

راهنمای استفاده از سامانه های الکترونیک در کارآزمایی های بالینی

ویرایش دوم

خرداد ۹۹

بنام خدا

پیشگفتار

امروزه بکارگیری سیستم ها و سامانه های الکترونیک در کارآزمایی های بالینی در کشور مورد توجه قرار گرفته و شرکت های دارویی بصورت فزاینده ای نسبت به استفاده و بهره برداری از این سیستم ها در این مطالعات گرایش نشان می دهند. در راستای این روند، مجموعه های متعددی نیز که عمدتاً در قالب استارت آپ ها و شرکت های دانش بنیان در زمینه طراحی و بکارگیری سیستم ها و سامانه های الکترونیک در فعالیتهای علمی-تحقیقاتی به فعالیت مشغولند، در کشور شکل گرفته است.

با توجه به اینکه وجود زیر ساخت ها و بسترهای لازم از جنبه های نظارتی و رگولاتوری در این خصوص از اهمیت ویژه ای برخوردار است، سازمان غذا و دارو بر اساس نقش نظارتی خود در نظارت بر کارآزمایی های بالینی (clinical trial oversight) و در راستای سیاست های دولت الکترونیک، برنامه بستر سازی در زمینه استفاده از سامانه های الکترونیک در اجرای مطالعات بالینی را در دستور کار خود قرار داده است.

مستند حاضر تحت عنوان "راهنمای استفاده از سامانه های الکترونیک در کارآزمایی های بالینی" بعنوان اولین اقدام از مجموعه فعالیتهای مرتبط با برنامه فوق می باشد. ویرایش اولیه این مستند با عنوان "راهنمای تهیه فرم الکترونیکی ثبت اطلاعات آزمودنی (eCRF) در کارآزمایی های بالینی" در مهر ماه سال ۱۳۹۸ جهت نظرخواهی ذینفعان معرفی شد که متعاقب دریافت بازخورد و نظرات ایشان، به عنوان فعلی تغییر نام پیدا کرد. بر همین اساس، از نظر محتوا در راهنمای حاضر نحوه مدیریت سامانه های الکترونیک در کار آزمایی های بالینی از جمله استفاده از فرم الکترونیک اطلاعات بیمار (eCRF)، فرم اخذ رضایت آگاهانه الکترونیک (eIC)، ابزار ها و برنامه های جمع آوری داده از منابع مختلف و یا گزارش شده توسط بیمار پوشش داده شده است. علاوه بر آن، در این راهنما اصول اساسی GCP مرتبط با داده های کارآزمایی بالینی در بستر الکترونیک، الزامات نظارتی مرتبط با استفاده از سیستم های الکترونیک، امضاء الکترونیک و وظایف اسپانسر و پژوهشگر و حیطه دسترسی آنها به داده های الکترونیک در کارآزمایی های بالینی تبیین شده است.

راهنماهای دیگری که بدنبال این مستند تدوین و ارائه خواهند شد شامل "استانداردها و ویژگی های نرم افزار های مورد استفاده در کارآزمایی های بالینی" و راهنما های مرتبط با "پایگاه ثبت داده های کارآزمایی های بالینی سازمان غذا و دارو" (که راه اندازی آن در سال جاری پیش بینی شده و در دست اقدام است) می باشد.

این راهنما توسط اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی اداره کل دارو با همکاری مرکز کارآزمایی بالینی دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران و مشارکت سایر ذینفعان تهیه شده است و در این مرحله صرفاً جهت به اشتراک گذاشتن با ذینفعان مختلف ارائه می شود و لذا قبل از ابلاغ رسمی از طرف سازمان غذا و دارو فاقد قابلیت استناد و وجاهت قانونی می باشد. پژوهشگران و شرکت های دارویی می توانند نظرات و پیشنهادات خود در خصوص این پیش نویس را در قالب مکاتبه رسمی با سازمان غذا و دارو، شماره تلفن ۶۶۴۱۷۲۵۲ یا از طریق پست الکترونیکی ctc@fda.gov.ir به اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی اعلام نمایند.

فهرست

۴	۱- مقدمه
۴	۲- هدف و محدوده راهنما
۵	۳- ویژگی ها و الزامات رگولاتوری داده های اصلی در کارآزمایی بالینی
۵	۳-۱- ویژگی های داده های اصلی در کارآزمایی های بالینی
۵	۳-۲- الزامات رگولاتوری در استفاده از داده های اصلی در کارآزمایی های بالینی
۶	۴- راهنمای عملیاتی استفاده از سامانه های الکترونیک در کارآزمایی بالینی
۶	۴-۱- تولید و ثبت داده ها
۷	۴-۲- تغییر داده ها
۷	۴-۲-۱- الزامات رگولاتوری تغییر داده ها
۷	۴-۲-۲- ردیابی تغییرات (Audit trail)
۷	۴-۳- انتقال داده ها
۷	۴-۴- کپی کردن و قفل سازی داده ها و تهیه نسخه پشتیبان
۷	۴-۴-۱- کپی کردن مستندات
۸	۴-۴-۲- کپی برابر اصل کردن مستندات
۸	۴-۴-۳- محل نگهداری نسخه های پشتیبان
۸	۴-۵- نگهداری، ذخیره و بازیابی داده ها
۸	۴-۵-۱- ذخیره سازی داده ها
۸	۴-۵-۲- محل نگهداری داده ها و سرور
۹	۵- استفاده از امضاء الکترونیک در کارآزمایی های بالینی
۱۰	۵-۱- مزایای استفاده از امضای الکترونیک
۱۰	۵-۲- الزامات رگولاتوری استفاده از امضای الکترونیک در کار آزمائی های بالینی
۱۱	۶- وظایف اسپانسر و پژوهشگر و حیطه دسترسی آنها به داده های الکترونیک
۱۲	۷- آموزش و گواهی
۱۲	۸- الزامات سامانه های الکترونیک در مطالعات چند مرکزی
۱۳	۹- نظارت سازمان غذا و دارو بر سامانه های الکترونیک کارآزمایی بالینی
۱۳	۹-۱- اخذ گواهی تایید نرم افزارهای مورد استفاده در مطالعه از مراجع ذی صلاح
۱۳	۹-۲- امکان دسترسی آنلاین رگولاتوری به سامانه های مورد استفاده جهت Remote Inspection
۱۴	۹-۳- پشتیبان گیری و ارسال دوره ای فایل داده ها
۱۴	۹-۴- پایگاه ثبت داده های کارآزمایی های بالینی سازمان غذا و دارو
۱۴	۹-۵- چک لیست بازرسی های GCP
۱۶	منابع
۱۷	پیوست ۱: تفسیر ویژگی های داده های اصلی (Source data)
۱۹	پیوست ۲: چک لیست ارزیابی سامانه های الکترونیک در بازرسی GCP

۱- مقدمه

امروزه بکارگیری و بهره برداری از کامپیوترها و سامانه های الکترونیک بصورت فزاینده در ابعاد مختلف کارآزمایی های بالینی مورد توجه قرار گرفته است. این موضوع اگرچه از یک سو موجب افزایش سرعت، کیفیت و کاهش هزینه ها در اجرای کارآزمایی های بالینی شده است، از سوی دیگر نگرانی هایی را از نظر برخی الزامات رگولاتوری مانند امکان کنترل و اعتبارسنجی داده های بالینی، ردیابی و پایش تغییرات ایجاد شده در آنها، نحوه دسترسی به داده ها و حفظ حقوق آزمودنی ایجاد نموده است. دراین ارتباط در برخی موارد فرآیندها و مستندات الکترونیکی بطور کامل جایگزین مستندات کاغذی شده است و در برخی موارد هر دو کنار هم استفاده می شوند.

اگرچه ضوابط و دستورالعمل های قبلی مربوط به انجام کارآزمایی های بالینی، بر اساس سیستم کاغذی طراحی شده است اما اصول بهینه انجام کارآزمایی بالینی (GCP) در هر دو شیوه کاغذی و الکترونیک یکسان است. با این حال الزامات GCP مرتبط با سامانه های الکترونیک داده و فرم الکترونیک اطلاعات بیمار (eCRF) بایستی به وضوح تبیین و ارایه گردد تا امکان رعایت استانداردهای مذکور در فرآیندها و مستند سازی های ضروری در کارآزمایی بالینی (از لحظه آماده سازی بستر جمع آوری داده، تولید داده، ذخیره سازی، تغییرات احتمالی داده، استخراج داده، بایگانی داده، بازیابی احتمالی داده در آینده و ...) فراهم گردد.

راهنمای حاضر در خصوص مدیریت سامانه های الکترونیک کارآزمایی های بالینی تدوین شده است. و علاوه بر موارد فوق، تضمین اصول اخلاقی مطالعات بالینی در شرایط الکترونیک نیز در تهیه و تدوین این راهنما مدنظر قرار داشته است. با توجه به گستردگی مباحث الکترونیک در کارآزمایی های بالینی، در راهنمای حاضر به مبحث اصول اساسی GCP مرتبط با داده های کارآزمایی بالینی در بستر الکترونیک پرداخته شده است.

۲- هدف و محدوده راهنما

این راهنما با هدف طرح موارد مد نظر سازمان غذا و داروی ایران در خصوص استفاده از ابزار، فرآیند و داده های الکترونیک در کارآزمایی های بالینی تهیه شده است. قواعد موجود در این راهنما در خصوص تمام مستندات بالینی که در قالب الکترونیکی طبق ضوابط اداره کل دارو تولید، نگهداری، تغییر، ذخیره، بازیابی یا منتقل شده اند و تمام مستندات بالینی که بصورت الکترونیک به سازمان نظارتی ارسال می شوند صدق می کند. علاوه بر این، امضاهای الکترونیک که معادل امضای دست نویس در نظر گرفته شده باشند نیز مشمول این دستورالعمل می باشد. لازم به ذکر است به منظور انجام ارزیابی های نظارتی، تمامی فرآیندها، سیستم ها (سخت افزار و نرم افزار) و مستندات الکترونیکی کارآزمایی باید توسط اداره کل دارو قابل دسترسی باشند. تنها در صورت برآورده شدن الزامات این راهنما، این سیستم ها می توانند جایگزین سیستم کاغذی شده و قابل استناد باشند. مثال هایی از سامانه های الکترونیک کارآزمایی های بالینی شامل موارد زیر می باشد:

➤ فرم الکترونیک ثبت اطلاعات آزمودنی (eCRF) که ممکن است شامل داده های اصلی که مستقیماً وارد برنامه شده اند، داده های رونویسی شده و یا هر دو باشد.

➤ ابزارهای الکترونیک که به منظور جمع آوری داده های گزارش شده به طور مستقیم توسط بیماران مورد استفاده قرار می گیرد. (ePRO)

۱- در راهنمای حاضر واژه های رگولاتوری، سازمان نظارتی، سازمان غذا و دارو و مرجع نظارتی همگی دارای یک بار معنایی بوده و مقصود از آن، اداره کل دارو و مواد تحت کنترل می باشد.

- فرآیند ها و برنامه هایی که جهت استخراج داده ها از منابع مختلف استفاده می شود تا اطلاعات مورد نیاز را در سامانه الکترونیک کارآزمایی ثبت نماید. (به عنوان مثال ثبت مستقیم و خودکار داده از سیستم آزمایشگاه به سامانه الکترونیک کارآزمایی بالینی)
- ارتباط بین سوابق و پرونده الکترونیکی سلامت^۱ (EHR) با سامانه های الکترونیک و استفاده از داده های مربوطه در کارآزمایی بالینی

۳- ویژگی ها و الزامات رگولاتوری داده های اصلی در کارآزمایی بالینی

۳-۱- ویژگی های داده های اصلی در کارآزمایی های بالینی

بطور کلی داده های اصلی (Source data) که در کارآزمایی بالینی با فرآیند کاغذی یا الکترونیک تولید می شود، باید دارای ویژگی های زیر بوده تا استفاده از آن در مطالعه مجاز باشد:

- قابل انتساب باشد (Attributable)
 - دقیق و خوانا باشد (Legible)
 - اصالت داشته باشد (Original)
 - در همان لحظه ضبط، ثبت شود (Contemporaneous)
 - صحت و دقت داشته باشد (Accurate)
 - کامل باشد (Complete)
 - یکسان و ثابت باشد (Consistent)
 - قابلیت نگهداری داشته و ماندگار باشد (Enduring)
 - در مواقع نیاز قابل دسترس باشد (Available)
- بر اساس منابع GMP در کشورهای اتحادیه اروپا که از سایت آژانس دارویی اتحادیه کشور های اروپائی (EMA) قابل دسترسی است، به ۵ ویژگی اول به اختصار ALOCA و به مجموع ویژگی های فوق ALOCA-plus گفته می شود.^۲

۳-۲- الزامات رگولاتوری در استفاده از داده های اصلی در کارآزمایی های بالینی

- با حفظ اصول کلی فوق و بدون در نظر گرفتن نوع تکنولوژی و/یا ابزار مورد استفاده در کارآزمایی بالینی (الکترونیکی یا کاغذی)، الزامات ۱۲ گانه زیر بایستی در استفاده از داده های اصلی مطالعه (Source data) رعایت شود:
۱. باید اطمینان حاصل شود سامانه یا ابزاری که جهت ثبت داده های اصلی مورد استفاده قرار دارد، داده ها را مطابق آنچه که در پروتکل مطالعه ذکر شده ثبت و نگهداری می کند.
 ۲. داده های اصلی باید دقیق، خوانا، کامل، شناسنامه دار، مربوط به بازه زمانی مطالعه، تکرار پذیر، دارای قابلیت نگهداری و حسب لزوم در دسترس باشند.
 ۳. ردیابی تغییر (Audit trail) داده های اصلی باید بخشی از ساختار سامانه های الکترونیک باشد و جزئیات ثبت اولیه داده و تغییرات پس از آن (مانند مشخصات فرد ثبت کننده/تغییردهنده، زمان ثبت/تغییر و شرح تغییرات انجام شده و ...) قابل مشاهده باشد.
 ۴. ذخیره سازی داده های اصلی باید بصورتی باشد که امکان بازیابی سریع آن ها فراهم باشد.
 ۵. پژوهشگر باید داده های اصلی (Source data) یا یک نسخه/کپی معتبر از آن را در اختیار داشته باشد.

۱- Electronic Health Record

۲- جهت توضیحات بیشتر در رابطه با هریک از ویژگی های داده اصلی به پیوست ۱ مراجعه شود.

۶. داده های اصلی باید فقط با صلاحدید و تایید پژوهشگر تغییر کنند و این تغییرات قابل ردیابی باشند.
۷. داده های اصلی و دیگر مستندات مطالعه باید از تخریب و آسیب محافظت شود.
۸. امکان تهیه کپی دقیق (برابر اصل) از داده های اصلی باید فراهم باشد.
۹. مستندات داده های اصلی باید از دسترسی های تعریف نشده محافظت شود.
۱۰. اسپانسر نباید کنترل انحصاری مستندات داده های اصلی را در اختیار داشته باشد.
۱۱. محل نگهداری داده های اصلی مطالعه و مستندات مرتبط با آنها باید در تمامی طول دوره مطالعه واضح و مشخص باشد.
۱۲. زمانی که داده های اصلی کپی می شوند باید اطمینان حاصل کرد روش مورد استفاده دقیق بوده و تمام داده ها و ابر داده های^۱ اصلی را در بر گیرد.

۴- راهنمای عملیاتی استفاده از سامانه های الکترونیک در کارآزمایی بالینی

۴-۱- تولید و ثبت داده ها

در کارآزمایی های بالینی که تولید و ثبت داده ها در آنها به روش الکترونیک انجام می شود ، داده ها می توانند به روش های مختلفی دریافت و در سامانه مطالعه ثبت شوند. این روش ها باید در پروتکل مطالعه عنوان شده و الزامات راهنمای حاضر در خصوص آن ها بطور کامل رعایت شود.

روش های مورد استفاده جهت اخذ داده به طور عمده شامل موارد زیر می باشد:

۱. داده های بدست آمده از مطالعه ممکن است به طور مستقیم توسط پژوهشگر و اعضای تیم پژوهش اخذ شده و وارد فرم eCRF بیمار گردد. (شبه حالت کاغذی)
۲. داده ها می تواند از ابزار مورد استفاده (بطور مثال سیستم کامپیوتر آزمایشگاه، مرکز تصویربرداری و ...) بطور مستقیم وارد eCRF بیمار شود.
۳. در برخی موارد ممکن است خود بیمار داده ها را بصورت روزانه جمع آوری کرده و در اختیار تیم پژوهش قرار دهد. در این روش بیمار داده های مدنظر را با استفاده از اپلیکیشن موبایل و یا در قالب فرم الکترونیک مبتنی بر وب به سامانه الکترونیک مطالعه منتقل می کند. (PRO)
۴. گاهی اطلاعات مورد نیاز مطالعه، از پرونده سلامت (EHR / HIS) استخراج شده و پس از تایید پژوهشگر به سامانه مطالعه وارد می شود. اگر داده های استخراج شده قرار است وارد پرونده کارآزمایی بالینی شود، پژوهشگر موظف است این پروسه را از نظر صحت داده ها، عدم تغییر داده ها حین استخراج و حفظ محرمانگی اطلاعات بیمار اعتبارسنجی نموده و آنها را امضاء نماید. بدیهی است استفاده از روش هایی مانند ارسال داده ها از طریق فضای مجازی و ثبت آن در فرم eCRF قابل قبول نمی باشد.

۱- Metadata

۲- Patient Reported Outcome

- ۳- استفاده مستقیم از داده های سیستم سلامت معمولا با اهداف مختلفی از جمله تسهیل فعالیت های پژوهشی پژوهشگران، بهره برداری دو منظوره از داده های موجود در امر درمان و پژوهش، کاهش نمونه گیری های دوباره از بیماران و ... صورت می گیرد. در این حالت اعتبار سنجی کل سیستم سلامت مورد نیاز نیست و پژوهشگر تنها باید تایید کند که داده های استخراج شده از سیستم دقیقا همان داده های اصلی بیمار قبل از ورود او به مطالعه می باشد.

۴-۲- تغییر داده ها

۴-۲-۱- الزامات رگولاتوری تغییر داده ها

در صورت نیاز به تغییر داده، نسخه قبلی آن باید حفظ شده و نسخه جدید به سامانه اضافه شود. سامانه‌های الکترونیک کارآزمایی باید بصورت خودکار تاریخ، ساعت و کد کاربری فرد ثبت کننده/تغییر دهنده را ذخیره کرده و امکان نظارت برخط این موارد توسط اداره کل دارو را فراهم نماید. عبارت دیگر سامانه مورد استفاده در مطالعه بالینی باید قابلیت ردیابی (Audit trail) داشته باشد. سامانه باید براساس نقش کاربر در مطالعه، سطح دسترسی را برای وی مشخص نموده و هرکسی اجازه تغییر و دخل و تصرف در داده ها را نداشته باشد. بطور مثال پیشگر نباید امکان تغییر داده ها را داشته باشد.

۴-۲-۲- ردیابی تغییرات (Audit trail)

- از راهکارهای مختلفی جهت ردیابی تغییرات صورت گرفته می‌توان کمک گرفت. برخی از این روش ها عبارتند از:
۱. در صورت لزوم انجام تغییر، باید نسخه قبلی حفظ شده و داده جدید ارسال شود.
 ۲. داده ها باید بطور هم زمان در "پایگاه ثبت داده های کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو" نیز کپی (replicate) و یا بارگذاری شود و روند تغییرات داده ها قابل ردیابی باشد. (رجوع شود به بخش ۴-۹ راهنمای حاضر)
 ۳. پزشکان تیم پژوهش باید برای تهیه نسخه پشتیبان (back up) دوره ای از داده ها در فرمت مناسب و حفظ نسخه های پشتیبان قبلی براساس پروتکل و ضمایم تصویب شده، تحت آموزش قرار گیرند. (رجوع شود به بخش ۳-۹ راهنمای حاضر)
 ۴. تغییرات داده ها از لحظه ثبت باید بطور کامل توسط پیشگر/بازرس سایت مطالعه بصورت برخط قابل رصد باشد و در صورت ابهام، پیشگر/بازرس باید بتواند بصورت برخط پرسش را برای کاربر/سایت مربوطه ارسال نماید. (رجوع شود به بخش ۲-۹ راهنمای حاضر)
 ۵. تمامی تغییرات و پرسش و پاسخ های رد و بدل شده بین کاربر و پیشگر/بازرس باید بصورت خودکار و با ذکر جزئیات (تاریخ، ساعت، نام کاربری و ...) توسط سامانه ذخیره شده و قابل دانلود به عنوان ابر داده باشد.
 ۶. تغییرات داده باید توسط پژوهشگر سایت انجام و تایید شود.

۴-۳- انتقال داده ها

هدف از این بخش، بیان الزامات انتقال داده بین ذی نفعان مطالعه و مرجع نظارتی، با صحت و ایمنی کافی می باشد. در این راستا ضروری است داده های مطالعه در حین اجرا و به ویژه در انتهای کارآزمایی، در فرمت مناسبی ذخیره شده و تبادل داده ها با مستندات کافی و کامل صورت گیرد. فرمت داده ها و مستندات ضمیمه آن باید به گونه ای باشد که شخص ثالث مستقل از مطالعه بتواند به راحتی و بدون نیاز به راهنمایی و توضیح تکمیلی آن را بررسی نماید.

۴-۴- کپی کردن و قفل سازی داده ها و تهیه نسخه پشتیبان

۴-۴-۱- کپی کردن مستندات

سامانه‌های مورد استفاده در کارآزمایی بالینی باید قابلیت چاپ مستندات/داده های eCRF در فرمت PDF را داشته باشد. کپی های دقیق و کامل باید به تائید پژوهشگر رسیده و شامل تمامی جزئیات داده ها باشد. پروسه تهیه یک نسخه معتبر از داده ها باید در پروتکل مشخص شود. این پروسه باید اعتبار سنجی شده، به تائید اداره کل دارو رسیده و مستندات آن هنگام اجرا و در انتهای مطالعه، قابل ارائه باشد.

Monitor - ۱

Inspector - ۲

۴-۴-۲- کپی برابر اصل کردن مستندات

در مرحله پایش، مجریان طرح فرآیند " تایید داده های اصلی " یا SDV^۲ را انجام می دهند. بطور معمول داده های الکترونیک پس از تایید نهایی، قابل تغییر توسط پژوهشگر نیست. اما ممکن است برحسب ضرورت و با مستند سازی مناسب، اجازه دسترسی مجدد و تغییر داده ها پس از تایید نهایی به پژوهشگر داده شود.

فرآیند های مورد نیاز جهت تایید داده ها، تعیین بخش های مهم eCRF برای انجام این کار و همچنین مراحل الزامی جهت تغییر داده ها در مواقع ضروری باید در پروتکل مطالعه یا ضمایم آن به وضوح تشریح گردد.

پس از تایید نهایی، فایل داده ها باید به عنوان نسخه نهایی در اختیار اسپانسر، سازمان غذا و دارو و پژوهشگر اصلی و سایر ذی نفعان مانند شرکت پژوهشی طرف قرارداد (CRO) قرار گیرد. (در مطالعات چند مرکزی، بر حسب لزوم فقط داده های نهایی همان سایت در اختیار پژوهشگر آن سایت قرار می گیرد).

فرض بر این است که نسخه هایی که در اختیار ذی نفعان قرار گرفته است حکم نسخه اصلی را داشته و نیاز به اصلاح مجدد ندارند. این داده نهایی، قفل شده و بصورت عادی قابل تغییر نمی باشد. برای تغییر یا اصلاح داده های مذکور باید فرآیند شکستن قفل داده براساس پروتکل و ضمایم مصوب طی شود. کلیه فرآیند های شکستن قفل و تغییرات احتمالی باید مستند سازی شده و به تایید ذی نفعان مطالعه اعم از اسپانسر، پژوهشگر، CRO و سازمان غذا و دارو برسد و مجدد قفل سازی داده ها انجام شود.

۴-۴-۳- محل نگهداری نسخه های پشتیبان

نسخه پشتیبان باید علاوه بر سرور اسپانسر، توسط مجریان در پایگاه ثبت داده های کارآزمایی های بالینی سازمان غذا و دارو نیز بارگذاری شود. این امر بصورت دوره ای و براساس پروتکل و ضمایم تصویب شده انجام خواهد شد. (رجوع شود به بخش ۴-۹ راهنمای حاضر)

۴-۵- نگهداری، ذخیره و بازیابی داده ها

۴-۵-۱- ذخیره سازی داده ها

ذخیره اسناد مرجع باید بصورتی انجام شود که امکان بازیابی سریع آن ها فراهم باشد. علاوه بر آن مستندات و داده های اصلی باید از تخریب و آسیب محافظت شود.

۴-۵-۲- محل نگهداری داده ها و سرور

مسئولیت نگهداری داده ها می تواند به عهده خود اسپانسر باشد. در عین حال، اسپانسر می تواند از یک شرکت ارائه دهنده خدمات سرور و Host و یا از دانشگاه ها جهت نگهداری داده ها درخواست همکاری نماید. سرور دانشگاهی یا شرکت های CRO نسبت به سرور اسپانسر اولویت دارد.

در همکاری با یک شرکت ثالث، تعیین مسوول اصلی انسجام و یکپارچگی داده ها از بین طرف های مختلف (پژوهشگر، اسپانسر یا شرکت طرف قرارداد) اهمیت فراوانی دارد. در عمل، شرکت طرف قرارداد نگهدارنده و میزبان داده هاست و اسپانسر با یک قرارداد توافقی، هزینه های مربوطه را عهده دار می شود. در عین حال پژوهشگر باید کنترل کامل داده ها را بر عهده داشته باشد و این موضوع نیازمند طراحی دقیق دسترسی هاست.

در این خصوص ممکن است نگرانی هایی وجود داشته باشد. از جمله اینکه در صورت قطع ارتباط و فعالیت شرکت طرف قرارداد، جایگاه پژوهشگر کجاست؟ ممیز و یا بازرس سازمان نظارتی کجا و چگونه می تواند به داده ها دسترسی داشته باشد؟ و یا در شرایط پیش بینی نشده دسترسی به داده ها چگونه خواهد بود؟ در این رابطه پیشنهادات زیر به منظور ایجاد شفافیت قابل ارائه است:

➤ شرکت ارائه دهنده خدمات باید بپذیرد که در خصوص الزامات موجود، توسط اسپانسر و مراجع نظارتی مورد ارزیابی قرار گیرد.

➤ اسپانسر باید بر عملکرد شرکت طرف قرارداد مطابق قوانین و ضوابط موجود نظارت کند. هم چنین اسپانسر موظف است پیش از واگذاری مسوولیت به شرکت، روش های مورد استفاده و سامانه طراحی شده را اعتبارسنجی نموده و اطمینان حاصل نماید که سامانه ارائه شده می تواند الزامات مدنظر را برآورده کند. گزارشی از این ارزیابی باید در اختیار مرجع نظارتی (سازمان غذا و دارو) نیز قرار گیرد.

➤ اسپانسر باید از وجود یک back-up مناسب از داده ها مطمئن شود.

➤ اسپانسر باید پژوهشگر را آگاه نماید که مسوولیت داده ها بعهده پژوهشگر است و او باید در طول مطالعه آمادگی دسترسی و پایش مستمر داده ها را داشته باشد.

➤ پژوهشگر باید داده های اصلی و چگونگی پابندی به الزامات را کنترل کند.

محل نگهداری سرور(ها)ی مطالعه باید الزامات معمول اتاق سرور را برآورده کند. مواردی چون سیستم ضد حریق اتاق سرور، سیستم کنترل دما و برودت اتاق سرور، سطح دسترسی و ایمنی فیزیکی اتاق سرور، وضعیت ایمنی و آنتی ویروس سرور، پهنای باند و ... باید مدنظر قرار گیرد.

لازم به ذکر است علاوه بر سرور های اسپانسر (و/یا CRO) و پایگاه ثبت داده های کارآزمایی های بالینی سازمان غذا و دارو، نسخه های پشتیبان نهایی باید براساس پروتکل روی سی دی/ هارد (Hard Disk Drive) تهیه و بصورت ایمن نگهداری شده و نسخه نهایی آن برای سازمان غذا و دارو ارسال شود.

۵- استفاده از امضاء الکترونیک در کارآزمایی های بالینی

از جمله موارد مهم در استفاده از یک سامانه الکترونیک، تعیین سطح دسترسی های مشخص برای اعضای مختلف کارآزمایی بالینی می باشد. برای ایجاد سطح دسترسی های متفاوت، در قدم اول باید روشی جهت احراز هویت کاربران اجرا شود. انواع روش های احراز هویت بصورت الکترونیک شامل روش بیومتریک (مبتنی بر ویژگی های فیزیکی منحصر به فرد کاربر مانند اثر انگشت)، امضای الکترونیک (مجموعه ایی از حروف، اعداد و نماد های الکترونیکی) و امضای دیجیتال (نوعی از انواع امضا الکترونیک مبتنی بر کارتوگرافیک) می باشد.

بر اساس قوانین کشوری، با توجه به ماده ۷ قانون تجارت الکترونیکی مصوب سال ۱۳۸۲ مجلس شورای اسلامی، هرگاه قانون وجود امضا را لازم بداند، امضای الکترونیکی مکفی است. بر همین اساس تخصیص امضای الکترونیک به کاربران مختلف در مطالعه به تنهایی و بدون نیاز به امضای دستی برای قانون کفایت می کند.

لذا تمامی اسنادی که در کارآزمایی بالینی نیاز به امضا دارند، و تمامی فرآیندهایی که نیاز به احراز هویت دارند میتوانند از طریق امضای الکترونیک به تایید برسند.

۵-۱- مزایای استفاده از امضای الکترونیک

اگر نام امضا کننده، تاریخ و ساعت امضا و هم چنین معنی و بار حقوقی امضا الکترونیک (مرور سند، تایید محتوی سند، تایید صحت محاسبات و ...) مشخص باشد و توسط امضا کننده پذیرفته شود، استفاده از امضای الکترونیک می تواند مزایای زیر را دارا باشد:

- احراز هویت (Authentication): اصالت فرستنده پیام برای گیرنده احراز شده و اطمینان حاصل می شود که اطلاعات دریافتی واقعا از منبع مورد انتظار ارسال شده است.
- محرمانگی (Confidentiality): گیرنده می تواند مطمئن باشد که افراد غیر مجاز نمی توانند به محتوای داده دست پیدا کنند.
- تمامیت (Integrity): اطمینان حاصل می شود که در اطلاعات ارسالی هیچ گونه تغییری رخ نداده است.
- انکارناپذیری (Non-Repudiation): فرستنده نمی تواند امضای خود را انکار نماید و باید مسئولیت آن را عهده دار شود.

۵-۲- الزامات رگولاتوری استفاده از امضای الکترونیک در کارآزمایی های بالینی

جهت استفاده از امضای الکترونیک در کارآزمایی بالینی و بهره مندی از مزایای آن ضروریست الزامات زیر به دقت مد نظر قرار گیرد:

- امضا الکترونیک هر سند الکترونیکی باید به سند مربوطه متصل باشد بطوریکه با روش های معمول نتوان آن را حذف، کپی یا برای استفاده در سند الکترونیکی دیگری جابجا نمود.
- هر امضا الکترونیک منحصر برای یک کاربر مجزا و ویژه همان کاربر است و نباید توسط کاربران دیگر استفاده شود یا به دیگران تخصیص داده شود.
- قبل از تخصیص امضا الکترونیک به هر کاربر، شرکت یا مسوول کارآزمایی بالینی می بایست هویت کاربر را حراز نمایند.
- امضا الکترونیک حداقل باید دو مولفه داشته باشد مانند کد کاربری و رمز ورود.
- هنگام دسترسی به سامانه الکترونیک در مدت زمان مشخص، کاربر می بایست ابتدا هر دو مولفه امضا الکترونیک شامل رمز ورود و کد کاربری را وارد کند ولی در هنگام امضاهای مجدد در همان مدت زمان استفاده از سامانه، وارد کردن یک مولفه امضا الکترونیک کفایت.
- اگر بین استفاده از سامانه وقفه زمانی ایجاد شود هر دو مولفه امضا الکترونیک (به عنوان نمونه کد کاربری و رمز ورود) می بایست توسط کاربر وارد سامانه شود.
- در صورت ضرورت استفاده از امضاء الکترونیک یک کاربر توسط دیگران، این امر می بایست توسط حداقل دو نفر انجام شود. (به عنوان نمونه کاربری شرکت را ترک کرده و یا بدلیل بیماری امکان استفاده از سامانه را ندارد در این شرایط ادمین سامانه و مسوول کارآزمایی بالینی با هم از امضا الکترونیک آن کاربر استفاده می نمایند). این مورد فقط در صورت ضرورت انجام می شود و باید در مورد آن مستند سازی کافی صورت گیرد.

لازم به ذکر است نگهداری و کنترل کد کاربری و رمز ورود از اهمیت زیادی برخوردار بوده و کاربران مختلف باید آموزش های لازم را در این خصوص دریافت نمایند. هر کاربر موظف است کد کاربری و رمز ورود مختص به خودش را بصورت صحیح و ایمن نگهداری نماید. هیچ دو نفری نباید ترکیب کد کاربری و رمز ورود مشابهی داشته باشند و کد کاربری و رمز ورود باید در دوره های زمانی مشخص بررسی شده و تغییر نماید. فرآیند مدیریت گمشدگی یا فراموشی امضا الکترونیک باید به خوبی مستند سازی شده و فرآیند تخصیص مجدد امضا الکترونیک یا توکن موقت دسترسی برای کاربر مجاز باید به دقت طراحی، مستند سازی و اجرا شود. هم چنین

۱- بطور مثال در TMF مطالعه، سندی وجود داشته باشد که در آن، موضوع امضا، مسئولیت های کاربر، انکارناپذیری و بار حقوقی امضا به تایید کاربر رسیده باشد.

می‌توان از برخی مکانیسم‌های امنیتی موازی مانند ارسال رمز پویا برای کاربر جهت ارتقای امنیت سیستم در شرایط مختلف بهره جست.

استفاده از امضای الکترونیک در تمامی مستندات مرتبط با مطالعات بالینی شامل داده‌های اصلی (Source data)، فرم الکترونیک ثبت اطلاعات آزمودنی (eCRF)، رضایت نامه آگاهانه الکترونیک (eIC) و کاربرد دارد. در خصوص اخذ رضایت نامه آگاهانه الکترونیک به راهنمای اختصاصی مربوطه مراجعه شود.

۶- وظایف اسپانسر و پژوهشگر و حیطة دسترسی آنها به داده‌های الکترونیک

مطابق اصول GCP، در صورت استفاده از eCRF و ابزارها و سامانه‌های الکترونیک بجای شکل کاغذی، هیچ گونه کاهشی در کیفیت اجرای مطالعه قابل قبول نیست و مسئولیت‌های اسپانسر و پژوهشگر که در راهنماهای مرتبط توضیح داده شده است (راهنماهای کد GUI-DPNA-CT-06 و GUI-DPNA-CT-07) همچنان صادق است. این امکان وجود دارد که اسپانسر، وظایف و مسئولیت‌ها را به فرد یا افرادی واگذار کند یا به شرکت(های) ثالث خدماتی (CRO) برونسپاری نماید اما همچنان بعنوان مسوول مطالعه شناخته شده و باید کیفیت وظایف برونسپاری شده را پایش و تایید نماید.

چنانچه در یک کارآزمایی بالینی جهت جمع آوری داده‌های اصلی مطالعه از اپلیکیشن‌ها و سامانه‌های مبتنی بر فناوری اطلاعات (IT) استفاده شود، اسپانسر بعنوان تامین کننده سامانه الکترونیکی دارای مسئولیت‌های زیر است:

- ✓ داده‌ها را اعتبارسنجی نماید.
 - ✓ جهت کار با ابزارهای الکترونیک SOP مناسب و کافی تعریف کند.
 - ✓ سطح دسترسی محدود و متناسب با نقش هر کاربر برای وی در سامانه تعریف کند.
 - ✓ مستند راهنما یا فایل ویدیو آموزشی جهت بهبود کیفیت و سهولت استفاده از سامانه برای کاربران تدوین نماید. (راهنمای عمومی ورود و خروج، راهنمای ویژه کاربری براساس نقش کاربران اعم از وارد کننده داده یا مانیتور مطالعه، راهنمای اصول تغییر داده و ...)
 - ✓ سیستم کنترل و ردیابی تغییرات داده‌ها را باید به عنوان بخشی از ساختار eCRF پیش بینی نماید تا از عدم حذف برخی داده‌های ورودی اطمینان حاصل شود.
 - ✓ جهت جلوگیری از دسترسی‌های تعریف نشده به داده‌ها، سیستم امنیتی مطمئن پیش بینی نماید.
 - ✓ لیست افراد مجاز برای تغییر داده‌ها را ارائه نماید.
 - ✓ Backup مناسب از داده‌ها داشته باشد.
 - ✓ از کور بودن مطالعه و داده‌ها (اسناد فیزیکی و الکترونیکی) محافظت کند.
 - ✓ شرایطی فراهم نماید تا اگر داده‌ها طی پروسه دچار تبدیل و تغییر شد، امکان مقایسه داده‌های اصلی با داده‌های تغییر یافته وجود داشته باشد.
 - ✓ اسپانسر باید برای هر شرکت کننده یک کدشناسایی غیرمبهم تعریف کند که بتوان به کمک آن تمام داده‌های گزارش شده مربوط به فرد را با هم انطباق داد.
 - ✓ اسپانسر وظیفه دارد از اعمال تمام الزامات ذکر شده در این راهنما در تعیین وظایف و انعقاد قراردادهای اطمینان حاصل نماید.
- هم چنین وظایف پژوهشگر در بخش مدیریت داده الکترونیک شامل موارد زیر می باشد:

- ✓ مطالعه مستندات آموزشی و اطمینان از کاربری صحیح سامانه قبل از شروع عملیاتی مطالعه
- ✓ نگهداری ایمن داده‌های سایت در محل مناسب، حفظ ایمن کامپیوتر/لپ تاپ و کنترل دسترسی فیزیکی

- ✓ نگهداری کد کاربری، رمز ورود و امضا الکترونیک بصورت ایمن و منطبق بر پروتکل و ضمایم مطالعه بطوریکه افراد غیر مجاز نتوانند با آن کد به سامانه وارد شود یا تغییری در داده ها ایجاد نمایند
- ✓ پیش‌تیبیان گیری دوره ایی (براساس دستورالعمل پروتکل و ضمایم) از اطلاعاتی که توسط تیم پژوهش وارد سامانه الکترونیک می‌شود (جهت ارائه در مراجعات احتمالی مانیتور یا بازرس در آینده)
- ✓ دقت کافی در ورود داده ها در مدت زمان مجاز و با کیفیت و صحت منطبق با پروتکل مصوب
- ✓ همکاری با پایشگر/بازرس جهت پایش/بازرسی برخط یا حضوری
- ✓ همکاری در انجام تایید داده ها (SDV) براساس پروتکل و ضمایم
- ✓ نگهداری و بایگانی نسخه نهایی و نسخ پشتیبان داده های سایت و سایر مستندات ضروری براساس پروتکل، ضمایم مصوب و راهنماهای اداره کل نظارت بر دارو و مواد تحت کنترل

۷- آموزش و گواهی

پژوهشگر و تمام اعضای تیم پژوهش باید آموزش های لازم جهت انجام درست وظایف خود در کارآزمایی را دریافت نمایند. برخی موارد مانند شرکت در دوره GCP در تمامی مطالعات یکسان است. اما با توجه به هر مطالعه و ابزارها و سامانه مورد استفاده در آن، مجموعه ای از آموزش های اختصاصی هر مطالعه نیز باید به اعضای تیم پژوهش ارائه شده و گواهی و مستندات آن حفظ شود.

۸- الزامات سامانه‌های الکترونیک در مطالعات چند مرکزی

الزامات استفاده از سامانه‌های الکترونیک در مطالعات چند مرکزی مشابه مطالعات تک مرکزی بوده و تمامی قواعد ذکر شده در این راهنما در خصوص آن ها نیز صدق می کند.

مواردی چون سطح دسترسی ویژه هر سایت، استقلال هر سایت، عدم ارتباط سایت ها با یکدیگر، مسولیت پژوهشگر هر سایت در محدوده همان سایت و عدم اجازه دسترسی به داده های سایت های دیگر و ... باید در خصوص مطالعات چند مرکزی به طور شفاف در پروتکل تبیین شود.

پژوهشگران سایت های مختلف باید آموزش و دستورالعمل های کافی جهت پایبندی کامل به پروتکل را دریافت نماید تا استانداردهای اجرا شده در تمام مطالعه یکسان باشد و یکپارچگی مطالعه حفظ شود.

پیش از آغاز مطالعه باید تبیین شود مسوولیت هماهنگی بین پژوهشگران و اعضای مطالعه در سایت های مختلف مطالعه به عهده چه کسی است. هم چنین اسپانسر موظف است از تمام اعضای تیم مطالعه تعهد دریافت نماید که امکان دسترسی کامل و مستقیم به اطلاعات، اسناد و گزارشات مربوط به کارآزمایی در سایت های مختلف را فراهم نمایند تا انجام پایش/بازرسی توسط اسپانسر و مراجع نظارتی به راحتی صورت پذیرد.

۹- نظارت سازمان غذا و دارو بر سامانه های الکترونیک کارآزمایی بالینی

۹-۱- اخذ گواهی تایید نرم افزارهای مورد استفاده در مطالعه از مراجع ذی صلاح

تمامی نرم افزارهایی که در کارآزمایی بالینی مورد استفاده قرار می گیرد باید دارای ویژگی ها و استانداردهای مشخصی باشند که به تایید مراجع مورد اعتماد سازمان غذا و دارو رسیده اند. مراجع مورد اعتماد سازمان غذا و دارو باید صلاحیت و کفایت این نرم افزارها را احراز نموده و جهت استفاده عملیاتی آن در کارآزمایی بالینی، گواهی نامه تایید صادر نمایند.

به طور کلی سیستم مورد استفاده در کارآزمایی بالینی باید بتواند به طور دقیق موارد ذکر شده در پروتکل را اجرا کند، فضای مشخصی برای ثبت اطلاعات اضافی توسط پژوهشگر در آن پیش بینی شده و در دسترس باشد و با توجه به پروتکل، اصلاحیه های پروتکل و ... اعتبار سنجی شود. سوابق اعتبارسنجی سامانه باید نگهداری و در پایش ها و بازرسی ها ارائه شود. این سوابق شامل پایبندی به الزامات پروتکل مصوب و الزامات مرجع نظارتی، طراحی و نصب سیستم و تست های مربوطه (تست پذیرش کاربر^۱ (UAT)، تست نصب و تست عملیات و اجرای سامانه)، دسترسی و امنیت (سطوح دسترسی تعریف شده برای کاربران، حفظ کور بودن مطالعه و ...)، مستندات مربوط به آموزش سامانه به کاربران مختلف و آزاد سازی کنترل شده داده ها (نحوه دسترسی به داده، در دسترس قرار گرفتن داده مد نظر بدون نیاز به آزادسازی تمام داده ها و ...) می باشد.

استانداردها و ویژگی های نرم افزارهای مورد استفاده در کارآزمایی های بالینی مورد تأیید سازمان غذا و دارو در سند جداگانه ای ارائه خواهد شد.

۹-۲- امکان دسترسی آنلاین رگولاتوری به سامانه های مورد استفاده جهت Remote Inspection

در راستای وظایف نظارتی سازمان غذا و دارو، باید امکان دسترسی آنلاین سازمان به سامانه الکترونیک مورد استفاده در مطالعه فراهم باشد تا نظارت از راه دور (Remote Inspection) بر فرآیندهای مطالعه صورت گیرد. برای این منظور، مجریان و ذی نفعان طرح شامل اسپانسر و واحد مدیریت داده کارآزمایی بالینی، می بایست دسترسی آنلاین به سامانه الکترونیک را هنگام اخذ CTA مطالعه در اختیار اداره کل دارو قرار دهند (به عنوان مثال: کد کاربری و رمز ورود به تعداد کافی و با سطح دسترسی بعنوان پایشگر/بازرس). همچنین سایر مستندات ضروری جهت کاربری سامانه مانند پلان مدیریت داده و به ویژه راهنمای کاربری سامانه ویژه پایشگر/بازرس باید تدوین شده و همراه با پروتکل مطالعه به اداره کل دارو ارسال شود.

دسترسی سازمان غذا و دارو باید بصورت پایدار و بدون وقفه در طول مطالعه تامین شود و پیش از ورود اولین داده تا پس از ورود آخرین داده برقرار باشد. همچنین امکان رهگیری تمامی داده های وارد شده به سامانه الکترونیک از لحظه ثبت اول و تغییرات احتمالی تا تایید نهایی می بایست فراهم باشد.

۱- تست پذیرش کاربر توسط کاربر نهایی سامانه انجام می شود و دو هدف اصلی دارد. اول اطمینان از اینکه سیستم پیاده سازی شده نیازمندی های مطالعه و الزامات پروتکل را برآورده می کند. دوم اطمینان از سهولت کاربری سیستم نرم افزاری در شرایط واقعی و هنگام اجرای مطالعه، بطوریکه کاربران سامانه الکترونیک با توانایی ها، شرایط و فشار کاری متفاوت و در نقش های متنوع بتوانند بخوبی از عهده کار با سامانه الکترونیک برآیند.

۲- این تست توسط طراح سیستم انجام می شود و آخرین مرحله پیش از مواجهه کاربر نهایی با سیستم است. در این آزمون نصب و عملکرد سیستم مورد ارزیابی قرار می گیرد.

۹-۳- پشتیبان گیری و ارسال دوره ای فایل داده ها

اسپانسر موظف است براساس پروتکل و ضمایم تایید شده آن توسط سازمان غذا و دارو (شامل مستند پلان مدیریت داده، پلان پایشگرینگ داده، راهنمای کاربری سامانه و مستندات آموزشی)، فایل داده ها را به صورت دوره ای به اداره کل دارو ارسال نماید. پشتیبان گیری دوره ای و ارسال آن باید در فرمت نرم افزاری مناسب و قابل آنالیز آماری باشد (به عنوان نمونه در فرمت اکسل، SPSS و ...) و به گونه ای تهیه شود تا فایل بانک داده های آماری به سهولت با فرم اطلاعات بیمار قابل انطباق باشد. برای این منظور باید یک راهنمای فایل داده ها تدوین شده و در آن متغیرهای بانک داده ها با آیتم های CRF انطباق داده شود.

۹-۴- پایگاه ثبت داده های کارآزمایی های بالینی سازمان غذا و دارو

با توجه به لزوم نظارت بر کارآزمایی بالینی توسط اداره کل دارو، داده های به دست آمده از مطالعات بالینی (الکترونیک و کاغذی) باید در "پایگاه ثبت داده های کارآزمایی های بالینی سازمان غذا و دارو" که به این منظور طراحی خواهد شد بارگذاری شده و از این طریق در دسترس باشد.

در هر مطالعه بسته به درخواست اداره کل دارو بعنوان مرجع نظارتی، جداول و یا متغیرهای مد نظر برای انتقال به پایگاه مشخص خواهد شد و ورودی این فرآیند به دو صورت خواهد بود:

- داده های بدست آمده از مطالعه که در مستندات کاغذی ثبت شده اند، در قالب تکمیل فرم الکترونیکی وارد این پایگاه می شود
- داده های بدست آمده از مطالعه که بصورت الکترونیکی ثبت شده اند، بصورت وب سرویس به سرور این پایگاه منتقل می شود (تعامل سیستم با سیستم)

این فرآیند در واقع کپی کردن داده ها از سرور اصلی مطالعه (که در اختیار اسپانسر یا پژوهشگر است) به پایگاه ثبت داده های کارآزمایی های بالینی سازمان غذا و دارو می باشد که به اصطلاح به آن Data Replication گفته می شود.

در نتیجه این فرآیند، امکان مشاهده اطلاعات کارآزمایی های بالینی و تطبیق آن با نتایج نظارت های فیزیکی و گزارشات مطالعه فراهم می گردد و تایید روند مطالعه، توقف مطالعه یا هرگونه اقدام نظارتی دیگر در صورت لزوم، تسهیل و میسر خواهد شد. علاوه بر این از دسترسی انحصاری اسپانسر به داده های مطالعه (که عدم دسترسی انحصاری اسپانسر از الزامات مهم رگولاتوری در استفاده از داده های اصلی، اشاره شده در بخش ۳-۲ می باشد) پیش گیری می شود. راهنمای مربوط به نحوه بارگذاری اطلاعات مربوط به کارآزمایی های بالینی در پایگاه ثبت داده های کارآزمایی های بالینی سازمان غذا و دارو در سند جداگانه ای ارائه خواهد شد.

۹-۵- چک لیست بازرسی های GCP

یکی دیگر از روش های نظارت سازمان غذا و دارو بر روند مطالعه، انجام بازرسی های حضوری در سایت انجام مطالعه و ارزیابی موارد مندرج در چک لیست بازرسی می باشد. بازرس سازمان غذا و دارو می تواند در بازرسی های GCP هرگونه سوال و درخواستی خارج از چک لیست موجود را مطرح نماید. اسپانسر و پژوهشگر نیز موظف اند در راستای پاسخ به موارد مطرح شده توسط وی همکاری لازم را بعمل آورند. هم چنین انتظار می رود پژوهشگر مطالعه از چگونگی تحقق الزامات مدنظر و نقش خود و سایر اعضای تیم در این خصوص آگاه باشد.

۱- ایجاد یک کپی دقیق از داده های کارآزمایی بالینی که امکان دسترسی به داده ها از هر جای کشور را برای مرجع نظارتی فراهم می نماید.

برخی از موارد کلی بازرسی در سامانه‌های الکترونیک یا کاغذی مشترک است و کماکان پابرجاست. اما در سامانه های الکترونیک برخی موارد بصورت برخط و برخی بصورت حضوری انجام می شود.^۱

پیوست
ذو پیوست

۱- نمونه چک لیست ارزیابی سامانه‌های الکترونیک در بازرسی GCP در پیوست ۲ راهنما آمده است.

منابع

- (۱) راهنمای ملاحظات عمومی پژوهشگران در مطالعات بالینی تحت نظارت اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، آذر ۱۳۹۸، قابل دسترس در www.fda.gov.ir
- (۲) راهنمای ملاحظات عمومی اسپانسر در مطالعات بالینی تحت نظارت اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، آذر ۱۳۹۸، قابل دسترس در www.fda.gov.ir
- (۳) راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA)، مهر ۱۳۹۸، قابل دسترس در www.fda.gov.ir
- (۴) راهنمای بازرسی از مطالعات بالینی (GCP Inspection)، مهر ۹۸، قابل دسترس در www.fda.gov.ir
- (۵) ماده ۷ قانون تجارت الکترونیک، مصوب مجلس شورای انقلاب اسلامی، بهمن ۱۳۸۲، قابل دسترس در <https://rc.majlis.ir/fa/law/show/93997>
- 6) Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials; EMA/INS/GCP/454280/2010; GCP Inspectors Working Group (GCP IWG); https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-expectations-electronic-source-data-data-transcribed-electronic-data-collection_en.pdf
- 7) CDISC e-source standard requirements-CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) Version 1.0 20 November 2006. https://www.cdisc.org/system/files/all/reference_material_category/application/pdf/esdi.pdf
- 8) Iran GCP 1395
- 9) US FDA, "Data Integrity and Compliance with CGMP Guidance for Industry," April 2016 <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Data-Integrity-and-Compliance-With-Current-Good-Manufacturing-Practice-Guidance-for-Industry.pdf>
- 10) WHO, Annex 5, Technical Report Series; No 996 "Guidance on Good Data and Record Management Practices," May 2016 https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex05.pdf
- 11) US FDA, 21 CFR Part 11, "Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations— Questions and Answers" June 2017, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-records-and-electronic-signatures-clinical-investigations-under-21-cfr-part-11>
- 12) US FDA, 21 CFR Part 11, "Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application" August 2003, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>

پیوست ۱: تفسیر ویژگی های داده های اصلی (Source data)

در بخش ۳ راهنمای حاضر، به ویژگی های داده های اصلی (Source data) اشاره شد که به اختصار به آن ها ALOCA+ نیز گفته می شود. توضیحات بیشتر در خصوص هر یک از این ویژگی ها به شرح زیر می باشد:

۱- قابل انتساب (Attributable): مرجع داده ها باید مشخص باشد. اگر داده بصورت اتوماتیک توسط دستگاه ها (مانند دماسنج و ...) ضبط شده باشد، ID دستگاه باید همراه داده ها ثبت شود. اگر داده بصورت پرینت شده یا دستی ثبت شده است، مسوول ثبت/پرینت داده باید آن را امضا کرده و تاریخ آن را درج نماید. به عبارت دیگر باید مشخص باشد داده ها توسط چه کسی یا چه دستگاهی ثبت و یا تغییر داده شده است.

۲- دقیق و خوانا (Legible): دست نوشته ها و پرینت ها باید خوانا و واضح و در قالب یک زبان قابل قبول برای مراجع نظارتی باشند. هم چنین داده ها الکترونیکی باید در قالب قابل فهم برای انسان باشد. (زبان ماشین، داده های رمزنگاری شده و ... قابل قبول نمی باشد)

۳- اصالت (Original): داده ها باید در ابزار دائمی و مستندات رسمی ثبت شوند و در قالب اولیه خود حفظ شوند. داده ها نباید ابتدا بصورت پیش نویس ثبت شده و سپس در مستندات رسمی و استاندارد رونویسی شود. اولین ثبت داده باید در مستندات رسمی و استاندارد (GxP Records) بوده و بخوبی نگهداری شود. اگر طی نقل و انتقال داده ها، فرمت اصلی داده دچار تغییر شد، دلیل آن باید ثبت و توجیه شود.

۴- ثبت در همان لحظه اخذ (Contemporaneous): در مشاهده داده و ثبت آن نباید فاصله وجود داشته باشد. اگر تاخیری در این خصوص وجود دارد باید عنوان شده و دلیل آن نیز ذکر شود. در مستندات کاغذی، ثبت تاریخ برای نشان دادن زمان ضبط داده کفایت می کند. اما در خصوص داده های حساس به زمان، مراحل پروسه های مهم و مستنداتی که بصورت دسته ای ضبط می شوند عنوان کردن زمان علاوه بر تاریخ ضروریست.

۵- صحت و دقت (Accurate): داده ها باید به درستی و با صداقت ثبت شوند. اگر داده ها بصورت دستی ثبت می شوند، واحد آن باید به دقت مشخص گردد. اگر داده بصورت خودکار ضبط می شود یا بصورت مستقیم وارد سامانه می شود دستگاه ها و ابزار باید کالیبره و اعتبارسنجی شوند. در خصوص ثبت دستی داده های حساس و مهم باید یک ارزیابی مجدد یا مکانیسمی جهت اطمینان از صحت داده ها وجود داشته باشد.

۶- کامل (Complete): تمام اطلاعات مرتبط با ثبت داده شامل تمامی تغییرات/اصلاحات، خوانش مجدد، ابرداده ها و خطاهای مرتبط با جمع آوری داده باید ثبت و نگهداری شود. جهت اطمینان از ثبت تمام داده ها و ابرداده ها بررسی های دستی، روش های تایید خودکار و/یا اعتبارسنجی باید صورت پذیرد. تمام اطلاعات مربوط به مراحل پروسه های مهم و حساس در اقدامات مختلف باید ثبت شود.

۷- یکسان و ثابت (Consistent): داده باید از تغییرات غیرمجاز مصون باشد و محتوا و معنای آن طی چرخه های مختلف داده ثابت باشد. داده ها ممکن است به ابزار یا سیستم های مختلف منتقل شوند (مثلا تبدیل داده ها از کاغذی به الکترونیک) اما محتوا و ماهیت آن نباید دچار تغییر شود. در مراحل مختلف پروسه های حساس و مهم، داده ها باید با فعالیت ها/رخدادهای توالی مدنظر یکپارچگی داشته باشند. در داده های الکترونیک اگر نمونه های مختلفی از یک داده وجود دارد همه باید با یکدیگر همخوانی داشته باشند.

۸- قابل نگهداری و ماندگار (Enduring): داده ها باید تا زمانی که توسط مراجع نظارتی تعیین شده است نگهداری شوند. داده های کاغذی و الکترونیک باید به روش هایی که از تخریب یا گم شدن مصون باشند ذخیره شوند. داده های الکترونیک همچنین باید از تخریب نرم افزاری/سخت افزاری محافظت شوند.

۹- قابل دسترس در مواقع نیاز (Available): داده ها باید جهت ارزیابی مراجع نظارتی در دوره حفظ و نگهداری آن در دسترس باشند. در خصوص داده های الکترونیک باید امکان مشاهده و ارزیابی آن وجود داشته باشد. همچنین باید امکان تهیه کپی الکترونیکی معتبر از آن ها در صورت لزوم وجود داشته باشد. در مورد شرکت های طرف قرارداد اسپانسر (CRO) که وظیفه ذخیره مستندات را به عهده دارند باید امکان بازرسی وجود داشته باشد.

پیوست ۲: چک لیست ارزیابی سامانه‌های الکترونیک در بازرسی GCP

در کارآزمایی‌های بالینی که در آنها از سامانه‌های الکترونیک و سیستم‌های مبتنی بر فناوری اطلاعات (IT) استفاده می‌شود، علاوه بر چک لیست معمول بازرسی‌های GCP (راهنمای کد CT-G-15)، چک لیست حاضر نیز بایستی توسط بارزس/پایشگر تکمیل شود.

الف) آیا مستندات زیر در سایت انجام مطالعه وجود دارد؟

مستندات مربوط به پشتیبان‌گیری/Back-up دوره ای	بله ... خیر ...	توضیحات:
۲) SOP مناسب جهت کار با ابزارهای الکترونیکی برای تیم پژوهش و بیماران	بله ... خیر ...	توضیحات:
۳) مستندات آموزشی سامانه و فایل راهنما که در اختیار پژوهشگر قرار داشته باشد	بله ... خیر ...	توضیحات:
۴) راهنمای تکمیل eCRF که در اختیار پژوهشگر و تیم پژوهش قرار داشته باشد	بله ... خیر ...	توضیحات:
۵) مستندات مربوط به احراز هویت پیش از تخصیص کد کاربری و رمز عبور به کاربران	بله ... خیر ...	توضیحات:
۶) مستندات مربوط به اعتبارسنجی شرکت ارائه دهنده خدمات سرور توسط اسپانسر	بله ... خیر ...	توضیحات:
۷) سوابق طراحی و نصب سیستم و تست‌های مربوطه (تست پذیرش کاربر، تست نصب و تست عملیات و اجرای سامانه)	بله ... خیر ...	توضیحات:
۸) سوابق اعتبارسنجی آزادسازی کنترل شده داده‌ها (نحوه دسترسی به داده و در دسترس قرار گرفتن داده مد نظر بدون نیاز به آزادسازی تمام داده‌ها)	بله ... خیر ...	توضیحات:
۹) مستندات مربوط به تایید داده‌های اصلی (SDV)	بله ... خیر ...	توضیحات:
۱۰) لیست افراد مجاز در مطالعه برای ایجاد تغییر در داده‌ها	بله ... خیر ...	توضیحات:
۱۱) مستندات مربوط به انتقال داده‌ها میان ذی‌نفعان	بله ... خیر ...	توضیحات:

ب) هم خوانی موارد زیر با پروتکل مصوب و ابزارهای نظارتی سازمان غذا و دارو:

توضیحات:	بله ... خیر ...	۱) میزان پایداری پژوهشگر و همکاران به پروتکل تصویب شده سازمان غذا و دارو مطلوب است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۲) پشتیبان گیری/Back-up دوره ای توسط پژوهشگر اصلی براساس پروتکل تصویب شده صورت می گیرد؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۳) داده های پشتیبان پژوهشگر با داده های موجود در پایگاه ثبت داده های کارآزمایی های بالینی سازمان غذا و دارو همخوانی دارد؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۴) روش/ابزار ثبت داده ها مطابق آنچه در پروتکل عنوان شده می باشد؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۵) فرآیند کپی گرفتن از داده ها و برابر اصل کردن آن ها مطابق آنچه در پروتکل ذکر شده اجرا می شود؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۶) داده های پژوهشگر سایت با داده های اصلی موجود مانند نتایج آزمایشات بیمار همخوانی دارد؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۷) داده های اصلی مطالعه، ویژگی های مدنظر را دارند؟ (دقیق، خوانا، کامل، شناسنامه دار، مربوط به بازه زمانی مطالعه، تکرار پذیر، دارای قابلیت نگهداری و حسب لزوم در دسترس)
توضیحات:	بله ... خیر ...	۸) کور بودن اسناد و داده های الکترونیکی مطالعه مطابق پروتکل حفظ شده است؟

۱. پژوهشگر، تیم پژوهش مطالعه و اسپانسر:

توضیحات:	بله ... خیر ...	۱) آیا پزشکان تیم پژوهش برای تهیه نسخه های پشتیبان بصورت دوره ای آموزش دیده اند؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۲) آیا پژوهشگر مطالعه نسخه معتبری از داده ها را در اختیار دارد؟
توضیحات:		۳) نظر کاربران سامانه در مورد نرم افزار الکترونیک و سختی/سهولت کار با آن چگونه است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۴) شیوه نگهداری رمز ورود و کد کاربری توسط پژوهشگر و وضعیت ایمنی آن مورد تایید است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۵) آیا دسترسی به سامانه برای پرسنل سایت به سهولت انجام می شود؟

توضیحات:	بله ... خیر ...	۶) آیا پرسنل سایت آموزش کافی جهت کار با سامانه الکترونیک دریافت کرده اند؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۷) آیا پژوهشگر به تمامی داده های اصلی مطالعه یا یک نسخه کپی دقیق آن ها دسترسی دارد؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۸) نحوه دسترسی اسپانسر به داده ها چگونه است؟ آیا اسپانسر کنترل انحصاری بر داده ها دارد؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۹) پژوهشگر آگاهی کامل در خصوص وظایف خود و تیم پژوهش و توانایی پاسخگویی به سوالات را دارد؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۱۰) آیا با وجود شرکت ثالث، دسترسی و کنترل پژوهشگر بر داده های مطالعه کافی و مطلوب است؟
توضیحات:		۱۱) نحوه ارتباط سایت های مختلف مطالعه با یکدیگر چگونه است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۱۲) تیم مطالعه همکاری لازم را با پایشگر/بازرس دارد؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۱۳) امکان بازرسی از شرکت ارائه دهنده خدمات سرور برای سازمان غذا و دارو وجود دارد؟

ج) محل نگهداری و امنیت داده ها:

توضیحات:	بله ... خیر ...	۱) محل نگهداری سرور مطالعه مطلوب است؟ الزامات اتاق سرور در آن رعایت شده است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۲) آیا امنیت محل ثبت داده ها در سایت مناسب است؟ ابزارهای مورد استفاده مانند کامپیوتر/لپ تاپ از نظر فیزیکی در محل امنی قرار دارد؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۳) آیا وضعیت آنتی ویروس روی سامانه مطلوب است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۴) آیا پهنای باند اینترنت جهت انجام امور مطالعه مناسب است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۵) محدودیت دسترسی برای افراد مختلف به خوبی اجرا می شود؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۶) کاربران مختلف امکان دسترسی به حساب کاربری دیگری را دارند؟
توضیحات:		۷) در صورت ضرورت استفاده از امضاء الکترونیک یک کاربر توسط دیگران چه مکانیسم های امنیتی در نظر گرفته شده است؟

(د) تغییر، انتقال، بازیابی و کپی کردن داده ها:

توضیحات:	بله ... خیر ...	۱) آیا تغییرات ایجاد شده در داده ها به درستی و با جزییات ثبت شده است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۲) امکان مقایسه داده های تغییر یافته با نسخه اولیه وجود دارد؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۳) پژوهشگر در جریان تغییرات ایجاد شده بوده و این تغییرات با نظارت و تایید وی صورت گرفته است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۴) در صورت ایجاد تغییر در نسخه نهایی داده ها، مستندات مربوط به شکستن قفل تهیه شده و به تایید پژوهشگر رسیده است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۵) آیا از تمامی داده های اصلی مطالعه کپی دقیق تهیه شده است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۶) کپی های تهیه شده به تایید پژوهشگر مطالعه رسیده است؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۷) کپی های ایجاد شده کامل و حاوی تمامی جزییات نسخه اصلی می باشد؟
توضیحات:	بله ... خیر ...	۸) آیا امکان بازیابی سریع داده های ذخیره شده وجود دارد؟