

INDICAZIONI OPERATIVE PER LO SVOLGIMENTO DEL MONITORAGGIO DA REMOTO (SOURCE DATA VERIFICATION) NEL CORSO DI STUDI CLINICI

A seguito dell'emergenza COVID-19 sono state limitate le visite di monitoraggio (SDV, Source Data Verification) in situ previste nei protocolli di sperimentazione clinica, al fine di ridurre i contatti non necessari. Con comunicato del 12 marzo, del 7 aprile e del 17 settembre 2020, l'AIFA ha fornito indicazioni in merito alla gestione degli studi clinici in corso di emergenza da COVID-19, prevedendo la possibilità di implementare metodologie di monitoraggio da remoto secondo una procedura che deve essere concordata con tutti i soggetti coinvolti (es. CRO) e sentito il Responsabile della Protezione dei Dati.

Anche l'EMA, con orientamento del 28 aprile, ha definito le raccomandazioni per la gestione degli studi clinici durante l'emergenza COVID-19 indicando, nell'allegato 1, le misure per la protezione dei dati durante lo svolgimento delle SDV da remoto.

Alla luce di quanto sopra, il Promotore è tenuto a redigere un piano di valutazione del rischio, o aggiornare il piano di monitoraggio già esistente, per attuare un piano di azione che tenga conto della necessità di ridurre i contatti non necessari durante l'emergenza da COVID-19 e ottenere un equilibrato ed 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 e altri strumenti di comunicazione on line con lo sperimentatore e lo staff clinico.

Le suddette attività di "off-site monitoring" implicano l'uso di strumenti tecnologici e procedure, che per loro natura, espongono gli interessati ad un più alto rischio di lesione dei loro diritti e libertà fondamentali.

In considerazione dell'urgenza o della necessità indifferibile di supervisione da parte del Promotore/CRO, devono essere messe in atto misure di mitigazione del suddetto rischio che prevedano metodologie di monitoraggio temporanee e alternative che tengano conto del più alto livello di rischio per la protezione dei dati personali per la durata dello stato di emergenza da COVID-19.

Qualora tale attività di "off-site monitoring" non fosse differibile, in accordo alla valutazione del rischio da parte del Promotore/CRO e ove opportunamente giustificato dall'intento di proteggere i diritti e il benessere dei soggetti in sperimentazione (GCP-ICH § 5.18.1), possono essere messe in atto metodologie che consentano una SDV da remoto secondo una procedura che deve essere concordata con tutti i soggetti coinvolti (es. CRO) e sentiti i rispettivi Responsabili della Protezione dei Dati (DPO).

La procedura dovrà indicare quali dati verranno acquisiti per lo svolgimento della SDV da remoto. Solo i dati che sono necessari potranno essere acquisiti, in linea con i principi di proporzionalità e di necessità.

La procedura, oltre che con il DPO, dovrà essere concordata con il centro clinico sede della sperimentazione. Il DPO provvede ad informare il SIA e la Direzione Generale per eventuali osservazioni.

Come precisato dall'AIFA, non sono accettabili soluzioni che comportino un aggravio di lavoro per il personale del centro sperimentale (per es. la trasformazione in formato PDF di numerosi documenti).

Se il centro clinico conferma la propria disponibilità a svolgere una SDV da remoto, in coerenza con la procedura adottata dall'azienda e qualora non sorgano rilievi da parte del SIA o della Direzione Generale, prima di procedere il Promotore/Monitor deve trasmettere un emendamento sostanziale al Comitato Etico con una descrizione dell'urgenza della SDV da remoto e dei rischi connessi.

Lo svolgimento della SDV da remoto può avvenire con una o più delle seguenti modalità:

- a) Revisione della documentazione dei pazienti nel corso di videochiamata/videoconferenza con il centro clinico, senza invio di alcuna copia, cartacea o digitale, al Promotore/Monitor e senza registrazione di immagini nel corso della revisione.
- b) Revisione di copie pseudonimizzate della documentazione clinica mediante l'utilizzo di archivi condivisi esterni al centro clinico, in cui saranno caricate le scansioni dei documenti che rimarranno disponibili, per presa visione da parte del Monitor, solo per il periodo di tempo necessario per effettuare il monitoraggio, poi saranno cancellati sotto la responsabilità del Promotore;
- c) Accesso diretto alla documentazione elettronica da parte del Promotore/Monitor;

Ai fini della protezione dei dati personali, si riportano di seguito le indicazioni dei DPO per lo svolgimento del monitoraggio da remoto di studi clinici.

1. Individuazione dello studio clinico al quale fare riferimento. Nel caso in cui il Promotore abbia più studi clinici in corso presso lo stesso sperimentatore, è necessario evidenziare per quale studio richiede l'accesso da remoto SDV e quali UU.OO. sono coinvolte nel trattamento.
2. Evidenza del contratto stipulato tra il Promotore e lo Sperimentatore.
3. Evidenza dell'approvazione dello studio clinico da parte del Comitato Etico.
4. È necessario che il Promotore/Monitor dello studio sottoscriva un accordo di riservatezza con il quale si impegna a distruggere ogni documentazione, sia cartacea che elettronica, non appena completata la SDV e/o si impegna a non fare alcuna copia (o registrazione in caso di accesso video) di qualsiasi documento sanitario non pseudonimizzato. Una copia dell'accordo sottoscritto dovrà essere trasmessa al DPO, oltre che al centro clinico.
5. Il monitoraggio da remoto è consentito solo all'interno dell'Unione Europea, tuttavia nel caso in cui i dati dovessero essere trasferiti in Paesi extra UE, il Promotore/CRO/Monitor si impegna al rispetto delle disposizioni contenute nel Capo V del Regolamento Europeo 2016/679, relativamente ai "Trasferimenti di dati personali verso paesi terzi o organizzazioni internazionali".
6. I pazienti (o i loro rappresentanti legali in caso di soggetti minori) devono essere informati sulle modalità di monitoraggio da remoto da parte del PI del Centro Sperimentatore, e tale processo deve essere documentato nella relativa documentazione sanitaria; non si procederà alla SDV da remoto per i partecipanti che hanno espresso opposizione. Considerate le limitazioni all'accesso al sito a causa dell'emergenza COVID-19, il Promotore/Monitor deve specificare le modalità per informare i partecipanti prevedendo, se ritenuto necessario per la conduzione dello studio, un'informazione per via orale da perfezionarsi per iscritto in occasione del primo accesso del partecipante presso il centro clinico.
7. In caso di utilizzo di sistemi di videoconferenza, va mostrata solo la documentazione relativa ai soggetti inclusi nella sperimentazione, limitatamente al periodo di coinvolgimento nella sperimentazione e per il periodo di tempo in cui persistono le condizioni di emergenza; solo i dati

- necessari per la SDV vanno pertanto mostrati nel corso della videoconferenza e ogni altro dato non necessario, non connesso con le esigenze di monitoraggio, deve essere adeguatamente protetto.
8. Il Monitor dello studio deve assicurarsi che lo svolgimento delle visite da remoto mediante strumenti tecnologici avvenga in aderenza a quanto previsto dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali, applicando idonee misure di mitigazione del rischio, quali a titolo esemplificativo e non esaustivo: limitare il trattamento dei dati esclusivamente in luoghi che impediscono la visualizzazione da parte di qualsiasi persona non autorizzata, usare connessioni sicure, usare computer/dispositivi adeguatamente protetti contro l'accesso non autorizzato ai dati, usare la crittografia, ecc.
 9. Nel corso della revisione mediante videochiamata va garantita una adeguata qualità dell'immagine, al fine di ridurre il rischio di errata lettura di caratteri simili.
 10. Il Promotore/Monitor è tenuto a indicare la piattaforma da utilizzarsi preferendo soluzioni business con migliori garanzie di sicurezza, possibilmente localizzate in Italia che forniscano idonee evidenze delle misure di sicurezza applicate.
 11. La condivisione della documentazione dovrà avvenire unicamente in via temporanea, su server sicuri e protetti da idonee misure di sicurezza quali, ad esempio, pseudonimizzazione e/o crittografia dei dati e delle connessioni. Tale soluzione è pertanto subordinata alla disponibilità del centro, per il quale la trasformazione in PDF di numerosi documenti e la loro pseudonimizzazione potrebbe rappresentare un aggravio di lavoro. Nessuna documentazione clinica potrà essere inviata fuori dal centro clinico senza idonee modalità di sicurezza (pseudonimizzazione e criptazione).
 12. In caso di accesso remoto alle cartelle cliniche informatizzate, dovrà essere garantito un accesso sicuro, di sola lettura, e ristretto ai soli partecipanti al trial che non hanno espresso opposizione a tale tipologia di monitoraggio ed ai soli dati strettamente necessari in linea con i principi di minimizzazione dei trattamenti. Il centro clinico predispone un elenco dei Promotori/Monitor che possono accedere alle cartelle elettroniche, e revoca i permessi di accesso non appena completate le attività di monitoraggio. Il sistema registra con file di log gli accessi effettuati.
 13. Durante la SDV non è consentita la creazione di copie della documentazione clinica da parte del Promotore/Monitor, e non è consentita la registrazione delle sessioni. Al termine di ogni sessione, lo stesso è tenuto a eliminare immediatamente in modo sicuro ogni documentazione non necessaria dai dispositivi utilizzati, compresi i file temporanei generati in automatico sui dispositivi elettronici.
 14. Il Promotore/Monitor si impegna ad una gestione appropriata e tempestiva in caso di data breach, dandone comunicazione al Centro sperimentatore o al PI entro e non oltre 24 ore dalla conoscenza dell'evento.
 15. Questa procedura dovrà essere condivisa con il Centro Sperimentatore, con il SIA e con la Direzione Generale per acquisire eventuali osservazioni in merito.

Il DPO è tenuto alla sorveglianza (ex art. 39 co.1 lett. b del Regolamento UE 2016/679 - GDPR) del trattamento per garantire la protezione dei dati, mentre le autorizzazioni necessarie allo svolgimento delle attività collegate allo studio clinico spettano per competenza ai soggetti coinvolti.

GLOSSARIO

- *Promoter/Sponsor*: ai sensi dell'art. 2 del D.M. 15/11/2011, il Promoter/Sponsor è *“una società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica. È altresì considerata promotore della sperimentazione una persona fisica o giuridica che, oltre ad assumersi la responsabilità sopraindicata, svolge il ruolo di sperimentatore presso le strutture di cui all'art. 1, comma 2, lettera a) del decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, limitatamente ai casi in cui si tratti di sperimentazioni a fini non industriali nell'ambito dei compiti istituzionali”*.
- *Clinical (o Contract) Research Organization (CRO)*: organizzazione che offre diversi servizi a supporto dell'industria farmaceutica e delle biotecnologie, tra cui anche servizi di *clinical trial management*. La definizione di CRO fornita dall'art. 2 del D.M. 15/11/2011 è: *“una società, un'istituzione, o un'organizzazione privata o qualsiasi altro organismo con cui il promotore della sperimentazione ha stipulato un contratto o ha stipulato altra forma di accordo, per affidare alla stessa una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica (stesura del protocollo, selezione dei centri e degli sperimentatori, selezione e utilizzazione del monitor, elaborazione dei report, analisi statistica, preparazione della documentazione da sottoporre all'autorità regolatoria ecc.), come previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP), ferme restando le responsabilità del promotore della sperimentazione medesima connesse con la sperimentazione stessa”*.
- *Clinical Research Associate (CRA)/Clinical Monitor*: soggetto che supervisiona la conduzione e il progresso di uno studio clinico: può lavorare per conto di un'Azienda Farmaceutica, oppure per conto di una CRO. Ai sensi dell'art. 2 del D.M. 15/11/2011, il Monitor è *“la persona che valuta l'andamento dello studio presso i centri clinici, per garantire che la ricerca venga effettuata in osservanza del protocollo, delle Procedure Operative Standard (SOP), delle disposizioni normative applicabili, delle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP) ed è responsabile delle attività di monitoraggio della sperimentazione come previsto dall'allegato 1 al Decreto Ministeriale 15 luglio 1997”*. Nello specifico, un Monitor/CRA deve:
 - accertarsi che il medico e il suo staff rispettino correttamente gli standard delle Good Clinical Practice (GCP) e il protocollo di studio;
 - completare o verificare che sia stata completata correttamente tutta la documentazione relativa all'utilizzo del farmaco;
 - verificare la compilazione dei consensi informati per ciascun soggetto di studio;
 - garantire che gli eventi avversi, siano essi gravi o no, vengano segnalati correttamente e tempestivamente;
 - verificare la completezza e l'accuratezza dei dati relativi alle cartelle mediche;
 - assicurare la revisione e l'archiviazione dei documenti regolamentari.
- *Verifica o auditing*: tutte le attività di verifica dello stato di avanzamento dello studio, ivi incluse le cosiddette *Source Data Verification (SDV)*. Ai sensi dell'art. 2 del D.M. 15/11/2011, viene definito come *“il controllo sistematico ed indipendente delle attività e dei documenti pertinenti allo studio per determinare se siano state espletate le attività relative allo studio/centro sperimentale, e se i dati siano stati registrati, analizzati e accuratamente trasmessi in conformità al protocollo, alle Procedure Operative Standard della CRO e del promotore, alla Buona Pratica Clinica (GCP) e alle*

disposizioni normative applicabili". La persona che assume la responsabilità e il relativo coordinamento delle attività della CRO connesse con la verifica o auditing viene definita *Responsabile della verifica o Auditor*.

- *Centro clinico di sperimentazione:* il soggetto, selezionato dal CRO oppure direttamente dal Promoter, incaricato di svolgere tutte le attività operative connesse e funzionali alla sperimentazione clinica.
- *Clinical Monitoring Plan (CMP):* documento trasmesso dal Promoter/CRO a favore al CRA, il quale è tenuto a rispettare le procedure descritte nel documento, per l'esecuzione delle attività di verifica o auditing nei confronti del centro clinico di sperimentazione.
- *Protocollo di studio:* ai sensi della definizione 1.44 delle Linee Guida per la Buona Pratica Clinica (GCP), si tratta di *"un documento che descrive l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio. Il protocollo solitamente fornisce anche le informazioni di base e il rationale di uno studio clinico, che possono essere anche contenuti in altri documenti a cui fa riferimento il protocollo"*.