

Lo Stato della Ricerca Clinica in Italia



IL FUTURO DELLA RICERCA
CLINICA IN ITALIA

Mario Melazzini

m.melazzini@aifa.gov.it

@mmelazzini

Milano, 31 marzo 2017



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	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Mario Melazzini**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.



Le principali attività dell'Agenzia

- Registrazione
- Negoziazione e rimborsabilità
- **Sperimentazione e ricerca**
- Sicurezza
- Ispezioni
- Consumi e spesa farmaceutica e attività HTA
- Farmaci contraffatti
- Informazione scientifica
- Rapporti internazionali



La *mission* dell' Agenzia

QUALITÀ

EFFICACIA

Processo integrato di verifica dei
pre-requisiti

SICUREZZA

Qualità, sicurezza e efficacia sono sempre garantite
da rigorosi controlli post-marketing.

Clinical Trial Regulation

D.M.8/3/2003

Tissues / Cells

PhVig legislation

2004/23/EC

ATMPs

D.M.

1394/2007CE

17/12/2004

(D. Lgs. 211/2003)

Blood

2002/98/EC

Paediatrics

1901/2006

D.M. 8/2/2013

D.M. 19/03/1998 e

D.M. 7/11/2008

D.M.

14/07/2009

D.L. 158/2012

D.M. 20/03/2008

(D. Lgs. 200/2007)

(Medical Devices

93/42/EC)

(D.M. 15/11/2011)

D.M. 27/04/2015

Det. AIFA 15/06/2015

D.P.R. 439

21/09/2001

Regulation
536/2014



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Una sola Autorità Competente

Il decreto-legge 158/2012, convertito in Legge 189/2012 (Legge Balduzzi) ha riconosciuto AIFA quale AUTORITA' COMPETENTE per la valutazione degli studi clinici. Gli studi clinici di fase I sono valutati con il supporto tecnico dell'ISS dove è istituita la Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I.

Sperimentazione clinica: Dove siamo?



- **1** Autorità competente nazionale: autorizzazione;
- **1** Comitato etico coordinatore: parere unico;
- **X** Comitati etici satelliti: xxx pareri locali;
- **1** Domanda su base nazionale;
- **Xxx** documenti centro-specifici;
- Nessuna certezza sull'iter della SC in altri MS;
- Nessuno standard armonizzato a livello nazionale su documenti di guidance o requisiti amministrativi.



Portale e Osservatorio Sperimentazione Clinica

Piattaforma nazionale:

- Anagrafica nazionale
- Reportistica
- Accesso alle Regioni
- Collegamento bidirezionale col Portale UE
- Costruzione e condivisione assessment part II - Dialogo AIFA/CE
- Gestione CE e identificazione CE valutatore, Col/Dol componenti CE



Inserisci username:

Inserisci password:

[Accedi](#)

Se non sei registrato [clicca qui](#)

Per effettuare il cambio password [clicca qui](#)

Per effettuare il reset password [clicca qui](#)



SPERIMENTAZIONE IN ITALIA-2015

672
autorizzazioni



La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia

15° Rapporto nazionale
2016

Fase I: 10.3%, Fase II: 33.3%, Fase III: 45.5%,
Fase IV: 10.1%, Bioeq/Biod: 0.7%

Prodotti chimici: 64.4%

Prodotti biologici/biotecnologici: 31.5%

Prodotto chimico/biotecnologico: 1.3%

ATIMP: 2.7%

Sperimentazioni in malattie rare: 24.9%



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



SPERIMENTAZIONE - 2015

744

- Domande di sperimentazione pervenute nel 2015

747

- Sperimentazioni valutate nel 2015

672

- Sperimentazioni autorizzate



LA SPERIMENTAZIONE IN ITALIA

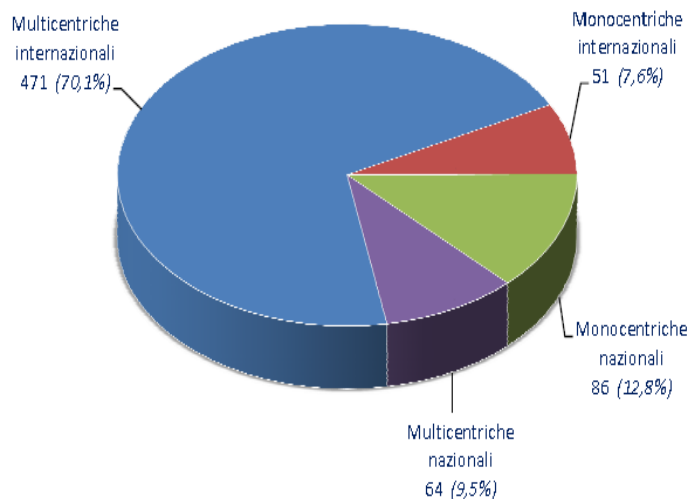


Tabella 7

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2015 per esito e fase
SC valutate: 747

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	69	95,8	224	88,5	306	91,1	68	85,0	5	83,3	672	90,0
Diniego	3	4,2	20	27,8	23	6,8	9	11,3	1	16,7	56	7,5
Ritiro	0	0,0	9	12,5	7	2,1	2	2,5	0	0,0	18	2,4
Decadimento termini	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0	1	0,1
Totale	72	9,6	253	33,9	336	45,0	80	10,7	6	0,8	747	100,0



**La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia**
15° Rapporto nazionale
2016

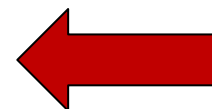
Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Sperimentazioni cliniche: area terapeutica 2015

Area terapeutica (classificazione MedDRA)	2	
	SC	%
Neoplasie	249	37,1
Malattie del sistema nervoso	49	7,3
Malattie del sistema cardiovascolare	42	6,3
Malattie virali	40	6,0
Malattie del sistema ematico e linfatico	35	5,2
Malattie del metabolismo e della nutrizione	34	5,1
Malattie delle vie respiratorie	32	4,8
Malattie del sistema muscoloscheletrico	27	4,0
Malattie del sistema immunitario	26	3,9
Malattie dell'occhio	21	3,1
Malattie dell'apparato digerente	17	2,5
Malattie e anomalie neonatali	16	2,4
Infezioni batteriche e micotiche	14	2,1
Malattie della pelle e del tessuto connettivo	14	2,1
Malattie del sistema endocrino	10	1,5
Anestesia e analgesia	6	0,9
Fenomeni del sistema immunitario	6	0,9
Malattie dell'apparato urogenitale maschile	6	0,9
Diagnosi	5	0,7
Disturbi mentali	5	0,7
Fenomeni metabolici	4	0,6
Fisiologia dell'app. riproduttivo e delle vie urinarie	3	0,4
Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	3	0,4
Trattamenti terapeutici	3	0,4
Fenomeni fisiologici oculari	2	0,3
Fenomeni fisiologici dell'app. circolatorio e resp.	1	0,1
Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico	1	0,1
Malattie otorinolaringoiatriche	1	0,1
Totale	672	100,0



SPERIMENTAZIONE

2016 suddivise per fase

**Dati
preliminari**

91

- Domande di sperimentazione pervenute nel 2016 relative agli studi di fase I

683

- Domande di sperimentazione pervenute nel 2016 relative agli studi di fase II - IV

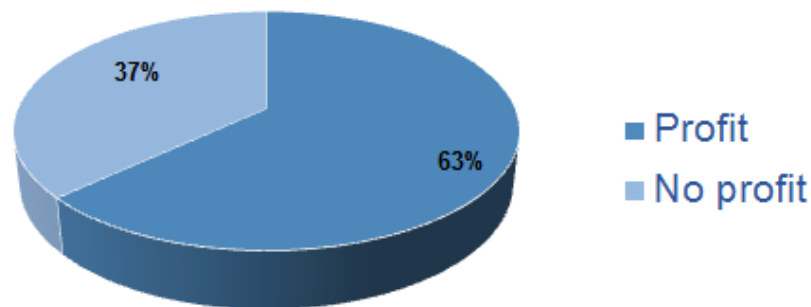
774

2016: Nuove domande di sperimentazione

Sperimentazione in ambito cardiovascolare

FASE I	1
FASE II	16
FASE III/III	2
FASE III	40
FASE III/IV	1
FASE IV	16
TOTALE	76

Sperimentazioni Per Tipologia di promotore

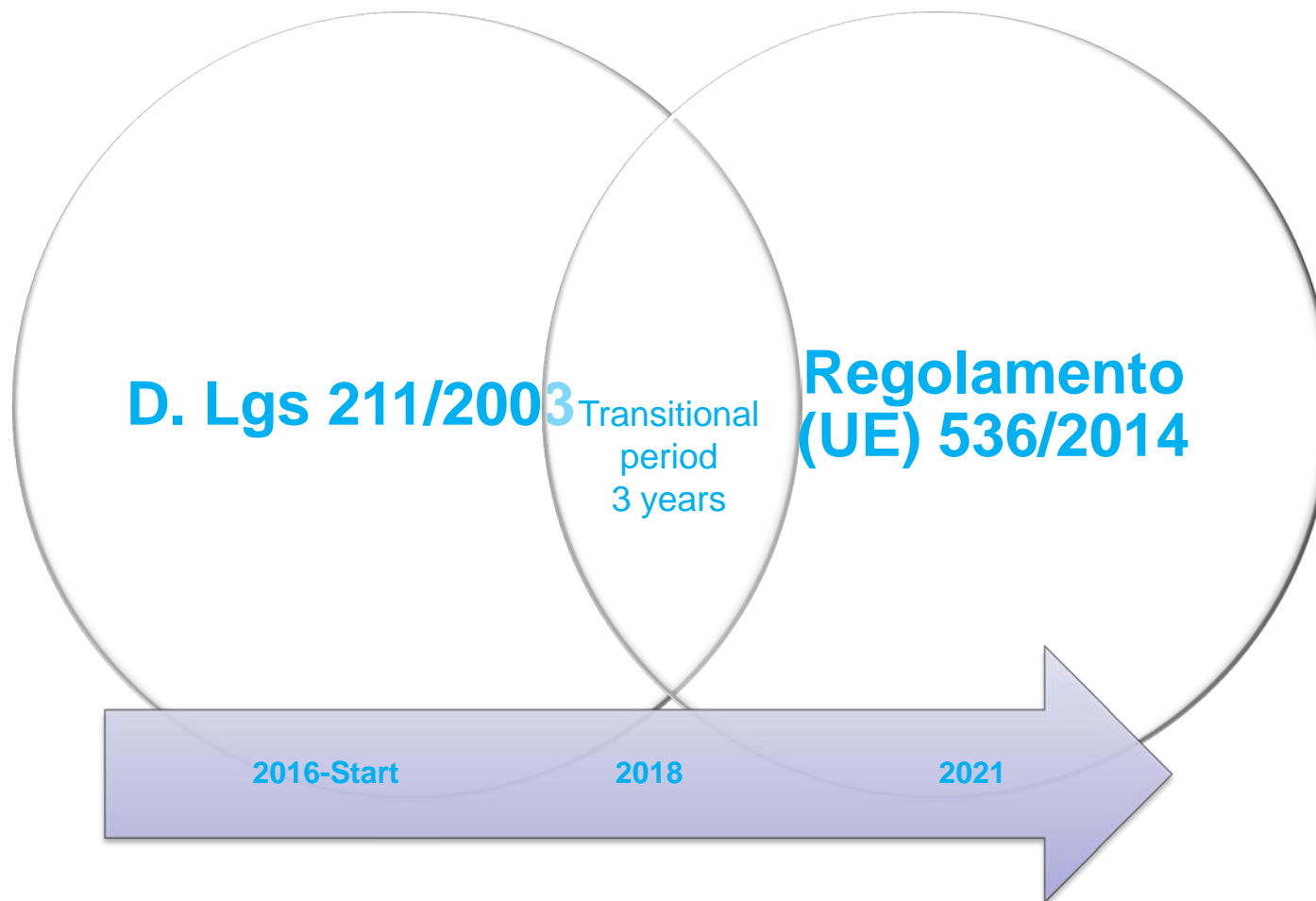


Sperimentazione clinica: Dove andiamo? UE Regulation 536/2014

- Semplificazione
- Coordinamento
- Nuovo ruolo per i Comitati Etici
- Pazienti
- Trasparenza



Regolamento (UE) 536/2014



Periodo di transizione e poteri alla EC

- Per 1 anno possibile la presentazione della domanda sia secondo la Direttiva 2001/20/CE che secondo il nuovo Regolamento 536/2014 (ott 2018-ott 2021);
- Per 3 anni dalla applicazione (ottobre 2021) i CTs autorizzati secondo la Direttiva 2001/20/CE potranno continuare con le vecchie regole.

Inoltre sono previste:

- Revisioni di Linee Guida già esistenti CT-1 e CT-3
- Preparazione di un nuovo documento di Domande e Risposte



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

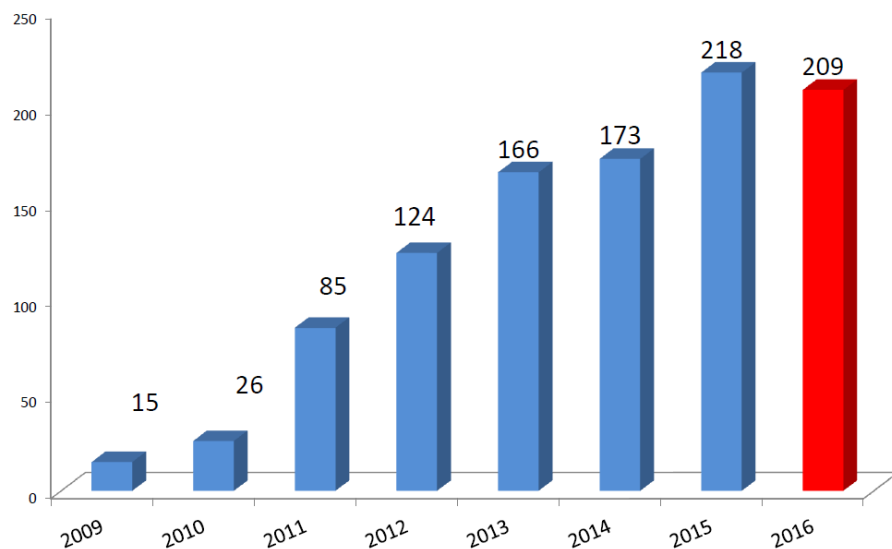
Voluntary Harmonization Procedure (VHP)

Per favorire l'adeguamento al nuovo Regolamento è stato intrapreso il progetto pilota per la valutazione armonizzata dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'UE (*Voluntary Harmonization Procedure* – VHP).

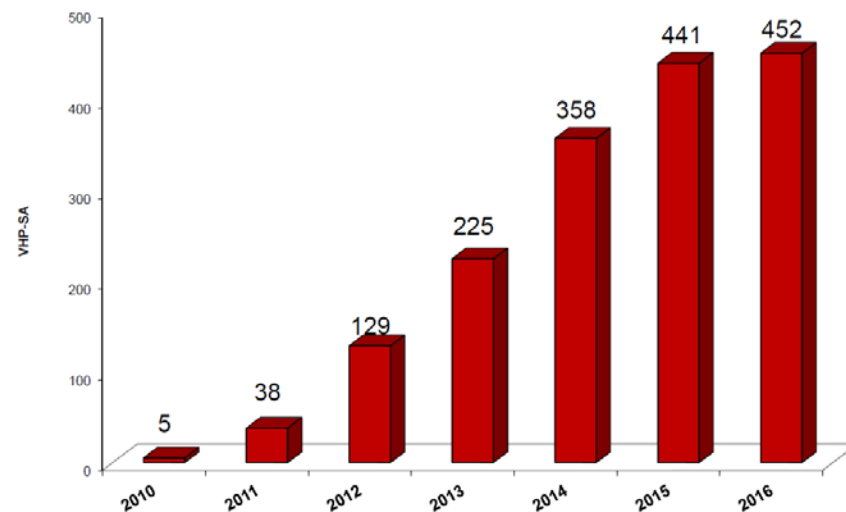
La VHP si applica su base volontaria agli studi clinici di fase I-IV multicentrici svolti in diversi Stati membri dell'UE e permette la valutazione coordinata degli studi clinici in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione.

Numero di VHP

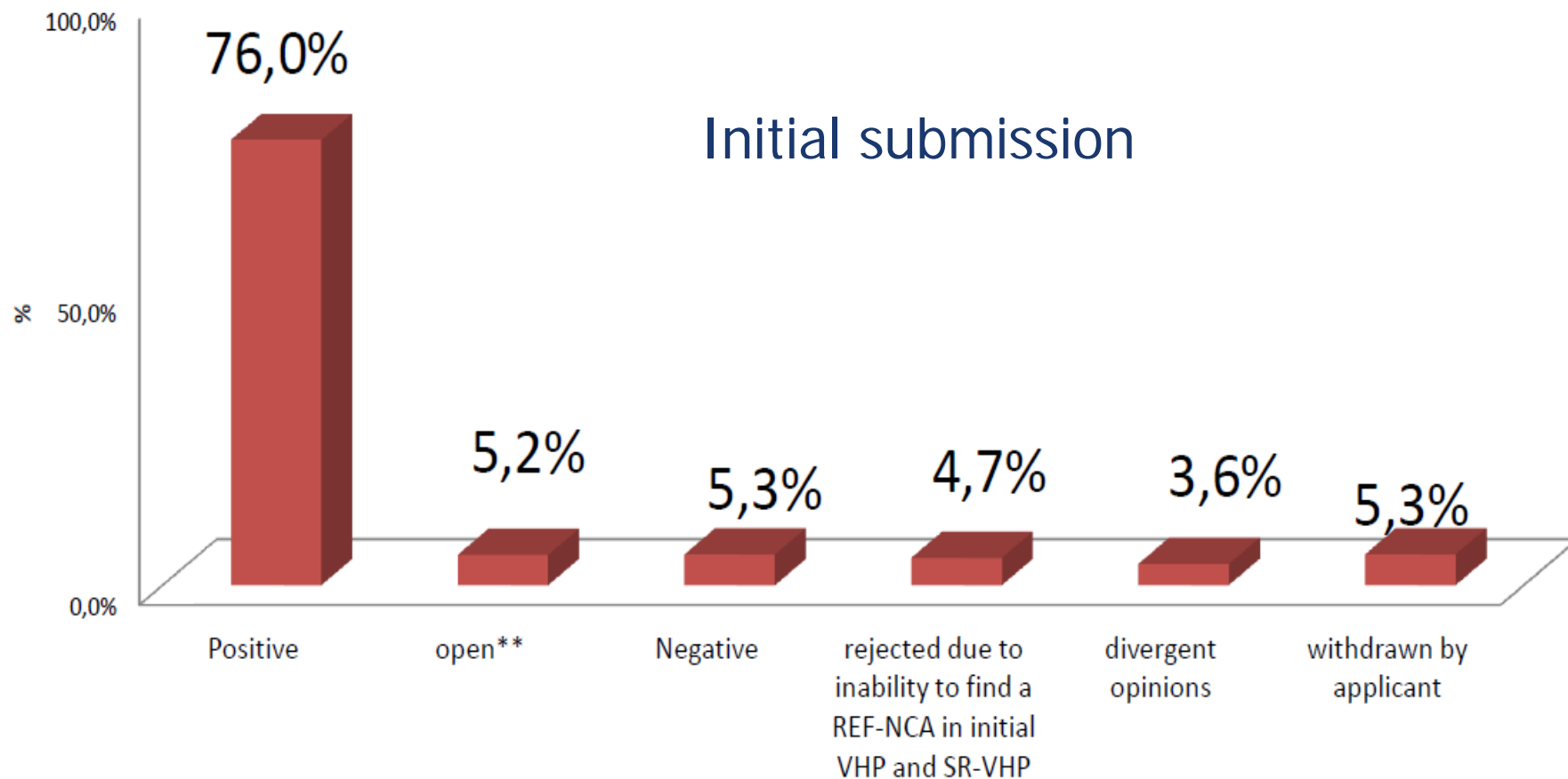
Sottomissione Iniziale



Emendamenti Sostanziali



Esiti delle VHP



VHP e coinvolgimento dell' Italia

Anno	SC presentate con richiesta di coinvolgimento dell'Italia	SC presentate con partecipazione dell'Italia	SC presentate con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento
2011	34	3	0
2012	56	4	0
2013	99	83	1
2014	95	9	0
2015	131	116	19
Totale	415	215	20



Sperimentazione clinica: Dove andiamo?



- CT: **1 domanda** su base EUROPEA
- 1 singola autorità competente per SM
- 2 pareri separati per CT, ma **1 decisione** per SM
- Valutazione congiunta degli Stati Membri
“1 decisione”

Interazioni:



SMR (AC/CE)/SMI - Sponsor

Regolamento (UE) 536/2014



- **Armonizzazione:**

- Regole e criteri identici in tutti gli Stati Membri (SM)
- Regole e criteri identici per studi profit e non-profit
- Notifica tramite portale della singola decisione per SM

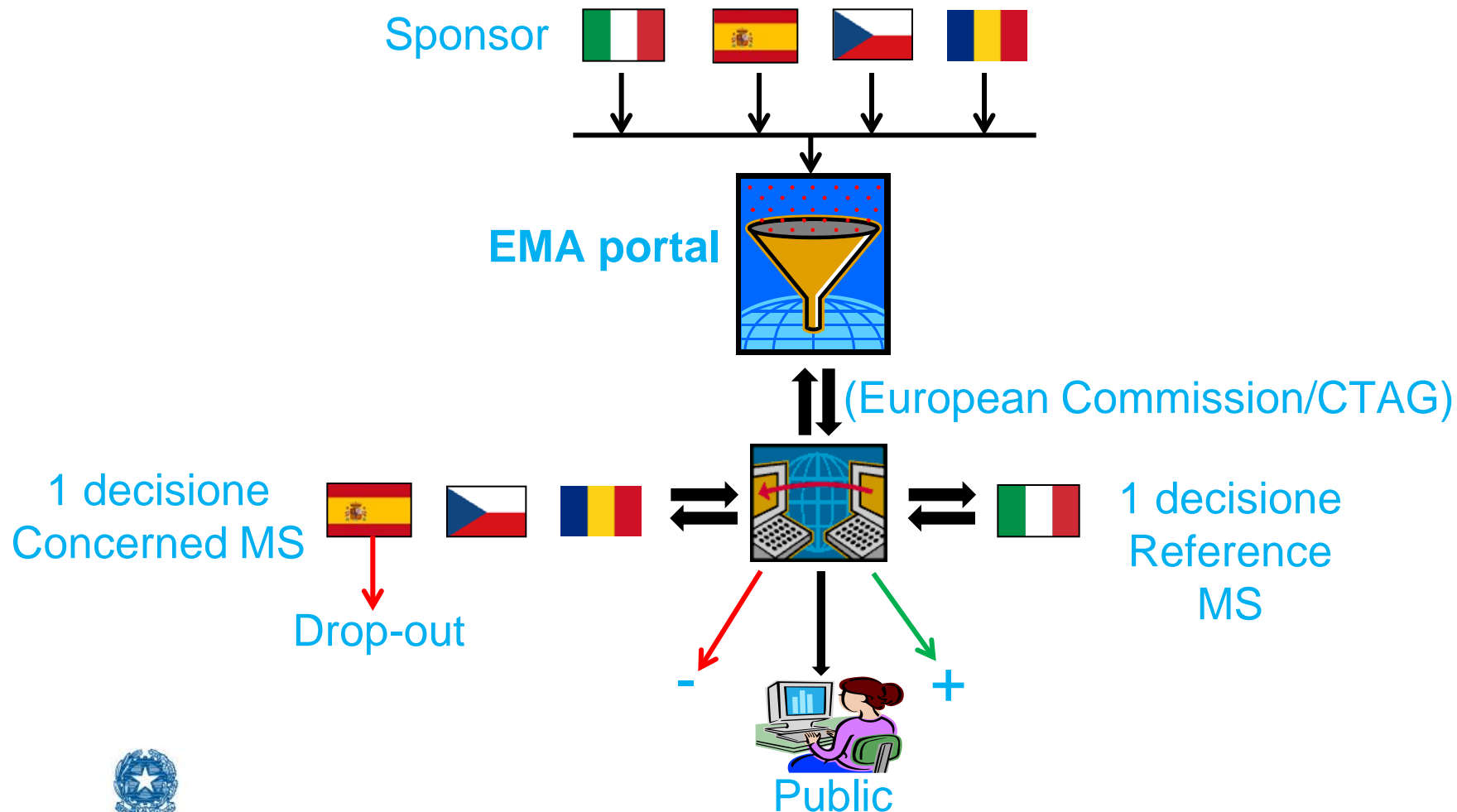
- **Collaborazione:**

- Condivisione della valutazione della domanda di autorizzazione per sperimentazione clinica fra Stati membri interessati (SMI) attraverso un portale unico europeo.

- **Trasparenza:**

- Pubblicazione tramite il portale dei dati e informazioni sui medicinali, sul loro sviluppo e processo autorizzativo
- Dettagliata descrizione del processo di submission, valutazione ed autorizzazione
- Dossier/fascicolo elettronico

Clinical Trial - dal 2018 un processo unico



.....e inoltre

Trasparenza

Database accessibile e unico a livello europeo



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

2 October 2015
EMA/228383/2015 Endorsed

Appendix, on disclosure rules, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014"

Draft reviewed with the clinical trials information system expert group	8 December 2014
Consultation with the MS for release for public consultation	9 December 2014 - 13 January 2015
Consultation with the European Commission for release for public consultation	9 December 2014 - 13 January 2015
Public consultation	21 January - 18 February 2015
Consultation of the final document by the European Commission	7 September 2015
Consultation of the final document by the Member States	7 September 2015
Endorsement by European Medicines Agency Management Board	2 October 2015
Sign off by the Deputy Executive Director	5 October 2015



- Comitato Etico
- *Assessment Report*
- Decisione Nazionale
- Contratto
- Contratto di assicurazione
- Consenso Informato
- Tariffa
- *Working language*



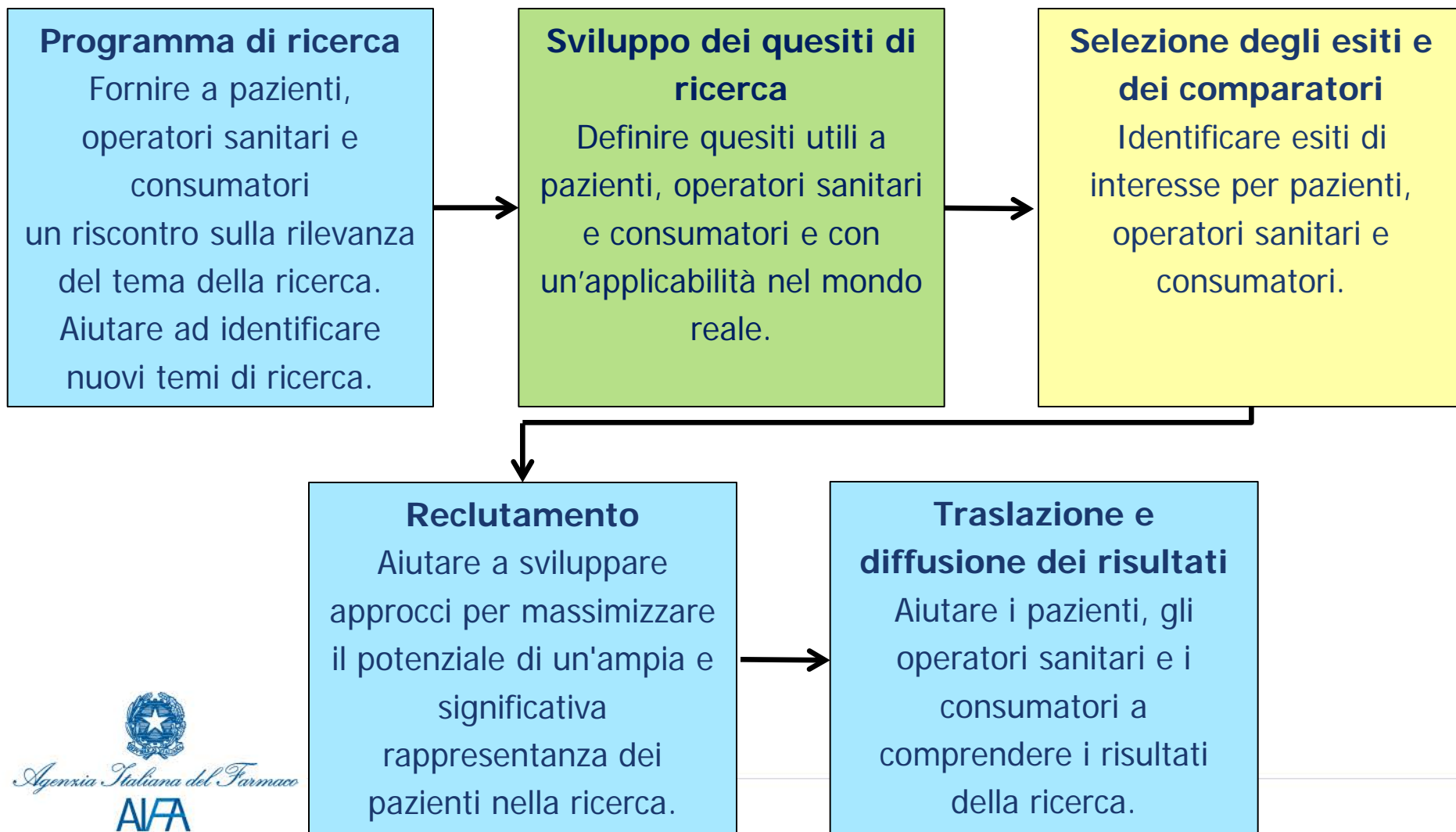
Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Nuovi aspetti: Portale UE

- Unico entry point
- Permette comunicazioni confidenziali tra MS
- Assicura la gestione e supervisione delle sperimentazioni cliniche (validazione, assessment report, decisioni)
- Archivio delle sperimentazioni cliniche
- Pubblicamente accessibile, nel rispetto del diritto alla protezione dei dati di carattere personale



Il paziente nella fase di R&S



Pazienti e Regolamento (UE) 536/2014

- **Protocollo:** i pazienti sono coinvolti nella progettazione della sperimentazione clinica;
- **Valutazione:** gli Stati membri dovrebbero assicurare il coinvolgimento di una *lay person*, in particolare pazienti o organizzazioni dei pazienti;
- **Supporto** per l' identificazione di potenziali aree di crescita per la ricerca (profit e ricerca indipendente);
- **Focus:** popolazioni vulnerabili, ambito di emergenza.

FUTURO e sfide per i Comitati Etici

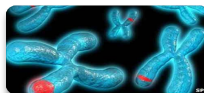
- Necessità per i CE di “riorganizzarsi” per rispettare le tempistiche richieste: aumentare il numero di riunioni/mese per feedback/interazione con AC.
- Necessità di aumentare il livello della valutazione scientifica nella interazione con l'Europa, da parte di AIFA e dei CE.
- Processo di “selezione” dei CE per partecipare alla valutazione della Parte I del dossier (scientifico/metodologica).

oppure

- si deciderà per un Comitato Etico Unico nazionale per la valutazione dei trials clinici (o uno per Regione?)

Il ruolo di AIFA nella ricerca indipendente

- La ricerca clinica orientata alla pratica è finanziata dalle aziende farmaceutiche. Comunque molti quesiti di natura clinica sono considerati rischiosi o poco “economici” e quindi rimangono irrisolti.
- La promozione e il finanziamento diretto della ricerca indipendente sui farmaci è uno dei compiti strategici di AIFA.
- Il fondo per la ricerca indipendente AIFA: Legge 326/2003, art. 48.
- Ricerca sull'uso dei farmaci e in particolare: studi clinici comparativi tra medicinali tesi a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo, studi su farmaci orfani, studi sull'appropriatezza e l'informazione.



Malattie rare



Medicina di
genere

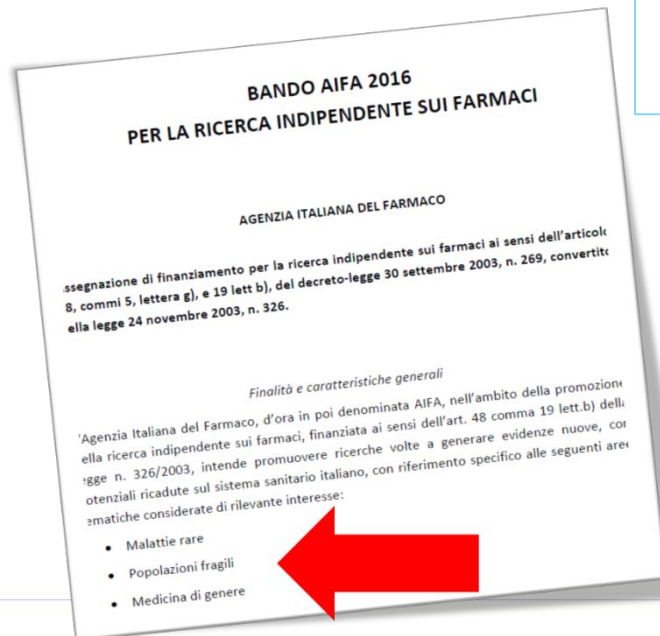


Popolazioni
fragili

Ricerca indipendente

- **Malattie rare:** 135 progetti
- **Popolazioni fragili:** 160 progetti
- **Medicina di genere:** 48 progetti

**27 progetti in ambito
cardiovascolare**



Highlights 2016 da EMA

81 Positive opinions

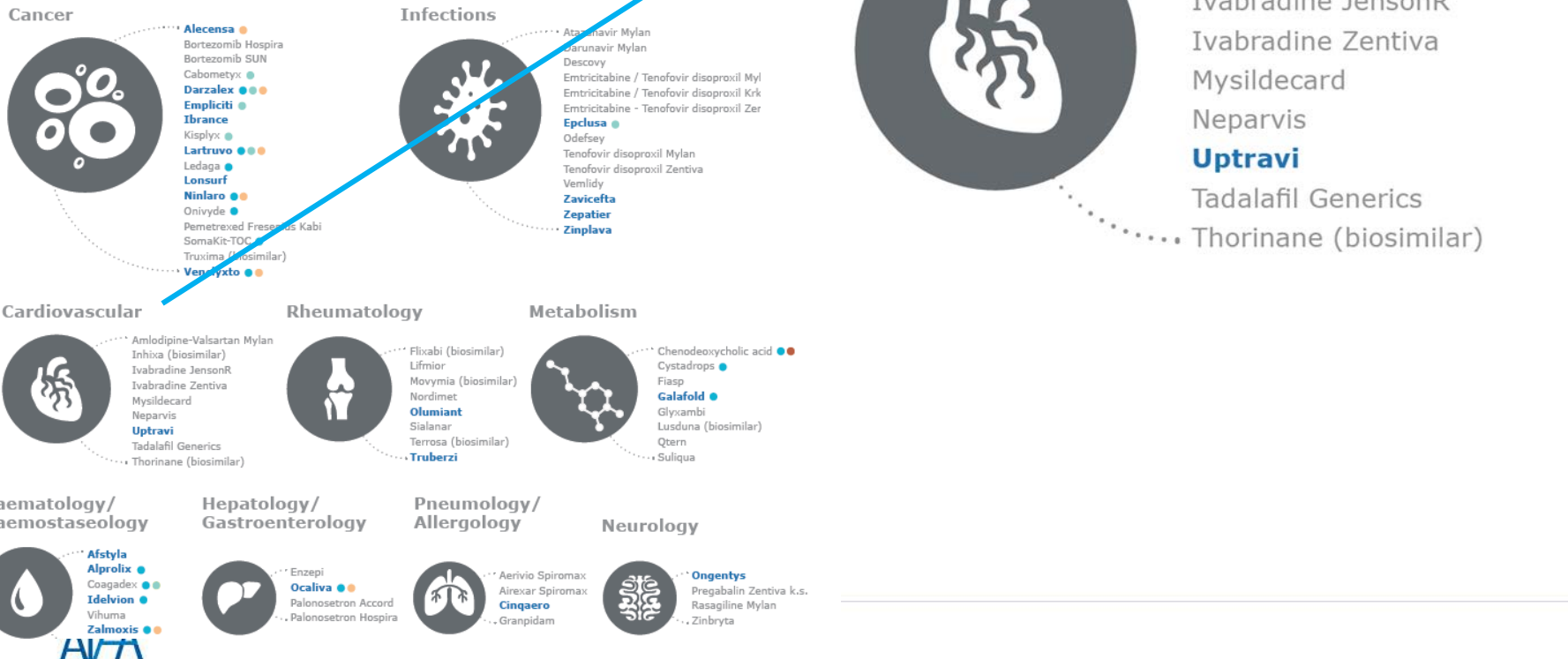
27 New active substances

2 Negative opinions*

16 Withdrawn applications

Cardiovascular

Medicines recommended for approval in 2016



Il futuro per AIFA



Aggiornamento Osservatorio – progetto VHP e applicazione/monitoraggio procedura Fast Track.

Riorganizzazione sistema CE e aggiornamento normativa – condivisione *guidance*.

Implementazione a regime
ottobre 2018.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

PREPARARCI PER AFFRONTARE LA SFIDA!!

Impegno importante che prevede:

- Revisione e adeguamento legislazione nazionale
- Stabilire regole per la gestione nazionale della procedura unica di valutazione
- Modalità di interazioni AC/CE, interazione AC con il solo CE del Centro Coordinatore? Solo sezione etica/clinica parte I e parte II completa?
- In corso tavoli tecnici nazionali multidisciplinari per lo sviluppo della normativa e numerosi gruppi di lavoro internazionali (EMA, CTFG, Commissione EU)
- Necessario migliorare/incrementare tutti i nostri sistemi IT per l'interfaccia con il EUPDB



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Su cosa puntare per il futuro?

- Nel nuovo contesto competitivo globale aumenta sempre più il peso delle economie emergenti anche nelle quote relative agli investimenti in R&D
- Per i nuovi farmaci serve una soluzione europea
- «*Mantenere*» la ricerca nel proprio paese e far arrivare il farmaco al paziente
- Studiare azioni mirate a sostenere la ricerca
...anche per quella **indipendente** (es. sgravi fiscali, trasferibilità dei risultati et cetera).



Il futuro

“It always seems impossible until it’s done”

- Nelson Mandela



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA