

COVID-19: Medidas excecionais no âmbito da realização de Ensaio Clínicos, durante o período de risco para a saúde pública (Versão 3 datada de 11/05/2020)

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), no que se refere à realização de ensaios clínicos em Portugal, INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, 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 específicas 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 “Interrupção do tratamento”, que deve ser notificado como medida urgente de segurança.**

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, ou seja quando existir um consenso que o período pandémico COVID-19 na EU/EEA foi ultrapassado.

A presente norma orientadora refere-se à implementação de medidas imediatas no contexto COVID-19, para salvaguardar no imediato a segurança dos participantes, pelo que se estiverem em causa alterações que podem ter impacto na segurança e bem-estar dos participantes, **mas não requerem uma intervenção imediata** do investigador e promotor, deve o promotor submeter uma alteração substancial.

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. Interrupção do tratamento

Poderá 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, como “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.

Para as restantes ‘medidas urgentes de segurança’, não relacionadas com a atual situação pandémica, mantém-se o procedimento atualmente em vigor, previsto na Norma Orientadora publicada no Volume X do Eudralex [Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial](#)

B. Suspensão do recrutamento

Tal como referido, é esperado que, face à atual situação pandémica, o promotor, em conjunto com o investigador, tome as decisões sobre as medidas a adotar, de forma proporcional e adequada, a novos ensaios clínicos ou àqueles que se encontrem a decorrer. O recrutamento de participantes para integrarem novos ensaios clínicos deve ter em conta a análise do promotor do ensaio face à viabilidade de iniciar um novo estudo clínico nas condições atuais. Tal deve ter em conta, com base numa análise de risco para cada ensaio clínico, as características do ensaio, a população a incluir ou incluída, o centro de ensaio e o risco epidemiológico no mesmo.

Nesse sentido admite-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.

C. 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.

Esse consentimento poderá ser obtido por via verbal, ficando registado na documentação do centro de ensaio pelo membro da equipa que recolhe esse consentimento, ou, por exemplo, por email (registo vídeo ou som é também aceite). Deve ser sujeito à confirmação por assinatura do participante, assim que a situação atual for normalizada.

D. Monitorização centralizada e revisão de dados fonte

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. Igualmente, o acesso remoto aos dados clínicos dos doentes, registados em sistemas informáticos pertencentes ao centro de ensaio apenas podem ser acedidos caso garantam o cumprimento das Boas Práticas Clínicas nesta matéria, e do Regulamento Geral de Proteção de Dados. Exceções a estes requisitos devem ser devidamente analisadas pelos Encarregados de Proteção de Dados das entidades envolvidas e comunicadas à CEIC e CNPD, no âmbito das suas competências e de acordo com orientações destas entidades, no contexto de emergência pública.

E. Dispensa direta no domicílio de medicamentos experimentais

Dadas as circunstâncias excecionais, a dispensa ao domicílio poderá ser aceite, com base nas premissas abaixo, devendo tomar-se como complementar a Circular Normativa N.º 005/CD/550.20.001 de 07/04/2020, relativa a “Orientações sobre acesso de proximidade a

medicamentos dispensados em regime ambulatorio de farmácia hospitalar no atual contexto de pandemia por COVID-19”, especificamente no que se refere aos seus pontos 1.1, 2, 2.1.1, 2.1.2 e 2.3, com as devidas adaptações que permitam garantir o controlo do acesso a dados pessoais dos participantes, e se for o caso a manutenção da ocultação do ensaio clínico.

- 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 considerada a interrupção do tratamento conforme previsto ponto A ou 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"](#).

F. 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 Práticas 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)

A importação/ exportação de medicamentos experimentais para utilização por um participante específico, em linha com o disposto no ponto 1.E., deve ser antecedida de comunicação ao Infarmed (dil-ins@infarmed), com descrição da situação, nomeadamente: identificação do ensaio clínico, identificação do medicamento experimental e quantidades a enviar, e declaração do investigador principal sobre imprescindibilidade da terapêutica para aquele participante específico, garantia de que a utilização será exclusiva pelo mesmo, e de que estão reunidas as condições para manter o tratamento experimental à distância.

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?!=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.clinicos@infarmed.pt) e CEIC (ceic@ceic.pt), de forma a agilizar o processo com vista a uma aprovação expedita.