

Comunicazione AIFA

(aggiornamento del comunicato AIFA pubblicato il 12 marzo 2020)

Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (*coronavirus disease 19*) (Versione 2 del 7 aprile 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, (*coronavirus disease 19*), valide fino a nuova comunicazione e strettamente legate allo stato di emergenza deliberato dal Consiglio dei Ministri in data 31 gennaio 2020.

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

Facendo seguito a quanto già indicato nel precedente comunicato, si chiarisce che, anche nel periodo di emergenza dovuta a COVID-19 (*coronavirus disease 19*), la sottomissione di richieste di autorizzazione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali deve avvenire, in accordo alla normativa vigente, tramite OsSC. Tuttavia, considerato che molte Aziende farmaceutiche, Promotori no-profit e CRO hanno applicato la modalità dello smart-working, al fine di non interrompere le attività connesse alle sperimentazioni cliniche, AIFA procederà alla validazione/valutazione delle pratiche pervenute anche in assenza del corrispettivo cartaceo e CD che si associa alle procedure via OsSC, che, comunque, dovrà essere inviato non appena possibile. Si raccomanda, nei casi applicabili, l'assolvimento dell'imposta di bollo sulla lettera di trasmissione in modalità virtuale (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). Nel caso in cui la modalità sopra indicata non sia praticabile, dovrà essere apposta sulla lettera di trasmissione la marca da bollo cartacea e il documento dovrà essere scannerizzato e caricato in OsSC. Per i dettagli si rinvia al comunicato "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/-/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, ad eccezione degli studi su COVID-19 (coronavirus disease 19) che possono essere trasmessi a apa@pec.aifa.gov.it (in cc a sperimentazione.clinica@aifa.gov.it) in caso di impossibilità a procedere via OsSC. Tuttavia, è accettabile l'invio per e-mail della documentazione di risposta a eventuali richieste di integrazione in validazione/obiezioni in valutazione. La suddetta documentazione verrà valutata senza attendere la documentazione cartacea e verrà finalizzato il provvedimento, fermo restando che la documentazione cartacea dovrà esser 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 il trattamento in generale del COVID-19 (coronavirus disease 19), è necessario attenersi a quanto indicato nella circolare pubblicata sul sito AIFA (<https://www.aifa.gov.it/-/circolare-sulle-procedure-semplificate-per-gli-studi-e-gli-usi-compassionevoli-per-l-emergenza-da-covid-19>), come previsto dall'art.17 del Decreto Legge del 17 marzo 2020, n. 18 recante "Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19", denominato "Cura Italia".

Sulla base del suddetto Decreto Legge, i protocolli di studio sono preliminarmente valutati dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA e successivamente approvati, previa valutazione dell'Autorità competente AIFA (Ufficio Sperimentazione Clinica) e del 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 per uso umano e dei dispositivi medici per pazienti con COVID-19 che esprime il parere nazionale, anche sulla base della valutazione della CTS dell'AIFA.

Esclusivamente per la sottomissione di richieste di autorizzazione di sperimentazioni cliniche inerenti il trattamento in generale del COVID-19 (coronavirus disease 19), laddove non sia possibile procedere in OsSC, è accettabile che la presentazione delle richieste di autorizzazione avvenga attraverso la modalità transitoria cartacea o per il tramite della casella di posta apa@pec.aifa.gov.it, e che la documentazione a supporto delle suddette richieste venga trasmessa preferibilmente via Eudralink o modalità simili (applicabili per l'invio in sicurezza di documentazione confidenziale) all'interno della medesima e-mail.

Si fa presente che, in accordo all'art 17, comma 3 del Decreto Legge del 17 marzo 2020, n° 18, il Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, dovendo rilasciare il parere unico nazionale, deve essere individuato come Comitato etico coordinatore e pertanto il centro coordinatore dovrà essere individuato nell'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 "Comitato etico").

Si comunica inoltre che, in accordo al comma 2, secondo periodo dell'art. 17 del suddetto Decreto Legge, sarà cura dell'AIFA provvedere all'invio del protocollo e della sinossi dello studio in oggetto alla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) ai fini della sua preliminare valutazione.

Si informa anche che per la valutazione degli studi COVID-19 è prevista una tempistica accelerata.

Si raccomanda infine di riportare nel titolo degli studi clinici in questione la dicitura “COVID-19” per una più facile individuazione degli stessi, nonché nell’oggetto e nel testo dell’e-mail nell’eventualità che venga utilizzata questa via di trasmissione.

Per la documentazione a supporto della richiesta di autorizzazione di sperimentazioni cliniche inerenti il trattamento in generale di COVID-19 (coronavirus disease 19), si fa riferimento alla lista documentale prevista in OsSC (in caso di sottomissione attraverso la modalità transitoria cartacea o per il tramite della casella di posta apa@pec.aifa.gov.it, è necessario produrre oltre alla documentazione in calce anche il modulo di richiesta di autorizzazione o Appendice 5 e il file xml):

Documentazione Core

- Informazioni generali (eventuale delega del Promotore al Richiedente)
- Informazioni relative al protocollo (protocollo*, sinossi in italiano*, eventuale peer review, valutazione B/R, valutazione sull’inclusione di popolazioni speciali, valutazioni etiche da parte dello sperimentatore coordinatore)
- Informazioni relative all’IMP (IB*, in alternativa RCP*)

Documentazione per l’Autorità competente e il Comitato etico nazionale

- Informazioni generali (lettera di trasmissione AIFA*, lista di Autorità Competenti di altri Paesi coinvolti e relative decisioni, riassunto eventuali scientific advice, copia della decisione dell’EMA su un PIP e del parere, ricevuta di versamento della tariffa* – NB: in OsSC è richiesta obbligatoriamente, ma - ove non applicabile – è sostituibile con documento word esplicativo)
- Informazioni relative all’IMP (IMPD* o IMPD semplificato* o RCP*, autorizzazione GMP alla produzione e importazione* per i siti coinvolti nella produzione/analisi/confezionamento, inclusa etichettatura/importazione ove applicabile/rilascio - NB: in OsSC l’autorizzazione GMP è richiesta obbligatoriamente, ma - ove non applicabile – è sostituibile con documento word esplicativo, dichiarazione di conformità alle GMP UE della QP per i siti extra-UE, certificato analisi IMP se non già incluso nell’IMPD, status autorizzazioni applicabili a particolari IMP tipo radiofarmaci, stupefacenti e contenuti OGM, certificato idoneità TSE, etichetta IMP in italiano*) (per i dettagli vedasi *Guida alla compilazione della sezione D della CTA*:
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Guida_alla_compilazione_Appendice_5_Sezione_D_25.01.2019.pdf)
- Informazioni relative ai NIMP

Documentazione centro-specifica (solo per il Comitato etico nazionale)

- Informazioni generali (lettera di trasmissione Comitato etico*, ricevuta di versamento della tariffa* - NB: in OsSC è richiesta obbligatoriamente, ma - ove non applicabile – è sostituibile con documento word esplicativo)
- Informazioni relative ai soggetti (modulo per il consenso informato*, foglietto informativo, disposizioni per il reclutamento, materiale per i soggetti, lettera al medico curante)
- Informazioni relative all’IMP (studi/usi clinici e valutazione B/R, se non descritti nell’IB)

- Strutture, personale e questioni finanziarie (CV sperimentatore principale* NB: in OsSC è richiesta obbligatoriamente, ma - ove non applicabile – è sostituibile con documento word esplicativo, proposta contratto Promotore-centro clinico, certificato assicurativo*, personale ausiliario, eventuali indennità per mancato guadagno/rimborso spese partecipanti)

dove * indica documento obbligatorio

Si fa presente che alla CTS, per la valutazione preliminare, saranno inoltrati dall'Ufficio Sperimentazione Clinica/Area Pre-Autorizzazione solo il protocollo e la sinossi, mentre l'IB solo su richiesta.

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) e i relativi Comitati etici di riferimento, sebbene non formalmente chiamati ad esprimersi, dovranno accettare il parere unico del Comitato etico nazionale tramite compilazione dell'Appendice 8 qualora la CTA sia stata sottomessa fin dall'inizio via OsSC.

Per gli studi COVID-19 in OsSC, gli eventuali emendamenti sostanziali da valutare devono essere sottomessi all'AIFA, al Comitato etico 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, dal momento che non è previsto in accordo al DM 21.12.07 il parere del Comitato etico coordinatore, ma solo quello del Comitato etico afferente al nuovo centro che si intende coinvolgere, esclusivamente per gli studi COVID-19 è possibile procedere via OsSC tramite la sottomissione di un emendamento sostanziale "pregresso" di aggiunta centro in modo tale da non dover acquisire il parere del Comitato etico afferente al nuovo centro. In tal caso, la data da indicare come data del parere del Comitato etico interessato sarà quella in cui è stato deciso di includere il nuovo centro.

Per gli studi COVID-19 extra-OsSC, gli emendamenti sostanziali da valutare devono essere sottomessi all'AIFA (apa@pec.aifa.gov.it) e al Comitato etico nazionale (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*.

Fra gli studi da sottomettere ad AIFA e al Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma sono ricompresi anche gli studi osservazionali farmacologici prospettici.

I protocolli di studio osservazionale farmacologico saranno inviati contemporaneamente ad AIFA alla casella di posta apa@pec.aifa.gov.it (sperimentazione.clinica@aifa.gov.it e info_rso@aifa.gov.it in cc), e al Comitato etico nazionale (comitatoetico@inmi.it). I medesimi saranno solamente notificati agli altri eventuali Comitati etici coinvolti.

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

Nel caso in cui, per limitare il rischio di contagio da coronavirus, si mettano in atto provvedimenti indifferibili che modificano l'esecuzione o la gestione delle sperimentazioni cliniche (comprese le modifiche temporanee al protocollo) per rispettare le misure in atto a causa del COVID-19, dovrà essere presentato ai soli Comitati etici dei centri coinvolti (in cui sono seguiti i pazienti interessati) un emendamento sostanziale notificato, ai fini di garantire una accurata tracciatura di tutte le deviazioni, ma anche di favorire l'implementazione rapida delle misure senza determinare aggravio ulteriore alle strutture interessate.

La notifica come emendamento sostanziale per implementazione immediata è applicabile anche a tutte le casistiche specifiche descritte successivamente nel presente comunicato.

Laddove possibile, l'emendamento sostanziale deve essere notificato tramite l'OsSC, in caso contrario va prodotta l'Appendice 9 da utilizzare per la trasmissione in modalità transitoria cartacea. Nel caso di procedure cartacee è accettabile l'invio dell'emendamento sostanziale notificato tramite e-mail (esclusivamente ai Comitati etici coinvolti).

L'emendamento è necessario sia per comunicare che vengono messe in atto le misure di emergenza sia per comunicarne la cessazione.

In entrambi i casi l'emendamento dovrà essere notificato e non sottomesso per valutazione. A tal fine si suggerisce di compilare l'Appendice 9 selezionando Sì nel campo "D.2.2.3 Altro" e di compilare il campo "D.2.2.3.1 Se altro, specificare". Non dovrà essere indicato che si tratta di una misura urgente di sicurezza, bensì di un emendamento notificato dovuto all'emergenza di COVID-19.

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 un emendamento sostanziale ai Comitati etici dei centri coinvolti (a prescindere dalla loro attivazione) sia nel momento in cui la misura viene introdotta, sia nel momento in cui la misura viene annullata.

Anche in questo caso si suggerisce di compilare l'Appendice 9 selezionando Sì nel campo "D.2.2.3 Altro" e di compilare il campo "D.2.2.3.1 Se altro, specificare". Questo perché nel caso in cui si selezionasse in OsSC il campo "D.2.3.2 L'emendamento serve a comunicare una sospensione temporanea della sperimentazione", l'emendamento sostanziale per la ripresa sarebbe automaticamente sottomesso per valutazione.

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*.

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 si assicuri 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 (centro sperimentale) 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.

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 e ad attuare un piano di azione che tenga conto della necessità di ridurre i contatti non necessari in questo periodo di emergenza da COVID-19. In primo luogo, andrebbe valutato se le visite di monitoraggio in situ possano essere sostituite dall'introduzione e/o dal rafforzamento del monitoraggio centralizzato o se tali visite locali possano essere differite.

Sono accettate modalità eccezionali e alternative al fine della *source data verification* (SDV) quali contatti telefonici o meglio videoconferenze col personale del sito sperimentale.

Qualora, in accordo alla valutazione del rischio da parte del Promotore, la SDV 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)), altre metodologie di monitoraggio da remoto, (ad esempio, l'accesso temporaneo ai dati contenuti nelle cartelle cliniche elettroniche della struttura sanitaria

rilevanti ai fini della sperimentazione), possono essere prese in considerazione 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.

Non sono accettabili soluzioni che comportino un aggravio di lavoro per il personale del centro sperimentale (per es. la trasformazione in pdf di numerosi documenti).

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 e per il periodo di tempo in cui persistono le condizioni di emergenza.

In presenza, infatti, di idonee garanzie a tutela dei diritti e delle libertà fondamentali degli interessati, possono essere messe in atto metodologie di monitoraggio temporanee e alternative in considerazione dell'urgenza o della necessità indifferibile di supervisione da parte del Promotore/CRO, 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.

È essenziale che, quando la situazione si sarà normalizzata, siano programmate dal Promotore/CRO robuste misure di follow-up per valutare ed eventualmente colmare le lacune dovute alla ridotta frequenza di monitoraggio in situ o dall'applicazione di misure alternative.

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.

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 di temporaneo consenso in forma verbale, 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. 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 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.