

Raccomandazione del CTCG ai Promotori sulla gestione dell'impatto della guerra in Ucraina sulle sperimentazioni cliniche

Le presenti raccomandazioni del Clinical Trial Coordination Group – CTCG - del 4 aprile 2022 riguardano il trasferimento dei partecipanti alle sperimentazioni dai centri in Ucraina ai centri nell'UE/SEE nell'ambito della stessa sperimentazione clinica multinazionale.

Secondo una prospettiva etica, la possibilità per i rifugiati di essere reinseriti nella sperimentazione clinica potrebbe dipendere dal tipo di sperimentazione ed essere limitata ai casi in cui sussista per il soggetto partecipante alla sperimentazione un beneficio dal trattamento ricevuto (beneficio individuale). Tale prospettiva, tuttavia, esula dall'ambito del presente documento e non verrà ulteriormente approfondita.

Trasferimento dei partecipanti alle sperimentazioni dai centri in Ucraina ai centri nell'UE/SEE

È possibile trasferire un partecipante arruolato in una sperimentazione clinica presso un centro in Ucraina in un centro nell'UE/SEE nel quale la sperimentazione sia già in corso, al fine di continuare il trattamento. Tuttavia, spetta al promotore della sperimentazione clinica decidere se far ricorso a tale opzione, consentendo il trasferimento dei soggetti arruolati tra i diversi centri, mentre spetta allo sperimentatore definire se il trasferimento possa essere gestito nello specifico sito sperimentale. Benché il beneficio dei partecipanti allo studio possa essere particolarmente importante per gli studi clinici su medicinali orfani, per pazienti con necessità mediche non soddisfatte o altre condizioni gravi, il beneficio individuale dei partecipanti allo studio deve essere ogni volta considerato con attenzione.

Va sottolineato che l'obiettivo principale di garantire la prosecuzione della partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica risponde all'esigenza che questi abbiano accesso continuo al trattamento sperimentale di cui potrebbero beneficiare. In tale situazione, si raccomanda agli sponsor di adottare le misure necessarie a consentire il trasferimento dei rifugiati ai siti sperimentali nell'UE/SEE.

In tutti i casi, occorre tenere in considerazione gli aspetti di seguito indicati.

- Quando possibile, gli sponsor dovrebbero informare attivamente i siti di sperimentazione ucraini della possibilità di trasferire il partecipante alla sperimentazione nei siti di sperimentazione situati negli Stati membri dell'UE/SEE, fornendo un elenco di tali siti e il loro stato di reclutamento. Qualora i siti ucraini non siano più operativi, i partecipanti alla sperimentazione che abbiano già raggiunto la loro destinazione nell'UE/SEE possono contattare l'Autorità Nazionale Competente (AC nazionale) (questo non rappresenta comunque un prerequisito per il trasferimento). A tal fine, gli sponsor che intendono consentire il trasferimento dei partecipanti alla sperimentazione dovrebbero fornire alle AC nazionali dell'UE/SEE informazioni sui siti di sperimentazione locali e sul relativo stato di reclutamento (possibilmente, indicando già che i prerequisiti descritti di seguito sono soddisfatti). Qualora lo sponsor sia contattato direttamente dai partecipanti alla sperimentazione, al fine di mantenere l'anonimato occorre garantire che i dati personali dei partecipanti alla sperimentazione non siano archiviati dallo sponsor.
- Gli sponsor o le persone designate devono contattare i centri situati nell'UE/SEE prima di ricollocare i partecipanti alla sperimentazione. È necessario valutare se, sulla base dei dati disponibili, i siti UE/SEE possano assumersi la responsabilità medica per la prosecuzione del trattamento del partecipante allo studio e definire la disponibilità del centro in termini di capacità, eventualmente aumentando il numero pianificato di partecipanti allo studio. Gli sponsor dovrebbero inoltre valutare gli eventuali requisiti

specifici per Paese che impedirebbero ai pazienti precedentemente trattati in Ucraina di essere ammessi all'arruolamento negli Stati membri dell'UE/SEE. Sulla base di ciò, occorrerà considerare le eventuali modifiche necessarie al Contratto di sperimentazione clinica con lo sperimentatore e/o l'istituzione nell'UE/SEE.

- Occorre accertare se l'assicurazione per le sperimentazioni cliniche nell'UE/SEE copra o meno i rifugiati: in tale ultimo caso, il contratto di assicurazione dovrà essere modificato di conseguenza.
- Occorre esplorare e verificare in anticipo la disponibilità di interpreti per l'inclusione nel sito UE/SEE e per il proseguimento delle cure mediche. Durante l'intero studio clinico occorre garantire le informazioni ai pazienti e la corretta comunicazione tra i siti e i partecipanti allo studio (ad es. con l'aiuto di un interprete, ritenendosi comunque accettabile anche l'intervento di un parente, un amico o un conoscente fidato del partecipante allo studio).
- Il partecipante alla sperimentazione deve confermare con dichiarazione scritta che accetta di continuare a partecipare alla sperimentazione clinica nell'UE/SEE. A tal fine esistono le seguenti opzioni:
 - in alcuni Stati membri (SM), utilizzando l'ICF che il partecipante allo studio ha già firmato nel centro ucraino (in ucraino), aggiungendovi l'accettazione da parte del partecipante allo studio della continuazione dello studio nello Stato membro;
 - in altri SM, facendo sottoscrivere ai partecipanti allo studio la versione approvata dal centro UE/SEE in cui essi continuano la partecipazione.
- I documenti devono essere in una lingua compresa dal partecipante alla sperimentazione. Le informazioni per il paziente possono essere nella lingua dello SM, se compresa dal paziente. Se gli sponsor hanno tradotto tutte le versioni approvate in inglese, è possibile utilizzare tali versioni se il partecipante alla sperimentazione comprende l'inglese. In caso contrario, sono necessarie traduzioni certificate nella lingua che i partecipanti alla sperimentazione comprendono. Poiché la procedura di informazione del paziente prevede obbligatoriamente l'informazione e il colloquio, è necessario che tali attività siano svolte con il supporto di un interprete a carico dello sponsor ove necessario, o di una terza persona accettata dal paziente (ad es. un parente). In alcuni Stati membri nei casi di urgenza, possono essere (temporaneamente) utilizzate le traduzioni verbali, ma è necessario che siano poi fornite prima possibile le traduzioni certificate dei consensi informati.
- I questionari per il partecipante allo studio, se applicabili, devono essere disponibili in una lingua compresa dal partecipante allo studio e dallo sperimentatore.
- I farmaci in studio per i soggetti trasferiti devono essere conservati in luogo sicuro e consegnati dalla fornitura locale dell'UE/SEE in modo che i partecipanti allo studio continuino lo stesso trattamento iniziato. In caso di procedura in cieco dovrebbe essere evitato lo smascheramento. I partecipanti allo studio potrebbero avere a disposizione il loro numero di partecipante allo studio (ad es. sul telefono cellulare) che potrebbe consentire allo sponsor di fornire il trattamento iniziato in Ucraina. (Nota: la spedizione diretta del farmaco in studio al partecipante alla sperimentazione e l'etichettatura sono soggetti al diritto nazionale e pertanto esulano dall'ambito di questa raccomandazione).
- Le Schede Raccolta Dati (Case Report Form, CRF) elettroniche dovrebbero consentire ai centri UE/SEE di accedere ai dati già raccolti per il singolo partecipante allo studio. Le informazioni del CRF dovrebbero chiarire in quale fase della sperimentazione clinica si trovi il partecipante alla sperimentazione, indicando la prima visita successiva al trasferimento.

- Occorre garantire che i contratti siano adeguati ad assicurare che i centri siano rimborsati per eventuali cure mediche aggiuntive necessarie nell'ambito della sperimentazione clinica (esami, ricovero...) e per la disponibilità di ulteriori cure mediche per i pazienti secondo le norme nazionali, al di fuori della sperimentazione clinica.
- L'assistenza al viaggio deve essere presa in considerazione dallo sponsor in quanto i partecipanti alla sperimentazione potrebbero non alloggiare nello stesso luogo in cui si svolge la sperimentazione clinica, ad esempio mediante la copertura delle spese di viaggio. Il rimborso deve rispettare le norme nazionali.
- I requisiti regolatori nel contesto del trasferimento dei partecipanti alla sperimentazione in uno Stato membro UE/SEE (AC nazionale e comitato etico) possono variare, dalla procedura accelerata per gli emendamenti sostanziali alla mera notifica successiva. Si consiglia agli sponsor di contattare gli Stati membri per chiarimenti su modalità e contenuto.
- Ove sia richiesto un emendamento sostanziale, gli Stati membri hanno manifestato la loro disponibilità a consentire procedure accelerate per le domande che indichino espressamente la correlazione con la guerra in Ucraina. Le modifiche dovrebbero essere descritte nella lettera di trasmissione, giustificando la relazione con la guerra in Ucraina. Tali modifiche non dovrebbero essere aggiunte ad altre modifiche - sostanziali o non sostanziali-, che sottostanno agli ordinari termini di valutazione.
- Per l'aumento del numero di pazienti nei siti di sperimentazione UE/SEE non è necessario presentare un emendamento sostanziale fintanto che la stima della dimensione del campione originario non risulti maggiorata di più 10%.
- I source data possono risultare distrutti o non accessibili e quindi persi ai fini delle sperimentazioni cliniche. Lo sponsor può introdurre misure aggiuntive finalizzate a garantire la solidità e l'integrità dei dati. Tuttavia, se possibile, una copia dei source data può essere portata al nuovo sito di sperimentazione, mentre i dati sulla sicurezza devono essere raccolti continuamente (nel peggiore dei casi anche retrospettivamente presso il nuovo sito di sperimentazione). Il trasferimento dei dati dovrebbe essere conforme alle norme sulla protezione dei dati.
- Qualora non esista un sito di sperimentazione che possa consentire la continuazione del partecipante alla sperimentazione nell'UE/SEE o qualora la prosecuzione della partecipazione risulti impossibile per altri motivi, si raccomanda agli sponsor di contattare le AC nazionali per chiarire la regolamentazione locale in relazione alle altre possibilità per garantire l'accesso al trattamento per il paziente. Sarà previsto il coinvolgimento di un medico e di una farmacia e potrà essere utile un contact point dello sponsor dedicato.
- Gli Stati membri offrono la possibilità di utilizzare i contact point nazionali CTR (Regolamentazione sulla Sperimentazione Clinica, *Clinical Trial Regulation*) per le comunicazioni relative alla guerra in Ucraina. Gli sponsor sono invitati a condividere i loro contact point con gli Stati membri (soprattutto per i casi in cui è necessario garantire la continuazione del trattamento per il paziente) e con i siti di sperimentazione.