

دستورالعمل کارآزمایی های بالینی در همه گیری بیماری COVID-19			عنوان راهنما :
۱۳۹۹/۰۲/۳۰	تاریخ شروع اجرا :	GUI-DPNA-CT-COVID-19 (2)	شماره راهنما :
.....	تاریخ اعتبار :	اردیبهشت ماه ۹۹	تاریخ بازنگری :

دستورالعمل کارآزمایی های بالینی در همه گیری بیماری COVID-19

ویرایش دوم

اردیبهشت ماه ۱۳۹۹

بنام خدا

پیشگفتار

با اوج گیری بحران بیماری COVID-19 و تاکید ستاد ملی مدیریت و مقابله با بیماری کرونا وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، ویرایش اول دستورالعمل حاضر در فروردین ماه سال جاری توسط اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل به شرکت های دارویی، شرکت های دانش بنیان و نیز معاونت های تحقیقات و فناوری دانشگاه های علوم پزشکی و پژوهشگران سراسر کشور ابلاغ گردید.

با توجه به بازخوردهای دریافت شده از ذینفعان مختلف و تجربیات بدست آمده پس از ابلاغ ویرایش قبلی، ویرایش دوم "دستورالعمل کارآزمایی های بالینی در همه گیری بیماری COVID-19"، با هدف شفاف سازی جنبه های نظارتی و پاسخگویی بهینه به سوالات محققان، شرکت های دارویی و سایر ذینفعان تدوین و بروز رسانی شده است.

در تدوین ویرایش دوم دستورالعمل، ملاحظات کلی در زمینه حفظ حداکثر انطباق این مطالعات با اصول بهینه انجام کارآزمایی های بالینی (GCP) و دستورالعمل کشوری نحوه اجرای مطالعات بالینی (IR GCP) همچنان مد نظر بوده است. ضمن اینکه صیانت از ایمنی شرکت کنندگان و مجریان کارآزمایی های مرتبط با بیماری COVID-19 و به حداقل رساندن چالش های پیش رو در انجام این دسته از مطالعات و یا سایر مطالعات بالینی در حال اجرا در شرایط همه گیری بیماری COVID-19 نیز مورد توجه قرار گرفته است.

این فعالیت در ادامه همکاری های مستمر فیما بین مرکز کارآزمایی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران و اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی سازمان غذا و دارو به انجام رسیده و افراد زیر (به ترتیب حروف الفبا) در این کار مشارکت داشته اند:

- دکتر آیت احمدی
- دکتر زهرا آقایی
- دکتر حامد حسینی
- دکتر سید علیرضا حسینی
- دکتر کاظم حیدری
- دکتر شادان داربوی

علاوه بر آن، همکاری و همراهی دبیر محترم کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی جناب آقای دکتر احسان شمسی گوشکی به ویژه در جمع بندی نظرات معاونین محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه های علوم پزشکی سراسر کشور در خصوص نسخه اولیه این دستورالعمل بسیار ارزشمند و راهگشا بوده و قابل تقدیر است. همچنین از رهنمودهای ارزشمند جناب آقای دکتر پیام طبرسی عضو محترم هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در بروز رسانی بخش مربوط به پیامدهای مورد ارزیابی در کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 بهره برداری شده است.

اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی اداره کل دارو، سازمان غذا و دارو، از طریق شماره تلفن ۶۶۴۱۷۲۵۲ و یا آدرس پست الکترونیکی ctc@fda.gov.ir همچنان پاسخگوی شرکت های دارویی، شرکت های دانش بنیان و پژوهشگران فرهیخته کشور در خصوص مفاد این دستورالعمل خواهد بود.

فهرست مطالب:

۴	۱- مقدمه
۴	۲- هدف
۵	۳- دامنه کاربرد
۵	۴- جنبه های نظارتی کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19
۵	۴-۱- مطالعات مرتبط با بیماری COVID-19 که نیاز به اخذ CTA از اداره کل دارو دارند
۶	۴-۲- مستندات لازم جهت صدور مجوز CTA برای کارآزمایی بالینی مرتبط COVID-19
۷	۴-۳- Investigator initiated مطالعات بالینی
۸	۵- ملاحظات عمومی در کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19
۱۰	۶- پیامدهای مورد ارزیابی در کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19
۱۳	۷- کارآزمایی های بالینی در حال اجرا در شرایط همه گیری بیماری COVID-19
۱۵	۸- بازرسی غیرحضوری از مطالعات بالینی دارای مجوز CTA
۱۷	۹- منابع
۱۸	۱۰- پیوست

۱- مقدمه

بیماری (COVID-19) Coronavirus disease 2019 که از آن تحت عنوان بیماری کرونا نیز نام برده شده است توسط یک کرونا ویروس جدید به نام Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ایجاد می شود. اولین مورد این بیماری در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین گزارش شد. در ادامه و به دنبال شیوع این بیماری در برخی کشورها از جمله ایران، در ژانویه ۲۰۲۰ سازمان جهانی بهداشت (WHO) بیماری COVID-19 را به عنوان شرایط اضطراری برای سلامت عمومی در سطح بین المللی و پس از شیوع گسترده آن در اغلب کشورهای جهان، در مارس ۲۰۲۰ این بیماری را به عنوان همه گیری جهانی (Pandemic) اعلام نمود.

با شیوع بیماری COVID-19 و همه گیری آن در کشور، ستاد ملی مدیریت و مقابله با بیماری کرونا تحت نظارت ریاست محترم جمهور و به ریاست وزیر محترم بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل گردید که کمیته های مختلفی به عنوان زیر مجموعه این ستاد مشغول فعالیت می باشند.

از آنجا که دانش موجود در زمینه بیماری COVID-19 با توجه به جدید بودن آن در حال پیشرفت می باشد و تاکنون هیچ واکسن یا داروی اختصاصی برای پیشگیری یا درمان این بیماری از نظر بالینی مورد تأیید قرار نگرفته است، مطالعات بالینی زیادی در داخل و خارج کشور در این زمینه در دست طراحی و یا در حال اجرا می باشد. به همین منظور معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، کمیته ملی تحقیقات COVID-19 را با حضور ۱۸ نفر از محققان و دست‌اندرکاران حوزه پژوهش و فناوری در سطوح دانشگاهی و ملی و با هدف هدایت متمرکز و هدفمند تحقیقات مرتبط با تشخیص و درمان بیماری کرونا راه اندازی نمود.

با توجه به مطالب پیشگفت، در شرایط حاضر ساماندهی و نظارت بر فرآیند اخذ مجوز و اجرای صحیح کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 از نقطه نظر انطباق با اصول بهینه انجام کارآزمایی های بالینی (GCP) و دستورالعمل کشوری نحوه انجام مطالعات بالینی (IR GCP)، رعایت حقوق و ایمنی بیماران و حفظ سلامت پرسنل درمانی مورد تأکید جدی ستاد ملی کرونا و سازمان غذا و دارو می باشد. اطمینان از درستی و قابل اعتماد بودن داده ها، مستندسازی صحیح و انتشار به هنگام نتایج از سوی پژوهشگران و مجریان این مطالعات با رعایت ملاحظات اعلام شده از سوی معاونت تحقیقات و فناوری وزارت متبوع نیز حائز اهمیت ویژه است.

علاوه برآن، این موضوع که در همه گیری بیماری COVID-19 ممکن است انجام سایر کارآزمایی های بالینی در حال اجرا به دلایلی از قبیل اجرای قرنطینه، محدودیت رفت و آمد، تغییر الگوی خدمات مراکز بیمارگیری، قطع شدن زنجیره تأمین داروهای تحقیقاتی یا ملاحظات ایمنی فردی برای پیشگیری از ابتلا به بیماری با چالش های جدی در زمینه تبعیت از پروتکل مصوب مطالعه مواجه گردد، تدوین دستورالعمل حاضر را ضروری و توجه به مفاد آن را مورد تأکید مضاعف قرار می دهد.

۲- هدف

- اهداف اصلی دستورالعمل کارآزمایی های بالینی در همه گیری بیماری COVID-19 شامل موارد زیر می باشد:
- تسهیل دسترسی به داروهای خارج از فهرست دارویی کشور که در قالب کمک های بین المللی در اختیار وزارت متبوع قرار گرفته و می گیرد.
 - تسهیل انجام مطالعات بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 که توسط شرکت های دارویی و شرکت های دانش بنیان طراحی و حمایت می شوند.

- ساماندهی مطالعات بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 در حال اجرا توسط پژوهشگران در سطح دانشگاه ها و مراکز تحقیقات بالینی کشور از نظر انطباق با ضوابط و دستورالعمل های کشوری و اصول اخلاق در مطالعات کارآزمایی بالینی.
- ساماندهی مطالعات بالینی قبلی تحت نظارت اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل که در زمان همه گیری بیماری COVID-19 در حال اجرا هستند.

۳- دامنه کاربرد

دامنه کاربرد این دستورالعمل شامل موارد زیر می باشد:

- کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 شامل مطالعات بالینی مربوط به تمامی فرآورده های دارویی بیولوژیک (شامل واکسن و سرم های درمانی، فرآورده های مشتق از خون و پلاسما، فرآورده های نوترکیب و آنتی بادی های منوکلونال، فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی) و فرآورده های دارویی غیربیولوژیک و شیمیائی (شامل داروهای ریز ملکول شیمیائی، نانوداروها، سیستم های دارورسانی نوین) که به منظور بررسی اثربخشی و ایمنی این داروها بر روی بیماری COVID-19 انجام می شوند.
- تمامی کارآزمایی های بالینی قبلی که هم زمان در شرایط همه گیری بیماری COVID-19 در حال اجرا می باشند.

۴- جنبه های نظارتی کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19

۴-۱ - مطالعات مرتبط با بیماری COVID-19 که نیاز به اخذ CTA از اداره کل دارو دارند:

- مطالعات بالینی مربوط به بررسی اثربخشی داروهای خارج از فهرست رسمی ایران در درمان بیماری COVID-19. از جمله تمامی مطالعات بالینی که داروی تحقیقاتی مورد استفاده در آنها خارج از فهرست رسمی ایران بوده و یا در قالب **compassionate use** و کمک های بین المللی اهدا شده است.
- مطالعات بالینی مربوط به داروهای ثبت نشده (از قبیل فرآورده های پلاسما، نانوداروها، فرآورده های سلولی) در کشور که تحت حمایت مالی شرکت های دارویی و یا شرکت های دانش بنیان به انجام می رسند.
- این دسته از مطالعات توسط اداره کل دارو صرفاً به عنوان مطالعه اکتشافی (Exploratory) تلقی شده و بهره برداری تجاری از نتایج آنها مستلزم انجام مطالعات تأییدکننده (Confirmatory) بر حسب تشخیص ضرورت از طرف سیستم نظارتی و رعایت الزامات ثبت فرآورده می باشد.
- توضیح: در ایران فرآیند ثبت یک فرآورده دارویی و اخذ مجوز ورود به بازار دارویی کشور پس از ورود آن به فهرست رسمی داروهای ایران انجام می شود. در نتیجه ممکن است یک فرآورده دارویی علیرغم وجود آن در فهرست رسمی داروهای ایران، فرآیند ثبت دارو را در اداره کل دارو طی ننموده و مجوز فروش (Marketing Authorization) در بازار دارویی کشور را دریافت نکرده باشد. به منظور مشخص شدن وضعیت فرآورده دارویی در کشور در این راهنما، داروهای خارج از فهرست رسمی داروهای ایران و داروهای ثبت نشده در کشور در دو دسته جداگانه در نظر گرفته شده اند.
- مطالعات چند مرکزی بین المللی که با مشارکت کشورمان در زمینه درمان بیماری COVID-19 انجام می شوند.
- مطالعات بالینی مربوط به داروهای بیولوژیک ثبت شده در کشور که با هدف بررسی اندیکا سیون جدید دارو در درمان بیماری COVID-19 انجام می شوند و تمامی یا بخشی از هزینه های اجرای آنها توسط شرکت های دارویی تأمین می شود.

توضیح ۱: مطالعات بالینی مربوط به داروهای شیمیایی دارای پروفایل ایمنی تثبیت شده (Well established) و ثبت شده در کشور که از زمان حضور آنها در بازار دارویی بیش از ۱۰ سال می گذرد علیرغم پشتیبانی مالی شرکت های دارویی نیازی به اخذ CTA از اداره کل دارو ندارند.

توضیح ۲: مطالعات بالینی مربوط به داروهای طبیعی، سنتی و مکمل ها نیازی به اخذ CTA از اداره کل دارو ندارند. این دسته از کارآزمایی های بالینی مشمول مقررات اداره کل امور فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل می باشد.

توضیح ۳: در ارتباط با سایر کارآزمایی های بالینی غیر مرتبط با بیماری COVID-19 مقررات قبلی اداره کل دارو مربوط به اخذ CTA کمافی السابق لازم الاجراست.

۲-۴- مستندات لازم جهت صدور مجوز CTA برای کارآزمایی بالینی مرتبط COVID-19
حداقل مستندات لازم که جهت صدور مجوز انجام کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 بایستی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه گردد شامل موارد زیر می باشد:

- نامه رسمی اسپانسر مطالعه
- پروتکل مطالعه بالینی
- مصوبه کمیته اخلاق
- فرم رضایت آگاهانه مصوب
- فرم ثبت اطلاعات بیماران (CRF)
- شماره ثبت مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT)
- اظهارنامه تقابل منافع محققان و مجریان مطالعات بالینی

الف) نامه رسمی اسپانسر مطالعه

- در صورتیکه حمایت مالی تمام یا بخشی از کارآزمایی های بالینی مربوط به بیماری COVID-19 توسط یک شرکت دارویی انجام شود، مکاتبه مربوط به درخواست صدور CTA از اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل باید توسط شرکت مربوطه به عنوان اسپانسر مطالعه انجام شود.
- چنانچه دانشگاه های علوم پزشکی یا مؤسسات تحقیقاتی زیر مجموعه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان حمایت کننده مالی این مطالعات مطرح باشند (مثلا مطالعات چند مرکزی بین المللی، مطالعات مربوط به داروهای اهدایی و ...)، لازمست مکاتبه مربوط به درخواست صدور CTA توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه یا مؤسسه مربوطه به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه گردد.
- شرکتهای دارویی و یا شرکتهای دانش بنیان که در نظر دارند در کارآزمایی های بالینی مربوط به بیماری COVID-19 بر روی داروهای خارج از فهرست دارویی ایران بعنوان اسپانسر ایفای نقش نمایند، باید تقاضای درخواست صدور مجوز CTA را به طور مستقیم به اداره کل دارو ارائه نمایند.
- تقاضای درخواست صدور مجوز CTA در مورد کارآزمایی های بالینی مربوط به بیماری COVID-19 بر روی داروهای خارج از فهرست دارویی ایران که توسط پژوهشگران و با حمایت دانشگاه مربوطه انجام می شود، پس از بررسی و تأیید پروتکل همراه با مستندات دیگر از سوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه مربوطه به اداره کل دارو ارسال می شود.

ب) پروتکل مطالعه بالینی

- کلیه پروتکل های مطالعات بالینی مربوط به بیماری COVID-19 بایستی از سوی پژوهشگران به کمیته علمی صلاحیت دار مثل شورای پژوهشی دانشگاه/ دانشکده/ مرکز تحقیقاتی مرتبط جهت ارزیابی ارائه گردد و تأییدیه علمی مربوطه را دریافت نمایند.
- توصیه می شود مطالب مربوط به انتخاب پیامدهای مطالعات بالینی بیماری COVID-19 (بخش ۶ این دستورالعمل) در تهیه پروتکل مورد توجه قرار گیرد.
- مشخصات کامل داروی تحقیقاتی شامل نام اختصاصی، نام تجاری، نام شرکت/کشور سازنده، سری ساخت، تاریخ انقضاء، بایستی در پروتکل کارآزمایی های بالینی مربوط به بیماری COVID-19 اعلام شود.

توضیح: در مورد داروهای بیولوژیک خارج از فهرست/ثبت نشده حسب مورد ارائه تأییدیه اداره بیولوژیک ضروری است.

ج) مصوبه کمیته اخلاق

- کلیه پروتکل های مطالعات بالینی بیماری COVID-19 بایستی توسط کمیته های اخلاق در پژوهش ذریبط بررسی و تصویب شده و کد اخلاق دریافت نمایند. مصوبه کمیته اخلاق باید در سامانه کمیته ملی اخلاق در پژوهش به آدرس <http://ethics.research.ac.ir> قابل دسترسی باشد.
- صدور تأییدیه و کد اخلاق برای مطالعات بالینی چند مرکزی و یا مطالعاتی که در سطح ملی بر روی بیماری کرونا انجام می شوند از طریق سامانه مؤسسه ملی تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) انجام می شود.
- چنانچه کمیته اخلاق، صدور کد اخلاق را به تأیید خصوصیات فرآورده مورد مطالعه توسط اداره کل دارو منوط نماید، اسپانسر موظف به پیگیری انجام استعلام مربوطه توسط کمیته اخلاق و دریافت پاسخ اداره کل دارو می باشد.

د) فرم رضایت آگاهانه مصوب

- یک نسخه از فرم رضایت آگاهانه شرکت کنندگان که به تأیید کمیته اخلاق مرتبط رسیده است باید به همراه مستندات ارائه شده از سوی اسپانسر مطالعه به اداره کل دارو ارائه شود.

ه) فرم ثبت اطلاعات بیماران (CRF)

- در تهیه پرسشنامه و یا فرم اطلاعات بیماران موارد زیر باید مورد توجه قرار گیرد:
- حتی الامکان استاندارد های تهیه CRF (مطابق راهنمای تکمیل و تصحیح فرم ثبت اطلاعات بیماران "CT-G-08" قابل دسترسی در سایت سازمان غذا و دارو به آدرس www.fda.gov.ir) مدنظر قرار گیرد.
- به تناسب پروتکل مطالعه، در تهیه CRF نیز توصیه های مربوط به پیامد های این مطالعات (بخش ۶ این دستورالعمل) رعایت شود.
- با توجه به شرایط اضطرار حاکم بر انجام این مطالعات، ضمن رعایت اختصار در تهیه CRF باید توجه داشت که اطلاعات اساسی مد نظر مورد غفلت واقع نشود.
- برای جمع آوری اطلاعات حتی الامکان از شیوه های جمع آوری الکترونیک داده معتبر استفاده شود.

و) شماره ثبت مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT)

- با توجه به اولویت در نظر گرفته شده برای پرونده های مطالعات بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 جهت ثبت در سامانه ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT)، شماره ثبت مطالعه در IRCT باید همراه با سایر مستندات به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه شود.

ز) اظهارنامه تقابل منافع محققان و مجریان مطالعات بالینی

- در مواردی که مطالعه بالینی با حمایت شرکت دارویی/ دانش بنیان انجام می شود ارائه اظهارنامه تقابل منافع محققان و مجریان مطالعات بالینی (قابل دسترسی از سایت سازمان غذا و دارو www.fda.gov.ir) الزامیست.

۳-۴- مطالعات بالینی Investigator initiated

- به طور کلی مطالعات Investigator initiated نیازی به اخذ CTA از اداره کل دارو ندارند. در عین حال نقش نظارتی غیر مستقیم اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل در این مطالعات شامل بررسی و پاسخ دهی به استعلام های به عمل آمده از سوی دانشگاه های علوم پزشکی و حسب لزوم مداخلات بعدی در مرحله ثبت و تجاری سازی فرآورده های مورد مطالعه می باشد. از نظر اداره کل دارو مطالعات Investigator initiated به دو گروه بشرح زیر تقسیم می شوند:

- مطالعات بالینی مربوط به داروهای دارای پروفایل ایمنی تثبیت شده (Well established) و ثبت شده در کشور اعم از شیمیایی و بیولوژیک که از زمان حضور آنها در بازار دارویی بیش از ۱۰ سال می گذرد و تمامی هزینه های اجرای آنها توسط دانشگاه های علوم پزشکی و مؤسسات تحقیقاتی تأمین شده و فاقد اسپانسر شرکت دارویی می باشند، نیازی به اخذ CTA از اداره کل دارو ندارند. این مطالعات به عنوان مطالعات اکتشافی (Exploratory) تحت نظارت دانشگاه علوم پزشکی صادرکننده تأییدیه پژوهشی و کداخلاق مطالعه، با تأکید بر عدم اخذ هزینه دارو از شرکت کنندگان در مطالعه، انجام می شوند.
- مطالعات بالینی مربوط به فرآورده های پژوهشی ثبت نشده (از قبیل فرآورده های پلاسما، نانوداروها، فرآورده های سلولی) در کشور که تمامی هزینه های اجرای آنها توسط دانشگاه های علوم پزشکی و مؤسسات تحقیقاتی تأمین شده و فاقد اسپانسر شرکت دارویی می باشند، نیازی به اخذ CTA از اداره کل دارو ندارند. این مطالعات به عنوان مطالعه اکتشافی (Exploratory)، با تأکید بر عدم اخذ هزینه فرآورده تحقیقاتی از شرکت کنندگان در مطالعه، تحت نظارت دانشگاه علوم پزشکی صادرکننده تأییدیه پژوهشی و کداخلاق مطالعه انجام می شوند. لازم به ذکر است بهره برداری تجاری از نتایج این مطالعات مستلزم انجام مطالعات تأییدکننده (Confirmatory) بر حسب تشخیص ضرورت از طرف سیستم نظارتی و رعایت الزامات ثبت فرآورده می باشد.

۵- ملاحظات عمومی در انجام کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19

الف) هماهنگی

اسپانسر مطالعه وظیفه دارد هماهنگی لازم را با پزشکان معالج، بخش بستری و بیمارستان/های محل انجام مطالعه قبل از شروع کارآزمایی بالینی انجام دهد. توصیه اکید می گردد شروع انجام مطالعه به همراه کلیه مستندات و مجوزهای اخذ شده در قالب مکاتبه رسمی به اطلاع تمامی طرف های دخیل در مطالعه رسانیده شود و در آرشیو مطالعه نگهداری گردد.

ب) ایمنی پژوهشگران

اسپانسر مطالعه وظیفه دارد کلیه تجهیزات لازم به ویژه وسایل محافظت شخصی (- Protective Personal Equipment (PPE) را در اختیار پژوهشگران و همکاران پژوهشی حاضر در بیمارستان ها و مراکز تشخیصی درمانی قرار دهد. این ملاحظات بایستی بصورت مکتوب در بخش اجرایی پروتکل مطالعه نوشته شده باشد.

علاوه بر گزارشات ایمنی بیماران، وقوع هرگونه رخداد برای پژوهشگران و همکاران تیم مطالعه (به ویژه رخدادهای مرتبط با همه گیری) نیز به عنوان بخشی از گزارشات ایمنی بایستی به کمیته پایش ایمنی و داده های مطالعه (DSMB)، کمیته اخلاق و اداره کل دارو اعلام گردد.

ج) ایمنی بیماران

تعیین کمیته پایش ایمنی و داده های مطالعه (Data and Safety Monitoring Board-DSMB) برای کلیه مطالعات بالینی بیماری COVID-19 الزامی است و تشکیل به هنگام جلسات و ارسال مستمر صورتجلسات آن به اداره کل دارو به عهده اسپانسر می باشد.

در مطالعات چند مرکزی اسپانسر و مجری اصلی موظف هستند نتایج هر سایت بیمارگیری را پس از بررسی در کمیته DSMB برای سایر مراکز بیمارگیری و پژوهشگران ارسال نمایند.

توضیح: یک نفر اپیدمیولوژیست یا متخصص آمار زیستی و یک نفر متخصص بالینی مربوطه (خارج از تیم پژوهش) باید در ترکیب کمیته DSMB حضور داشته باشند.

د) گزارشات ایمنی

اعلام گزارشات ایمنی حین اجرای مطالعات بالینی بیماری COVID-19 شامل گزارشات مربوط به رخدادهای نامطلوب جدی (Serious Adverse Events (SAEs) و SUSARs مطابق راهنمای نحوه گزارشات ایمنی در حین اجرای مطالعات

بالینی "CT-G-05" (قابل دسترسی در سایت سازمان غذا و دارو به آدرس www.fda.gov.ir) به اداره کل دارو و کمیته اخلاق به ترتیب از وظایف اسپانسر و پژوهشگران می باشد. در صورتی که اسپانسر مطالعه یک شرکت دارویی است، کلیه مکاتبات مربوط به ارسال گزارشات ایمنی باید با تأیید نماینده فارماکوویزیلانس شرکت صورت پذیرد.

ه) گزارش نتایج

- نتایج مطالعه بایستی توسط اسپانسر و مجری مطالعه به مراجع نظارتی ذیربط (اداره کل دارو و کمیته اخلاق) ارائه شده و این موضوع در پروتکل مطالعه نیز قید شود. تخطی از ارائه گزارشات مربوطه در مدت زمان معین بعد از اتمام مطالعه تخلف پژوهشی محسوب می شود.

- با توجه به شرایط همه گیری، توصیه می شود تیم پژوهش از ابتدای مطالعه تمامی تمهیدات لازم برای انتشار نتایج بصورت مقاله علمی را اندیشیده باشد. بدیهی است که نتایج منفی (عدم اثربخشی) نیز به اندازه نتایج مثبت ارزشمند می باشند و نباید مطالعه ای به علت نتایج منفی منتشر نگردد. انتشار هرگونه اثر علمی در مورد همه گیری فعلی در مجلات علمی منوط به کسب مجوز کمیته اخلاق دانشگاه یا کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی و یا کمیته اخلاق نیماد می باشد.

توضیح ۱: برای انتشار نتایج مطالعات بالینی مرتبط با بیماری COVID-19، مفاد نامه های شماره ۷۰۰/۴۹۴۱/د مورخ ۱۳۹۸ و ۷۰۰/۲۹۵/د مورخ ۹۹/۲/۶ معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بایستی از سوی پژوهشگران مورد توجه واقع شود.

توضیح ۲: در مواردی که شرکت دارویی اسپانسر مطالعه می باشد انتشار داده های مطالعه تابع قرارداد منعقد شده بین اسپانسر و مجری مطالعه و رعایت ضوابط مربوط به انتشار نتایج طرح های پژوهشی است.

- با توجه به این که دسترسی به نتایج مطالعات یک نیاز جهانی می باشد، توصیه می شود از امکاناتی همانند دسترسی به داده های انفرادی (Individual Participant Dataset-IPD) در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) و سامانه MedArchive (به آدرس <https://www.medrxiv.org/>) استفاده شود. بدین وسیله داده های مطالعات می تواند در اختیار دیگران نیز قرار بگیرد.

و) ارتباطات

پژوهشگران و شرکت های دارویی باید توجه داشته باشند که قبل از اتمام مطالعه و ارائه گزارش نهایی به مراجع نظارتی و تأیید نتایج، به هیچ عنوان نباید در قالب مصاحبه با رسانه های ارتباط جمعی، درج خبر در فضای مجازی و غیره در خصوص اثربخشی و ایمنی داروی مورد مطالعه اظهار نظر نمایند.

اثربخشی هر فرآورده دارویی یا مکمل و یا روش های درمانی برای مقابله با بیماری COVID-19 تنها وقتی قابل اعلام عمومی است که به تأیید سازمان غذا و دارو، معاونت تحقیقات و فناوری و یا ستاد ملی مدیریت و مقابله با بیماری کرونا رسیده باشد.

۶- پیامدهای مورد ارزیابی در کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19

اثر بخشی بالینی و ارزیابی ایمنی مداخلات سلامت معمولاً بر اساس سنجش پیامدهای بالینی می باشد. مطالعات نشان داده اند که پیامدهای مورد استفاده در مطالعات بالینی غالباً ناپایدار، غیراستاندارد و بعضاً نامناسب می باشند که منجر به تضعیف جنبه های علمی و عملی نتایج بدست آمده می شود.

با توجه به اینکه از زمان همه گیری بیماری COVID-19 تعداد زیادی مطالعه بالینی مرتبط با پیشگیری یا درمان این بیماری در کشور ما و دنیا ثبت شده است، به منظور استاندارد سازی، افزایش قابلیت مقایسه و شفافیت پیامدهای مورد استفاده در این کارآزمایی های بالینی، مجموعه ای از پیامدها می توانند به عنوان "حداقل پیامدهای توصیه شده برای سنجش اثرات درمانی و یا پیشگیری از بیماری COVID-19" در نظر گرفته شوند که فهرست آنها در ادامه آمده است.

در استفاده از این پیامدها چند نکته می بایست مد نظر قرار گیرد:

- فهرست پیامدهای ارایه شده، به عنوان حداقل پیامدهای توصیه شده (Core Outcome Set) جهت سنجش اثر بخشی (efficacy) و ایمنی (safety) در کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 محسوب شده و تنها پیامدهایی نیستند که باید در کارآزمایی های بالینی مربوط به این بیماری مورد استفاده قرار گیرند. کارآزمایی های بالینی مختلف با اهداف متفاوت ممکن است نیازمند پیامدهای ضروری دیگری نیز جهت نیل به اهداف مطالعه باشند.
- فهرست پیامدهای ارایه شده، نباید به عنوان فهرست پیامدهای اولیه (Primary outcomes) لازم برای تمام این کارآزمایی های بالینی نظر گرفته شود. هر مطالعه بر طبق اهدافی که دارد، می تواند یک یا تعداد محدودی از پیامدهای این فهرست را به عنوان پیامد اولیه در نظر بگیرد.
- محدودیتی در طول دوره درمان و نقاط زمانی سنجش پیامدهای ارایه شده در این فهرست وجود ندارد. به هر حال این ملاحظات در هر مطالعه، باید بر اساس اصول علمی و عملی مورد تأیید باشد و برای هر مطالعه به طور شفاف در پروتکل بیان شود. برای کارآزمایی های بالینی با هدف درمان مبتلایان به بیماری COVID-19 طول دوره درمان بیش از دو هفته پیشنهاد شده است.
- دانش کنونی در مورد بیماری COVID-19 در حال تکمیل است، لذا این فهرست ممکن است مورد تغییراتی قرار گیرد و بروز رسانی شود. در حال حاضر پروژه های مختلفی برای تعیین حداقل پیامدهای لازم در مطالعات مربوط به COVID در حال انجام است و نتایج آنها به زودی در دسترس قرار می گیرند. فهرست این مطالعات و همچنین مطالعات در زمینه بیماری هایی که از نظر بالینی مشابه COVID-19 می باشند در سایت COMET در دسترس می باشد. همچنین گروه همکاری کاکرین پروژه ای را برای تعیین فهرست حداقل پیامدهای لازم در مطالعات COVID در دست اجرا دارد که قسمتی از داده های آن از طریق نظر سنجی بدست می آید و افراد می توانند با مراجعه به سایت مربوطه نظرات خود را ثبت نمایند. از دیگر مطالعات قابل ذکر در این زمینه مطالعه ای است که توسط مؤسسه ملی تحقیقات انگلستان (NIHR) در جریان است و در آن ۲۵ پیامد مختلف برای جمع آوری نظرات متخصصان و عموم به اشتراک گذاشته شده است.

پیامدهای ایمنی

از آنجاکه هر مداخله می تواند واکنش یا واکنش های نامطلوب متفاوتی به همراه داشته باشد توصیه می شود پژوهشگران تمام رخداد های نامطلوب در شرکت کنندگان کارآزمایی های بالینی بیماری COVID-19 را به روز ارزیابی و گزارش نمایند.

مثال هایی از پیامدهای ایمنی مورد ارزیابی در این مطالعات عبارتند از:

- واکنش های ناخواسته مداخله، فرآوانی بروز رخداد های نامطلوب
- فرآوانی رخداد های نامطلوب شدید

- فراوانی انصراف از مطالعه به علت واکنش های ناخواسته مداخله
 - شمارش سلول های خونی
 - نتایج آزمایشات بیوشیمیایی خون، آزمون های فعالیت کبدی، آزمون های کلیوی، فراوانی آسیب کلیوی، نتایج آزمایشات روتین آنالیز ادرار
 - نتایج الکتروکاردیوگرافی
 - غلظت خونی دارو (به عنوان مثال کلروکین)
 - واکنش های محل تزریق (به ویژه در مورد واکسن ها)
 - پیامدهای اثربخشی
- در جدول زیر فهرست حداقل پیامدهای لازم جهت سنجش اثربخشی از پروژه ای که نتایج آن به چاپ رسیده است و توسط COMET توصیه شده برای مطالعات بیماری COVID-19 آورده شده است:

پیامد	نوع بیماری
(۱) <u>زمان تا منفی شدن RT-PCR برای 2019-nCoV (برحسب روز)</u> معیار منفی شدن عبارتست از منفی بودن نتایج دو تست RT-PCR متوالی (به فاصله ۲۴ ساعت)	بیماری خفیف (mild)
(۱) <u>طول مدت بستری (برحسب روز):</u> استاندارد ترخیص شامل ۱- نرمال بودن دمای بدن در سه روز متوالی ۲- بهبود علائم تنفسی ۳- تصویر نرمال ریه و بهبود ضایعات اکسیداتیو ۴- منفی شدن دو تست متوالی اسیدهای نوکلئیک	بیماری معمولی (ordinary):
(۲) <u>پیامدهای ترکیبی (تعداد بیماران با تشخیص بیماری شدید، بحرانی و مرگ به هر علت):</u> معیارهای نوع شدید (severe) بیماری عبارتند از: ۱- میزان تنفس بیشتر یا برابر ۳۰ در دقیقه ۲- اشباع اکسیژن کمتر از ۹۳٪ در حالت استراحت ۳- نسبت PaO2 به FiO2 کمتر یا برابر ۳۰۰ mmHg (1mmHg = 1kPa) ۴- بیماران با بیش از ۵۰٪ ضایعات اکسیداتیو در ۲۴-۴۸ ساعت در تصویر ریوی.	
(۳) <u>امتیاز نشانه های بالینی:</u> امتیاز کلی از شش علامت مهم بالینی شامل تب، سرفه، خستگی، تنگی نفس، اسهال و دردهای بدن که می تواند به صورت صفر: بدون علامت، ۱: خفیف، ۲: ملایم و ۳: محسوس امتیاز بندی شوند.	
(۴) <u>زمان تا منفی شدن RT-PCR برای 2019-nCoV (برحسب روز)</u>	
(۵) <u>سطح CRP و زمان تا بهبود CRP</u>	
(۶) <u>آنالیز گازهای خونی</u>	
(۷) <u>شاخص شدت پنومونی</u>	

(۱) پیامدهای ترکیبی (تعداد بیماران با وضعیت بحرانی و یا مرگ به هر علت)	بیماری شدید (severe) :
(۲) طول مدت بستری (برحسب روز)	
(۳) نسبت PaO2 به FiO2	
(۴) طول مدت استفاده از ونتیلاتور مکانیکی (برحسب روز)	
(۵) زمان تا منفی شدن RT-PCR برای 2019-nCoV (برحسب روز)	
(۶) زمان تا بهبود Respiratory rate	
(۷) Viral load	
(۸) Oxygen saturation	
(۹) طول مدت نیاز به درمان های حمایتی برای تامین اکسیژن	
(۱۰) فراوانی درمان های حمایتی برای تامین اکسیژن	
(۱۱) absorption Inflammation یا زمان تا بهبود علائم	
(۱۲) Dyspnea و زمان تا بهبود Dyspnea	
(۱) مرگ بیمار به هر علت (all - cause mortality)	شرایط بحرانی بیماری (critical) :
(۱) عملکرد ریوی	مرحله باز توانی بیماری (Rehabilitation):

• پیامدهای سرولوژیک و ایمونوژنسیستی

پیامدهای زیر فهرستی از پیامدهای ایمونوژنسیستی و سرولوژیک مورد سنجش در مطالعات با هدف ارزیابی اثربخشی واکسن هاست. یک یا مجموعه ای از این پیامدها می تواند در مطالعات بالینی بیماری COVID-19 نیز با توجه به اهداف مطالعه مورد اندازه گیری قرار گیرد.

- Geometric Mean Titer (GMT) of antibody titers (IgG ELISA for S protein of SARS-CoV)
- Frequency of significant increases in serum antibody to CoV S protein in Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and in neutralization tests, and increases in Geometric Mean Titers (GMT)s in sera.
- Geometric Mean Titer (GMT) of neutralizing antibody titers against SARS-CoV
- Geometric mean fold increase (GMI) of S-specific antibodies against 2019 novel coronavirus tested by ELISA in serum
- Geometric mean fold increase (GMI) of S-specific antibodies against 2019 novel coronavirus tested by pseudoviral neutralization test method in serum
- Geometric mean concentration (GMC) of anti-Ad5 vector neutralizing antibody responses
- Geometric mean fold increase (GMI) of anti-Ad5 vector neutralizing antibody responses
- Immunogenicity indexes of cellular immune
- Proportion of subjects with positive T cell response
- Percentage of subjects who seroconverted; بیماری COVID-19s defined as a 4-fold change in antibody titer from baseline
- Proportion of subjects achieving a detectable serum neutralizing antibody titer against SARS-CoV
- CD3, CD4, CD8 cell count and CD4 / CD8 ratio Days 1, 3, 7 Flow Cytometry

۷- کارآزمایی های بالینی در حال اجرا در شرایط همه گیری بیماری COVID-19

این بخش از دستورالعمل به منظور راهنمایی و تعیین نقش اسپانسر برای اطمینان از حفظ ایمنی شرکت کنندگان، رعایت اصول GCP و به حداقل رساندن خطر از بین رفتن یکپارچگی کارآزمایی های بالینی در حال اجرا در زمان همه گیری بیماری COVID-19 تهیه شده است.

با توجه به این که به دلیل محدودیت هایی مانند قرنطینه خانگی، بسته شدن سایت های مطالعه، محدودیت های تردد، مشکل در تأمین داروهای مورد نیاز برای بیماران و همچنین محدودیت های پرسنل مطالعه، تغییر در روند کارآزمایی های بالینی در حال اجرا ممکن است غیرقابل اجتناب باشد. بنابراین رعایت جنبه های زیر در این کارآزمایی ها باید مورد توجه قرار گیرد.

• ارزیابی خطر (Risk assessment)

- مهمترین جنبه در اجرای مطالعات کارآزمایی بالینی حفظ ایمنی شرکت کنندگان در مطالعه است و با توجه به شرایط همه گیری بیماری COVID-19 باید بسته به شرایط هر مطالعه این موضوع مجدداً مورد ارزیابی قرار گیرد. ارزیابی خطر باید علاوه بر شرکت کنندگان، پژوهشگران و پرسنل دخیل در مطالعه را هم مد نظر قرار دهد.
- بر اساس نتایج ارزیابی خطر ممکن است تغییراتی در نحوه اجرای مطالعه از نظر تغییر شکل انجام ویزیت ها یا تعویق آنها، توقف یا تعویق فعالیت برخی از سایت های مطالعه، تعلیق ورود بیماران جدید به مطالعه، افزایش زمان مطالعه و ... رخ دهد.
- کلیه تغییرات مورد نیاز بر اساس ارزیابی خطر باید پس از اخذ موافقت کمیته (های) اخلاق تصویب کننده مطالعه به طور رسمی از طرف اسپانسر به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل اعلام و حسب مورد تأییدیه مربوطه دریافت شود.
- تمامی مستندات مربوط به تغییرات اعمال شده در کارآزمایی بالینی در حال اجرا طی دوره همه گیری بیماری COVID-19 باید حتماً به صورت مکتوب ثبت و در (Trial Master File) TMF نگهداری شود.
- در مواردی که از داروهای پرخطر (مانند داروهای ایمونوساپرسانت) در شرایط همه گیری بیماری COVID-19 به عنوان مداخله در کارآزمایی بالینی استفاده شود و یا مطالعه بر روی افراد سالم انجام شود مرحله ارزیابی خطر باید به تأیید کمیته DSMB و مجری مطالعه رسیده و مستندات مربوطه به اداره کل دارو (اداره مطالعات بالینی و مراقبتهای دارویی) ارسال شود.

• تغییرات ایجاد شده در ویزیت های شرکت کنندگان مطالعه

- هنگامی که ویزیت حضوری امکان پذیر نباشد ویزیت و دریافت اطلاعات قابل اخذ از شرکت کنندگان می تواند به صورت تلفنی انجام شود.
- در صورتی که در ویزیت های بیماران انجام معاینات بالینی پیش بینی شده باشد این معاینات با هماهنگی می تواند در سایتی که به محل زندگی بیمار نزدیکتر است انجام شود و نتایج آن به سایت اصلی ارسال گردد. در غیر این صورت برای انجام ویزیت بیماران باید در اولین فرصت نسبت به رفع محدودیت های موجود اقدام شود.
- در صورتی که در ویزیت های بیماران انجام آزمایش، تصویربرداری یا پروسیچرهای مشابه پیش بینی شده باشد، انجام این موارد می تواند در آزمایشگاه یا مرکز تصویربرداری نزدیک محل زندگی بیمار که واجد شرایط باشد انجام گیرد. موارد تغییر محل باید ثبت گردیده و اطلاعات مربوطه در اختیار اسپانسر باشد.
- در صورتی که تغییر در ویزیت ها شامل اندازه گیری پیامدهای اصلی مطالعه باشد قبل از اعمال تغییرات باید تأییدیه اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل اخذ شود.

• تغییر در رضایت نامه آگاهانه شرکت کنندگان

- در صورتی که تغییر در مطالعه به شکلی باشد که نیاز به تغییر اطلاعات فرم رضایت نامه باشد یا نیاز به ارایه اطلاعات جدید بر اساس شرایط جدید باشد، فرم رضایت نامه بروزرسانی شده پس از تأیید کمیته (های) اخلاق ذیربط باید از بیماران حاضر در مطالعه اخذ شود.
- در صورتی که علیرغم نیاز به اخذ رضایت نامه جدید دسترسی فیزیکی به بیمار به هر دلیل مقدور نباشد باید حتماً رضایت بیمار به شکلی مکتوب (مانند ایمیل یا پیامک) اخذ شود سپس فرم اصلی در اولین فرصت به امضای بیمار برسد. استفاده از شبکه های اجتماعی یا سایر پیام رسان های اینترنتی به تنهایی برای مکتوب کردن رضایت بیمار مورد قبول نیست.

• تغییر در نحوه فراهم کردن محصول پژوهشی

- بر اساس ارزیابی خطر انجام شده ممکن است در تأمین برخی داروهای بیماران مشکلاتی وجود داشته باشد که لازم باشد بسته به نیاز روش های جایگزین برای انتقال و ذخیره سازی داروها در نظر گرفته شود.
- در مورد داروهایی که برای مدت زمان مشخصی به بیمار تحویل داده می شوند می توان از روش های غیرحضوری تحویل دارو استفاده نمود.
- در مورد داروهایی که برای استفاده از آنها نیاز به حضور بیمار در سایت مطالعه وجود دارد امکانات مراقبتی و پرستاری و ذخیره دارو در سایت های جایگزین یا منزل در نظر گرفته شود.
- در کلیه حالات یادشده مقدار تحویل، مصرف و بازگشت دارو باید در فرم های حسابرسی دارویی (drug accountability) مکتوب و نگهداری شود.

• تغییر در پایش مطالعه

- با توجه به شرایط موجود، تغییر در زمان بندی ویزیت های مونیتورینگ حضوری باید مورد توجه قرار گیرد.
- در صورت امکان، مونیتورینگ از راه دور یا مرکزی (سانترال) به عنوان جایگزین مونیتورینگ های حضوری می تواند انجام شود
- گزارش دهی همه ویزیت های مونیتورینگ انجام شده به هر شکل باید مانند حالت عادی در فرمت مناسب و طبق پروتکل انجام گردد.
- بررسی اسناد اصلی (Source documents) استفاده شده در مطالعه در صورت امکان باید از راه دور انجام شود. هر چند این روش مورد تأیید نهایی نیست و در اولین فرصت باید تأیید مطابقت (Source data verification) به صورت حضوری هم انجام شود.

• پایبندی به پروتکل

- کلیه موارد تغییر در زمان بندی یا اجرای فرآیندهای مطالعه که بدون اطلاع و تأیید اداره کل دارو (اداره مطالعات بالینی و مراقب های دارویی) انجام گردد انحراف از پروتکل محسوب می شود.
- هر گونه تغییر موارد مصوب که از سوی شرکت کنندگان مطالعه باشد (از جمله عدم حضور در زمان مقرر ویزیت) باید علاوه بر مکتوب سازی از نظر ارتباط با همه گیری بیماری COVID-19 مورد بررسی قرار گیرد.
- تأکید می شود ورود بیماران جدید به مطالعه بدون بررسی کامل معیارهای واجد شرایط بودن (eligibility) در هر شرایطی غیرقابل قبول است.

- در صورتی که به منظور حفظ ایمنی بیمار نیاز به آزمون های آزمایشگاهی یا تصویربرداری باشد (از جمله تست های مربوط به تشخیص بیماری COVID-19) این بررسی ها می تواند در مراکز واجد شرایط نزدیک به محل زندگی بیمار انجام شود. اطلاعات مربوط به این موارد باید ثبت شده و در اختیار اسپانسر باشد. یادآوری می شود این موضوع شامل بررسی های مربوط به پیامدهای اصلی مطالعه نمی شود.
- موارد خروج (withdrawal) بیماران از مطالعه تنها در صورتی قابل قبول است که جزو معیارهای خروج پیش بینی شده در پروتکل باشد. بدیهی است که ثبت علت خروج در همه موارد لازم است.
- در صورتی که پیش بینی می شود شرایط تغییر در پروتکل بنا به شرایط همه گیری منجر به تغییر در مدیریت داده ها یا تحلیل آماری مطالعه خواهد شد قبل از هرگونه اقدام موضوع بایستی به اطلاع و تأیید اداره کل دارو (اداره مطالعات بالینی و مراقب های دارویی) رسانیده شود.

• گزارش های مطالعه

- در گزارشهای میانی و نهایی مطالعه بالینی و همچنین گزارشات مورد درخواست اداره کل دارو علاوه بر موارد استاندارد لازم است موارد زیر به صورت فردی و تجمعی گنجانده شود:
- مواردی از شرکت کنندگان که ابتلا به بیماری COVID-19 داشته اند و اقدامات انجام شده در جهت تشخیص ابتلای شرکت کنندگان به این بیماری.
- تمهیدات در نظر گرفته شده برای محافظت پژوهشگران و پرسنل اجرایی در برابر ابتلا به بیماری COVID-19.
- تمهیدات در نظر گرفته شده برای پیش گیری از سهل انگاری در بررسی معیارهای ورود و خروج به علت شرایط ویژه مربوط به بیماری COVID-19
- تغییرات ایجاد شده در نحوه و انجام ویزیت آزمایشات تشخیصی بیماران به علت شرایط همه گیری بیماری COVID-19.
- سایت هایی که به علت اپیدمی تعطیل یا تعویق فعالیت داشته اند.
- تغییرات ایجاد شده در تأمین داروهای تحقیقاتی و در اختیار گذاری آنها برای بیماران .
- اقدامات اصلاحی انجام شده در هر یک از موارد مربوط به اپیدمی.
- تغییرات ایجاد شده در ویزیت های مونیتورینگ مطالعه.
- گزارش عوارض جانبی در حین یا در پایان مطالعه باید به روز و طبق پروتکل انجام شود. هر شرایط پیش بینی نشده مرتبط با همه گیری بیماری COVID-19 که منجر به تأخیر در این گزارش دهی شود باید ثبت گردد و گزارش دهی به محض رفع محدودیت به همراه توضیحات لازم صورت گیرد.
- تمهیدات مربوط به حفظ اطلاعات شخصی بیماران در شرایطی که بخشی یا تمام ویزیت ها از راه دور انجام می شود

۸- بازرسی غیر حضوری مطالعات بالینی دارای مجوز CTA

با توجه به محدودیت های تردد در مراکز درمانی، اهمیت رعایت الزامات بهداشتی و شرایط حضوری خاص کاری پزشکان مجری مطالعات و بیمارستان های محل اجرا در دوره همه گیری بیماری COVID-19 امکان انجام بازرسی GCP بصورت حضوری در حین اجرای این مطالعات وجود ندارد. در عین حال نظارت بر نحوه اجرای کارآزمایی های بالینی در دوره همه گیری این بیماری از اهمیت زیادی برخوردار است. به همین منظور پرسشنامه ای با هدف "بازرسی نظارتی غیرحضوری (Remote Regulatory Inspection)" کارآزمایی های بالینی در حال انجام/پایان یافته مرتبط با بیماری COVID-19 به همراه راهنمای مربوطه تهیه شده است.

این پرسشنامه با هماهنگی قبلی با محقق اصلی (و یا نماینده ایشان) و توسط اعضای هیأت علمی دانشگاه ها که بعنوان نمایندگان و همکاران اداره کل دارو تعیین می شوند، به صورت مصاحبه تلفنی تکمیل می شود. در مطالعات بالینی چند مرکزی مصاحبه تلفنی با محقق مسوول همان مرکز انجام می شود.

محورهای اصلی ارزیابی در پرسشنامه مصاحبه تلفنی شامل: ارزیابی تعداد بیماران وارد شده در مطالعه، روند پیشرفت بیمارگیری مطالعه، نحوه اخذ رضایت آگاهانه بیمار، نحوه تکمیل فرم ثبت اطلاعات بیمار (CRF)، نحوه تأمین داروی تحقیقاتی، چگونگی ثبت اطلاعات مربوط به میزان داروهای تحویل شده به مرکز، داروهای مصرف شده برای بیماران و باقیمانده در مرکز، فرد مسوول حسابرسی داروهای تحقیقاتی در مرکز، مشخصات برچسب داروهای تحقیقاتی، هزینه داروهای مصرفی برای بیماران شرکت کننده در مطالعه، محل و شرایط نگهداری داروها در مرکز، نحوه گزارش دهی رخدادهای نامطلوب جدی و خلاصه گزارش عوارض شدید مشاهده شده در بیماران، نحوه نگهداری مستندات مربوط به مطالعه در مرکز می باشند. لازم به ذکر است در عین حال که استفاده از راهکارهایی نظیر نرم افزارهای بازرسی از راه دور (ارتباط تصویری، ارتباط رایانه ها و ...) در حال بررسی است، انجام بازرسی GCP از مستندات مطالعات بالینی پس از دوره همه گیری این بیماری در دستور کار اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی اداره کل دارو قرار دارد.

۹- منابع

- 1- FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 pandemic, March 2020
 - 2- European Medicines Agency (EMA) Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic, Version 1 (20/03/2020)
 - 3- MHRA guide to Managing clinical trials during Coronavirus (COVID-19), updated 24 March 2020
 - 4- NHS guide to COVID-19: Guidance for sponsors, sites and researchers , v2.1: 20 March 2020
 - 5- X. Jin, B. Pang, J. Zhang et al., Core Outcome Set for Clinical Trials on Coronavirus Disease 2019 (COS-COVID), Engineering, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.002>
 - 6- Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. Published online March 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742
 - 7- <https://clinicaltrials.gov/>
 - 8- <https://irct.ir/>
 - 9- <http://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1538>
 - 10- <https://www.cochrane.org/news/covid-19-core-outcome-set-project-invitation-complete-survey-10-april-2020>
 - 11- <https://oxfordbrc.nihr.ac.uk/pair/covid-19-core-outcome-set-project/>
- ۱۲- دستورالعمل شماره ۷۰۰/۴۹۴۱/د مورخ ۹۸/۱۲/۱۴ معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
- ۱۳- دستورالعمل شماره ۷۰۰/۵۰۲۱/د مورخ ۹۸/۱۲/۲۴ معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
- ۱۴- دستورالعمل شماره ۷۰۰/۵۰۸۲/د مورخ ۹۸/۱۲/۲۷ معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
- ۱۵- دستورالعمل شماره ۶۵۵/۱۲۱۱۸۷ مورخ ۹۸/۱۲/۲۸ سازمان غذا و دارو
- ۱۶- راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA) قابل دسترسی در سایت سازمان غذا و دارو: www.fda.gov.ir
- ۱۷- راهنمای کارآزمایی مطلوب در ایران (IR GCP) قابل دسترسی در سایت سازمان غذا و دارو: www.fda.gov.ir
- ۱۸- راهنمای گزارشات ایمنی در حین اجرای مطالعات بالینی قابل دسترسی در سایت سازمان غذا و دارو: www.fda.gov.ir

پیوست

پرسشنامه بازرسی غیر حضوری مطالعات بالینی در اپیدمی COVID-19
(Remote Regulatory Inspection)

مشخصات عمومی	
	عنوان مطالعه:
	مشخصات پژوهشگر اصلی مطالعه (نام و نام خانوادگی، شماره تماس و ادرس ایمیل):
	سایت مورد بازرسی (نام مرکز/شهر):
	نام دانشگاه علوم پزشکی:
	مشخصات محقق همکار در سایت (در موارد مصاحبه با محققان همکار در اجرای مطالعه):
	شماره و تاریخ مجوز انجام مطالعه (CTA):
	کد ثبت در IRCT:
	کمیته/کمیته های صادر کننده کد اخلاق:
	حجم نمونه مصوب مطالعه:
شروع نشده	وضعیت بیمارگیری در سایت مورد بازرسی:
شروع شده (تاریخ شروع و تعداد بیمار وارد شده)	
پایان یافته (تاریخ پایان و تعداد بیمار وارد شده)	
	اسپانسر مطالعه:
	تاریخ و ساعت انجام بازرسی غیر حضوری:
	نام و نام خانوادگی بازرسی: (نماینده اداره مطالعات بالینی سازمان غذا و دارو):
محل امضاء:	

۱. مقدمه:

این پرسشنامه با هدف "بازرسی غیرحضوری" کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام/پایان یافته مرتبط با بیماری COVID-19 طی دوره اپیدمی این بیماری از طریق تماس تلفنی با مجریان این مطالعات تهیه شده است. از آن جایی که زمان مورد انتظار برای انجام مصاحبه تلفنی بطور متوسط حدود ۲۰-۱۵ دقیقه می باشد، لازمست قبل از شروع مصاحبه مستندات و منابع زیر توسط فرد مصاحبه کننده به دقت مطالعه شود:

- پروتکل مطالعه، فرم جمع آوری اطلاعات (CRF) و فرم رضایت نامه آگاهانه بیمار
 - مجوز اخلاق صادر شده برای مطالعه مورد بازرسی در پورتال کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی
 - پروتکل ثبت شده در سامانه ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) از نظر مطابقت با پروتکل ارائه شده به اداره کل دارو
 - CTA صادر شده برای مطالعه (به جهت اطلاع دقیق از مشخصات اسپانسر و الزامات ذکر شده برای مطالعه مورد بازرسی)
- توجه: در صورت وجود نقص در هر یک از موارد فوق (مثلا عدم ثبت در IRCT، تفاوت بین عنوان مندرج برای مطالعه در پورتال کمیته اخلاق و CTA و ...) بررسی دلایل این موارد و در حین انجام مصاحبه بایستی مورد توجه قرار گیرد.

۲. راهنمای انجام مصاحبه:

در این بخش به نکات کلی و مراحل انجام مصاحبه تلفنی جهت انجام بازرسی غیرحضوری اشاره می شود:

• هماهنگی جهت انجام مصاحبه

به منظور آمادگی لازم مجری مطالعه یا نماینده تعیین شده، زمان انجام مصاحبه تلفنی حتما از قبل با ایشان هماهنگ شود. به همین منظور پس از استخراج شماره تماس مجری از پروتکل مصوب مطالعه نسبت به تماس تلفنی با ایشان اقدام شود. لازمست در تماس تلفنی انجام شده جهت تعیین وقت مصاحبه، درباره هدف از انجام بازرسی غیر حضوری و رؤس مطالب مورد بررسی طی مصاحبه به مجری مطالعه اطلاع رسانی لازم انجام شود. به همین منظور موارد زیر بایستی در تماس تلفنی تعیین وقت مصاحبه مورد توجه قرار گیرد:

- معرفی خود (نام و نام خانوادگی و عنوان اداری/دانشگاهی) به عنوان نماینده اداره مطالعات بالینی سازمان غذا و دارو
- قدردانی از مشارکت مجری و همکاران در اجرای مطالعات بالینی در دوره اپیدمی بیماری COVID-19 و اشاره به محدودیت‌های بهداشتی اجتماعی موجود که مانع از انجام بازرسی‌های حضوری می گردد.
- بیان هدف اصلی از انجام بازرسی‌های غیرحضوری که شامل تبادل نظر با مجریان مطالعات بالینی به منظور اطمینان از مطابقت حداکثری روند اجرایی مطالعه با پروتکل مصوب، ضوابط و دستورالعمل‌های کشورهای و استانداردهای GCP، حفظ سلامت محققان و ایمنی بیماران و رفع موانع اجرایی مطالعه می باشد.
- یادآوری کلی این موضوع که با توجه به اینکه مجری هر مطالعه بالینی به عنوان مسوول هدایت تیم تحقیقاتی دارای بیشترین میزان اشراف نسبت به تمامی جزئیات مطالعه می باشد، از ایشان (مصاحبه کننده) خواسته شده است که زمانی را در اختیار وی بعنوان نماینده اداره کل دارو جهت پاسخگویی به سوالات نظارتی قرار دهند.
- عناوین کلی مدنظر جهت پرسش در مصاحبه تلفنی شامل: تعداد بیماران وارد شده در مطالعه، روند پیشرفت بیمارگیری مطالعه، نحوه اخذ رضایت آگاهانه بیمار، نحوه تکمیل فرم اطلاعات بیمار (CRF)، نحوه تأمین داروی تحقیقاتی، چگونگی ثبت اطلاعات مربوط به میزان داروهای تحویل شده به مرکز، داروهای مصرف شده برای بیماران و باقیمانده در مرکز، فرد مسوول حسابرسی داروهای تحقیقاتی در مرکز، مشخصات برچسب داروهای تحقیقاتی، هزینه داروهای مصرفی برای بیماران شرکت کننده در مطالعه، محل و شرایط نگهداری داروها در مرکز، نحوه گزارش دهی رخدادهای نامطلوب جدی و خلاصه گزارش عوارض شدید مشاهده شده در بیماران، نحوه نگهداری مستندات مربوط به مطالعه در مرکز، نظرات، پیشنهادات و انتقادات مجری می باشد.

(توصیه می شود با اخذ آدرس ایمیل مجری عناوین یادشده قبل از انجام مصاحبه تلفنی به آدرس پست الکترونیک ایشان ارسال شود).

• **انجام مصاحبه:**

- پس از تعیین وقت مصاحبه و ارسال عناوین مورد سوال از طریق ایمیل برای مجری، در تاریخ و زمان مقرر نماینده اداره مطالعات بالینی اداره کل دارو نسبت به برقراری تماس تلفنی با مجری و انجام مصاحبه طی مراحل زیر اقدام خواهد نمود:
- معرفی خود به عنوان نماینده اداره مطالعات بالینی اداره کل دارو پیرو هماهنگی قبلی به عمل آمده جهت انجام مصاحبه.
- یادآوری این موضوع که به دلیل شرایط اپیدمی و عدم امکان مراجعه حضوری به سایت اجرای مطالعه تمامی پاسخ های مجری به سوالات مطرح شده عیناً در پرسشنامه مربوطه درج و مبنای هرگونه مداخله مورد نیاز در راستای تسهیل اجرا و انطباق بیشتر مطالعه با استانداردهای لازم قرار خواهد گرفت.
- در خواست اعلام گزارش وضعیت کلی پیشرفت مطالعه بالینی توسط مجری شامل وضعیت بیمارگیری در سایت، و مرور سریع مراحل اجرایی مطالعه شامل ورود بیمار به مطالعه، انجام مداخله دارویی و پیگیری های بعدی (زمان لازم حدود ۵ دقیقه)
- طرح سوالات پرسشنامه با این توضیح که پرسشنامه دارای سوالات چند گزینه ای و باز می باشد. در خصوص سوالات چند گزینه ای حتما توضیحات مصاحبه شونده ثبت شود.
- ✓ اگرچه بهتر است توالی سوالات رعایت شود اما بسته به شرایط مصاحبه می توان این توالی را تغییر داد.
- ✓ دقت شود که اگر ملاحظات خاصی در مورد یک مطالعه در CTA صادر شده اعلام شده است حتما طی مصاحبه راجع به آنها سوال و در انتهای پرسشنامه درج شود.

• **تهیه گزارش مصاحبه:**

توصیه می شود اطلاعات جمع آوری شده از مصاحبه انجام شده به شکل پیش نویس تهیه شده و سپس بر اساس پاسخ های مجری به سوالات باز و عناوین کلی اعلام شده در توضیحات ایشان نسبت به تهیه گزارش نهایی بازرسی به شکل تفصیلی اقدام شود.

3. **پرسشنامه مصاحبه:**

سوالات مربوط به داروی پژوهشی:

1. دارو (یا محصول تحقیقاتی) از چه منبعی در اختیار شما قرار گرفته است؟
 - شرکت دارویی خارجی (نام شرکت ذکر شود)
 - شرکت دارویی داخلی (نام شرکت ذکر شود)
 - دانشگاه علوم پزشکی (معاونت درمان و)
 - موارد دیگر (ذکر گردد):
2. آیا داروی تحقیقاتی برچسب مخصوص پژوهش دارد؟ (در صورت منفی بودن پاسخ، توضیحات لازم در خصوص مشخصات برچسب همانند نام، شرایط نگهداری، غیر قابل فروش و جهت اصلاح بعدی این نقیصه به مجری ارائه شود).
 - بلی
 - خیر
 - توضیحات

۳. هزینه داروی تحقیقاتی چگونه پرداخت می شود؟
- در دفترچه بیمه بیمار نسخه شده و هزینه دارو از طریق بیمه و فرانشیز توسط بیمار پرداخت می شود.
 - با توجه به عدم پوشش دارو توسط بیمه، هزینه دارو بصورت آزاد توسط بیمار پرداخت می شود.
 - در قالب هزینه کلی بستری در بیمارستان از بیمار دریافت می شود.
 - هزینه ای توسط بیماران پرداخت نمی شود.
 - موارد دیگر (ذکر گردد):
۴. آیا شرایط خاصی برای نگهداری داروی تحقیقاتی (حفظ زنجیره سرد) باید رعایت شود؟
- بلی
 - خیر
 - در صورت موضوعیت، توضیحات مربوط به وجود یخچال مجزا، نحوه کنترل دمای یخچال و دسترسی افراد به یخچال /محل نگهداری داروها مورد سوال واقع شود
۵. فرآیند ذخیره، توزیع و تجویز داروی تحقیقاتی به بیماران مورد سوال واقع شود. چه کسانی در سایت به محل نگهداری داروها دسترسی دارند؟
- توضیحات
۶. آیا فرم های حسابرسی دارویی (شامل ثبت داروهای تحویل داده شده، مصرف شده و) در سایت بیمارگیری وجود دارد؟ مسوولیت تکمیل این فرم ها بر عهده چه کسی است؟
- بلی
 - خیر
 - توضیحات
۷. آیا پوکه های داروی تحقیقاتی بعد از تجویز در محل مناسبی نگهداری می شود؟ (در خصوص نحوه بازگشت پوکه ها به اسپانسر نیز سوال شود.)
- بلی
 - خیر
 - توضیحات

سوالات مربوط به شرایط و نحوه انجام مطالعه:

۸. آیا از تمام بیماران وارد شده در مطالعه رضایت آگاهانه اخذ شده است؟
- بلی
 - خیر
 - توضیحات

۹. آیا این رضایت نامه در دو نسخه برای سایت بیمارگیری و بیمار تهیه شده است؟

○ بلی

○ خیر

○ توضیحات.....

۱۰. آیا در صورت شرایط خاص بیمار (مشکلات شناختی، سطح هوشیاری و سن قانونی و ...) این رضایت از نماینده قانونی / قیم بیمار

اخذ شده است؟ (برای مطالعاتی که در بیماران مبتلا به COVID-19 شدید انجام می شود جزئیات نحوه اخذ رضایت آگاهانه

به دقت بررسی شود.)

○ بلی

○ خیر

○ توضیحات.....

۱۱. آیا مکان مناسبی برای اخذ رضایت نام بیمار که با شرایط مورد انتظار (رعایت حریم بیمار/همراه وی) تناسب داشته باشد در

مرکز وجود دارد؟

○ بلی

○ خیر

○ توضیحات.....

۱۲. آیا در حین اجرای مطالعه تغییری در پروتکل مصوب مطالعه (حتی به میزان جزئی) (انحراف از پروتکل) رخ داده است؟

○ بلی

○ خیر

○ توضیحات در خصوص عناوین و دلایل تغییرات/اعلام تغییرات به کمیته اخلاق و اداره کل دارو.....

۱۳. رژیم درمانی بیماران گروه مداخله و گروه کنترل به تفکیک اسامی داروها اعلام توسط محقق اعلام شود.

○ رژیم درمانی گروه مداخله:.....

○ رژیم درمانی گروه کنترل:.....

۱۴. اطلاعات بیمار چگونه و توسط چه کسی و در چه زمانی در CRF ثبت می شود؟

○ توضیحات.....

۱۵. در صورت تصادفی بودن مطالعه فرآیند تصادفی بودن بررسی شود. (وجود مستر فایل تصادفی سازی، فرآیند انجام و تخصیص

تصادفی مرور شود.)

○ توضیحات.....

۱۶. در صورت کورسازی در خصوص پلاسبو/ لیبل/ پوشیده سازی فرایندها و افراد کورسازی شده / فرآیند شکستن فرآیند کورسازی

سوال شود.

○ توضیحات.....

۱۷. در صورت مشاهده رخداد نامطلوب، عارضه چگونه ثبت و گزارش می گردد؟ (در مورد پرسش درباره فرآیند گزارشات ایمنی / بررسی شیوه causality assessment در صورت وقوع رخداد بررسی شود)
○ توضیحات

۱۸. در صورت اعلام وجود کمیته DSMB در پروتکل و CTA صادر شده، حتماً در مورد تشکیل جلسات، مصوبات جلسات، ارسال آن ها به سازمان های نظارتی و مهم ترین تصمیمات اتخاذ شده سوال شود
○ توضیحات

سوالات مربوط به نگهداری مستندات مطالعه:

۱۹. آیا پروتکل مطالعه در سایت بیمارگیری برای مطالعه همه اعضای تیم پژوهش وجود دارد؟ (محل نگهداری و نحوه دسترسی سوال شود).
○ بلی
○ خیر
○ توضیحات

۲۰. آیا مستندات اصلی مطالعه (Source documents) شامل نتایج آزمایشات خون، گزارشات تصویر برداری و در سایت مطالعه نگهداری می شوند؟
○ بلی
○ خیر
○ توضیحات

۲۱. آیا فرم های کاغذی جمع آوری اطلاعات (CRF) به تعداد کافی در سایت بیمارگیری وجود دارد؟
○ بلی
○ خیر
○ توضیحات

۲۲. آیا فرم گزارشات ایمنی در سایت مطالعه به تعداد کافی موجود است؟
○ بلی
○ خیر
○ توضیحات

۲۳. آیا فرم هایی مبنی بر این که چه کسانی مجاز به اخذ رضایت آگاهانه، تکمیل کردن فرم جمع آوری اطلاعات و ... هستند (Delegation Forms) در سایت بیمارگیری وجود دارد ؟
○ بلی
○ خیر
○ توضیحات

۲۴. آیا مستندات تولید شده در مطالعه (فرم جمع آوری اطلاعات، رضایت نامه ها و ...) در مکان مشخصی در سایت بیمارگیری

نگهداری می شوند؟

بلی

خیر

توضیحات

سایر توضیحات، توصیه ها، پیشنهادات مصاحبه کننده و مجری:

سازمان غذا و دارو