

Stanovisko odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL k probíhajícím klinickým hodnocením v souvislosti s COVID-19 ze dne 5. 8. 2022.

V souvislosti s epidemiologickou situací s koronavirem, která má dopad na klinická hodnocení, vydáváme stanovisko SÚKL k možnosti znovuzavedení některých mimořádných opatření, která lze v rámci běžících nebo nově zahajovaných KH uplatňovat:

Znovu platí doporučení vždy předem telefonicky zjistit situaci u subjektu hodnocení

- zda není v karanténě, protože navštívil rizikovou oblast 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...)
- koronavirovou anamnézu doplnit do zdrojové dokumentace i CRF
 - očkování vakcínou na covid-19 (jakou vakcínou, kolik dávek, kdy poslední dávka)
 - prokázané onemocnění COVID-19 (v takovém případě doplnit i další podrobnosti týkající se hospitalizace/léčby doma/ léčby..., jejího trvání, vyléčení...)
 - karanténa z důvodu...
 - COVID-19 prokázán u osoby blízké, žijící ve stejné domácnosti

Doporučení pro běžící či schválená klinická hodnocení

Kontrolní návštěvy:

- 1) V odůvodněných případech je možné změnit fyzické kontrolní návštěvy subjektu hodnocení z důvodu zajištění jeho bezpečnosti 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.

Hodnocené léčivé přípravky – studijní medikace (tzn. i nehodnocené přípravky, dané protokolem, pokud je zajišťuje zadavatel) – níže uvedené alternativní způsoby zajištění studijní medikace pro subjekty hodnocení:

1) Hodnocené léčivé přípravky (dále jen „IMP“) – uchovávané při pokojové teplotě, všechny lékové formy vyjma parenterálně podávaných IMP (např. tablety, 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 mimořádně 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.

- Zajištění kurýrní služby by měl sjednat zadavatel, případně po domluvě se zadavatelem může zajistit člen studijního týmu. Využití kurýrní služby musí být ošetřeno smluvně a smlouva je součástí dokumentace klinického hodnocení. Náklady na kurýrní službu hradí zadavatel.
- Při zasílání hodnocených léčivých přípravků obsahujících omamné či psychotropní látky kurýrní služnou doporučujeme každou zásilku pro subjekt hodnocení zabalit do krabičky či jiného obalu, který člen studijního týmu přelepí lepící páskou, kterou orazítkuje či podepíše. Potvrzení o převzetí zásilky subjektem hodnocení si nechá potvrdit, že zásilka byla uzavřena a neporušená.
- 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 °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.
- Zajištění kurýrní služby by měl sjednat zadavatel, případně po domluvě se zadavatelem může zajistit člen studijního týmu. Využití kurýrní služby musí být ošetřeno smluvně a smlouva je součástí dokumentace klinického hodnocení. Náklady na kurýrní službu hradí zadavatel.
- Při zasílání hodnocených léčivých přípravků obsahujících omamné či psychotropní látky kurýrní služnou doporučujeme každou zásilku pro subjekt hodnocení zabalit do krabičky či jiného obalu, který člen studijního týmu přelepí lepící páskou, kterou orazítkuje či podepíše. Potvrzení o převzetí zásilky subjektem hodnocení si nechá potvrdit, že zásilka byla uzavřena a neporušená.

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

- Pokud to protokol a zdravotní stav pacienta 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 eventuelně dalších podmínek daných Protokolem či manuálem, a celková doba mezi přípravou a podáním přípravku nesmí přesáhnout danou „in-use“ dobu použitelnosti přípravku po jeho naředění, a to v souladu s údaji uvedenými ve Farmaceutickém manuálu.
- 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...).

Podání studijní medikace, která ovlivňuje imunitní systém, není možné / je v kontraindikaci u subjektu hodnocení s potvrzenou nákazou koronavirem. To se netýká klinických hodnocení na COVID-19 a klinických hodnocení, kde zadavatel vyhodnotí risk/benefit ve prospěch podání studijní medikace (např. medikace u onkologických pacientů...).

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.
- c. Zajištění odběrů v místě blízké laboratoři nebo u praktického lékaře, pokud s tím budou souhlasit. Náklady za vyšetření v takovém případě nese zadavatel, nelze je vykazovat zdravotní pojišťovně.

Bezpečnostní hlášení

Zadavatel zajistí zasílání bezpečnostních hlášení z klinických hodnocení (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (dále jen „SUSAR“) do EudraVigilance databáze Pro Klinická hodnocení (KH) jež jsou schválena a vedena podle Direktivy (Clinical Trial Directive 2001/20/EC = CTD) probíhají bezpečnostní hlášení podle pokynu KLH-21, a to jak ve vztahu k SÚKL, tak i ve vztahu k etickým komisím a zkoušejícím.

Pro KH, jež jsou schválena a vedena podle Nařízení (Clinical Trial Regulation 536/2014 = CTR) probíhají bezpečnostní hlášení dle tohoto Nařízení.

Více informací zde <https://www.sukl.cz/leciva/bezpecnostni-hlaseni-v-kh>

Zkoušející hlásí nežádoucí účinky rovněž dle původního plánu.

Bezpečnostní hlášení by měla zahrnovat i informace v souvislosti s koronavirem a COVID-19. Od 4.5.2020 jsou zavedeny nové kódy v terminologii MedDRA, které lze využít pro hlášení SAE – nové kódy. Koronavirová anamnéza by měla být doplněna u všech zařazených subjektů hodnocení v běžících klinických hodnocení a měla by být i součástí vstupního vyšetření pro nově zařazované subjekty hodnocení (pacienty i zdravé dobrovolníky).

Informace pro pacienty/ informované souhlasy

V případě potřeby informování subjektů hodnocení je možné využít i 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;
- O opatřeních v souvislosti s COVID-19 doporučujeme pacienty informovat **formou samostatného dodatku k ICF**. Tento dokument pak bude SÚKL pouze brát na vědomí, neboť platnost takového dokumentu je pouze po dobu platnosti stanoviska SÚKL.
- V případě vydání **dodatku k informacím pro pacienta/informovanému souhlasu** (dále jen „dodatek IP/IS“) nebo **aktualizované verze informací pro pacienta/informovaného souhlasu** (dále jen „IP/IS“) s jinými informacemi ke KH než o COVID-19, je třeba tento dodatek IP/IS nebo aktualizovanou verzi IP/IS předložit SÚKL a etické komisi ke schválení před jejím použitím v klinickém hodnocení. Výjimku tvoří dodatky IP/IS nebo aktualizované verze IP/IS s bezpečnostními informacemi, které je třeba oznámit subjektům hodnocení co nejdříve. V takovém případě jsou dodatky IP/IS či aktualizované verze IP/IS předloženy subjektům hodnocení co nejdříve a následně jsou notifikovány SÚKL a etické komisi.
- Dodatek IP/IS či aktualizovanou verzi lze poslat subjektu hodnocení e-mailem či poštou, nelze ale vyžadovat podepsání takto doručeného dokumentu a zaslání podepsaného dokumentu poštou či sken podepsaného dokumentu zpět. V případě emailu požádá zkoušející/člen studijního týmu subjekt hodnocení o potvrzení přijetí dokumentu a zaznamená tuto skutečnost do CRF, email přidá do zdrojové dokumentace. V případě zaslání dokumentu poštou ověří obdržení dokumentu telefonicky a zaznamená do CRF a zdrojové dokumentace. Při další návštěvě subjekt hodnocení podepíše dodatek IP/IS nebo aktualizovanou verzi IP/IS, uvede datum dne návštěvy a potvrdí, že byl s tímto dokumentem seznámen.

V případě dalších dotazů se obraťte na MUDr. Alici Němcovou, ředitelku odboru klinických hodnocení léčivých přípravků (272 185 817, alice.nemcova@sukl.cz) nebo MUDr. Eva Hrušková Reinová, vedoucí oddělení klinických hodnocení léčiv (272 185 317, eva.hruskovareinova@sukl.cz).

Odbor klinických hodnocení léčivých přípravků

Dne 5. 8. 2022