



## **Ekstraordinære tiltag i kliniske forsøg under COVID-19 – OBS: frafalder d. 1. december 2021**

Vi er opmærksomme på, at COVID-19 har ekstraordinære konsekvenser for udførelsen af kliniske lægemiddelforsøg 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, men en øgning i antallet af protokolafvigelser på grund af COVID-19, forventes i sig selv ikke at blive rapporteret til os. Vi forventer af sponsor, at disse eskaleres og håndteres i henhold til deres standardprocedurer. Vores GCP- inspektører vil tage disse forhold i betragtning under fremtidige inspektioner, hvor der vil være skærpet fokus på processerne implementeret på baggrund af COVID-19.

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 sponsorer i deres risikovurdering overvejer prioritering af kritiske opgaver i forsøget og hvordan disse opretholdes.

Vi er desuden opmærksomme på, at den hastige og uforudsigelige udvikling i COVID-19 pandemien medfører et stort behov for løbende justeringer af aktiviteten i de igangværende kliniske forsøg i Danmark. Vi ønsker, at den kliniske forskning i Danmark kan fortsætte i videst muligt omfang under det, som tyder på at blive en langstrakt pandemi. Vi henstiller derfor til, at sponsorer for kliniske forsøg jævnligt revurderer studiets risikovurdering, om der skal foretages stramninger eller opblødning af aktivitetsniveauet under de pågældende forhold.

Vi er indstillet på, at dette medfører, at blandt andet rekrutteringen i kliniske forsøg løbende indstilles og genoptages, alt efter COVID-19s belastning i sundhedssystemet. Det er vigtigt, at disse forhold aftales løbende med de enkelte investigatore og grundigt indtænkes i kommunikationen til forsøgsdeltagerne for at imødekomme eventuel utryghed, som denne ekstraordinære situation kan afstedkomme.

**Vi prioriterer alle henvendelser omkring COVID-19s indflydelse på regulatoriske aspekter for kliniske forsøg og kan kontaktes per mail [kf@dkma.dk](mailto: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.**

Vi henviser til den publicerede [Europæiske guideline på området](#). Denne indeholder de overordnede omstændigheder og procedurer for kliniske forsøg under COVID-19 pandemien samt mere specifikke faglige problemstillinger, herunder samtykke procedurer i COVID-19 forsøg. Vigtige forskelle og præciseringer i forhold til denne danske vejledning:

- Vi ønsker ikke i samme omfang, at blive orienteret om de implementeringer der foretages under COVID-19 pandemien. Orientering skal indsendes når situationen er stabiliseret (se punkt 2).
- Vi tillader i Danmark forsendelse af forsøgsmedicin fra sponsor direkte til forsøgsdeltagerne (se afsnit 4).

- Vi tillader fjernadgang til kildedata i Danmark under visse forudsætninger (se punkt 3).

Vi henviser desuden til de regionale etiske komitéer samt National Videnskabsetisk Komité hjemmeside, for afklaring om blandt andet samtykke og økonomiske kompensationer: <http://www.nvk.dk/covid19>.

### **Kliniske forsøgsansøgninger, som undersøger COVID-19 behandling eller forebyggelse**

Under de stabiliserede forhold i Danmark er den initiale sagsbehandlingstid justeret til 10 arbejdsdage for kliniske forsøgsansøgninger, som undersøger behandling eller forebyggelse af COVID-19. Ved uddybende spørgsmål forlænges sagsbehandlingstiden for at få afklaret disse, men vi prioriterer at få disse løst med det samme. Vores anbefaling er, at [vores tjekliste benyttes](#), således at alle nødvendige dokumenter modtages til sagsbehandlingen.

Vi gør opmærksom på, at kliniske forsøg som sædvanligt skal overholde god klinisk praksis (GCP) og gældende lovgivning, som der kan læses mere om i vores [vejledning](#). Dertil bør non-kommercielle sponsorer/ansøgere, som ikke har tidligere kendskab med at udføre klinisk forskning, konsultere regionernes GCP-enheder før ansøgningen indsendes. Endvidere henvises til [bilag 2 i GCP-bekendtgørelsen](#) som anbefales anvendt som skabelon for en protokol.

Ansøgninger om kliniske forsøg skal sendes vha. EudraLink eller almindelig mail til [kf@dkma.dk](mailto:kf@dkma.dk) og COVID-19 bedes markeret i emnefeltet.

Vi henstiller til, at vi orienteres om forventede indsendelser og tidshorizonten for dette. Det er en stor hjælp i vores bestræbelse på hurtig og effektiv sagsbehandling af COVID-19 forsøg. Vi henstiller dertil, at vigtige referencer fra det indsendte materiale, såsom nye publikationer vedr. COVID-19, om muligt vedhæftes ansøgningen.

### **Kliniske forsøgsansøgninger, som ikke omhandler COVID-19**

Inden forsøget startes op bør det overvejes, hvordan den nuværende COVID-19 situation kan påvirke studiets gennemførelse, herunder om det er hensigtsmæssigt at vente med at initiere forsøget. Vi sagsbehandler fortsat alle forsøg indenfor de normale frister så vidt muligt, således at godkendelsen er på plads og forsøget kan initieres så snart, at situationen er stabiliseret.

### **Ændringslog, version 7.0 til 8.0:**

Version 8.0 indeholder følgende større opdateringer:

- Vi har valgt ikke at forlænge vores vejledning om ekstraordinære tiltag i kliniske forsøg under COVID-19 yderligere, hvorfor vejledningen og de givne dispensationer frafalder den 1. december 2021.
- Krav vedr. orientering ved genetablering af normal praksis frafalder også den 1. december 2021.

## 1. Henvendelser omkring smitte og foranstaltninger

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](http://www.sst.dk/coronavirus).

Hvis du er involveret i et forsøg som forsøgsperson eller personale bedes du tage kontakt til den forsøgsansvarlige læge. I øvrigt henviser vi til [Styrelsen for Patientsikkerhed](#) hvis fagfolk har spørgsmål.

## 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. Vi skal kun orienteres om ændrede procedurer og forhold under COVID-19 pandemien, som ikke er i overensstemmelse med denne vejledning og som påvirker benefit-risk væsentligt i forsøget (se underpunkt 2.1). Vi gør opmærksom på, at fjernadgang til kildedata skal godkendes ved indsendelse af et substantielt amendment før implementering. Fremtidige GCP-inspektioner vil have fokus på implementeringen af disse procedurer

Som en del af orienteringen forventer vi en overordnet forsøgsspecifik risikovurdering indsendt, som kort og præcist adresserer hvilken betydning ændringerne har for patientsikkerheden i forsøget. Hertil om der er safetyparametre (blodprøver, objektive undersøgelser, vitalparametre osv.) der ikke indsamles og hvilken betydning dette vil have for patientsikkerhed og data.

Det bør for alle forsøg vurderes, om inklusionen skal standses og hvorvidt der er besøg, som kan overgå til telefonisk kontakt (i henhold til punkt 3 og 5).

Hvis substantielle ændringer i patientsikkerhed eller dataintegritet opstår, uden at kræve øjeblikkelige ændringer i forsøget, bør disse indsendes efter normale procedurer for substantielle amendments. Det gælder blandt andet implementering af fjernadgang til kildedata, som skal indsendes, som et substantielt amendment.

Vi anser ikke en tilføjelse af testning for COVID-19 i protokollen for substantiel og vi skal ikke orienteres ved diagnosticering af COVID-19 tilfælde i kliniske forsøg.

### 2.1 Opdateret procedure for indsendelse af orienteringer

På grundlag af de orienteringer vi har modtaget er det vurderet, at det ikke længere er nødvendigt, at indsende ændringer som er dækket af denne vejledning til orientering. Ændringer skal dog løbende dokumenteres i Trial Master File (TMF).

Det betyder konkret, at fx standsning af inklusion ved ét eller flere sites (study halt), ændret besøgsplan (se afsnit 5) og levering af medicin direkte til forsøgsparticipant (se afsnit 4) ikke længere vil give anledning til orientering. Vi gør opmærksom på, at sponsorer er forpligtiget til at indsende notifikationer, når situationen har stabiliseret sig jf. underpunkt 2.3.

Ved andre substantielle ændringer, som påvirker benefit-risk væsentligt, eller hvis denne vejledning og dens vilkår ikke følges, skal vi orienteres hurtigst muligt og senest inden 7 dage. Det gælder desuden, at vi skal orienteres hvis der opstår akut mangel af forsøgslægemiddel uden substitutionsmulighed. Sponsor skal i orienteringen redegøre for, hvordan sikkerheden overvåges for forsøgsparticipant, som fratages behandling. Ydermere skal vi altid orienteres efter de normalt gældende regler, hvis forsøget afsluttes præmaturt.

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

## 2.2 Format og indhold af orienteringer

Vi forventer ikke dokumentation, SOP'er eller instruktioner for de processer, som indføres til håndteringen af COVID-19 indsendt. Vi forventer derimod, at de substantielle ændringer nævnes i indsendelsen og retfærdiggøres på baggrund af forsøgets population og indikation. Det bør desuden tydeligt fremgå, at der er taget stilling til vores anbefalinger i denne vejledning, med tilhørende grundig retfærdiggørelse i de tilfælde, at den ikke følges.

Der kan indsendes en samlet orientering, gældende for flere forsøg. First in Human forsøg skal dog specifikt adresseres i henhold til punkt 5.

Orienteringen kan foregå ved fx et Excel ark (brug gerne den dokumentation der er arkiveret i TMF, med samlet oversigt over afvigelser) hvor alle forsøg listes og det enkeltvis noteres, hvilke generelle og specifikke tiltag der er indført. Vi henstiller til, at er op til sponsor, hvordan disse orienteringer nemmest udarbejdes

## 2.3 Stabilisering af COVID-19 og genetablering af normal praksis

Når de normale procedurer genetables, hvilket skal ske så snart situationen tillader det, skal afvigelser dokumenteres, og alle tiltag der har været gjort i forsøget pga. COVID-19 pandemien skal beskrives. Disse skal følge de samme ovenstående retningslinjer, hvorfor der forventes en risikovurdering for både patientsikkerheden og dataintegriteten samt en redegørelse for, hvordan der følges op på blandt andet manglende monitorering (se afsnit 3). Hvis der allerede er sendt orientering om de pågældende tiltag i forbindelse med COVID-19 pandemien, skal vi ikke orienteres på ny ved genetablering af normale procedurer.

Vores COVID-19 vejledning har krævet løbende indsendelser af afvigelser forårsaget af COVID-19 pandemien og tilhørende restriktioner. Disse orienteringer har ikke givet anledning til tiltag fra vores side. Vi finder det derfor tilstrækkeligt, nu hvor vejledningen frafalder, at der ikke indsendes yderligere orienteringer til os. Alle afvigelser skal være dokumenteret og vi gør opmærksom på, at dette vil være et særligt fokusområde ved fremtidige GCP-inspektioner.

Hvis studierne forlænges pga. forsinkelser i forbindelse med håndteringen af COVID-19 er det dog vigtigt, at forventet Last Patient Last Visit (LPLV) opgives for hver enkelt EudraCT nummer.

**Vi forventer, at genetablering af normal praksis og dokumentation af dette er gjort senest den 1. december 2021.**

Vi gør opmærksom på, at substantielle ændringer i det kliniske forsøg, som sponsor ønsker videreført efter stabilisering af COVID-19 pandemien, skal indsendes som et amendment til godkendelse.

## 3. Ændringer til monitorering og audits

### 3.1 Udførelse af monitorering

Vi anerkender behovet for løbende at vurdere og ændre i forsøgenes monitoreringstiltag og tilpasse andre metoder til at vurdere datakvalitet og sites compliance, såsom øget centralt review af data. Det er vigtigt, at der foretages en risikovurdering, der tager udgangspunkt i forsøgspersonernes sikkerhed og rettigheder (herunder datasikkerhed) samt dernæst datakvaliteten.

Sponsor skal løbende vurdere behovet og de mest passende metoder til monitorering under de givne omstændigheder. Monitoreringen skal planlægges ud fra en risikobaseret tilgang og skal tage udgangspunkt i kritiske data og anvendelse af de processer, der bedst kan sikre forsøgspersonernes sikkerhed og rettigheder. Monitoreringsplanen skal afspejle ændrede monitoreringstiltag.

De valgte metoder skal balanceres i forhold til ikke at pålægge investigator sites uforholdsmæssige byrder. Derfor skal der ved alle ændringer i monitoreringstiltag dokumenteres enighed med investigator sites.

- Der må udføres on-site monitorering i det omfang, 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.
- Fjernadgang til kildedata er tilladt i henhold til nedenstående afsnit, ved indsendelse af substantielt amendement til godkendelse før implementeringen.

Afhængigt af udviklingen i pandemien, kan der blive tale om at dette afsnit og de anførte krav ændres, hvilket sponsor skal være opmærksom på.

Det er vigtigt, at der efterfølgende, ved genetablering af de normale procedurer, laves en vurdering af, hvordan der følges op på den indvirkning, som de ekstraordinære processer har haft på blandt andet dataopsamlingen, eventuelt ved en senere større on-site monitoreringsindsats.

### **3.2 Fjernadgang til kildedata (remote Source Data Verification)**

COVID-19 pandemien er en længerevarende byrde for det danske sundhedsvæsen. Dette betyder, at der fortsat kan være restriktiv adgang til nogle kliniske forsøgssites. Dette medfører, at der muligvis fortsat ikke kan foretages on-site monitorering, hvilket kan have alvorlige konsekvenser for datavaliditeten i nogle forsøg. Vi har derfor efter dialog med Datatilsynet udarbejdet nedstående forudsætninger for, at en fjernadgang til kildedata (remote Source Data Verification (rSDV)) kan etableres. Vi gør opmærksom på, at dette kun er midlertidigt tilladt under COVID-19 pandemien.

Sponsor skal foretage en dokumenteret vurdering af, hvorvidt de har igangværende forsøg eller planlægger opstart af kritisk nye forsøg, hvor der er behov for verifikation af kildedata for at sikre kvaliteten af de endelige data. Såfremt dette er tilfældet, skal sponsor udarbejde en monitoreringsplan for fjernverificering af kildedata såfremt onsite monitorering ikke er mulig. En sådan plan skal identificere kritiske data, der tænkes verificeret.

Kritiske data vurderes af Lægemiddelstyrelsen at være primære effektparametre, vigtige safetydata samt eventuelt vigtige sekundære effektdata i den udstrækning disse kan verificeres i de samme dokumenter som de primære effektdata. Kun disse data skal efterspørges af sponsor og verificeres.

Vi vurderer, at der for nuværende ikke er behov for kildedataverificering for de fleste forsøg, med følgende undtagelser:

- Forsøg til undersøgelse af forebyggelse og behandling af COVID-19.
- Pivotal forsøg, som nærmer sig Data Lock Point og derved forsøgets afslutning, analyse og afrapportering.

Implementering af fjernadgang skal ske i tæt samarbejde med site investigatorerne, som bør konsultere hospitalets relevante ansvarlige om mulige løsninger, praktikalitet og sikkerhed. Sponsor skal desuden have vurderet, hvilke kritiske data, som skal monitoreres (fx primære effekt- og sikkerhedsparametre). Vi gør desuden opmærksom på, at sponsor ligeledes har ansvar for at sikre, at fjernadgangen lever op til GDPR. Der skal i den forbindelse være udarbejdet en særskilt risikovurdering for datasikkerheden for den valgte procedure, som også bør tage højde for, om adgangen påtænkes ved monitors hjemmearbejdsplads eller vanlige kontor. Ved tvivlsspørgsmål om persondatasikkerhed kan investigator og sponsor/monitor rette henvendelse til [Datatilsynet](#).

**Den midlertidige mulighed gælder indtil den 1. december 2021. Herefter fratager denne mulighed.** Det skal indsendes til Lægemiddelstyrelsen som et substantielt amendement til godkendelse, hvis sponsor ønsker at indføre fjernadgang til kildedata.

#### **Krav til amendement vedr. implementering af rSDV**

Ved indsendelse af amendement om godkendelse af brugen af fjernadgang, forventes følgende adresseret:

- Retfærdiggørelse for brugen af rSDV i det specifikke forsøg.
- Retfærdiggørelse for brugen af rSDV under de pågældende vilkår forsoget af COVID-19 pandemien fx restriktive krav for adgang til de pågældende sites.
- Hvilken metode der anvendes, se nedenfor. Centrale elementer ved den valgte procedure skal klarlægges fx platform, IT sikkerhedsforanstaltninger, sikkerhed for overholdelse af forsøgsdeltagerens rettigheder.
- En erklæring fra sponsor, at de angivne minimumskrav forned overholdes.
- Information om aftalen med respektive investigatore og hvad de har givet samtykke til at udføre af rSDV og hvordan dette dokumenteres.

For de non-kommercielle sponsorer i Danmark, som monitoreres af de danske GCP-enheder gælder andre forhold for så vidt angår monitors fjernadgang til fx patientjournaler, idet regionernes GCP-enheder har et ansættelsesforhold i regionerne og det forventes, at disse forhold omfatter passende sikkerhedsforanstaltninger.

#### **Udover nedenstående specifikke vilkår for hvert enkelt af de definerede metoder, skal følgende generelle vilkår overholdes**

- a) Etablering af fjernadgange skal være i overensstemmelse med principperne om nødvendighed og proportionalitet og skal altid foretages på en måde, der beskytter forsøgsdeltagerens rettigheder og ikke pålægger site personale unødige byrde. Sponsor må desuden ikke pålægge investigator et pres for, at få etableret fjernadgang til kildedata.
- b) Fjernadgang må kun etableres inden for EU/EEAs grænser.
- c) Adgang skal ske under sikre forhold, på lokationer, hvor udenforstående ikke har adgang og via sikre forbindelser på maskiner, der er beskyttede mod uautoriseret adgang.
- d) Monitor og involveret site personale skal være trænet i processen.
- e) Principal investigator og institutionens dataansvarlige skal vurdere, hvorvidt der er behov for konkrete kontrakter med sponsor/monitor om fx konfidentialitet, monitors forpligtelse til ikke at kopiere, optage eller tage billeder af ethvert ikke-pseudoanonymiseret dokument m.m.

### **1. Elektronisk fjernadgang til patientjournaler og andre kildedata**

#### **Vilkår for metode 1.**

- a) Fjernadgang skal begrænses således, at monitor kun får læseadgang og så vidt muligt kun får adgang til data for forsøgspersonerne.
- b) Systemet skal have en eventlog, som viser, hvornår monitor har tilgået informationer.
- c) Monitor skal have en personlig adgang til systemet.
- d) Adgang skal gives med 2-faktor autentificering
- e) Systemet skal i videst muligt omfang ikke tillade, at monitor kan lave lokale kopier og at der gemmes nogen form for data på monitors computer.
- f) Hvis det ikke er muligt, at afgrænse adgangen eksklusivt til forsøgspersonernes data skal der udføres log over hvilken data, som monitor har tilgået. Det skal kunne vises, at monitor ikke har tilgået anden data, end relevant for monitoreringen af forsøgspersonerne. Den gennemførte kontrol af, hvilke informationer monitor har tilgået samt at monitor ikke har tilgået informationer uretmæssigt skal være dokumenteret i TMF.
- g) Det skal præciseres, at der ikke må trækkes/arkiveres nogen form for data fra systemerne til brug for monitorering. Dette gælder også billeder/screenshots af kildedata.
- h) Monitors adgang skal fjernes straks, når behovet for fjernadgang ikke længere er til stede.

## **2. Videokonference hvor kildedata gennemgås med hjælp fra site personale**

### **Vilkår for metode 2.**

- a) Videoforbindelsen skal kunne etableres i høj kvalitet for at sikre læsbarheden. Funktionalitet til deling af dokumenter på skærm kan anvendes.
- b) Det skal præciseres, at der ikke må trækkes/arkiveres nogen form for data fra systemerne til brug for monitorering. Dette gælder også billeder/screen shots af kildedata.

## **3. Overlevering af pseudoanonymiserede kopier af kildedokumenter**

### **Vilkår for metode 3.**

- a) Monitor skal udarbejde en skriftlig forespørgsel til site om de specifikke forsøgsdeltageres kildedata, som er nødvendig for at foretage SDV.
- b) Site personale foretager en pseudoanonymisering af den forespurgte dokumentation, laver et kvalitetstjek af, at anonymiserede områder ikke kan læses og leverer dernæst dokumentationen til monitor ved en krypteret kommunikationsform.
- c) Der skal udarbejdes en tro- og loveerklæring på, at monitor har destrueret eller returneret alle kopier af dokumentationen. Denne erklæring skal leveres til site.
- d) Det skal ved førstkomende lejlighed sikres, når mulighed for on-site monitorering er genetableret, at den pseudoanonymiserede dokumentation i sandhed relaterer sig til pågældende forsøgspersoner.

### **3.3 Udførsel af audits**

On-site audits bør undlades/udsættes for ikke at tilgå investigator sites unødigt. Sponsor skal i deres risikovurdering angive, hvorvidt remote audits eller udsættelse af audits er mest hensigtsmæssigt. On-site såvel som remote audits bør udelukkende gennemføres efter aftale med investigator og i den udstrækning audits betragtes som kritiske, fx triggende audits med henblik på afklaring af alvorlig non-compliance.



Audit af sponsors egne ansvarsområder, inklusiv audit af kontrakttagere bør kun gennemføres med passende hensyn til sponsors, kontrakttageres og myndigheders indførte restriktioner og i henhold til sponsors risikovurdering.

#### **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.

##### **4.1 Udlevering af forsøgsmedicin ved on-site besøg:**

Hvis forsøgspartnere er nødsaget til, at tilgå forsøgssitet til kontrol, men antallet af besøg er indskrænket, bør det vurderes, om forsøgspartneren kan få udleveret forsøgsmedicin til en længere periode. Det bør for alle forsøg vurderes, om forsøgspersonerne skal have forsøgsmedicin til en længere periode end normalt, i tilfælde af en forværring af den nuværende situation. Dette skal imidlertid ske under hensynstagen til, at visse markedsførte lægemidler anvendes i behandlingen af COVID-19 og andre kritiske sygdomme. Det primære hensyn er, at der ikke opstår mangel-situationer, så sådan behandling hindres.

##### **4.2 Udlevering af forsøgsmedicin ved apotek:**

I åbne forsøg (ikke blindet forsøgsmedicin) kan det benyttes, at udlevere forsøgsmedicin ved de danske apoteker under følgende vilkår:

- a) Håndteringen gælder kun inden for kliniske forsøg på danske sites under COVID-19 pandemien og der skal foreligge en risikovurdering med patient-sikkerheden som første prioritet.
- b) Forsøgsmedicinen skal være markedsført og anvendt ved godkendt indikation (i henhold til produktresuméet).
- c) Hvis forsøgspartnere varetager betalingen af forsøgsmedicinen skal der være etableret en simpel proces for refundering af denne udgift.
- d) Det skal sikres, at der på etiketten printes navn på sponsor eller investigator samt en referencekode, som sikrer identifikation af forsøgssted, investigator og forsøgsperson.
- e) Der skal være procedurer hos investigator, som sikrer regnskab af forsøgsmedicinen (blandt andet til kontrol af compliance).

##### **4.3 Forsendelse af IMP direkte til forsøgspartnere fra site:**

De gældende retningslinjer i [Lægemiddelstyrelsens Q&A](#) (under virtuelle/telemedicinske forsøg), om levering af studiemedicin direkte til forsøgspersoner fra site skal følges med prioritering af patientsikkerheden. 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, og at der eventuelt gives hjælp fra en hjemmesygeplejerske ved behov (se afsnit 5).

Vi gør opmærksom på, at pakning og forsendelse af IMP fra forsøgsafdelinger/sygehusapotek skal udføres under dobbeltkontrol. I tillæg bør det overvejes, om det er nødvendigt at der udføres en ekstra kontrol, efter IMP er modtaget af forsøgspartnere (fx ved et telefonopkald).



#### **4.4 Midlertidig mulighed for sponsors 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 Lægemedelstyrelsen besluttet, at sponsor midlertidigt kan distribuere forsøgslægemidler til forsøgspersonerne i kliniske forsøg i Danmark, udenom investigator/sygehusapotek.

**Den midlertidige mulighed gælder indtil den 1. december 2021. Herefter fratager denne mulighed.**

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) Kravene til forsendelse af IMP i afsnit 4.3 i denne vejledning skal i videst muligt omfang følges med prioritering af patientsikkerheden.
- 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 (afsnit 2).
- g) Forsendelsen af forsøgsmedicin til forsøgspersonerne skal ske efter aftale med og på foranledning af investigators ordination. Der skal desuden sikres procedurer for regnskab af forsøgsmedicinen (blandt andet til kontrol af compliance).
- 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 forsøgspersonerne er informeret om, at forsøgsmedicinen sendes direkte til deres hjem.

#### **4.5 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.

#### **4.6 Lagerhold af forsøgsrelaterede lægemidler og medicinsk udstyr:**

Vi anbefaler at lageret af forsøgslægemidler og andre nødvendige lægemidler (såsom NIMP) holdes passende højt, som sikkerhed for kontinuitet ved eventuelle leveringsssvigt. Ligesom ovenfor anført skal dette ske under hensynstagen til, at visse markedsførte lægemidler anvendes i behandlingen af COVID-19 og andre kritiske sygdomme. Det samme er gældende for medicinsk udstyr, herunder IVD, som benyttes til monitorering og anden dataindsamling.

## **5. Ændring af besøg eller forsøgsdeltagernes tilknyttede site**

Vi anbefaler sponsorer at overveje, om det i visse tilfælde vil være gavnligt at overføre forsøgsdeltagere 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. Hvis sponsor mener, at det vil være byrdelettende for site personalet, kan det overvejes at tage elektroniske systemer i brug, såsom video/telekontakt eller benytte fx elektroniske dagbøger. Dette er selvfølgelig under forudsætning af, at de benyttede IT-systemer er sikre og valide.

Disse forhold skal igen indtænkes i studiets overordnede risikovurdering for COVID-19 pandemien.

Det bør overvejes, om inklusion skal standses midlertidigt. Desuden skal det overvejes helt at indstille forsøget, hvis fx forsøgets primære effektparametre ikke kan overvåges hverken på site eller ved brug af et lokalt laboratorie.

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.

### **5.1 Brug af kvalificeret og trænet personale til administration af forsøgslægemidler og andre diagnostiske tests ved forsøgsdeltagers bopæl**

Vi anerkender, at der er et øget behov for, at blandt andet blodprøver og bivirkningsopsamling gøres ved forsøgsdeltagerens bopæl. Hertil kan der være tilfælde, hvor administrering af forsøgsmedicin kræver assistance af trænet personale. Dette er acceptabelt hvis det sker i henhold til [Q&A om GCP på EMA's hjemmeside](#) (spørgsmål 10), dog med følgende ændringer under COVID-19:

- a) Retfærdiggørelsen for brug af sådanne procedurer kan tage afsæt i de ekstraordinære omstændigheder ved COVID-19 pandemien (i forhold til spørgsmål 10 i Q&A).
- b) Besøgspersonalet skal overholde de skærpede krav til smitteinddæmning.
- c) Det forventes ikke, at der foretages et nyt samtykke, men at forsøgspersonerne er orienteret om den pågældende procedureændring (i forhold til spørgsmål 10 i Q&A).

Hvis der benyttes en for forsøget ekstern leverandør af ovenstående service skal de kontraktlige forhold overholde spørgsmål 11 og 12 i samme Q&A. Under COVID-19 bør sponsor i størst muligt omfang facilitere dette.

### **5.2 Blodprøver og andre diagnostiske tests kan overføres til lokalt laboratorie**

I forbindelse med ændring i besøgsplanen og brugen af telefoniske konsultationer kan der opstå behov for, at blodprøvetagning og andre diagnostiske tests foretages lokalt. Det lokale laboratorie skal være godkendt/certificeret til de pågældende udtagninger/analyser og bør have indført nødvendige forholdsregler for COVID-19 smitteinddæmning.

Hvis protokollen benytter centralt laboratorie men prøven ikke egner sig til transport skal dette forhold rapporteres som en del af forsøgets resultater i henhold til ICH E3 (Structure and content of clinical study reports).

### **5.3 Specielle forholdsregler for Fist 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.

Det gælder også for FiH forsøg, at aktiviteten skal sikres i videst muligt omfang. Det er essentielt, at sponsor i sin løbende risikovurdering tager afsæt i den nuværende situation og vurderer, om der skal indhentes opdateret accept fra intensivafdelingen, hvor det bør fremgå, hvordan det sikres, at de har ressourcer til at modtage og behandle forsøgspartnere ved forværring af COVID-19 pandemien. Dette kan dokumenteres ved fx en mailkorrespondance.

Ved en forværring af pandemien kan det være relevant, at intensivafdelingen én dag i forvejen adviseres og accepterer, at en ny forsøgspartner doseres eller der dosis-eskaleres. Det forventes fortsat, at rekrutterede forsøgspartnere under COVID-19 informeres om risikoen for, at de ikke vil få forsøgsmedicinen doseret pga. opstået mangel af ressourcer hos intensivafdelingen.

### **5.4 Kommunikation til forsøgspartnere bør styrkes under COVID-19 pandemien**

Under COVID-19 pandemien forventes der, at der vil kunne opstå øget uro og bekymring blandt nogle af deltagerne i kliniske forsøg. Dette skyldes blandt andet de ændringer der kan blive indført i forsøgspartners studieforløb og den tilhørende uvished, om behandling indstilles eller hvordan/hvornår denne fortsættes. Vi opfordrer derfor til, at sponsorer udarbejder en særlig kommunikationsplan, som klarlægger ansvaret for den styrkede kommunikation under COVID-19 samt hvordan og hvornår der skal tilgås informationer til forsøgspartnere. Dette vil også give forsøgspartnere mulighed for, at stille spørgsmål og dele deres bekymringer.

## **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.