

Упутство за спонзоре клиничких испитивања у време трајања ванредног стања

Верзија, 3.0 од 25.03.2020.

Имајући у виду пандемију коронавируса, као и то да је на територији целе Републике Србије проглашено ванредно стање, а да је Влада Републике Србије 17.03.2020. године увела додатне мере у циљу сузбијања ширења вируса COVID-19, сигурни смо да ће и многа клиничка испитивања бити погођена ванредном ситуацијом у вези са пандемијом коронавирусом и неће моћи да се спроводе на начин како је планирано протоколом и процедурама.

Агенција за лекове и медицинска средства (у даљем тексту Агенција) жели да охрабри све истраживаче у клиничким испитивањима и њихове тимове да предузму адекватне мере предострожности у односу на новонасталу ситуацију са пандемијом.

Такође, Агенција захтева од спонзора и центара где се спроводе клиничка испитивања да одреде потребне приоритете и мере што је пре могуће, а све у циљу да се на најбезбеднији могући начин (пре свега по испитанике) имплементира неизбежна промена.

Агенција претпоставља да ће ситуација у вези са пандемијом коронавируса имати последице на спровођење клиничких испитивања. У тренутној ситуацији здравствени систем препоручује испитаницима да не долазе у здравствене установе без преке потребе, због заштите од трансмисије вируса. Такође, испитаницима може бити саветовано да се изолују у циљу превентиве или као резултат потврђене инфекције може им бити одређен карантин, па због свега наведеног неће моћи да се следе прописане активности у клиничким испитивањима. Са друге стране, особље са стране спонзора у великој мери ради свој посао на даљину (*remote*, од куће). Међутим, могуће је да чланови истраживачких тимова буду укључени и ангажовани око сузбијања епидемије.

Све напред наведено може да води ка ескалирању повећаног броја девијација протокола и стандардних оперативних процедура спонзора услед пропуштених визита или измена у појединим процесима.

Напомињемо да ће Агенција све напред наведено имати у виду приликом спровођења будућег надзора (GCP инспекција) и имати проактиван приступ.

Препорука Агенције је да је потребно приступити променама насталим у претходно описаним ситуацијама као у случају Хитних Безбедносних Мера, ХБМ (*Urgent Safety Measures*). Следствено томе, ХБМ могу бити имплементирани без одобрења Агенције и морају се пријавити без кашњења (односно у року од 7 радних дана). Спонзор је дужан да уз пријаву ХБМ преда и процену ризика која је припремљена јасно и концизно, са посебним освртом на безбедност испитаника.

Хитне Безбедносне Мере пријављују преко **портала eУправе** користећи услугу „Пријава осталих безбедносних информација пореклом из клиничких испитивања“. Уколико спонзор не поседује квалификовани електронски сертификат, ХБМ је могуће пријавити имејлом користећи адресу hygia.ki@alims.gov.rs у складу и на начин како је то описано у упутству „Извештавање о току клиничког испитивања у време трајања ванредног стања уколико спонзор клиничког испитивања није обезбедио квалификовани електронски сертификат“ које је објављено на веб страни Агенције.

С тим у вези, наглашавамо да је безбедност испитаника наш главни приоритет и сходно томе све измене треба да буду базиране на процени ризика.

С обзиром да препознајемо промене и потешкоће које се могу јавити приликом спровођења клиничких испитивања у случају пандемије коронавирусом, у наредном тексту ћемо истаћи неке од препорука.

- Пораст броја **протокол девијација** који је директна последица ванредне ситуације неће представљати **Serious Breach (озбиљни прекршај)**, па сходно томе неће бити потребе за пријављивањем Агенцији (осим уколико испитаници не буду стављени у безбедносни ризик)
- Потенцијални **protocol waivers** и даље ће бити неприхватљиви; од спонзора и истраживача се не очекује да покушавају да премосте процесе за подобност критеријума због потешкоћа приликом процена испитаника у скринингу и спровођења тестова и процедура. Безбедност испитаника треба да остане приоритет; **испитаници треба да буду укључени у испитивање једино у случају ако испуњавају критеријуме које предвиђа протокол.**
- **Руковање испитиваним леком:**
 - ✓ у изузетним случајевима када нема довољно испитиваног лека на једном центру, могуће је урадити трансфер лека са једног центра на други. Овај процес треба урадити у складу са Анексом 13 GMP-а и стандардном оперативном процедуром спонзора која подразумева учешће и одобрење QP особе. Такође, процес треба потврдити документацијом у ISF-у (*Investigator Site File*).
 - ✓ спонзор треба да размотри ризике који се односе на испитивани лек и да формира привремене процедуре везане за транспорт испитиваног лека испитаницима кући. У том случају испитаници морају да буду сагласни (усменим путем) и добровољно дају своје контакт детаље у вези са испоруком лека.
 - ✓ привремене процедуре треба да буду јасне, недвосмислене, да покрију сваки корак процеса и документоване (нпр. пријем лека, коме, када, под којим условима је лек транспортован до испитаника, вођење одговарајућих логова, ко је издао лек и потпис, сагласност испитаника да се лек испоручи на кућну адресу, дозвољена је усмена сагласност, све наведено је неопходно документовати у ISF-у итд), и најважније који

вендор ће вршити дистрибуцију, **уколико су испуњени услови прописани законским актима, за шта је одговоран спонзор.**

- ✓ препорука је да се одржавају адекватне залихе испитиваног лека како би се осигурала терапија у случају проблема у дистрибуцији.
- **Измене у визитама/трансфер испитаника са центра на центар (нпр. у област земље која је мање погођена епидемијом):**
 - ✓ у појединим случајевима биће извесно да спонзор треба да редукује ризике (нпр. промена студијских визита у телефонске позиве или упитнике који ће бити послати испитаницима кући), али исто тако треба да се води рачуна о потенцијалном повећању ризика уколико се смањује фреквенца самих визита.
 - ✓ у случају да спонзор има став да визите треба да се обаве у центру испитивања, онда у том случају треба да размотри ситуацију њиховог одлагања или комплетног отказивања.
 - ✓ уз нотификације о изменама у распореду визита неопходно је доставити и изјаву о односу користи и ризика (*risk-benefit statement*) ове измене по испитанике обухваћене изменом.
 - ✓ такође, у циљу безбедности испитаника спонзор може да заустави регрутацију испитаника (*screening*) и уколико касније процени може да настави са процесом укључивања испитаника.
 - ✓ уколико спонзор мора да повуче испитанике из студије онда мора да уврсти и њихово праћење – *post study care*. Уколико то није наведено у Информисаном пристанку онда је потребно дати испитанику информације о томе.
 - ✓ трансфер испитаника са једног центра на други је могуће урадити само у изузетним случајевима и у складу са процедуром спонзора која јасно дефинише кораке трансфера – нпр. сагласност истраживача са оба центра, сагласност испитаника, трансфер података, усклађивање уноса података у eCRF за нови центар. Све треба адекватно документовати у ISF-у.
 - ✓ могуће је да истом нотификацијом буде обухваћено више клиничких испитивања истог спонзора, ипак у овом случају неопходно је за сваки протокол посебно пријавити исту нотификацију.
 - ✓ уколико није изводљиво да се настави испитивање, спонзор треба да размисли да ли ће да прекине студију или да је привремено заустави, а све у складу са осигурањем безбедности испитаника и валидности података, и да то пријави регулаторном телу на начин описан изнад.

- **Мониторинг:**

- ✓ Потребно је ускладити активности мониторинга сходно процени ризика од стране спонзора и постићи договор са центром у вези са тим.
- ✓ *On-site monitoring* може бити спроведен у обиму који је могућ и у договору са центром. Уколико није могуће спровести *on-site monitoring* план онда треба размотрити централизоване мониторинг.
- ✓ У случају нормализације стања потребно је спровести *follow up* мере које предвиђају екстензивнији *on-site monitoring* у периоду који је довољан како би се прегледао учинак редукованог мониторинга у претходном периоду.

- **Измене у документационој пракси:**

- ✓ Везана је за безбедност испитаника и валидност података. С обзиром на чињеницу да су и безбедност испитаника и валидност података подједнако важни, уколико дође до њиховог конфликта онда безбедност испитаника има предност.
- ✓ Све промене које спонзор уводи мора да буду добро документоване у *ISF*-у према *ALCOA* принципима.
- ✓ Уколико је потребно спонзор може урадити поновну процену ризика и то документовати.
- ✓ У случају да не постоји могућност својеручног постписа (нпр. са центра) треба користити алтернативне начине (мејлови) и то треба документовати.

У складу са горе наведеним подразумева се да истраживачи и спонзори треба тесно да сарађују, да спонзори траже од истраживача да ревидирају студијске визите и дају процену свих студијских процедура и тестова који се могу извести изван или у оквиру центра испитивања. Неопходно је да све активности спонзора настале у ванредном стању буду подране стандардним оперативним процедурама. Све промене се имплементирају према датуму који одређује спонзор.

Током овог периода Агенција ће бити ту да подржи настојања спонзора, уговорно истраживачких организација и истраживача у имплементирању мера и измени процеса.

Уколико имате било која питања молимо Вас да контактирате Агенцију на мејл violeta.ristic@alims.gov.rs

Такође, напомињемо да ће ово упутство за поступање у ванредном стању бити константно ажурирано.