

Comunicazione

## **Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (*coronavirus disease 19*)**

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 degli studi clinici ed emendamenti sostanziali in Italia durante il periodo di emergenza COVID-19 (*coronavirus disease 19*), valide fino a nuova comunicazione.

### **Modalità di sottomissione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali**

Considerate le recenti misure precauzionali adottate dal Consiglio dei Ministri e dal Ministero della Salute e preso atto che, in conseguenza delle citate disposizioni precauzionali, molte Aziende farmaceutiche, Promotori *no-profit* e CRO hanno conseguentemente applicato o esteso la modalità dello *smart-working* al fine di non interrompere le attività connesse alle sperimentazioni cliniche e di garantire al contempo la massima tutela possibile del personale coinvolto, si comunica quanto segue.

Per le domande di autorizzazione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali sottomesse tramite OsSC è consentito il differimento dell'invio della documentazione cartacea e del CD di cui al comunicato AIFA del 01.08.2019 (<https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-lettere-per-l-autorizzazione-di-sperimentazioni-cliniche-e-relativi-emendamenti-sostanziali>) .

Si raccomanda, tuttavia, laddove possibile, 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) e l'apposizione della firma digitale sulla stessa caricata in OsSC.

La documentazione cartacea e il CD dovranno essere inviati all'Ufficio Sperimentazione Clinica non appena possibile.

Nei casi in cui sia preclusa la sottomissione tramite OsSC e sia quindi necessario ricorrere alla modalità di trasmissione cartacea secondo quanto previsto dal comunicato AIFA del 02.10.2018 (<https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-nuova-piattaforma-osscc-aggiornamento-02-10-2018->), non potrà essere accettata la trasmissione attraverso posta elettronica.

In espressa deroga a quanto sopra si consente, per la sola sottomissione di sperimentazioni cliniche inerenti il trattamento in generale del COVID-19 (*coronavirus disease 19*), che la presentazione delle richieste di autorizzazione avvenga per il tramite della casella di posta [apa@pec.aifa.gov.it](mailto:apa@pec.aifa.gov.it), e che la documentazione a supporto delle suddette richieste venga trasmessa via Eudralink o modalità simili all'interno della medesima e-mail.

Si fa presente che, in tal caso, l'intero iter autorizzativo delle suddette richieste di autorizzazione verrà proseguito via e-mail e il Richiedente procederà a rientrare in OsSC non appena possibile,

così come previsto per la gestione transitoria cartacea (comunicato AIFA del 06.08.2018: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/871583/comunicazione\\_OsSC\\_06.08.18.pdf/20bdd0c0-d754-817c-93ac-ca7b0476f1e5](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/871583/comunicazione_OsSC_06.08.18.pdf/20bdd0c0-d754-817c-93ac-ca7b0476f1e5)).

### **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.

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

Nel caso in cui, per limitare il rischio di contagio da coronavirus, a fronte di difficoltà di spostamento dei pazienti verso i centri sperimentali, o di sospensione delle attività ambulatoriali da parte di alcuni centri clinici, sia necessario - ove fattibile - rendere disponibile il farmaco ai pazienti senza che gli stessi debbano recarsi in ospedale (così garantendo la continuità terapeutica), oppure svolgere presso il domicilio del paziente o struttura diversa dal centro clinico sperimentale altre attività connesse alla sperimentazione clinica (ad esempio effettuazione di visite ed esami, gestione delle reazioni avverse), occorrerà inviare per notifica ai soli Comitati etici di riferimento un emendamento sostanziale per implementazione immediata, segnalando il carattere d'urgenza correlato all'emergenza in oggetto.

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 epidemiologica 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 nella preminente tutela dei soggetti in sperimentazione e nell'ottica dell'urgente necessità di minimizzazione dei contatti tra pazienti e staff sperimentale al fine inoltre di non sovraccaricare le strutture sanitarie.

In particolare si forniscono le seguenti deroghe limitatamente al periodo di emergenza coronavirus:

#### **1. Gestione farmaco sperimentale (IMP)**

Ove possibile, qualora il paziente si presenti a visita presso il centro sperimentale, può essere utile prevedere di fornire una quantità di farmaco che copra un intervallo di tempo più lungo di quello normalmente preventivato.

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 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 che poi provvede alla successiva consegna al centro sperimentale, su indicazione del Direttore della Farmacia ospedaliera e dello sperimentatore principale (PI) possono essere concordate consegne dirette dalla Farmacia ospedaliera ai soggetti in sperimentazione anche per il tramite di corrieri dedicati, fermo restando 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 citato che deve tener conto della tipologia dell'IMP, delle modalità di somministrazione, conservazione e trasporto. Devono essere garantiti idonei meccanismi di comunicazione a distanza con i soggetti interessati in modo da sostituire le informazioni che non verranno più fornite di persona. A seconda dei casi possono essere utilizzati il mezzo telefonico e/o la video chiamata ove ritenuto necessario per informare il paziente. Si raccomanda un'adeguata tracciatura di quanto viene messo in atto 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 opportunamente addestrati. L'IMP può essere restituito al Promotore direttamente dalla Farmacia ospedaliera.

## 2. Esami clinici

Per quanto riguarda l'effettuazione di esami ematologici, nella consapevolezza della necessità di poter fare eseguire gli esami in laboratori vicino al domicilio del paziente, tali esami dovranno essere eseguiti in strutture pubbliche. L'utilizzo di strutture private non in possesso del riconoscimento di idoneità ai sensi del DM 19 marzo 1998, dovrà essere attentamente valutato e percorso solo se rappresenta l'unica possibilità a tutela della sicurezza dei pazienti, l'utilizzo di tali dati a fini regolatori dovrà essere discusso al momento della sottomissione dei dati.

## 3. Chiusura dei centri

Se un centro è "chiuso" al pubblico per misure di contenimento da COVID-19 andrebbe attentamente valutato se lo staff sperimentale è in grado di garantire la continuità della sperimentazione. Laddove il centro non fosse in grado di seguire i pazienti in sperimentazione lo studio andrebbe temporaneamente sospeso o, se possibile, i pazienti trasferiti nel centro sperimentale tra quelli attivi, più vicino. Naturalmente devono essere garantiti lo scambio di informazioni tra i PI e la trasmissione della documentazione clinica e di altro materiale (ad es. IMP) della sperimentazione tra un centro e l'altro. I contratti tra il Promotore 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 il centro non è attivo, non conosce la sperimentazione e non potrebbe assicurare una corretta continuazione terapeutica al paziente.

## 4. Monitoraggio delle sperimentazioni cliniche

In analogia con quanto espresso nel paragrafo precedente, si invitano i Promotori a redigere un piano di valutazione del rischio e di attuare un piano di azione che tenga conto della necessità di ridurre i contatti non necessari in questo periodo di emergenza epidemiologica da COVID-19. In primo luogo andrebbe valutato se le visite di monitoraggio

*in situ* possano essere sostituite da un rafforzamento del monitoraggio centralizzato o se tali visite locali possano essere differite.

Possono essere attuate modalità eccezionali quali contatti telefonici o meglio videoconferenze col personale del sito sperimentale al fine della *source data verification*. Tali modalità devono essere descritte in apposita POS del Promotore/CRO e devono essere valutate ed approvate dal Responsabile della protezione dei dati personali del centro sperimentale.

Altre metodologie inconsuete di monitoraggio che prevedano modalità più rischiose di accesso a dati sensibili, quali ad esempio tramite ripresa video di *source document* o la messa a disposizione per i monitor dei documenti originali in aree elettroniche condivise, devono essere sempre concordate con il Responsabile della protezione dei dati della struttura ospedaliera, ma si ritiene opportuno che sia ottenuto parere specifico del Garante per la protezione dei dati personali.

5. Possibilità per il Promotore di stipulare contratti diretti con agenzie/aziende specializzate di servizi (ad es. servizi di *home nursing*) per condurre attività correlate con la gestione clinica dei pazienti che ricadono sotto la responsabilità dello sperimentatore principale (PI)

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 di stipulare direttamente i contratti con tali agenzie/aziende specializzate. Restano applicabili tutte le altre indicazioni della citata FAQ, 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.

6. Possibilità rimborso spese eccezionali

Tenuto conto dell’eccezionalità della contingenza, se al fine dell’implementazione di misure urgenti per la protezione dei soggetti partecipanti ad uno studio clinico si prevedono spese a carico di tali soggetti, analogamente a quanto già è ammesso in casi straordinari (ad esempio studi su malattie rare), è concesso che il Promotore provveda a rimborsare direttamente tali spese ai soggetti, mantenendo appropriata documentazione giustificativa.