należy odpowiednio zorganizować i zawrzeć (sponsor) stosowną umowę z dostawcą usługi laboratoryjnej i/lub transportowej, przy czym ośrodek badawczy powinien uzyskać zgodę sponsora na pokrycie kosztów, o ile dane usługi organizuje ośrodek.

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 niepobrane ze względu na ograniczoną dostępność personelu medycznego

1. Szybka reakcja sponsora w celu określenia możliwości przesunięcia/odroczenia 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 materiału biologicznego

1. Priorytetowe zabezpieczenie analiz dotyczących oceny bezpieczeństwa terapii i pierwszorzędnym punktów końcowych badania klinicznego (o ile oceniane z użyciem wyników badań laboratoryjnych);
2. Transfer zestawów z innego ośrodka
3. Użycie probówek/pojemników dostępnych z innych zestawów przewidzianych na kolejne wizyty pacjentów
4. Ewentualnie użycie standardowych probówek używanych przez ośrodek.

2.6 MONITOROWANIE BADAŃ KLINICZNYCH

2.6.1 Obowiązek sponsora dotyczący nadzorowania i monitorowania przebiegu badania

Niektóre obowiązki sponsora, takie jak nadzorowanie i monitorowanie przebiegu badania oraz działania związane z zapewnianiem jakości są nadal niezbędne, ale mogą wymagać modyfikacji i zastosowania tymczasowych alternatywnych metod i procesów.

2.6.2 Zmiana Monitoring Planu

1. Niezbędne jest dostosowanie planu monitorowania w ośrodku, uzupełnienie go (dodatkowym/ zwiększonym) zdalnym/scentralizowanym monitorowaniem i zdalnym/centralnym przeglądem danych, jeśli to możliwe i odpowiednie w danej sytuacji. W celu wykorzystania narzędzi typu monitoringu scentralizowanego/zdalnego, Site Management Calls, z koniecznym wskazaniem przez sponsora kluczowych obszarów do objęcia na wizycie zdalnej, zastosować można wizyty monitorujące przez telefon i/lub z transmisją wideo (bez niepotrzebnie zwiększonego obciążenia zespołu badawczego w ośrodkach). Konieczny jest przegląd i ewentualna aktualizacja umowy z badaczem/ośrodkiem (oraz planu monitorowania danego badania przez sponsora/CRO) czy nie ma w nich postanowień wymagających dostosowania do nowej sytuacji;
2. Sponsor powinien rozważyć zakres i charakter monitorowania, które byłyby możliwe w każdym konkretnym badaniu w tej wyjątkowej sytuacji, i porównać to z dodatkowym obciążeniem, jakie wprowadzenie jakichkolwiek alternatywnych środków nałożyłoby na personel i ośrodki Plan monitorowania powinien następnie zostać zmieniony

zgodnie z tymi względami, w celu osiągnięcia możliwej do przyjęcia równowagi między odpowiednim nadzorem a możliwościami ośrodków badawczych.

3. Konieczne jest przeszkolenie zespołu klinicznego (CRAs, menedżerowie projektu) 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 (*Source Data Verification, SDV*) jako ryzyka w projekcie i zastosowanie tymczasowych alternatywnych form monitorowania (np. możliwe czasowe lub stałe zredukowanie wymaganego poziomu SDV).
5. Należy rozważyć zagrożenia dla terminowego przeprowadzenia zamknięcia bazy danych (database lock, DBL) 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 zapytania menedżerów danych, tzw. data queries)

2.6.3 Stosowanie strategii Risk Based Monitoring (RBM)

1. Metodą zalecana do nadzorowania postępu badania i monitorowania bezpieczeństwa pacjenta jest Risk Based Monitoring z wykorzystaniem m.in. scentralizowanego monitorowanie i centralnego przeglądu zebranych danych. Scentralizowane monitorowanie danych pozyskanych przez elektroniczne systemy danych (np. ECRF, centralne laboratorium lub dane EKG / obrazowania, ePRO itp.), zapewniają dodatkowe możliwości monitorowania, które mogą uzupełniać i tymczasowo zastępować monitorowanie w ośrodku poprzez zdalną ocenę bieżących i / lub zbiorczych danych zebranych z ośrodków badawczych, w czasie rzeczywistym. Dodatkowe czynności monitorowania poza ośrodkiem mogą obejmować rozmowy telefoniczne, wizyty wideo, wiadomości e-mail lub inne narzędzia online w celu omówienia procesu z badaczem i personelem ośrodka. Działania te można wykorzystać do uzyskania informacji o postępie badania klinicznego, do wymiany informacji na temat rozwiązywania problemów, przeglądu procedur, statusu uczestnika badania, a także do szkolenia badacza lub zespołu ośrodka.
2. W ramach wizyt monitorujących przeprowadzanych zdalnie nie zaleca się co do zasady przeprowadzania SDV w zakresie weryfikacji dokumentacji ściśle medycznej w rozumieniu polskich przepisów, poprzez np. skanowanie dokumentów źródłowych. Natomiast dopuszczalna jest weryfikacja innej dokumentacji, niebędącej dokumentacją medyczną w rozumieniu przepisów (i nieujawniającej tożsamości pacjenta) – np. zestawień dokumentujących na bieżąco ilość badanego produktu leczniczego w ośrodku badawczym, warunki jego przechowywania, itp. Choć zdalny dostęp przez CRA do dokumentów czy danych źródłowych (source data, SD) w ramach *Urgent Safety Measures* (natychmiastowych środków bezpieczeństwa) nie jest metodą proponowaną czy często nawet możliwą technicznie, sponsor/CRO może rozpatrywać go jako metodę stosowaną tylko w ostateczności i przy zachowaniu pewnych ścisłych reguł pseudonimizacji danych, w porozumieniu

z działem/pionem QA oraz prawnym w swojej organizacji, aby zapewnić zgodność proponowanych rozwiązań technicznych z przepisami dotyczącymi dokumentacji medycznej oraz ochrony danych osobowych uczestnika badania klinicznego.

3. Aby zdalne monitorowanie miało realne szanse powodzenia, wskazane jest porozumienie co do terminowego i zdyscyplinowanego wprowadzenia danych przez zespół badawczy do systemu elektronicznego CRF (EDC) i innych narzędzi zgodnie z podpisanym kontraktem. Konieczne jest podkreślenie ważności terminowego wprowadzania danych, tak aby możliwe było ich regularne przeglądanie i pozyskiwanie informacji na temat odbytych wizyt i statutu uczestników badania. Regularne wprowadzanie danych umożliwi jednocześnie zmniejszenie liczby kontaktów telefonicznych z ośrodkiem badawczym wykonywanych w celu ustnego pozyskania pewnych danych przez CRA.
4. Zaleca się dostosowanie próśb kierowanych do zespołu ośrodka, dotyczących spraw mniej istotnych, takich jak uzupełnianie ogólnej dokumentacji badania (składowych akt sponsora i badacza, np. brakujących życiorysów, certyfikatów GCP itp.) do bieżącej sytuacji (np. obciążenie i dostępności personelu).
5. Tam gdzie możliwe, poszerzenie dostępu CRAs do listingów i raportów z systemów centralnych/ustalenie zwiększonej regularności ich przeglądania, które umożliwiłyby jak najszerszy obraz statusu pacjentów w badaniu bez konieczności kontaktowania się z ośrodkiem (warunkiem pozostaje terminowe wprowadzanie danych i dotrzymanie innych procedur badania np. wysyłanie przez ośrodki wyników laboratoryjnych uzyskanych lokalnie, skanów dokumentów do usługodawców centralnych itp.).
6. W nawiązaniu do powyższych punktu istotne jest pisemne podsumowanie znalezisk/odchyłań i ewentualny ponowny kontakt telefoniczny z ośrodkiem jeśli znaleziska są krytyczne lub poważne.
7. Raportowanie kontaktów z ośrodkami
 - Rozważenie tymczasowej zmiany zasad dla zapytań o wyjaśnienie danych generowanych automatycznie (tzw. auto-queries) oraz/lub centralne kasowanie niepotrzebnych zapytań przez dział/pion zarządzania danymi na podstawie wytycznych od centralnego zespołu kierującego zarządzaniu danymi w badaniu klinicznym celem odciążenia ośrodków
 - Częstkowa ocena danych w badaniu/DBL: ponowna ocena wykonalności w ustalonych terminach, z uwzględnieniem nowopowstałych ryzyk jak np. brak możliwości fizycznych wizyt monitorujących w ośrodku. Całkowite przesunięcie terminu lub podział na etapy wg wykonalności w danych krajach.
8. Stworzenie planu awaryjnego na wypadek, gdyby sytuacja okazała się niekontrolowalna/nienaprawialna, skutkując niemożnością prowadzenia badania w danym ośrodku lub na terenie całego kraju. Przygotowanie szablonu zawiadomienia URPL, komisji bioetycznej, badacza oraz dyrekcji podmiotu leczniczego pełniącego funkcję ośrodka (jeśli dotyczy) o przerwaniu lub zawieszeniu badania w ośrodku/kraju. Zabezpieczenie personelu w organizacji, który będzie w stanie dokonać takiego zawiadomienia.
9. W niektórych przypadkach sponsor może napotkać na ograniczenia ze względu na dostępność zespołu badawczego wynikające z obecnej sytuacji epidemiologicznej w

ośrodka (np. kwarantanna zespołu badawczego, przekwalifikowanie oddziału na szpital jednoimienny, itp.)

10. Niezbędne będzie zachowanie stałego kontaktu z osobami dostępnymi w ośrodku. Proces monitorowania metodą zdalną może być ograniczony tylko do kluczowych danych i procesów (np. SAEs, AEs związane z zakażeniem SARS-CoV-2, procesy wymagane dla kontynuacji uczestnictwa w badaniu oraz nadzoru nad bezpieczeństwem uczestnika badania klinicznego)
11. Po takim kontakcie zaleca się pisemne podsumowanie znalezisk/odchyłeń po przeglądaniu danych (CRF, listingi danych, raporty usługodawców) i ewentualny ponowny kontakt telefoniczny, jeśli są znaleziska krytyczne, z zachowaniem procedur sponsora:
 - Zachowanie „zdrowego rozsądku” w liczbie i czasie trwania kontaktów telefonicznych z ośrodkami (ad-hoc contacts)
 - Raportowanie kontaktów z ośrodkami.
12. Badacz w sytuacji kryzysowej może rozważyć powiększenie zespołu badawczego np. tymczasowe zatrudnienie koordynatora badań klinicznych działającego w modelu tzw. freelance, dołączenie lekarzy innych specjalności, aby zapewnić ciągłość pracy zespołu badawczego. Badania kliniczne, w których aktualnie są zaplanowane analizy cząstkowe/DBL 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 do czynności czysto administracyjnych, np. do zatwierdzania/podpisywania poszczególnych stron eCRF.
13. 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 DBL (w szczególności dostęp do dokumentacji medycznej celem odpowiedzi na *data queries*)
14. Sponsorzy powinni również dokonać priorytetyzacji projektów klinicznych, podjąć działania w celu ograniczenia strat w zbieraniu danych badawczych 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).

2.6.4 Remote SDV – zdalne monitorowanie dokumentacji źródłowej

1. Zgodnie z ostatnimi wytycznymi EMA zdalne monitorowanie dokumentacji źródłowej można rozpatrywać tylko podczas kryzysu zdrowia publicznego w przypadku badań obejmujących leczenie lub zapobieganie COVID-19 lub w końcowych etapach czyszczenia danych przed zamykaniem bazy danych w kluczowych badaniach dotyczących poważnych lub zagrażających życiu chorób bez zadowalającej opcji leczenia. Należy wtedy koncentrować się na kontroli jakości kluczowych danych, takich jak pierwotne dane dotyczące skuteczności i ważne dane dotyczące bezpieczeństwa.

Ważne drugorzędne dane dotyczące skuteczności mogą być monitorowane jednocześnie, pod warunkiem, że nie spowoduje to konieczności uzyskania dostępu do dodatkowych dokumentów, a tym samym zwiększonego obciążenia personelu ośrodka badawczego.

Sponsor powinien określić zakres i charakter *remote SDV*, które uznaje za potrzebne dla każdego badania klinicznego w tej wyjątkowej sytuacji i powinien starannie rozważyć dodatkowe obciążenie dla ośrodka. Jest to spójne z rekomendacjami przedstawionymi w punkcie 2.6.3 Dobrych Praktyk.

2. Personel ośrodka i monitorzy powinni zostać przeszkoleni w zakresie zdalnego procesu SDV.
 - Badacz i zespół badawczy powinni poinformować każdego uczestnika badania lub wyznaczonego przedstawiciela prawnego o nowym, zdalnym sposobie monitorowania dokumentacji medycznej i danych źródłowych, aby upewnić się, że nie wyraża on/ona sprzeciwu wobec zdalnego przeglądu jego/jej dokumentacji do celów badania i udokumentować ten proces w dokumentacji medycznej uczestnika badania. Jeśli uczestnik badania sprzeciwia się zdalnej weryfikacji jego dokumentacji, zdalna weryfikacja (*remote SDV*) będzie wykonana dla tego uczestnika badania.
 - Monitorowanie zdalnego dokumentacji źródłowej (*remote SDV*) przez monitora może być przeprowadzane tylko w ośrodkach, które zapewniają bezpieczne połączenia internetowego, systemy czy platformy odpowiednio chronionym przed nieautoryzowanym dostępem do danych, aby unikać przeglądanie danych uczestnika badania przez osoby nieupoważnione.
3. Jeśli uzgodniony zdalny proces SDV obejmuje wykorzystanie wideotelekonferencji i przegląd dokumentacji przez kamerę należy zapewnić odpowiednie zabezpieczenie transmisji i zadbać o bezpieczeństwo danych:
 - Jakość wideo powinna być odpowiednia, aby umożliwić czytanie, bez ryzyka pomyłki między podobnymi wpisami i aby uniknąć negatywnego wpływu na kondycję uczestników telekonferencji.
 - Przegląd wideo dokumentów może obejmować personel witryny udostępniający ekran swojego komputera na monitorze za pomocą bezpiecznej aplikacji do wideokonferencji hostowanej na komputerze. Rozwiązania wideokonferencyjne, w których dane mogą być przechwytywane na serwerach państw trzecich, mogą być nieakceptowalne.
 - Przegląd wideo dokumentów wymaga obecności członka personelu przez cały czas w celu zmiany oglądanego dokumentu lub przewijania dokumentu na ekranie komputera. Sponsorzy i badacze powinni zdawać sobie sprawę ze znaczenia obciążenia, jakie takie metody SDV mogą stanowić dla ośrodków, dlatego też przegląd powinien być ograniczony do minimum kluczowych danych w kluczowych badaniach.
 - Przekazywanie danych powinno być odpowiednio chronione przed nieuprawnionym dostępem osób trzecich.
4. Wykonywanie zdalnej weryfikacji dokumentacji źródłowej (*remote SDV*) powinno być ustalone w porozumieniu z działami / pionami QA, IT oraz prawnym w każdej

organizacji aby zapewnić zgodność proponowanych rozwiązań technicznych z przepisami dotyczącymi dokumentacji medycznej oraz ochrony danych osobowych uczestnika badania klinicznego.

2.6.5 Ograniczenia w wykonaniu zdalnych wizyt monitorujących ze względu na dostępność zespołu ośrodka

1. Rozmowy telefoniczne z osobami dostępnymi (np. ww. SCCP) oraz próba kontaktu z badaczem
2. Spis najważniejszych kwestii do poruszenia, bez aktywności zbędnych
3. Monitoring zdalny ograniczony do krytycznych danych i procesów (np. SAEs/AEs związane z zakażeniem SARS-CoV-2, procesy niezbędne dla kontynuacji uczestnictwa w badaniu)
 - Pisemne podsumowanie znalezisk/odchyleń po przeglądzie danych (CRF, listingi danych, raporty z baz danych usługodawców)
 - ewentualny ponowny kontakt telefoniczny, jeśli są to znaleziska krytyczne/poważne
4. Regularne raportowanie sponsorowi kontaktów z ośrodkami
 - powiększenie zespołu badawczego np. tymczasowe zatrudnienie tzw. koordynatora badań klinicznych działającego w modelu *freelance*, dołączenie lekarzy innych specjalizacji

2.6.6 Wizyta monitorująca w ośrodku w czasie pandemii COVID-19

W przypadku, jeśli możliwe jest przeprowadzenie wizyty monitorującej w ośrodku przez Monitora Badań Klinicznych zalecane jest, aby Monitor ograniczył swoją obecność w ośrodku do minimum. W tym celu należy rozważyć wizyty łączone, czyli hybrydowe. Wizyty takie składają się z wizyty zdalnej (remote) oraz wizyty w ośrodku (on-site). Oznacza to, że wszelkie aktywności związane z monitorowaniem badania możliwe do wykonania zdalnie należy przeprowadzić podczas wizyty remote, natomiast obecność w ośrodku Monitor powinien wykorzystać na aktywności możliwe do wykonania jedynie w ośrodku (np. weryfikacja dokumentacji źródłowej pacjentów, czynności związane z zarządzaniem lekiem badanym)

2.6.7 Zasady bezpieczeństwa podczas wizyta monitorująca w ośrodku w okresie pandemii COVID-19

W celu przeprowadzenia wizyty monitorującej, należy sprawdzić sytuację epidemiologiczną i możliwości przeprowadzenia wizyty w konkretnym ośrodku w bezpiecznych warunkach z zachowaniem obowiązujących zasad i rekomendacji GIS. Wiele ośrodków przygotowało swoje regulaminy dotyczące planowania i przeprowadzania wizyt w ośrodkach. Monitor badania powinien zaakceptować obowiązujące zasady a o ewentualnych ograniczeniach powiadomić sponsora badania.

Przed wizytą Monitor badania powinien dostarczyć szczegółową listę niezbędnych dokumentów do zweryfikowania podczas wizyty, aby personel ośrodka mógł z wyprzedzeniem dostarczyć dokumenty w miejsce, w którym będzie przebywać Monitor badania.

Zaleca się aby monitor podróżował do ośrodka tylko własnym samochodem, unikając środków transportu publicznego.

Rekomendowane jest, aby przed wejście na teren Ośrodka przeprowadzać krótki wywiad dotyczący stanu zdrowia monitora (*m.in negatywny wywiad dotyczący występowania duszności, gorączki, kaszlu*) oraz ewentualnego kontaktu z osobami podejrzanymi lub chorymi na Sars-COVID-19.

Po wejściu do Ośrodka, Monitor badania jest zobowiązany zachowywać i respektować zasady bezpiecznego dystansu oraz stosować się do aktualnych wytycznych GIS dotyczących bezpiecznego zachowania podczas epidemii koronawirusa min:

- zdezynfekować ręce odpowiednim preparatem
- stosować środki ochrony indywidualnej
- przebywać jedynie w przestrzeni wyznaczonej przez ośrodek
- ograniczać poruszanie się po ośrodku oraz kontakt z personelem medycznym ośrodka
- rygorystycznie unikać kontaktu z pacjentami w ośrodku

Dodatkowa wizyta w miejscu przechowywania, przygotowywania leku / produktu badanego, przechowywania zestawów laboratoryjnych oraz miejscu wykonywania procedur u Pacjentów (a tym samym osobista weryfikacja leków / produktów badanych, zestawów laboratoryjnych i innych materiałów, które się w tych pomieszczeniach znajdują) może zostać przeprowadzona jedynie w uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Badacza i zaplanowaniu jej odpowiednio z zachowaniem powyższych zasad.

Bezpieczeństwo pacjentów oraz personelu ośrodka i monitora badania powinny być nadrzędne. Dlatego wszelkie odchylenia od stosowania zasad przez personel ośrodka należy niezwłocznie zgłaszać do Badacza, kierownika projektu a by rozważyć czy kolejne wizyty powinny odbywać się w ośrodku czy tylko jako wizyty zdalne.

2.6.8 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 przełożonego CRA podczas wizyt zdalnych). Szkolenie zespołu monitorskiego i menedżerów liniowych dla CRA.
3. Stały nadzór przełożonego dla CRA i kierownika projektu.
4. Zabezpieczenie zespołów zastępczych (CRAs rezerwowi/ SWAT Team „zespoły do zadań specjalnych”) w projekcie (tzw. redundancy plan) na wypadek np. zachorowania, kwarantanny, izolacji bez dostępu do narzędzi pracy takich jak internet/laptop.

2.7 RAPORTOWANIE ODSTĘPSTW OD PROTOKOŁU BADANIA

2.7.1 Sposób raportowania odstępstw od protokołu badania spowodowanych pandemią COVID-19 do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL) i/lub komisji bioetycznej opiniującej badanie

1. Ograniczenie raportowania do tych odstępstw od protokołu badania (ang. protocol deviation), związanych z COVID-19, które wpływają na bezpieczeństwo pacjentów w badaniu klinicznym i mają istotny wpływ na sposób prowadzenia badania (w rozumieniu art. 37y Prawa Farmaceutycznego)
2. W uzasadnionych przypadkach (o ile wprowadzone natychmiastowe środki bezpieczeństwa w rozumieniu art. 37y Prawa Farmaceutycznego (lub art. 51 ustawy o wyrobach medycznych) zgodne są z definicją zmiany istotnej), zgłoszenie do Prezesa URPL i komisji bioetycznej opiniującej badanie, wprowadzonych zmian w formie poprawki do protokołu, może odbyć się po zaistnieniu zmian.
3. Tryb raportowania odstępstw od protokołu mających wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego nie podlega zmianie. Tryb raportowania pozostałych odstępstw od protokołu związanych z COVID-19 podlega ocenie Sponsora. Odstępstwa od protokołu niespełniające kryteriów raportowania w trybie przewidzianym art. 37y PF (lub art. 51 ustawy o wyrobach medycznych), mogą zostać przedstawione Prezesowi URPL i komisji bioetycznej opiniującej badanie w osobnej komunikacji po ustaniu pandemii lub w ramach raportu z prowadzenia badania, o którym mowa w art. 37 aa ust. 5 PF.
4. Istotna jest decyzja sponsora dotycząca poważnych odstępstw od protokołu. Nie akceptuje się wydawania przez sponsora prospektywnych zgód na odstępstwa od protokołu (ang. waiver), np. dotyczących kryteriów włączenia do badania. Należy na przykład rozważyć sytuację w której pacjenci będący w trakcie badań przesiewowych (ang. screening), u których z powodu pandemii COVID-19, nie można przeprowadzić wszystkich procedur przesiewowych zgodnie z protokołem i zweryfikować kryteriów wejścia do badania, nie zostaną włączeni do badania z powodu niespełnienia kryteriów (ang. *Screen Failure*) z opcją ponownego przesiewu (ang. re-screening) i włączenia do badania. 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 oraz regulatorów rynku (EMA, a także FDA jeśli dotyczy danego sponsora/badania) w celu prawidłowej oceny PD pod względem przyczyn ich powstania: związane i niezwiązane z COVID-19/SARS-CoV-2 i prawidłowego kodowania ich w systemach; zgodnie z oczekiwaniami EMA (p. 'Spis rekomendacji i wytycznych') sponsor eskaluje i zarządza PD wynikającymi z COVID-19/SARS-CoV-2 zgodnie ze swoimi standardowymi procedurami; definicja i gradacja PD pozostaje niezmienna
2. Niezbędne mogą być modyfikacje protokołu badania (jako zmiany istotne) i zmniejszanie ryzyka wiarygodności danych poprzez adekwatne udokumentowanie powodów i specyfiki PD (EMA/FDA); regulatorzy rynku stoją na stanowisku, iż

dopuszczalne jest w tej sytuacji globalnej raportowanie i wdrażanie istotnych zmian protokołu post factum. Regulatorzy oraz sponsorzy nie dopuszczają prospektywnych waivers do protokołu. Odstępstwa raportowane są w ramach ustalonych list PD w ramach danego protokołu badania

3. W ramach wyważenia ryzyka co do wiarygodności danych – 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 wyłączenie niektórych danych z procesu oceny jakościowej w trakcie inspekcji lub zmiany podejścia w klasyfikowaniu potencjalnych źródeł dla danych zebranych w okresie pandemii; zgodnie z oczekiwaniami EMA (p. 'Spis rekomendacji i wytycznych') inspektorzy badań klinicznych powinni przyjąć proporcjonalne podejście do PD raportowanych dla okresu objętego wpływem pandemii, i gdy takie odchylenia zostaną poddane przeglądowi podczas inspekcji, ich klasyfikacja powinna uwzględnić działania badacza i sponsora zmierzające do zmniejszenia ryzyka i najlepszego interesu uczestnika; wzrost liczby PD w sytuacji epidemii COVID-19 sam w sobie nie wywoła działań przewidzianych w § 5.20 standardu E6 (R2) ICH. Należy je jednak ocenić i opisać w raporcie z badania klinicznego, zgodnie ze standardem E3 ICH.
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 zdalnym, analiza udokumentowanych procesów ośrodka bez wizyty audytora w ośrodku, analiza raportów sponsora (raporty z wizyt monitorujących, raporty dotyczące bezpieczeństwa terapii, raporty dotyczące PD), w celu dotrzymania terminu dopuszczenia leku do obrotu.

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 z identyfikacją potencjalnych przerw 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 z powrotem 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 tylko firmy kurierskie działające na terenie Polski.
2. Weryfikacja warunków przewozu pod kątem bezpieczeństwa kuriera z minimalizacją ryzyka szerzenia infekcji SARS-CoV-2 (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 pacjenta 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 wskazaną 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 dopiero po potwierdzeniu z personelem ośrodka otrzymania prawidłowego leku (zgodność z przydziałem w systemie IVRS/IXRS czy innym automatycznym systemem)
7. Konieczne 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 pozwolenia na przywóz, jeśli dotyczy

3.1.3 Personel ośrodka nie może wydać leku pacjentowi

(w związku z zamykaniem ośrodków, przekształceniem ośrodków w szpitale zakaźne, personelem niedostępnym z powodu sprawowania opieki 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 satelitarne

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 daty przydatności leku i przytwierdzenie dodatkowej etykiety z datą ważności (relabelling) przez przeszkolony personel ośrodka
3. Uzgodnienie ze sponsorem badania zwiększonej dostawy leku badanego

3.1.5 Dostęp do innych niż badane produktów leczniczych użytych w badaniu (non-IMP, leki ratunkowe)

(brak możliwości dostarczenia innych niż badane produktów leczniczych użytych w badaniu, ograniczona dostępność tego rodzaju leków w hurtowniach, przerwy w pracy hurtowni)

1. Stworzenie mechanizmu zakupu dopuszczonych do obrotu innych niż badane produktów leczniczych użytych w badaniu 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 w zależności od postaci farmaceutycznej / sposobu podania badanego produktu leczniczego

(lek wymagający podania 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 doustnej, które to są traktowane jako substancje niebezpieczne, wymagające odpowiedniego postępowania, przechowywania oraz

utylicacji – praktycznie eliminując możliwość przestania oraz podania takiego leczenia w domu pacjenta)

2. Sprawdzenie możliwości samodzielnego podania 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 funkcjonującymi w badaniu oraz zapewnienie transportu leku zgodnie z warunkami 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 nieużytych leków oraz pustych opakowań u pacjentów / w ośrodkach)

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 (jeśli dotyczy – zaaprobowanymi przez odnośne władze, tj. URPL, względnie Główny Inspektorat Farmaceutyczny i zaopiniowanymi przez komisje bioetyczne) przez ośrodek
2. Weryfikacja powyższego przez CRA, udokumentowanie w raportach z wizyt / kontaktach telefonicznych
3. Ustalenie procedury raportowania odstępstw od protokołu do URPL i komisji bioetycznych – jeśli dotyczy

3.1.9 Naruszenie danych osobowych pacjentów

(niewłaściwe procedury przekazania leku pacjentowi poprzez osoby trzecie)

Opracowanie procedury oraz upewnienie się, że kurier/dostawca leku nie przekaze sponsorowi / CRO danych o tożsamości pacjentów

4. WIARYGODNOŚĆ DANYCH (*DATA INTEGRITY*)

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/monitorowania. Przykładami danych priorytetowych mogą być dane dotyczące SAE, działań niepożądanych badanego produktu leczniczego, kryteriów włączenia do badania, prawidłowości stosowania produktu badanego (investigational product 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 ośrodków, monitorów itd.).

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 produktów badanych, lokalne laboratoria, zastępstwa personelu

itd.) może powodować luki w dokumentacji badania i trudność w odtworzeniu działań, a dane pozyskane w takich warunkach mogą nie spełniać wymogów sponsora.

Równoległe z nowymi procedurami należy tworzyć zasady ich dokumentowania (tj. określenie niezbędnego zakresu danych/informacji, osób odpowiedzialnych, wzorów dokumentów itd.). 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 weryfikacji dokumentów źródłowych na miejscu

1. Procedury zdalnego przeglądania/weryfikacji danych:
 - Czasowe, alternatywne procedury kontroli jakości i spójności danych wprowadzane za wiedzą i zgodą sponsora badania mogą obejmować zdalne 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), p. też rozdział 2.6, pkt 5.
2. Jeżeli niezbędne okaże się wdrożenie w określonych sytuacjach alternatywnych procedur weryfikacji 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. Należy rozważyć potrzebę pozyskania od uczestników badania dodatkowej zgody na odmienne od opisanych w pierwotnym dokumencie zgody sposobów przetwarzania i weryfikowania ich danych – przy czym sposób pozyskania takiej zgody w okresie pandemii może być odmienna od standardowej (p. rozdział 2.4).
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 co do tożsamości uczestnika, poświadczona za zgodność kopie kluczowych dokumentów źródłowych przekazywane mogą być monitorom wyłącznie w zabezpieczony sposób. Dokumentacja źródłowa niepoddana pseudonimizacji nie może opuszczać ośrodka.

6. Kopie przesyłane celem weryfikacji powinny być zaślepienie 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 itp.). Kopie te powinny być poświadczony 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 ostatecznie 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 zachowania poufności danych osobowych (jej zapewnienie/ kontrola/ filtrowanie/ działania naprawcze, uporządkowany i zaplanowany proces zabezpieczenia/niszczenia użytych kopii dokumentów). Szkolenie dotyczące zachowania 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 (p. rozdział 2.4).

4.8 NARASTAJĄCE ZALEGŁOŚCI WE WPROWADZANIU I WERYFIKACJI DANYCH

4.8.1 Kumulacja opóźnień w pozyskiwaniu, wprowadzaniu i weryfikacji 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 określenie ram czasowych działań rozładujących zaległości 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 itp. Pomocne może okazać się uzgodnienie skróconego 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. **Działalność operacyjna/zarządzanie toczącymi się badaniami klinicznymi:**
Aneta Sitarska-Haber
 - Aneta.SitarskaHaber@ppdi.com
3. **Badany produkt leczniczy: Małgorzata Kudelska**
 - Malgorzata.Kudelska@iqvia.com
4. **Wiarygodność danych: Przemysław Grochowski**
 - Przemyslaw.Grochowski@iqvia.com