

LA RICERCA CLINICA E I COMITATI ETICI IN ATTESA DEL NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO

Lo stato della ricerca clinica in Italia: impatto della
riorganizzazione dei Comitati Etici

Filippo Drago

Bologna, 12 Giugno 2015

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società				X	
Consulenza per una società				X	
Consulente strategico per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarità di un brevetto	X				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	X				
Sperimentatore	X				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari				X	

* Per questo intervento non ricevo alcun compenso, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.



Riferimenti legislativi per l'esecuzione di una sperimentazione clinica



1947 Codice di Norimberga “il consenso volontario del soggetto è assolutamente necessario”.

1964 Dichiarazione di Helsinki regola i diritti degli esseri umani coinvolti nella sperimentazione dei farmaci.

L'ultima versione della Dichiarazione di Helsinki è stata progettata con sezioni specifiche dedicate al consenso informato, all'uso del placebo e alla conduzione di ricerche sui gruppi vulnerabili, indirizzi specifici per la registrazione della ricerca e per la pubblicazione e la divulgazione dei risultati.

1997 Convenzione di Oviedo: costituisce uno dei capisaldi dei fondamenti giuridici sia nel campo delle sperimentazioni cliniche che della comune pratica clinica; tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e regola l'attività dei Comitati Etici (CE)

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 8 febbraio 2013

Criteria per la composizione e il funzionamento dei comitati etici.

(13A03474)

(GU n.96 del 24-4-2013)

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un piu' livello di tutela della salute, convertito con modificazioni nella legge dell'8 novembre 2012, n. 189» e in particolare l'art. 12, commi 10 e 11;

Visto l'art. 12-bis, comma 9, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante «Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421»;

Visto il decreto legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 e successive modifiche, recante «Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi»;

Visto il decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive

Istituzione e funzionamento CE

(DM 12 maggio 2006)

La composizione dei CE deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti. I componenti devono avere adeguata conoscenza e/o esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e nelle altre materie di competenza.

Almeno la metà dei componenti totali deve essere non dipendente dall'istituzione che si avvale del CE.

Indipendenza (mancanza subordinazione gerarchica, personale non dipendente dalla struttura, assenza conflitti d'interesse)

Organizzazione (procedure operativa scritte secondo GCP, segreteria tecnico scientifica, presidente e vicepresidente, pubblici modalità di valutazione e di adozione dei pareri)

Funzionamento (conformità DL 211/2003 e GCP, no gruppo di controllo su placebo, valutazione rischio beneficio, diffusione e pubblicazione dei risultati e no vincoli con lo sponsor)

Parere Unico (entro 30 giorni)

The anatomy of medical research: US and international comparisons.

[Moses H 3rd¹](#), [Matheson DH²](#), [Cairns-Smith S²](#), [George BP³](#), [Palisch C⁴](#), [Dorsey ER³](#).

Gli investimenti nella ricerca scientifica si sono ridotti: il tasso di crescita è sceso allo 0,8% l'anno tra il 2004 e il 2012, raggiungendo 117 miliardi dollari, il 4,5% delle spese sanitarie totali. Le fonti di finanziamento private sono aumentate dal 46% (1994) al 58% (2012). L'industria ha ridotto gli investimenti nelle fasi iniziali della ricerca (ad esempio l'identificazione e la convalida delle popolazioni target da includere negli studi), dirottandoli sui dispositivi medici, sui farmaci biotecnologici e sugli studi clinici di fase avanzata, in particolare per il cancro e le malattie rare. La quota di finanziamento dell'industria farmaceutica spesa per le sperimentazioni di fase III è aumentata del 36% (tasso di crescita annuo 5%) tra il 2004 e il 2011, e la quota di investimenti in attività precliniche si è ridotta del 4% (riduzione annua media del 2%).

The anatomy of medical research: US and international comparisons.

[Moses H 3rd¹](#), [Matheson DH²](#), [Cairns-Smith S²](#), [George BP³](#), [Palisch C⁴](#), [Dorsey ER³](#).

Negli Stati Uniti e in Europa, le aziende private non possono avere la capacità di continuare a fare investimenti a lungo termine a livelli paragonabili a quelli storici. Il clima politico e commerciale di oggi porta a questa conclusione. Molte nuove scoperte fondamentali dal probabile valore clinico sono ostacolate da vincoli finanziari nella fase critica (*proof of concept*), in cui è dimostrata l'utilità nell'uomo.

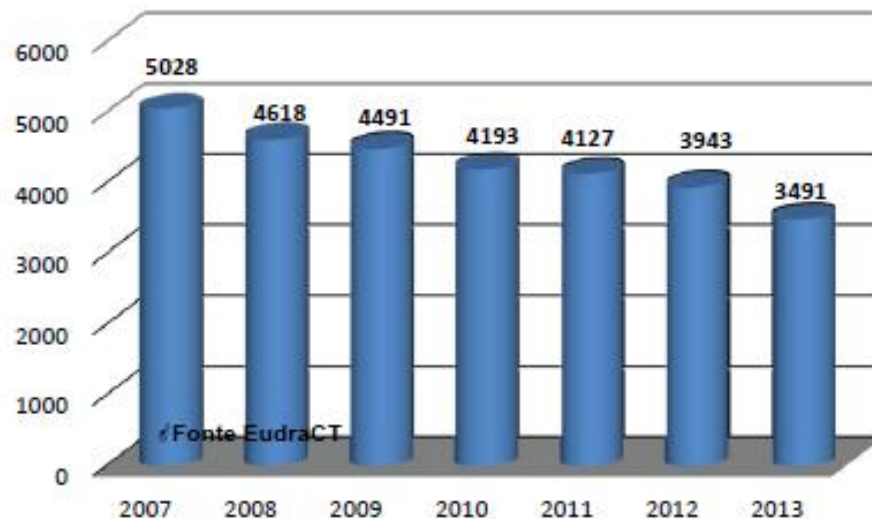
Per questo sono necessarie complessivamente nuove fonti di finanziamento:

rimpatrio dei capitali esteri, con nuove disposizioni fiscali che consentono alle aziende di restituire i fondi detenuti al di fuori degli Stati Uniti se usati per la ricerca.

Bond sulla ricerca biomedica, analoghi a quelli utilizzati per finanziare stadi e aeroporti, potrebbero essere emessi da federali, statali, o enti locali, con ammortamenti dei diritti di brevetto o convertiti in capitale nelle nuove imprese create.

Trust di innovazione e ricerca che potrebbero essere formati per consentire a soggetti pubblici e privati di unire le forze per l'innovazione nelle malattie ad alta priorità o quelli di grande importanza per la salute pubblica, in cambio di crediti di imposta.

Trattenute fiscali, per cui gli individui possono specificare una parte delle imposte possa essere essere destinata alla ricerca.



Fonte: Concept Paper elaborato dalla Commissione Europea nel 2011

☝ Situazione in EUROPA

- ☝- Il numero delle domande di autorizzazione (CTA) è diminuito del 25% tra il 2007 e il 2011
- I costi di conduzione delle SC sono aumentati sensibilmente (circa il 100% rispetto al periodo pre-Direttiva 2001/20/CE)
- I costi assicurativi sono aumentati di circa l'800% negli ultimi 5 anni
- ☝- Il tempo medio di attesa per avviare una SC è aumentato del 90%



LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI IN ITALIA

13° Rapporto nazionale
2014



La crisi economica globale ha portato, nel corso del 2013, a un netto decremento del numero delle sperimentazioni cliniche (SC) e del numero stesso dei pazienti arruolati in Europa; il nostro Paese ha mantenuto le proprie quote nel settore della ricerca, anche se i dati numerici degli studi, in termini assoluti, sono in calo rispetto al triennio 2007-2009.

Le SC, così come i cosiddetti "usi speciali di farmaci non autorizzati", costituiscono spesso una preziosa opportunità di cura per i pazienti, garantendo un accesso al farmaco precoce, in condizioni di monitoraggio stringente e, in ultima analisi, anche di risparmio per il SSN.

Sperimentazioni per esito e fase, presentate ad AIFA e concluse nel 2013
SC valutate: 623

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	68	11,7	192	32,9	267	45,8	55	9,4	1	0,2	583	100,0
Diniego	1	3,0	10	30,3	17	51,5	5	15,2	0	0,0	33	100,0
Interruzione	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Ritiro	0	0,0	5	83,3	1	16,7	0	0,0	0	0,0	6	100,0
Totale	69	11,1	207	33,2	285	45,7	61	9,8	1	0,2	623	100,0

Sperimentazioni per anno: confronto Unione europea e Italia
(quinquennio)

Anno	SC in UE *	SC in Italia **	% Italia / UE
2009	4.609	761	16,5
2010	4.153	670	16,1
2011	4.127	676	16,4
2012	3.943	697	17,7
2013	3.383	583	17,2

Il numero di sperimentazioni cliniche nell'Unione europea è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT ("EudraCT supporting documentation" – "EudraCT statistics", <https://eudract.ema.europa.eu/document.html>).

Il numero di sperimentazioni cliniche in Italia è tratto dalla Tabella 5.

* numero di studi caricati nel sistema europeo

** numero di studi autorizzati dall'Autorità competente

Sperimentazioni per anno e fase
SC totali: 3.387 (quinquennio)

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
2009	43	5,7	284	37,3	300	39,4	127	16,7	7	0,9	761	100,0
2010	53	7,9	250	37,3	283	42,2	79	11,8	5	0,7	670	100,0
2011	46	6,8	261	38,6	284	42,0	82	12,1	3	0,4	676	100,0
2012	41	5,9	258	37,0	308	44,2	87	12,5	3	0,4	697	100,0
2013	68	11,7	192	32,9	267	45,8	55	9,4	1	0,2	583	100,0
Totale	251	7,4	1.245	36,8	1.442	42,6	430	12,7	19	0,6	3.387	100,0

Si evidenzia un incremento della sperimentazione di fase I, che si attesta per la prima volta al di sopra del 10% sul totale delle SC, con un netto aumento in termini di valore assoluto; si tratta prevalentemente di studi in campo onco-ematologico. In leggero aumento anche le cosiddette *early phases* I e II, che si attestano al 45% (rispetto al 43% dello scorso anno) sul totale delle SC. .

Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio
 SC autorizzate nel 2013: 583 di cui 576 (98,8%) con tipologia specificata

Tipologia	2013	
	SC	%
Pazienti	565	98,1
Volontari sani	8	1,4
Pazienti e volontari sani	3	0,5
Totale	576	100,0

Sperimentazioni per età dei soggetti previsti
 SC autorizzate nel 2013: 583

Fasce di età	2013	
	SC	%
Adulti (18-64 anni)	517	88,7
Anziani (>= 65 anni)	449	77,0
Minori (< 18 anni)	82	14,1

I soggetti da arruolare possono ricadere in più fasce di età e quindi lo stesso studio può essere conteggiato più volte.

Le popolazioni vulnerabili sono ben rappresentate con 82 SC (14%) che riguardano anche una popolazione al di sotto dei 18 anni, così come l'anziano, con 449 SC (77%) che coinvolgono anche pazienti di età maggiore di 65 anni.

Sperimentazioni per area terapeutica (prime 10)

SC autorizzate nel 2013: 583

Area terapeutica	2013	
	SC	%
Neoplasie	204	35,0
Malattie del sistema cardiovascolare	50	8,6
Malattie del sistema nervoso	40	6,9
Malattie del sistema ematico e linfatico	30	5,1
Malattie del metabolismo e della nutrizione	29	5,0
Malattie delle vie respiratorie	28	4,8
Malattie del sistema muscoloscheletrico	27	4,6
Malattie virali	24	4,1
Malattie del sistema immunitario	22	3,8
Malattie dell'occhio	21	3,6

L'area terapeutica più rappresentata nella ricerca clinica rimane l'oncologia (neoplasie: 35%) seguita a forte distanza dal cardiovascolare (8,6%), malattie del sistema nervoso (6,9%) e malattie del sistema ematico e linfatico (5,1%).

Sperimentazioni per tipologia di medicinale

SC autorizzate nel 2013: 583

Tipologia	2013	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	401	68,8
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	172	29,5
ATIMP	6	1,0
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	1	0,2
<i>Non specificato</i>	3	0,5
Totale	583	100,0

Sperimentazioni in malattie rare per fase

SC autorizzate nel 2013: 583 di cui 117 (20,1%) in malattie rare

Fase	2013	
	SC	%
Fase II	47	40,2
Fase III	46	39,3
Fase I	20	17,1
Fase IV	4	3,4
Bioeq / Biod	0	0,0
Totale	117	100,0

Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit

SC totali: 3.387 (quinquennio)

Anno	Profit		No profit		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
2009	443	58,2	318	41,8	761	100,0
2010	431	64,3	239	35,7	670	100,0
2011	441	65,2	235	34,8	676	100,0
2012	472	67,7	225	32,3	697	100,0
2013	444	76,2	139	23,8	583	100,0
Totale	2.231	65,9	1.156	34,1	3.387	100,0

Complessivamente il nostro Paese detiene una quota pari al 17,2% della ricerca interventistica farmacologica rispetto all'Unione Europea, sostanzialmente in linea rispetto agli anni precedenti.

La ricerca non commerciale mostra invece un decremento significativo, attestandosi su un valore inferiore al 25% rispetto agli anni scorsi dove si manteneva intorno al 30%.

Si ritiene che questo dato possa essere sottostimato anche per carenze/ritardi nell'inserimento di questa tipologia di SC nelle Banche Dati.

Sperimentazioni per finalità
SC autorizzate nel 2013: 583

Finalità	2013	
	SC	%
Sicurezza	538	92,3
Efficacia	522	89,5
Terapia	338	58,0
Farmacocinetica	259	44,4
Farmacodinamica	144	24,7
Farmacogenetica	95	16,3
Farmacogenomica	70	12,0
Studio dose-risposta	62	10,6
Farmacoeconomia	40	6,9
Profilassi	23	3,9
Diagnosi	15	2,6
Bioequivalenza	4	0,7

La stessa sperimentazione può comprendere più finalità e quindi essere conteggiata più volte.

Gli obiettivi della stragrande maggioranza degli studi sono obiettivi di sicurezza ed efficacia (538 e 522 SC), seguiti da utilizzo terapeutico (fasi IV o protocolli di accesso al farmaco e *follow up* di sicurezza, 338 SC) e farmacocinetica (259 SC).

Sperimentazioni per fase e Scientific Advice

SC autorizzate nel 2013: 583 di cui 146 (25%) con Scientific Advice sul prodotto medicinale in studio

Fase	2013	
	SC	%
Fase III	115	78,8
Fase II	21	14,4
Fase I	8	5,5
Fase IV	2	1,4
Bioeq / Biod	0	0,0
Totale	146	100,0

Le Aziende Farmaceutiche fanno sempre più ricorso allo strumento dello *Scientific Advice*: 146 SC sul totale (di cui 115 in fase III, come è lecito attendersi) avevano ottenuto una consulenza scientifica da parte di Autorità Regolatorie (EMA o nazionali).



L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una consultazione pubblica su come applicare le regole di trasparenza al nuovo database degli studi clinici previsto dal Regolamento Europeo sui *Clinical Trial*.

Secondo il Regolamento, l'EMA sarà responsabile dello sviluppo e della manutenzione del portale e del database, mentre l'autorizzazione e la vigilanza delle sperimentazioni cliniche resteranno in capo agli Stati membri dell'UE.

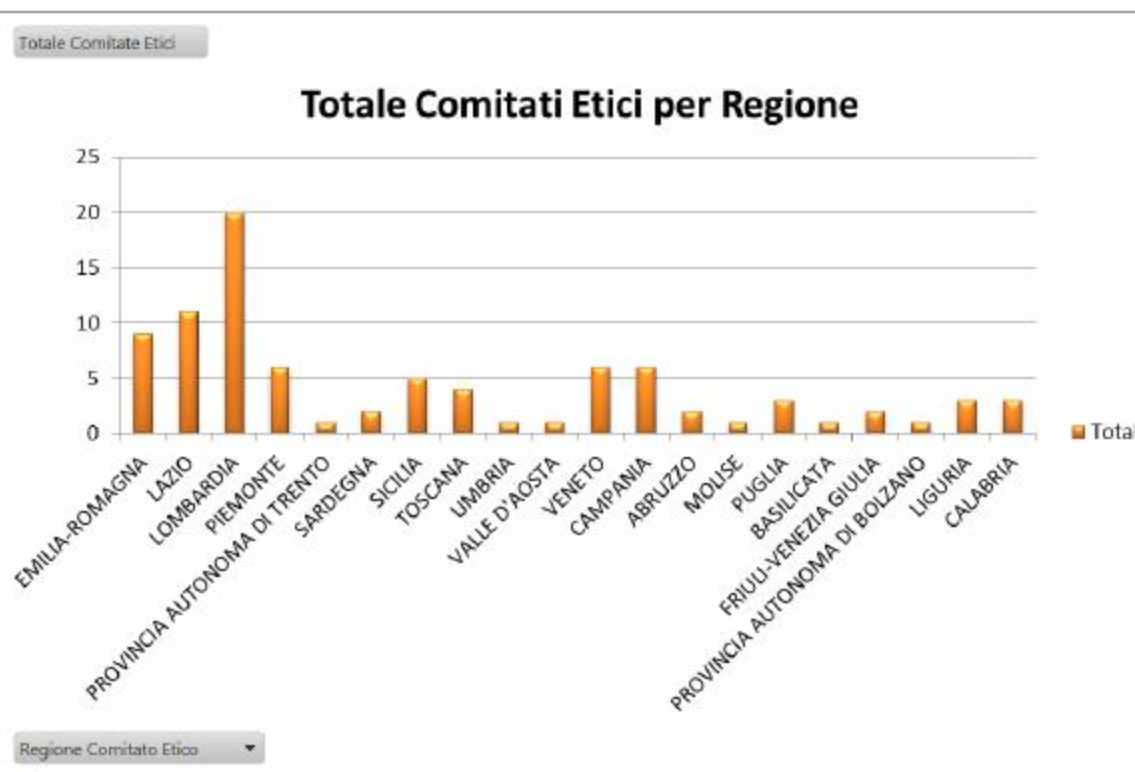
Il pubblico avrà la possibilità di accedere a informazioni dettagliate su ogni *trial*, tra cui le principali caratteristiche dello studio, l'inizio e la fine del reclutamento dei pazienti, la data della sua conclusione e tutte le modifiche sostanziali apportate.

Questi dettagli saranno resi pubblici contestualmente alla loro messa in atto, a partire dalla decisione sul trial. Una sintesi dei risultati e dello studio sarà pubblicata 12 mesi dopo la sua conclusione.

Anagrafiche OsSC: Comitati Etici convalidati

Dati relativi ai Comitati etici convalidati alla data del 02/03/15:

Regioni	Totale Comitete Etici
EMILIA-ROMAGNA	9
LAZIO	11
LOMBARDIA	20
PIEMONTE	6
PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	1
SARDEGNA	2
SICILIA	5
TOSCANA	4
UMBRIA	1
VALLE D'AOSTA	1
VENETO	6
CAMPANIA	6
ABRUZZO	2
MOLISE	1
PUGLIA	3
BASILICATA	1
FRIULI-VENEZIA GIULIA	2
PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO	1
LIGURIA	3
CALABRIA	3
Grand Total	88



Conclusioni

- I Comitati Etici devono rispondere all'esigenza di rendere più adeguate le procedure di approvazione degli studi clinici per minimizzare tempi e costi della sperimentazione clinica
- Una procedura di valutazione comune potrebbe rappresentare un vantaggio, ma comporterebbe diversi limiti di applicazione
- Un processo di valutazione coordinato delle sperimentazioni tra stati membri
- Un unico punto di accesso per la *submission* della CTA è strumento importante
- Un'unica banca dati e portale in Europa migliorerà il sistema
- *Timelines* più ridotte (45 giorni a fronte degli attuali 60 per l'AIFA) sono necessarie
- L'interazione, a livello nazionale, tra AIFA e Comitati Etici è auspicabile, come la creazione di una rete di Comitati Etici