

## APPENDICE 4

### RICERCA CLINICA IN EMERGENZA NELL'ICTUS CEREBRALE ACUTO. PROPOSTA DI CRITERI CONDIVISI PER LA VALUTAZIONE ETICA DEI PROTOCOLLI †

#### PREMESSA

1. L'ictus cerebrale è un'emergenza medica, e come tale va considerato nella fase iperacuta e acuta.
2. Esistono possibilità di intervento nella fase acuta dell'ictus cerebrale, tali da migliorare la probabilità di sopravvivenza e le probabilità di ridurre il danno conseguente all'evento. Ancora maggiori possibilità si prevedono nell'immediato futuro. Tali interventi includono misure farmacologiche e non farmacologiche. Attualmente, le più ampiamente applicabili – ovvero quelle che potrebbero beneficiare il maggior numero di malati – sono le procedure assistenziali non farmacologiche (vedi anche § 8.7.1).
3. Tutte le possibilità di intervento note finora sono vincolate ad una finestra terapeutica. Nel caso degli interventi farmacologici ad oggi disponibili, tale finestra è limitata con indicazioni per una riduzione dell'effetto atteso in caso di intervento tardivo. Nel caso di interventi non farmacologici, tale finestra è più ampia e gli interventi possono iniziare anche dopo la fase iperacuta.
4. La maggior parte delle possibilità di intervento disponibili e in sviluppo richiedono la validazione in studi clinici adeguatamente progettati.
5. Ogni studio clinico deve essere previamente valutato da un Comitato di Etica (CdE). Le dimensioni degli studi clinici sono tali da imporre il disegno multicentrico, spesso multinazionale.

La disparità dei criteri di valutazione dei protocolli da parte dei diversi CdE causa un allungamento dei tempi di esecuzione degli studi e a volte l'esclusione di centri che potrebbero dare un utile contributo al completamento della ricerca. Ciò implica un ritardo nella validazione (o reiezione) delle nuove proposte terapeutiche – contribuendo ad esporre a rischi evitabili un numero elevato di pazienti che potrebbero beneficiare dell'uso di trattamenti efficaci – e nella cancellazione di trattamenti non efficaci o dannosi.

#### SCOPO

Proporre un insieme di criteri per la valutazione etica dei protocolli di ricerca clinica in emergenza nell'ictus acuto, condivisibili dai CdE coinvolti nel rispetto dell'autonomia di ciascuno di essi, così da facilitare la stesura e la valutazione di protocolli di ricerca multicentrici.

#### FONDAMENTI

Il fondamento di questi criteri si ritrova:

- a. per il profilo medico della ricerca nell'ictus acuto, nelle linee guida SPREAD IV Edizione;
- b. per il fondamento etico della protezione da accordare ai soggetti della sperimentazione nell'essere umano, nella Dichiarazione di Helsinki, revisione di Tokyo, 2004;
- c. per gli aspetti di buona pratica clinica nella ricerca in emergenza, nel documento: Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001, recepito dal Ministero della Sanità Italiano con Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n.211;
- d. per gli aspetti specificamente connessi al consenso informato negli studi in emergenza il riferimento operativo principale è costituito dal documento “*Guidance for Institutional Review Boards, Clinical Investigators and Sponsors. Exception from Informed Consent Requirements for Emergency Research. Draft Guidance, 30.03.2000*” della FDA USA.
- e. per gli aspetti relativi agli studi non a fini industriali (“promossi da struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria

† la precedente versione di questo documento era condivisa dall'Istituto di Bioetica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, ed ha avuto il patrocinio della SIBCE (Società per la Bioetica e i Comitati di Etica). Questa versione aggiornata è attualmente in valutazione. L'informazione sulla condivisione di questi principi, se confermata, verrà indicata nella versione on-line.

o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali”), nel DM del 17 dicembre 2004 sulla ricerca indipendente (DM 17/12/2004. Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria. G.U. 22/02/2005 no. 43).

Va ricordato che gli studi non a fini industriali conformi a quanto indicato nel DM 17 dicembre 2004 non sono soggetti al versamento della tariffa per il rilascio del parere unico del CdE, per l'accettazione o il rifiuto di detto parere da parte di altri CdE né per il rilascio dell'autorizzazione dell'Autorità competente locale o nazionale indicato nel D.Lgs. 24 giugno 2003, n. 211.

#### CRITERI

I criteri proposti per la valutazione etica-approvazione da parte di un CdE di un protocollo di ricerca in emergenza nell'ictus cerebrale sono i seguenti:

- a. il protocollo deve avere come prospettiva il beneficio diretto per il singolo soggetto partecipante. Ciò significa che tutti i soggetti che entrino in un qualunque braccio del protocollo ricevono un trattamento (farmaco o procedura) che, sulla base dei dati scientifici disponibili al momento della valutazione del protocollo, offra la prospettiva di benefici diretti proporzionati ai rischi prevedibili dalla partecipazione allo studio. Ciò non esclude la possibilità dell'impiego di studi contro placebo (in aggiunta al trattamento standard e/o di solo supporto). Dovrà comunque essere data una spiegazione rigorosamente giustificata, sia nel protocollo sia nella scheda informativa per i soggetti/sostituti, delle alternative scelte sia sotto il profilo scientifico, sia sotto il profilo del rapporto rischio-beneficio per ciascun braccio di trattamento. Rimangono non approvabili i protocolli di studi in emergenza che non prevedano un potenziale beneficio diretto per il soggetto di sperimentazione ameno che, come indicato dalla Convenzione europea di bioetica, sussistano le condizioni di assenza totale di rischio nelle quali uno studio potrebbe essere approvato anche in pazienti di questo tipo, situazione che non ci sembra ipotizzabile nel caso dell'ictus acuto. Il protocollo dovrà essere articolato e documentato come indicato nel D. Lgs. 24 giugno 2003, n. 211, nel documento CPMP/ICH/135/95 e nei documenti da questo richiamati a tale proposito.
- b. criteri di inclusione e di esclusione. I criteri di inclusione dovranno essere coerenti con quanto noto dalla letteratura clinica e/o sperimentale per i singoli interventi previsti. In particolare, tali criteri dovranno conformarsi all'ammissione di soggetti per i quali il beneficio presumibile sia proporzionato al rischio prevedibile, escludendo coloro per i quali ciò non può essere documentato. Inoltre, dovranno essere previste procedure tali da non ammettere al trattamento sperimentale, anche se eligibili, quei soggetti che mostrino direttamente o a un esame della documentazione disponibile all'ammissione, motivazioni (religiose, etiche, o di altra natura) che facciano sospettare che il soggetto, se in grado di esprimere la propria volontà, rifiuterebbe la partecipazione allo studio.
- c. disegno sperimentale. Sotto il profilo etico non vi sono raccomandazioni di un disegno sperimentale in particolare; questo, comunque, deve essere adeguato allo scopo di fare raggiungere una valutazione corretta per significatività, potenza e condivisibilità delle conclusioni, se il trattamento (farmaco o procedura) in esame esplica l'effetto ipotizzato.
- d. finestra terapeutica. Il protocollo dovrà indicare chiaramente, giustificandola sulla base delle informazioni scientifiche note (che possono anche essere di natura sperimentale o fisiopatologica), la finestra terapeutica da prendere in considerazione per il trattamento in emergenza. Su questa base, il protocollo dovrà indicare la sequenza temporale, e la quantità di tempo, da allocare alle singole procedure da eseguire nell'arco di tale finestra affinché il trattamento possa essere attuato. Una di queste procedure deve essere il consenso informato (vedi sotto). La definizione delle procedure operative standard per arrivare al trattamento dovrà tenere conto, ove appropriato, dell'eventuale perdita progressiva dell'efficacia presumibile del trattamento all'avvicinarsi della scadenza della finestra temporale. Il livello di dettaglio della procedura dipenderà dalla minore o maggiore ampiezza

della finestra terapeutica. Per interventi successivi alla fase iperacuta, vanno indicati i criteri che determinano il termine di tale fase.

- e. consenso informato. Il consenso informato (costituito da scheda informativa, modulo per l'emissione del consenso e documentazione del consenso) è elemento imprescindibile di ciascuna ricerca clinica. Tuttavia, nel caso dell'ictus acuto, ottenere il consenso informato direttamente dal soggetto è spesso impossibile in caso di finestre terapeutiche particolarmente ristrette, tenuto conto delle condizioni neurologiche del soggetto.
  - e1. Il protocollo dovrà comunque prevedere una procedura di consenso informato da parte del soggetto, eventualmente tramite testimone imparziale in caso di capacità neurologica in presenza di paresi dell'arto necessario per la firma, per i casi – presumibilmente pochi – in cui tale procedura sia applicabile.
  - e2. Il protocollo dovrà prevedere una procedura per la ricerca di decisori sostitutivi (rappresentanti legalmente riconosciuti o quanto meno membri della famiglia del soggetto) che possano prendere una decisione per conto del soggetto, se questi è incapaci. Si noti però che il consenso dato dal familiare non ha valore sul piano legale: è da acquisire nel senso di testimonianza di assenza di motivazioni contrarie che avrebbe potuto esprimere il loro congiunto e così dovrebbe essere configurato nel modulo. Tuttavia il protocollo dovrà anche prevedere un limite temporale preciso alla ricerca di tali soggetti, in maniera da non esaurire la finestra terapeutica disponibile e quindi rendere non più terapeuticamente utile l'intervento previsto dal protocollo. La procedura di consenso in questo caso dovrà prevedere il consenso informato scritto da parte del decisore sostitutivo, e l'annotazione di tale evento in cartella clinica.
  - e3. Il protocollo dovrà prevedere una procedura per la partecipazione senza consenso, nel caso il soggetto sia incapace di emettere direttamente il consenso, e non si sia reperito un decisore sostitutivo nell'arco di tempo assegnato alla sua ricerca. In tale caso si ritiene eticamente accettabile l'intervento in quanto situazione di emergenza nella quale tutti gli interventi preconizzati dai diversi bracci del protocollo si configurano nell'interesse della salvaguardia di vita, salute e integrità del soggetto; non vi sono elementi che facciano ritenere che il soggetto, se informato, avrebbe rifiutato la partecipazione (vedi punto b); la decisione se intervenire o meno deve essere presa entro una finestra terapeutica ben definita per poter essere utile. Tale evento dovrà comunque essere annotato in cartella.
  - e4. Il protocollo dovrà prevedere una procedura affinché il soggetto riceva l'informazione prevista per il consenso non appena abbia recuperato le necessarie capacità. Tale circostanza dovrà essere annotata in cartella. Nel caso lo studio proceda oltre la fase acuta, un eventuale dissenso espresso a questo punto dovrà implicare l'uscita del soggetto dallo studio senza pregiudizi. La stessa procedura dovrà essere applicata in caso di intervento senza consenso, non appena si renda reperibile un decisore sostitutivo, qualora perdurino le condizioni di incapacità del soggetto. L'informazione al decisore sostitutivo dovrà essere data anche in caso di decesso del soggetto prima della reperibilità del decisore stesso.
- f. aspetti assicurativi. Tutti i partecipanti a uno studio clinico devono avere una copertura assicurativa per eventuali eventi negativi causati dalla loro partecipazione allo studio. Ciò si applica ovviamente anche a questi studi. Senza voler vincolare l'autonomia dei singoli CdE, si ritiene che, nel caso di trattamenti farmacologici, questa si debba estendere dall'inizio dello studio fino al mese successivo all'ultima esposizione dell'ultimo soggetto partecipante. Non vi sono infatti fondamenti scientifici o epidemiologici che possano giustificare una estensione temporale maggiore in questo tipo di studi. In conformità al DM 17/12/2004, per le sperimentazioni che rispettano i criteri indicati nel decreto (sperimentazioni cliniche ai fini del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria, anche di farmaci purché utilizzati come già autorizzati), le relative assicurazioni sono invece ricomprese nell'ambito della copertura assicurativa prevista per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura, senza necessità di polizze specifiche.
- g. pubblica disponibilità dell'informazione. In conformità con la Dichiarazione di Helsinki, il protocollo e i risultati della ricerca dovranno essere pubblicamente disponibili, anche in

caso di esito negativo. Il protocollo dovrà prevedere una procedura per adeguarsi a questi requisiti.

- h. comitato di valutazione della sicurezza. Il protocollo di ricerca dovrà prevedere la costituzione, le procedure di funzionamento e i poteri decisionali da attribuire a un comitato di valutazione della sicurezza (vedi anche documento CHMP/EWP/5872/03 del 18 novembre 2004: *Guideline on Data Monitoring Committees*). Tale comitato:
  - h1 è costituito da esperti di clinica, biostatistica e bioetica indipendenti da studio, istituzione e sponsor;
  - h2 questo comitato è una entità distinta dal CdE;
  - h3 ha accesso ai dati grezzi in chiaro a scadenze predefinite, generalmente al raggiungimento di quote predefinite di arruolamento e al raggiungimento di quote predefinite di valutazioni finali;
  - h4 sulla base degli esiti e degli eventi avversi valuta la proporzionalità del beneficio osservato rispetto ai rischi osservati;
  - h5 ha il potere di modificare o interrompere lo studio in corso quando i benefici attesi dall'intervento in studio sono stati dimostrati in maniera inequivocabile, o i rischi di uno dei bracci dello studio sono superiori a quanto atteso alterando i criteri rischio-beneficio in base ai quali lo studio era stato approvato;
  - h6 di tutta l'attività di questo comitato (procedure, decisioni, ecc.) dovrà essere data informazione al CdE nell'ambito del suo compito di monitoraggio delle sperimentazioni approvate.

Nel caso di studi non a fini industriali, tale comitato non è specificamente previsto. Tuttavia, poiché il promotore unico è anche responsabile per i compiti di farmacovigilanza e di comunicazione di interruzione della sperimentazione, è auspicabile che tale comitato venga istituito anche in tale caso.

#### CONCLUSIONE

Si ritiene che questi criteri possano essere condivisibili dalla maggior parte se non da tutti i CdE italiani. Si propone che vengano considerati riferimento standard per accelerare e standardizzare la valutazione etica dei protocolli di ricerca nell'ictus acuto.