

Stanovisko odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL k probíhajícím klinickým hodnocením a k ještě nezahájeným klinickým hodnocením v souvislosti s COVID-19

(aktualizace ze dne 3. 4. 2020, **doplněno 6. 4. 2020**, plně nahrazuje stanoviska z- ~~20. 3. 2020~~~~13. 3. 2020~~ a ~~16. 3. 2020~~, aktualizované 18. 3. 2020)

V souvislosti s četnými opakujícími se dotazy v reakci na současnou epidemiologickou situaci s koronavirem týkajícími se probíhajících anebo ještě nezahájených klinických hodnocení uvádíme obecná doporučení SÚKL pro případy, kdy zadavatel s ohledem na bezpečnost pacientů / subjektů hodnocení navrhne a plánuje nějaká vlastní opatření reagující na vzniklou globálně závažnou situaci:

Vždy předem telefonicky zjistit situaci u subjektu hodnocení

- zda není v karanténě, protože navštívil rizikovou oblast (seznam rizikových oblastí je aktualizován zde: <https://koronavirus.mzcr.cz/staty-sveta-s-vysokym-rizikem-prenosu-nakazy/>), či nebyl v kontaktu s člověkem, který má potvrzenou infekci koronavirem **nebo nečeká na výsledky testu**
- zda u něho není potvrzena infekce koronavirem **(tuto informaci zapsat do zdravotnické dokumentace a CRF)**
- zda není v domácnosti s osobou, která je v karanténě
- zda souhlasí s navrženým postupem (vizita telefonicky, zaslání studijní medikace kurýrem nebo vyzvednutí příbuzným s potvrzeným přijetím zásilky telefonicky a ověřením správnosti údajů, provedení kontrolních laboratorních odběrů...)

Kontrolní návštěvy:

- 1) Důrazně doporučujeme, je-li to možné, změnu fyzické kontrolní návštěvy subjektu hodnocení z důvodu zajištění jeho bezpečnosti či uzavření zdravotnických zařízení nebo doporučení omezení pohybu fyzických osob vydané vládou na kontrolu telefonickou. Telefonickou vizitu je nutné zdokumentovat včetně zdůvodnění současnou situací. V případě, že bude kontrolní návštěva zcela vynechána s ohledem na zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení, je třeba zdokumentovat a následně zhodnotit dopad na validitu a kvalitu dat z klinického hodnocení.
- 2) V případě návštěvy subjektu hodnocení v centru je nezbytné:
 - Návštěvu domluvit telefonicky předem, aby nedocházelo ke kumulaci pacientů, aby měl zdravotnický personál vyčleněnu dobu na kontrolní vizity – mělo by se to týkat pouze návštěv, které jsou nezbytné a nejsou řešitelné „online“ a nelze je odložit.
 - Zajistit pro zdravotnický personál i pro subjekty hodnocení ochranné pomůcky, nezbytné je to u imunosuprimovaných pacientů (jako např. pacienti dlouhodobě užívací kortikosteroidy, užívací jakoukoliv imunosupresivní léčbu, tj. zvláště onkologičtí pacienti a pacienti po jakékoliv transplantaci). Zajistit ochranné pomůcky by měl zadavatel.

Hodnocené léčivé přípravky – studijní medikace (tzn. i nehodnocené přípravky, dané protokolem, pokud je zajišťuje zadavatel):

- 1) **Hodnocené léčivé přípravky (dále jen „IMP“) – uchovávané při pokojové teplotě, všechny lékové formy vyjma parenterálně podávaných IMP (např. tablety, kapsle, tobolky, aj.):**
 - Možnost poskytnout studijní přípravek pacientům v rámci nadcházející vizity na delší časový úsek, než byl původně plánovaný.
 - V případě, že nebude možno zajistit poskytnutí studijního přípravku přímo pacientovi v rámci nadcházející vizity, je možné mimořádné zaslání studijního přípravku kurýrní službou. Kurýrní služba by vyzvedla léky v centru u zkoušejícího, který za hodnocené léčivé přípravky odpovídá a tuto skutečnost zaznamená do dokumentace subjektu hodnocení. Kurýrní služba doveze studijní medikaci domů pacientovi = subjektu hodnocení, tedy na adresu, kterou jí poskytne zkoušející. Zkoušející se následně

telefonicky přesvědčí / ujistí, že pacient studijní medikaci obdržel a zaznamená tuto skutečnost do dokumentace subjektu hodnocení.

- V případě, že kurýrní služba poveze více medikací současně, musí se zkoušející ujistit i v tom, že subjekt hodnocení obdržel správnou medikaci (dle kódu IMP či kódu subjektu hodnocení), neboť u zaslepených klinických hodnocení je více léčivých přípravků, telefonická kontrola je hlavně z důvodu, aby nedošlo k záměně medikace. Teprve po schválení zkoušejícím o správné zásilce by pacient měl léčbu začít užívat.
- Další možností je vyzvednutí studijní medikace příbuzným, který je při telefonickém rozhovoru se zkoušejícím subjektem hodnocení určen a zaznamenání této změny vydání IMP do zdrojové dokumentace a CRF.

2) IMP – sterilní lékové formy (kromě IMP podávaných i.v.) např. parenterální podání s.c., oční kapky aj., které si subjekty hodnocení aplikují doma sami:

- Platí totéž, co v bodě 1)
- V tomto případě je třeba zohlednit i požadavky na uchovávání studijní medikace, většinou se jedná o přípravky, které mají být uchovávány při teplotě 2 – 8 st. C. V takovém případě je třeba nezbytně zajistit transport přípravků v chladících boxech, které tento požadavek zajistí. Po celou dobu transportu musí být zajištěno kontinuální měření teploty, které bude zdokumentované v dokumentaci klinického hodnocení. Organizaci kurýrní služby by měl zajistit zadavatel, který nese odpovědnost za kvalitu IMP, rovněž by měl tuto službu hradit. Je však nezbytné, aby zkoušející, který má za subjekty hodnocení v centru plnou zodpovědnost, s tímto postupem souhlasil.

3) IMP – parenterální podání – i.v. – bolusem či infuzí, které v centru aplikuje lékař:

- Pokud to protokol umožňuje, doporučujeme odložit vizitu i aplikaci IMP. V protokolech bývá možnost odložení podání přípravku i o 14 dnů.
- Pokud nelze odložit podání přípravku nebo již bylo odloženo na max. možnou dobu, pak lze zajistit
 - Podání na centru za dodržování bezpečnostních hygienických pravidel (viz výše).
 - V případě nouze a nezbytnosti podání IMP doma u pacienta, zajištění takového podání zdravotnickým personálem, který má patřičnou kvalifikaci a je k tomuto vyškolen.
 - Pokud by zadavatel zvažoval využití specializované společnosti, licencované k provádění zdravotní domácí péče na území ČR prostřednictvím kvalifikovaných a řádně vyškolených SZP (střední zdravotnický personál), je nezbytné, aby s tímto postupem souhlasil zkoušející centra, který nese plnou zodpovědnost za subjekt hodnocení včetně zajištění léčby. Měl by s tímto postupem souhlasit poskytovatel zdravotních služeb daného centra. Je otázkou, jak zahrne pojištění klinického hodnocení tuto službu. Jak by bylo řešeno odškodnění v případě újmy na zdraví způsobené výkonem provedeným pracovníkem „zdravotní domácí péče“. IMP musí v takovém případě vydat studijní personál v centru. Pokud by se jednalo o infuze, které musí být připraveny lékárnou, pak by byly vydány pracovníkovi centra na žádanku a následně zkoušejícím či pověřeným pracovníkem centra vydány pracovníkovi zdravotní domácí péče.
 - Injekce, které lze naředit před podáním, postupovat dle pokynů výrobce a je-li to přípustné, naředit přímo před podáním u pacienta za dodržení všech postupů daných manuálem pro farmaceuty.
 - Infuze, které byly připraveny lékárnou, je třeba převážet za přísného dodržení podmínek pro uchovávání naředěného přípravku – tzn. za kontinuálního měření teploty během transportu a eventuálně dalších podmínek daných Protokolem či manuálem.
 - V případě podání IMP, kde je riziko anafylaktické reakce, měly být tyto IMP podány pouze na centru, kde je možnost zajištění intenzivní a resuscitační péče.

4) Zasílání studijní medikace subjektu hodnocení přímo od zadavatele není přípustné ani prostřednictvím třetí strany (zadavatel nemůže znát identifikaci subjektu hodnocení, jeho adresu...).

4)5) Co se týká navracení studijní medikace pacientem na centrum zkoušejícímu lékaři za pomoci kurýrní služby: v tomto případě považujeme zaslání nespotřebované studijní medikace kurýrní službou za nevhodné a

požadujeme, aby pacient uschoval nespotřebovanou studijní medikaci a až po odvolání bezpečnostních opatření vrátil veškerou, tj. pro kontrolu spotřebovanou i nespotřebovanou medikaci při své další osobní návštěvě na centru přímo zkoušejícímu lékaři, který vše zaznamená v dokumentaci subjektu hodnocení.

Podání studijní medikace, která ovlivňuje imunitní systém, není možné / je v kontraindikaci u subjektu hodnocení s potvrzenou nákazou koronavirem.

Kontrolní laboratorní vyšetření:

Pokud mají subjekty hodnocení před podáním IMP podstoupit nezbytné kontrolní vyšetření – krevní obraz, biochemické vyšetření, vyšetření moče, a podání hodnoceného přípravku nelze odložit, je třeba postupovat následovně:

- a. Předem telefonicky domluvit přesný termín návštěvy (i časový) v centru a provedení odběrů.
- b. Zajištění odběrů v domácnosti subjektu hodnocení buď personálem nasmlouvané laboratoře, či smluvně zajištěné zdravotní domácí péče, které k tomu mají vyškolený a kvalifikovaný personál a prostředky a při dodržení všech dalších bezpečnostních opatření výše uvedených (respirátory pro zdravotnický personál, roušky pro subjekty hodnocení, ...) a vyloučení pacientů, kteří jsou v karanténě či žijí s osobou v karanténě nebo u nich byla potvrzena infekce koronavirem.

Informace pro pacienty/ informované souhlasy

V případě potřeby informování subjektů hodnocení doporučujeme využít jiné možnosti než „přímého kontaktu“, např. informace předaná telefonicky a její zdokumentování ve zdrojové dokumentaci a v CRF; písemná emailová informace, potvrzení přijetí emailu subjektem hodnocení a zdokumentování v CRF a zdrojové dokumentaci.

Zkoušející – změny zkoušejících:

V případě onemocnění zkoušejícího / hlavního zkoušejícího může jeho povinnosti dočasně převzít jeho zástupce (spoluzkoušející). Pokud zkoušející zástupce nemá, může jeho povinnosti dočasně převzít a činnost koordinovat zkoušející jiného centra. Další možností je schválení nového zkoušejícího, což je v kompetenci etické komise.

Uzavření centra / otevření nového náhradního centra

V případě uzavření centra v souvislosti se současnou mimořádnou situací (všichni pracovníci v karanténě aj...), lze:

- na nezbytnou dobu pozastavit činnost daného centra a po dohodě zadavatele se zkoušejícími např. převést subjekty hodnocení dočasně do jiného centra. S touto změnou musí subjekt hodnocení souhlasit.
- nebo umožňuje-li to design klinického hodnocení, dočasně klinické hodnocení přerušit.
- nebo není-li jiná možnost, ukončit klinické hodnocení v daném centru a subjekty hodnocení s jejich souhlasem převést na dokončení studie do jiného centra nebo jejich účast v klinickém hodnocení ukončit. V tom případě je třeba je i informovat, jak má pokračovat léčba onemocnění, jedná-li se o chronické či stále trvající onemocnění.

V případě potřeby otevřít nové, náhradní centrum, musí být splněny všechny požadavky GCP a platné legislativy (např. schválení místní etickou komisí, smlouva mezi zadavatelem a poskytovatelem zdravotních služeb aj.). SÚKL a MEK (etická komise pro multicentrická klinická hodnocení) se pouze oznamuje (aktualizace CTA form), není bráno jako podstatný dodatek, nepodléhá na SÚKL náhradě výdajů.

Monitoring klinických hodnocení

Změnu plánu monitoringu z návštěvy v centru na vzdálený monitoring či posun termínů monitoringu nemusí zadavatel SÚKL ani etické komisi hlásit, je třeba vše zdokumentovat a zdůvodnit v dokumentaci klinického hodnocení. K zajištění monitoringu se SÚKL nevyjadřuje ani při schvalování klinických hodnocení, není třeba uvádět do roční zprávy o průběhu klinického hodnocení.

Na četné dotazy k možnosti alternativního zajištění monitoringu uvádíme stanovisko SÚKL (odboru klinických hodnocení a inspektorů správné klinické praxe:

- 1) Centralizovaný monitoring je povolen.
- 2) Remote monitoring - Zdrojová data jsou v současné době v papírové podobě. Remote monitoring formou kopírování či skenování zpráv či zdravotnické dokumentace, pořizování a použití deidentifikovaných certifikovaných kopií nebo certifikovaných kopií deidentifikovaných zdrojových dokumentů je nepřijatelné. Stanovisko SÚKL jak našeho odboru klinických hodnocení léčiv, tak inspektorů správné klinické praxe je shodné, takto zajištěný monitoring bychom posuzovali jako porušení GCP a právních předpisů.
- 3) V případě, kdy by snížení frekvence monitoringu mohlo znamenat ohrožení určitého KH, akceptovali bychom alternativní přístup, např. centrální monitoring + monitoring telekonferenční, pokud by ho bylo z vyřízení zdravotnických pracovníků v centru možné zajistit, tzn. určený pracovník studijního týmu by četl zdrojová data a monitor je v rámci TC kontroloval v CRF. Takto ověřené údaje by bylo nicméně nutné po skončení mimořádné situace podrobit verifikaci standardním způsobem, proto by se tento alternativní postup měl použít pouze v odůvodněných případech identifikovaných na základě analýzy rizik.
- 4) Kombinace centralizovaného + telekonferenčně zajištěného monitoringu je povolena.
- 5) V případě videokonferenčního monitoringu není přípustné zástupci zadavatele/CRO pořizovat jakékoli fotokopie dokumentů (fotografie, printscreeny...). Videokonferenční monitoring musí být zajištěn prostřednictvím zabezpečeného přenosu. Dále musí být prokazatelně zajištěno, že do dokumentace bude nahlížet pouze k tomu určená osoba (monitor) a nebude mít přístup v průběhu videokonference žádná neoprávněná osoba. K tomuto způsobu zajištění monitoringu musí mít zadavatel SP. Je třeba dodržet požadavky GDPR a zákona 110/2019 na zpracování osobních údajů.

Zahajování klinických hodnocení a zařazování subjektů hodnocení do běžících klinických hodnocení:

Zahajování nově schválených klinických hodnocení a zařazování nových pacientů do již běžících klinických hodnocení DŮRAZNĚ NEDOPORUČUJEME!

Výjimkou by byla klinická hodnocení zaměřená na léčbu či prevenci COVID_19

Z důvodu zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení důrazně nedoporučujeme:

- Zahajování nových klinických hodnocení či zařazování nových pacientů / subjektů hodnocení do běžících klinických hodnocení, pokud je to možné.
- Provádění klinických hodnocení s účastí zdravých dobrovolníků či „zdravých pacientů“, tzn. klinických hodnocení, která nemají léčebný přínos pro zařazené subjekty hodnocení, např. bioekvivalence či studií farmakokinetiky.
- Nedoporučujeme zahajovat klinická hodnocení hlavně u studií s léčbou zasahující / ovlivňující imunitní systém.

Vzhledem k variabilitě klinických hodnocení není reálně postihnout všechny možnosti. **Bezpečnost subjektů hodnocení při zajištění validity dat a tedy kvality průběhu klinického hodnocení je na zodpovědnosti zadavatele, bezpečnost subjektu hodnocení v centru je na zodpovědnosti zkoušejícího či hlavního zkoušejícího, který zodpovídá i za celý studijní tým.**

Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb.

§ 56, odst. (3):

Vyskytne-li se v souvislosti s prováděním klinického hodnocení nebo vývojem hodnoceného léčivého přípravku nová skutečnost, která může ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení, jsou zadavatel a zkoušející povinni přijmout okamžitá opatření k ochraně subjektů hodnocení před bezprostředním nebezpečím. Ustanovení odstavců 1 a 2 nejsou tímto dotčena. Zadavatel neprodleně informuje o těchto nových skutečnostech a přijatých opatřeních Ústav a příslušné etické komise.

Způsob zajištění hodnocených přípravků subjektům hodnocení SÚKL nebude schvalovat (nevyjadřujeme se), zadavatel je pouze povinen SÚKL a EK o tom informovat (viz citace zákona o léčivech výše). Žádáme zadavatele, aby jakákoliv navržená mimořádná opatření provedená u běžících či schválených a nezačatých klinických hodnocení SÚKL a etickým komisím oznamovali. Tato opatření evidujeme a vkládáme do dokumentace klinických hodnocení. Oznámení mimořádných opatření nebereme jako podstatný dodatek, nepodléhá náhradě výdajů.

V případě, že zadavatel požaduje mít zdokumentováno, že byl o mimořádných opatřeních vyrozuměn SÚKL, budeme na žádost potvrzovat přijetí dokumentu ~~/či~~ informace elektronicky.

Mimořádná opatření nemají neomezenou platnost, o ukončení možnosti uplatňování těchto mimořádných opatření bude SÚKL s předstihem informovat.

V případě dalších dotazů se obračejte na MUDr. Alici Němcovou, ředitelku odboru klinických hodnocení léčivých přípravků (272 185 817, alice.nemcova@sukl.cz) nebo MUDr. Ondřeje Palána, vedoucího oddělení klinických hodnocení léčiv (272 185 327, ondrej.palan@sukl.cz).

Odbor klinických hodnocení léčivých přípravků

Dne ~~20.~~ 3. 4. 2020, doplněno 6. 4. 2020