

Comunicazione AIFA

(aggiornamento dei comunicati AIFA pubblicati il 12 marzo e il 7 aprile 2020)

Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (*coronavirus disease 19*) (Versione 3 del 17 settembre 2020)

Alla luce delle numerose richieste pervenute dalle varie parti interessate all'Ufficio Sperimentazione Clinica/Area Pre-Autorizzazione e all'Ufficio Ispezioni GCP, l'Agenzia Italiana del Farmaco fornisce indicazioni in merito alla gestione delle sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali in Italia a seguito delle misure restrittive eccezionali introdotte dal Governo italiano nell'ambito del contrasto alla pandemia da COVID-19, nonché a seguito del mantenimento delle disposizioni emergenziali e urgenti dirette a contenere la diffusione del virus di cui al Decreto Legge 30 luglio 2020, n. 83.

La conduzione degli studi clinici deve essere gestita secondo principi di buon senso, nella massima tutela dei partecipanti agli studi e mantenendo l'adeguata supervisione da parte degli sperimentatori principali (PI).

A tal fine si invita a consultare *la Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic* pubblicata sul sito della Commissione Europea, EudraLex Volume 10 *Clinical trials* (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en).

Modalità di sottomissione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali

Ferma la vigenza della circolare sulle procedure semplificate per gli studi e i programmi di uso terapeutico compassionevole per l'emergenza da COVID-19 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/CIRCOLARE_ART-40_studi_programmi_COVI-19_22.05.2020.pdf/ca6d36a9-caa6-9ad4-31fc-4e44acae480d), e facendo seguito a quanto già indicato nei precedenti comunicati, si chiarisce che, anche nel periodo di vigenza delle disposizioni emergenziali dovute a COVID-19, la sottomissione di richieste di autorizzazione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali deve avvenire, in accordo alla normativa vigente, tramite OsSC. Considerato, tuttavia, che molte Aziende farmaceutiche, Promotori no-profit e CRO tuttora applicano la modalità dello *smart-working*, al fine di non interrompere le attività connesse alle sperimentazioni cliniche, AIFA procederà alla validazione/valutazione delle pratiche pervenute via OsSC anche in assenza del corrispettivo cartaceo e CD, che, comunque, dovrà essere inviato non appena possibile.

Si raccomanda di procedere all'assolvimento dell'imposta di bollo sulla lettera di trasmissione (esclusi i casi di esenzione da detta imposta ai sensi dell'art 17 D.Lgs. 460/1997 e dell'art. 82, comma 5, del D.Lgs. 117/2017) secondo le modalità indicate nel comunicato AIFA "Istanze presentate all'Agenzia Italiana del Farmaco per via telematica: modalità di assolvimento dell'imposta di bollo" pubblicato sul sito istituzionale il 26.03.20 (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/istanze-presentate-all-agenzia-italiana-del-farmaco-per-via-telematica-modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo>).

Nel caso non sia possibile procedere tramite OsSC, per blocchi o vincoli tecnici del sistema, sarà necessario utilizzare la modalità transitoria cartacea. Non è accettabile la sottomissione di richieste di autorizzazione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali tramite e-mail. E' tuttavia accettabile l'invio a mezzo e-mail della documentazione di risposta a eventuali richieste di integrazione in validazione/obiezioni in valutazione, salvo si tratti di documentazione originale inizialmente mancante. La suddetta documentazione verrà valutata senza attendere la documentazione cartacea e verrà finalizzato il provvedimento, fermo restando che la documentazione cartacea dovrà essere inviata non appena possibile.

Modalità di sottomissione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali per studi sul trattamento del COVID-19

Per quanto riguarda la sottomissione di sperimentazioni cliniche inerenti al trattamento in generale del COVID-19 è necessario attenersi a quanto indicato nella circolare del 22.05.20 pubblicata sul sito AIFA (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nuova-circolare-sulle-procedure-semplificate-per-gli-studi-e-gli-usi-compassionevoli-per-l-emergenza-da-covid-19>), come previsto dall'art. 40 del Decreto-Legge 8 aprile 2020, n. 23 "Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali per l'emergenza epidemiologica da COVID", convertito dalla Legge n. 40/2020.

Sulla base del suddetto Decreto Legge, i protocolli degli studi clinici sperimentali di fase I, II, III e IV, degli studi osservazionali su farmaci, e dei programmi di uso terapeutico compassionevole sono preliminarmente valutati dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA e successivamente approvati, previa valutazione, dall'Autorità Competente AIFA (Ufficio Sperimentazione Clinica) e dal Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, quale Comitato etico unico nazionale per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, degli studi osservazionali sui farmaci e dei programmi di uso terapeutico compassionevole per pazienti con COVID-19 che esprime il parere nazionale, anche sulla base della valutazione della CTS dell'AIFA.

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

Gli Emendamenti sostanziali agli studi COVID 19 autorizzati seguono il normale *iter* autorizzativo da parte di AIFA - Ufficio Sperimentazione Clinica che informa la CTS a fine valutazione o la consulta in caso di modifiche rilevanti al protocollo.

L'art. 40 del Decreto-Legge 8 aprile 2020, n. 23 ha specificato, rispetto all'art. 17 del Decreto-Legge 17 marzo 2020, n. 18 (dallo stesso art.40 abrogato), alcuni aspetti per gli studi inerenti al COVID-19, in particolare:

- la valutazione preliminare delle sperimentazioni da parte della CTS viene prevista anche per le sperimentazioni cliniche di Fase I;
- la CTS e il Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma valutano studi solo su medicinali;
- viene abolita la necessità di assicurazione ad hoc per gli studi no profit.

Anche per le sperimentazioni cliniche COVID-19 ed i relativi emendamenti sostanziali, la sottomissione deve avvenire, come da normativa vigente, tramite OsSC in accordo a quanto indicato nel paragrafo precedente. Nel caso non sia possibile procedere tramite OsSC, per blocchi o vincoli tecnici del sistema, 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 (comitatoetico@inmi.it).

Non si ritiene più accettabile la sottomissione via PEC.

Inoltre, non vengono più prese in considerazione proposte di studio preliminari, ma solo domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica e protocolli di studi osservazionali presentati in forma completa.

Si fa presente che, ai sensi dell'art. 40 del Decreto-Legge 8 aprile 2020, n. 23, il Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, dovendo rilasciare il parere unico nazionale, deve essere individuato a sistema come Comitato etico coordinatore e pertanto il centro coordinatore dovrà essere l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma. Ciò non comporta necessariamente il coinvolgimento di PI del centro (si può indicare al posto di Nome e Cognome del PI solo "Non applicabile").

Per la valutazione degli studi COVID-19 è prevista una tempistica accelerata.

Si ricorda che è necessario infine riportare nel titolo degli studi clinici in questione la dicitura "COVID-19" per una più facile individuazione degli stessi, e si raccomanda altresì di inserire la dicitura "COVID-19" nell'oggetto delle relative richieste di assistenza ad HelpDesk.

Per la documentazione a supporto della richiesta di autorizzazione di sperimentazioni cliniche inerenti al trattamento in generale di COVID-19, si fa riferimento alla lista documentale prevista per le ordinarie sottomissioni in OsSC (in caso di sottomissione attraverso la modalità transitoria cartacea è necessario produrre oltre alla suddetta documentazione anche il modulo di richiesta di autorizzazione o Appendice 5 e il file xml).

Si sottolinea che, ai sensi del comma 6, art. 40 del Decreto-Legge 8 aprile 2020, n. 23, per gli studi sperimentali non profit su COVID-19 non è richiesta la stipula di una specifica polizza assicurativa.

I centri che, oltre all'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, saranno coinvolti nello studio verranno inseriti come satelliti nella sezione G.2 della *Clinical Trial Application* (CTA o Appendice 5). I relativi Comitati etici di riferimento non sono chiamati ad esprimersi e non devono rilasciare un parere. Il parere unico del Comitato etico nazionale viene loro notificato tramite OsSC (se sottomissione via OsSC) o dagli sperimentatori locali (se sottomissione extra-OsSC) e viene accettato dai Comitati etici di riferimento tramite compilazione dell'Appendice 8.

Il rilascio dell'Appendice 8, non essendo formalmente previsto dall' art. 40 del Decreto-Legge 8 aprile 2020, n. 23, può venir effettuato dal Comitato etico collegialmente oppure dalla Segreteria tecnico-Scientifica come presa d'atto, in accordo alle procedure interne. Il rilascio dell'Appendice 8 non è vincolante ai fini dell'attivazione del centro.

Per gli studi COVID-19 in OsSC, gli eventuali emendamenti sostanziali da valutare devono essere sottomessi all'AIFA, al Comitato etico unico nazionale per il relativo parere e agli altri Comitati etici che accetteranno il parere come sopra indicato.

In particolare, per quanto riguarda l'eventuale aggiunta di centri a sperimentazioni cliniche già approvate o il cambio PI, rimane ferma la competenza del Comitato etico unico nazionale (inserendolo come ulteriore destinatario in OsSC) e la successiva presa d'atto da parte del Comitato etico di riferimento del nuovo centro che si intende coinvolgere o impattato dal cambio PI.

Per gli studi COVID-19 extra-OsSC, gli emendamenti sostanziali da valutare devono essere sottomessi in cartaceo all'AIFA e in formato elettronico alla mail ordinaria del Comitato etico unico nazionale dell'INMI Lazzaro Spallanzani – IRCCS (comitatoetico@inmi.it).

Per gli studi multinazionali, si invita a considerare la possibilità di una presentazione mediante VHP e a contattare l'EMA per eventuale procedura di *Scientific Advice*, entrambe in modalità accelerata, in accordo a quanto previsto dalla *Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic*.

Espressione dei pareri dei Comitati etici sulle sperimentazioni cliniche/emendamenti sostanziali

Ferme restando la normativa vigente e le procedure interne dei singoli Comitati etici, le sedute dei medesimi potranno essere svolte anche in modalità web-conference o attraverso altra tipologia telematica, con la frequenza adeguata a gestire le urgenze dell'attuale emergenza.

Modalità di comunicazione di provvedimenti indifferibili che modificano l'esecuzione o la gestione delle sperimentazioni cliniche per rispettare le misure in atto a causa del Covid-19

In considerazione della mutata situazione epidemiologica, esclusivamente nel caso in cui, per limitare il rischio di contagio da coronavirus e/o per rispettare le misure in atto a causa del COVID-19, sussistano ragioni eccezionali di urgenza e indifferibilità che impongano l'adozione di provvedimenti che modifichino l'esecuzione o la gestione delle sperimentazioni cliniche (comprese le modifiche temporanee al protocollo), dovrà essere notificata una misura urgente di sicurezza nelle modalità previste dalla normativa vigente.

Nel caso in cui lo Sponsor sospenda temporaneamente l'arruolamento e/o il trattamento in una sperimentazione clinica, per rispettare le misure in atto a causa di COVID-19, sarà necessario notificare una misura urgente di sicurezza.

Nel caso in cui si riprenda la sperimentazione senza modifiche rispetto all'autorizzazione iniziale, sarà comunque possibile selezionare Sì nel campo "D.2.2.3 Altro" e compilare il campo "D.2.2.3.1 Se altro, specificare", in modo che l'emendamento risulti come notificato. Nel caso in cui si riprenda la sperimentazione con modifiche sostanziali alla documentazione che si intendano mantenere anche dopo la ripresa dello studio, sarà necessario sottomettere il relativo emendamento sostanziale di ripresa dello studio, per valutazione.

Qualora le misure da adottare non richiedano un'immediata attuazione, ovvero non sussistano le ragioni di urgenza e indifferibilità, sarà necessario sottomettere l'emendamento sostanziale per valutazione, ferma restando la competenza dei Comitati etici nella verifica degli aspetti operativi e procedurali nella valutazione ad es. di eventuali somministrazioni domiciliari del farmaco in studio, prelievi ematici e visite domiciliari o presso altro sito, personale dedicato e procedure da adottare in caso di emergenza.

Per maggiori dettagli sulle modalità di comunicazione all'Autorità competente e ai Comitati etici delle azioni intraprese/da intraprendere a tutela dei soggetti in sperimentazione clinica, si rinvia al punto 6 della *Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic*.

Si precisa, infine, che l'attuale quadro epidemiologico, considerata anche l'avvenuta adozione di misure restrittive meno rigide e non generalizzate, non consente di ritenere giustificata *ex se* l'attuazione di misure di urgenza, dovendosi volta per volta adeguatamente motivare le condizioni di fatto che rendano urgente ed indifferibile l'implementazione immediata delle misure.

Possibilità di gestione di attività della sperimentazione clinica al di fuori del centro sperimentale

Si invitano gli sperimentatori e i promotori a prendere in considerazione l'opportunità di limitare le visite a quelle strettamente necessarie, cancellando quelle non necessarie e prevedendo, ove possibile, anche, il prolungamento della durata della sperimentazione.

A tal riguardo, si invitano i Promotori/CRO, tenendo conto delle indicazioni dei DPCM relativi alle misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza pandemica da COVID-19 e delle Ordinanze specifiche delle differenti Regioni, a redigere un piano di valutazione del rischio e di attuare un piano di azione proporzionato al rischio, nella preminente tutela dei soggetti in sperimentazione, nell'ottica dell'urgente necessità di minimizzazione dei contatti tra pazienti e staff sperimentale e al fine inoltre di non sovraccaricare le strutture sanitarie. I Promotori sono altresì invitati ad informare i centri sperimentali e a concordare con gli stessi per tempo tutte le misure alternative, legate alla situazione contingente, adottate per la gestione dei soggetti nelle sperimentazioni.

Purché compatibili con la fattibilità al domicilio del soggetto, può essere presa in considerazione l'effettuazione di procedure direttamente a casa del paziente, effettuate dal personale del centro sperimentale o da parti terze. Tali attività di *home health care* possono comprendere sia procedure cliniche non effettuabili altrimenti (es.: raccolta eventi avversi, segni vitali, etc.), sia la somministrazione di terapie non autosomministrabili (ad es. infusive).

Nel ribadire che tali misure debbano intendersi come straordinarie e limitate allo stretto periodo di emergenza coronavirus, in deroga alla FAQ 11 del documento EMA "*Q&A: Good clinical practice (GCP)*"–*GCP Matters* (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>) si ammette la possibilità per il Promotore/CRO di stipulare direttamente i contratti con tali agenzie/aziende terze specializzate. Restano applicabili tutte le altre indicazioni della citata FAQ, ed il rispetto delle norme sulla protezione dei dati personali, quali ad esempio:

- la necessità che la supervisione venga mantenuta dal PI
- che vengano stabilite efficienti linee di comunicazione tra il personale incaricato ed il PI
- che il personale incaricato sia opportunamente formato e le relative mansioni e responsabilità siano indicate nel contratto e/o *delegation log*
- che venga garantita la protezione della confidenzialità dei dati sensibili personali
- che i rapporti tra tali soggetti terzi e i centri sperimentali, siano disciplinati ai sensi dell'art. 28 del Regolamento generale sulla protezione dei dati personali 2016/679, attraverso un contratto o altro atto giuridico per la designazione a responsabile del trattamento dei dati.

È necessario che il Promotore verifichi che l'assicurazione stipulata per la sperimentazione clinica copra anche le modifiche implementate per l'emergenza coronavirus.

Si precisa che, qualora i centri sperimentali (titolari del trattamento) affidino parte delle attività finalizzate a garantire la continuità terapeutica a parti terze (anche tramite la collaborazione con i Promotori), i rapporti tra tali soggetti terzi e i centri sperimentali, devono essere disciplinati ai sensi dell'art. 28 del Regolamento generale sulla protezione dei dati personali 2016/679, attraverso un contratto o altro atto giuridico per la designazione a responsabile del trattamento dei dati personali.

Gestione farmaco sperimentale (IMP)

Ove possibile, qualora il soggetto si presenti a visita presso il centro sperimentale, può essere utile fornire una quantità di farmaco che copra un intervallo di tempo più lungo di quello normalmente preventivato e che abbia una data di scadenza che vada oltre il periodo di trattamento previsto per evitare erronee assunzioni di farmaco scaduto da parte del soggetto.

Si prevede, inoltre, in caso di difficoltà da parte del soggetto a presentarsi al centro clinico e per limitare gli spostamenti, la possibilità che il farmaco sia consegnato ad un familiare o altra persona (ad esempio un *caregiver*), il quale deve essere in possesso di delega da parte del soggetto stesso, secondo quanto stabilito dalla norma in tali casi.

La valutazione del periodo a copertura del quale viene prevista la fornitura di un quantitativo di farmaco maggiore è effettuata dal medico sperimentatore che deve mantenere un controllo costante sulla corretta assunzione da parte del soggetto, in accordo al protocollo clinico. Infatti, la fornitura di farmaco sperimentale aggiuntivo corrisponde, in questo caso, a tutti gli effetti ad una prescrizione da parte dello sperimentatore con tutte le responsabilità etiche, cliniche e legali ad essa connesse.

Si ricorda che, in accordo alla normativa vigente (articolo 7 del Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2007), i medicinali occorrenti alla sperimentazione devono essere inviati dal Promotore/CRO alla Farmacia della struttura sanitaria, sede della sperimentazione, che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore. Quindi, considerata la grave emergenza COVID-19, seppure la via prioritaria resti la consegna alla Farmacia ospedaliera, possono essere concordate consegne dirette dalla Farmacia ospedaliera ai soggetti in sperimentazione su indicazione del Direttore della Farmacia ospedaliera e dello sperimentatore principale (PI), anche per il tramite di corrieri dedicati. Rimangono necessari la supervisione del

processo da parte della Farmacia ospedaliera e la costante informazione della stessa Farmacia e del PI dell'avvenuta consegna nelle modalità imposte per la corretta conduzione della sperimentazione e dal piano di rischio del Promotore citato in premessa, che deve tener conto della tipologia dell'IMP, delle modalità di somministrazione, conservazione e trasporto.

Laddove il Promotore/CRO abbia già individuato o disponga di un deposito autorizzato, presso cui il farmaco è stoccato, viste le disposizioni altamente restrittive adottate a livello nazionale per l'emergenza COVID-19 volte a ridurre quanto più possibile spostamenti e passaggi aggiuntivi, fonte di ulteriore rischio, potrebbe essere considerata, solo per il periodo limitato alla suddetta emergenza, la consegna diretta da parte del deposito al soggetto in sperimentazione. Per tale modalità sono da individuare procedure per il mantenimento di tutte le garanzie di controllo e tracciabilità di consegna, comprese le condizioni di trasporto e accordi al riguardo con i centri sperimentali. In tale ambito è necessario considerare soluzioni come l'utilizzo di un corriere dedicato, che operi secondo procedure per la consegna diretta dei farmaci sperimentali ai soggetti partecipanti e che metta in atto anche tutte le misure volte a garantire la confidenzialità delle informazioni relative al soggetto, quali le istruzioni di cui all'art. 29 del GDPR, che il titolare del trattamento dei dati personali è tenuto a fornire a chiunque agisca sotto la sua autorità, o, se del caso, la designazione a responsabile del trattamento dei dati ai sensi dell'art. 28 del GDPR.

Le GCP (§§ 5.14.4, 8.2.15 e 8.3.8) richiedono che il Promotore/CRO conservi la documentazione di consegna dell'IMP ma tali punti si riferiscono evidentemente solo alla spedizione dal Promotore/CRO alle Farmacie ospedaliere dei siti sperimentali. Trattandosi di procedura straordinaria, ciò non si applica alla consegna diretta al domicilio dei soggetti e pertanto la relativa documentazione dovrà essere mantenuta direttamente presso il sito sperimentale per garantire la confidenzialità dei dati.

Devono essere garantiti idonei meccanismi di comunicazione a distanza con i soggetti interessati in modo da consentire lo scambio di tutte le informazioni che non verranno più fornite di persona. A seconda dei casi, ove ritenuto necessario, possono essere utilizzati il mezzo telefonico e/o la video chiamata al fine di agevolare l'informazione del soggetto o fornire istruzioni dettagliate. Si raccomanda di mantenere traccia documentata delle comunicazioni, di qualunque tipo, avvenute in questa situazione di emergenza.

Devono inoltre essere fatte salve, ove possibile, le condizioni riportate nella FAQ 10 del documento EMA "Q&A: *Good clinical practice (GCP)*" – GCP Matters (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>).

Qualora il CRA dello studio non possa procedere ad effettuare il controllo della contabilità finale del farmaco ai fini della riconciliazione, si ritiene che tale operazione, se indifferibile, possa essere effettuata da un farmacista della Farmacia ospedaliera o dallo *study coordinator/data manager*, soggetti designati al trattamento dei dati personali, ai sensi dell'art. 2-quaterdecies del Codice in materia di protezione dei dati personali, d.lgs. 30 giugno 2003, n. 196 e opportunamente istruiti. L'IMP può essere restituito al Promotore/CRO direttamente dalla Farmacia ospedaliera.

Sempre nell'ottica di limitare il più possibile gli spostamenti e i contatti, si ritiene accettabile, per quei farmaci vicini alla data di scadenza, adottare la soluzione di mantenere, fino a risoluzione

dell'emergenza, il farmaco presso la Farmacia ospedaliera, in aree appositamente individuate e segregate, mettendo in atto le opportune precauzioni, previste da apposita procedura, volte a evitare l'erroneo utilizzo di farmaco scaduto o deteriorato.

Esami clinici

Per quanto riguarda l'effettuazione di analisi cliniche e/o indagini strumentali (es. TAC, RMN, RX) essenziali per la sicurezza dei soggetti, nella consapevolezza della necessità che tali esami vengano effettuati in strutture vicine al domicilio del soggetto, dovranno essere scelte preferibilmente strutture pubbliche o se private, riconosciute idonee a condurre studi clinici ai sensi del DM 19 marzo 1998 o laboratori privati autocertificati ai sensi della Determina AIFA 809/2015. L'utilizzo di strutture private non in possesso di tale riconoscimento di idoneità o non autocertificate, dovrà essere attentamente valutato e attuato solo se rappresenta l'unica possibilità a tutela della sicurezza dei soggetti e il successivo utilizzo dei dati prodotti da tali strutture, qualora connessi con end-point dello studio, dovrà essere spiegato e discusso nel report dello studio.

Si precisa, come detto sopra, che, anche nel presente caso, il titolare del trattamento dei dati (struttura sanitaria o promotore/CRO) è tenuto a regolamentare i rapporti con suddette strutture ai sensi dell'art. 28 del GDPR, se esse agiscono in nome e per conto del titolare del trattamento dei dati, ovvero se tali strutture devono considerarsi autonomi titolari del trattamento, ai sensi dell'art. 24 del suddetto Regolamento.

Possibilità rimborso spese eccezionali

Premesso che dall'applicazione delle misure di emergenza per il COVID-19 non deve esserci nessun costo aggiuntivo per le finanze pubbliche o per i soggetti, tenuto conto dell'eccezionalità della contingenza, se, al fine dell'implementazione di misure urgenti per la protezione dei partecipanti ad uno studio clinico, si prevedono spese a carico degli stessi, analogamente a quanto già è ammesso in casi straordinari (ad esempio studi su malattie rare), è concesso che il Promotore/CRO provveda a rimborsare tali spese ai soggetti. Al fine di evitare contatti diretti tra soggetti e Promotore/CRO, la modalità preferibile sarebbe la spedizione delle ricevute o la consegna (quando sarà possibile) da parte del soggetto al sito sperimentale che provvederà, tramite la propria amministrazione, a fatturare tale importo al Promotore/CRO e a rimborsare le spese. Le spese sostenute dovranno essere adeguatamente documentate e le ricevute rilasciate dalle strutture esterne dovranno indicare chiaramente il codice del protocollo o il numero EudraCT dello studio.

In alternativa alla modalità di anticipazione da parte dei soggetti delle spese per le prestazioni previste dai protocolli, che in alcuni casi potrebbero risultare gravose e non sostenibile e per questo generate condotte, a seguito delle quali, la mancata adesione a tutte le procedure sperimentali possa mettere a rischio sia la sicurezza dei pazienti che la qualità dei dati raccolti, si suggerisce ai promotori l'opportunità di individuare tra le strutture pubbliche o private, ma riconosciute idonee a condurre studi clinici ai sensi del DM 19 marzo 1998, quelle adatte ad essere inserite in una serie di centri presso cui, previo accordo centro/promotore, i pazienti possano effettuare gli esami senza doverne anticipare i costi.

Tali centri dovranno essere in numero adeguato a garantire l'osservanza delle misure che riducono al minimo e allo stretto necessario gli spostamenti dei soggetti e garantire così l'adesione dei protocolli sperimentali.

Laddove, per alcuni promotori, questa modalità fosse non attuabile, si ritiene come ulteriore e possibile alternativa, la soluzione di provvedere, tramite una parte terza e quindi senza diretto rimborso da parte del promotore al paziente, a prenotazione e pagamento in solvenza delle prestazioni necessarie e previste dai protocolli sperimentali.

In attesa del ripristino dei centri sperimentali per la totalità delle procedure sperimentali si invita a mettere in atto le misure volte a mantenere tracciabilità degli esami effettuati presso tali centri.

Chiusura dei centri

Se un centro sperimentale è "chiuso" al pubblico per misure di contenimento da COVID-19, andrebbe attentamente valutato se lo staff sperimentale sia in grado di garantire la continuità della sperimentazione. Laddove lo staff sperimentale non fosse in grado di seguire i soggetti in sperimentazione, lo studio andrebbe temporaneamente sospeso o, se possibile, i soggetti trasferiti nel centro sperimentale tra quelli attivi, più vicino al luogo dove si trova il soggetto. Naturalmente, devono essere garantiti lo scambio di informazioni tra i PI dei due centri e la trasmissione della documentazione clinica e di altro materiale (ad es. IMP) della sperimentazione tra un centro e l'altro. In tal caso, il trasferimento completo della sperimentazione in altro centro comporta il trasferimento di responsabilità all'altro PI del nuovo centro. Nel caso, invece, di temporaneo trasferimento non di tutta la sperimentazione ma di singole procedure (ad esempio visite) legate alla sperimentazione, la responsabilità della sperimentazione rimane in capo al PI iniziale.

I contratti tra il Promotore/CRO e le Strutture sanitarie coinvolte devono essere aggiornati in conformità ai nuovi accordi.

Non si ritiene praticabile utilizzare come *back-up* un centro non autorizzato a condurre lo specifico studio clinico, in quanto tale centro non è attivo, non conosce la sperimentazione e non potrebbe assicurare una corretta gestione clinica del soggetto.

Monitoraggio delle sperimentazioni cliniche

In analogia con quanto espresso precedentemente, si invitano i Promotori a redigere un piano di valutazione del rischio o aggiornare, al riguardo il piano di monitoraggio già esistente, per attuare un piano di azione che tenga conto della necessità di ridurre i contatti non necessari in questo periodo di emergenza da COVID-19 e ottenere un equilibrato e appropriato compromesso tra la supervisione da parte del promotore e i rischi connessi. In primo luogo, andrebbe valutato se le visite di monitoraggio in situ possano essere sostituite o, ridotte nella frequenza temporaneamente, o differite con introduzione e/o rafforzamento del monitoraggio centralizzato e revisione centrale dei dati.

Per mantenere un controllo sull'andamento della sperimentazione e sulle condizioni dei soggetti, è suggerito preferibilmente di intensificare lo scambio di informazioni tramite il rafforzamento delle

attività effettuate dall'esterno (*off site-monitoring*), che di norma sono a complemento dell'attività di monitoraggio in situ, come contatti telefonici con il sito, video conferenze, email a altri strumenti di comunicazione on line con lo sperimentatore e lo staff clinico.

In presenza, tuttavia, di idonee garanzie a tutela dei diritti e delle libertà fondamentali degli interessati, in considerazione dell'urgenza o della necessità indifferibile di supervisione da parte del Promotore/CRO, possono essere messe in atto metodologie di monitoraggio temporanee e alternative secondo modalità stabilite dal titolare del trattamento dei dati e coerenti con le misure di sicurezza adottate dal titolare stesso che tengano in conto il più alto livello di rischio connesso a tale metodologia.

Nel caso della SDV, qualora, in accordo alla valutazione del rischio da parte del Promotore, non fosse differibile e, ove opportunamente giustificato dall'intento di proteggere i diritti e il benessere dei soggetti in sperimentazione (GCP-ICH § 5.18.1 (a)) possono essere messe in atto metodologie che consentano una SDV da remoto (ad esempio, l'accesso temporaneo ai dati rilevanti ai fini della sperimentazione contenuti nelle cartelle cliniche elettroniche della struttura sanitaria) ma devono essere descritte chiaramente in una procedura che deve essere concordata con tutti i soggetti coinvolti (es. CRO) e sentiti i rispettivi Responsabili della Protezione dei Dati (DPO), secondo quanto previsto dagli art. 37 e seguenti del Regolamento UE 2016/679.

Laddove l'accesso alle cartelle cliniche elettroniche non sia percorribile, la trasmissione di *source document* in forma pseudo-anonimizzata o la condivisione di tali documenti pseudo anonimizzati in spazi virtuali protetti e validati, con particolare riguardo alla tutela della sicurezza delle informazioni dei soggetti, rappresentano una situazione temporanea praticabile in via eccezionale. Tuttavia tali soluzioni sono da considerarsi subordinate alla disponibilità del centro, per il quale la trasformazione in pdf di numerosi documenti e la loro pseudo-anonimizzazione potrebbe rappresentare un aggravio di lavoro, previo accordo con lo sperimentatore e sentito il parere del DPO dell'Istituzione a cui devono essere fornite tutte le informazioni sulle caratteristiche del sistema per consentirne una valutazione. Si lascia pertanto al Promotore, il compito di individuare i sistemi opportuni per funzionalità, sicurezza, validazione etc, per condividere documenti e informazioni, sulla base di valutazioni di rischio che ne giustificano l'utilizzo nel rispetto dei diritti dei soggetti e delle condizioni sopra indicate.

Al riguardo per i dettagli sull'uso dei *source document* pseudo-anonimizzati, al fine della SDV, si rimanda a quanto riportato nell'Annex 1, relativo alla "Protezione dei diritti dei partecipanti alla sperimentazione durante la SDV da remoto" della *Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic* pubblicata sul sito della Commissione Europea, EudraLex Volume 10 *Clinical trials* (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en).

I risultati delle misure di monitoraggio alternative o revisione dati devono essere documentati nei report di monitoraggio e tale modalità descritta nel *Clinical Study Report* finale.

Si precisa che le modalità alternative devono essere attuate nella totale garanzia che l'accesso avvenga solo alla documentazione dei soggetti inclusi nelle sperimentazioni, limitatamente al periodo di coinvolgimento nella sperimentazione.

Tali soluzioni alternative sono da considerarsi deroghe eccezionali e limitate al periodo in cui persistono le condizioni di emergenza; successivamente sarà necessario da parte del Promotore/CRO valutare l'impatto di queste forme diverse di monitoraggio e prevedere, non appena la situazione sia normalizzata, robuste misure di *follow-up*, incluso un numero intensificato di visite *on site*, per colmare eventualmente le lacune dovute alla ridotta frequenza di monitoraggio in situ.

Tra le misure di *follow up* è da tenere in considerazione la necessità di sottoporre a monitoraggio *on site* i dati che sono stati soggetti al un monitoraggio da remoto, specie quelli contenuti in documenti pseudo-anonimizzati, che non possono essere considerati *source document* a tutti gli effetti e in considerazione del fatto che ci si aspetta che il monitoraggio da remoto sia focalizzato sui dati ritenuti più critici.

Deroghe alla modalità di ottenimento del Consenso Informato Stante la situazione di emergenza attuale, l'inclusione e l'arruolamento di nuovi soggetti negli studi clinici dovrebbero essere evitati il più possibile tranne che per quei casi la cui partecipazione allo studio sia di fondamentale necessità, come in assenza di valida alternativa terapeutica, o, come è ovvio, nei casi di arruolamento in studi in cui siano testati farmaci contro il COVID-19. Nei casi in cui sia necessario ottenere un consenso informato (attivazione di nuovi studi o, emendamento al consenso informato per studi già avviati o per l'attuazione di misure di emergenza di cui al presente comunicato o semplicemente per evitare scambi di materiale cartaceo possibile fonte di contagio), ove non possibile con le modalità consuete, devono essere prese in considerazione procedure alternative per l'ottenimento dello stesso. L'attuazione di tali procedure alternative (contatti telefonici, seguiti da e-mail di conferma o sistemi elettronici validati) non esenta dall'ottenimento del consenso scritto non appena la situazione lo permetta, alla prima occasione in cui il soggetto si presenti al centro.

L'opportunità di ottenere il consenso dai soggetti deve essere sempre privilegiata rispetto ad altre soluzioni, anche nei casi di soggetti che si trovano in condizioni di isolamento, per i quali si può far uso di telecamere o di fotografie della documentazione prese attraverso le barriere di isolamento trasparenti.

Nel caso in cui non sia possibile ottenere un consenso informato firmato per iscritto dal paziente ai sensi dell'art. 3, comma 1, lettera d) del D.Lgs. 211/2003, è accettato un temporaneo consenso in forma verbale. In tali casi è necessaria la presenza di un testimone imparziale che attesti l'avvenuta somministrazione del consenso e apponga data e firma sul documento di consenso informato presso il sito. È compito dello sperimentatore attestare la modalità di selezione del testimone imparziale.

Restano, in ogni caso, ferme le norme in relazione alla disciplina sul trattamento dei dati personali, con particolare riferimento all'acquisizione del consenso al trattamento degli stessi effettuato nell'ambito della sperimentazione clinica. Secondo il principio di responsabilizzazione, i titolari del trattamento dei dati sono tenuti ad individuare misure idonee e comprovare l'avvenuta acquisizione

di un valido consenso al trattamento dei dati personali, ad esempio tramite la registrazione vocale del consenso telefonico o la conservazione della mail.

Rispetto delle norme sulla protezione dei dati personali

Ferme le preliminari indicazioni sopra fornite anche in relazione ad alcuni adempimenti connessi alla disciplina in materia di protezione dei dati personali, resta inteso che spetta ad ogni singolo titolare del trattamento individuare, se del caso, le misure tecniche e organizzative necessarie ad assicurare che tali modalità alternative di gestione delle sperimentazioni cliniche siano conformi alla disciplina in materia di protezione dei dati personali di cui al Regolamento (UE) 2016/679, al Codice in materia di protezione dei dati personali, alle Regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica pubblicate ai sensi dell'art. 20, comma 4, del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101 - 19 dicembre 2018, allegato A5 al Codice, e alle Prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica, allegato n. 5 al Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101, del 5 giugno 2019. Nell'applicazione delle misure di emergenza COVID-19 devono, infatti, essere rispettati i principi applicabili al trattamento dei dati personali sanciti dal Regolamento (UE) 2016/679, con particolare riferimento ai principi di minimizzazione, di integrità e riservatezza dei dati (art. 5, par. 1, lett. c) e f)), secondo le soluzioni ritenute, di volta in volta, più opportune e idonee al caso concreto. A tal fine, si ricorda che ciascun titolare può avvalersi della consulenza e del supporto del responsabile della protezione dei dati, designato ai sensi dell'art. 37 del GDPR.

Considerazioni generali

Le misure contenute nel presente comunicato rivestono carattere di eccezionalità e deroga alle norme e prassi generali vigenti in materia, pertanto una CRO non può procedere ad applicare le misure eccezionali indicate nel presente comunicato senza informare il Promotore, che, in accordo alla GCP, rimane il responsabile finale della sperimentazione.