



## Dichiarazione ICMRA sugli studi clinici

24 giugno 2020

La Coalizione Internazionale delle Autorità Regolatorie dei Farmaci (ICMRA) si impegna a contrastare la pandemia globale da COVID-19:

I membri dell'ICMRA svolgono un ruolo importante nel sostenere lo sforzo globale per combattere la pandemia da COVID-19. I componenti della Coalizione hanno intensificato la loro collaborazione a livello mondiale al fine di facilitare e accelerare lo sviluppo e la valutazione di terapie e diagnostica, compresi i possibili vaccini, per combattere la SARS-CoV2. Questa dichiarazione è rivolta a tutti gli stakeholders coinvolti, ai pazienti, agli sperimentatori, ai ricercatori, al mondo accademico, alle agenzie regolatorie e all'industria farmaceutica.

- La pandemia da COVID-19 richiede trattamenti la cui qualità, efficacia e sicurezza sia basata su prove solide. Ottenere prove affidabili è possibile principalmente attraverso studi clinici controllati randomizzati ben progettati. Studi osservazionali e *“Real-World evidence”* possono essere integrati negli studi clinici controllati, specialmente se impiegati per supportare l'uso di medicinali riconvertiti o per generare ipotesi, fornendo informazioni fondamentali sulla sicurezza.
- Mentre la pandemia sta accelerando in alcuni paesi, in altri sta rallentando dopo la prima ondata di infezioni, gravi malattie e decessi. Laddove la pandemia è in decremento, si crea una concomitante diminuzione della pressione sugli operatori sanitari e sui sistemi sanitari. In ogni caso, il virus non è scomparso, né si è raggiunta l'immunità di gregge. Lo sviluppo e l'accesso diffuso a vaccini e a terapie sicure ed efficaci contribuiranno ulteriormente, unitamente ai nostri sforzi, a ridurre la diffusione del virus e delle infezioni. Tuttavia, anche se si sviluppessero vaccini efficaci e sicuri, non sappiamo quale percentuale della popolazione sarebbe protetta, né la durata della risposta immunitaria protettiva.
- In questo momento, stiamo ottenendo i risultati dei primi studi clinici in corso per fornire alcune risposte urgenti su farmaci, prodotti biologici e vaccini, con il primo farmaco antivirale (remdesivir) che ha dimostrato una certa efficacia con un livello accettabile in termini di sicurezza. È stato scoperto che il desametasone migliora la sopravvivenza nei pazienti ospedalizzati. D'altra parte, i rapporti disponibili dagli studi sull'idrossiclorochina hanno mostrato la sua mancanza di efficacia per il trattamento della COVID-19. Nuove informazioni sulla patogenesi della malattia stanno aiutando a comprendere il potenziale meccanismo d'azione di alcuni farmaci. Gli studi clinici sui vaccini sono in fase di avvio. Man mano che ulteriori informazioni diventano disponibili, è necessario un monitoraggio tempestivo dei pazienti e la diffusione di informazioni al personale medico.

- Nei paesi dove il numero di casi di infezione da COVID-19 è diminuito, gli studi clinici in corso sono attualmente a rischio in quanto si è ridotta la partecipazione dei soggetti arruolati, il che significa che la potenza statistica dello studio potrebbe non essere sufficiente per giungere a conclusioni valide. Inoltre, la pandemia rende difficile selezionare, gestire e seguire i partecipanti allo studio a causa delle restrizioni sulle visite, a volte a causa dei viaggi, e quando le visite creano rischi sia per i partecipanti che per gli operatori sanitari coinvolti nella sperimentazione.
- Le agenzie regolatorie hanno lavorato per anticipare il più possibile questi problemi fornendo agilità normativa al fine di garantire che i medicinali e i vaccini mantengano un elevato standard di qualità e che le sperimentazioni rimangano conformi alla *Good Clinical Practice*, in modo da produrre risultati attendibili, proteggendo al contempo i diritti e la sicurezza dei partecipanti. Le agenzie regolatorie si impegnano a sostenere gli sperimentatori e gli operatori sanitari affinché possa continuare l'arruolamento di partecipanti in sperimentazioni prioritarie capaci di produrre risultati solidi e affidabili, necessari per supportare le decisioni normative.
- Poiché i soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica partecipano volontariamente allo studio dedicando il loro tempo e assumendosi il rischio di fornire evidenze che non possono essere ottenute diversamente, sussiste un obbligo etico nel completamento delle sperimentazioni cliniche, a condizione che il rapporto benefici/rischi rimanga positivo, di modo che i partecipanti e gli altri soggetti coinvolti possano trarre beneficio delle informazioni che hanno contribuito a produrre. I risultati delle sperimentazioni devono inoltre essere condivisi direttamente con loro, nonché pubblicati a livello internazionale su riviste specializzate e resi accessibili al pubblico.
  - **Gli studi prioritari** sono considerati dall'ICMRA come studi che affrontano esigenze mediche insoddisfatte e presentano le seguenti caratteristiche:
  - Caratteristiche intrinseche della sperimentazione
    - Progettazione metodologicamente solida e uso di endpoint ben definiti (es. sopravvivenza, ventilazione invasiva richiesta) e,
    - Sufficiente potenza statistica per concludere lo studio con risultati attendibili;
  - Caratteristiche estrinseche della sperimentazione
    - Reclutamento realistico e capacità di completamento;
    - Test sui farmaci in una fase di sviluppo più avanzata: studi clinici che presentano già dati di utilizzo sull'uomo o che sono in fase II, perché le probabilità di successo sono maggiori e in caso di successo, i farmaci saranno disponibili più rapidamente per i pazienti; o,
    - Test su farmaci riconvertiti con una solida base farmacologica, in virtù della quantità di dati farmacologici e di sicurezza preesistenti;
      - Sono rivolti alle complicanze più gravi di COVID-19, come danno polmonare respiratorio acuto, tempesta di citochine, sindrome infiammatoria multi-sistemica nei bambini e complicanze trombotiche utilizzando immunomodulatori o farmaci antitrombotici
      - Testano le terapie con una via di somministrazione più semplice e hanno una durata di trattamento più breve, in particolare alla luce delle esigenze dei paesi a basso e medio reddito con sistemi sanitari meno solidi.
- I membri dell'ICMRA incoraggiano:
  - gli sperimentatori e gli operatori sanitari a garantire che gli studi clinici vengano completati, analizzati e comunicati e che i partecipanti siano tenuti informati dei risultati che hanno contribuito a produrre;

- gli sperimentatori a fornire pieno accesso ai dati ottenuti dagli studi, sia positivi che negativi;
  - gli sperimentatori a prendere in considerazione l'uso di *master protocols* nella sperimentazione clinica, come gli studi a cestino (*basket trial*), gli studi a ombrello (*umbrella trial*) o i *platform trials*, per garantire che l'attuale ricerca clinica globale sul COVID-19 sia caratterizzata da un arruolamento adeguato a generare dati attendibili;
  - gli sperimentatori ad impegnarsi a collaborare per garantire che gli studi clinici soddisfino i loro obiettivi in questo periodo senza precedenti di investimento nella ricerca clinica;
  - gli sperimentatori a non avviare lo studio di nuove terapie in caso di numero esiguo di pazienti disponibili per il reclutamento, che renderebbe difficoltoso il completamento dello studio. In tal caso, dovrebbe essere data priorità al completamento delle sperimentazioni già avviate. Ciò potrebbe non applicarsi agli studi esplorativi.
- 
- Se si lavora insieme a livello mondiale, le agenzie regolatorie potranno accelerare e condividere la valutazione dei risultati degli studi ad esse sottoposti, per fornire analisi chiare e trasparenti sui rischi e benefici, a supporto dell'approvazione di farmaci, prodotti biologici e vaccini efficaci e sicuri contro il COVID-19.