



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان
و آموزش پزشکی

دستورالعمل کارآزمایی های بالینی در همه گیری بیماری COVID-19



دستورالعمل کارآزمایی های بالینی در همه گیری بیماری COVID-19

فروردین ماه ۱۳۹۹



بنام خدا

دستورالعمل حاضر به عنوان نسخه اولیه توصیه های نظارتی در خصوص انجام کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 و همچنین تغییرات ایجاد شده در روند انجام سایر کارآزمایی های بالینی در حال اجرا به علت رخداد همه گیری این بیماری می باشد. این مستند بر اساس دستورالعمل های سازمان غذا و دارو و معاونت تحقیقات و فناوری وزارت متبوع از زمان شروع همه گیری بیماری COVID-19 و به منظور استفاده شرکت های دارویی و پژوهشگران تهیه شده است و با توجه به روند رو به پیشرفت اطلاعات موجود در زمینه کارآزمایی های بالینی مرتبط با همه گیری این بیماری در فواصل زمانی مورد نیاز بروزرسانی خواهد شد. در تهیه این دستورالعمل از توصیه های رگولاتوری های دارویی معتبر جهانی نیز استفاده شده است.

این دستورالعمل توسط اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی سازمان غذا و دارو با همکاری مرکز کارآزمایی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران و با مشارکت افراد زیر (به ترتیب حروف الفبا) تهیه شده است:

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

پژوهشگران و شرکت های دارویی، در صورت نیاز به توضیحات بیشتر، می توانند سوالات و یا نظرات خود را در خصوص مفاد این دستورالعمل از طریق شماره تلفن ۶۶۴۱۷۲۵۲ (اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی) و یا آدرس پست الکترونیکی ctc@fda.gov.ir مطرح نمایند.



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
۷	۵- ملاحظات عمومی در کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19
۸	۶- پیامدهای مورد ارزیابی در کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19
۱۱	۷- کارآزمایی های بالینی در حال اجرا در شرایط همه گیری بیماری COVID-19
۱۴	۸- منابع



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 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.

در همین راستا 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 بیماری در حال پیشرفت می باشد و تاکنون هیچ واکسن یا داروی اختصاصی برای پیشگیری یا درمان این بیماری از نظر بالینی مورد تایید 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 فرایند 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، حفظ سلامت پرسنل درمانی، اطمینان از درستی و قابل اعتماد بودن داده ها، مستند سازی صحیح و انتشار به هنگام و با رعایت ملاحظات مربوطه نتایج این مطالعات حائز اهمیت می باشد.

از سوی دیگر با توجه به اینکه 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، ضرورت تدوین و توجه به مفاد دستورالعمل حاضر مورد تاکید مضاعف قرار می گیرد.

۲- هدف

این دستورالعمل با هدف ارائه ملاحظات کلی در زمینه حفظ حداکثر انطباق کارآزمایی های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 با اصول بهینه انجام کارآزمایی های بالینی (GCP) و دستورالعمل کشوری نحوه اجرای مطالعات بالینی (IR GCP)، صیانت از ایمنی شرکت کنندگان و مجریان این کارآزمایی ها و به حداقل رساندن چالش های پیش روی انجام مطالعات مرتبط با بیماری COVID-19 و یا سایر مطالعات بالینی در حال اجرا هم زمان در شرایط همه گیری این بیماری تهیه شده است.



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 غیر بیولوژیک 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

در شرایط همه گیری بیماری COVID-19 مجریان کارآزمایی های بالینی زیر ملزم به اخذ مجوز انجام کارآزمایی بالینی (Clinical Trial Authorization-CTA) از اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل می باشند:

- کارآزمایی های بالینی مربوط به داروهای اهدایی که در قالب Compassionate use از منابع مختلف بین المللی در اختیار ستاد ملی مدیریت و مقابله با بیماری کرونا قرار گرفته و می گیرند.

- کارآزمایی های بالینی مربوط به سایر داروهای شیمیایی و بیولوژیک اعم از ثبت شده (به واسطه استفاده در اندیکاسیون جدید)، ثبت نشده و خارج از فهرست دارویی ایران.

تبصره ۱: مطالعات بالینی مکمل ها و داروهای شیمیایی دارای پروفایل ایمنی تثبیت شده (well established) که ملکول آنها سابقه حضور بیش از ۲۰ سال در بازار دارویی دنیا داشته باشد (مرتبط با بیماری COVID-19) نیازی به اخذ مجوز CTA ندارند.

تبصره ۲: 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.

مستندات لازم جهت صدور جهت صدور مجوز CTA برای کارآزمایی بالینی مرتبط با بیماری 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:

الف) نامه رسمی اسپانسر مطالعه:

- در صورتیکه تامین داروهای مورد استفاده در 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. در غیر این صورت چنانچه دانشگاه های علوم پزشکی یا موسسات تحقیقاتی زیرمجموعه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان حمایت کننده مالی این مطالعات مطرح باشند مکاتبه درخواست صدور CTA لازمست توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه یا موسسه مربوطه به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه گردد.

- در مورد داروهای اهدایی که خارج از فهرست دارویی کشور می باشند، و با نظر ستاد ملی کرونا در اختیار سازمان غذا و دارو قرار می گیرند، درخواست ارائه پروپوزال/پروتکل (RFP) از سوی اداره کل دارو به مرکز تعیین شده به عنوان اسپانسر ارسال می گردد.



دستورالعمل کارآزمایی های بالینی در همه گیری بیماری COVID-19



- شرکت های دارویی و یا شرکت های 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 پژوهشی دانشگاه مربوطه به اداره کل دارو ارسال می شود.
- سایر مستندات که در ادامه به آنها اشاره می شود بایستی به عنوان ضمیمه نامه به اداره کل دارو ارائه شوند.

ب) پروتکل پژوهشی:

- 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 تاییدیه علمی مربوطه را دریافت نماید.
- 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.

ج) مصوبه کمیته اخلاق و فرم رضایت آگاهانه مصوب:

- کلیه پروتکل های مطالعات بالینی بیماری COVID-19 لازمست توسط کمیته های اخلاق در پژوهش ذیربط بررسی و تصویب شده و کد اخلاق دریافت نمایند. مصوبه کمیته اخلاق بایستی در سامانه کمیته ملی اخلاق در پژوهش به آدرس <http://ethics.research.ac.ir> قابل دسترسی باشد.
- صدور کد اخلاق برای مطالعات بالینی چند مرکزی و یا ملی کرونا از طریق سامانه موسسه ملی تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) انجام می شود.
- یک نسخه از فرم رضایت آگاهانه شرکت کنندگان در این مطالعات باید جزو مستندات ارائه شده از سوی اسپانسر مطالعه باشد.

د) فرم ثبت اطلاعات بیماران (CRF):

- در تهیه پرسشنامه و یا فرم اطلاعات بیماران موارد زیر 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 مدنظر مورد غفلت واقع نشود.
- برای جمع آوری اطلاعات حتی الامکان از شیوه های جمع آوری الکترونیک داده معتبر استفاده شود.



ه) شماره ثبت مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT):

به جهت تسریع در فرایند صدور مجوز انجام مطالعه بالینی، لازمست ثبت مطالعات بالینی بیماری COVID-19 در سامانه ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) همزمان با ارسال سایر مستندات به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل انجام شود.

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

الف) هماهنگی:

اسپانسر مطالعه وظیفه دارد هماهنگی با پزشکان معالج، بخش بستری و بیمارستان محل انجام مطالعه را 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 نامبردگان رسانیده شده و در آرشيو 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 افراد مراجعه کننده به 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 وجود 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 ار سال مستمر صورتجلسات آن به اداره کل دارو بر عهده اسپانسر می باشد.

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

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 ... (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 تایید 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 تخلف پژوهشی محسوب می شود. با توجه به شرایط همه گیری، توصیه می شود تیم پژوهش از ابتدای شروع 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 متشر 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 نیما می باشد. 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) استفاده شود. بدین وسیله داده های مطالعه 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 تایید 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 فراورده دارویی یا مکمل و یا روش های درمانی برای مقابله با بیماری COVID-19 تنها وقتی قابل اعلام عمومی است که به تایید 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.

- فهرست پیامدهای آرایه 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 آرایه 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 آرایه شده در این فهرست وجود ندارد. به هر حال این ملاحظات در هر مطالعه، باید بر اساس اصول علمی و عملی مورد تایید 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.



• پیامدهای اثربخشی:

در جدول زیر مثال هایی از حداقل پیامدهای اثربخشی توصیه شده (COS) برای مطالعات بیماری COVID-19 آورده شده است:

پیامد	نوع بیماری
<p>(۱) زمان تا منفی شدن RT-PCR برای 2019-nCoV (برحسب روز) معیار منفی شدن عبارتست از منفی بودن نتایج دو تست RT-PCR متوالی (به فاصله ۲۴ ساعت)</p>	بیماری خفیف (mild)
<p>(۱) طول مدت بستری (برحسب روز): 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</p> <p>(۲) پیامدهای ترکیبی (تعداد بیماران با تشخیص بیماری شدید، بحرانی و مرگ به هر علت):</p> <p>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.</p> <p>معیارهای شرایط بحرانی عبارتند از: ۱- اشکال در تنفس که نیاز به ونتیلاتور مکانیکی باشد ۲- شوک ۳- عوارض منجر به نقص عملکردی ارگان های حیاتی یا نیاز به مراقبت ICU</p> <p>(۳) امتیاز نشانه های بالینی: 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.</p> <p>(۴) زمان تا منفی شدن RT-PCR برای 2019-nCoV (برحسب روز)</p>	بیماری معمولی (ordinary):
<p>(۱) پیامدهای ترکیبی (تعداد بیماران با وضعیت بحرانی و یا مرگ به هر علت)</p> <p>(۲) طول مدت بستری (برحسب روز)</p> <p>(۳) نسبت PaO2 به FiO2</p> <p>(۴) طول مدت استفاده از ونتیلاتور مکانیکی (برحسب روز)</p> <p>(۵) زمان تا منفی شدن RT-PCR برای 2019-nCoV (برحسب روز)</p>	بیماری شدید (severe):
<p>(۱) مرگ بیمار به هر علت (all - cause mortality)</p>	شرایط بحرانی بیماری (critical):
<p>(۱) عملکرد ریوی</p>	مرحله باز توانی بیماری (Rehabilitation):



• پیامدهای ایمنی:

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

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

- واکنش های ناخواسته مداخله، فراوانی بروز رخداد های نامطلوب
- فراوانی رخداد های نامطلوب شدید
- فراوانی انصراف از مطالعه به علت واکنش های ناخواسته مداخله
- شمارش لنفوسیت ها و گلبول های سفید.
- 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 سرولوژیک و ایمنوژنیسیته:

پیامدهای زیر فهرستی از پیامدهای ایمنوژنیسیته 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 محدودیتهایی مانند قرنطینه خانگی، بسته شدن سایتهای مطالعه، محدودیتهای تردد، مشکل در تامین داروهای مورد نیاز برای بیماران و همچنین محدودیتهای پرسنل مطالعه، تغییر در روند کارآزمایی های بالینی در حال اجرا ممکن است غیرقابل اجتناب باشد. بنابر این 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 سایتهای 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 تاییدیه مربوطه دریافت شود.
- تمامی مستندات مربوط به تغییرات اعمال شده در کارآزمایی بالینی در حال اجرای دوره همه گیری بیماری COVID-19 باید حتماً به صورت مکتوب ثبت و در TMF نگهداری شود.
- در مواردی که از داروهای پرخطر در شرایط همه گیری بیماری COVID-19 (مانند داروهای ایمونوسپرسانت) به عنوان مداخله در کارآزمایی بالینی استفاده شود و یا مطالعه بر روی افراد سالم انجام شود مرحله ارزیابی خطر باید به تایید 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 ویزیتها شامل اندازه گیری پیامدهای اصلی مطالعه باشد قبل از اعمال تغییرات باید تاییدیه 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 بروز رسانی شده پس از تایید 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 رسانی 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 تامین برخی داروهای بیماران مشکلاتی وجود داشته باشد که لازم باشد بسته به نیاز روشهای 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 روشهای 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 سایتها 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 data) استفاده شده در مطالعه در صورت امکان باید از راه دور انجام شود. هر چند این روش مورد تایید نهایی نیست و در اولین فرصت باید تایید مطابقت (Source data verification) به صورت حضوری هم انجام شود.

• **پایبندی به پروتکل**

- کلیه موارد تغییر در زمان بندی یا اجرای فرایندهای مطالعه که بدون اطلاع و تایید 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.



- تاکید 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 آزمونهای آزمایشگاهی یا تصویربرداری باشد (از جمله تستهای 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 بررسیهای 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 تایید 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 انجام ویزیت ها و آزمایشات تشخیصی بیماران به علت شرایط همه گیری بیماری COVID-19.
- سایتهایی که به علت اپیدمی تعطیل یا تعویق فعالیت داشته اند.
- تغییرات ایجاد شده در تامین 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 تاخیر در این گزارش دهی شود باید ثبت گردد و گزارش دهی به محض رفع محدودیت به همراه توضیحات لازم صورت گیرد.



۸- 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- Xinyao Jin, Bo Pang, Junhua Zhang, et al. Core Outcome Set for Clinical Trials on Coronavirus Disease 2019
- 6- (COS-COVID); Engineering; article in press;
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763802>
- 7- <https://clinicaltrials.gov/>
- 8- <https://irct.ir/>
- ۹- دستورالعمل شماره ۷۰۰/۴۹۴۱/د مورخ ۹۸/۱۲/۱۴ معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی
- ۱۰- دستورالعمل شماره ۷۰۰/۵۰۲۱/د مورخ ۹۸/۱۲/۲۴ معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی
- ۱۱- دستورالعمل شماره ۷۰۰/۵۰۸۲/د مورخ ۹۸/۱۲/۲۷ معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی
- ۱۲- دستورالعمل شماره ۶۵۵/۱۲۱۱۸۷ مورخ ۹۸/۱۲/۲۸ سازمان غذا و دارو