

CIRCOLARE SULLE PROCEDURE SEMPLIFICATE PER GLI STUDI E I PROGRAMMI DI USO TERAPEUTICO COMPASSIONEVOLLE PER L'EMERGENZA DA COVID-19

Ai sensi dell'art.40, comma 5, del D.L. 8 aprile 2020, n. 23, "Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali per l'emergenza epidemiologica da COVID";

sentito il Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma (IRCCS);

l'AIFA comunica le procedure straordinarie e semplificate per la presentazione e l'approvazione di sperimentazioni cliniche sui medicinali, studi osservazionali prospettici farmacologici e programmi di uso terapeutico (c.d. usi compassionevoli) valide a partire dalla data di pubblicazione della presente circolare e per la definizione delle modalità di adesione agli studi. In considerazione del numero di studi clinici autorizzati e delle modifiche intervenute nello scenario epidemiologico, si comunica che non saranno più prese in considerazione proposte di studio preliminari e incomplete, ma solo domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica, protocolli di studi osservazionali prospettici farmacologici e programmi di uso terapeutico presentati in forma completa.

COME PRESENTARE DOMANDE DI STUDI E PROGRAMMI DI USO TERAPEUTICO COMPASSIONEVOLLE

1. DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE I, II, III e IV.

Ogni domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica deve essere inoltrata ad AIFA e al Comitato etico nazionale dell'INMI Spallanzani tramite le seguenti modalità:

- inserimento in OsSC: è unico e vale sia per AIFA sia per il Comitato etico unico nazionale dell'INMI Lazzaro Spallanzani - IRCCS
- in caso di problemi tecnici in OsSC, è accettato l'invio in cartaceo ad AIFA e in formato elettronico alla mail ordinaria del Comitato etico unico nazionale dell'INMI Lazzaro Spallanzani - IRCCS. Non saranno più accettate sottomissioni via PEC.

Nell'oggetto di tutte le comunicazioni deve essere presente il termine COVID-19 e l'eventuale acronimo con cui è identificato lo studio.

In adeguamento alle raccomandazioni di EMA in materia, si raccomanda di inserire il termine "COVID-19" anche nel titolo delle sperimentazioni.

Le domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica devono essere accompagnate dalla seguente documentazione:

- Lettera di trasmissione ad AIFA e al Comitato etico unico nazionale sopra citato (cover letter) (*)
- EudraCT number (*)
- Modulo di domanda o CTA form (Appendice 5) (*)
- Eventuale delega del Promotore alla CRO
- Protocollo di studio (*)

- Sinossi del protocollo di studio in italiano (*)
- Foglio Informativo per il paziente e modulo per il consenso informato (*) (ove appropriato, un'informativa specifica sulla protezione dei dati personali e, in caso di analisi genetiche, un'informativa specifica in materia)
- CV e dichiarazione conflitto di interessi dello Sperimentatore Principale
- Investigator Brochure (IB) se disponibile (in alternativa i dati a supporto di non clinica e clinica potranno essere inseriti direttamente nel protocollo) o Riassunto delle Caratteristiche Prodotto (RCP) se applicabile; (*)
- Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), eventualmente semplificato, o Riassunto delle Caratteristiche Prodotto (RCP) per il prodotto medicinale sperimentale con autorizzazione all'immissione in commercio e utilizzato nell'ambito delle condizioni autorizzative
- Autorizzazione GMP alla produzione/importazione relativa al sito di rilascio, escluse ipotesi di non applicabilità (ad esempio farmacia ospedaliera autorizzata alla produzione/importazione ai sensi dell'art.15 del D.lgs.200/2007)
- Etichetta del prodotto medicinale sperimentale
- Certificato assicurativo (se applicabile)
- Ricevuta di versamento della tariffa Aifa e Comitato etico unico nazionale sopra citato (se applicabile)

(*) La documentazione contraddistinta con l'asterisco rappresenta il set minimo per l'avvio della valutazione da parte della CTS.

Gli Emendamenti sostanziali (ES) agli studi COVID 19 autorizzati seguiranno il normale iter autorizzativo da parte di AIFA - Ufficio Sperimentazioni Cliniche che informerà la CTS a fine valutazione o la consulterà in caso di modifiche rilevanti al protocollo.

Le domande di autorizzazione di sperimentazioni COVID 19 di Fase I, I/II e I/III seguiranno il consueto iter di sottomissione, al quale si aggiunge la valutazione della CTS per la parte riguardante il protocollo.

La valutazione delle sperimentazioni COVID 19 e dei relativi emendamenti avrà un percorso prioritario, con tempistica accelerata.

2. **DOMANDE DI AVVIO STUDI OSSERVAZIONALI FARMACOLOGICI PROSPETTICI**

Sono da considerarsi quali studi osservazionali farmacologici prospettici, gli studi relativi a farmaci utilizzati nella normale pratica clinica secondo le indicazioni autorizzate. In considerazione del particolare stato di emergenza rispetto ad una pandemia che stiamo imparando a conoscere giorno per giorno, per quanto concerne il trattamento di COVID-19 la CTS dell'AIFA ha predisposto delle schede che rendono espliciti gli indirizzi terapeutici entro cui è possibile prevedere un uso controllato e sicuro dei farmaci utilizzati nell'ambito di questa emergenza. Le schede riportano le prove di efficacia e sicurezza oggi disponibili, le interazioni e le modalità d'uso raccomandabili nei pazienti COVID 19 e, nello stesso formato, vengono

individuati alcuni farmaci per cui è bene che l'utilizzo rimanga all'interno di sperimentazioni cliniche controllate. Nella predisposizione di tali schede si è tenuto conto delle evidenze più aggiornate disponibili al momento. **Non dovranno quindi essere considerati osservazionali** quegli studi che si discostano dalla normale pratica clinica, perché utilizzano ad esempio combinazioni di farmaci diverse da quelle previste dalle schede informative di AIFA e/o che si propongono di utilizzare durate di trattamento o dosaggi sostanzialmente diversi da quelli previsti.

La sottomissione degli studi osservazionali farmacologici prospettici viene effettuata contemporaneamente all'AIFA e al Comitato etico unico nazionale dell'INMI Lazzaro Spallanzani - IRCCS a mezzo e-mail ordinaria alle seguenti caselle di posta: segreteriacommissioni@aifa.gov.it, info_rso@aifa.gov.it e comitatoetico@inmi.it.

Sono esclusi gli studi retrospettivi, gli studi basati su dati correnti raccolti attraverso banche dati amministrative del SSN (studi da data-base) e tutti gli studi non farmacologici, che continueranno ad essere valutati dai corrispondenti comitati etici locali.

Nell'oggetto di tutte le comunicazioni deve essere presente all'inizio il termine COVID-19 nonché l'acronimo che identifica lo studio.

Si suggerisce di inserire il termine "COVID-19" nel titolo degli studi.

STUDI OSSERVAZIONALI RETROSPETTIVI

Per la valutazione etica indipendente degli studi retrospettivi osservazionali su farmaco bisogna seguire l'iter comunemente applicato per questa tipologia di studi, che non è modificato dalle norme applicate per l'emergenza COVID-19.

3. PROGRAMMI DI USO TERAPEUTICO COMPASSIONEVOL

Con riferimento all'uso compassionevole, ai sensi del D.M. 7/9/2017, si riportano le seguenti definizioni:

- **Programma di uso terapeutico:** presentato esclusivamente da parte di un'azienda farmaceutica, per l'impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti e più centri che ne facciano richiesta, sulla base di un protocollo clinico predefinito e identico per tutti i pazienti, fornito dalla stessa azienda richiedente.
- **Uso terapeutico nominale:** impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per singoli pazienti, su iniziativa del clinico, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico definito fornito dall'azienda.

Nel primo caso (programmi di uso terapeutico) le richieste di uso compassionevole devono essere inviate, complete di breve sinossi in italiano, protocollo, e modello di foglio informativo e modulo di consenso informato, all'AIFA e al Comitato etico unico nazionale alle caselle di posta usocompassionevole@aifa.gov.it e comitatoetico@inmi.it.

Nell'oggetto della mail deve essere presente il termine COVID-19 nonché l'eventuale acronimo che identifica lo studio.

Si ricorda che l'approvazione di un programma di uso terapeutico da parte del Comitato etico unico nazionale individuato dal D.L. 8 aprile 2020 n.23 (art.40, e già prima art. 17 D.L. 18/2020, convertito con L. 24 aprile 2020 n. 27) ha valenza immediata ed unitaria su tutto il territorio nazionale.

Pertanto, a seguito della suddetta autorizzazione, l'inclusione nel programma di tutti i pazienti che, a giudizio dei clinici, rientrano nelle caratteristiche individuate dal protocollo, può avvenire immediatamente, senza necessità di un ulteriore passaggio valutativo per ogni singola richiesta.

Si ricorda, inoltre, che è necessario trasmettere ad AIFA le relazioni cliniche dei singoli pazienti inclusi nei programmi di uso terapeutico; ciò potrà avvenire anche in un'unica soluzione e successivamente alla conclusione dei trattamenti.

Gli usi terapeutici nominali, invece, NON devono essere sottoposti per valutazione al Comitato etico unico nazionale, ma rimangono di competenza dei Comitati etici locali.

In considerazione della rilevanza della situazione pandemica e della patologia in questione, si sottolinea l'importanza della raccolta di dati relativi agli usi compassionevoli anche su base nominale, anche in via retrospettiva, e si ricorda il requisito della notifica ad AIFA di tali accessi, con particolare riferimento ai casi nei quali si verificano più richieste su base nominale per il medesimo farmaco.

Si ricorda che i programmi di uso terapeutico (compassionevole) e le richieste nominali di uso compassionevole non devono in alcun modo costituire un'alternativa alla sperimentazione clinica, che deve rimanere lo strumento di elezione per la raccolta dei dati sui trattamenti riguardanti il Covid-19.

PUBBLICAZIONE DEI PROTOCOLLI AUTORIZZATI E MODALITA' DI ADESIONE AGLI STUDI

Al fine di favorire la massima conoscenza e partecipazione, AIFA pubblica sul proprio sito istituzionale l'elenco aggiornato di tutte le sperimentazioni cliniche autorizzate da AIFA e con parere favorevole del Comitato etico unico nazionale dell'INMI Lazzaro Spallanzani - IRCCS.

Viene pubblicato, inoltre, l'elenco dei programmi di uso compassionevole con parere favorevole.

Per ciascuno studio sul sito dell'Agenzia sono reperibili le informazioni principali: protocollo di studio, sinossi dello studio, approvazione del Comitato etico unico nazionale e, ove appropriato, una breve nota recante le informazioni per l'eventuale adesione alla sperimentazione da parte delle strutture cliniche, laddove prevista.