



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

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 3

Αθήνα, 17 Φεβρουαρίου 2021

Οι Ευρωπαϊκές Αρχές προχώρησαν σε νέα έκδοση οδηγιών με σκοπό να μετριασθούν οι επιπτώσεις της πανδημίας COVID-19 στη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών.

Αναζητείστε τις επικαιροποιημένες στις 04/02/2021, Έκδ.4 οδηγίες:

- στον ιστότοπο του [Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων \(EMA\)](#)
- στον ιστότοπο της [Ευρωπαϊκής Επιτροπής με την κοινοτική νομοθεσία \(Eudralex, Vol. 10\)](#)

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 κλιμάκωσης 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.

Σημειώνεται πως λόγω της εξελισσόμενης κατάστασης με την πανδημία COVID-19, οι συστάσεις ενδέχεται να τροποποιηθούν με νεότερη ενημέρωση και πως το περιεχόμενο της παρούσας σύστασης έχει ισχύ μέχρι την ομαλοποίηση των συνθηκών από τις επιπτώσεις της πανδημίας.

Οι αλλαγές από την προηγούμενη Έκδοση 2 αφορούν κυρίως τον εξ αποστάσεως έλεγχο των πηγαίων εγγράφων.

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. Ο 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)

Όπως τονίστηκε σε προηγούμενες εκδόσεις, τα πηγαία έγγραφα συμμετεχόντων δεν μπορούν να ελεγχθούν εξ αποστάσεως, δηλαδή στην Ελλάδα remote SDV δεν επιτρέπεται. Με δεδομένη όμως τη διατήρηση κρίσιμων συνθηκών και μόνον για όσο διαρκεί η πανδημία, μέθοδοι εξ αποστάσεως SDV θα μπορούσαν κατ' εξαίρεση να εφαρμοσθούν για τις εξής κατηγορίες κλινικών δοκιμών και μόνον και **εφόσον έχουν προηγουμένως αποκλεισθεί από τον Χορηγό εναλλακτικές μέθοδοι επιτήρησης:**

- Τις κλινικές δοκιμές θεραπείας ή πρόληψης της COVID-19
- Τις κλινικές δοκιμές για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ασθένειες
- Όπου η μη πραγματοποίηση SDV σε κρίσιμα δεδομένα ενδέχεται να προκαλέσει μη αποδεκτούς κινδύνους στην ασφάλεια των ασθενών ή στην αξιοπιστία/ακεραιότητα των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής
- Τις κλινικές δοκιμές που προορίζονται για συμμετέχοντες που ανήκουν σε ιδιαίτερως ευπαθείς ομάδες, όπως παιδιά ή άτομα που προσωρινά ή μόνιμα αδυνατούν να παράσχουν συναίνεση
- Τις κομβικές κλινικές δοκιμές (pivotal trials)

Για τη συγκεκριμένη κατ' εξαίρεση περίπτωση εφαρμογής μεθόδων εξ αποστάσεως SDV στις **παραπάνω περιπτώσεις**, οι μέθοδοι αυτές θα πρέπει:

- να έχουν προσεκτικά αξιολογηθεί και να αποτυπώνονται σε συγκεκριμένο SOP / σχέδιο επιτήρησης του Χορηγού/CRO. Η αξιολόγηση των μεθόδων θα πρέπει να εδράζει στην προστασία των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων, αλλά και στην αποφυγή επιβολής επιπλέον φόρτου στο ερευνητικό κέντρο και να διέπεται από τη λογική της αναγκαιότητας και της αναλογικότητας
- να έχουν αξιολογηθεί και να είναι αποδεκτές από την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας
- να είναι εγγράφως αποδεκτές από το ερευνητικό κέντρο [κατόπιν συνεννόησης με 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)

- ο να περιγράφονται στο ICF ώστε να τίθενται σε γνώση του ασθενούς και να υπάρχει συναίνεση
- ο να περιγράφονται σε υπογεγραμμένη από τον επιτηρητή συμφωνία εμπιστευτικότητας για τη μη εγγραφή και αποθήκευση των ηλεκτρονικών αποτυπωμάτων (στιγμιότυπα οθόνης, αρχειοθέτηση ηλεκτρονικής αλληλογραφίας κλπ.) από τη μέθοδο εξ αποστάσεως SDV που θα εφαρμοσθεί

Για τις κλινικές δοκιμές θεραπείας ή πρόληψης της COVID-19 τα παραπάνω μπορούν να περιλαμβάνονται στην αρχική κατάθεση. Για τις υπόλοιπες προαναφερθείσες κατηγορίες κλινικών δοκιμών μπορούν να εφαρμοσθούν εφόσον κατατεθούν ως ουσιώδης τροποποίηση προς ΕΟΦ/ΕΕΔ με την αντίστοιχη τεκμηρίωση. Στην περίπτωση πολυκεντρικής κλινικής δοκιμής που ένα κέντρο έχει δεχθεί να εφαρμοσθεί rSDV ενώ άλλο όχι, η αίτηση τροποποίησης θα γίνεται αποδεκτή μόνο για τα κέντρα της κλινικής δοκιμής που έχουν αποδεχθεί το rSDV.

Η μεθοδολογία rSDV μπορεί να περιλάβει την επίδειξη των πηγαίων εγγράφων από το κέντρο προς τον επιτηρητή μέσω διαδικτυακής τηλεδιάσκεψης, την ηλεκτρονική αποστολή αντιγράφων ψευδοανωνυμοποιημένων αρχείων από το κέντρο στον επιτηρητή και την εξ αποστάσεως ελεγχόμενη είσοδο του επιτηρητή σε ήδη εγκατεστημένο στο ερευνητικό κέντρο, πιστοποιημένο ηλεκτρονικό ιατρικό μητρώο ασθενών συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή.

Ειδικότερα, όσον αφορά στην προστασία των προσωπικών δεδομένων, ακόμη και εάν μια κλινική δοκιμή εμπίπτει στις παραπάνω κατηγορίες, εξ αποστάσεως SDV δεν επιτρέπεται να εφαρμοσθεί εάν εκ των προτέρων δεν διασφαλίζονται η ασφάλεια και η προστασία των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων. Σχετικά, προτρέπουμε στο Προσάρτημα 1 (σελ. 19) της επικαιροποιημένης οδηγίας (Έκδ. 4) στις 04/02/2021 των Ευρωπαϊκών Αρχών για τις δικλίδες ελέγχου που διασφαλίζουν την προστασία των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων, επιτρέποντας έτσι την εφαρμογή εξ αποστάσεως SDV.

2. ICF 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 συμμετέχοντα, 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 (Αρ. 2(j) Οδηγία 2001/20/ΕC), 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. Αρχαιοθετείται 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 ICF 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.

3. 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 και μπορεί να καταστεί εφικτή μόνο με τροποποίηση των σχετικών εθνικών νομοθετικών διατάξεων.

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 και μη ΥΕΦΠ ή συσκευών που κανονικά θα παρέχονταν 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. Στο Κεφ. 9 της επικαιροποιημένης στις 04/02/2021 οδηγίας των Ευρωπαϊκών Αρχών παρέχονται περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τους όρους του συμβολαίου ανάμεσα σε Χορηγό και τρίτους για την κατ' οίκον αποστολή ΥΕΦΠ. Σε κάθε περίπτωση τα έξοδα αποστολής δεν πρέπει να επιβαρύνουν τον συμμετέχοντα.

Ο κύριος ερευνητής μπορεί να αναθέσει αρμοδιότητές του (όπως π.χ. η χορήγηση του ΥΕΦΠ στο σπίτι του ασθενούς) σε επί τούτου εκπαιδευμένο προσωπικό υπό την ευθύνη του (ICH GCP Αρ. 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 \(EMA\)](#)

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 συμμετέχοντα.

Η διαδικασία αυτή θα πρέπει να αποτυπωθεί στο ICF με τη μορφή ενός ICF Addendum (προσάρτημα) με προσωρινή ισχύ, το οποίο ενέχει θέση τεκμηρίωσης της προφορικής συναίνεσης του συμμετέχοντα και μπορεί να είναι είτε το απεσταλμένο

* Τέτοιοι εναλλακτικοί τρόποι συναίνεσης μπορούν να εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της πανδημίας και για άλλες εξαιρετικές περιπτώσεις όπου η δια ζώσης συναίνεση κριθεί ανέφικτη ή επιβαρυντική για τους συμμετέχοντες

επιβεβαιωτικό email, είτε μια επιστολή επιβεβαίωσης της συναίνεσης που υπογράφει ο συμμετέχων κατά την παραλαβή του ΥΕΦΠ από τον courier.

Με γνώμονα το επείγον των συνθηκών παρέχεται άμεσα η δυνατότητα να εφαρμοσθούν τα παραπάνω, αλλά οι αλλαγές στις διαδικασίες της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να αποτυπωθούν στο έντυπο συναίνεσης με τη δημιουργία μόνιμου ICF Addendum ή επικαιροποίηση/νέα έκδοση του υπάρχοντος ICF (ανάλογα με τις αλλαγές που εφαρμόστηκαν) και να κατατεθούν ως ουσιώδης τροποποίηση προς έγκριση σε ΕΟΦ/ΕΕΔ. Το εγκεκριμένο ICF Addendum, ή νέα έκδοση του υπάρχοντος ICF θα πρέπει να υπογραφεί από τον συμμετέχοντα σε επόμενη επίσκεψή του στο κέντρο μετά την ομαλοποίηση της κατάστασης ή σε επόμενη παραλαβή φαρμάκου μέσω courier (με ιδιαίτερη μέριμνα στην περίπτωση αυτή για την παραλαβή από τον συμμετέχοντα του τελικώς υπογεγραμμένου και από τον κύριο ερευνητή εντύπου).

Σημειώνεται πως όσο διαρκεί η πανδημία, η παραλαβή του ΥΕΦΠ από στενό συγγενή ή φροντιστή του συμμετέχοντα είναι αποδεκτή, αλλά θα πρέπει να τεκμηριώνεται στα αρχεία της κλινικής δοκιμής. Το έντυπο συναίνεσης όμως θα πρέπει να υπογράφεται από τον συμμετέχοντα.

4. Ενέργειες Χορηγού/CRO για ενημέρωση ΕΟΦ/ΕΕΔ

Όπως περιγράφεται στο Κεφ. 6 της επικαιροποιημένης στις 04/02/2021 οδηγίας των Ευρωπαϊκών Αρχών είναι ευθύνη του Χορηγού να εκτιμήσει την επίδραση των όποιων αλλαγών επέλθουν σε μια κλινική δοκιμή στην ασφάλεια των συμμετεχόντων, στη μεταβολή του ισοζυγίου οφέλους/κινδύνου προς αυτούς και στην επιστημονική αξία των αποτελεσμάτων της και κατόπιν να προχωρήσει ανάλογα σε λήψη εκτάκτων μέτρων ασφαλείας, ουσιαστικών τροποποιήσεων ή ενημερώσεων για παρεκκλίσεις από τις διαδικασίες του πρωτοκόλλου.

Σχετικά με την υποβολή εγγράφων στο πρωτόκολλο του ΕΟΦ, υπενθυμίζουμε την από [23/03/20 ανακοίνωση, όπως επικαιροποιήθηκε στις 07/04/2020](#), σχετικά με την εφαρμογή ηλεκτρονικού πρωτοκόλλου και προτρέπουμε σε αναζήτηση στον ιστότοπο του Οργανισμού νέων επικαιροποιημένων ανακοινώσεων σχετικά με τη λειτουργία του πρωτοκόλλου.