**[Ειδικές για την Ελλάδα συμπληρωματικές συστάσεις, σχετικά με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες για τη διαχείριση των Κλινικών Δοκιμών κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19**

 **Έκδοση 1- 10 Απριλίου 2020**

Oι Ευρωπαϊκές Αρχές εξέδωσαν σειρά οδηγιών με σκοπό να μετριασθούν οι επιπτώσεις της πανδημίας COVID-19 στη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών.

Αναζητείστε τις επικαιροποιημένες οδηγίες:

* στον ιστότοπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΑ) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice#guidance-on-clinical-trial-management-during-the-covid-19-pandemic-section>
* στον ιστότοπο της Ευρωπαϊκής Επιτροπής με την κοινοτική νομοθεσία (Eudralex, Vol. 10)

 <https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en>

***(Τελευταία ενημέρωση: Έκδοση 2, 27 Μαρτίου 2020)***

Οι Χορηγοί και οι Ερευνητές οφείλουν να λάβουν υπόψη πως οι ανωτέρω οδηγίες αποτελούν μεν προϊόν μιας εναρμονισμένης προσέγγισης σε ευρωπαϊκό επίπεδο, αλλά συμπληρώνονται από επιπλέον οδηγίες για ζητήματα που εξακολουθούν να υπόκεινται σε εθνικές νομοθεσίες και διατάξεις. Αναγνωρίζεται ότι οι παρούσες ιδιαζόντως δύσκολες συνθήκες εξαιτίας της πανδημίας COVID-19 επιβάλλουν στον Χορηγό/CRO τη λήψη έκτακτων μέτρων ώστε να διασφαλισθεί η συνέχιση κλινικών δοκιμών, να προασπισθεί η ασφάλεια των συμμετεχόντων και να διατηρηθεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της κλινικής έρευνας. Για την αποσαφήνιση αυτών των επιπλέον ζητημάτων κατά τη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών, παρέχονται οι παρακάτω συστάσεις.

**Σημειώνεται πως λόγω της εξελισσόμενης κατάστασης με την πανδημία COVID-19, οι συστάσεις ενδέχεται να τροποποιηθούν με νεότερη ενημέρωση.**

1. **Συστάσεις για αλλαγές στην Επιτήρηση**

α) Επιτήρηση εξ αποστάσεως (remote monitoring)

Παρέχεται η δυνατότητα τροποποίησης στο σχέδιο επιτήρησης ώστε μια κλινική δοκιμή να επιτηρείται εξ αποστάσεως. Τέτοιες αλλαγές αφορούν στην ενίσχυση της συγκεντρωτικής επιτήρησης (centralized monitoring) και των τηλεφωνικών επαφών έναντι επιτόπου επισκέψεων, όταν αυτό είναι εφικτό. O Χορηγός/CRO οφείλει να αξιολογήσει τις ενδεχόμενες συνέπειες από τις αλλαγές στο σχέδιο επιτήρησης και να διασφαλίσει ότι η όποια ελάττωση στον αριθμό των επισκέψεων στο κέντρο δεν θα επηρεάσει την ποιότητα της μελέτης και την ασφάλεια των συμμετεχόντων. Αιτιολογημένες αποκλίσεις από το ισχύον σχέδιο επιτήρησης θα πρέπει να τεκμηριώνονται και όπου απαιτείται ο Χορηγός/CRO οφείλει να προβαίνει σε τροποποίηση.

β) Έλεγχος Πηγαίων Εγγράφων (SDV)

Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι πηγαία έγγραφα ασθενών δεν μπορούν να ελεγχθούν εξ αποστάσεως, δηλαδή στην Ελλάδα το remote SDV δεν επιτρέπεται. Αυτό συνεπάγεται πως ακόμη και στην περίπτωση που στο κέντρο καλυφθούν αναγνωριστικά της ταυτότητας των ασθενών στοιχεία στα έγγραφα αυτά δεν επιτρέπεται η καθ΄ οιονδήποτε τρόπο και μέσο αποστολή τους προς τον επιτηρητή για εξ’ αποστάσεως έλεγχο. Ο Χορηγός/CRO θα πρέπει να έχει προγραμματίσει διορθωτικές ενέργειες για τη μετρίαση των επιπτώσεων της μειωμένης επιτήρησης όταν ομαλοποιηθεί η κατάσταση.

γ) Έλεγχος Πηγαίων Εγγράφων ειδικά για κλινικές δοκιμές COVID-19

Λαμβάνοντας υπόψη τις εξαιρετικά κρίσιμες συνθήκες και μόνο για τις κλινικές δοκιμές COVID-19, μέθοδοι remote SDV θα ήταν δυνητικά αποδεκτές εφόσον κριθούν αναγκαίες σε μεμονωμένες περιπτώσεις και κατά περίπτωση, εφόσον έχουν προηγουμένως αποκλεισθεί εναλλακτικές μέθοδοι επιτήρησης. Για τη συγκεκριμένη περίπτωση εφαρμογής μεθόδων remote SDV στις κλινικές δοκιμές COVID-19, οι μέθοδοι αυτές θα πρέπει:

* να έχουν προσεκτικά αξιολογηθεί και να αποτυπώνονται σε συγκεκριμένο SOP του Χορηγού/CRO
* να έχουν αξιολογηθεί και να είναι αποδεκτές από την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας
* να είναι αποδεκτές από τον DPO (Data Protection Officer) του ερευνητικού κέντρου που πρόκειται να εφαρμοσθούν. Ειδικότερα, η εφαρμογή αυτών των έκτακτων μέτρων από Χορηγούς/CRO, Ερευνητές και Νοσηλευτικά Ιδρύματα θα πρέπει να βρίσκεται σε συμμόρφωση με τον GDPR 2016/679 και πιο συγκεκριμένα με το Άρθρο 5 (1) και τα επιμέρους εδάφια γ) (ελαχιστοποίηση των δεδομένων) και στ) (ακεραιότητα και εμπιστευτικότητα).
* να τίθενται σε γνώση του ασθενούς και να υπάρχει συναίνεση (μέσω του ICF)

Υπό τις παραπάνω προϋποθέσεις, η μεθοδολογία για remote SDV μπορεί να περιλαμβάνει επίδειξη των πηγαίων εγγράφων από το κέντρο προς τον επιτηρητή μέσω διαδικτυακής τηλεδιάσκεψης, αρκεί να μην γίνεται εγγραφή και αποθήκευση των ηλεκτρονικών αποτυπωμάτων (στιγμιότυπα οθόνης, αρχειοθέτηση ηλεκτρονικής αλληλογραφίας κλπ.) των παραπάνω ενεργειών.

1. **ΙCF και λήψη συναίνεσης από ασθενείς σε κλινικές δοκιμές COVID-19**

 Η λήψη της συναίνεσης ασθενών με COVID-19 που βρίσκονται σε θάλαμο αρνητικής πίεσης ή απομόνωση υπόκειται σε αντικειμενικές δυσκολίες. Σε αναλογία με τα αναφερόμενα στην ΠΝΠ της 30.3.2020 "Μέτρα αντιμετώπισης της πανδημίας του κορωνοϊού COVID-19 και άλλες κατεπείγουσες διατάξεις" (ΦΕΚ Α 75) σε κάθε περίπτωση που δεν είναι δυνατό να χορηγηθεί έγγραφη συναίνεση του ασθενούς, των συγγενών του ή των νόμιμων εκπροσώπων του, ο κύριος ερευνητής δύναται να τη λάβει με κάθε άλλο πρόσφορο μέσο, όπως με ηλεκτρονικό ταχυδρομείο, sms ή έστω προφορικά, βεβαιώνοντας αυτό στα αρχεία της κλινικής δοκιμής.

Για τους ασθενείς που δεν βρίσκονται σε συνείδηση, οι διαδικασίες λήψης συναίνεσης περιγράφονται στο Αρ. 9 (Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση) και Αρ. 12 (Κλινικές δοκιμές σε καταστάσεις επείγουσας ανάγκης) της ΥΑ Γ5α/59676 ΦΕΚ 4131/22.12.2016.

Για τους ασθενείς που τελούν εν συνειδήσει και κρίνεται πως είναι σε θέση να δώσουν ενυπόγραφη συναίνεση μπορούν να εφαρμοσθούν οι εξής επιλογές:

* ο/η ασθενής συναινεί προφορικά παρουσία μάρτυρα ικανού προς δικαιοπραξία και μη συνδεόμενου καθ΄ οιονδήποτε τρόπο με την κλινική δοκιμή (Aρ. 2(j) Οδηγία 2001/20/EC), ο οποίος στη συνέχεια υπογράφει το ICF. Ο κύριος ερευνητής θα πρέπει να καταγράψει το πώς έγινε η επιλογή του μάρτυρα.
* ο/η ασθενής και ο λαμβάνων την συναίνεση υπογράφουν ξεχωριστά ICF. Αρχειοθετείται προσωρινά στο αρχείο του ερευνητή το υπογεγραμμένο από τον ερευνητή ICF, ενώ το αντίστοιχο υπογεγραμμένο από τον ασθενή παραμένει στον θάλαμο αρνητικής πίεσης/απομόνωση. Εναλλακτικά, η σελίδα υπογραφής του ΙCF του ασθενούς φωτογραφίζεται μέσω διαφανούς διαχωριστικού και η φωτογραφία φυλάσσεται στο αρχείο του ερευνητή. Όταν και εφόσον αργότερα καταστεί εφικτό και το συντομότερο δυνατόν, ένα πλήρως υπογεγραμμένο ICF θα πρέπει να ληφθεί από τον συμμετέχοντα.
1. **Συστάσεις για αλλαγές στη διανομή των ερευνητικών φαρμάκων (ΥΕΦΠ)**

Η δυνατότητα απ’ ευθείας αποστολής ερευνητικού φαρμάκου από τον Χορηγό προς τον συμμετέχοντα ασθενή «Direct from sponsor to trial participant» δεν είναι αποδεκτή στην Ελλάδα.

α) Απ’ ευθείας αποστολή ΥΕΦΠ από το κέντρο

Λαμβάνοντας υπόψη τις τρέχουσες δυσκολίες πρόσβασης σε πολλά ερευνητικά κέντρα, αλλά και τον κατ’ οίκο περιορισμό πολλών συμμετεχόντων ασθενών, η αποστολή ΥΕΦΠ μπορεί να γίνει με ευθύνη του κυρίου ερευνητή από τα ερευνητικά κέντρα προς τους συμμετέχοντες. Ο τρόπος αυτός εξασφαλίζει την προστασία των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων από τον Χορηγό αλλά και τον ορθό χειρισμό των ερευνητικών φαρμάκων που προηγείται της διανομής τους στους συμμετέχοντες (όπως τεκμηρίωση παραλαβής ερευνητικού φαρμάκου σε καλή κατάσταση και καταγραφής της θερμοκρασίας κατά τη μεταφορά, διεργασίες IVRS, αντιστοίχιση συγκεκριμένου κιτ με συγκεκριμένο ασθενή, συμπλήρωση αρχείων λογιστικού απολογισμού φαρμάκου κλπ).

Επισημαίνεται πως τέτοιου είδους απ’ ευθείας αποστολή από το κέντρο μπορεί να γίνει μόνο όταν το ΥΕΦΠ μπορεί να λαμβάνεται στο σπίτι. Στοιχεία ταυτοποίησης και διευθύνσεις συμμετεχόντων δεν θα πρέπει να κοινοποιούνται εκτός κέντρου εκτός από τα απαραίτητα συνοδευτικά έγγραφα της απ’ ευθείας αποστολής του ΥΕΦΠ από το κέντρο προς τον συμμετέχοντα. Τεκμηρίωση αυτών των εγγράφων αποστολής διατηρεί μόνο το κέντρο για λόγους ανιχνευσιμότητας των αποστολών. Εάν απαιτηθούν αντίγραφα αυτών των εγγράφων αποστολής από τον Χορηγό/CRO π.χ. για λόγους σχετικούς με αποκλίσεις από το πρωτόκολλο ή ζητήματα ποιότητας, τα σχετικά πεδία με τα στοιχεία ταυτοποίησης και τη διεύθυνση του συμμετέχοντα θα πρέπει μόνιμα να καλυφθούν πριν τα αντίγραφα φύγουν από το κέντρο.

Για την εκτέλεση της απ’ ευθείας αποστολής ΥΕΦΠ το κέντρο μπορεί να χρησιμοποιήσει εταιρεία ταχυμεταφοράς (courier), εντεταλμένη είτε κατά περίπτωση είτε μετά από συμβόλαιο με τον Χορηγό. Σε κάθε περίπτωση τα έξοδα αποστολής δεν πρέπει να επιβαρύνουν τον συμμετέχοντα.

Ο κύριος ερευνητής μπορεί να αναθέσει αρμοδιότητές του (π.χ. χορήγηση του ΥΕΦΠ στο σπίτι του ασθενούς) σε επί τούτου εκπαιδευμένο προσωπικό υπό την ευθύνη του (ICH GCP Aρ. 4.2.5 και 4.2.6). Σχετικά με διαδικασίες των κλινικών δοκιμών που πραγματοποιούνται στο σπίτι του συμμετέχοντα αντί για το ερευνητικό κέντρο και σχετικά με τη δυνατότητα που παρέχεται στον ερευνητή κατά τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής να αναθέσει σε τρίτους αρμοδιότητες που του ανήκουν, ανατρέξτε στο σύνδεσμο με τα GCP Q&A (Ερ. 10 και 11) στον ιστότοπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΑ):

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>

β) Ενημέρωση και συναίνεση συμμετέχοντα για τις αλλαγές στη διανομή των ΥΕΦΠ

Ο συμμετέχων ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί, να συναινέσει και να εκπαιδευθεί για την αλλαγή στον τρόπο διανομής των ΥΕΦΠ.

Η ενημέρωση και συναίνεση των συμμετεχόντων για τις αλλαγές στη διανομή μπορούν να γίνουν προφορικά και εξ αποστάσεως (μέσω τηλεφωνικής ή βίντεο-κλήσης). Η τεκμηρίωση για τις παραπάνω ενέργειες δύναται να γίνει με ένα επιβεβαιωτικό email ή κάποιο εναλλακτικό τρόπο (π.χ. ηχητικό μήνυμα) και να καταγράφεται από τον ερευνητή στο φάκελο του ασθενούς.

Η παραπάνω διαδικασία πρέπει να αποτυπωθεί στο ICF με τη μορφή ενός ICF Addendum (προσάρτημα) με προσωρινή ισχύ. Με την παραλαβή του ΥΕΦΠ μέσω courier ο συμμετέχων ασθενής μπορεί να υπογράψει αυτό το προσωρινό ICF Addendum και αντίγραφό του να επιστραφεί στο κέντρο. Όταν δεν συντρέχουν πλέον συνθήκες πανδημίας, οι συμμετέχοντες που έδωσαν προφορική και εξ αποστάσεως συναίνεση, θα πρέπει δώσουν έγγραφη συναίνεση σε επικαιροποιημένη έκδοση ICF που θα έχει εγκριθεί από τις αρμόδιες αρχές.

1. **Ενέργειες Χορηγού/CRO για τροποποίηση κλινικής δοκιμής**

Με γνώμονα το επείγον των μέτρων παρέχεται άμεσα η δυνατότητα να εφαρμοσθούν οι αλλαγές στη διανομή ΥΕΦΠ όπως περιγράφονται παραπάνω και στη συνέχεια να ενημερωθούν το συντομότερο ο ΕΟΦ και η ΕΕΔ. Εάν σύμφωνα με το ισχύον πρωτόκολλο ο συμμετέχων ασθενής ελάμβανε το ΥΕΦΠ στο σπίτι, αρκεί μια ενημέρωση. Για τις υπόλοιπες περιπτώσεις που θα πρέπει να αλλάξει η διαδικασία λήψης ΥΕΦΠ, απαιτείται ουσιώδης τροποποίηση του πρωτοκόλλου, όπως και να διασφαλισθεί η επί τούτου εκπαίδευση των συμμετεχόντων στο χειρισμό και λήψη του ΥΕΦΠ.

Σχετικά με την υποβολή εγγράφων στο πρωτόκολλο του ΕΟΦ, υπενθυμίζουμε την από [23/03/20 ανακοίνωση, όπως επικαιροποιήθηκε στις 07/04/2020](https://www.eof.gr/web/guest/home?p_p_id=62_INSTANCE_0eNL&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_count=11&_62_INSTANCE_0eNL_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&_62_INSTANCE_0eNL_groupId=12225&_62_INSTANCE_0eNL_articleId=4844572&_62_INSTANCE_0eNL_version=1.0), σχετικά με την εφαρμογή ηλεκτρονικού πρωτοκόλλου και προτρέπουμε σε αναζήτηση στον ιστότοπο του Οργανισμού νέων επικαιροποιημένων ανακοινώσεων σχετικά με τη λειτουργία του πρωτοκόλλου.