

IL MONITORAGGIO REMOTO

La pandemia di COVID-19 ha avuto un grave impatto sull'attività clinica di molti ospedali e strutture sanitarie. Mentre il picco della pandemia sembra attualmente superato in Italia e le restrizioni vengono abolite per il pubblico, le attività investigative nei centri sperimentali sembrano riprendere più lentamente. Di conseguenza si potrebbe verificare, presso i centri sperimentali, una ridotta capacità di svolgimento delle attività ed una oggettiva difficoltà a soddisfare le tempistiche dei vari progetti. Si osserva tutt'ora come alcuni centri non siano in grado di ospitare visite di monitoraggio e pongano limiti oggettivi all'accesso dei Monitor.

Mentre i metodi alternativi di monitoraggio da remoto hanno assicurato una comunicazione regolare con i siti e la supervisione delle attività di sperimentazione clinica, ci sono ancora preoccupazioni circa l'integrità e l'accuratezza dei dati in quanto esistono solo opzioni limitate per eseguire la corretta verifica degli stessi (Source Data Verification).

L'EMA, nella determinazione "*Guidance on the management of Clinical Trials during the COVID-19 (coronavirus) Pandemic*", V.3 28 aprile 2020", ha stabilito che i metodi per la verifica da remoto dei dati di origine potrebbero essere stabiliti per casi limitati al fine di ridurre al minimo l'interruzione della normale condotta delle sperimentazioni cliniche. EMA specifica che potrebbe essere utilizzato SDV remoto, tra gli altri casi, durante "le fasi finali di pulizia dei dati prima del database lock in studi "pivotal" che indagano condizioni gravi o pericolose per la vita..." e "dovrebbe essere focalizzata sul controllo di qualità dei dati critici".

Una delle metodologie menzionate nel documento EMA è "la revisione tramite video delle cartelle cliniche, senza l'invio di alcuna copia al monitor e senza che il monitor registri in alcun modo le immagini durante la "revisione", a condizione che "la qualità del video sia adeguata per consentire la lettura, senza il rischio di confusione tra caratteri simili ..." e la riduzione al minimo dell'onere per il personale del sito che partecipa a tali revisioni (ad esempio per lo scorrimento dei documenti da rivedere). Infine, "la trasmissione dei dati dovrebbe essere adeguatamente protetta contro l'accesso non autorizzato di terze parti" e la "creazione automatica di file temporanei" sul computer del monitor dovrebbe essere evitata o tali file dovrebbero essere prontamente cancellati dopo ogni sessione di revisione.

La revisione dei source document è una attività fondamentale del Clinical Research Associate (Monitor) per poter garantire secondo ICH-GCP E6 (R2) (Sezioni 2, 4.9, 5.15, 5.18) che le informazioni contenute nella Case Report Form (CRF) corrispondano a quelle riportate in cartella clinica.

Nel contesto regolare, dall'entrata in vigore delle ICH-GCP, il processo di validazione dei dati in CRF viene effettuato tramite accesso diretto ai dati sorgente (source documents) da parte del Monitor durante le visite ai centri sperimentali. In questo contesto il Monitor effettua regolarmente la cosiddetta Source

Data Review (SDR, cioè una ricognizione di tutti i dati relativi ai pazienti arruolati sui documenti originali disponibili in tutte le forme) e la Source Data Verification (SDV), cioè una verifica puntuale della corrispondenza tra i dati in CRF ed i Source Documents.

All'attuale stato dell'arte i Source Data vengono registrati presso i centri sperimentali in diverse forme e su diversi supporti, spesso provenienti da dipartimenti diversi dello stesso centro e da valutazioni centralizzate ad hoc per l'esecuzione dello studio. In larga parte si reperiscono ancora oggi su supporti cartacei anche se non mancano Source Data registrati in prima istanza su supporti elettronici.

L'utilizzo ai fini della sperimentazione clinica dei c.d. EMR (Electronic Medical Records), cioè delle Cartelle cliniche elettroniche, è tutt'ora limitato in quanto presuppone l'aderenza a specifici requisiti (accesso protetto da privacy, accessi in sola lettura vs accessi in scrittura, audit trail, back up, conservazione, disaster recovery, etc) che ne limitano l'accettabilità a pochissimi casi. Raramente un unico sistema raccoglie in maniera robusta e comprensiva tutti i dati del paziente (considerazioni cliniche, dati diagnostici e di laboratorio) anche provenienti da dipartimenti diversi da quello in cui si conduce la sperimentazione.

Lo scenario di cui sopra risulta in sintesi estremamente eterogeneo (anche a causa di protocolli sperimentali che sempre più richiedono expertise multidisciplinari) circa la natura dei Source Documents.

L'attività principale di un Monitor è quella di tutelare la sicurezza ed il benessere dei pazienti e al contempo di assicurare che i dati prodotti dai centri sperimentali siano sufficientemente robusti, completi, accurati, contemporanei (ALCOAC principles).

Ne consegue, che l'attività di verifica dei dati originali in tutte le forme disponibili, occupa una larghissima parte del tempo a disposizione durante le visite di monitoraggio (da nostre valutazioni dal 50 al 70% del tempo) anche stante la crescente complessità e specificità degli studi clinici.

Il processo è fondamentalmente immutato *ab origine*, in quanto prevede lo scrutinio dei dati originali mediante accesso diretto e *in loco* da parte del Monitor ai Source Documents. Monitor e Auditor sono le figure chiave alle quali è consentito di accedere ai dati sensibili e personali dei soggetti partecipanti. Le opportune cautele derivanti dalla necessità di proteggere la riservatezza di dati sensibili dei soggetti partecipanti agli studi hanno in tempi recenti rinforzato e "irrigidito" ulteriormente i limiti e lo spazio d'azione circa la gestione di tali dati sensibili. Questo aspetto evidentemente costituisce un tema di necessaria riflessione.

Nel riconoscere il necessario rigore circa il trattamento di dati sensibili, è utile però riflettere circa modalità aggiuntive di accesso a questi dati, ad esempio sfruttando le potenzialità che le moderne tecnologie offrono.

La tecnologia interviene ad oggi già in misura sensibile nella registrazione di alcuni importanti dati raccolti negli studi clinici, si pensi ad es. ai cosiddetti Patient Reported Outcomes o ad alcuni “diari” che il paziente compila con diverse finalità. In quei casi i Source Data vengono raccolti e “monitorati” in tempo reale da PI, Monitor, Promotore e chiunque abbia un accesso appropriato.

I recenti sviluppi circa il consenso firmato elettronico (eConsent) aprono poi un ulteriore spiraglio alla raccolta di importanti informazioni “fonte” (nel caso specifico, la data e il consenso stesso del paziente), che con vario grado di accettabilità vengono ottenute tramite il supporto di tecnologie avanzate. Recentemente si sono sviluppate modalità di uso delle tecnologie che prescindono e sostituiscono addirittura la terapia farmacologica nel trattamento di alcune condizioni (i c.d. Digital Therapeutics).

In tutti questi casi (sia pure in assenza di una metodologia condivisa e di regole certe) dati sensibili e personali vengono direttamente o indirettamente raccolti, processati e condivisi attraverso l’uso estensivo della tecnologia.

Alcuni modelli alternativi di disegno ed esecuzione di studi clinici (Virtual Trials) prescindono dall’interazione diretta e regolare tra soggetti partecipanti e sperimentatori. Domiciliazione dei trattamenti, analisi cliniche e diagnostiche decentralizzate, uso estensivo della telemedicina e raccolta dati su piattaforme web-based fanno intravedere uno sviluppo futuro prossimo e un’evoluzione dei modelli consolidati di gestione ed esecuzione degli studi clinici.

Sia pure in un contesto eterogeneo per adozione, accettabilità e accessibilità, la tecnologia si impone come nuovo fattore sempre più ineludibile anche nel panorama degli studi clinici. In questa prospettiva AICRO e ASSOMONITOR propongono una bozza metodologica applicabile nell’immediato ma che sia anche base di una più stabile visione circa l’utilizzo della tecnologia applicata al monitoraggio.

L’emergenza pandemica da CoViD-19 ha giocoforza stimolato e in qualche modo costretto le parti interessate alla necessità di una modifica, in corsa, di un modello consolidato di esecuzione degli studi clinici, in cui il paziente si reca al centro autorizzato per le valutazioni mediche, riceve il trattamento, i dati vengono registrati in cartella clinica o ambulatoriale e il Monitor accede a tali informazioni esclusivamente recandosi fisicamente nello stesso luogo in cui i dati originali si sono in gran parte generati.

I punti fondamentali delle deroghe previste dai comunicati AIFA del 12 marzo e 7 aprile 2020 riguardano le modalità di interazione paziente-centro (con “decentralizzazione” delle attività a favore di minore presenza fisica dei soggetti arruolati presso le strutture ospedaliere) e, in parte, il monitoraggio.

Per quanto riguarda il monitoraggio da remoto e la SDV, le modalità previste dal Comunicato AIFA (telefono o videoconferenza) possono risultare estremamente impegnative e talvolta inadeguate ad ottenere risultati soddisfacenti. Sicuramente la possibilità di visionare tramite connessione video i dati

originali costituisce attività che rientra tra quelle che il monitor è chiamato a fare nel corso delle visite nei centri, e che può oggi sempre più essere svolta da remoto con adeguati supporti tecnologici.

Allo scopo di semplificare l'attività, garantendo allo stesso tempo un adeguato livello di sicurezza e riservatezza dei dati, proponiamo la stesura di una linea guida per tutto il settore (che ogni soggetto potrà recepire tra le proprie Standard Operating Procedure, SOP), articolata per le diverse metodologie di source data verification, così da standardizzare i comportamenti. Intendiamo infine condividere la nostra proposta con tutte le parti interessate.

Abbiamo affrontato il tema della remote source data verification ipotizzando strumenti e metodologie in grado di garantire la qualità dell'attività e contemporaneamente il rispetto della Privacy e della sicurezza dei dati dei soggetti coinvolti nello studio clinico, tale da potersi immaginare un suo utilizzo generalizzato e non solo legato alla contingente situazione di emergenza pandemica.

La nostra attenzione si è concentrata sulla garanzia di tutela, sicurezza e riservatezza dei dati, che si deve offrire a tutti i soggetti coinvolti, in primis ai soggetti arruolati nello studio clinico.

Di seguito, la procedura che intendiamo proporre.

Campo di applicazione

Proponiamo che queste risoluzioni siano considerate per il monitoraggio da remoto dei dati relativi ai soggetti arruolati in tutti gli studi clinici da Fase I a Fase IV o osservazionali e possano essere adottate da tutte le parti interessate (sperimentatori, CRO, promotori, autorità competenti e garante della privacy).

Definizioni

Monitoraggio da remoto: attività che include la verifica da parte del monitor, via telefono o tramite dati raccolti centralmente, di dati ed informazioni relative all'andamento generale dello studio clinico e dei singoli pazienti.

Il monitoraggio da remoto non consente una revisione dei documenti e dati originali del centro (es. *source documents*), ma consente di identificare eventuali anomalie di gestione dello studio o dati e trend che non sono attesi.

Source Data Verification (SDV): questa attività implica la verifica da parte del monitor della corretta trascrizione in CRF dei dati riportati sui documenti originali del centro in modo da garantire l'integrità e la veridicità dei dati stessi. Normalmente quest'attività viene svolta dal monitor presso il centro sperimentale.

Source Data Verification da remoto (rSDV): quest'attività potrà essere svolta dal monitor laddove non sia possibile o previsto accedere fisicamente al centro sperimentale tramite l'ausilio di tecnologie adeguate.

Metodi

Al fine di effettuare una rSDV è necessario che il Promotore/CRO definiscano preventivamente la metodologia, l'estensione e il tipo di monitoraggio, compresa la definizione precisa dei dati su cui effettuarla, basandosi su un'analisi complessiva dei rischi/benefici.

Si propone perciò di considerare la rSDV non come un sostituto tout-court delle attività di verifica presso i centri, bensì come un complemento, mirato, finalizzato e definito nel tempo. A titolo di esempio, limitare le remote SDV ai dati primari di sicurezza ed efficacia o per la risoluzione di data query.

La rSDV prevede implicitamente il coinvolgimento diretto del personale del centro che sia nelle condizioni di rendere disponibili adeguate risorse umane, come study coordinator e co-sperimentatori, in numero sufficiente e per il tempo necessario alle attività da svolgere, anche in relazione alla quantità di studi in corso.

La valutazione di questi elementi dovrà essere effettuata da Monitor in corso della visita di selezione del Centro e durante l'esecuzione dello studio per verificarne il mantenimento. La Source Data Verification da remoto è applicabile sia a studi clinici gestiti con CRF elettronica (e-CRF), sia a studi clinici gestiti con CRF cartacea (pCRF).

Le possibilità garantite ad ora dalle tecnologie disponibili ricadono in gruppi distinti come segue:

- Utilizzo di un collegamento in video-conferenza con l'inquadratura dei dati originali preventivamente concordati con il centro sperimentale - visione semplice
- Accesso da remoto alle cartelle elettroniche (EMR) del centro – accesso dettagliato a tutti i dati registrati in EMR
- Utilizzo di aree riservate su piattaforme o portali (es. Shared area) per condivisione di documenti - accesso a e condivisione di Source Documents
- Utilizzo di tecnologie che consentano una visione remota dei dati senza condivisione.

Fondamentalmente si possono distinguere due aspetti nella rSDV che devono soddisfare le necessità primarie della SDV/SDR.

Il Monitor deve avere accesso diretto ai dati per poterli verificare e poter quindi validare le informazioni contenute nella CRF.

L'accesso può essere con condivisione/trasmisione dei dati, oppure in sola visione/senza trasmissione dei dati.

Nell'uso di qualsiasi tecnologia è necessario tutelare al massimo grado la riservatezza delle informazioni a cui il Monitor deve avere accesso. Dovrà essere garantita adeguata formazione sia al Monitor che al personale dei centri circa le modalità di gestione remota dei dati dei pazienti.

Dovrà essere data preferenza a quei sistemi che minimizzino il rischio di diffusione indesiderata delle informazioni sensibili. In linea di principio dovrebbero essere preferiti quei sistemi che assicurino un'adeguata ed estensiva "visione" dei dati da parte del Monitor, minimizzando gli aspetti di "condivisione" dei dati stessi.

Qualora i dati vengano condivisi in quanto tali (per poter garantire una reale rSDV), le infrastrutture informatiche e i canali di trasmissione dovranno essere sicuri (firewall), gli accessi limitati e protetti (da password e username), i server su cui transitano le informazioni identificabili e possibilmente localizzati in aree geografiche che assicurino adeguati livelli di protezione dei dati individuali, la trasmissione dovrà essere "encrypted" con metodi sicuri e validati.

I dati condivisi/visionati non potranno essere memorizzati o conservati in nessun modo oltre i limiti di tempo necessari all'esercizio della rSDV, né sui server che permettono la trasmissione dei dati stessi, né sui terminali utilizzati dal Monitor. Specifiche istruzioni dovranno essere previste per limitare una diffusione involontaria delle informazioni a cui il Monitor ha accesso (e.g. accesso over-the -shoulder). Inoltre, nel caso in cui sia possibile accedere in via remota agli EMR del centro, dovrà essere garantita la possibilità di limitare l'accesso esclusivamente ai dati dei soggetti arruolati negli studi.

Il Promotore/CRO dovranno assicurare che i fornitori dei servizi tecnologici aderiscano ai principi della GDPR (General Data Protection Regulation - Reg. EU 2016/679) e garantiscano un'adeguata gestione dei dati a cui si ha accesso o condivisione.

Prima di applicare la modalità di verifica dei dati da remoto, il Responsabile della Protezione dei Dati (Data Privacy Officer) dei centri dovrà valutare la procedura studio-specifica (o SOP) proposta dal Promotore /CRO a tutela dei requisiti sulla protezione dei dati personali.

I Comitati Etici altresì dovranno essere informati circa le modalità di accesso remoto ai Source Documents e dovrà essere prevista una sezione dedicata a questi aspetti nel modulo di informazioni al paziente e consenso informato.

Infine, riteniamo che gli aspetti di accesso remoto ai dati personali dei soggetti non debbano essere oggetto di una valutazione distinta, bensì debbano essere valutati contestualmente al protocollo e agli altri documenti dello studio.