

Szanowni Państwo,

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

To wydanie Newslettera zostało zdominowane aspektami prawnymi. Znajdziecie w nim Państwo wiele praktycznych wskazówek dotyczących współpracy z Urzędem rejestracji.

NOWELIZACJA USTAWY PRAWO FARMACUTYCZNE

1 czerwca 2019 wchodzi w życie nowelizacja ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.6)):

„1d. Badacz lub właściwy podmiot leczniczy informuje właściwy oddział wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia o numerze PESEL uczestnika badania klinicznego, a w przypadku jego braku – o numerze dokumentu potwierdzającego jego tożsamość, w terminie 14 dni od dnia włączenia do badania.”

W następnym numerze Newslettera. postaramy się zamieścić informacje/dyskusję o praktycznym wywiązywaniu się z tego obowiązku.

ZMIANA PRZEDSTAWICIELA PRAWNEGO SPONSORA BADANIA KLINICZNEGO W ZWIĄZKU Z BREXITEM.

Brexit – proces opuszczania przez Wielką Brytanię struktur Unii Europejskiej (UE), zapoczątkowany przez referendum w czerwcu 2016 roku, ma wpływ na wiele dziedzin życia i działań państw członkowskich UE w tym również na prowadzenie badań klinicznych na terenie państw członkowskich UE.

W myśl artykułu 2 pkt 37a ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo Farmaceutyczne (Dz.U. z 2004r., nr 53, poz. 533; ze zm.): „Zgodnie z obowiązującym prawem, sponsor badania klinicznego prowadzonego na terytorium Polski, który nie posiada siedziby na terytorium jednego z państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym („EOG”), może działać wyłącznie przez swojego prawnego przedstawiciela posiadającego siedzibę na tym obszarze.”

Większość firm sponsorujących badania kliniczne, posiadających swoje siedziby w państwach poza UE i

prowadzących badania na terenie państw członkowskich UE, posiada swojego prawnego przedstawiciela w Wielkiej Brytanii. W związku z wyjściem Wielkiej Brytanii z UE następuje zmiana prawnych przedstawicielstw sponsorów badań klinicznych i przeniesienie ich siedzib na terytorium jednego z państw pozostających członkiem UE.

Taka zmiana ma swoje konsekwencje wynikające z dokumentu “Updated EU guidance on CTA submissions and amendments - Official Journal of the European Union (INFORMATION FROM EUROPEAN UNION INSTITUTIONS, BODIES, OFFICES AND AGENCIES 30.03.2010)”, w którym w punkcie 123 na stronie C82/15 napisano m. in., iż zmiana prawnego przedstawiciela sponsora badania klinicznego jest zmianą istotną która wymaga akceptacji przez odpowiednie władze regulatorowe. (dokładne brzmienie w wersji oryginalnej: “With regard to other initial documents, the following is a non-exhaustive list of amendments that are typically ‘substantial’: (a) a change of sponsor or the sponsor’s legal representative”).

W Polsce zmianę prawnego przedstawiciela sponsora badania klinicznego przedkładamy do akceptacji zarówno Urzędowi Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych jak i właściwej dla danego badania klinicznego komisji bioetycznej (o ile komisja bioetyczna nie zdecyduje inaczej). Listę wzorów dokumentów sponsora badania klinicznego oraz jego prawnego przedstawiciela, które należy przedłożyć w przypadku występowania z wnioskiem o rozpoczęcie badania klinicznego na terytorium Polski, a która ma zastosowanie również w związku ze zmianą prawnego przedstawiciela sponsora badania klinicznego zawiera Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. I tak:

Do wniosku do komisji bioetycznej dołącza się:

1. pełnomocnictwo udzielone przez sponsora dla podmiotu składającego wniosek do działania w imieniu sponsora wraz z tłumaczeniem sporządzonym przez tłumacza przysięgłego,
2. kopię umowy dotyczącej przeniesienia niektórych lub wszystkich obowiązków lub czynności sponsora osobie lub jednostce organizacyjnej prowadzącej badanie kliniczne na zlecenie wraz z

tłumaczeniem sporządzonym przez tłumacza przysięgłego.

Do wniosku do Prezesa Urzędu dołącza się:

1. pełnomocnictwo udzielone przez sponsora dla podmiotu składającego wniosek do działania w imieniu sponsora wraz z tłumaczeniem sporządzonym przez tłumacza przysięgłego,
2. kopię umowy dotyczącej przeniesienia niektórych lub wszystkich obowiązków lub czynności sponsora osobie lub jednostce organizacyjnej prowadzącej badanie kliniczne na zlecenie wraz z tłumaczeniem sporządzonym przez tłumacza przysięgłego,
3. dokument upoważniający prawnego przedstawiciela sponsora do działania na terytorium państw członkowskich w imieniu sponsora spoza terytorium państw członkowskich wraz z tłumaczeniem sporządzonym przez tłumacza przysięgłego.

Wraz z powyższą dokumentacją do Urzędu Rejestracji należy złożyć również zagraniczny odpowiednik dokumentu rejestrowego sponsora i prawnego przedstawiciela (oryginał lub notarialnie poświadczona kopia wraz z oryginałem tłumaczenia przysięgłego na język polski lub notarialnie poświadczona kopia takiego tłumaczenia). Dokument rejestrowy sponsora/prawnego przedstawiciela powinien być aktualny, nie starszy niż 6 miesięcy i zawierać sposób reprezentacji spółki. Dokument rejestrowy powinien określać osoby uprawnione do reprezentowania danej spółki oraz powinien określać sposób reprezentacji (samodzielnie czy łącznie z inną osobą uprawnioną). W przypadku, gdy podmiot nie ma możliwości uzyskania zagranicznego odpowiednika odpisu z Krajowego Rejestru Sądowego bądź gdy na tym dokumencie nie widnieją osoby uprawnione do reprezentowania tego podmiotu – należy złożyć oświadczenie właściwego notariusza, który potwierdzi, iż zgodnie z prawem obowiązującym w danym kraju, osoby wymienione w oświadczeniu są uprawnione do reprezentacji samodzielnej/łączonej tego podmiotu.

Jeżeli oryginały dokumentów zostały już złożone z dokumentacją badania klinicznego i pozostają nadal aktualne, w przypadku submisji kolejnego badania istnieje możliwość złożenia kopii tych dokumentów

wraz z informacją, kiedy i do jakiego badania zostały złożone w formie oryginałów/kopii potwierdzonych notarialnie.

Należy również pamiętać, aby w przypadku konieczności sprowadzenia z Wielkiej Brytanii niezbędnych materiałów/leków potrzebnych do przeprowadzenia badania klinicznego złożyć do Urzędu Rejestracji wnioski o wydanie pozwolenia na import. Nie ma konieczności składania wniosku o pozwolenie na eksport do krajów poza UE.

opracowanie

Marzena Karcz-Kubicha

Grupa ds. jakości i standardów PolCRO

JAK SZYBKO UZYSKAĆ ZGODĘ NA PROWADZENIE BADANIA KLINICZNEGO – URZĄD REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH

Szybkie rozpoczęcie badania klinicznego jest często warunkiem krytycznym dla zrekrutowania założonej liczby pacjentów w danym kraju (szczególnie w popularnych wskazaniach trudno osiągnąć wymagany cel rekrutacyjny otwierając ośrodki z dużym opóźnieniem w stosunku do innych krajów), a czasami nawet dla wyboru danego kraju do badania klinicznego. W Polsce badanie kliniczne produktu leczniczego można rozpocząć po otrzymaniu zgody Komisji Bioetycznej oraz Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pozwolenie Urzędu wydawane jest po szczegółowej ocenie dokumentacji badania złożonej wraz z wnioskiem zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego. Pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego lub odmowa wydawane są w terminie 60 dni. Czas ten może zostać wydłużony do 90 dni w przypadku produktów badanych przeznaczonych do terapii genowych lub komórkowych, albo z udziałem organizmów genetycznie zmodyfikowanych. Praktyka pokazuje jednak, że terminy te często są dłuższe, nierzadko dość znacznie, ze względu na konieczność uzupełnienia dokumentacji bądź zmodyfikowania jej

(świadoma zgoda pacjenta, polisa, itp.) i odpowiadania na dość kłopotliwe pytania.

Poniżej przedstawiamy najczęściej pojawiające się błędy w dokumentach składanych do Urzędu oraz pytania Urzędu. Zachęcamy do zapoznania się z nimi w celu wyeliminowania niedociągnięć oraz przyspieszenia procesu rejestracji badań klinicznych.

1. Dokumenty rejestrowe, czyli o co tyle zamieszania

Dokumenty rejestrowe Sponsora to temat, który nieustannie spędza sen z powiek wszystkim zaangażowanych w dane badanie kliniczne. Praktyka pokazuje, że wciąż pojawia się problem z uzyskaniem właściwych dokumentów, które usatysfakcjonowałyby nasz wymagający Urząd. Konieczność złożenia takich dokumentów określa Komunikat Prezesa Urzędu z dnia 15 lipca 2010 r.

Stopień skomplikowania sprawy można już zaobserwować w wezwaniu z Urzędu, które wymaga od czytelnika pełnego skupienia. Mimo że na pierwszy rzut oka sprawa wydaje się nie do rozwiązania, praktyka pokazuje, że łatwo można sobie z nią poradzić.

Przyjrzyjmy się temu więc. Tak wygląda wezwanie z urzędu:

*„**Dokument rejestrowy Sponsora (oryginał lub kopia potwierdzona notarialnie) wraz z tłumaczeniem przysięgłym na język polski (oryginał lub kopia potwierdzona notarialnie) nie starszy niż 6 miesięcy, zawierający sposób reprezentacji spółki.***

Dokument rejestrowy powinien zawierać m.in. następujące dane: nazwę, siedzibę, adres, oznaczenie formy prawnej (np. spółka akcyjna), numer w rejestrze oraz określać osoby uprawnione do reprezentowania danej spółki, a także powinien określać sposób reprezentacji (samodzielnie czy łącznie z inną osobą uprawnioną). W przypadku gdy podmiot nie ma możliwości uzyskania zagranicznego odpowiednika odpisu z Krajowego Rejestru Sądowego bądź gdy na tym dokumencie nie widnieją osoby uprawnione do reprezentowania tego podmiotu- należy złożyć oświadczenie właściwego notariusza, który potwierdzi, iż zgodnie z prawem obowiązującym w danym kraju, osoby wymienione w oświadczeniu są uprawnione do reprezentacji samodzielnej/łączej tego podmiotu.”

O co tu chodzi? Jakie błędy mógł popełnić Sponsor/wnioskodawca?

a) Po pierwsze dokument rejestrowy Sponsora musi zostać dostarczony **w oryginale lub w kopii potwierdzonej notarialnie**.

Jeśli jednak Sponsor nie jest w stanie dostarczyć nam oryginału, nie ma dramatu, w takiej sytuacji można powołać się na oryginał uprzednio złożony do Urzędu. W tym celu należy podać numer ewidencyjny badania (numer CEBK), w którym go złożono.

b) Dokument rejestrowy Sponsora jest ważny **6 miesięcy**.

Co jeśli dysponujemy starszym? Patrz punkt a) Wciąż możemy powołać się na uprzednio złożony dokument pod warunkiem, że upewnimy się u Sponsora, że wciąż jest aktualny.

c) Dokument rejestrowy musi być **przetłumaczony przysięgle** na język polski (oryginał lub kopia potwierdzona notarialnie)

d) Powyższe wezwanie wskazuje, że dokument rejestrowy Sponsora był niekompletny.

Co musimy więc sprawdzić weryfikując dokument rejestrowy Sponsora?

- czy widnieje na nim nazwa, adres, siedziba spółki, numer rejestru, data oraz oznaczenie formy prawnej,

- czy nazwa i adres Sponsora są zgodne z wnioskiem o rozpoczęcie badania,

- kto jest uprawniony do reprezentowania spółki,

- jaki jest sposób reprezentacji tej osoby/osób- czy jest to reprezentacja samodzielna czy łącznie z inną osobą

Adres, nazwa i oznaczenie formy prawnej wydają się być mniejszym problemem- zazwyczaj spotykamy je w dokumentach. Czasami zdarza się, że **adres Sponsora** w dokumencie rejestrowym jest inny niż w protokole badania czy wniosku o rozpoczęcie badania. Warto to sprawdzić, a w przypadku rozbieżności mile widziane przez Urząd będzie oświadczenie wyjaśniające od Sponsora (oryginał).

Najczęstszym problemem okazuje się **sposób reprezentacji spółki**. Bardzo często dokumenty rejestrowe Sponsora nie wskazują jaki jest

sposób reprezentacji osoby upoważnionej. Urząd chciałby wiedzieć, czy dana osoba może samodzielnie reprezentować firmę i podpisywać dokumenty badaniowe czy może łącznie z inną osobą, jaki jest zakres takiego pełnomocnictwa.

W przypadku, gdy otrzymamy powyższe wezwanie i koniecznie jest uzupełnienie dokumentów o sposób reprezentacji osoby upoważnionej, Sponsor ma dwie opcje:

- a) zdobyć (jakimś cudem) nowy odpis, który zawierałby wymagane dane- czapki z głów dla takiego Sponsora lub
- b) przygotować oświadczenie przytoczone w wezwaniu, w którym Sponsor wykaże **kto i w jaki sposób może reprezentować spółkę**. Oświadczenie takie musi być notaryzowane, czyli poświadczane notarialnie przez właściwego notariusza danego kraju oraz tłumaczone przysięgłe na język polski. Powinno ono zawierać m.in. adres spółki, datę, imię i nazwisko osoby, której nadaje się pełnomocnictwo.

Uwaga: jeśli Sponsor ma siedzibę poza Unią Europejską, do dokumentacji dołączamy dodatkowo dokument rejestrowy przedstawiciela prawnego na terenie UE. Pamiętajmy, że taki dokument musi spełniać dokładnie te same wymagania co dokument rejestrowy Sponsora.

Reasumując:

- zawsze sprawdzamy czy dokument rejestrowy Sponsora i przedstawiciela prawnego (jeśli dotyczy) spełnia wszystkie wymogi Urzędu, szczególnie jeśli chodzi o sposób reprezentacji osób uprawnionych.

Jeśli mamy wątpliwości co do poprawności dokumentu, dzwońmy do Urzędu!

2. Raz dwa trzy, policz Ty

„Czas trwania badania zadeklarowany we wniosku jest dłuższy niż pokrywany przez polisę ubezpieczenia. Należy zaktualizować wniosek lub dostarczyć aneks do polisy”. Czy jest tu ktoś, kto nie spotkał się z takim komentarzem z Urzędu? Jest to jeden z nielicznych

komentarzy, który wymaga kreatywnego podejścia do tematu.

Na pewno należy przyrzeć się polisie i zweryfikować, czy czas okresu ubezpieczenia jest realny dla Polski i zgodny z protokołem. Aby jednak uniknąć przytoczonego pytania w przyszłości, należy zawsze uwzględnić we wniosku czas potrzebny na ocenę badania przez Urząd oraz ewentualne uwagi, czyli ok. 3 miesiące. Zakładamy więc, że badanie rozpocznie się ok. 3 miesiące od daty złożenia wniosku - jest to proponowana data rozpoczęcia rekrutacji uczestników w Polsce, którą wpisujemy do sekcji E.8.10.1 wniosku. Potem wystarczy policzyć czas od tej daty do daty zakończenia okresu ubezpieczenia w polisie. Wynik należy wpisać do sekcji E.8.9.1 (Wstępny przewidywany czas prowadzenia badania klinicznego).

Tym sposobem zadeklarowany czas prowadzenia badania we wniosku nie będzie dłuższy niż czas zawarty w polisie, co – według rozumienia Urzędu- oznacza, że polisa pokryje cały czas trwania badania.

Zauważmy, że we wniosku użyto sformułowań „**wstępny przewidywany** czas prowadzenia badania” oraz „**proponowana** data rozpoczęcia rekrutacji uczestników badania klinicznego”, które pozwalają na pewną elastyczność w szacowaniu czasu rozpoczęcia i trwania badania, co jednocześnie niweluje konieczność ubiegania się o aneks do polisy na tym etapie.

3. Sprawa najistotniejsza – prawa pacjenta

Znaczną część zapytań Urzędu stanowią te, dotyczące Formularza Informacji i Świadomej Zgody Pacjenta. Obejmują one kilka obszarów, m.in. **dotąd pobrania materiału biologicznego i wykorzystanie go do przyszłych badań niewynikających z protokołu**. W tym przypadku Urząd zwraca uwagę, iż zgoda wyrażona w formularzu Świadomej Zgody powinna odnosić się do procedur objętych protokołem, a pacjent powinien mieć możliwość na wyrażenie odmowy do wykorzystania jego materiału biologicznego do badań prowadzonych w przyszłości i niezwiązanych z protokołem badania.

Sprawą związaną z dodatkowymi badaniami, ale nie tylko, jest prośba o doprecyzowanie kwestii dotyczących **okresu przechowywania próbek biologicznych** oraz **sposobu wycofania zgody**

pacjenta na przechowywanie materiału biologicznego. Uczulmy Sponsora/zespół badania do bycia precyzyjnym w tej kwestii.

Kolejnym tematem poruszonym przez Urząd jest **zgłaszanie roszczeń przez pacjenta** w sytuacji doznania uszczerbku na zdrowiu. W przypadku zawarcia w Formularzu Świadomej Zgody stwierdzenia, iż uczestnik badania może zgłaszać roszczenia bezpośrednio do ubezpieczyciela, Urząd wskazuje na konieczność podania pełnych danych kontaktowych ubezpieczyciela.

Poufność i kodowanie danych pacjenta to inny istotny temat. Urząd zwraca uwagę na klarowność zapisów dotyczących tego obszaru wskazując na konieczność umieszczenia w formularzu informacji, iż dane pacjenta będą przekazywane Sponsorowi wyłącznie w formie zakodowanej, a Sponsor ma obowiązek zapewnienia jak najwyższego poziomu bezpieczeństwa przechowywania i przetwarzania danych. Pytania ze strony Urzędu pojawiają się również w przypadku zapisów dotyczących wykorzystania w ramach badania zewnętrznych podmiotów np. do wykonywania kontaktów telefonicznych celem zebrania informacji na temat stanu zdrowia pacjenta. Urząd zwraca uwagę, iż **dane kontaktowe pacjenta nie mogą być przekazywane poza ośrodek badawczy.**

Antykoncepcja i częstotliwość wykonywania testów ciążowych w badaniach z zastosowaniem preparatów o działaniu teratogennym i fetotoksycznym to kolejny temat, który pojawia się w pytaniach. Powołując się na wytyczne CTFG (Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials) odnośnie związków o działaniu teratogennym i fetotoksycznym, Urząd wskazuje na konieczność umieszczenia w Formularzu Świadomej Zgody oraz protokole, zgodnie z wytycznymi CTFG, pełnych informacji dotyczących konieczności stosowania wysoko skutecznej antykoncepcji oraz okresu, przez który musi być stosowana. Wskazywano również na konieczność wprowadzenia do protokołu i Formularza Świadomej Zgody informacji o zwiększonej częstotliwości wykonywania testów ciążowych w okresie ekspozycji i po zakończeniu przyjmowania badanego produktu leczniczego, zgodnie z wytycznymi CTFG.

Prawo pacjenta do pełnych informacji na temat bezpieczeństwa zastosowanego leczenia to również temat obecny w pytaniach. Urząd zwraca uwagę na konieczność umieszczenia dokładnych i klarownych informacji dotyczących ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej przy zastosowaniu danego schematu leczenia.

W przypadku badań z małoletnimi pacjentami, Urząd wnioskuje o przedłożenie Formularza Informacji i Świadomej Zgody dla odpowiednich grup wiekowych, w tym dla pacjentów, którzy w trakcie trwania badania **ukończą 18 lat**, aby mogli samodzielnie wyrazić świadomą zgodę na kontynuowanie udziału w badaniu. W pytaniach pojawia się również kwestia dotycząca konieczności użycia języka zrozumiałego dla danej grupy wiekowej.

Nieco innym rodzajem pytań są te, dotyczące braku udokumentowania **specjalizacji i doświadczenia głównych badaczy** w leczeniu wskazanych grup pacjentów. W takiej sytuacji wymaga się dostarczenia informacji potwierdzających doświadczenia badaczy i/albo dostarczenia CV współbadaczy dokumentującego uzyskanie specjalizacji w danej dziedzinie dla zapewnienia odpowiedniego nadzoru nad przebiegiem badania w ośrodku.

W przypadku gdy zaproponowany we wniosku **główny badacz miał historię negatywnych inspekcji** badania klinicznego z ramienia Urzędu, warunkiem jego włączenia do badania jest oświadczenie Sponsora złożone w formie pisemnej, zawierające zobowiązanie do przysyłania raportów z wizyt monitorujących kwestionowanego ośrodka badawczego nie rzadziej niż raz w miesiącu przez cały okres trwania badania.

Jak pokazaliśmy powyżej, pytania Urzędu mogą dotyczyć kwestii podstawowych, niedociągnięć z naszej strony, ale także być nieco bardziej szczegółowe. Warto więc mieć je na uwadze przed złożeniem wniosku, żeby uniknąć dodatkowych pytań, przyspieszając w ten sposób rejestrację i rozpoczęcie badania klinicznego.

opracowanie

*Paulina Brzozowska, Agnieszka Narożniak, Katarzyna Myszczyzsyn i Marcin Wawrzyniak
Grupa Szkoleniowa PolCRO*

PLANOWANE SZKOLENIA:

maj 2019 (środa) w godzinach 15:00-17:00 wstępnie zaplanowano szkolenie z dr Renatą Ługiewicz pt. "Praktyczne aspekty terapii stwardnienia rozsianego". ostateczna data szkolenia oraz miejsce zostaną przekazana w komunikacji mailowej

czerwiec 2019 – choroba Parkinsona- Dr Maciej Czarnecki ostateczna data szkolenia oraz miejsce zostaną przekazana w komunikacji mailowej.

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

WIADOMOŚCI Z GRUP ROBOCZYCH

Grupa Legislacyjna:

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

Grupa Szkoleniowa:

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

Grupa Jakość i Standardy:

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

Z okazji nadchodzących Świąt Wielkanocnych, zarząd PolCRO życzy wielu spokojnych i radosnych chwil w rodzinnym gronie!

