

## Tájékoztató klinikai vizsgálatok folytonosságáról a COVID-19 (koronavírus) alatt - 2020.03.24.

---

Az Európai Bizottság EMA által támogatott szakértői csoportja a Clinical Trials Expert Group (CTEG), a Heads of Medicines Agencies Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG) és az EMA által koordinált GCP Inspectors' Working Group által elfogadásra került az uniós szintű harmonizált ajánlás a klinikai vizsgálatok folytatásáról a COVID-19 pandémia során, mely az EudraLex Volume10 oldalon olvasható. Jelen tájékoztatásunk az **európai ajánlással együtt** alkalmazandó.

A koronavírus terjedése, illetve az annak megakadályozására tett rendkívüli intézkedések a klinikai vizsgálatok lebonyolítását is befolyásolja, bizonyos változtatások bevezetését teszi szükségessé. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatok folytonosságának biztosítására kell törekedni, különösen azoknál a betegeknél, ahol a kezelés folyamatossága kiemelten fontos, pl. onkológiai betegek.

### ***Általános megfontolások***

A már felmerült és a továbbiakban várható korlátozások (karantén, látogatási tilalom az egészségügyi intézményekben, az egészségügyi ellátórendszer fokozott leterheltsége, esetleges gyógyszer – IMP és non-IMP – ellátási problémák, stb.) figyelembevételével el kell végezni a folyamatban levő lévő vizsgálatok alapos kockázatértékelését, és olyan intézkedéseket kell bevezetni, amelyek prioritássá teszik a betegek biztonságát és az adatok validitását. E két cél konfliktusa esetén a betegek biztonságát kell előnyben részesíteni.

Felhívjuk a figyelmet, hogy minden döntésnél az ICH GCP, valamint az európai és a magyar jogszabályok, - beleértve a GDPR-t - előírásait kell követni.

Hangsúlyozni kell, hogy a betegek biztonsága a legfontosabb prioritásunk és következésképpen minden változásnak arányosnak kell lennie és alapos kockázatértékelésen (előny-kockázat értékelés, a vizsgált személy egészségére és biztonságára gyakorolt hatások mérlegelése) kell alapulnia. A kockázatértékelést a helyzet alakulásának függvényében, akár többször is meg kell ismételni, és azt megfelelően dokumentálni kell.

A jelenlegi gyakorlattól való bármilyen eltérésnek arányosnak, igazolhatónak és egyértelműen dokumentálnak kell lennie (lásd: ICH GCP 5.0.4).

Bármilyen változtatást, világos tájékoztatást követően, a vizsgálóhelyekkel egyetértésben kell bevezetni. Fontos, hogy a vizsgálóhelyeket részletes instrukciókkal segítsék a változtatások helyi bevezetésében, beleértve módosítások egyértelmű jelzését (track change) a dokumentumokban.

Amennyiben eredeti aláírások (wet ink signature) beszerzése nehézségekbe ütközik, alternatív dokumentációs eszközök (pl. kinyomtatott e-mail) igénybevétele is elfogadható lehet.

Az átmeneti időszak alatt növekedhet a protokoll deviációk száma. Fontos, hogy ezeket az eltéréseket egyértelműen dokumentálják (lásd: ICH GCP 4.5.3). A hatóság méltányos megközelítést alkalmaz majd az eltérések felülvizsgálatakor, amennyiben résztvevők érdekeit szem előtt tartják, és nem teszik ki őket indokolatlan kockázatnak.

A folyamatban lévő vizsgálatoknál a koronavírus által különösen veszélyeztetett kockázati csoportok, illetve olyan terápiák esetében, amelyek növelhetik a kockázatot, külön értékelést igényel a COVID-19 lehetséges hatása a betegcsoportokra és különös megfontolást igényel a vizsgálat folytatása.

Általánosságban megfontolandónak tartjuk ezen időszakban a betegek beválasztásának leállítását. A betegbeválasztás felfüggesztéséről – amennyiben ez csak a jelenlegi járványügyi helyzettel függ össze – elegendő egy bejelentés, és az ismételt megkezdést sem tekintjük lényeges módosításnak. Több vizsgálat esetén ez történhet egy levélben is.

### ***Engedélyezési gyakorlat***

A klinikai vizsgálati kérelmeket, lényeges módosításokat elegendő az OGYÉI Hivatali kapujára megküldeni. Az etikai bizottságot is érintő esetekben az elektronikus kommunikációt sikerült megoldani, így nem kérjük a CD-t. Új beadványok esetén – mivel a dokumentáció terjedelme nagy, lehetőség van a CESP-en keresztül feltölteni az anyagokat. Mivel nem minden kérelmező rendelkezik CESP hozzáféréssel, más benyújtási forma is lehetséges, mint eudralink, vagy transzfer (<https://transfer.ogyei.gov.hu/>) melyről a honlapon nyújtunk részletes tájékoztatást.

Az ETT-KFEB jelen krízishelyzetben nem tudja a szakhatósági állásfoglalások megfelelő kiadmányozását biztosítani, ugyanakkor az állásfoglalások tartalmáért teljeskörű felelősséget vállalnak. Az OGYÉI az állásfoglalásban foglaltak alapján eljárva hozza meg döntéseit. Megjegyezzük, hogy azáltal, hogy a hatóságunk által kiadmányozott döntéseink mellékletét képezik a szakhatósági állásfoglalások, az is elektronikus hiteles okiratnak minősül.

Amikor a beteg folyamatos részvételének érdekében a vizsgálat lényeges módosítására van szükség, a Szponzor „sürgős biztonságossági intézkedésként” (USM) azt megteheti. A módosítás ilyenkor azonnal életbe lép. A sürgős biztonságossági intézkedést elegendő elküldeni a hatóságnak, majd a módosítást utólag, hivatalosan is, a szokott eljárásrend szerint kell engedélyeztetni.

### ***Betegtájékoztató***

Már folyamatban levő vizsgálatok esetében a jelenlegi helyzetben szükség lehet - akár a rendkívüli intézkedések miatt - a betegek ismételt tájékoztatására és új beleegyező nyilatkozatra. Mérlegelni kell az ilyen újbóli beleegyezés megszerzésének alternatív lehetőségeit, pl. kapcsolatfelvétel a beválasztott résztvevőkkel telefonon vagy videohíváson keresztül, és szóbeli beleegyezés megszerzése e-mail megerősítéssel. Minden ilyen módon megszerzett hozzájárulást dokumentálni kell és a vizsgálat résztvevőinek a lehető leghamarabb meg kell erősítenie eredeti aláírásával, amikor ismét személyesen megjelennek a vizsgálóhelyen.

Magyarországon az elektronikus betegtájékoztató és a beleegyező nyilatkozat a jelenlegi, a rendkívüli helyzetben is követendő jogszabályok előírásai szerint nem engedélyezett.

### ***Vizsgálati vizitek***

A Szponzornak a vizsgálatvezetővel egyetértésben a kockázatértékelés alapján meg kell fontolni a helyszíni vizitek telefonos vizitté alakítását vagy elhalasztását, esetleg azok beszüntetését, annak biztosítása érdekében, hogy csak szigorúan szükséges látogatások történjenek a vizsgálóhelyeken.

Jelenleg Intézetünk **nem támogatja beteg otthonában végzett viziteket** annak korlátozott lehetősége, a vírus terjedésére gyakorolt kedvezőtlen hatása, illetve a vizsgáló személyzet aránytalan terhelése miatt.

Amennyiben a későbbiekben a járványügyi helyzet azt szükségessé teszi, mérlegelni kell a vizsgálati alanyok áthelyezését már létező vagy új vizsgálóhelyekre. Ilyen áthelyezést csak a vizsgálati alanyok és a vizsgálatvezetők (átadó és fogadó) egyetértésével lehet elvégezni, az eCRF megfelelő átalakításával biztosítva, hogy az új vizsgálóhely hozzáférjen minden információhoz és korábban gyűjtött adathoz, illetve alkalmas legyen az új adatok rögzítésére. Az áthelyezésről szóló megállapodást a TMF-ben kell dokumentálni (pl. e-mailekkel).

Szükség lehet kritikus laboratóriumi vizsgálatokra, képkötő eljárásokra vagy más diagnosztikai tesztek elvégzésére a betegek biztonsága érdekében. Ha a vizsgálatban résztvevő nem tud megjelenni a vizsgálóhelyen, akkor elfogadható, hogy a laboratóriumi, képkötő vagy más diagnosztikai vizsgálatokat

akkreditált helyi laboratóriumban végezzék el a járványügyi korlátozások figyelembe vételével. A változásról a vizsgálóhelynek tájékoztatnia kell a szponzort. A helyi laboratóriumban végzett vizsgálatok felhasználhatók a betegek biztonsága szempontjából szükséges döntések meghozatalához. Amennyiben a laboratóriumi vizsgálatok egyben a vizsgálat végpontját is jelentik, és a biológiai mintákat nincs mód a központi laboratóriumba szállítani, az eredmények értékelésénél ezt jelezni kell a Vizsgálati jelentésben (Clinical Study Report) az ICH E3 előírásainak megfelelően.

Ha egy vizsgálóhelyen nem lehetséges a vizsgálat további folytatása, azt fel kell függeszteni és mindent el kell követni a betegek biztonságának és az adatok megfelelőségének biztosítása érdekében.

Ha a vizsgálat folytatása a vizsgálat helyszínén a továbbiakban nem lehetséges, és a site elköltöztetése akadályba ütközik, a betegeket a lehető legegyszerűbb módon, telefonon kérjük értesíteni. A telefonos vizitekhez hasonlóan ezt is dokumentálni kell, és az előny-kockázat értékelés szem előtt tartásával mérlegelni szükséges, hogy a **vizsgálatot határozatlan időre felfüggeszti-e** a szponzor, vagy leállítja. Erről a döntésről intézetünket **utólag** kérjük írásban értesíteni **az okok és a pontos időpontok megjelenítésével**.

Minden olyan esetben, ha az óvintézkedések/megbetegedések miatt feladatait a vizsgálatvezető ellátni nem képes, a vizsgálatba már korábban is delegált társvizsgáló átveheti a szerepét. Ezt dokumentáltan kell megtennie, Intézetünket pedig elegendő **utólag**, a helyzet normalizálódását követően értesíteni erről a változásról.

Jelenleg nem tudunk olyan vizsgálóhelyekről, melyek bezártak volna, olyanokról igen, ahol a vizsgálóhely más telephelyre költözött. Ha bármely vizsgálat vizsgálati helyszíne egy adott pontban a kialakult krízisnek köszönhetően átköltözik az Intézmény más telephelyére, vagy más egészségügyi Intézménybe és ott folytatja a vizsgálatot, elegendő az Intézetet **utólag** írásban tájékoztatni **a pontos dátumok megjelölésével a címváltozásról**. Amennyiben a vizsgáló a betegek ellátását egy **magánrendelőbe** -mely előzetesen nem szerepelt satellite-site-ként a vizsgálatban – helyezi át, ezt is sürgősséggel megteheti, de kérjük az Intézet és az ETT-KFEB egyidejű értesítését, **utólag** pedig **módosításként** benyújtani.

### **Monitorozás**

A helyszíni tevékenységek, elsősorban az on-site monitorozás, csökkentése érdekében megfelelő alternatív módszerek alkalmazását kell előnyben részesíteni. Az alternatív módszerekről a beteg- és adatbiztonság figyelembevételével végzett kockázatelemzés alapján kell döntenie a vizsgálóhelyekkel egyetértésben, és az elfogadott változtatások alapján módosítani kell a Monitorozási Tervet.

Az alternatív módszerek kiválasztásánál figyelembe kell venni, hogy azok ne rójanak aránytalan terhet a vizsgálóhelyre és személyzetre.

Telefonos vagy video hívások bevezetése megfontolható, amennyiben az nem jelent szükségtelen terhet a vizsgálóhelynek és figyelembe veszi a vizsgálatban résztvevők integritását.

Megfelelő alternatíva lehet a távoli és a centralis monitorozás az EDC rendszeren keresztül a vizsgálati alanyok biztonsága és az adatok minősége szempontjából legfontosabb adatokra összpontosítva.

A forrásadatok ellenőrzése nélkül az alábbi jelzések figyelemmel kísérése:

- a kórtörténet, az ePRO és az e-napló adatai, a fizikális vizsgálatok eredményei és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek protokollnak való megfelelése;
- az EDC-ben látható protokoll deviációk (vizit ablakon kívüli vizit, IMP kezelés időpontja, dózisa és a dózis titrálása, SAE jelentés, a kivonási kritériumok alkalmazása, stb.);
- betegbiztonságot érintő megfigyelések, pl. laboreredmények eltérései, a nemkívánatos események és egyéb értékelések vagy azok hiánya.

A betegadatok megosztása és a Szponzor képviselőjének az egészségügyi intézmények elektronikus adatbázisához való távoli hozzáférése a különösen érzékeny adatok védelme és etikai megfontolások miatt jelenleg nem elfogadható. A betegek dokumentációjának felhőbe töltése a betegek jogainak megsértéséhez vezetne és/vagy az egészségügyi személyzetre aránytalanul nagy terhet róna jelen körülmények között.

Fontos hangsúlyozni, hogy ezen átmeneti intézkedések megfelelő utánkötése a helyzet normalizálódását követően elengedhetetlen és magában foglalja pl. a helyszíni monitorozás frekvenciájának és/vagy idejének növelését az átmeneti intézkedések esetleges hátrányos hatásának megállapítása és kezelése érdekében.

### ***IMP ellátás***

A vizsgálati készítmények és egyéb a klinikai vizsgálatban alkalmazott gyógyszerek (non-IMP) hozzáféréssel kapcsolatban felmerülő problémák kezelését szolgáló intézkedéseket a GMP 13. mellékletével összhangban kell kialakítani. A folyamatokat írásbeli szabályozás alapján az arra képesített és delegált személy végezheti.

Felmerülhet a vizsgálati készítmények vizsgálóhelyek közötti átcsoportosítása, a helyszíni viziten a betegek eredetileg tervezettnél hosszabb időre való ellátása, esetleg az IMP vizsgálóhelyről való kiszállítása a beteg otthonába.

Azon vizsgálatok esetében, ahol az eredeti protokoll szerint a beteg otthonában magának adagolja a vizsgálati készítményt, felmerülhet a vizsgálati készítmény, illetve egyéb a vizsgálat során alkalmazandó gyógyszer (non-IMP, rescue medication) a beteg otthonába való kiszállítása.

Amennyiben a vizsgálati készítményt a beteg otthonába kell kiszállítani, a folyamatnak a vizsgálatvezető felügyelete alatt kell maradnia. Elsősorban a vizsgálóhelyről/intézeti gyógyszerútból való kiszállítást kell előnyben részesíteni. A kiszállítást végző személynek ismernie kell az adott vizsgálati készítmény kezelésére vonatkozó előírásokat. Speciális tárolási körülményeket igénylő vizsgálati szerek esetében fontos, hogy dokumentálják, a szállítás milyen módon történt (pl. hűtőtáska), de **erről a változtatásról Intézetünket írásban nem szükséges tájékoztatni.**

Bármely átmeneti intézkedést úgy kell kialakítani, hogy az biztosítsa

- az adott készítmény előírt szállítási/tárolási feltételeit a szállítás és a beteg otthonában történő tárolás során, különösen speciális körülmények (pl. 2-8 °C) esetén,
- a készítmények biztonságos őrzését, és
- elszámolásának megfelelő dokumentációját.

Ajánlott megfelelő készlet fenntartása az IMP/non-IMP hiány megelőzésére, ha azok vizsgálóhelyre való kiszállítása nehézségekbe ütközne.

Jelenleg **nem támogatjuk, hogy a vizsgálati készítmény közvetlenül a Szponzortól kerüljön a beteg otthonába**, mivel a szponzor nem ismerheti a beteg személyes adatait (név, cím).

-----

Intézetünk vállalja, hogy a Covid-19 kezelésére/megelőzésére irányuló klinikai vizsgálati kérelmeket gyorsított eljárással bírálja el.

Intézetünk igyekszik minden szükséges támogatást megadni a klinikai vizsgálatokban érdekelt feleknek. Tájékoztatásunkat folyamatosan frissítjük, kérjük, hogy továbbra is kísérje figyelemmel.

*Budapest, 2020. március 24.*