

USMERNENIE ŠÚKL PRE MANAŽMENT KLINICKÝCH SKÚŠANÍ NA SLOVENSKU POČAS KRÍZOVEJ SITUÁCIE V DÔSLEDKU PANDÉMIE COVID-19

Verzia 3 (09.04.2021)

Vzhľadom na pretrvávajúcu krízovú situáciu súvisiacu s pandémiou COVID-19 a následné reštriktívne opatrenia pre klinické skúšania, a s cieľom zabezpečiť ochranu práv, bezpečnosti a zdravia účastníkov klinického skúšania a zachovať primeranú kvalitu údajov z klinických štúdií vrátane tých, ktoré sa používajú v žiadostiach o povolenie na uvedenie liekov na trh ako aj aktualizáciou celoeurópskeho usmernenia GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC (Version 4, 04.02.2021) (ďalej len celoeurópske usmernenie), ŠÚKL vydáva nasledovné odporúčania:

1. Zabezpečenie zdravotnej starostlivosti účastníkom klinického skúšania (ďalej len „KS“)

- Odporúčame, ak je to možné po dohode so zadávateľom KS, zmenu osobnej kontrolnej návštevy účastníka na centre KS na telefonickú kontrolu a to z dôvodu jeho bezpečnosti, či uzavretia zdravotníckeho zariadenia, alebo odporúčania obmedzeného pohybu fyzických osôb vydané vládou. Daný telefonický kontakt je potrebné účastníkovi riadne vysvetliť a riadne zdokumentovať do zdravotnej dokumentácie vrátane dôvodu kontaktu, epidemiologických skutočností (napr. účastník KS je v karanténe) a súhlasu s novým postupom (napr. telefonické návštevy, zaslanie skúšaného lieku kuriérom, vzdialená kontrola zdravotnej dokumentácie). Informovanie a súhlas účastníka KS s novým postupom sa môže potvrdiť e-mailom, ak je to možné. Neskôr, keď sa situácia stabilizuje a účastník bude môcť navštíviť centrum KS, je potrebné, aby potvrdil svoj súhlas so všetkými zmenami počas epidemiologických obmedzení podpisom novej verzie Informovaného súhlasu;
- V prípade, ak bude kontrolná návšteva centra KS presunutá, alebo úplne vynechaná s ohľadom na zaistenie bezpečnosti účastníkov KS, je potrebné zdokumentovať a následne zhodnotiť dopad na validitu a kvalitu dát z klinického skúšania;
- V prípade, ak návšteva centra KS je nevyhnutná a zdravotnícke zariadenie ju umožňuje, je potrebné prijať do najvyššej možnej miery také bezpečnostné hygienické opatrenia, aby nedošlo ku kumulácii pacientov (napr. telefonické objednanie, vyčlenená doba pre kontrolné návštevy mimo bežných pacientov) a boli poskytnuté ochranné pomôcky ako pre účastníkov KS, tak pre zdravotnícky personál. Chýbajúce alebo doplňujúce ochranné pomôcky má zaistiť zadávateľ KS (§43 písm. h) bod 1. Zákona č. 362/ 2011 Z.z.

2. Poskytnutie skúšaných liekov (ďalej len „IMP“) účastníkom KS

- Jednou z možností môže byť poskytnutie IMP a sprievodných liekov (non-IMP) na dlhší časový úsek, ako bolo pôvodne plánované, hlavne keď sa zrušia návštevy centra KS;
- Za účelom minimalizácie návštev zdravotníckych zariadení odporúčame, ak je to možné (napr. lieková forma je vhodná na domáce podanie a uchovávanie), využiť autorizovaného prepravcu, ktorý zabezpečí transport IMP z centra KS účastníkovi KS do miesta jeho/jej bydliska. Za transport IMP účastníkom KS je zodpovedný skúšajúci, pričom náklady má znášať zadávateľ KS (zmluvné dojednanie). Zadávatel' ďalej zabezpečí, aby bola zachovaná ochrana osobných údajov účastníka KS (zmluvné podmienky) t.j. nepovolené osoby vrátane

zadávateľa KS sa nedostanú k osobným údajom účastníka KS (meno a adresa). Požiadavky GDP a GCP pre transport a uchovávanie IMP majú byť zachované (napr. kontrola teploty prepravy). Prepravcu bude objednávať skúšajúci a následne si potvrdí prevzatie IMP účastníkom telefonicky, o čom urobí záznam do zdrojovej dokumentácie účastníka KS. Účastník KS musí byť vyškolený ako podávať a uchovávať IMP. Transport IMP má byť v zmysle požiadaviek GCP zdokumentovaný. Záznamy z prepravy IMP, obsahujúce osobné údaje účastníka KS, sa majú uchovať na centre KS kvôli vystopovateľnosti. Ak bude potrebné uchovať kópie daných záznamov z prepravy IMP na strane zadávateľa KS v TMF napr. zdokumentovanie protokolovej deviácie, zabezpečia sa pseudonymizované kópie, ktoré neumožnia identifikáciu účastníka KS. V prípade, ak zabezpečenie transportu IMP z centra KS priamo účastníkom KS predstavuje pre centrum KS enormnú záťaž, je možné poveriť touto činnosťou ďalších zaškolených zdravotníckych pracovníkov z tímu skúšajúceho, pričom zodpovednosť ostáva stále na skúšajúcom (GCP 4.2.5, 4.2.6);

- V prípade, že zaistenie transportu IMP z centra KS na miesto bydliska účastníka KS predstavuje pre centrum KS enormnú záťaž, je možné v nevyhnutných prípadoch využiť distribútora povereného zadávateľom KS. Dodávka IMP účastníkovi KS priamo od zadávateľa nie je na Slovensku dovolená. Možnosť uskutočniť dodávku IMP priamo účastníkom KS od takéhoto distribútora umožňuje § 2 zákona č. 69/2020 Z.z. o mimoriadnych opatreniach v súvislosti so šírením nebezpečnej nákazlivej ľudskej choroby COVID-19 v oblasti zdravotníctva a ktorým sa menia a dopĺňajú niektoré zákony. Postup podľa tohto ustanovenia zákona je však podmienený splnením zákonnej povinnosti, ktorou sa právny subjekt zbavuje zodpovednosti za spáchaný správny delikt, konkrétne porušenie ustanovení § 38 ods. 10, § 43 písm. i), j), k) a § 44 písm. g), l) zákona č. 362/2011 Z.z. a to tým, že preukáže, že v uvedenom prípade nebolo možné skúšaný liek dodať inak bez ohrozenia verejného zdravia. Zároveň sa majú dodržať všetky odporúčania uvedené v predchádzajúcom bode;
- V prípade, že účastník KS má pri plánovanej návšteve priniesť zvyšok nepoužitých liekov, je možné ho usmerniť, aby zostávajúce balenia nepoužil a odložil ich na dobu, kedy bude môcť prísť ku skúšajúcejmu, ak je to aplikovateľné;
- Ďalšou možnosťou je vyzdvihnutie IMP príbuzným účastníka KS ak má nariadené obmedzenia pohybu, a to po telefonickom overení takejto možnosti skúšajúcim daného centra s konkrétnym účastníkom KS. Následné prebratie IMP účastníkom KS bude overené telefonicky skúšajúcim a zaznamenané v zdrojovej dokumentácii spolu s informáciou o predchádzajúcom vydaní IMP príbuznému;
- Zadávateľ má zabezpečiť pre každú štúdiu podrobné písomné pokyny pre skúšajúceho týkajúce sa distribúcie IMP pre účastníkov KS, a zašle ich ŠÚKL na vedomie;
- Ak je na podanie IMP nevyhnutná asistencia lekára, či iného zdravotníckeho pracovníka a účastník musí navštíviť centrum KS, odporúčame, preložiť osobnú návštevu účastníka KS na centre na maximálnu možnú dobu. Ak nie je možné odložiť podanie IMP na centre KS, alebo už bolo presunuté na maximálnu možnú dobu, podanie IMP na centre KS má prebehnúť za dodržania bezpečnostných hygienických pravidiel (uvedené vyššie pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti);
- V prípade núdze a nevyhnutnosti podať IMP doma u účastníka KS za asistencie zdravotníckeho personálu, sa na daný účel môžu využiť skúšajúcim poverené, vyškolené a autorizované osoby alebo špecializovaná spoločnosť, pričom zodpovednosť za poskytnutú lekársku starostlivosť nesie skúšajúci. Obdobne ako pri autorizovanom prepravcovi aj tu zmluvu s danými osobami, či autorizovanou spoločnosťou uzavrie zadávateľ KS vrátane zachovania ochrany osobných údajov účastníka KS a prípadného dodatočného poistenia KS o túto službu.

3. Monitoring KS

V súlade s celoeurópskym usmernením pre manažment KS počas pandémie COVID-19 si uvedomujeme značný dopad na vykonávanie odborného dohľadu zadávateľa KS poverenou osobou tzv. monitoring. Monitori nebudú schopní vykonať osobné monitorovacie návštevy na centrách KS podľa monitorovacích plánov. Zadávatelia KS preto musia nájsť alternatívne možnosti, aby ostala ochránená bezpečnosť účastníkov KS a zachovala sa integrita a kvalita dát v čo najvyššej možnej miere.

V súlade s uvedeným aktuálnym celoeurópskym usmernením odporúčame a zároveň dopĺňame o lokálny legislatívny rámec nasledovné:

- Zrušenie alebo odloženie osobných monitorovacích návštev na centrách KS na obdobie po pandémii COVID-19 (keď sa situácia stabilizuje) a/alebo predĺženie intervalov medzi jednotlivými návštevami centier KS;
- Implementácia telefónnych alebo video hovorov, ak to nepredstavuje zvýšenú záťaž na centrum KS a zároveň sú zaručené práva účastníkov KS z hľadiska ich fyzickej integrity a duševnej integrity, práva na súkromie a na ochranu osobných údajov (§30 písm. c) Zákona č. 362/2011 Z.z.);
- Aktualizácia monitorovacích plánov založená na posúdení nových rizík vrátane dodatočného alebo zvýšeného centralizovaného monitoringu, ak je to možné a zmysluplné (napr. centrálné generované elektronické dokumenty ako sú napr. pseudonymizované EKG, bezpečnostné laboratórne výsledky, tzv. „drug accountability sheets“). Centralizovaný monitoring v zmysle GCP R2 5.18.3 nemôže byť zamieňaný so vzdialenou kontrolou zdrojových dát, uvedenou nižšie;
- Vzdialená kontrola zdrojových dát (remote Source Data Verification, ďalej len vzdialená SDV) vedených u skúšajúceho v písomnej forme, či už vo forme identifikujúcej účastníka KS alebo v pseudonymizovanej forme kópií zdravotnej dokumentácie, nie je na Slovensku bežne povolená. Podľa §2 ods. 1) a ods. 12) Zákona č. 576/2004 Z.z. súčasťou zdravotnej starostlivosti je okrem iného aj biomedicínsky výskum, ktorého súčasťou je klinické skúšanie humánneho lieku. Uvedený zákon ďalej v §25 uvádza, komu a ako sa poskytuje sprístupňovanie údajov zo zdravotnej dokumentácie, ktoré je pri SDV potrebné. Údaje sa poskytujú formou nahliadania, pričom je uvedené komu. V odseku 2 daného paragrafu sa píše o možnosti urobiť si kópie alebo výpisky, ale len na mieste. Ďalej v zmysle požiadaviek GCP, monitor si nemôže byť istý, či mu bola pri vzdialenom SDV pseudonymizovaných zdrojových dát poskytnutá zdravotná dokumentácia daného účastníka KS, či nedošlo k náhodnej zámene účastníkov KS, ďalej či mu bola poskytnutá kompletná dokumentácia daného účastníka KS, alebo či nedošlo opäť k náhodnému, či zámernému neposkytnutiu všetkých potrebných údajov. V neposlednom rade by vzdialené SDV prostredníctvom pseudonymizovaných zdrojových dát v PDF formáte predstavovalo zvýšenú záťaž pre centrum KS;

Počas krízovej situácie je preto vzdialená SDV možná iba pre nasledujúce klinické skúšania:

- klinické skúšania zahrňujúce liečbu alebo prevenciu COVID-19,
- klinické skúšania skúmajúce závažne alebo život ohrozujúce ochorenia,
- klinické skúšania v situáciách, kedy absencia SDV môže predstavovať neakceptovateľné riziko pre bezpečnosť pacienta alebo riziko pre dôveryhodnosť/ integritu výsledkov skúšania,
- klinické skúšania, ktoré zahrňujú zraniteľné osoby ako napríklad deti alebo tých, ktorí nie sú schopní poskytnúť informovaný súhlas dočasne (napr. skúšania v urgentných situáciách), alebo úplne (napr. pacienti s pokročilou demenciou),
- pivotné (registračné) klinické skúšania.

ŠÚKL odvodzuje legálnosť takéhoto postupu zo znenia § 2 zákona č. 69/2020 Z.z. nakoľko by pred účinnosťou tohto zákona došlo takýmto postupom k porušeniu ustanovení § 43 písm. k), l) a § 44 písm. i), k), l) zákona č. 362/2011 Z.z., avšak tým, že by monitor KS, audítor KS alebo inšpektor správnej klinickej praxe ŠÚKL nemohol nahliadnuť do zdravotnej dokumentácie v zmysle ustanovenia § 25 ods. 1 písm. c.) a ods. 2 zákona č. 576/2004 Z.z., došlo by k ohrozeniu verejného zdravia.

Vzdialená SDV sa má zamerať na kontrolu kvality kritických dát ako sú primárne dáta účinnosti a dôležité bezpečnostné dáta, Dôležité sekundárne dáta účinnosti môžu byť tiež predmetom vzdialenej SDV, ak to nevyžaduje kontrolu ďalších zdrojových dokumentov.

Vhodné formy a postupy sú tie, ktoré sú v súlade s celoeurópskym usmernením a to:

- vzdialená SDV pseudonymizovaných kópií zdrojovej dokumentácie zaslanej priamo monitorovi KS,
- priamym zabezpečeným prístupom do elektronickej zdravotnej dokumentácie zdravotníckeho pracoviska,
- kontrolou zdravotnej dokumentácie formou videokonferencií.

Zadávatel' má starostlivo zvážiť, ktorú formu vzdialenej SDV použije tak, aby nepredstavovala neúmernú záťaž skúšajúcemu a jeho tímu na centre KS. Vzdialená SDV môže byť vykonaná iba so súhlasom skúšajúceho prípadne zdravotníckeho zariadenia, ktorého je centrum KS súčasťou. Vzdialená SDV sa má vykonať iba spôsobom, ktorý zaručí ochranu osobných údajov vrátane pseudonymizovaných dát v čo najvyššej možnej miere. Skúšajúci prípadne zdravotnícke zariadenie spolu so zadávateľom KS sú spoločne zodpovední ako prevádzkovatelia za ochranu osobných dát vrátane pseudonymizovaných dát.

V prípade plánovaného využitia vzdialenej SDV pre vyššie uvedené klinické skúšania majú zadávatelia KS podať na ŠÚKL v rámci iniciálneho podania žiadosti o povolenie KS alebo žiadosti dodatku ku klinickému skúšaniam nasledovné dokumenty:

- protokol resp. dodatok k protokolu opisujúci podrobnosti vykonania vzdialenej SDV (zdôvodnenie vrátane zhodnotenia rizika, druhy vzdialene skontrolovaných zdrojových dát, vybraná forma vzdialenej SDV, prijaté opatrenia na zabezpečenie ochrany práv účastníka KS – ochrany osobných údajov a pseudonymizovaných dát v zmysle požiadaviek celoeurópskeho usmernenia v prílohe č.1) prípadne iný dokument opisujúci predmetné podrobnosti napr. monitorovací plán,
- informácie pre účastníka KS a formulár informovaného súhlasu prípadne jeho dodatok obsahujúci konkrétne formy vzdialenej SDV a prijaté opatrenia na zabezpečenie ochrany osobných údajov účastníka KS,
- návrh zmluvy resp. dodatku k zmluve medzi zadávateľom KS a skúšajúcim prípadne zdravotníckym zariadením obsahujúci súhlas na konkrétnu formu vzdialenej SDV,
- vyjadrenie Úradu pre ochranu osobných údajov (ďalej len „ÚOOÚ“) po predchádzajúcej konzultácii, keďže vzdialená SDV predstavuje vysoké riziko pre práva fyzických osôb, ak prevádzkovateľ osobných a/alebo pseudonymizovaných údajov neprijme opatrenia na zmiernenie tohto rizika. Podľa § 43 ods. 2 zákona 18/2018: „Ak sa úrad domnieva, že zamýšľané spracúvanie osobných údajov podľa odseku 1 bude v rozpore s týmto zákonom, najmä ak prevádzkovateľ nedostatočne identifikoval riziko alebo zmiernil riziko, úrad do ôsmich týždňov od prijatia žiadosti o konzultáciu poskytne prevádzkovateľovi, prípadne aj sprostredkovateľovi, písomné poradenstvo. Úrad môže s ohľadom na zložitosť zamýšľaného spracúvania osobných údajov predĺžiť lehotu podľa predchádzajúcej vety o šesť týždňov; predĺženie lehoty a dôvody predĺženia úrad písomne oznámi prevádzkovateľovi, prípadne aj sprostredkovateľovi do jedného mesiaca od prijatia žiadosti o konzultáciu. Lehota na poskytnutie poradenstva neplynie, kým úrad nezíska informácie, o ktoré požiadal na účely konzultácie.“

- Po skončení mimoriadnych opatrení, zadávateľ KS má prijať také opatrenia, ktoré zmiernia dopad redukcie monitoringu na centrách KS na integritu dát napr. zvýšený počet monitorovacích návštev na centrách KS, remonitoring zdrojových dát;
- Vzdialené selekčné návštevy centra KS a tréningové aktivity centra KS, ak sú nevyhnutné a nepredstavujú záťaž pre centrum KS, sú počas tejto mimoriadnej situácie možnou alternatívou, ak sú riadne zdokumentované.