

# **Decisioni entro lo studio: apertura del cieco e conclusione**

## **Introduzione**

Le decisioni “entro lo studio” sono decisioni che devono essere prese una volta che lo studio clinico è già iniziato, ad esempio se viene alla luce un problema inaspettato. Tali decisioni possono avere come esito procedure per mitigare il problema o persino la conclusione anticipata della sperimentazione.

Questo articolo tratta due tipi specifici di decisioni entro lo studio: Apertura del cieco (rottura dei codici) e conclusione anticipata.

## **Apertura del cieco (rottura dei codici)**

### **Che cos'è l'apertura del cieco?**

Molti studi clinici sono in cieco: vengono svolti in modo che gli sperimentatori e/o i partecipanti siano inconsapevoli di quale trattamento stia ricevendo un partecipante allo studio.

L'apertura del cieco si verifica quando il “cieco” viene rimosso e gli sperimentatori e/o i partecipanti sono informati di quale trattamento stia ricevendo il partecipante.

### **Perché avviene l'apertura del cieco**

## **relativo a un partecipante?**

In caso di emergenze mediche o disturbi medici gravi che si verificano mentre un partecipante prende parte a uno studio, il partecipante potrebbe non essere in grado di ricevere un trattamento adeguato a meno che i medici conoscano quale trattamento abbia ricevuto. In tali situazioni, potrebbe essere necessaria l'apertura del cieco.

## **Come funziona l'apertura del cieco?**

Le aziende farmaceutiche e le organizzazioni di ricerca a contratto hanno procedure severe in relazione all'apertura del cieco, e gli sponsor dello studio devono fornire documentazione in relazione alla procedura di apertura del cieco per uno studio clinico come parte dei requisiti normativi. Di solito questa documentazione prende la forma di una procedura operativa standard (standard operating procedure, SOP) e di un documento di orientamento d'accompagnamento. Il processo di apertura del cieco differisce da organizzazione a organizzazione, in alcune organizzazioni si può fare uso di un call-centre o di un sistema automatizzato per la gestione del processo per conto dello sponsor dello studio. Spesso è presente una disposizione nella procedura che prevede una guardia medica che può discutere per l'apertura del cieco prima che abbia luogo, al fine di proteggere i partecipanti da gravi effetti avversi che possono risultare dalla rapida rimozione del trattamento o interazioni farmaco-farmaco.

## **In che modo il processo di apertura del cieco influenza i partecipanti?**

I partecipanti allo studio clinico ricevono delle "schede del paziente", le quali mostrano informazioni riguardanti lo studio clinico, lo sperimentatore principale e i dettagli di contatto delle istituzioni e il numero da chiamare per

l'apertura del cieco in casi di emergenza. Viene indicato loro di mostrare la carta a ogni professionista sanitario da cui potrebbe recarsi per una visita, non coinvolto nello studio clinico a cui stanno partecipando.

A meno che non via sia una fase in aperto nel disegno dello studio, ai partecipanti in aperto sarà richiesto di interrompere la sperimentazione per la possibilità d'introduzione della distorsione. Se troppi partecipanti sono in aperto in uno studio clinico, l'integrità statistica di quello studio clinico può essere messa a rischio.

## **Conclusione anticipata**

### **Cos'è una conclusione anticipata?**

La conclusione anticipata si verifica quando uno studio clinico viene interrotto prima di quando pianificato, prima che vengano raggiunti gli endpoint pre-pianificati della sperimentazione.

### **Che cosa sono le analisi ad interim e quale ruolo svolgono nell'interruzione anticipata delle sperimentazioni?**

Le analisi ad interim esaminano dati attuali provenienti da una sperimentazione in corso. Le analisi ad interim sono di solito eseguite per identificare il profilo di sicurezza tra i bracci di trattamento o per valutare se vi sia un disequilibrio nell'efficacia tra i trattamenti.

Vi devono essere istruzioni dettagliate in un protocollo di studio su come approcciarsi alle analisi ad interim e ai processi decisionali utilizzati nella valutazione dei dati. Le analisi ad interim **non possono** essere pianificate semplicemente per avere un controllo veloce dei dati durante la sperimentazione: devono essere definite chiaramente in

anticipo, incluso il momento temporale in cui le analisi si verificheranno e la loro motivazione.

Vi sono rare occasioni in cui un'analisi ad interim può essere aggiunta a un protocollo in corso, ma la ragione di questo dovrà essere definita chiaramente e richiederà un'approvazione normativa e una valutazione etica.

## **Perché gli studi clinici possono essere interrotti anticipatamente?**

I ricercatori potrebbero prendere in considerazione di concludere uno studio in anticipo per molte ragioni, inclusa la difficoltà ad arruolare un numero sufficiente di partecipanti. Nella maggior parte dei casi, la decisione di terminare una sperimentazione in anticipo può verificarsi a seguito dell'insorgenza di nuove evidenze scientifiche, spesso durante analisi ad interim pianificate. Tali nuovi dati sperimentali possono condurre a una rivalutazione del rapporto benefici-rischi per il partecipante come ad esempio:

- una reazione avversa grave (serious adverse reaction, ADR) dove il rischio per il partecipante è considerato troppo grande per continuare il trattamento;
- chiara identificazione della superiorità o della mancanza di effetto di uno dei trattamenti.

## **In che modo funziona il processo d'interruzione di uno studio clinico in anticipo?**

Negli studi che consentono la loro interruzione a seguito di un'analisi ad interim, nel protocollo e nel modulo di consenso informato devono essere incluse regole d'interruzione chiaramente definite. Queste ultime devono comprendere disposizioni per l'accesso continuato al trattamento, se benefico e necessario, dopo la conclusione dello studio, come

descritto nella Dichiarazione di Helsinki.

Un comitato indipendente deve prendere decisioni riguardo al caso in cui i dati provenienti da un'analisi ad interim soddisfino i criteri dell'interruzione, allo scopo di diminuire la distorsione. Nella maggioranza dei casi, interrompere uno studio clinico necessita l'approvazione di dirigenti medici esperti.

Se l'arruolamento dei partecipanti si è dimostrato difficile ed è improbabile che si possa mai rispondere alla domanda scientifica, non è considerato etico continuare la sperimentazione. In tali situazioni, gli enti di regolamentazione che approvano lo studio devono concordare riguardo alla conclusione.

A2-4.24.1-V1.0