

Informação CEIC sobre Ensaios Clínicos ou Estudos de intervenção com DM

face à conjuntura atual da Covid-19

(versão de 31março, atualizada 3 de abril)

A situação de pandemia pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) pode ter impacto na condução de ensaios clínicos e outros estudos clínicos no que diz respeito às visitas dos participantes aos centros de ensaio, fornecimento do medicamento experimental e atividades de monitorização, entre outros aspetos.

Durante este período, os participantes podem ser aconselhados pelas autoridades de saúde a não se deslocarem a estabelecimentos hospitalares ou estar sujeitos a outras restrições de movimentos (autoisolamento, por exemplo).

O protocolo deve continuar a ser o documento orientador de todas as atividades específicas de cada estudo, e, face a estes constrangimentos, devem ser flexibilizadas medidas que permitam minimizar os desvios major ao mesmo (consultas à distancia, envio, por outras vias, em vez de disponibilização presencial de medicação experimental, monitorização à distância, por exemplo). A monitorização da segurança dos participantes já incluídos e o acesso destes à medicação experimental deve ter prioridade sobre o recrutamento de novos participantes.

Importa por isso estabelecer algumas regras e procedimentos relativamente à notificação ou submissão à CEIC, tendo em consideração as várias recomendações disponíveis nesta matéria e as várias questões colocadas pelos requerentes.

Não obstante as recomendações harmonizadas a nível da Comissão Europeia, adotadas na sua generalidade, a CEIC informa:

1. Sobre visitas dos participantes aos centros de ensaio e outros centros para realização de meios complementares de diagnóstico
 - i. Em alternativa às visitas presenciais de doentes, é possível proceder a visitas telefónicas ou através de videochamada;
 - ii. Para as visitas de início de estudo de participantes deverá equacionar-se a adequabilidade e oportunidade destas e/ou da sua realização por via não presencial, face à conjuntura atual;
 - iii. Quando previsto e suportado financeiramente pelo promotor, a deslocação dos doentes a laboratórios locais ou outras clinicas externas para a realização de análises clínicas e/ou exames é aceitável, desde que estas entidades estejam devidamente certificadas e seja confirmado, na medida do possível, que estas cumprem com as medidas da DGS para prevenção de infeção pela Covid-19;
 - A seleção e laboratórios e/ou centros externos deve ser operacionalizado via centro de ensaio e Investigador Principal (IP).

- A adoção de visitas aos doentes por via não presencial e/ou a realização de análises e/ou exames em outros locais, externos ao centro de ensaio, deverá ser notificada à CEIC, como alteração não substancial (ANS) inserida nos planos de ação dos promotores ou como desvios, se considerados *major* pelo promotor.

2. Sobre atividades de monitorização (de qualidade)

- i. Estas atividades podem ser realizadas por mecanismos alternativos e proporcionais, por via remota e/ou centralizada, como por exemplo por ligações telefónicas, videochamadas etc., de forma a garantir a segurança e o bem-estar contínuos dos participantes;
- ii. Deverá ser sempre avaliado, pelo promotor, o risco do impacto nos desvios de monitorização, considerando a priorização de atividades críticas, como reações adversas, relatórios de segurança, entre outras;
- iii. As vias e os tempos alternativos de monitorização devem ser devidamente documentados;
- iv. Para as visitas de monitorização dos CRA, os monitores poderão aceder remotamente, como já o fazem muitas vezes, acautelando o *audit trail* e a confidencialidade dos dados dos participantes;
- v. A validação de que o doente assinou consentimento informado, pode ser feita através da confirmação pelo Investigador durante a visita de monitorização remota, e verificação *à posteriori*;
 - A monitorização é restrita a dados codificados que o participante já consentiu partilhar para fora do centro.
 - A monitorização remota não contempla o acesso remoto aos registos de saúde dos participantes (exceto se a privacidade do participante estiver devidamente acautelada e cumprida a regulamentação aplicável).
 - É permitido o envio via fax e/ou e-mail dos documentos fonte exclusivamente para a CRA (para revisão remota), quando devidamente anonimizados e codificados através do número de randomização ou outro mecanismo equivalente.

3. Sobre fornecimento do Medicamento Experimental (ME)

Pode ser aceitável o envio de medicação experimental para os doentes pelos centros, em cumprimento das Boas Práticas Clínicas e demais legislação aplicável e verificado o seguinte:

- i. Fornecimento do ME ao participante, através dos centros, caso estes não possam deslocar-se ao Hospital (centro de ensaio), e quando clinicamente apropriado/ necessário;
 - O fornecimento direto ao doente (ou em quem o doente delegar), a partir do centro de ensaio, porque constitui uma alteração ao circuito do ME,

para além de devidamente registado na documentação do estudo, deve ser notificado à CEIC, como ANS.

- ii. Pode ser considerada a descontinuação temporária e/ou permanente, se clinicamente apropriado/necessário;
- iii. A redistribuição do ME entre centros é permitida, desde que devidamente rastreada e acauteladas as medidas de transporte;
- iv. Os serviços de transporte do ME devem cumprir com as boas práticas de distribuição emitidas pelo Infarmed, I.P., agora aplicáveis ao contexto dos medicamentos experimentais;
- v. A devolução do ME pelo doente ao centro de ensaios, desde que solicitado pelo centro, pode ser feita por correio ou uma empresa transportadora, devendo o participante ser reembolsado pelos custos associados;
- vi. Sempre que a medicação do estudo, fornecida em casa, requeira a administração por um enfermeiro ou outra pessoa qualificada, esta tem de ser incluída como um elemento da equipa de estudo.
 - Sempre que o protocolo já preveja serviços de “*home nursing*”, incluindo a colheita de produtos biológicos, estes poderão ser alargados à disponibilização e/ou à administração do ME, uma vez acautelada a segurança da intervenção, bastando notificação à CEIC como ANS.
 - Sempre que não esteja previsto no protocolo, ou não tenha sido aprovado pela CEIC, esta possibilidade deverá ser submetida à CEIC como PAS, não obstante a possibilidade de implementação direta, e notificação posterior, desde que devidamente justificada pelo Investigador Principal (IP) e acautelada a segurança e a confidencialidade dos participantes.

4. Sobre Consentimento Informado

Procedimentos alternativos para a obtenção de consentimento podem ser necessários para participantes já incluídos em ensaios clínicos ou para a inclusão de novos participantes. Assim:

- i. Para estudos a decorrer, a obtenção de re-consentimento para a implementação de alterações urgentes à condução do estudo relacionadas com a situação da Covid-19, pode ser feita mediante consentimento oral por telefone ou chamadas vídeo, se possível confirmado por e-mail e depois de o participante ter recebido o novo consentimento alterado.
 - Nem todas as alterações aos procedimentos resultantes de Covid-19 requerem re-consentimento formal prévio, como é por exemplo a entrega do ME em casa do participante.
 - Alterações aos consentimentos informados para acomodar alteração nos procedimentos resultantes da Covid-19, desde que não consideradas como alterações major ao protocolo (vide ponto 7.v), não carecem de notificação (ANS) imediata à CEIC.

- Normalizada a situação atual, deve ser obtido consentimento do participante pelas vias normais logo que este regresse ao centro e a CEIC notificada (ANS) atempadamente desta última versão de Consentimento Informado.
 - ii. Quando o promotor planeia iniciar um estudo em Covid-19, procedimentos alternativos para a obtenção de consentimento de participantes podem ser equacionados.
 - Quando o consentimento escrito não possa ser obtido, devido ao isolamento físico do doente, pode ser obtido consentimento por via oral, na presença de uma testemunha imparcial.
 - Adicionalmente o Consentimento pode ser obtido mediante a assinatura do participante e do médico que obteve o consentimento em documentos independentes.
 - Cabe à CEIC avaliar e autorizar procedimentos alternativos propostos aquando da submissão do estudo.
5. Sobre materiais para os participantes e/ou doentes
- i. O fornecimento de folheto(s) explicativo(s) ao doente para a administração da medicação, deverá ser notificado à CEIC (ANS):
 - ii. Folhetos explicativos ou outros materiais de divulgação de informação para os participantes relativa à infeção pelo novo coronavírus, deverão ser dados, preferencialmente ao doente, pelo médico investigador, e notificados à CEIC como ANS.
6. Sobre desvios ao protocolo
- i. De forma a permitir uma avaliação apropriada e expedita (se aplicável) cada promotor deverá garantir que os desvios ao protocolo estão adequadamente documentados, uma vez que é espetável um aumento nestes desvios;
 - ii. Desvios de protocolo, justificados pela Covid-19, não constituem, à partida, uma violação grave, exceto se os participantes tiverem sido colocados em risco;
 - iii. Desvios ao protocolo, como por exemplo em relação à elegibilidade dos participantes para os estudos, justificados pelas dificuldades na avaliação dos sujeitos e na realização de testes, não são aceitáveis;
 - iv. Caberá ao Promotor a classificação dos desvios ao protocolo, e neste contexto, notificar à CEIC, em função do impacto sobre a segurança e bem-estar dos participantes.
 - A notificação de desvios *major* deve ser feita de forma agregada, por estudo, com discriminação dos centros e doente e/ou visita alterada, num prazo máximo de 30 dias entre identificação do desvio e a informação à CEIC (não obstante uma possível alteração a estes prazos de notificação).

7. Sobre ativação de centros, recrutamento de novos participantes e/ou continuação do estudo

Deve ser equacionada/ponderada a suspensão e/ou adiamento dos procedimentos de ativação de centros de ensaio e/ou de novos ensaio já aprovados, bem como a suspensão temporária do recrutamento em centros ativos. Assim:

- i. Nenhum participante pode ser incluído num estudo se não for possível verificar os procedimentos necessários para o cumprimento, na íntegra, dos critérios de inclusão e de exclusão previstos no protocolo;
- ii. Novos participantes também não devem ser incluídos se não houver garantia de que há condições para se cumprir com o protocolo do estudo;
- iii. Sempre que a segurança de um participante estiver em risco, porque ele não pode concluir as principais avaliações ou seguir as etapas críticas de mitigação, deve ser discutida a possibilidade de o descontinuar do estudo;
- iv. Mantêm-se ao dispor de qualquer investigador e/ou promotor as medidas urgentes de segurança para mitigação do risco dos participantes, bem como as ferramentas de interrupção temporária do estudo e/ou do recrutamento;
- v. Se for necessária a transferência de um doente de um centro de ensaio para outro, baseada na avaliação do risco-benefício individual, a mesma deverá ser notificada à CEIC como medida urgente de segurança (ANS);
 - Qualquer interrupção temporária do estudo, inclusive por razões logísticas, como a indisponibilidade da equipa de estudo, deve ser considerada como medida urgente de segurança, e depois notificadas à CEIC (ANS).
 - A maioria dos desvios observados têm como objetivo garantir a segurança e bem-estar dos participantes não constituindo alterações ao protocolo.
 - A dispensa do cumprimento do protocolo permanece inaceitável.
 - Alterações *major* ao protocolo com impacto na segurança e bem-estar dos participantes, que impliquem alterações ao consentimento e por isso re-consentimento, deverão ser submetidas como PAS, as quais serão avaliadas de forma expedita.

8. Sobre o risco / benefício da realização de certos ensaios clínicos

Ensaio clínico que possam ter um risco de infeção adicional sem possível benefício para o participante, devem ser criteriosamente reavaliados sobre o seu início e/ou continuação, como por exemplo ensaios clínicos com medicamentos que atuam como imunossuppressores em voluntários saudáveis, onde não há benefício terapêutico para o voluntário.

- A CEIC deverá ser notificada (ANS) sobre estas decisões.

9. Sobre planos de contingência dos Promotores

Os planos de contingência desenvolvidos pelos promotores deverão ser notificados à CEIC (ANS), respeitando as orientações gerais aplicáveis, bem como os procedimentos específicos solicitados pela CEIC e/ou Infarmed neste âmbito.

- Estes planos de contingência – orientações dos Promotores-, quando aplicáveis a dois ou mais ensaios clínicos, podem ser notificados em conjunto, indicando claramente os números EudraCT a que se aplicam na carta de Requerimento.

10. Sobre participantes em EC infetados com o novo coronavírus

- i. A infeção de participantes de ensaios clínicos pelo novo coronavírus deve ser considerada como efeito adverso e notificada à CEIC (ANS);
- ii. Deverão ser seguidas as orientações das autoridades de saúde relativamente à infeção pelo novo coronavírus;
- iii. Caso o doente mantenha, na medida do possível, o cumprimento dos procedimentos do estudo, todos os registos deverão ser mantidos, e a avaliação do risco-benefício do doente deve continuar a ser uma prioridade.
 - A CEIC deverá ser notificada (ANS) da decisão de manter o doente no estudo, o mais brevemente possível.

11. Sobre despesas extraordinárias

- i. Todas as despesas adicionais decorrentes dos procedimentos implementados face à situação de Covid-19, deverão ser asseguradas pelo promotor, preferencialmente de forma antecipada.
- ii. Alguma despesa adicional, decorrente da situação de Covid-19, paga pelos participantes deve ser reembolsada através dos centros, como habitualmente.

12. Sobre a validade e assinatura de documentos CEIC

Poderá não ser possível à CEIC a assinatura dos documentos de aprovação de uma forma expedita e atempada, bem como a emissão de documentos em papel timbrado. Assim:

- i. Os Promotores/Requerentes deverão considerar como válidos os métodos alternativos de comunicação, como por exemplo a confirmação por email e/ou informação/comunicação via RNEC, das deliberações da CEIC.
- ii. Toda a documentação (ofícios de pedido de informações complementares e/ou aprovação, ou outros), uma vez assinada, poderá ser posteriormente enviada, pelas vias habituais, quando solicitado pelos interessados

13. Sobre Avaliação de ECs de novos medicamentos para a doença Covid-19

A CEIC desenvolveu procedimentos expeditos de 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 Covid-19, e enviar mail para a CEIC (ceic@ceic.pt), de forma a agilizar o processo com vista a uma aprovação expedita.
- Dependendo da natureza do estudo em questão e de haver lugar a pedido de esclarecimentos adicionais, a CEIC prevê um tempo de resposta (entre a submissão e a decisão final) entre 48 a 72h (em dias úteis).

Todos os **pedidos de alteração substancial**, consequência de alteração de procedimentos face à Covid-19, **serão avaliados de forma expedita pela CEIC**, sendo para isso necessário, aquando da submissão pelas vias habituais, **comunicação via e-mail para ceic@ceic.pt**.

Todas as alterações aos procedimentos de estudos clínicos previamente aprovados, sempre **que não requeiram submissão à CEIC como PAS**, de acordo com esta informação, **devem ser** devidamente documentados, e **notificados à CEIC**, para monitorização do ensaio clínico por esta Comissão. O Requerente pode fazer uma submissão única, via RNEC, relativa a mais do que um estudo (para vários EudraCT), sempre que aplicável para procedimentos iguais.

A adoção destes procedimentos de implementação direta; isto é, sem prévia aprovação pela CEIC deve respeitar a proporcionalidade dos mesmos e servir o melhor interesse dos participantes (doentes ou não) dos estudos clínicos.

Quando considerado adequado, a CEIC continuará a requerer alteração e/ou suspensão dos procedimentos, de adaptação ao contexto da Covid-19, adotados pelos promotores e/ou requerentes.