COVID-19: Medidas excecionais no âmbito da realização de Ensaios Clínicos durante o período de risco para a saúde pública

Na sequência de emergência de Saúde Pública de âmbito Internacional, declarada pela Organização Mundial de Saúde em 30/01/2020 para infeção por SARS-CoV-2 (novo coronavírus 2019), e no que se refere à realização de ensaios clínicos em Portugal, o INFARMED, I.P. admite que promotores, centros de ensaio clínico e equipas de investigação considerem necessária a introdução de alterações aos termos aprovados na Autorização de Ensaio Clínico, no sentido de acautelar a segurança, proteção e os direitos dos participantes em ensaios clínicos.

No contexto de emergência, importa ainda simultaneamente reduzir os riscos de propagação de infeção entre a população e garantir a disponibilidade dos profissionais de saúde para tarefas prioritárias.

Sem prejuízo da publicação de orientações harmonizadas pela Comissão Europeia, no que se refere a realização de ensaios clínicos nos vários Estados-membros no contexto de pandemia, abaixo são descritas recomendações especificas que deverão ser seguidas, não obstante virem a ser atualizadas no futuro.

Neste contexto de emergência de saúde pública, o conjunto de medidas apresentado abaixo pode ser de implementação imediata, sem que seja necessária a notificação ou aprovação prévia de alteração substancial, com exceção do ponto 1.A.

É esperado que o promotor, em conjunto com o investigador, tome as decisões sobre as medidas a adotar de forma proporcional e adequada, com base numa análise de risco para cada ensaio clínico, em que sejam consideradas as características do ensaio, do centro de ensaio e o risco epidemiológico no mesmo.

Para cada um dos ensaios clínicos, em que durante o período de crise pandémica exista necessidade de adoção de medidas que, sendo violações ao protocolo e procedimentos predefinidos do estudo, foram consideradas necessárias pelo Promotor e Investigador para proteção dos participantes, deverá o Promotor notificar o Infarmed, até 4 meses após este período , com relatório que documente de forma sistematizada o conjunto de medidas implementadas, os desvios produzidos bem como uma avaliação da implementação dessas medidas e o seu impacto no estudo após a resolução do atual surto epidémico.

São ainda apresentadas outras recomendações, relacionadas com a disponibilidade de medicamentos experimentais, não experimentais, e dispositivos médicos utilizados em contexto de ensaio clínico.

Estas recomendações são ainda aplicáveis a estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ou cosméticos, ao abrigo do disposto na Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, na sua atual redação.

1. Medidas de implementação imediata:

A. Suspensão do recrutamento

No contexto atual recomenda-se a suspensão da atividade de recrutamento, sempre que a mesma acarrete justificadamente risco adicional de infeção por SARS-CoV-2 para os doentes a recrutar.

Poderá adicionalmente, colocar-se a necessidade de interrupção imediata do tratamento do estudo, sempre que esteja em causa a segurança dos participantes.

Nesses casos, dos quais destacamos particularmente ensaios clínicos que envolvam, populações em imunossupressão decorrente do tratamento instituído, bem como outras terapêuticas que possam constituir um risco intolerável, sempre que seja realizada uma interrupção do tratamento, em parte ou na totalidade dos participantes, cabe ao Promotor notificar o Infarmed, com "medida urgente de segurança", a ser submetida tão breve quanto possível, com explicação detalhada do contexto, e das medidas adotadas para garantir o tratamento alternativo dos participantes.

B. Visitas programadas - avaliação clínica e procedimentos do estudo com recurso a métodos telemáticos

O promotor deve avaliar a necessidade de revisão do plano de visitas adotado no protocolo do estudo, no sentido de:

- Ajustar a frequência de visitas durante o período considerado necessário
- Ajustar o nível de informação recolhida a cada visita

A realização de visitas à distância, com recurso a chamada telefónica ou outros meios tecnológicos (telemáticos), é possível, devendo ser assegurada a recolha e registo de toda a informação prevista para a visita em questão (incluindo o método de realização e a identificação do membro da equipa de investigação responsável pela sua realização).

Deve ser assegurado que a utilização de meios telemáticos é consentida por parte do participante, e que apenas é recolhida a informação estritamente necessária.

C. Monitorização centralizada

O promotor deve avaliar a necessidade de revisão do plano de monitorização* adotado no sentido de:

- Adiar as visitas de monitorização presenciais
- A realização de visitas de monitorização centralizada, com base numa avaliação de risco, é permitida e encorajada.
- Reduzir as atividades de monitorização ao que for possível remotamente, ainda que tal implique atrasar a revisão de dados fonte, para quando for possível o seu acesso presencial e em concordância com o centro de ensaio e investigador principal.

A monitorização centralizada não pode implicar a retenção de documentos fonte nem o acesso a dados pessoais por pessoas não autorizadas, devendo ser garantido o cumprimento das Boas Praticas Clínicas nesta matéria, e do Regulamento Geral de Proteção de Dados.

D. Dispensa direta no domicilio de medicamentos experimentais

Dadas as circunstâncias excecionais, a dispensa ao domicilio poderá ser aceite, com base nas seguintes premissas:

- Assegurar que o Investigador Principal e a equipa de investigação (incluindo a farmácia hospitalar) mantêm a supervisão deste processo, garantindo vias de comunicação que permitam esclarecimento de duvidas por parte dos participantes.
- Assegurar que o acesso a informação pessoal (nome e morada) são consentidos por parte do participante.
- Realizados registos que permitam rastrear o transporte desde o ponto de partida (centro de ensaio), até à entrega ao participante.
- Assegurados registos relativos aos métodos de acondicionamento.
- Garantidos registos de temperatura/ humidade durante o transporte.
- Em casos que seja necessária reconstituição, deve ser acautelado o período de estabilidade do medicamento entre o momento da reconstituição e a sua administração, sendo esta possibilidade apenas aplicável nos casos em que a administração não exija a intervenção de um profissional de saúde*
- Assegurar que o doente recebe toda a informação e se encontra esclarecido sobre o processo de administração e vigilância, bem como dispõe dos contactos necessários à comunicação de efeitos adversos/ efeitos adversos graves
- Assegurar que a ocultação do ensaio não é quebrada, nos casos aplicáveis.

* nos casos em que a administração exija a intervenção de um profissional de saúde, não sendo possível garantir que este a realize no domicilio do participante (garantindo todas as condições de segurança para o doente e para o próprio profissional de saúde, bem como todos meios técnicos necessários), deve ser ponderada a transferência do doente para outro centro de ensaio clínico alternativo. Não sendo possível a transferência deverá ser realizando o encerramento do centro de investigação, com a realização de todos os procedimentos inerentes ao fim de estudo, acautelando a segurança e bem-estar dos participantes. O acompanhamento dos doentes após conclusão precoce do ensaio no centro de investigação deve seguir as orientações descritas no protocolo do ensaio clinico para estes casos.

Devem ainda ser consideradas as disposições da secção 10 do documento "Q&A: Good clinical practice (GCP)" – GCP Matters".

E. Condições de transferência entre centros de ensaio:

Dadas as circunstâncias excecionais, a transferência entre centros de ensaio, poderá ser aceite, devendo ser garantido o cumprimento das Boas Praticas Clínicas nesta matéria e do

Regulamento Geral de Proteção de Dados, os aspetos relativos à circulação de informação de saúde decorrentes da Lei n.º 12/2005, de 26 de janeiro, bem como os demais aspetos deontológicos para a transferência de documentos entre instituições de saúde.

No caso de ser necessária a transferência de *stock* de ME (caso aplicável), a assegurar pelo promotor, deverão ser:

- Realizados registos de que permitam rastrear o transporte desde o ponto de partida (promotor ou centro de ensaio), até à entrega no novo centro de ensaio
- Assegurados registos relativos ao método de acondicionamento
- Garantidos registos de temperatura/ humidade durante o transporte

Deve ser garantido o cumprimento das Boas Praticas Clínicas nesta matéria e do Regulamento Geral de Proteção de Dados, os aspetos relativos à circulação de informação de saúde decorrentes da Lei n.º 12/2005, de 26 de janeiro, bem como os demais aspetos deontológicos para a transferência de documentos entre instituições de saúde.

2. Outras recomendações:

A. Comunicação com o Infarmed

O meio de contacto privilegiado é o email: ensaios.clinicos@infarmed.pt

Todas as submissões relativas a processos anteriores à implementação do RNEC, deverão nesta fase ser submetidos por email.

B. Rutura de fornecimento do ME

Garantir stock de reserva para os participantes, para no mínimo 3 meses.
Em caso de impossibilidade de garantir stock de reserva:

- avaliar a possibilidade de suspensão do recrutamento de participantes
- avaliar a necessidade de suspensão do EC, de acordo com a criticidade do estado de saúde dos participantes, indicações terapêuticas, e riscos de descontinuação (p. ex. citotóxicos)

C. Rutura de fornecimento de NIMPs/ Rutura de fornecimento de dispositivos médicos necessários à administração ou manipulação do ME

Avaliar se pertencem à Reserva Estratégica de Medicamentos, publicada em Diário da República, Despacho n.º 3219/2020 disponível em: https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/130112149/details/normal?l=1.Em caso negativo, garantir *stock* de reserva para os participantes, para no mínimo 3 meses.

D. Desvios ao Protocolo

Os desvios ao protocolo que vierem a ocorrer devem ficar devidamente registados no SGQ do promotor.

E. Avaliação de Ensaios Clínicos de novos medicamentos para a doença Covid19

O Infarmed dará prioridade à avaliação de novos ensaios clínicos destinados a tratar ou prevenir a doença pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Os requerentes deverão para tal submeter o estudo através do RNEC, identificando claramente no assunto o âmbito da doença Covid19, e enviar mail para o Infarmed (ensaios.cllinicos@infarmed.pt) e CEIC (ceic@ceic.pt), de forma a agilizar o processo com vista a uma aprovação expedita.