

Desfașurarea studiilor clinice în contextul pandemiei COVID-19. Un nou ghid emis la nivel european

Similar celorlalte state europene, și în România pandemia COVID-19 are un puternic impact asupra societății în general, asupra majorității sectoarelor economiei și, în special, asupra sistemului de sanatate. În aceste condiții, atât autoritățile europene, cât și statele afectate iau masuri pentru a asigura, pe cât posibil, desfașurarea activității. Un sector în care autoritățile europene iau masuri pentru asigurarea continuității activității este cel al studiilor clinice.

În acest scop, Agenția Europeană pentru Medicamente („EMA”) a publicat un Ghid privind managementul studiilor clinice pe durata pandemiei COVID-19 („Ghidul EMA”). Acesta este adresat în principal sponsorilor și investigatorilor, dar trebuie avut în vedere de către toate părțile implicate în studiul clinic, cum ar fi de către organizațiile de cercetare clinică (en. *contract research organisations - CROs*), participanții la studiu (subiecții) și nu în ultimul rând, de către autoritățile naționale.

Ghidul EMA tratează, în principal, măsurile necesare pentru adaptarea studiilor clinice la noile condiții, respectiv participanți la studiu care se afla în izolare sau carantina, accesul limitat în locurile publice (inclusiv în spitale pentru investigațiile medicale care nu reprezintă urgențe), precum și aspecte privind personalul medical care este alocat cu prioritate sarcinilor privind COVID-19. De asemenea, Ghidul EMA abordează succint și tema studiilor clinice pentru testarea tratamentelor pentru COVID-19, aspect tratat și de către autoritatea națională din România, ANMMDMR.

Prezentăm în cele ce urmează, pe scurt, principalele masuri ce trebuie avute în vedere în legătura cu studiile clinice aflate în desfașurare. Documentul integral este disponibil pe [site-ul web](#) al EMA.

1. Efectuarea unei analize de risc cu privire la impactul COVID-19 asupra studiilor clinice în desfașurare

EMA recomandă efectuarea unei analize cu privire la impactul pe care pandemia de COVID-19 îl are asupra studiilor clinice în desfașurare, care să ia în considerare toate recomandările emise la nivel național de către autoritățile competente în contextul pandemiei (de ex. restricțiile de circulație, disponibilitatea personalului medical pentru efectuarea vizitelor etc.), în urma căreia să decida măsurile necesare să fie implementate, în funcție de circumstanțele aplicabile. EMA menționează că la stabilirea măsurilor, accentul trebuie pus pe sanatatea și securitatea participanților, iar măsurile trebuie să fie proporționale, bazate pe o analiză risc-beneficii.

Din prevederile Ghidului EMA rezultă că această analiză ar trebui efectuată în principal de către sponsori, fără a exclude în mod expres implicarea și a celorlalte părți implicate, cum ar fi CROs, în această analiză. Investigatorul va trebui, la rândul său, să efectueze o analiză de risc la nivelul fiecărui participant în studiu. Recomandarea generală este ca aceste analize să fie documentate continuu, considerăm noi în scris, pentru a putea fi dovedite ulterior.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România („ANMMDMR”) a publicat pe propriul site web (în [secțiunea dedicată](#) anunțurilor legate de COVID-19) un anunț prin care solicită companiilor care desfașoară studii clinice în România: (i) să identifice potențialul impact al măsurilor generale de protecție față de pandemia COVID-19 asupra activităților curente desfașurate în cadrul fiecărui studiu și (ii) să notifice ANMMDMR planul de măsuri specifice care se impun. ANMMDMR menționează că acestea vor putea fi considerate măsuri urgente de siguranță cu implementare imediată (de la caz la caz), astfel cum sunt reglementate de legislația națională. Dacă respectivele măsuri vor constitui măsuri urgente de siguranță, legislația națională prevede obligația

sponsorului de a informa simultan și comisia de etica (Comisia Națională de Bioetica a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale- CNBMDM), fiind astfel efectuat un control *ex-post* al măsurilor.

În cazul în care amendamentele avute în vedere sunt importante și de natura să aibă impact asupra siguranței participanților sau să schimbe interpretarea documentelor științifice, însă nu necesită o acțiune imediată din partea sponsorilor sau a investigatorilor, ar trebui ca acestea să poată fi depuse ca amendamente importante la autoritățile competente (ANM DMR și CNBMDM) pentru un control *ex-ante*.

Recomandarea EMA este ca orice contact cu autoritățile legate de subiectul "COVID-19" să fie marcate cu acest text în secțiunea de subiect, pentru a putea fi tratate cu prioritate.

2. Ce amendamente pot fi avute în vedere în cadrul studiului clinic?

Printre măsurile propuse în Ghidul EMA sunt enumerate următoarele, aplicabile în măsura posibilului:

- a) conversia vizitelor fizice în comunicarea video sau telefonică cu participanții, amânarea sau chiar anularea vizitelor, astfel încât doar vizitele absolut necesare să fie efectuate la locul de desfășurare al studiului;
- b) oprirea temporară a studiului clinic la toate locurile de desfășurare sau doar în unele dintre acestea;
- c) în situații excepționale, transferul participanților la alte locuri de desfășurare a studiului în afara zonelor de risc sau mai aproape de domiciliul participantului. Dacă există urgența de a deschide un nou loc de desfășurare (de ex. în afara spitalului), EMA consideră ca aceasta ar putea fi implementată în anumite condiții ca o măsură urgentă de siguranță;
- d) suspendarea sau încetinirea recrutării de noi participanți;
- e) extinderea duratei studiului clinic;
- f) în cazul în care participantul nu se poate deplasa la locul de desfășurare a studiului pentru efectuarea acestora, efectuarea analizelor de laborator sau a altor teste poate avea loc și în cadrul unor laboratoare locale, care dețin certificările și autorizațiile necesare potrivit legii naționale, urmând ca unitățile unde se desfășoară studiul să informeze sponsorul despre acest fapt. Considerăm ca, în acest caz, această formă de colaborare cu laboratoarele locale ar trebui formalizată sub forma unei înțelegeri scrise în care să fie reglementate obligațiile și modul de lucru cu respectivul laborator.

3. Unele posibile schimbări și cu privire la consimțământul informat?

Consimțământul subiecților pentru participarea la studiu va trebui în continuare să fie colectat în scris, cu respectarea legislației naționale aplicabile.

Ghidul EMA precizează ca sponsorii vor trebui să analizeze atent relevanța adăugării de noi participanți în studiile aflate în desfășurare, având prioritate studiile pentru COVID-19 sau pentru boli grave pentru care nu este disponibilă o opțiune de tratament satisfăcătoare.

În cazul studiilor pentru testarea unor tratamente pentru COVID-19, sponsorul va trebui să folosească metode alternative pentru obținerea consimțământului scris, având în vedere că un formular semnat pe hârtie de participant nu va putea fi îndepărtat din spațiul de izolare și pastrat la dosar. Ar putea fi avută în vedere aici utilizarea unor sisteme electronice (de ex. de semnare la distanță), însă orice astfel de modalități de obținere ale consimțământului recomandăm să fie verificate anterior cu ANM DMR și cu CNBMDM.

Pentru situațiile în care va fi necesară re-obținerea consimțământului participanților (de exemplu pentru implementarea unor amendamente urgente cu privire la modul de desfășurare al studiului pentru motive legate de COVID-19), pot fi avute în vedere modalități alternative de re-obținere a consimțământului, cum ar fi prin mijloace video sau prin intermediul telefonului, dar și obținerea consimțământului verbal urmată de confirmarea prin e-mail, astfel încât să se evite deplasarea participantului la locul studiului doar pentru acest scop. Toate acestea vor trebui documentate și păstrate, iar cu prima ocazie vor trebui confirmate prin utilizarea mijloacelor obișnuite de obținere a consimțământului (formular semnat și datat personal de participant).

4. Metode alternative pentru a asigura monitorizarea participanților – accesul la dosarul medical al participantului de la distanță

O alternativă interesantă menționată în Ghidul EMA privește monitorizarea de la distanță (en. *remote source data verification*), prin care să se acorde acces de la distanță sponsorilor la dosarul medical electronic al participantului. Deși aceasta poate părea o soluție practică în contextul acestei pandemii, faptul că sponsorul ar putea avea acces și la alte date, în special date cu caracter personal sensibile precum cele de sănătate, poate ridica probleme și din perspectiva protecției datelor cu caracter personal ale participantului, fiind necesară limitarea accesului strict la datele necesare pentru scopul studiului clinic. O astfel de monitorizare este în prezent permisă în puține state membre UE și nu poate fi utilizată decât dacă este în mod expres acceptată de către autoritățile competente.

5. Inițierea unor noi studii pentru tratamentul COVID-19 sau pentru tratarea altor boli

Ghidul EMA menționează faptul că va trebui acordată prioritate oricărui aplicații pentru studii clinice pentru tratamentul COVID-19. În plus, ANMDMR a indicat faptul că are în vedere prioritizarea evaluării studiilor clinice cu medicamente pentru tratamentul COVID-19, asumându-și că, în funcție de numărul de solicitări și de faza studiului (cu prioritate pentru faza III) să finalizeze evaluarea într-un termen preconizat de maximum 7 zile. Chiar dacă nu se prevede dacă acest termen este în zile calendaristice sau lucratoare, poate fi interpretat că acesta ar trebui să fie compus din zile calendaristice, având în vedere scopul urgentării procedurii avut în vedere. Acest angajament reprezintă o îmbunătățire importantă față de termenul prevăzut de legislație de maxim 60 de zile calendaristice.

Chiar dacă Ghidul EMA nu interzice inițierea unor alte noi studii clinice, recomandarea EMA este că fezabilitatea inițierii unor noi studii clinice în contextul pandemiei de COVID-19, pentru alte medicamente decât cele pentru tratarea COVID-19, să fie evaluată critic și atent de către sponsori.

Concluzionând, nu putem să nu apreciem promptitudinea și deschiderea atât a autorității europene, cât și a celei naționale în a furniza indicații și suport pentru asigurarea continuării desfășurării studiilor clinice și pentru susținerea de studii clinice pentru medicamente care ar putea ajuta la combaterea COVID-19, afecțiune care devine, pe zi ce trece, una dintre cele mai mari urgențe medicale din istorie. Pe de altă parte, pentru a asigura conformitatea desfășurării studiilor clinice, în special cu privire la siguranța și sănătatea participanților, precum și cu privire la protecția datelor cu caracter personal ale acestora, considerăm că părțile implicate (sponsorul, CRO etc.) trebuie să fie desfașoare o diligență deosebită în adaptarea studiilor clinice la noua realitate.