

Congresso Nazionale SIF

Rimini 14 Ottobre 2009

La normativa relativa alle sperimentazioni cliniche spontanee

Carlo Tomino - AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco - Sperimentazione clinica

Uno sguardo alla ricerca clinica nazionale (sui farmaci)

Qualche elemento di contesto.....

- ✚ Esiste una crisi generale nello sviluppo di molecole innovative
- ✚ Molti Paesi faticano a mantenere la loro quota di ricerca clinica
- ✚ Molti Paesi emergenti nel settore della ricerca (India, Cina, Russia, Brasile)
- ✚ Si studiano azioni mirate a sostenere la ricerca (es. sgravi fiscali, fondi pubblici, ecc.)

Qualche elemento di contesto.....

+ In Italia la ricerca..... **CRESCHE !!!**



SC per anno e fase in Italia

(dati OsSC al 31/12/2008)

Anno	SC	% Fase III	% Fase II	% Fase IV	% Fase I	% Bioeq / Biod
2000	562	61,6	27,8	7,7	0,9	2,1
2001	610	53,8	33,3	9,0	0,8	3,1
2002	570	51,2	37,5	7,0	1,9	2,3
2003	579	53,9	34,9	8,1	1,9	1,2
2004	624	52,6	35,6	9,1	0,8	1,9
2005	661	49,2	34,8	11,6	3,3	1,1
2006	773	45,9	38,9	10,2	2,6	2,3
2007	777	44,9	38,7	12,9	2,6	0,9
2008	845	45,4	36,6	11,8	5,4	0,7
Totale	6.001	50,3	35,6	10,0	2,4	1,7

..... e la ricerca no-profit?

SC per tipo di Promotore

(dati OsSC al 30/06/2008)

	% SC	n. Promotori
Azienda farmaceutica	69,5	400
No profit	30,5	228

SC no profit per tipo di Promotore

(dati OsSC al 30/06/2008)

	% SC
ASL / Azienda ospedaliera	38,5
IRCCS (pubblico-privato)	29,8
Associazione scientifica	13,2
Università	11,5
Altro*	7,0

* Enti di ricerca, Fondazioni, Enti governativi

SC no profit per anno

(dati OsSC al 30/06/2008)

Anno	SC	% su tot SC in Italia
2000	96	17,3
2001	138	22,8
2002	154	27,7
2003	167	29,4
2004	182	29,5
2005	212	33,2
2006	272	36,5
2007	265	36,2
1°sem. 08	175	41,4
Totale	1.661	30,5

SC no profit per fase

(dati OsSC al 30/06/2008)

	%
Fase II	50,5
Fase III	35,3
Fase IV	13,9
Bioeq/biod	0,3
Totale	100,0

SC no profit per tipologia

(dati OsSC al 30/06/2008)

	%
Multicentrica	61,2
Monocentrica	38,8
Totale	100,0

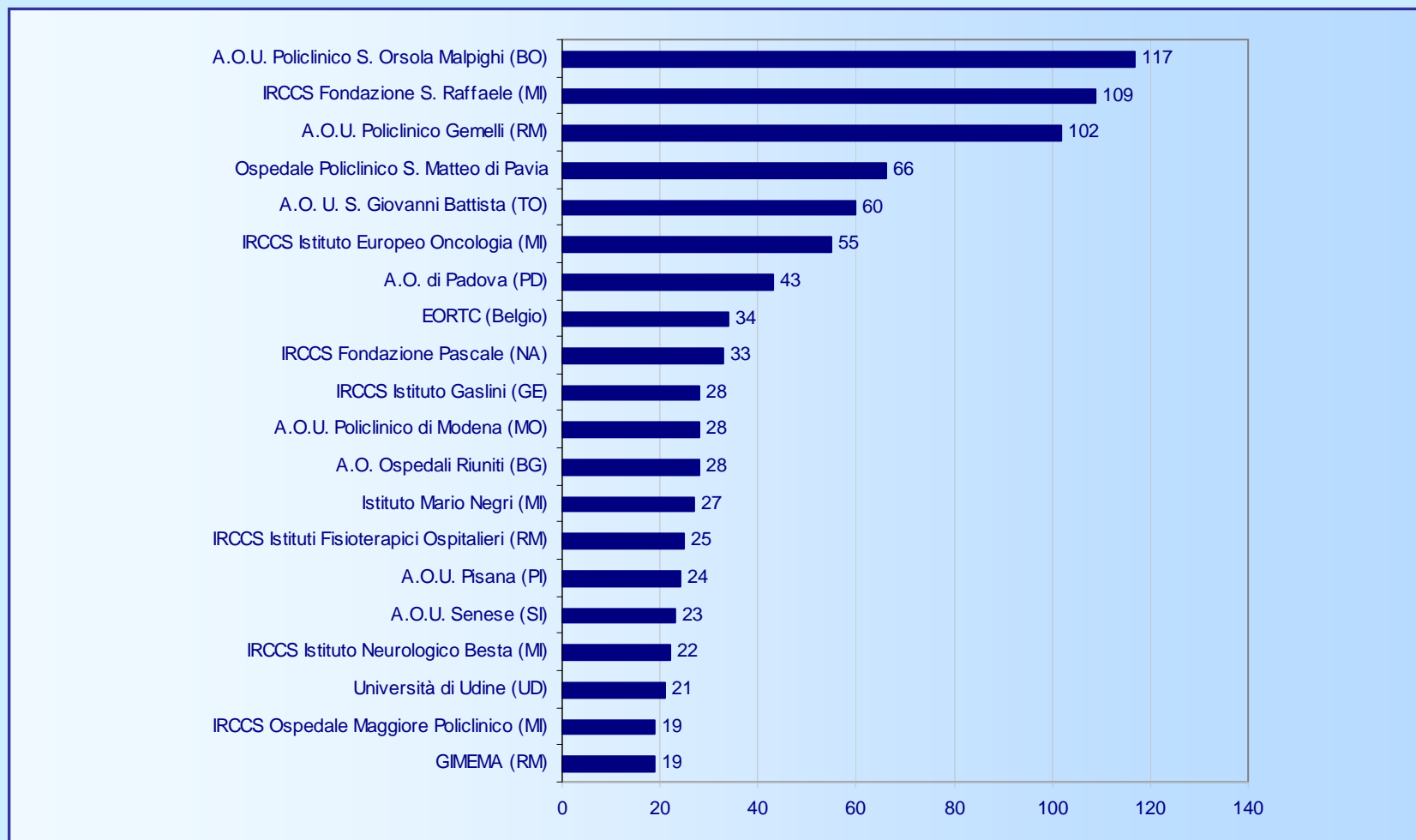
SC per ATC - 1° livello

(dati OsSC al 31/12/2004)

ATC - 1° livello		% No profit	% Profit
L	Antineoplastici e immunomodulatori	52,7	26,3
N	Sistema nervoso	8,8	13
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	6,6	10,8
C	Sistema cardiovascolare	6,4	7,9
B	Sangue e organi emopoietici	6,2	7,6
A	App. gastrointestinale e metabolismo	4,2	9,9
V	Vari	4	4,5
M	Sistema muscolo-scheletrico	3,6	5,1
H	Prep. ormonali sistemici, escl. ormoni sessuali	3	2,1
R	Sistema respiratorio	1,5	4,4
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	1,4	4,3
S	Organi di senso	0,9	2,2
D	Dermatologici	0,4	1,8
P	Antiparassitari, insetticidi e repellenti	0,3	0,1

SC per Promotore *no profit*

I primi 20 su 228 rappresentano il 52,0% del totale delle SC
(dati OsSC al 30/06/2008)



..... Com'è stato possibile?

L'assetto normativo della Sperimentazione Clinica

1998	DM Comitati Etici
1999	DM Centri Privati (integ.)
2000	DD OsSC
2001	DM MMG e PLS e DPR Fase I
2002	Circ. Studi Osservazionali
2003	DLvo 211/2003
2004	DM studi no profit
2005	Dir UE 2005/28
2006	DM Comitati Etici
2007	DLvo 200/2007
2008	DM CTA, LG SO, DM CRO
2009	DM Polizze Assicurative

Il contesto normativo della ricerca no-profit

Direttiva 2001/20/CE e D.Lvo 211/2003

DIRETTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
del 4 aprile 2001

concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano

↓

DECRETO LEGISLATIVO 24 giugno 2003, n. 211.

Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.

THE LANCET Vol. 361; June 28th, 2003

EDITORIAL

THE LANCET

Volume 361, Number 9376

Who's afraid of the European Clinical Trials Directive?

Wouldn't it be nice if the approval and monitoring of clinical research done in the many, varied, and ever-increasing number of European countries could be simplified and streamlined? This deceptively simple idea was first mooted well over a decade ago and by 1995 the European Commission had published a concept paper for a European Directive on Implementing Good Clinical Practice. Several complex rounds of negotiation between the various European legislative bodies followed and the result, Directive 2001/20/EC, was officially adopted on April 4, 2001. The race is now on for Europe's member states to incorporate the Directive into domestic legislation, since compliance will be

aspects of a trial but no one person or organisation is required to take overall responsibility. The inscription of this requirement into law will expose the single sponsor to the risk of litigation, a risk that charities, universities, and other publicly funded research bodies are unsurprisingly unwilling to take. It will be the sponsor's role to apply for trial authorisation and ethics-committee approval, activities currently the responsibility of the principal investigator.

Ethics committees will be obliged to give an opinion within 60 days of receipt of a standard trial application. The Directive provides the first European description and enforcement of the responsibilities of ethics committees, which include not only trial

04cor/2097

Date set: 08/03/04

European Clinical Trials Directive: the Italian position

Sir—European Directive 2001/20/EC on human experimentation has been criticised on the grounds that it might be a threat to independent, not-for-profit clinical research.^{1,2} Compliance with the rules of good clinical practice and the bureaucratic burden of the external monitoring are seen as too heavy for studies without commercial sponsors.

We propose principles and suggestions for a compromise between the requirements of the European Directive and the need to promote non-for-profit clinical trials.

Clinical studies that address relevant questions about public health should be given priority by public authorities and agencies. The rules of good clinical practice enforced now by the European Directive represent a guide to the standards of quality and transparency

THE LANCET April 2004

D.M. 17 dicembre 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.”

art. 1 - Requisiti

a) il promotore sia:

- + struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata
- + fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria
- + associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro
- + Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico
- + persona dipendente da queste strutture che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali



art. 1 - Requisiti

b) il promotore:

- ✚ **non sia** il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
- ✚ **non abbia** cointeressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione



art. 1 - Requisiti

c) appartengano al promotore:

- + la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione
- + la sua esecuzione
- + i suoi risultati



art. 1 - Requisiti

d) la sperimentazione sia

- ✚ finalizzata al miglioramento della pratica clinica
- ✚ riconosciuta dal Comitato Etico competente come sperimentazione rilevante e, come tale, parte integrante dell'assistenza sanitaria.



art. 2

- 1) Le spese per i medicinali autorizzati all'immissione in commercio (AIC) che vengono utilizzati nell'ambito di tale autorizzazione e che sono previsti a carico del SSN, restano a carico dello stesso se utilizzati da pazienti partecipanti alle sperimentazioni cliniche non commerciali.



art. 2

2) Le eventuali spese aggiuntive, comprese quelle per il farmaco sperimentale, qualora non coperte da fondi di ricerca *ad hoc*, possono gravare sul fondo da costituirsi appositamente, nei limiti delle risorse finanziarie della struttura sanitaria competente, e nel rispetto della programmazione economica della medesima struttura.



art. 2

3) I Direttori Generali delle ASL e delle AO, nonché gli organi di vertice delle strutture in cui si possono svolgere le sperimentazioni *no profit*, ove applicabile, adottano, secondo le indicazioni delle Regioni e delle Province Autonome, le necessarie misure affinché venga costituito un fondo per le sperimentazioni promosse dalla stessa struttura.

Questo fondo può essere composto da:

- a) finanziamenti afferenti alla struttura sanitaria, compresi quelli eventualmente provenienti dai contratti con le aziende farmaceutiche;
- b) parte dei fondi provenienti dalle attività del Comitato Etico.



art. 2

4) I Direttori Generali delle ASL e delle AO, nonché gli organi di vertice delle strutture in cui si possono svolgere le sperimentazioni *no profit*, ove applicabile, adottano, secondo le indicazioni delle Regioni e delle Province Autonome, le necessarie misure affinché le relative assicurazioni siano ricomprese nell'ambito della copertura assicurativa prevista per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura.



art. 2

- 5) Le sperimentazioni *no profit* non sono soggette al versamento della tariffa per:
- a) il rilascio del parere unico del Comitato Etico;
 - b) l'accettazione o il rifiuto di detto parere da parte di altri Comitati Etici;
 - c) per il rilascio dell'autorizzazione dell'Autorità Competente locale o nazionale.



art. 2

- 6) Per le sperimentazioni *no profit* l'eventuale utilizzo di fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da aziende farmaceutiche o comunque da terzi deve essere comunicato all'atto della richiesta di parere del Comitato Etico e di autorizzazione dell'Autorità Competente.
- 7) L'utilizzo del supporto o dei contributi di aziende farmaceutiche non deve modificare i requisiti di cui all'art. 1 ne' influenzare l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori.



art. 5

- ✚ Al personale medico e sanitario che partecipa alle sperimentazioni *no profit* vengono attribuiti i crediti formativi di Educazione Continua in Medicina (ECM) stabiliti dalla Commissione Nazionale per la formazione continua, secondo quanto stabilito in materia dagli accordi sanciti in conferenza Stato-Regioni.



Variazioni

- ✚ No *fees* per sottomissione al/i CE
- ✚ Rispetto dei “principi” delle GCP
- ✚ Farmaco di confronto (SSN)
- ✚ Riconoscimento ECM

Quali Sperimentazioni Cliniche

Sperimentazioni che utilizzano farmaci già autorizzati al commercio, anche se utilizzati per diversa indicazione terapeutica, con diverso dosaggio o forma farmaceutica

Criticità (non dipendenti da AIFA)

- ✚ Non determinazione del “fondo” (DG)
- ✚ Non estensione della copertura assicurativa
- ✚ Non utilizzo di fondi dedicati per l'utilizzo del farmaco fuori AIC (prevista nella fase di prima applicazione)

Criticità (sulle quali discutere)

- ✚ Utilizzo in SC di medicinali fuori dall'AIC approvata
- ✚ Trasparenza nei finanziamenti
- ✚ QC e QA nella ricerca clinica (assicurazione, monitoraggio, analisi, ecc.)
- ✚ Trasferibilità dei risultati no-profit → profit

Conclusioni

SC no profit per anno

(dati OsSC al 30/06/2008)

Anno	SC	% su tot SC in Italia
2000	96	17,3
2001	138	22,8
2002	154	27,7
2003	167	29,4
2004	182	29,5
2005	212	33,2
2006	272	36,5
2007	265	36,2
1°sem. 08	175	41,4
Totale	1.661	30,5

Quota della ricerca indipendente in UE:

<20%