Raccomandazioni per gli Sperimentatori per la conduzione dei trial GIMEMA durante la pandemia da SARS-CoV-2

Versione 1 del 08.04.2020

Obiettivo

Fornire agli sperimentatori una guida per lo svolgimento delle sperimentazioni GIMEMA in corso o da intraprendere nel particolare contesto della pandemia da SARS-CoV-2. Tale guida include le raccomandazioni GIMEMA, per i trial di cui è promotore, per determinare un agire appropriato date le particolari e delicate circostanze in cui si trovano i centri sperimentali.

Presupposto

La pandemia sta avendo un impatto di vasta portata sullo svolgimento delle sperimentazioni a causa delle misure restrittive adottate dal Governo per limitare il rischio di contagio da coronavirus di seguito riportate:

- quarantena
- chiusure di alcuni reparti e/o ambulatori ospedalieri
- limitazioni di viaggio
- interruzioni nella catena di approvvigionamento del prodotto sperimentale
- contagio del personale del sito o dei pazienti partecipanti alla sperimentazione

Queste criticità, che potrebbero comportare un incremento del rischio per il paziente, hanno ripercussioni importanti sull'andamento dei trial causando deviazioni da quest'ultimo e/o dalle GCP, ad esempio nella *schedule* delle visite previste e/o degli gli esami diagnostici da effettuare.

Principi guida

- Tutelare il preminente interesse del paziente
- Salvaguardare la validità dei dati della sperimentazione
- Evitare di sovraccaricare ulteriormente le strutture sanitarie
- Mantenere la conformità con i principi di buona pratica clinica (GCP) nonostante il mutato e difficile contesto
- Garantire che le misure correttive e preventive adottate e le motivazioni che le hanno rese necessarie per mitigare l'impatto della pandemia sul trial siano adeguatamente documentate (Adeguata Tracciatura)
- Mantenere una comunicazione efficace e costante
- Condivisione del *know-how*

ISTRUZIONI

1. TRIAL ON-GOING

1.1 Apertura di un nuovo centro

L'attivazione di un centro dovrebbe tenere conto delle raccomandazioni nazionali relative a:

- restrizioni della capacità di spostamento e isolamento dei partecipanti alla sperimentazione e/o del personale del centro clinico che possono provocare una riduzione o sospensione dell'attività e quindi influire negativamente sulla disponibilità dello staff del centro a seguire il protocollo, segnatamente a:

    - Inserire i dati in CRF
    - Notificare eventi avversi gravi
    - Confermare l'idoneità del paziente a partecipare alla sperimentazione
    - Condurre le valutazioni di efficacia e sicurezza previste dal protocollo

1.2 Arruolamento

I pazienti non devono essere inclusi negli studi senza un'adeguata valutazione di ammissibilità (verifica di tutti i criteri di eleggibilità), compresa l'esecuzione di tutti gli esami previsti dal protocollo e l'ottenimento del consenso informato scritto secondo le disposizioni normative vigenti.
Laddove un partecipante al trial non sia in grado di recarsi al sito, potrebbero rendersi necessarie altre misure per identificare gli eventi avversi e garantire cure mediche e supervisione continue quali:

- assistenza domiciliare, se possibile date le esigenze di distanziamento sociale;
- contatto telefonico;
- telemedicina.

1.2.1 Arruolamento e proseguimento della partecipazione dei soggetti alla sperimentazione

1.2.1.1 Variazioni Trial On-Going

Le misure da adottare dovrebbero generalmente essere concordate con il promotore e/o comunicate dagli sperimentatori e potrebbero consistere in:

a) Conversione di visite fisiche in visite telefoniche o video;
Il paziente deve essere avvertito tempestivamente delle variazioni rispetto all'atteso.

b) Rinvio o cancellazione completa delle visite per garantire che nei siti vengano eseguite solo le visite strettamente necessarie;
Ai pazienti dovrebbero essere ricordate le misure di protezione individuali da adottare e il distanziamento sociale da attuare. Laddove possibile, andrebbero individuati idonei spazi dove condurre le visite. Il paziente deve essere avvertito tempestivamente delle variazioni rispetto all'atteso

c) Sostituzione temporanea del PI (Principal Investigator) o di altra risorsa da lui delegata a mansioni critiche;

d) Sospensione temporanea del trial in alcuni o in tutti i siti di sperimentazione;

e) Sospensione o rallentamento del reclutamento di nuovi partecipanti alla sperimentazione;

f) Estensione della durata dello studio;

g) **Rinvio di esami o attivazione di siti non ancora avviati;**

h) **Chiusura di siti;**
Se un centro è "chiuso" al pubblico per misure di contenimento, andrebbe attentamente valutato se lo staff 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 al centro sperimentale più vicino tra quelli attivi. 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. In tal caso, il trasferimento completo della sperimentazioni 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 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 non potrebbe assicurare una corretta continuità terapeutica al paziente.

i) **Trasferimento di partecipanti a siti sperimentali lontano da zone a rischio, o più vicino al domicilio del soggetto, a siti già partecipanti alla sperimentazione, oppure laddove indicato potrebbero aprirsene di nuovi.**

<u>Altri problemi che potrebbero insorgere:</u>

1. **Esecuzione di esami diagnostici localmente o in laboratori e/o ambulatori più facilmente raggiungibili dal paziente**: potrebbero verificarsi difficoltà nell'eseguire test di laboratorio critici, *imaging* o altri test diagnostici da effettuare per la sicurezza del paziente:

    - Se si tratta di un esame indispensabile a soddisfare un endpoint dello studio e i campioni non possono essere spediti al laboratorio centrale, l'analisi deve essere eseguita localmente e quindi opportunamente documentato;
    - Per quanto riguarda l'effettuazione di esami ematologici, nella consapevolezza della necessità di poter far 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 d'idoneità previsto dal DM 19 Marzo 1998 o laboratori privati autocertificati ai sensi della Determina AIFA 809/2015 dovrà essere attentamente valutato e percorso solo se rappresenta l'unica possibilità a tutela della sicurezza dei pazienti, tali esami dovranno essere

resi disponibili in cartella clinica e la deviazione dovrà essere adeguatamente documentata;

- Per la centralizzazione di campioni relativi a sottostudi e/o a campioni aggiuntivi si deve valutare la possibilità di adeguati stoccaggio e conservazione in attesa di processamento in seguito a normalizzazione della ricettività dei laboratori interessati.

2. **Cambiamenti nella distribuzione dell'Investigational Medicinal Product (IMP)**
   Allo scopo di fornire ai pazienti i trattamenti necessari a garantire la continuità terapeutica, ma al contempo di minimizzare i contatti tra pazienti e staff sperimentale, alcune visite procrastinabili potrebbero essere posticipate e/o cancellate. In tal caso sono da prendere in considerazione modalità di spedizione e conservazione alternative.

   In primo luogo verificare se:

   - l'IMP è appropriato per la somministrazione e la conservazione a casa del partecipante alla sperimentazione;
   - la stabilità del prodotto potrà essere mantenuta durante il transito (specialmente prodotti che richiedono la catena del freddo);
   - che sia garantita la custodia sicura del prodotto e come saranno gestite la responsabilità dell'IMP e la valutazione della conformità al trattamento.

   Le modifiche nella distribuzione dell'IMP possono includere:

   in caso di carenza urgente di IMP in alcuni siti

   - trasferimento di partecipanti alla sperimentazione da un sito a un altro
   - ridistribuzione dell'IMP tra i siti partecipanti. La ridistribuzione dovrebbe seguire una procedura scritta e va adottata solo nella misura in cui si presenti come unica alternativa possibile

   in caso di non carenza di IMP ma per evitare che il paziente si rechi in ospedale, si può:

   - consegnare l'IMP – anche in un quantitativo sufficiente a coprire periodi di trattamento più lunghi di quelli normalmente preventivati - direttamente ai partecipanti alla sperimentazione, ad un familiare o a altra persona (ad esempio un *caregiver)* la quale deve essere in possesso di delega da parte del soggetto stesso, secondo quanto stabilito dalla norma in tali casi. Ciò dovrebbe avvenire tramite lo sperimentatore con il supporto del sromotore (ad esempio tramite farmacie ospedaliere o altre, ove applicabile). 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. 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 fspedaliera 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 che deve tener conto della tipologia di IMP, delle modalità di somministrazione, conservazione e trasporto. La documentazione inerente la consegna deve essere mantenuta direttamente presso il sito sperimentale per garantire la confidenzialità dei dati. Devono, inoltre, 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.

Restano applicabili tutte le altre indicazioni al riguardo, quali ad esempio:

- che vengano stabilite efficienti linee di comunicazione tra i diversi attori coinvolti;
- che venga garantita la protezione e la confidenzialità delle informazioni.

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.
Sempre nell'ottica di limitare il più possibile gli spostamenti ei 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 inatto le opportune precauzioni, previste da apposita procedura, volte a evitare l'erroneo utilizzo di farmaco scaduto o deteriorato

3. **Sospensione o attenuazione del monitoraggio on-site e implementazione e/o potenziamento di forme alternative**

Per le limitazioni di accesso ai siti e del sovraccarico del personale sanitario si dovrebbe procedere all'implementazione di meccanismi di supervisione alternativi proporzionati e temporanei che tuttavia non esulano dalla valutazione dei seguenti aspetti:

- urgenza ed indifferibilità della verifica dei documenti fonte (ad es. la verifica dei dati di origine può spesso essere rinviata);
- disponibilità del personale del sito

Tali valutazioni saranno oggetto del piano di rischio elaborato dal promotore.

Le possibili misure alternative temporanee potrebbero includere:

- Cancellazione di visite di monitoraggio *in loco* ed estensione del periodo tra le visite di monitoraggio;
- Implementazione di visite telefoniche e video (senza aumentare inutilmente l'onere per il sito dello sperimentatore e tenendo conto dell'integrità dei partecipanti alla sperimentazione);
- Adattare il piano di monitoraggio in loco quando è impossibile seguirlo, integrandolo con un monitoraggio centralizzato (aggiuntivo/potenziato) e una revisione centrale dei dati, se possibile e significativa.

Nel caso in cui le visite locali non possano essere differite possono essere attuate modalità eccezionali quali contatti telefonici o meglio videoconferenze con il personale del sito sperimentale al fine della *source data verification*. Tali modalità richiedono apposite procedure e devono essere valutate ed approvate dal Responsabile della protezione dei dati personali del centro sperimentale. La ripresa video dei *source document* o la messa a disposizione per i monitor 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.
È essenziale che siano pianificate misure di follow-up efficaci e tempestive da attuare quando la situazione si normalizza che includano un maggiore monitoraggio *in loco* per un periodo sufficiente a garantire che l'impatto del monitoraggio ridotto non abbia ripercussioni rilevanti sulla conduzione della sperimentazione.
Un aumento delle deviazioni al protocollo in relazione alla situazione di pandemia di per sé non attiverà le azioni richieste dal GCP § 5.20. Dovranno tuttavia essere valutate e riportate nel report dello studio clinico.

4. **Safety Reporting**

Si prevede che gli sponsor continueranno a riferire in materia di sicurezza nel rispetto dei quadri giuridici dell'UE e nazionali (Direttiva 2001/205; CT-36). Quando per protocollo le visite fisiche sono ridotte o posticipate, è importante che lo sperimentatore continui a raccogliere eventi avversi dal partecipante con mezzi alternativi, ad es. per telefono.

5. **Necessità di re-consent**

Potrebbe essere necessario raccogliere un consenso aggiornato dei pazienti già partecipanti alla sperimentazione. Tuttavia, evitare che i partecipanti alla sperimentazione

si rechino presso i siti clinici al solo scopo di ottenere il consenso. Durante la pandemia si dovrebbero prendere in considerazione modi alternativi per ottenere tali consensi contattando i partecipanti alla prova via telefono o mediante videochiamate e ottenere consensi orali integrati con conferma via e-mail. Prima di ottenere il nuovo consenso, è necessario fornire ai partecipanti alla sperimentazione il foglio informativo approvato e un modulo di consenso, via e-mail, posta o corriere. Qualsiasi consenso ottenuto in questo modo deve essere documentato e confermato mediante le normali procedure di consenso non appena possibile quando i partecipanti alla sperimentazione potranno accedere regolarmente ai siti.

COMUNICAZIONE CON LE AUTORITÀ (a carico del promotore)

Le autorità competenti e i Comitati Etici devono essere informati conformemente alla direttiva 2001/20 /CE e alla normativa vigente in materia. Le variazioni nella conduzione del trial saranno suddivise in base alle loro implicazioni come di seguito riportato:

a) gravi effetti sul rapporto rischi / benefici della sperimentazione che richiederanno azioni immediate e misure di sicurezza urgenti che possono essere adottate senza preavviso. Tuttavia le informazioni devono essere fornite al più presto all'Autorità Competente Nazionale e al/ai Comitato/i Etico/i
b) modifiche che possono influire sulla sicurezza o sul benessere dei partecipanti e / o sul valore scientifico della sperimentazione, che non richiedono un'azione immediata da parte del promotore o dello sperimentatore, dovrebbe essere possibile presentarle come richiesta di emendamenti sostanziali.

Anche quando una sperimentazione viene sospesa per motivi non legati alla sicurezza dei partecipanti, ad es. per evitare inutili tensioni per gli operatori sanitari, lo sponsor è tenuto a informare l'Autorità Competente e i Comitati Etici, a meno che l'orientamento normativo nazionale non disponga diversamente.

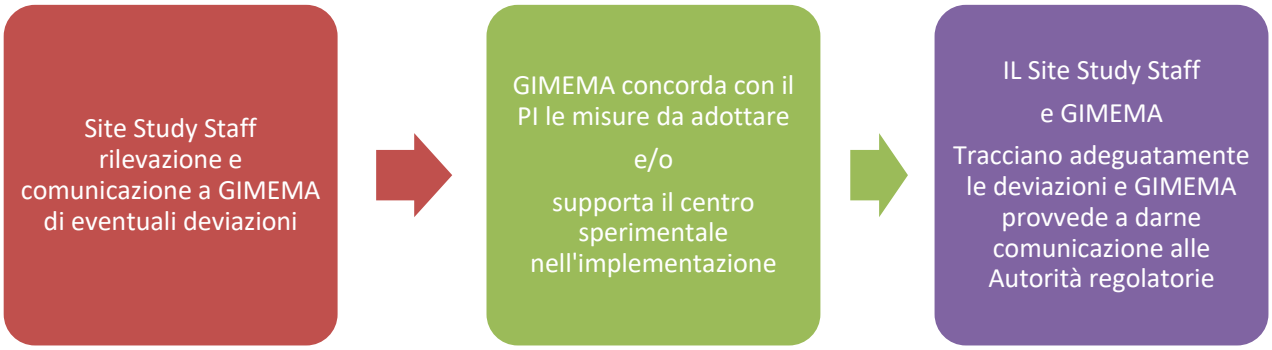
Gli accordi e le comunicazioni con lo Sperimentatore possono essere documentati come scambio di e-mail.

Pertanto, si prega di dare tempestiva comunicazione al promotore di eventuali azioni intraprese al fine di permettere la valutazione e la classificazione delle stesse e di procedere agli adempimenti regolatori previsti

2. TRIAL TO BE STARTED

La fattibilità di iniziare una nuova sperimentazione clinica e di includere nuovi partecipanti alla sperimentazione in corso dovrebbe essere valutata criticamente dal promotore. Ulteriori rischi per i partecipanti dovrebbero essere affrontati nella sezione del rapporto rischi / benefici insieme alle misure di mitigazione del rischio

FLUSSO OPERATIVO



REFERENZE

AIFA- Comunicazione versione 2 del 7 aprile 2020 "Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19)"

EMA Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic Version 2 (27/03/2020)

FDA Guidance on Conduct of ClinicalTrials of Medical Products during COVID-19 Pandemic Guidance for Industry, Investigators, and InstitutionalReview Boards

GCP Guideline for good clinical practice E6(R2) EMA/CHMP/ICH/135/1995