

Emendamenti ai protocolli clinici e decisioni di interruzione temporanea o di conclusione anticipata da parte dei promotori delle indagini cliniche
Richiami alla disciplina esistente per la gestione delle indagini cliniche su dispositivi medici durante l'emergenza da COVID-19

Premessa

L'emergenza dovuta alla diffusione del COVID-19 ha in molti casi posto ai promotori di indagini cliniche sui dispositivi medici quesiti sulla necessità o sull'opportunità di apportare modifiche alle indagini programmate o in corso, e di procedere eventualmente a interruzioni temporanee oppure a conclusioni anticipate delle indagini stesse.

Appare quindi utile quindi riproporre, a beneficio dei promotori delle indagini, quanto le leggi, le norme di indirizzo e la prassi prevedono in materia.

Considerazioni sulla previsione di emendamenti nel caso in cui siano modificate le condizioni di utilizzazione dei dispositivi e le condizioni del contesto sperimentale

Occorre innanzitutto ricordare che, secondo le previsioni dell'Allegato X del D. Lgs. 46/97, nelle indagini cliniche si deve procedere a verificare le prestazioni dei dispositivi e a stabilire gli eventuali effetti collaterali indesiderati in "condizioni normali di utilizzazione".

Si può ritenere che l'emergenza dovuta alla diffusione del COVID-19 possa aver influito sulle condizioni normali nell'impiego dei dispositivi e nel contesto sperimentale, e che in alcuni casi possa essere stato significativamente modificato il quadro in cui sono stati analizzati e valutati i rischi, in particolari quelli operativi, e in cui sono state individuate le misure per minimizzare tali rischi.

La valutazione dei rischi deve essere basata sulle esigenze delle diverse parti interessate e deve essere documentata sulla base delle situazioni effettive, che devono essere rivalutate secondo le loro evoluzioni. La valutazione dei rischi può essere influenzata da situazioni locali, nelle quali diventano determinanti le considerazioni degli sperimentatori.

Quando si prendono in considerazione le esigenze di modifica a indagini cliniche già approvate, sono comunque prioritari gli interessi e il benessere complessivo dei soggetti partecipanti.

Occorre inoltre tener conto degli interessi dei Centri di sperimentazione, che non devono essere aggravati dall'attuazione degli emendamenti.

Le modifiche devono quindi essere equilibrate e proporzionate.

Le soluzioni alternative, coerenti per quanto è possibile con il protocollo originario, devono essere documentate con un rationale ben argomentato sulle modalità con cui si continua ad assicurare la sicurezza dei partecipanti, l'integrità dei dati e la protezione dei dati personali.

Nel caso di conflitto tra la sicurezza dei pazienti e la validità dei dati, prevale la prima.

A titolo esemplificativo e non esaustivo si riportano alcune misure che possono essere adottate dai promotori delle indagini a fronte dell'emergenza, operando sempre di concerto con gli sperimentatori:

- il rinvio o la cancellazione di visite non strettamente necessarie, o la conversione di visite in presenza in visite da remoto;
- il ricorso a prove di laboratorio o di diagnostica per immagini presso strutture diverse da quelle previste;
- il rallentamento o l'interruzione dell'arruolamento dei partecipanti all'indagine;
- l'estensione della durata dell'indagine;
- il differimento dell'attivazione di alcuni centri di sperimentazione;
- l'interruzione dell'indagine in alcuni centri di sperimentazione;
- la chiusura di alcuni centri di sperimentazione.

Potrebbero essere altresì adottate l'interruzione temporanea e la conclusione anticipata dell'indagine.

La comunicazione degli emendamenti

La previsione di emendamenti al protocollo clinico da parte di chi ha promosso un'indagine, e ne ha così assunto le responsabilità connesse, comporta, ai sensi dell'art. 5 del D.M. 2 agosto 2005, la comunicazione di tali emendamenti al Ministero della salute, che procede alla loro valutazione sulla base della circolare del 2 agosto 2011 e secondo quanto illustrato nella pubblicazione "Le indagini cliniche dei dispositivi medici", disponibile sul Portale web del Ministero della salute, al seguente indirizzo:

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4309&area=dispositivi-medici&menu=sperimentazione

L'approvazione degli emendamenti

Devono essere sottoposti al vaglio del Ministero e del Comitato etico, prima di essere applicati, gli emendamenti sostanziali.

Il promotore dello studio decide se gli emendamenti che intende apportare hanno un carattere di sostanzialità quando ritiene che questi possano avere un probabile impatto significativo su uno o più dei seguenti aspetti:

- la sicurezza o l'integrità fisica o mentale dei soggetti e gli aspetti etici della sperimentazione;
- la validità scientifica dello studio;
- la conduzione o la gestione dello studio;
- le prestazioni e la sicurezza del dispositivo utilizzato nello studio.

Non tutti gli emendamenti sostanziali devono essere approvati dal Ministero per poter essere applicati. Alcuni di essi, pur avendo carattere di sostanzialità, devono essere trasmessi ma non necessitano di una specifica approvazione. Gli emendamenti sostanziali che vanno trasmessi a solo scopo informativo sono quelli che non hanno implicazioni immediate e dirette sugli aspetti di sicurezza, eticità e validità scientifica dell'indagine clinica.

Gli emendamenti non sostanziali devono essere registrati e trasmessi al Ministero e al Comitato etico.

Tempestività delle comunicazioni

a) Misure urgenti

Qualora nuovi eventi possano influenzare la sicurezza dei soggetti che ricevono un trattamento sperimentale, il promotore di una indagine clinica deve individuare misure adeguate per proteggere i pazienti contro ogni possibile rischio.

E' possibile che il promotore dell'indagine, assieme allo sperimentatore, debba adottare misure urgenti per proteggere i pazienti contro rischi immediati, per le quali non sia possibile la preventiva comunicazione al Ministero.

E' possibile anche che la comunicazione delle misure urgenti adottate sia resa difficoltosa da particolari circostanze. Essa deve però avvenire quanto prima, e i tempi della comunicazione devono essere giustificati.

b) Emendamenti sostanziali

Se devono essere introdotte modifiche che costituiscono emendamenti sostanziali e non richiedono azioni immediate da parte dei promotori delle indagini e degli sperimentatori, gli emendamenti possono essere trasmessi e valutati secondo le normali tempistiche. Il Ministero li valuterà con la maggior celerità possibile, ma è raccomandabile la trasmissione di comunicazioni complete che contengano tutte le informazioni necessarie.

Gli emendamenti dovuti all'emergenza da COVID-19 dovranno riportare in evidenza tale ragione.

c) Emendamenti non sostanziali

Potrebbero essere necessari cambiamenti procedurali minori che non influiscano né sulla sicurezza e sul benessere dei pazienti né sul rapporto tra rischi e benefici né sulla validità scientifica dello studio. Gli emendamenti di questo tipo possono essere comunicati il più presto possibile ma non necessitano di approvazione.

Aspetti giuridici delle interruzioni temporanee e delle conclusioni anticipate su iniziativa dei promotori

Il D.Lgs 46/97 non fa menzione delle interruzioni temporanee, in quanto l'art. 14, al comma 7, menziona il solo caso di conclusione anticipata notificata dal fabbricante o dal mandatario, che deve essere giustificata, nonché comunicata a tutti gli Stati membri e alla Commissione quando avvenga per motivi di sicurezza.

Non ci sono quindi disposizioni di legge che regolamentino direttamente le scelte di interruzione temporanea adottate dal promotore di un'indagine. Queste, tuttavia, costituiscono una variazione rispetto al progetto dello studio prefigurato al momento della notifica.

La Linea guida della Commissione europea MEDDEV 2.7/2, rev. 2, ¹al paragrafo 9.2, afferma che un fabbricante/sponsor che interrompa temporaneamente un'indagine clinica dovrebbe notificarlo immediatamente alle Autorità Competenti interessate, e comunque almeno entro 15 giorni da quando l'indagine sia interrotta. L'interruzione dovrebbe essere notificata come emendamento sostanziale e dovrebbero essere fornite chiare spiegazioni.

Tale previsione è in linea con quella della Norma tecnica UNI EN ISO14155-2011², che fornisce una procedura per l'interruzione temporanea (indicata come "sospensione") e per la conclusione anticipata (indicata come "interruzione anticipata"), nonché una procedura per la ripresa dopo l'interruzione temporanea.

Secondo la norma tecnica UNI EN ISO14155-2011, l'interruzione temporanea e la conclusione anticipata volute dal promotore devono essere motivate da ragioni documentate e significative. Quando si presenti il sospetto di un rischio inaccettabile per la salute dei soggetti, il promotore deve sospendere l'indagine durante il periodo di valutazione di rischio, e deve interromperla definitivamente quando sia confermato che quel rischio è inaccettabile. Colui che richiede l'azione interrutiva deve motivare la propria decisione per iscritto e informare tempestivamente le altre parti. Per riprendere l'indagine clinica dopo un'interruzione temporanea lo sponsor conclude un'analisi dei motivi, attua le necessarie azioni correttive e decide di revocare il suo provvedimento temporaneo, informando gli sperimentatori principali, i Comitati etici, e, se del caso, le Autorità Competenti, fornendo il razionale e i dati pertinenti a sostegno della decisione.

Prima di poter riprendere l'indagine deve essere ottenuto l'assenso del Comitato etico e, se appropriato, dell'Autorità Competente. I soggetti partecipanti all'indagine sono informati dallo sperimentatore principale dei motivi della sospensione e della ripresa dell'indagine clinica.

Il principio del dovere di informazione all'Autorità Competente, da parte di uno sponsor che abbia interrotto un'indagine, è sancito più chiaramente nel Regolamento 745/2017, all'art. 77, ove si prevede che lo sponsor che abbia temporaneamente interrotto un'indagine clinica o l'abbia conclusa anticipatamente informi, entro 15 giorni, lo Stato membro in cui tale indagine clinica è stata interrotta temporaneamente o conclusa anticipatamente, fornendo una giustificazione. Nel caso in cui lo sponsor abbia provveduto per motivi di sicurezza, invece, l'informazione deve essere data entro 24 ore, a tutti gli Stati membri in cui l'indagine clinica è condotta.

¹ Guidelines for Competent Authorities for making a validation/assessment of clinical investigation application under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC

² Clinical investigation of medical devices on human subjects – Good clinical practice

Comportamenti dei promotori delle indagini cliniche in caso di interruzione temporanea o di conclusione anticipata

Sulla base dei presupposti sopra illustrati si può ritenere che, pur in mancanza di disposizioni cogenti nella legge nazionale tuttora vigente, esistono solide ragioni di diritto per le quali coloro che sono responsabili dell'avvio e della conduzione di indagini cliniche da loro promosse, qualora ravvisino la necessità di interromperle, dovrebbero comunicare al Ministero della salute la loro decisione, sotto forma di emendamento sostanziale.

Quando un promotore ravvisa la necessità di interrompere un'indagine o di concluderla anticipatamente per motivi urgenti di sicurezza non è necessaria una preventiva autorizzazione del Ministero della salute. Il promotore deve però informare tempestivamente il Ministero e il Comitato etico dei nuovi eventi, della conseguente rivalutazione dei rischi, delle misure intraprese e delle eventuali azioni correttive pianificate per la risoluzione o la minimizzazione dei problemi emersi, nonché del programma dei provvedimenti da adottare.

L'interruzione temporanea di una indagine clinica può prevedere:

- la sospensione dell'arruolamento di nuovi soggetti,
- la non esecuzione del trattamento sperimentale dei pazienti arruolati e non ancora trattati,
- l'interruzione, quando possibile, del trattamento sperimentale dei soggetti già coinvolti,
- la definizione di un programma di provvedimenti nei confronti dei soggetti trattati (integrazione ed esecuzione del monitoraggio e del follow up).

L'interruzione di un'indagine clinica per motivi che attengono alla sicurezza dei pazienti è oggetto di emendamento sostanziale, e per tale motivo l'indagine dovrebbe essere riavviata dopo che il promotore abbia fornito opportune garanzie ai fini della ripresa dello studio, il Ministero abbia autorizzato l'emendamento, consentendo il riavvio, e il Comitato etico abbia espresso parere favorevole.