

Tájékoztató klinikai vizsgálatok folytonosságáról a COVID-19 (koronavírus) alatt - 2020.05.05.

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 **aktuális 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 folyamatosága 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 elektronikusan 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.

A „sürgős biztonságossági intézkedésként” (USM), illetve lényeges módosításként benyújtandó változásokról az európai ajánlás 6. pontja nyújt további tájékoztatást.

Betegtájékoztatás

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 beleegyezői nyilatkozat a jelenlegi, a rendkívüli helyzetben is követendő jogszabályok előírásai szerint nem engedélyezett.

A COVID-19, valamint megfelelő terápiás lehetőség nélküli súlyos megbetegedések megelőzését vagy kezelését célzó klinikai vizsgálatok esetében a fertőzésveszély csökkentése és a kezelés késleltetésének megelőzése érdekében a betegtájékoztatás és a beleegyezés alternatív módon is történhet. Alternatív tájékoztatás is be kell tartani az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény (Eü Tv) 159 -160. § foglaltakat, a betegtájékoztatás módját a klinikai vizsgálat engedélyezésére

benyújtott dokumentációban ismertetni kell, illetve folyó vizsgálatok esetében lényeges módosításként be kell nyújtani Intézetünknek. Az ETT KFEB, korábbi gyakorlatának megfelelően, előírhatja, hogy az Eü. Tv. 160. §-ban meghatározott sürgős szükség esetén egy független, a vizsgálatban nem érdekelt orvos véleménye alapján beválasztható lehet a beteg, ha a beavatkozás nem tűr halasztást, várható, hogy a beteg állapotát javítja és nem érhető el adott időn belül nyilatkozattételre jogosult személy.

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.

Ha egy klinikai vizsgálat résztvevője nem képes megjelenni a vizsgálóhelyen, szükség lehet más intézkedésekre, például otthoni ápolásra, ha lehetséges, társadalmi távoli igényeket figyelembe véve, vagy telefonon vagy telemedicina eszközein keresztül történő kapcsolatfelvételre a nemkívánatos események azonosítása, valamint a folyamatos orvosi ellátás és felügyelet biztosítása érdekében. Az ilyen módszerek korlátait és kockázatait, valamint az adatvédelem követelményeit azonban figyelembe kell venni, és az ilyen alternatív intézkedéseket megfelelő módon dokumentálni kell.

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, képalkotó eljárásokra vagy más diagnosztikai tesztek elvégzésére a betegek biztonsága érdekében. Ha a vizsgálatban résztvevő nem tud megjelenni a vizsgálóhelyen, akkor elfogadható, hogy a laboratóriumi, képalkotó 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 helyszínen 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.

Kizárólag a COVID-19 okozta megbetegedések kezelését és megelőzését célzó klinikai vizsgálatok, valamint megfelelő terápiás lehetőség nélküli súlyos, életet veszélyeztető megbetegedések megelőzését vagy kezelését célzó pivotális klinikai vizsgálatok esetében az adatbázis lezárása előtti utolsó adattisztítási lépésekhez a pandémia során megengedi máskor nem elfogadható monitorozási módszerek alkalmazását a kritikus adatok (elsődleges végpont, biztonságossági adatok) minőségellenőrzése céljából.

Az elsődleges szempont továbbra is a vizsgálatban résztvevők jogainak, biztonságának és jólétének védelme. Az alternatív monitorozási módszerek alkalmazását a vizsgálóhely személyzetével egyeztetve kell kialakítani oly módon, hogy védjék a vizsgálatban résztvevők jogait, és nem róhatnak aránytalan terhet a vizsgálóhely személyzetére. A vizsgálatvezetőket nem szabad nyomás alá helyezni az alternatív monitorozási módszerek elfogadása érdekében, és mindig prioritásként kell kezelniük a vizsgálat résztvevőinek nyújtandó ellátást.

Az alternatív módszerek kialakítása során be kell tartani az európai ajánlás mellékletében (Annex 1.) megfogalmazott követelményeket.

Jelenleg hazánkban a kórházi elektronikus betegnyilvántartó adatbázisokhoz való távoli hozzáférést ezen rendszerek korlátai miatt nem látjuk megvalósíthatónak.

Az alternatív monitorozás módjáról szóló leírást, tervet, a klinikai vizsgálat engedély kérelmével kell benyújtani Intézetünkhöz. Bármely változást lényeges módosításként kell kezelni.

Fontos hangsúlyozni, hogy ezen átmeneti intézkedések megfelelő utánkövetése 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 képezített 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 gyógyszertárból 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.

A veszélyhelyzet idején az IMP betegek számára történő közvetlen kiszállítása független szerződött partner (disztribútor) bevonásával meghatározott feltételek mellett elfogadható. Az eljárást az európai ajánlás 9. fejezetében megfogalmazott követelmények betartásával kell kialakítani.

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. május 05.

Frissítve: 2020.05.05 16:51