

## Valutazione degli studi sull'infezione da SARS-CoV-2 da parte dei Comitati Etici

### Premessa

Durante un periodo di emergenza come quello che stiamo vivendo in relazione alla pandemia da COVID-19, è essenziale bilanciare la necessità di ottenere nel periodo di tempo più breve possibile evidenze utili a guidare gli interventi di sanità pubblica e i protocolli assistenziali, con la necessità di considerare centrale il rispetto di standard etici elevati nella conduzione delle attività di ricerca.

A tale proposito l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dato indicazioni su come assicurare il rispetto degli standard etici nell'attuale situazione di emergenza<sup>1</sup>. Tra i principi generali indicati dall'OMS, da applicarsi per ogni tipologia di studio, vi sono:

1. **La ricerca rappresenta un imperativo etico durante una emergenza; solo attraverso la ricerca è possibile acquisire in modo strutturato risposta a quesiti vitali per la prevenzione e la cura. E', però, necessario organizzare le attività di ricerca in modo da ridurre al minimo l'impatto sugli interventi di risposta all'emergenza:** ciò significa ridurre quanto più possibile l'impatto della ricerca sul personale, attrezzature, strutture o altre risorse necessarie per gestire l'emergenza ed evitare che le risorse dedicate alla ricerca vengano sottratte a risorse destinate agli interventi di risposta. **Per ridurre lo spreco di risorse ed evitare duplicazioni e studi sottodimensionati, è importante promuovere soprattutto attività collaborative di ricerca a livello nazionale e internazionale.**
2. **Le reti di ricerca collaborative devono tenere conto di esigenze generali e locali**, garantendo che le singole comunità possano avere un beneficio dalla partecipazione alla ricerca (ad esempio promuovere l'apprendimento a livello locale).
3. **È importante coinvolgere nella ricerca le comunità locali**, fin dall'avvio del processo decisionale.
4. Bisogna assicurare la revisione etica indipendente dei progetti di ricerca, supportando e coordinando le risorse esistenti. **Tutti i progetti debbono comunque avere una valutazione etica indipendente**, ad eccezione delle attività di sanità pubblica portate avanti in modo routinario<sup>2</sup> per le quali non è necessaria una revisione etica indipendente anche se debbono essere rispettati in ogni caso i principi etici.
5. Tutte le ricerche condotte durante una emergenza di sanità pubblica devono **avere una validità scientifica e un valore sociale.**
6. I **partecipanti devono essere trattati con rispetto e devono essere selezionati in modo da minimizzare i rischi**, proteggere (ma non escludere) le popolazioni vulnerabili, massimizzare il valore sociale e le collaborazioni in rete e garantire la validità scientifica della ricerca.
7. **Il consenso informato è un requisito fondamentale ed è necessario assicurare che i partecipanti abbiano chiari i rischi e i benefici nel corso di una emergenza pubblica, anche se ciò può essere particolarmente difficile**, perché alcuni rischi possono non essere noti e vi può essere la percezione che qualsiasi intervento correlato alla ricerca possa "essere meglio che niente". È essenziale che non vengano avviate attività di ricerca in assenza di un rationale scientifico che consenta di ipotizzare che l'intervento sia sicuro ed efficace e che il rischio per i partecipanti sia stato minimizzato e sia ragionevole.

---

<sup>1</sup> WHO. Ethical standards for research during public health emergencies: Distilling existing guidance to support COVID-19 R&D. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/liverecovery-save-of-ethical-standards-for-research-during-public-health-emergencies.pdf>

<sup>2</sup>World Health Organization. WHO guidelines on ethical issues in public health surveillance. 2017

8. **I partecipanti devono essere pienamente informati** sulla raccolta, conservazione, utilizzo futuro, bio-banking e trasferimento all'estero del materiale biologico. I ricercatori devono rendere pubbliche le informazioni non appena disponibili.
9. **I ricercatori, finanziatori delle ricerche e i governi devono garantire a chi ha partecipato alle ricerche ed alle comunità l'accesso a qualsiasi beneficio** originato dalla loro partecipazione, rendendo disponibili tempestivamente gli interventi efficaci.

La Commissione Europea ha emanato linee guida specifiche mirate a come garantire durante l'epidemia COVID-19 la conduzione di trial clinici, date le numerose difficoltà da superare per continuare i trial clinici, tra le quali la restrizione alle visite alle strutture sanitarie, la scarsa disponibilità di risorse tutte concentrate nell'affrontare l'emergenza, la necessità di isolamento e quarantena per alcuni partecipanti agli studi. Ciò può rendere difficile la conduzione degli studi, il raggiungimento degli obiettivi fissati, l'esecuzione delle visite cliniche necessarie, la fornitura dei farmaci in studio<sup>3</sup>.

### **Le indicazioni normative**

Per migliorare la capacità di coordinamento e di analisi delle evidenze scientifiche disponibili sui medicinali e per la gestione delle sperimentazioni in condizioni di emergenza sono stati emanati:

- il Decreto Legge n.23 dell'8 aprile 2020, art. 40 "*Disposizioni urgenti in materia di sperimentazione dei medicinali per l'emergenza epidemiologica da COVID*" che ha sostituito il Decreto Legge 17 marzo 2020 n. 18 art.17 "*Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali e dispositivi medici per l'emergenza epidemiologica da COVID*";
- la Circolare AIFA del 22 maggio 2020 sulle "*Procedure semplificate per gli studi e gli usi compassionevoli per l'emergenza da COVID-19*", che ha fornito indicazioni sull'applicazione del DL 8/4/2020 n.23, art.40;
- la Comunicazione AIFA "*Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19)*" emanata per la prima volta il 12 marzo 2020 e aggiornata il 7 aprile 2020.

### **Studi clinici sperimentali, studi osservazionali sui farmaci e programmi di uso terapeutico compassionevole**

Secondo quanto indicato dai DL sopra citati, dalla Circolare esplicativa dell'AIFA e dalla Comunicazione AIFA, per la valutazione etica di questi studi, limitatamente al periodo dello stato di emergenza, di cui alla delibera del Consiglio dei Ministri in data 31 gennaio 2020, ferme restando le disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali, bisogna seguire il seguente iter:

- gli studi trasmessi dai ricercatori vengono valutati preliminarmente dalla Commissione tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA; successivamente vengono valutati dall'Autorità competente AIFA (Ufficio Sperimentazione Clinica) e dal Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, quale comitato etico unico nazionale per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano per pazienti con CoViD-19. Vengono approvati i progetti che hanno avuto un parere favorevole da parte della CTS, di AIFA e del Comitato Etico dell'Istituto Lazzaro Spallanzani.
- La documentazione deve essere inviata contemporaneamente all'AIFA e al Comitato etico Nazionale dell'INMI Spallanzani alle caselle di posta [sperimentazione.clinica@aifa.gov](mailto:sperimentazione.clinica@aifa.gov) e [comitatoetico@inmi.it](mailto:comitatoetico@inmi.it).

---

<sup>3</sup> *Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic.*  
[https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en).

Esclusivamente per la sottomissione di richieste di autorizzazione di sperimentazioni cliniche inerenti il trattamento in generale del COVID-19, laddove non sia possibile procedere in OsSC, è accettato l'invio in cartaceo ad AIFA e in formato elettronico alla mail ordinaria del Comitato etico unico nazionale dell'INMI Lazzaro Spallanzani - IRCCS.

- La proposta di sperimentazione clinica o studio osservazionale deve contenere almeno le seguenti informazioni: il razionale; la tipologia di trattamento proposto (medicinale o composto, dosaggio e modalità di somministrazione); il beneficio atteso ed i rischi prevedibili; se il medicinale è già autorizzato per indicazioni differenti o se è in fase di sviluppo e, nell'ultimo caso, se sono disponibili risultati di studi preclinici e clinici; il target dei soggetti a cui dovrebbe essere somministrato. Dovrà inoltre essere specificata l'origine e la modalità di fornitura del medicinale o farmaco. Infine, si segnala che gli studi dovrebbero concentrarsi su esiti di rilievo (decessi, intubazione/estubazione ecc.) e su una numerosità in grado di fornire risposte chiare.
- Questo percorso deve essere seguito per:
  - tutti gli studi clinici sperimentali sui medicinali di fase I, II, III e IV,
  - gli studi osservazionali prospettici farmacologici, definiti dalla Circolare AIFA del 22 maggio 2020 come **“studi relativi a farmaci utilizzati nella normale pratica clinica secondo le indicazioni autorizzate”**,
  - i programmi di uso terapeutico compassionevole per pazienti con COVID-19, definiti dalla Circolare AIFA del 22 maggio 2020 come **“programmi presentati, da parte di un'azienda farmaceutica, per l'impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico predefinito e identico per tutti i pazienti”**.
- I centri che oltre all'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma saranno coinvolti nello studio verranno inseriti come satelliti e i **relativi Comitati etici di riferimento sebbene non formalmente chiamati ad esprimersi, dovranno accettare il parere unico del Comitato etico nazionale**, e dovranno compilare l'Appendice 8 (DL 21 dicembre 2007). Analogo percorso dovrà essere seguito per gli eventuali emendamenti sostanziali.
- Ove non possibile ottenere il **consenso informato** con le modalità consuete, devono essere prese in considerazione procedure alternative per l'ottenimento dello stesso, secondo quanto stabilito dalla comunicazione AIFA 12 marzo 2020 aggiornata il 7 aprile 2020. *“L'attuazione di tali procedure alternative (contatti telefonici, seguiti da e-mail di conferma o sistemi elettronici validati) non esenta dall'ottenimento del consenso scritto non appena la situazione lo permetta, alla prima occasione in cui il soggetto si presenti al centro. L'opportunità di ottenere il consenso dai soggetti deve essere sempre privilegiata rispetto ad altre soluzioni, anche nei casi di soggetti che si trovano in condizioni di isolamento, per i quali si può far uso di telecamere o di fotografie della documentazione prese attraverso le barriere di isolamento trasparenti. Nel caso di temporaneo consenso in forma verbale, è necessaria la presenza di un testimone imparziale che attesti l'avvenuta somministrazione del consenso e apponga data e firma sul documento di consenso informato. È compito dello sperimentatore attestare la modalità di selezione del testimone imparziale. Restano, in ogni caso, ferme le norme in relazione alla disciplina sul trattamento dei dati personali, con particolare riferimento all'acquisizione del consenso al trattamento degli stessi effettuato nell'ambito della sperimentazione clinica”*.

Dalla lettura dei Decreti Legge sopra citati e della Circolare esplicativa dell'AIFA, si possono derivare le seguenti indicazioni:

- **gli studi su medicinali che rientrano tra quelli per i quali è stato previsto un percorso nazionale non devono essere presentati per parere ai Comitati Etici locali.** Dovranno comunque essere notificati ai Comitati Etici locali, che dovranno compilare l'Allegato 8 **solo per presa visione**. La notifica garantirà inoltre la conoscenza a livello locale delle attività di ricerca in corso e consentirà la valutazione della fattibilità locale e, ove richiesto, l'autorizzazione allo studio da parte della Direzione Aziendale. Non dovrà naturalmente essere richiesto il pagamento della tariffa.
- **Il plasma da donatore, non trattato industrialmente,** è da considerarsi quale emocomponente e gli studi non devono quindi seguire il percorso nazionale previsto per gli studi su medicinali, mentre in caso di processazione del plasma, con metodiche industriali, si ricade nella definizione di farmaco.
- **Gli studi osservazionali prospettici riguardano farmaci utilizzati nella normale pratica clinica.** Poiché l'utilizzo di questi farmaci per il trattamento delle infezioni COVID-19 è per definizione off-label, per valutare se gli studi possono essere considerati osservazionali, bisognerà **fare riferimento alle Schede Informative AIFA per l'utilizzo di questi farmaci nella terapia delle infezioni da COVID-19** pubblicate sul sito dell'AIFA. Fino a questo momento sono state rese disponibili schede informative per i seguenti farmaci: cloroquina/idrossicloroquina, azitromicina, darunavir/cobicistat, eparine a basso peso molecolare, lopinavir/ritonavir.
- **Non dovranno quindi essere considerati osservazionali** studi che si discostano dalla normale pratica clinica, perché utilizzano ad esempio combinazioni di farmaci diverse da quelle previste dalle schede informative di AIFA e/o che si propongono di utilizzare dosaggi diversi da quelli previsti.
- **Per la valutazione etica indipendente degli studi retrospettivi osservazionali su farmaco bisogna seguire l'iter comunemente applicato** per questa tipologia di studi, che non è modificato dalle norme applicate per l'emergenza COVID-19.
- Le valutazioni dell'uso terapeutico nominale, ossia l'impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per singoli pazienti, **NON devono essere sottoposte per valutazione al Comitato etico nazionale, ma rimangono di competenza dei Comitati etici locali.**

### **Studi clinici sperimentali e studi osservazionali non su medicinali**

Il Decreto Legislativo e il Decreto Legge sopra citati si riferiscono esclusivamente agli studi su medicinali. Per tutti gli altri studi, bisogna **seguire l'iter comunemente applicato** per questa tipologia di studi, iter che non è stato modificato dalla emergenza COVID-19.

### **Emergenza e rispetto degli standard etici**

Come sottolineato in apertura, in un periodo di emergenza è necessario prestare particolare attenzione agli aspetti etici della ricerca, per evitare che, data la straordinarietà della situazione, non vengano rispettati gli standard di buona pratica; in particolare:

- il consenso informato, anche se le condizioni nelle quali si svolge la ricerca sono difficili, deve comunque essere raccolto in modo da garantire che coloro che decidono di partecipare alla ricerca abbiano effettivamente compreso e valutato rischi e benefici ed abbiano potuto decidere in modo informato e consapevole;
- il parere del Comitato Etico, a livello nazionale o locale, a seconda di quanto previsto per le diverse tipologie di studio, deve essere un pre-requisito non derogabile all'avvio di progetti di ricerca; da questo punto di vista, è essenziale che i Comitati Etici assicurino l'espressione dei pareri richiesti

modulando l'attività in ragione dell'urgenza e promuovendo modalità di lavoro compatibili con l'attuale fase;

- è opportuno promuovere, quanto più possibile, attività di ricerca in rete per ridurre la frammentazione e utilizzare al meglio le scarse risorse disponibili nella fase di emergenza.