

Uputstvo za sponzore kliničkih ispitivanja u vreme trajanja vanrednog stanja

Verzija, 1.0 od 18.03.2020.

Imajući u vidu pandemiju koronavirusa, kao i to da je na teritoriji cele Republike Srbije proglašeno vanredno stanje, a da je Vlada Republike Srbije 17.03.2020. godine uvela dodatne mere u cilju suzbijanja širenja virusa COVID-19, sigurni smo da će i mnoga klinička ispitivanja biti pogođena vanrednom situacijom u vezi sa pandemijom koronavirusom i neće moći da se sprovode na način kako je planirano protokolom i procedurama.

Agencija za lekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu Agencija) želi da ohrabri sve istraživače u kliničkim ispitivanjima i njihove timove da preduzmu adekvatne mere predostrožnosti u odnosu na novonastalu situaciju sa pandemijom.

Takođe, Agencija zahteva od sponzora i centara gde se sprovode klinička ispitivanja da odrede potrebne prioritete i mere što je pre moguće, a sve u cilju da se na najbezbedniji mogući način (pre svega po ispitanike) implementira neizbežna promena.

Agencija pretpostavlja da će situacija u vezi sa pandemijom koronavirusa imati posledice na sprovođenje kliničkih ispitivanja. U trenutnoj situaciji zdravstveni sistem preporučuje ispitanicima da ne dolaze u zdravstvene ustanove bez preke potrebe, zbog zaštite od transmisije virusa. Takođe, ispitanicima može biti savetovano da se izoluju u cilju preventive ili kao rezultat potvrđene infekcije može im biti određen karantin, pa zbog svega navedenog neće moći da se slede propisane aktivnosti u kliničkim ispitivanjima. Sa druge strane, osoblje sa strane sponzora u velikoj meri radi svoj posao na daljinu (*remote*, od kuće). Međutim, moguće je da članovi istraživačkih timova budu uključeni i angažovani oko suzbijanja epidemije.

Sve napred navedeno može da vodi ka eskaliranju povećanog broja devijacija protokola i standardnih operativnih procedura sponzora usled propuštenih vizita ili izmena u pojedinim procesima.

Napominjemo da će Agencija sve napred navedeno imati u vidu prilikom sprovođenja budućeg nadzora (GCP inspekcija) i imati proaktivan pristup.

Preporuka Agencije je da je potrebno pristupiti promenama nastalim u prethodno opisanim situacijama kao u slučaju Hitnih Bezbednosnih Mera, *HBM (Urgent Safety Measures)*. Sledstveno tome, *HBM* mogu biti implementirane bez odobrenja Agencije i moraju se prijaviti bez kašnjenja (odnosno u roku od 7 radnih dana). Sponzor je dužan da uz prijavu *HBM* preda i procenu rizika.

S tim u vezi, naglašavamo da je bezbednost ispitanika naš glavni prioritet i shodno tome sve izmene treba da budu bazirane na proceni rizika.

S obzirom da prepoznamo promene i poteškoće koje se mogu javiti prilikom sprovođenja kliničkih ispitivanja u slučaju pandemije koronavirusom, u narednom tekstu ćemo istaći neke od preporuka.

- Porast broja **protokol devijacija** koji je direktna posledica vanredne situacije neće predstavljati **Serious Breach (ozbiljni prekršaj)**, pa shodno tome neće biti potrebe za prijavljivanjem Agenciji (osim ukoliko ispitanici ne budu stavljeni u bezbednosni rizik)
- Potencijalni **protocol waivers** i dalje će biti neprihvatljivi; od sponzora i istraživača se ne očekuje da pokušavaju da premoste procese za podobnost kriterijuma zbog poteškoća prilikom procena ispitanika u skriningu i sprovođenja testova i procedura. Bezbednost ispitanika treba da ostane prioritet; **ispitanici treba da budu uključeni u ispitivanje jedino u slučaju ako ispunjavaju kriterijume koje predviđa protokol.**
- **Rukovanje ispitivanim lekom:**
 - ✓ u izuzetnim slučajevima kada nema dovoljno ispitivanog leka na jednom centru, moguće je uraditi transfer leka sa jednog centra na drugi. Ovaj proces treba uraditi u skladu sa Aneksom 13 GMP-a i standardnom operativnom procedurom sponzora koja podrazumeva učešće i odobrenje QP osobe. Takođe, proces treba potvrditi dokumentacijom u *ISF-u (Investigator Site File)*.
 - ✓ sponzor treba da razmotri rizike koji se odnose na ispitivani lek i da formira privremene procedure vezane za transport ispitivanog leka ispitanicima kući. U tom slučaju ispitanici moraju da budu saglasni (usmenim putem) i dobrovoljno daju svoje kontakt detalje u vezi sa isporukom leka.
 - ✓ preporuka je da se održavaju adekvatne zalihe ispitivanog leka kako bi se osigurala terapija u slučaju problema u distribuciji.
- **Izmene u vizitama/transfer ispitanika sa centra na centar (npr. u oblast zemlje koja je manje pogođena epidemijom):**
 - ✓ U pojedinim slučajevima biće izvesno da sponzor treba da redukuje rizike (npr. promena studijskih vizita u telefonske pozive ili upitnike koji će biti poslani ispitanicima kući), ali isto tako treba da se vodi računa o potencijalnom povećanju rizika ukoliko se smanjuje frekvencija samih vizita.
 - ✓ U slučaju da sponzor ima stav da vizite treba da se obave u centru ispitivanja, onda u tom slučaju treba da razmotri situaciju njihovog odlaganja ili kompletnog otkazivanja.
 - ✓ Ukoliko nije izvodljivo da se nastavi ispitivanje, sponzor treba da razmisli da li će da prekine studiju ili da je privremeno zaustavi, a sve u skladu sa osiguranjem bezbednosti ispitanika i validnosti podataka.

- ✓ Takođe, u cilju bezbednosti ispitanika sponzor može da zaustavi regrutaciju ispitanika (*screening*) i ukoliko kasnije proceni može da nastavi sa procesom uključivanja ispitanika.
 - ✓ Ukoliko sponzor mora da povuče ispitanike iz studije onda mora da uvrsti i njihovo praćenje – *post study care*. Ukoliko to nije navedeno u Informisanom pristanku onda je potrebno dati ispitaniku informacije o tome.
 - ✓ Transfer ispitanika sa jednog centra na drugi je moguće uraditi samo u izuzetnim slučajevima i u skladu sa procedurom sponzora koja jasno definiše korake transfera – npr. saglasnost istraživača sa oba centra, saglasnost ispitanika, transfer podataka, usklađivanje unosa podataka u eCRF za novi centar. Sve treba adekvatno dokumentovati u *ISF*-u.
- **Monitoring:**
 - ✓ Potrebno je uskladiti aktivnosti monitoringa shodno proceni rizika od strane sponzora i postići dogovor sa centrom u vezi sa tim.
 - ✓ *On-site monitoring* može biti sproveden u obimu koji je moguć i u dogovoru sa centrom. Ukoliko nije moguće sprovesti *on-site monitoring* plan onda treba razmotriti centralizovani monitoring.
 - ✓ U slučaju normalizacije stanja potrebno je sprovesti *follow up* mere koje predviđaju ekstenzivniji *on-site monitoring* u periodu koji je dovoljan kako bi se pregledao učinak redukovanog monitoringa u prethodnom periodu.
 - **Izmene u dokumentacionoj praksi:**
 - ✓ Vezana je za bezbednost ispitanika i validnost podataka. S obzirom na činjenicu da su i bezbednost ispitanika i validnost podataka podjednako važni, ukoliko dođe do njihovog konflikta onda bezbednost ispitanika ima prednost.
 - ✓ Sve promene koje sponzor uvodi mora da budu dobro dokumentovane u *ISF*-u prema ALCOA principima.
 - ✓ Ukoliko je potrebno sponzor može uraditi ponovnu procenu rizika i to dokumentovati.
 - ✓ U slučaju da ne postoji mogućnost svojeručnog postpisa (npr. sa centra) treba koristiti alternativne načine (mejlovi) i to treba dokumentovati.

U skladu sa gore navedenim podrazumeva se da istraživači i sponzori treba tesno da saraduju, da sponzori traže od istraživača da revidiraju studijske vizite i daju procenu svih studijskih procedura i testova koji se mogu izvesti izvan ili u okviru centra ispitivanja. Neophodno je da sve aktivnosti sponzora

nastale u vanrednom stanju budu podrane standardnim operativnim procedurama. Sve promene se implementiraju prema datumu koji određuje sponzor.

Tokom ovog perioda Agencija će biti tu da podrži nastojanja sponzora, ugovorno istraživačkih organizacija i istraživača u implementiranju mera i izmeni procesa.

Ukoliko imate bilo koja pitanja molimo Vas da kontaktirate Agenciju na mejl violeta.ristic@alims.gov.rs

Takođe, napominjemo da će ovo uputstvo za postupanje u vanrednom stanju biti konstantno ažurirano.