



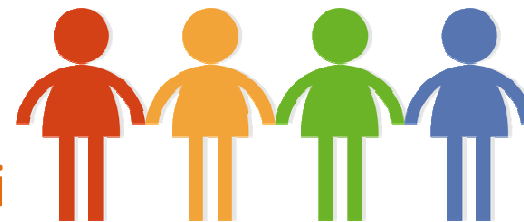
# Le cose che contano per i Comitati Etici

## Gruppo RICERC@

<b>Teresa Coppola</b>	Comitato etico provinciale di Reggio Emilia
<b>Marina Ferri</b>	CESC dell'APSS di Trento
<b>Anna Fratucello</b>	CESC delle province di Verona e Rovigo
<b>Alessandra Maestro</b>	CIB dell'IRCCS Burlo Garofolo (Trieste)
<b>Francesca Spadaro</b>	CESC dell'APSS di Trento
<b>Michela Zanutti</b>	CESC della provincia di Venezia ed IRCCS San Camillo

# Tutela dei partecipanti

(vale sia per gli studi sperimentali, che per quelli osservazionali)



- Efficacia e sicurezza (per quanto è possibile stabilire in base ai dati disponibili)
- Corretta informazione: commisurata al tipo di studio, di paziente, di patologia → **per questo argomento abbiamo una proposta che verrà presentata nell'intervento del pomeriggio**
- Risarcimento in caso di danno (assicurazione)
- Coinvolgimento del MMG o di altre figure professionali (quando opportuno)
- Tutela dei dati personali (privacy)
- Uso corretto dei campioni biologici
- Aspetti economici (spesa a carico dei partecipanti)

# Aspetti scientifici



- Capacità di produrre risultati affidabili e rilevanti per i pazienti (non solo per il promotore!)
  - strettamente connessa all'eticità
  - obiettivi rilevanti e sensati
  - scelta appropriata degli endpoint
  - dimensione campionaria adeguata
  - test statistici adeguati
  - ....

## Aspetti economici (per la struttura, per il SSN in generale)



- Vengono rimborsate adeguatamente alla struttura tutte le spese?
- Cosa succede alla fine dello studio? Il medicinale (o altro) sarà disponibile in commercio ? Con quale regime di rimborsabilità/modalità di accesso? A quale prezzo rispetto alle alternative? Il paziente dovrà affrontare spese a suo carico?

# Proprietà dei dati e diffusione dei risultati



- Lo studio è registrato in un database pubblicamente accessibile? → questo argomento verrà trattato nel pomeriggio
- È previsto un impegno formale alla restituzione dei risultati ai ricercatori ed ai partecipanti?
- È previsto un impegno formale alla comunicazione dei risultati alla comunità scientifica (ad es. pubblicandoli sullo stesso registro)?

## Alcune criticità riguardano in particolare gli studi “osservazionali” ...

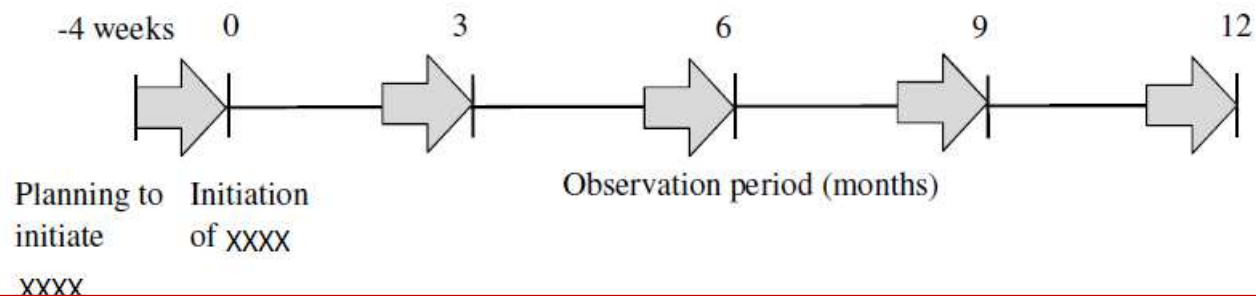
- Studi definiti “osservazionali”, che tali non sono, in quanto inducono un cambiamento della terapia, oppure l’acquisizione di una tecnologia non in uso
- “Registri” (anche no-profit!!) che monitorano solo uno specifico prodotto (farmaco, DM), senza confrontarlo con gli altri disponibili
- Studi privi di ipotesi e di obiettivi specifici
- Informazioni per i partecipanti eccessive, che ricalcano quelle degli studi sperimentali, oppure che descrivono la procedura/farmaco come se si trattasse dell’oggetto dello studio

Alcuni esempi

# Esempio 1: studio osservazionale sulla sicurezza di una nuova insulina basale (studio PASS, profit)



- Endpoint primario: variazione dell'incidenza di episodi ipoglicemici durante il periodo di osservazione (12 mesi) rispetto al periodo basale (4 settimane), durante il quale i pazienti continueranno ad assumere l'insulina basale (di qualsiasi tipo) prescritta nell'ambito del regime ipoglicemizzante in atto



Planned number of patients to be included: 1216 patients are expected to switch treatment to XXXX following the 4-week baseline period,



- La **decisione di iniziare lo studio deve precedere di 4 settimane l'avvio effettivo del trattamento con XXXX** e deve essere accompagnata da una dichiarazione del medico che attesta che l'uso della terapia corrente (per 4 settimane) non espone il paziente a rischi per la sicurezza

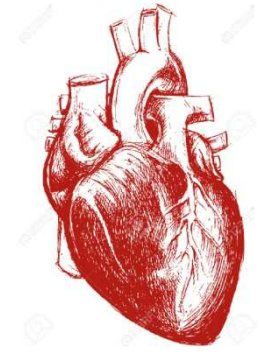
Il CE ritiene che lo studio **non** possa definirsi “non interventistico” → parere non favorevole

Inoltre....

- L'effetto della partecipazione allo studio rischia di essere lo switch dei pazienti in terapia con un'insulina long-acting ad un'insulina più costosa, senza vantaggi clinici rilevanti dimostrati
- Il prezzo per una confezione da 5 penne risulta di circa 60 euro, pari a quasi il doppio dell'insulina long-acting più economica...



# Esempio 2: studio osservazionale sull'epidemiologia e l'outcome dell'arresto cardiaco



## 2. OBIETTIVI:

Gli obiettivi dello Studio sono:

- 1) Implementazione di un registro italiano degli arresti cardiaci per la raccolta dati prospettica a livello nazionale (RIAC);
- 2) Studiare a livello nazionale l'incidenza degli arresti cardiaci extraospedaliero nella popolazione generale e gli esiti (ammissioni in ospedale ed esiti a lungo termine); Studio osservazionale prospettico multicentrico su pazienti soccorsi dai sistemi 118 che raccolgono dati relativi agli arresti cardiaci mediante l'utilizzo di RIAC;

- **N.B. sopravvivenza alla dimissione: 10-15%!!**

→ quando dare l'informazione al paziente? Che tipo di informazione?

→ ed al familiare??

# Informativa al paziente

## PRIMA

### **Descrizione dello Studio**

Sotto il coordinamento della Regione Emilia-Romagna (Assessorato Politiche per la Salute) e di Italian Resuscitation Council, si è ritenuto opportuno pianificare uno Studio Multicentrico Osservazionale con l'obiettivo di creare un registro nazionale degli arresti cardiaci al fine di valutare l'epidemiologia e l'outcome del paziente con arresto cardiaco in Italia. L'incidenza e l'outcome degli arresti cardiaci sia extra- che intra-ospedalieri verranno valutati in relazione al modello organizzativo di risposta all'emergenza extra- ed intra-ospedaliera, ed al livello di cura erogati al paziente ricoverato in Terapia Intensiva per il trattamento della fase acuta in caso di ripristino del circolo spontaneo.

Ogni anno circa 60.000 persone sono colpite da arresto cardiaco in Italia. Se le pratiche di rianimazione vengono effettuate entro un brevissimo tempo, riescono ad avere successo in circa il 40% dei casi, ma la morte può sopravvenire durante il ricovero ospedaliero per successive complicanze legate alla cosiddetta "sindrome post-arresto cardiaco". La disfunzione miocardica è la causa principale di morte precoce dopo rianimazione, mentre le gravi complicanze neurologiche sono la causa di circa il 70% degli esiti infausti dopo rianimazione cardiopolmonare. In generale la sopravvivenza alla dimissione ospedaliera dopo arresto cardiaco è di appena il 10-15%. Ci sono molte evidenze che l'implementazione della cura del paziente rianimato da arresto cardiaco tramite la standardizzazione di protocolli terapeutici, comprendenti soprattutto la gestione della temperatura e l'angiografia rapida con eventuale riperfusione, oltre all'ottimizzazione della ventilazione meccanica, al supporto d'organo, ed alla valutazione oggettiva della prognosi, migliora notevolmente la sopravvivenza alla dimissione ospedaliera, con buon recupero neurologico.

# Informativa al paziente

## PRIMA

Lo studio prevede di raccogliere i dati – normalmente riportati in cartella clinica - relativi alla risposta del sistema di emergenza intra-ospedaliero e, qualora si verifichi una ripresa del circolo spontaneo a seguito di rianimazione, alla cura erogata nel centro intensivo in cui è stato ricoverato per la gestione della fase acuta.

Vorremmo sottolineare che **il Suo Familiare** viene curato secondo l'abituale percorso diagnostico terapeutico-assistenziale in uso in questo Ospedale e che lo Studio *“Registro Italiano Arresti Cardiaci – RIAC: Raccolta dati prospettica multicentrica per studiare l'epidemiologia e l'outcome dell'arresto cardiaco in Italia”* non prevede l'utilizzo di farmaci sperimentali o di specifiche indagini strumentali aggiuntive rispetto a quanto previsto secondo gli standard di trattamento.

I dati in forma rigorosamente anonima e senza che sia in alcun modo identificabile il paziente da cui provengono, verranno trasmessi al centro di coordinamento Nazionale dello studio (Italian Resuscitation Council) allo scopo di valutare l'epidemiologia e l'outcome dell'arresto cardiaco in Italia.

L'informativa si rivolge a volte al paziente , a volte al familiare.  
Il consenso viene richiesto al paziente (quando? Mentre è in arresto cardiaco??)...



- **Informativa al paziente**

## PRIMA

**La informiamo che lo Studio è stato approvato da un Comitato Etico indipendente.**

Richiediamo, inoltre, la Sua autorizzazione ad informare il Medico curante della partecipazione a questo Studio.

Infine, per una valutazione a distanza degli esiti, è nostra intenzione contattarLa tra sei mesi, direttamente o attraverso il Suo Medico curante, per la verifica del Suo stato di salute.

### **Libertà del paziente di decidere**

- La Sua partecipazione allo Studio è volontaria;
- Può ritirare il Suo consenso in qualsiasi momento, anche senza alcun motivo, senza avere alcuno svantaggio e senza che ciò influisca sulle cure a Lei necessarie;
- Ha diritto ad un tempo sufficiente per riflettere sulle informazioni ricevute, discuterne con altri o per porre eventuali domande;
- Se ha qualche domanda durante lo Studio, il medico è disponibile a fornirle adeguate spiegazioni. In ogni caso, potrà sempre fare riferimento al Responsabile dell'Unità Operativa.

### **Informativa ai sensi del D.Lgs. n. 196 del 30/06/2003**

Con l'entrata in vigore del Decreto Legislativo n. 196/2003 recante disposizioni per la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali, Le forniamo le seguenti informazioni riguardanti l'utilizzo dei dati personali.

- **Fonti dei dati**

I dati personali rilevati nel corso dello Studio suddetto vengono raccolti dal personale sanitario. In ogni caso tutti questi dati sono trattati nel rispetto della citata legge e degli obblighi di riservatezza.

## Diapositiva 13

---

51

5320376; 10/10/2016

# PARERE CE: revisione foglio informativo

Gentile signore/a,

con la presente informativa Le chiediamo di poter utilizzare alcuni dati riguardanti il Suo stato di salute e l'assistenza che Le è stata fornita durante la Sua permanenza in Terapia Intensiva, allo scopo di analizzarli congiuntamente a quelli di altri pazienti che come lei hanno avuto un arresto cardiaco.

Il nostro obiettivo è quello di studiare la numerosità e frequenza di arresti cardiaci e la sopravvivenza dei pazienti in funzione dell'assistenza ricevuta in Terapia Intensiva, in modo da migliorare in futuro il trattamento e l'assistenza per questi pazienti.

Questa raccolta nasce spontaneamente da un'iniziativa promossa dalla Regione Emilia-Romagna (Assessorato Politiche per la Salute) e da Italian Resuscitation Council (Gruppo Italiano per la Rianimazione Cardiopolmonare) e che come clinici condividiamo.

Se deciderà di acconsentire, utilizzeremo i suoi dati personali per questa finalità; inoltre tra alcuni mesi ci metteremo in contatto con il suo medico curante per verificare il Suo stato di salute.

I Suoi dati personali verranno trasmessi, in forma rigorosamente anonima (senza che Lei sia in alcun modo identificabile), al centro di coordinamento Nazionale dello studio (Italian Resuscitation Council, con sede a Bologna) e saranno trattati in maniera tale da garantirne la riservatezza, in accordo a quanto previsto dal Decreto Legislativo n. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali".

**La informiamo inoltre che la raccolta e la trasmissione di questi dati è stata approvata dal Comitato etico per le sperimentazioni cliniche dell'APSS.**

**Per qualsiasi problema, informazione o domanda potrà rivolgersi al dottor ...**

## Esempio 3: studio osservazionale con nuovo elettrocatetere (indagine clinica post-market, profit)



- Endpoint primario: percentuale di successo dell'impianto a 3 mesi per i soggetti indicati
- Verranno inclusi soggetti in cui si prevede di impiantare questa nuova tipologia di elettro-cateteri
- La firma del consenso avviene prima dell'impianto
- Nel protocollo è riportato che i soggetti ricevono lo standard di cura
- Lo studio prevede un "arruolamento competitivo"



- Il CE ritiene che lo studio non sia in linea con la pratica clinica corrente presso il centro
- Vengono infatti richiesti al centro 25 pazienti nell'arco di 18 mesi di inclusione quando **nell'anno 2013** gli elettrocateri oggetto dello studio **non sono stati utilizzati**
- Ritenendo quindi che lo studio possa **indurre ad incentivare l'utilizzo** di tale elettrocatero rispetto agli altri utilizzati di routine presso il centro, per ragioni di fattibilità locale il CESC non ritiene di procedere con l'approvazione

## Esempio 4: registro dei pazienti che ricevono l'impianto del dispositivo XY per ginocchio (studio no profit monocentrico)



- Scopo del nostro studio è quello di creare un **registro di questo DM** per la raccolta, l'archiviazione e l'elaborazione di dati omogenei al fine di valutare in modo oggettivo la sopravvivenza degli impianti, i risultati funzionali, i failure end point e la natura del fallimento

### Considerazioni

- perché lo studio non viene proposto dal fabbricante?
- perché, visto che lo studio è spontaneo, non si paragona con le altre strategie terapeutiche per quella medesima patologia?

## Esempio 5: analisi genetiche ed *incidental findings*



### Incidental findings

“Nel caso delle analisi genetiche e genomiche si applica a **mutazioni o variazioni che possono avere implicazioni cliniche**, ma che sono state **scoperte casualmente** nel corso di un’indagine avviata per una indicazione medica diversa.

Non tutti questi reperti al momento sono interpretabili e possono avere un significato incerto” (parere CNB 2016)

# La comunicazione degli IF

## Autorizzazione generale del Garante Privacy al trattamento dei dati genetici n. 8/2014

- Nell'informativa devo essere riportati anche “i risultati conseguibili anche in relazione alle **notizie inattese** che possono essere conosciute per effetto del trattamento dei dati genetici”
- Nel consenso “all'interessato è richiesto di **dichiarare se vuole conoscere o meno i risultati dell'esame o della ricerca, comprese eventuali notizie inattese** che lo riguardano, **qualora queste ultime rappresentino per l'interessato un beneficio concreto e diretto** in termini di terapia o di prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive.”

*Parere CNB “Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche” (marzo 2016)*

**Raccomandazione 1**

v. si rispetti, nella acquisizione del consenso informato, il diritto all'autodeterminazione del paziente e pertanto sia lasciata al consultando, una volta che ha compreso la differenza tra le diverse tipologie degli IF, **la scelta di decidere quali risultati conoscere.**

**Il paziente deve essere libero di scegliere se rifiutare le informazioni sugli IF,** oppure ricevere solo informazioni relative alle patologie prevenibili o trattabili, o ancora conoscere anche i dati che riguardano condizioni patologiche al momento non prevenibili né curabili.

## Raccomandazione 4

Per quanto riguarda la questione del ritorno di informazioni ai soggetti che hanno concesso i propri **campioni biologici ai fini di ricerca**, il CNB ritiene che, nel caso di ricerche che prevedono la raccolta di larghi campioni, **sia irrealistico pensare di ricontattare i proprietari per aggiornarli sui risultati, che peraltro, ad oggi, difficilmente potrebbero avere un valore clinico di interesse individuale.**

Il CNB raccomanda, comunque, che nel modulo del consenso informato sia **sempre specificato se vi sia o meno questa possibilità** e, in caso affermativo, sia lasciata all'interessato la scelta delle informazioni che desidera ricevere.

- Sperimentazione di fase III, randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo che prevede indagini genetiche (sia obbligatorie che facoltative)
- valutazione dell'effetto della naturale variazione genetica (polimorfismi a singolo nucleotide -SNPs) in geni selezionati, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, PD-1, PD-L1, PD-L2 e CTLA4, **sugli endpoint clinici e/o l'incidenza di eventi avversi**
- Però.... il gene CTLA4 può essere responsabile di una forma dominante di *Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*
- la letteratura riconosce l'esistenza di una forma, anche se rara, causata da mutazioni nel gene CTLA4
- una eventuale mutazione in questo gene può essere **causativa di ALS** e quindi **condiziona la prognosi e la terapia**



**Incidental finding!!**

## Problema

- diversi Sponsor, sia industriali che no profit, **si rifiutano di fornire eventuali IF** e, pertanto, non accettano di inserire nel Modulo di Consenso la possibilità, a richiesta dell'interessato, di conoscere risultati e/o eventuali notizie inattese qualora **queste ultime rappresentino per l'interessato un beneficio concreto e diretto in termini di terapia o di prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive**



**Ad esempio, un CE ha proposto di inserire nell'informativa la seguente frase:**

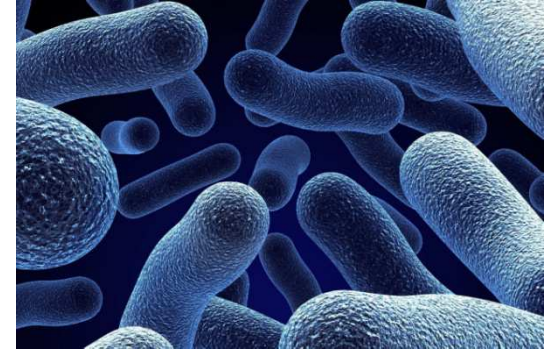
*«Nel corso dello studio, ci potrebbero essere delle scoperte che potrebbero avere una conseguenza per la Sua salute e quella della sua famiglia. Se questo avviene, l'investigatore dello studio potrebbe contattarLa e spiegarle tali informazioni. Questo contatto può avvenire anche attraverso il Suo medico curante.»*

## Risposta dello sponsor

*«...la decisione di non fornire i risultati è una decisione Global su uno studio che coinvolge oltre 1000 pazienti WW e che tale approccio trova riscontro in tutti gli studi di XXXX, in quanto la correlazione dei geni da lei menzionati con la possibile insorgenza di alcune malattie **esula dagli scopi del protocollo** e dalle ricerche sui nostri farmaci.»*

*«Purtroppo non è possibile dare seguito all'integrazione proposta poiché come già ribadito, lo Sponsor non fornirà i risultati delle **ricerche puramente esplorative** effettuate sui soggetti, che non hanno alcuna finalità prognostica e sul possibile futuro trattamento. Di conseguenza non potrà sussistere argomento di discussione tra medico e paziente relativo alle "scoperte" sulla salute, essendo queste ultime né disponibili né divulgabili dallo Sponsor.*

## Esempio 6: Studio Clinico no profit con antibiotico



- Studio randomizzato in doppio cieco multicentrico che ha come obiettivo quello di valutare i benefici di una infusione continua di un antibiotico rispetto all'infusione a boli di comune pratica clinica
- L'infusione continua del farmaco permetterebbe di mantenere una concentrazione plasmatica sempre superiore alla concentrazione minima inibente, mentre durante la somministrazione a boli vi è la possibilità di scendere al di sotto di tale dose e selezionare così ceppi multiresistenti

- Criticità:

1. Nel RCP al punto 6.3 è così riportato: Dopo la ricostituzione le soluzioni ricostituite iniettabile o per infusione endovenosa devono essere usate immediatamente.

**L'intervallo di tempo tra l'inizio della ricostituzione e la fine dell'iniezione o infusione endovenosa non deve superare un'ora**

## 2. Fase IV dello studio?

via di somministrazione

in infusione continua non prevista in scheda  
tecnica

## 3. Randomizzazione in doppio cieco?

Il farmaco deve essere allestito subito prima  
dell'infusione

- Il Comitato Etico del Centro Coordinatore ha espresso parere sospensivo ma nelle motivazioni non viene fatto cenno alle criticità da noi rilevate
- Attualmente siamo in attesa di una risposta da parte del promotore
- Aifa non ha ancora espresso un parere

## Esempio 7: Studio Clinico no profit su schema antitumorale

- Cetuximab e cisplatino con o senza paclitaxel nel tumore testa collo ricorrente/metastatico
- Obiettivo primario: sopravvivenza libera da malattia
- Terapia di riferimento: cetuximab+cisplatino
- Terapia sperimentale:  
cetuximab+cisplatino+paclitaxel

- Il CESC ha ritenuto che il braccio di confronto con cetuximab/ cisplatino non fosse etico dato che il **gold standard** è costituito da cisplatino/cetuximab e 5 fluorouracile
- Il CESC ha rifiutato il parere unico che era già stato espresso



## Esempio 8: utilizzo colture autologhe di cellule staminali limbari



- Una U.O di Oculistica chiede di essere autorizzata all'impiego di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva preparate ai sensi del D.M 16/01/2015 per 3 pazienti dalla *cell factory* "Banca degli occhi"
- Valutata la documentazione, il CESC ritiene di approvarne l'impiego nella seduta di maggio 2016
- Successivamente ad Agosto perviene un diniego all'utilizzo da parte di AIFA

- **Le motivazioni del diniego**

1. Pazienti non sono in pericolo di vita

2. Esiste alternativa terapeutica registrata

Lo sperimentatore chiede al CESC un parere al Diniego

Dato che pur concordando con AIFA riguardo il pericolo di vita, si ritiene che, data la presenza di dolore oculare costante, inabilità lavorativa e rischio di progressione ingravescente della superficie oculare fino al danno d'organo, attestata dal medico curante, tali pazienti presentino le caratteristiche di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di grave danno alla salute e pertanto rientrano tra i casi previsti dal D.M 16/01/2015

DECRETO del Ministero della Salute 16 gennaio 2015  
**Disposizioni in materia di medicinali per terapie  
avanzate preparati su base non ripetitiva**

Art. 3.

*Autorizzazione all'utilizzazione di medicinali per terapie  
avanzate preparati su base non ripetitiva*

1. I medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva possono essere impiegati esclusivamente negli IRCCS, nelle aziende di cui all'art. 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419, nonché nelle aziende e presidi ospedalieri di cui all'art. 4 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, su singoli pazienti, in mancanza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita **o di grave danno alla salute.**

- L'alternativa terapeutica disponibile in commercio è al momento in classe CNN e non ha la rimborsabilità AIFA, inoltre l'elevato costo (95.000 verso 12.290 euro ) non permetterebbe allo stato attuale di trattare subito tutti e tre i pazienti.
- Il CESC ritiene che sia opportuno chiedere ad AIFA una rivalutazione del giudizio espresso

## Esempio 9: studio randomizzato su contraccettivo (anello vaginale) vs contraccettivo orale combinato

Polizza assicurativa “standard”: esclude danni congeniti o malformazioni provocate in donne incinte partecipanti alla sperimentazione

Lo Sponsor ha chiarito che la polizza assicurativa non copre eventuali gravidanze accidentali, in quanto sono un danno causato da inefficacia del trattamento in studio (escluso normalmente dalle polizze).

Inoltre, non era prevista la copertura per danni congeniti o malformazioni provocate in donne incinte partecipanti alla sperimentazione in quanto le donne incinte non possono partecipare allo studio poiché non è noto se il trattamento causi danni fetali.

Qualora una partecipante dovesse rimanere incinta in corso di studio, dovrà interrompere immediatamente l'uso dell'anello vaginale.

## Parere del CE

- Secondo il CE, l'obbligo di dotarsi di polizza assicurativa specifica ha ad oggetto lo studio clinico in tutta la sua ampiezza
- Dal momento che lo studio riguardava "l'efficacia e la sicurezza" del farmaco e le malformazioni fetali rientrano nel rischio specifico riguardante la sicurezza del farmaco medesimo
- Non basta escludere le donne in stato di gravidanza al momento dell'ingresso nello studio, poiché vi è sempre il rischio che si instauri una gravidanza nel corso dello studio
- L'embrione potrebbe quindi essere esposto all'effetto ormonale del farmaco, prima del riconoscimento dello stato di gravidanza

Grazie dell'attenzione!!

