



Ekstraordinære tiltag i kliniske forsøg under COVID-19

Vi er opmærksomme på, at COVID-19 har ekstraordinære konsekvenser for udførelsen af kliniske forsøg i Danmark. Der er flere faktorer som spiller ind, blandt andet karantæne af forsøgsdeltagere og nedlukninger pga. smitterisiko og inddæmning. Vi anerkender, at konsekvenserne af dette er flere protokolafvigelser end normalt. Vi forventer af sponsor, at disse eskaleres og håndteres i henhold til deres standard-procedurer, og vores GCP- inspektører vil tage disse forhold i betragtning under fremtidige inspektioner.

Vi anerkender, at der kan opstå manglende ressourcer, i form af personale tilknyttet forsøget på site, da disse kan inddrages i COVID-19 beredskabet. Det er vigtigt, at sponsor i deres risikovurdering overvejer prioritering af kritiske opgaver i forsøget og hvordan disse opretholdes.

Vi prioriterer alle henvendelser omkring COVID-19s indflydelse på regulatoriske aspekter for kliniske forsøg og kan kontaktes per mail kf@dkma.dk ved spørgsmål. I bedes tydeligt markere 'COVID-19' samt EudraCT nummer i emnefeltet. I kan også ringe til vores vagttelefon (4488 9123). Denne vejledning vil løbende blive opdateret.

Ændringslog, version 1.0 til 2.0:

Version 2.0 indeholder følgende opdateringer:

- Nyt punkt (1): Vedr. henvendelser, som ikke omhandler forvaltningsmæssige aspekter i forhold til at udføre kliniske forsøg med lægemidler i Danmark.
- Punkt 2 opdateret: Konkret vejledning om vores forventning til de indsendte orienteringer.
- Punkt 4 opdateret: Mulighed for at distribuere forsøgslægemidler direkte fra sponsor til forsøgsdeltagerne.
- Punkt 5 opdateret: Specifikke krav til håndtering af 'First in Human' forsøg.

1. Henvendelser omkring smitte og foranstaltninger

Vi får mange henvendelser vedrørende smitterisiko, foranstaltninger og testning af Coronavirus, som ikke drejer sig om forvaltningsmæssige aspekter i forhold til at udføre kliniske forsøg med lægemidler i Danmark. Vi vil bede om, at der tages kontakt til den fælles myndighedshotline på telefon +45 70 20 02 33. Du finder spørgsmål og svar på Sundhedsstyrelsens side om COVID-19: www.sst.dk/coronavirus.

Hvis du er involveret i et forsøg som patient eller personale bedes du tage kontakt til den forsøgsansvarlige læge. I øvrigt henviser vi til følgende hvis fagfolk har spørgsmål:

<https://stps.dk/da/nyheder/2020/ny-covid-19-hotline-til-medarbejdere-og-ledere-paa-sundheds-, -ældre-og-socialomraadet/>.

2. Håndtering af ændringer, som igangsættes pga. COVID-19

Vi anbefaler, at ændringer som følge af COVID-19, håndteres som 'Urgent Safety Measures'. Det vil sige, at disse kan implementeres uden godkendelse fra Lægemiddelstyrelsen, men vi skal hurtigst muligt (inden for 7 dage) orienteres om ændringerne (kf@dkma.dk). Som en del af orienteringen forventer vi en risikovurdering indsendt, som kort og præcist adresserer hvilken betydning ændringerne har for patientsikkerheden i forsøget. Hertil om der er safetyparametre der ikke indsamles og hvilken betydning dette vil have for patientsikkerhed og data. Vi forventer løbende at blive orientering, såfremt der foretages substantielle ændringer i procedurer som nævnt nedenfor.

- **Ændring af besøgsplanen**

Ved ændringer i besøgsplanen bedes det oplyst om der er besøg, som overgår til fx telefonisk kontakt. Det bør fremgå om nogle on-site besøg fastholdes. Ændringerne skal begrundes ved en redegørelse for risk-benefit for de berørte patienter.

- **Levering af forsøgsmedicin til forsøgsdeltageren**

Det er vigtigt, at den pågældende procedure er dokumenteret, men vi forventer ikke, at instruktionen indsendes. Derimod skal de opstillede krav i denne vejledning adresseres i orienteringen til os, såsom sikring af opbevaringsbetingelser, forsøgsdeltagerens viden/træning i administration m.fl. (se punkt 4).

- **Samlede indsendelser for flere forsøg**

Der kan indsendes en samlet orientering, gældende for flere forsøg, for ikke protokolspecifikke ændringer. Når de normale procedurer genetableres skal der indsendes notifikation for de individuelle forsøg.

Vi ønsker at understrege, at patientsikkerheden er vores højeste prioritet, hvorfor der for alle ændringer skal foretages en grundig risikovurdering.

3. Ændringer til monitorering

Vi anerkender behovet for at ændre i forsøgenes monitoreringstiltag. Det er vigtigt, at der foretages en overordnet risikovurdering, som blandt andet skal tage i betragtning, om rekrutteringen bør standses midlertidigt. Desuden skal der ved alle ændringer dokumenteres enighed med investigator sites. Vi lægger vægt på, at der tages udgangspunkt i patientsikkerheden.

- Der må udføres on-site monitorering i det omfang, som det kan lade sig gøre efter aftale med investigator sites. Hvis monitoreringsplanen ikke kan følges, forventer vi, at der suppleres med yderligere central monitorering og central overvågning af data i den grad, det giver mening.
- Det bør vurderes, om helt nyopstartede forsøg skal pauseres (temporary halt, orientering af myndighederne skal foretages, se også punkt 2 vedr. samlede indsendelser).

Det er vigtigt, at der efterfølgende, ved genetablering af de normale procedurer, laves en vurdering af, hvordan der følges op, eventuelt ved en senere større on-site monitoreringsindsats.

4. Ændringer til forsendelse/håndtering/lagerhold af IMP

Ved akut mangel af forsøgsmedicin (IMP) på bestemte sites, anerkender vi behovet for at omfordele lagret IMP mellem de deltagende sites i henhold til GMP Annex 13 (punkt 47). Sponsorer skal foretage en risikovurdering, om sites kan håndtere og styre denne omfordelingsproces, især ved særligt krævende opbevaringsbetingelser såsom køl.

Omfordeling bør følge en skriftlig procedure, som er udarbejdet i samarbejde med Qualified Person eller den, der er ansvarlig for distribution af IMP, og sites skal i givet fald have tilstrækkelig information om processen til, at dette kan foregå forsvarligt.

Midlertidig mulighed for håndtering af distribution direkte til deltagere i kliniske forsøg (midlertidig fravigelse af GDP-bekendtgørelsen § 23, stk. 2, pga. COVID-19):

Vi anerkender, at der kan opstå akutte forsyningsproblemer af medicin i kliniske forsøg, som blandt andet kan skyldes karantæne af deltagere og aflysninger af besøg i klinikken, som følge af tiltag for at inddæmme COVID-19 pandemien. På baggrund af disse ganske særlige forhold har Lægemiddelstyrelsen besluttet, at sponsor midlertidigt kan distribuere forsøgslægemidler til forsøgsdeltagerne i kliniske forsøg i Danmark, udenom investigator/sygehusapotek.

Den midlertidige mulighed gælder indtil den 17. juni 2020. Vi vil vurdere nødvendigheden af en forlængelse to uger før muligheden udløber.

En sådan håndtering skal ske under følgende vilkår:

- a) Sponsor skal have en MIA (fremstillertilladelse) eller WDA (engrosforhandlertilladelse), som dækker distribution af forsøgsmedicin.
- b) Håndteringen gælder kun inden for kliniske forsøg på danske sites og der skal foreligge en risikovurdering med patientsikkerheden som første prioritet.
- c) Det skal være undersøgt, om distribution er mulig via investigator/sygehusapotek.
- d) Der skal benyttes en kurér som sikrer, at medicinen er kortest mulig tid undervejs og at opbevaringsbetingelser overholdes i hele forsyningskæden. Dette skal dokumenteres.
- e) De gældende retningslinjer i Lægemiddelstyrelsens Q&A, om levering af studiemedicin direkte til forsøgspersoner skal i videst muligt omfang følges med prioritering af patientsikkerheden: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/kliniske-forsog/spoergsmaal-og-svar/>. Det gælder blandt andet, at der skal være procedurer på plads, der sikrer, at forsøgsmedicinen alene udleveres til forsøgspersonen eller pårørende og at forsøgspersonen har mulighed for at opbevare forsøgsmedicinen fornuftigt. Det betyder, at forsøgsmedicinen skal afleveres personligt og ikke fx stilles ved døren eller leveres hos naboen. Desuden skal det sikres, at forsøgspersonen har den rette træning til selv-administration af forsøgsmedicinen, eller om der eventuelt er behov for hjælp fra en hjemmesygeplejerske.
- f) Distributionen direkte til forsøgspersonerne implementeres som en urgent safety measure. Orientering til os, om anvendelse af denne særlige håndtering, skal følge de generelle regler i denne vejledning.
- g) Forsendelsen af forsøgsmedicin til forsøgsdeltagerne skal ske efter aftale med og på foranledning af investigators ordination. Der skal desuden sikres procedurer for regnskab af forsøgsmedicinen.
- h) Sponsor må ikke opbevare de indsamlede personoplysninger længere end det er nødvendigt af hensyn til forsendelse af lægemidlerne. Sponsor må kun autorisere et meget begrænset antal medarbejdere, som kan anvende personoplysningerne med henblik på forsendelse af lægemidlerne.
- i) Sponsor skal sikre sig, at forsøgsdeltagerne er indforstået med, at forsøgsmedicinen sendes direkte til deres hjem.

Forsøgspersoner tilknyttet danske sites, som opholder sig i udlandet:

Vi begrænser ikke, at forsøgsmedicin sendes direkte hjem til forsøgspersoner, som er tilknyttet et dansk site, men opholder sig i udlandet. Det er dog vigtigt, at sponsor i disse tilfælde konsulterer det pågældende lands myndigheder, om de stiller krav eller restriktioner herom.

Lagerhold af forsøgsrelaterede lægemidler:

Vi anbefaler at lageret af forsøgslægemidler og andre nødvendige lægemidler (såsom NIMP) holdes passende højt, som sikkerhed for kontinuitet ved eventuelle leveringssvigt.

5. Ændring af besøg eller forsøgsdeltagernes tilknyttede site

Vi anbefaler sponsorer at overveje, om det i visse tilfælde vil være gavnligt at overføre patienter der indgår i forsøg fra ét site til et andet, fx til nye sites eller eksisterende sites i mindre udsatte områder. I så tilfælde er det vigtigt, at både forsøgsperson og begge investigatore (modtager og afsender) er indforståede med denne overførsel af forsøgspersonen i forsøget, samt at det modtagende site har mulighed for at se tidligere information/data fra forsøgspersonen, samt at eCRF for personen justeres, så det modtagende site kan indtaste data. Enighed om overførsel kan dokumenteres i fx en mailkorrespondance.

Sponsor i samarbejde med investigator bør desuden overveje, om der er fysiske besøg, som kan overgå til telefonopkald, helt undlades eller udskydes, således der kun foretages essentielle og nødvendige besøg på sites. Disse forhold skal igen indtænkes i studiets overordnede risikovurdering for COVID-19 pandemien.

Såfremt et site ikke vil have mulighed for at fortsætte forsøget, skal det ligeledes tages i betragtning, om forsøget skal afsluttes på sitet og hvordan det i givet fald kan gøres med mindst mulig risiko for forsøgspersoner og datavaliditet.

Specielle forholdsregler for First in Human forsøg:

I First in Human (FiH) forsøg er det et krav, at der for forsøget er lavet en aftale med intensivafdelingen om modtagelse af forsøgspersoner i de tilfælde, at der skulle opstå alvorlige bivirkninger. Vi forventer ikke, at denne aftale kan opretholdes under COVID-19 beredskabet og det er derfor vores forventning, at alle FiH forsøg sættes i bero.

Det betyder konkret, at rekrutteringen til FiH forsøg bør standses midlertidigt. Nye forsøg bør således ikke igangsættes, og for igangværende forsøg forventes det, at der ikke opstartes højere dosis-niveauer, end allerede igangsat. Det betyder, at igangværende behandling kan fortsætte såfremt, at det er i forsøgsdeltagerens interesse.

6. Ændringer i dokumentationspraksis

Som anført ovenfor, forventes sponsor at lave en grundig risikovurdering af hvert igangværende forsøg og træffe foranstaltninger, der i første gang tilgodeser patientsikkerhed og datavaliditet. I den udstrækning disse prioriteringer er i konflikt, skal patientsikkerheden have første prioritet.

Disse risikovurderinger skal være baseret på relevante parters input og skal dokumenteres løbende. I den udstrækning, det påvirker udførelsen af forsøget skal Lægemiddelstyrelsen orienteres jf. ovenstående.

Sponsor skal ligeledes foretage løbende risikovurderinger i takt med at situationen udvikler sig.

For så vidt angår behov for signaturer fx fra investigator sites, kan alternative måder at dokumentere enighed på anvendes.