CRITICITÀ e OPPORTUNITÀ DEL REGOLAMENTO EUROPEO 536/2014

La ridefinizione dei comitati etici e il rilancio della sperimentazione clinica

Discussione aperta

MILANO
17 Maggio 2018
Sala Sartori
26° Piano - Palazzo Pirelli
Via Fabio Filzi, 22
14.00-17.00

Nomi:

Bianca M. Francucci: Segreteria Scientifica Comitato Etico
Giovanni Apolone: Direttore Scientifico

Ente: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Fondazione theBRIDGE SCIENZA TRA CLINICA E SOCIETÀ

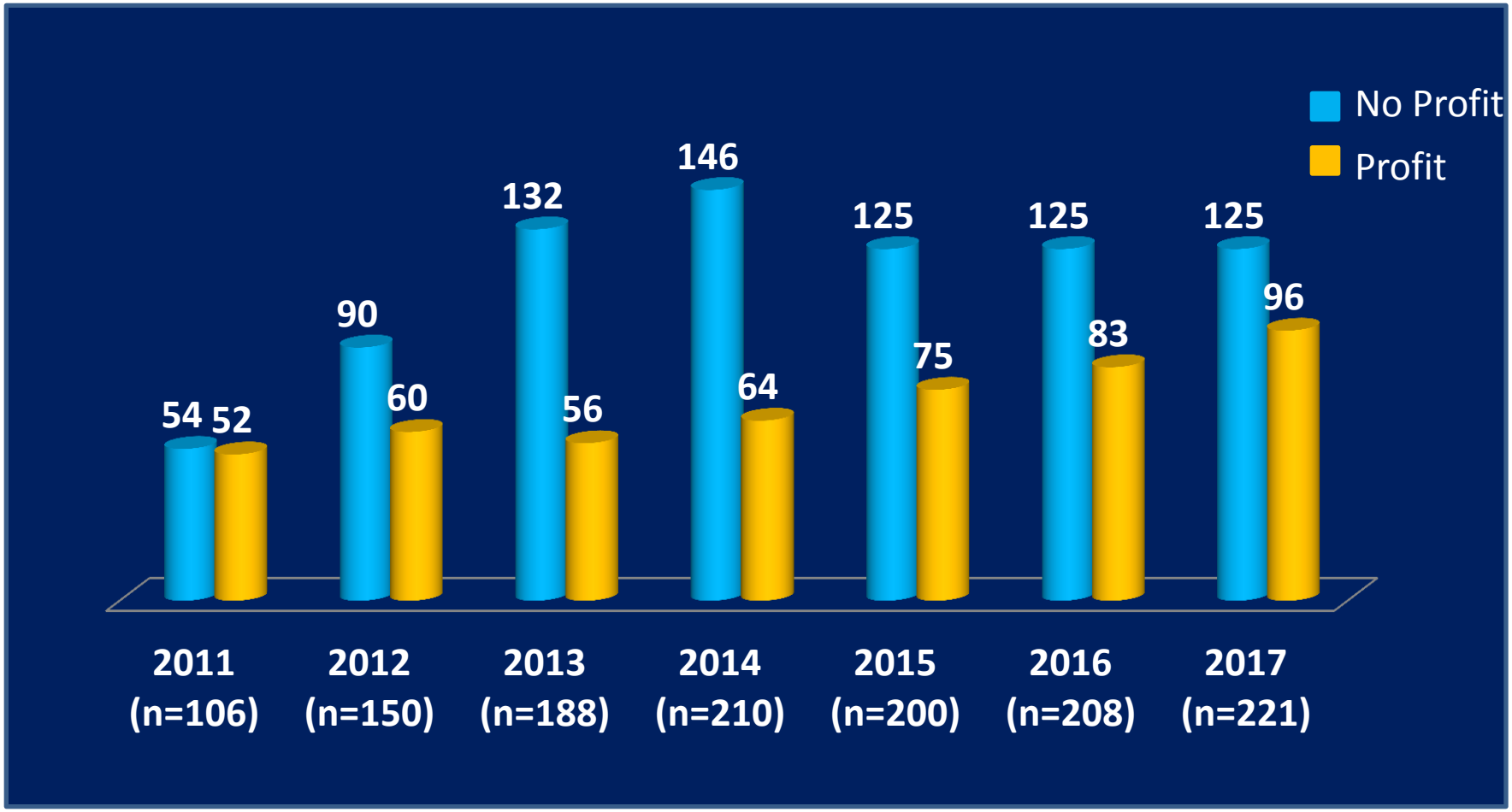
Titolo

Comitati Etici e nuovi approcci alla ricerca

Argomenti

- I numeri della ricerca in INT
- “Legge Lorenzin”
  - DM 17/12/2004 (no profit)
  - Accreditamento centri di ricerca
- Regolamento 536/2014
- “Novel Design”

La Ricerca Clinica in INT



Numero di studi clinici valutati dal CE negli anni

La Ricerca Clinica in INT: anno 2017

	totali	profit	no-profit
Studi clinici attivi a fine anno	656	238	418
Studi Osservazionali	235	15	220
Studi Sperimentali	421	223	198
Sperimentali Farmacologici	379	219	160
Pazienti arruolati nel 2017	20.750	863	19.887
• negli studi osservazionali	15.829	267	15.562
• negli studi sperimentali	4.921 (*)	596	4.325 (*)

(*) 3318 pazienti attribuibili a soli 2 studi.

Le Innovazioni nella ricerca clinica

Medicina di precisione

Disegni adattativi

Innovazione Tecnologica

Comitato Etico

Trasformazione digitale

Big data

Real World Data

Adeguamento Normativa

Bioetica

Le Innovazioni nella ricerca clinica

Accreditamento

DM No Profit

Comitato Etico

Regolamento

Metodologia

“Legge Lorenzin” e delega al governo

La legge individua tre macro raggruppamenti di adempimenti

1 ° Raggruppamento

- Istituzione di un Centro di Coordinamento (art. 2) i cui componenti devono essere nominati con decreto del Ministero della Salute. OK **decreto 19 aprile 18**
- Definizione tariffa unica carico del promotore della sperimentazione, l’importo dei gettoni di presenza e dei rimborsi spese per partecipare alle riunioni dei Comitati Etici Territoriali.
- Riordino dei Comitati Etici (art. 2, Co.7).

Legge Lorenzin e delega al governo

2 ° Raggruppamento:

- Fase di transizione al fine di armonizzare la disciplina vigente con le disposizioni della Legge (adeguamento del decreto del DM 8 febbraio 2013 (comitati etici) e del DM 27 aprile 2015 (fase 1)).

Accreditamento istituzionale centri di ricerca

Decreto 17.12.2004

3 ° Raggruppamento:

- Riordino complessivo ai sensi art. 1 della Legge entro 12 mesi

Accreditamento Istituzionale Centri di Ricerca

Background

- Studi di Fase 1: Determina AIFA del 19 Giugno 2015: *"Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200".* Entrata in vigore il 10 luglio 2016
  - **Articolo 2: Allegato 1: Definisce i requisiti e le procedure**

    Aspetti generali
    - Appendice 1: Requisiti delle Unità cliniche per le sperimentazioni di fase I
    - Appendice 2: Requisiti dei laboratori per le sperimentazioni di fase I
    - Appendice 3: Lista delle procedure operative standard
- Studi fase II-IV: su iniziativa di AIFA avviato il coinvolgimento di AIOM, CIPOMO,FIGOC, ACC per analisi e proposte sul tema

Accreditamento Istituzionale Centri di Ricerca

ACC (Alleanza Contro il Cancro): la proposta

- Autocertificazione e non accreditamento
- Autocertificazione del *Centro* o *Struttura* di ricerca e non di *Unità* come per autocertificazione delle strutture di fase 1
- Responsabile dell' autocertificazione le Direzioni e non direttore delle singole strutture
- Definire i requisiti in rapporto alla complessità delle sperimentazioni
- Chiarire la necessità della presenza, in numero adeguato, di ruoli oggi non riconosciuti:
  - **Infermieri di Ricerca** **Study Coordinator** **Clinical Data Manager**

Accreditamento Istituzionale Centri di Ricerca

ACC (Alleanza Contro il Cancro): la proposta

Possibile Proposta su requisiti e complessità delle sperimentazioni:

- **Requisiti minimi** per conduzione di studi osservazionali e sperimentazioni di fase IV e basso livello di intervento (regulation)
- **Requisiti intermedi** per sperimentazione di fase II o III condotte con farmaci con AIC
- **Requisiti massimi** per sperimentazioni con farmaci in sviluppo per ottenimento dell' AIC

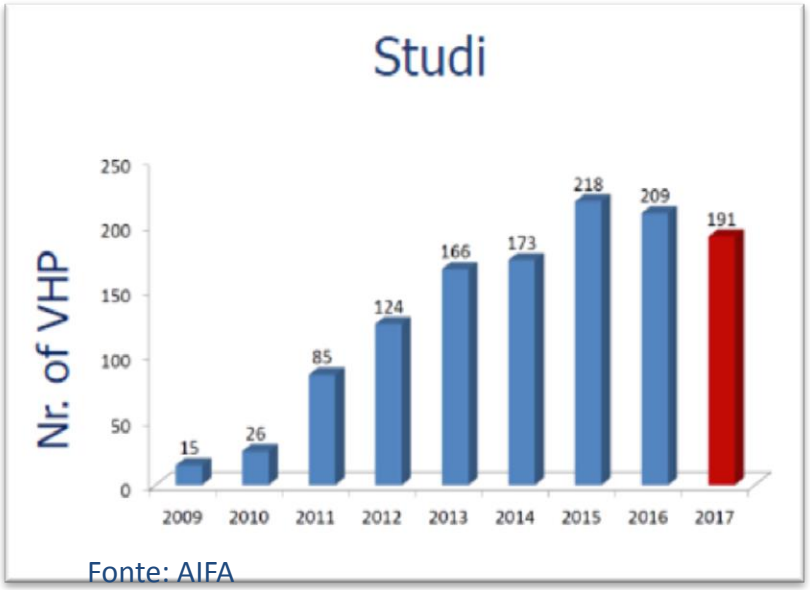
DM 17.12.2014 “No Profit”

Contributo di ACC (Alleanza Contro il Cancro):

- Riconoscimento dell’importanza del decreto per l’impulso dato alla ricerca no profit tuttavia una revisione riguardo l’utilizzo dei dati di ricerca si rende necessaria
- **Proposta:** eliminare art.1 comma d *“.... che la sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro”*

Verso la Regulation 536/2014:
Il progetto VHP

- VHP= Voluntary Harmonisation Procedure
- Riguarda il Processo Autorizzativo di Trial di fase I-IV multicentrici multinazionali
- Le Autorità Competenti degli Stati Membri coinvolti nello studio valutano in modo coordinato i documenti "core" dello studio per giungere ad una <u>unica</u> autorizzazione



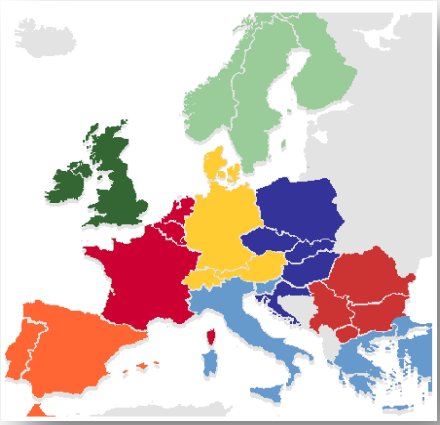
Regolamento

Verso la Regulation 536/2014:
Il coinvolgimento dei CE

- VHP Favorisce il passaggio al nuovo regolamento

OGGI **2019**

2001/20/CE



536/2014/CE

- Nel 2016 AIFA lancia il progetto pilota per la valutazione coordinata tra AIFA e CE delle procedure VHP

Verso la Regulation 536/2014:
L'esperienza di INT

- Il CE di INT ha partecipato a 2 VHP (una come centro coordinatore e una come centro satellite)
- Per la valutazione si applica la normativa vigente
- Non sono richiesti il quorum e firma del presidente CE
- Non è prevista una tariffa
- Abbiamo definito un "core" di componenti
- Tempistica rigorosa e stringente: valutazione "via informatica"
- La documentazione centro specifica (consensi, lettera MMG etc) non inclusi nella valutazione

Regolamento

Verso la Regulation 536/2014:

L'esperienza di INT

Esperienza positiva:

- Apprendimento e crescita sul metodo di valutazione delle Autorità Competenti (AC) degli Stati Membri
- Comunicazione e collaborazione con AC
- Comunicazione e collaborazione tra CE coordinatore e satelliti
- Processo organizzato ed efficiente (linea guida vers.1 AIFA)
- VHP rappresenta un "Palestra" per le Segreterie e per i Comitati Etici: formazione "on job" sulla modalità operative che verranno introdotte con il nuovo Regolamento

Regolamento

Verso la Regulation 536/2014:
L'esperienza di INT

Considerazioni:

- Criticità nella pianificazione del lavoro: tempi stringenti e richiesta di partecipazione non programmata (i centri satelliti entreranno nella valutazione?)

- Maggiore armonizzazione delle procedure tra CE Coord. e CE Satelliti

- Valutazione delle competenze necessarie

Regolamento

La nuova metodologia di ricerca clinica

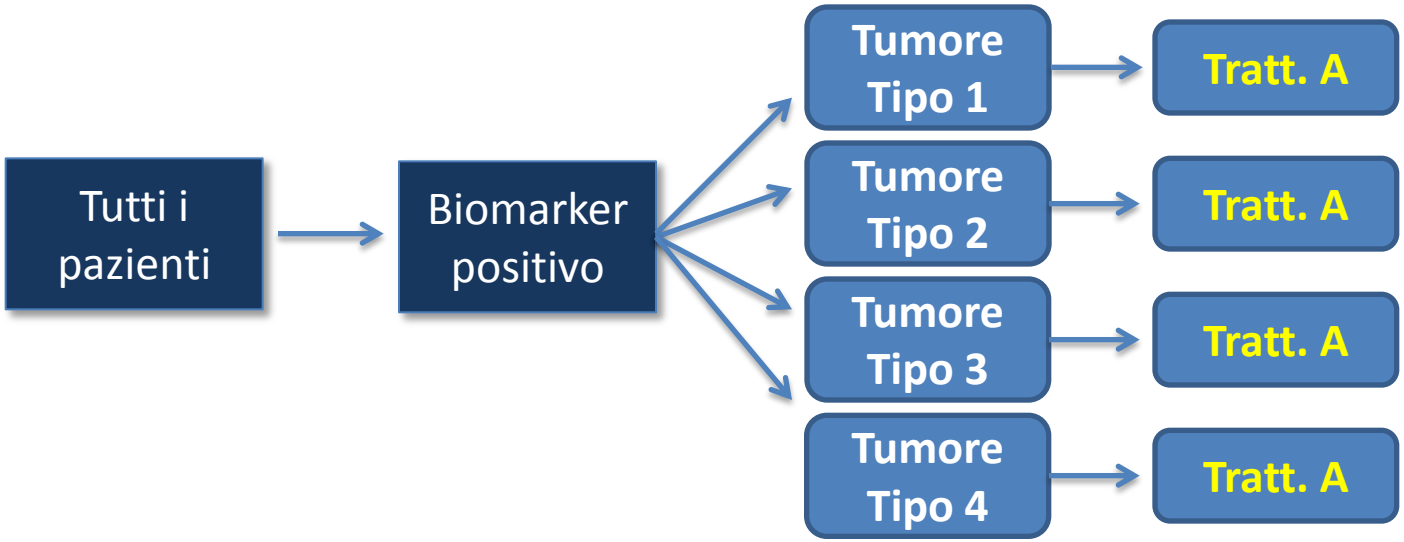
Preclinica	Phase I	Phase II	Phase III	Post mkt Real Life
	Safety Studies	Dose – finding Efficacy	Confirm Efficacy & Safety	

- Il modello “storico” di sviluppo del farmaco non risulta più adeguato
- Il progresso nello studio del profilo molecolare dei tumori consente lo sviluppo di farmaci “target” per specifici biomarkers
- Uno stesso tumore può presentare diversi “biomarkers” e tumori diversi tra loro possono presentare uno stesso biomerkers

Metodologia

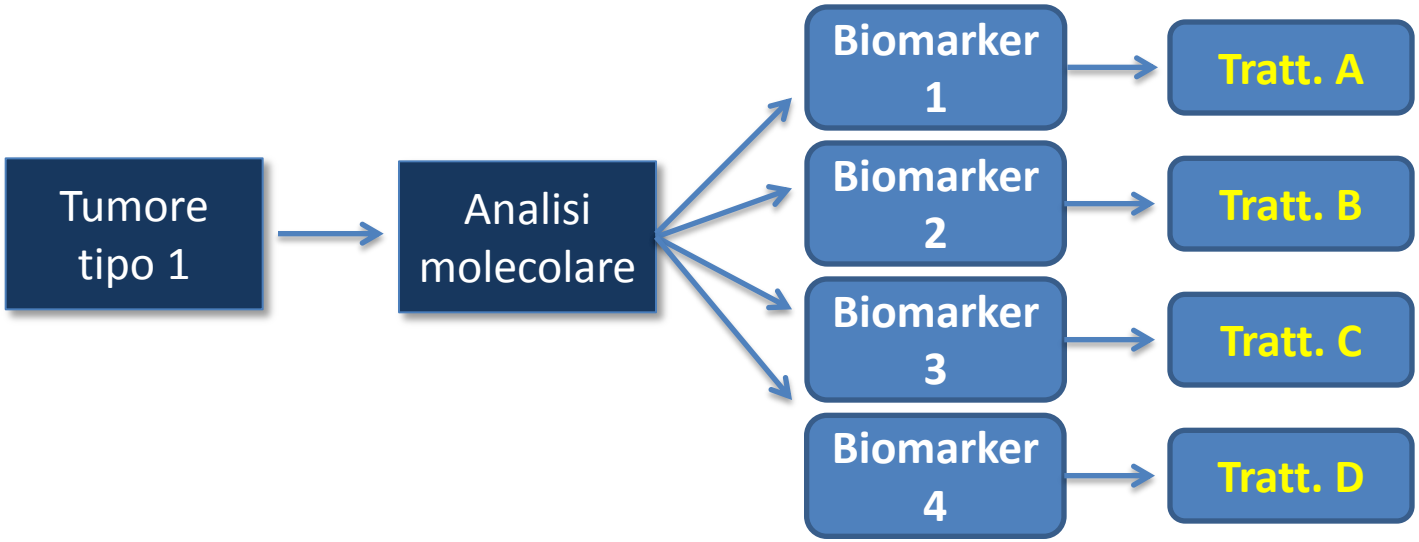
Innovazione nella strategia dei clinical trials

Basket Trial



Basket Trials per valutare l'effetto di uno specifico trattamento su un singolo biomarker in diversi tipi di tumori
Si reclutano pazienti sulla base delle loro caratteristiche molecolari e non della sede del tumore

Umbrella Trials



Umbrella Trials per valutare l'effetto di più trattamenti su un su uno stesso tipo di tumore

L'analisi molecolare è utilizzata per l'elegibilità del paziente ad un determinato trattamento

Disegni Adattativi

FDA's Definition: "… a study that includes a **prospectively planned opportunity for modification of one** or more specified aspects of the study design and hypotheses **based on analysis of data (usually interim data) from subjects in the study"**

Es: Disegno a bracci multipli, a stadi multipli
Disegno senza soluzione di continuità di Fase I/Fase II
Disegno senza soluzione di continuità di Fase II/Fase III
Ricalcolo della dimensione del campione
Combinazione dei precedenti

Umbrella, Basket & Adaptive Design

Protocolli complessi con dettagliate procedure di conduzione studio
Consensi Complessi

Nuovi approcci statistici
Statistica Bayesiana (probabilità di una ipotesi e non probabilità di una osservazione)

Alcune considerazioni

- Come “identificare- caratterizzare” questi nuovi disegni sperimentali
- Attribuzione dello studio a biomarker e non alla patologia? Es: studi basket
- Attribuzione di eventi avversi a quale IMP quando i pazienti passano da un braccio all’ altro?
- “Master protocol” e “sotto studi”: ma sono davvero sottostudi?
- Modifiche del disegno durante la conduzione come da procedure del protocollo: notifiche? emendamenti? Decide il promotore?
- Consensi informati complessi da semplificare. Es: spiegazione clinica + allegati specifici – assicurazione, procedure etc..?
- Fine studio: LPLV?

- Formazione per segreterie CE e Componenti CE
- Necessita di nuove competenze per la valutazione degli studi
- Linee guida e approcci omogenei nella fase di istruttoria
- Master template nazionali (convenzioni, consensi …..)

Il disegno finale si sta componendo ……..

Grazie

Bianca M. Francucci