

## Упутство за спонзоре клиничких испитивања у време трајања ванредног стања

Верзија, 5.0 од 28.04.2020.

Имајући у виду пандемију вируса корона, 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 вирусом корона 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 вируса корона 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. Због свега наведеног, потребно је добро размотрити отварање нових центара, процес регрутације испитаника у текућим студијама као и започињање нових клиничких испитивања.

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) уколико је значајно угрожена безбедност испитаника и/или интегритет података. Спонзор је дужан да уз пријаву ХБМ преда и**

процену ризика која је припремљена јасно и концизно, са посебним освртом на безбедност испитаника.

Све одлуке о прилагођавању активности у клиничким испитивањима у току ванредног стања треба да се заснивају на процени ризика од стране спонзора (ICH GCP, одељак 5.0). Очекује се да спонзор изврши процену ризика сваког појединачног клиничког испитивања као и да истраживачи, са своје стране, изврше процену сваког испитаника и спроведу мере које дају приоритет безбедности и валидности података. Процене ризика треба да се заснивају на континуираној анализи релевантних страна и треба их константно документовати. Важно је да спонзори у својој процени ризика размотре приоритете критичних задатака у клиничком испитивању и како да их најбоље одржавају.

Уколико постоје суштинске измене везане за безбедност испитаника или интегритет података, а не захтевају ургентно имплементирање, такве промене (измене и допуне) треба поднети у склопу редовних процедура за суштинске измене и допуне. Треба избегавати тзв. over-reporting ка Агенцији.

Хитне Безбедносне Мере пријављују преко **портала еУправе** 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](mailto: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.

### Формат и садржај обавештења

- ✓ Препорука је да се не доставља документација у виду СОП-ова или упутстава за оне промене које су резултат ванредних мера у току пандемије – то треба да буде документовано у документацији спонзора
- ✓ Агенција очекује генерални преглед мера које ће се спровести тј. шта спонзор планира да у тренутној ситуацији уради са клиничким испитивањима у РС
- ✓ Нотификација спонзора може да подразумева више протокола тј. све протоколе које води у Републици Србији
- ✓ Препорука Агенције је да, уколико је прегледније спонзору, користи *Excel* фајлове у којима би унео податке о протоколима, центрима и мерама које треба да спроведе (опште и посебне информације). *Напомињемо, на спонзору је да сам одлучи у ком ће формату предати документ Агенцији.*

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 одговорајућих 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.

#### • Информисани пристанак

Претпостављамо да ће спонзори у тренутној ситуацији бити опрезни код регрутовања нових испитаника и да ће уколико се то деси поступити у складу са тренутно важећим условима пандемије.

Овом верзијом Упутства у делу Информисаног пристанка биће покривена текућа (*on-going*) клиничка испитивања када је у питању одобрена нова верзија Информисаног пристанка (*re-consenting*).

Препорука Агенције у вези одвијања процеса *re-consenting*-а се одвија у правцу проналажења алтернативних начина обавештавања испитаника у вези са новим информацијама у одобреним верзијама пристанка. Истраживач који је делегиран у вези са прибављањем Информисаног пристанка (у даљем случају Истраживач) треба да уложи максималне напоре да путем одобрених канала комуникације пружи што више информација испитанику и обезбеди довољно времена

испитанику да може да тражи додатна објашњења у вези са новим информацијама. Сам разговор истраживача и испитаника треба да у што већој мери поприми облик обостраног процеса размене информација и коначне сагласности на нову верзију пристанка. Такође, истраживач је у обавези да читав процес временски испланира како би испитанику омогућио довољно времена да размисли о садржају нове, одобрене верзије Информисаног пристанка као и да читав процес, од почетка, до краја, добро документује у фајлу испитаника (држећи се *ALCOA* принципа).

У тексту испод Агенција даје препоруку за следећи сценарио:

- ✓ Спонзор треба да буде сагласан са процедуром добијања сагласности испитаника везано за нову верзију Информисаног пристанка
- ✓ Главни истраживач треба да буде сагласан са процесом, **прибављање сагласности испитаника под овим условима је одговорност главног истраживача**
- ✓ Истраживач треба добро да документује цео процес у *ISF*-у (*Note to File*) и *Subject File*-у
- ✓ Препорука Агенције је да се пре разговора за истраживачем Информисани пристанак достави испитанику како би он могао да буде упознат са његовим новим садржајем. То се може учинити путем мејла, поштом или путем курира
- ✓ Слање поште испитанику не сме да буде његов трошак већ трошак спонзора
- ✓ Тек када буде сигуран да је испитаник имао довољно времена да се упозна са садржајем Информисаног пристанка, истраживач може да планира алтернативни вид комуникације са испитаником – а то може бити телефонски контакт, видео позив, комуникација путем мејла
- ✓ Током разговора, истраживач мора да објасни садржај Информисаног пристанка са посебним освртом на нове информације у њему
- ✓ Када испитаник буде сагласан са новом верзијом Информисаног пристанка онда он усменим путем даје (или не даје, не искључивати и ову могућност) своју сагласност истраживачу. Истраживач документује његову сагласност у фајлу испитаника
- ✓ Уколико се мејлом добије сагласност испитаника онда је потребно испитаникову мејл конфирмацију уложити у фајл испитаника
- ✓ Цео процес добијања информисаног пристанка на горе описан начин треба потврдити и описати када се испитаник први пут врати у центар испитивања, тако да истраживач након спроведене редовне процедуре за *consenting* на визити (истраживач поново разговара са испитаником о процесу који је претходно редовној посети) потврђује испитаникову сагласност, процес описује у извештају са те визите.

Напомињемо да сценарио везан за Информисани пристанак који је наведен изнад важи само у случају услова пандемије. Такође, за оне центре који нису погођени пандемијом и где испитаници

могу да дођу регуларно, процес добијања нове, одобрене верзије Информисаног пристанка треба спровести као у нормалним условима (како се то иначе ради према GCP смерници).

- **Мониторинг:**

- ✓ Потребно је ускладити активности мониторинга сходно процени ризика од стране спонзора и постићи договор са центром у вези са тим.
- ✓ Такође потребно је размотрити и тренутни терет са којим су суочени чланови тима на својим радним местима и направити баланс мониторинг посета и тренутних могућности центра.
- ✓ Уколико је потребно начине прилагођавања мониторинга треба пријавити спонзору, а касније унети све то у завршни извештај
- ✓ *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 централизован мониторинг.
- ✓ Такозване Remote SDV (давање спонзору/монитору на увид копије медицинских докумената испитаника или *remote* приступ електронским подацима) **није дозвољен** јер може да угрожава испитаникова права. Такође, поред тога, достављање редигованих / де-идентификованих докумената неће бити прихватљиво јер представља несразмерни терет за особље са центра.
- ✓ 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.

**Одит/Audit**

- ✓ Препорука је да одите спонзора треба тренутно избегавати / одлагати како се центри не би додатно оптерећивали. Спонзори у својој процени ризика треба да размотре да ли да одраде одит типа *remote* или да га потпуно одложе до тренутка када се прекине са ванредним мерама. *On-site* одите и *remote* одите треба спроводити тек након договора са истраживачем и само у случају тзв. *trigger* одита уколико се установе озбиљне неусклађености.

- **Узорковање крви и други дијагностички тестови**

- ✓ У случају да спонзор сматра прикладним, узорци крви или пак неки лабораторијски тестови могу се пренети у локалне лабораторије (због промена у распореду визита)

- ✓ Прихватљиво је да се узорковање крви и други дијагностички тестови ураде у локалној лабораторији уколико је лабораторија сертификована и предузима потребне мере предострожности да не дође до контаминације узорака вирусом COVID-19
  - ✓ Ако протокол користи централну лабораторију за анализу, али тренутно није изводљиво да се узорак транспортује, то би требало да буде јасно наведено у завршном извештају о клиничком испитивању у складу са ICH E3 (структура и садржај завршног извештаја). Ово важи посебно за лабораторијске вредности или тестове које се сматрају endpoint-има у студији.
- **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](mailto:violeta.ristic@alims.gov.rs)

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