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

Criticità del Comitato Etico e necessità di snellezza delle procedure

Andrea Gori

Università degli Studi di Milano

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Fondazione theBRIDGE SCIENZA TRA CLINICA E SOCIETÀ

Sperimentazione clinica: quali interessi?

In primis, tutelare i diritti, la dignità e il benessere dei soggetti interessati
Inoltre, assicurarsi che non ci sia futilità, ossia che la ricerca non comporti una perdita di tempo per i pazienti e i ricercatori producendo dati inutili o inutilizzabili

Ma, fra tutti, principale compito del comitato etico è tutelare gli interessi dei pazienti

Per tale ragione è necessario un parere preventivo (e quindi un'autorizzazione preventiva)

Regolamento del Parlamento Europeo, 27/05/2014, GU EU

Elementi fondamentali nella sperimentazione clinica:

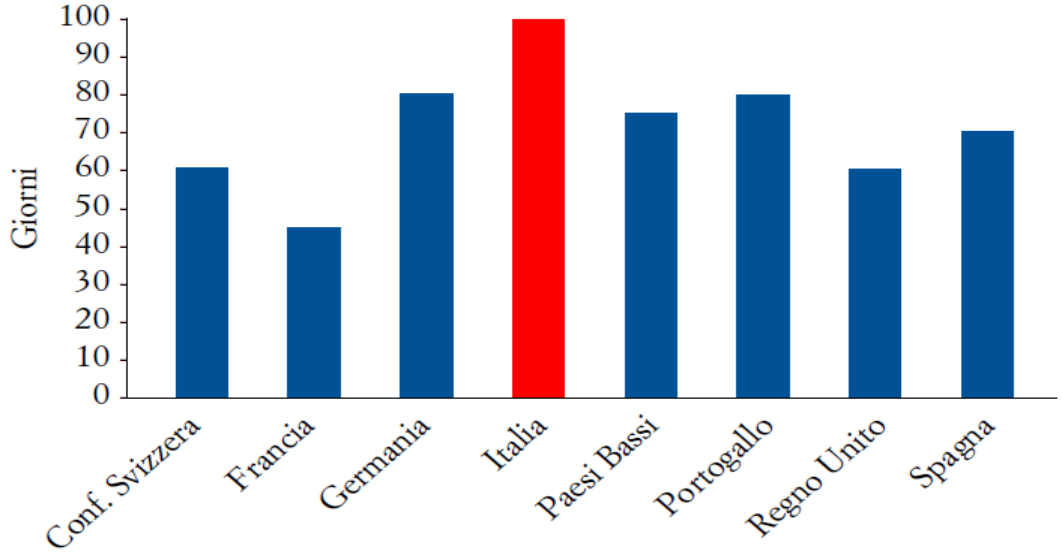
- Solidità dei presupposti scientifici
- Principi etici
- Adeguatezza del disegno e dell’analisi statistica
- Ragionevolezza nel rapporto rischio/beneficio
- Risultati verificabili e diffusione
- **Certezza dei tempi e fattibilità**

Certezza dei tempi e fattibilità

Ogni ritardo non permette ai pazienti di poter ricorrere potenzialmente a terapie innovative (più o meno efficaci?)

Ogni ritardo non permette la confutazione di ipotesi di studio errate

Tempistiche autorizzative medie: Italia vs altri Paesi Europei



- Nonostante la procedura autorizzativa sia identica in tutti i Paesi, si rilevano differenze, anche notevoli, nelle tempistiche medie per l'ottenimento delle autorizzazioni regolatoria ed etica.
- Realtà italiana penalizzante, particolarmente nel caso degli studi promossi da istituzioni *no-profit*

Colcera, Rizzini: Indagine sul processo di valutazione degli studi clinici e relative tempistiche autorizzative in alcuni Paesi europei - Tendenze *nuove* - 1/2016

PROCESSO AUTORIZZATIVO IN ITALIA

- Sottomissione documentazione comitato etico centro coordinatore (parere unico) (x giorni)
- Sottomissione documentazione comitati etici centri partecipanti (in parallelo o dopo parere unico?) (x giorni)
- Delibera autorizzativa (x giorni)
- Contratto (x giorni)
- Apertura dei centri (x giorni)
- Inizio sperimentazione

- Richiesta di Autorizzazione AIFA (60 giorni)

Incertezza dei tempi del processo

CRITICITA' DEL PROCESSO AUTORIZZATIVO

- COME DOVREBBE ESSERE:
  - Il CE coordinatore esprime parere unico
  - Il CE dei centri partecipanti (satellite) esprimono parere su fattibilità locale e documenti centro specifici (consenso informato) – ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO
  - Dissenso/commenti comunicati al CE coordinatore

- COSA ACCADE IN REALTA'
  - Il CE coordinatore esprime parere unico
  - Il CE dei centri partecipanti (satellite) replica parere unico oltre a fattibilità locale
  - Dissenso/commenti comunicati allo sponsor e ad AIFA

- **CRITICITA' DEL CONSENSO INFORMATO**
  - Scritto a tutela legale dello Sponsor – POCO ADATTO ALLA VERA ESPRESSIONE DEL CONSENSO INFORMATO DEL PAZIENTE
  - Ridondante e informazioni eccessive – futilità (il paziente con scolarità media spesso non lo legge)
  - Comunicazione inadeguata
  - NECESSARIO UN FOGLIO INFORMATIVO ADEGUATO E SEMPLIFICATO
  - SCHEMA VALIDO NAZIONALE? (Capitoli necessari e sufficienti, punti chiave, caratteri, max numero di pagg, normativa aggiornata, etc)

- **CRITICITA' CONTRATTI**
  - Formato unico nazionale (già adottato in alcune Regioni)
  - Tariffario prestazioni (già sviluppato da alcune Aziende)
  - Approvazione del contratto contestuale all'approvazione etica

- **CRITICITA' NEL PROCESSO DI EMENDAMENTO**
  - Processo di valutazione esteso a tutti i CE – in stand-by fino ad approvazione da parte di tutti i CE

CRITICITA' dal punto di vista del clinico ricercatore:

certezza nei tempi
snellimento delle procedure
approvazione etica-amministrativa: processo unificato (o quantomeno coordinato…)
format (linee guida nazionali) sulla formulazione del consenso informato
tempi certi di approvazione (quale è il tempo 0?)
formazione dei componenti dei comitati etici

uffici dedicati con organico con particolare formazione ed esperienza nelle aziende sanitarie (dove esistenti, personale impiegato spesso ricollocato da altri uffici ma senza formazione specifica con lauree/diplomi di varia estrazione)
collaborazione con il comparto/DPS (infermiere di ricerca?)
investimenti delle aziende sanitarie sui clinical trials centre (attualmente personale PhD, PharmaD, Biologist qualificato ma precario) – istituzione ad hoc nell'ambito dei dipartimenti? Ottimizzazione risorse!
formazione per tutto il personale interessato (sperimentatori, study coordinators, personale amministrativo, farmacista, data manager, infermiere di ricerca)
INFORMATIZZAZIONE!

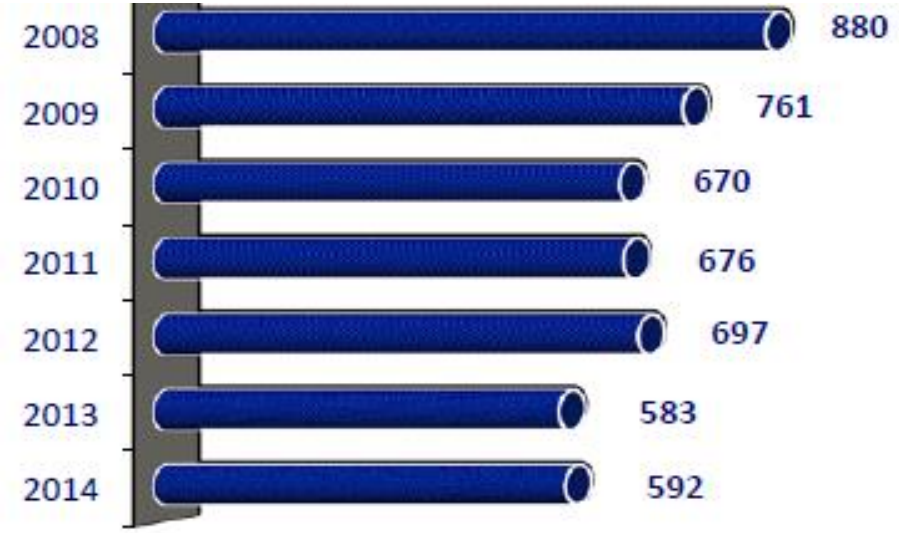
In Europa, dal 2007 al 2011:

- Numero di domande diminuito del 25%
- Costi aumentati (fino a +98%)
- Personale dedicato più che raddoppiato (+107%)
- Premi assicurativi aumentati (+800%) per gli Sponsor industriali
- Tempo d’attesa aumentato del 90% (media 152 giorni)

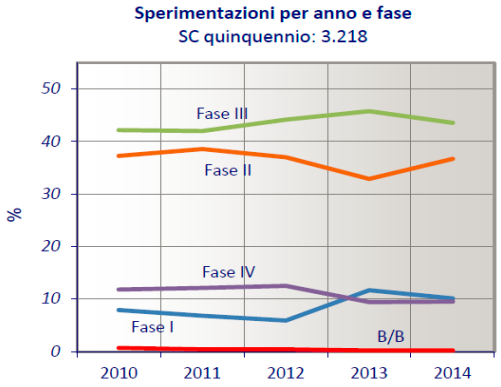
Fonte: report commissione europea 17/07/2012

La Ricerca Clinica in Italia

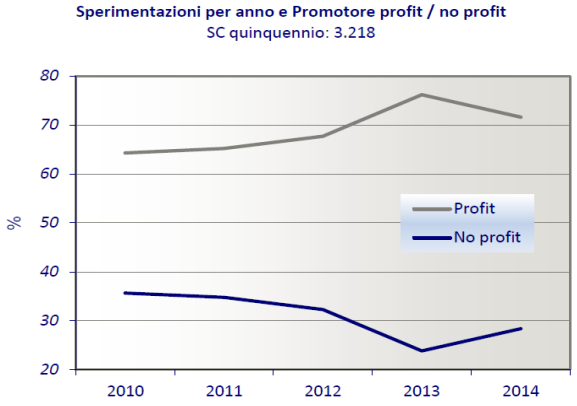
Dal 2008 al 2014 il numero di studi clinici in Europa si è ridotto del 32% . Anche in Italia tra il 2008 e il 2013 si è registrato lo stesso trend negativo con un numero di studi clinici passati da 880 a 583.
Nel 2014, però, nel nostro Paese **si registra una lieve ripresa delle sperimentazioni, risalite a 592, pari al 18,2% di tutti gli studi europei.**
La ripresa è continuata anche nel 2015 con il numero di sperimentazioni cliniche autorizzate che ha raggiunto quota 681.



La Ricerca Clinica in Italia



- **l'80% dei trial autorizzati in Italia si concentra nelle fasi II e III**

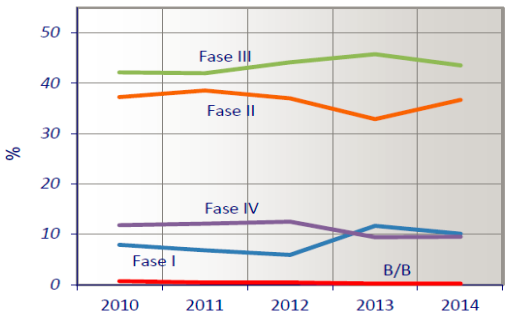


- **Circa il 70% delle sperimentazioni autorizzate sono di tipo profit**

La Ricerca Clinica in Italia

Figura B

Sperimentazioni per anno e fase
SC quinquennio: 3.218



l'80% dei trial autorizzati in Italia si concentra nelle fasi II e III

Figura F

Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit
SC quinquennio: 3.218

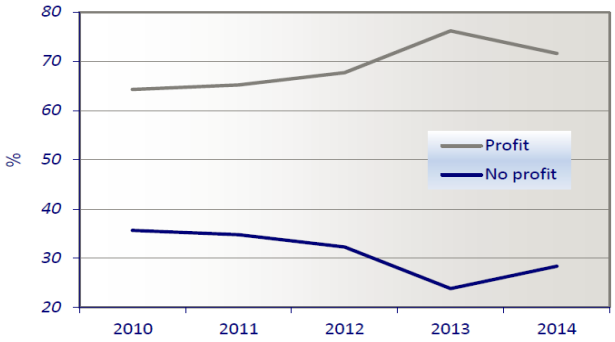


Tabella 19

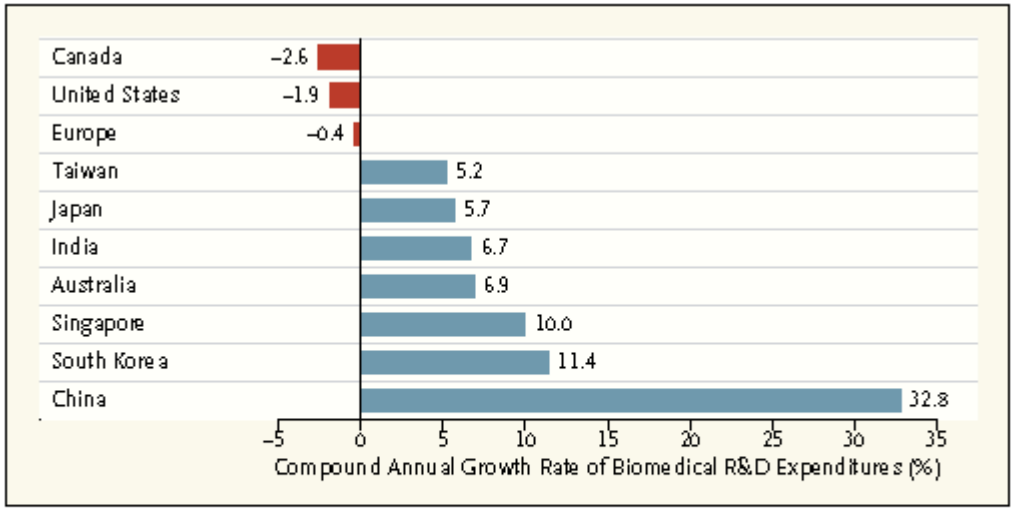
Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit
SC quinquennio: 3.218

Anno	Profit		No profit		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
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***
2014	424	*71,6*	168	*28,4*	**592**	***100,0***
Totale	**2.212**	***68,7***	**1.006**	***31,3***	**3.218**	***100,0***

Asia's Ascent — Global Trends in Biomedical R&D Expenditures

Justin Chakma, B.Sc., Gordon H. Sun, M.D., Jeffrey D. Steinberg, Ph.D., Stephen M. Sammut, M.A., M.B.A., and Reshma Jagsi, M.D., D.Phil.

N ENGL J MED 370;1 NEJM.ORG JANUARY 2, 2014

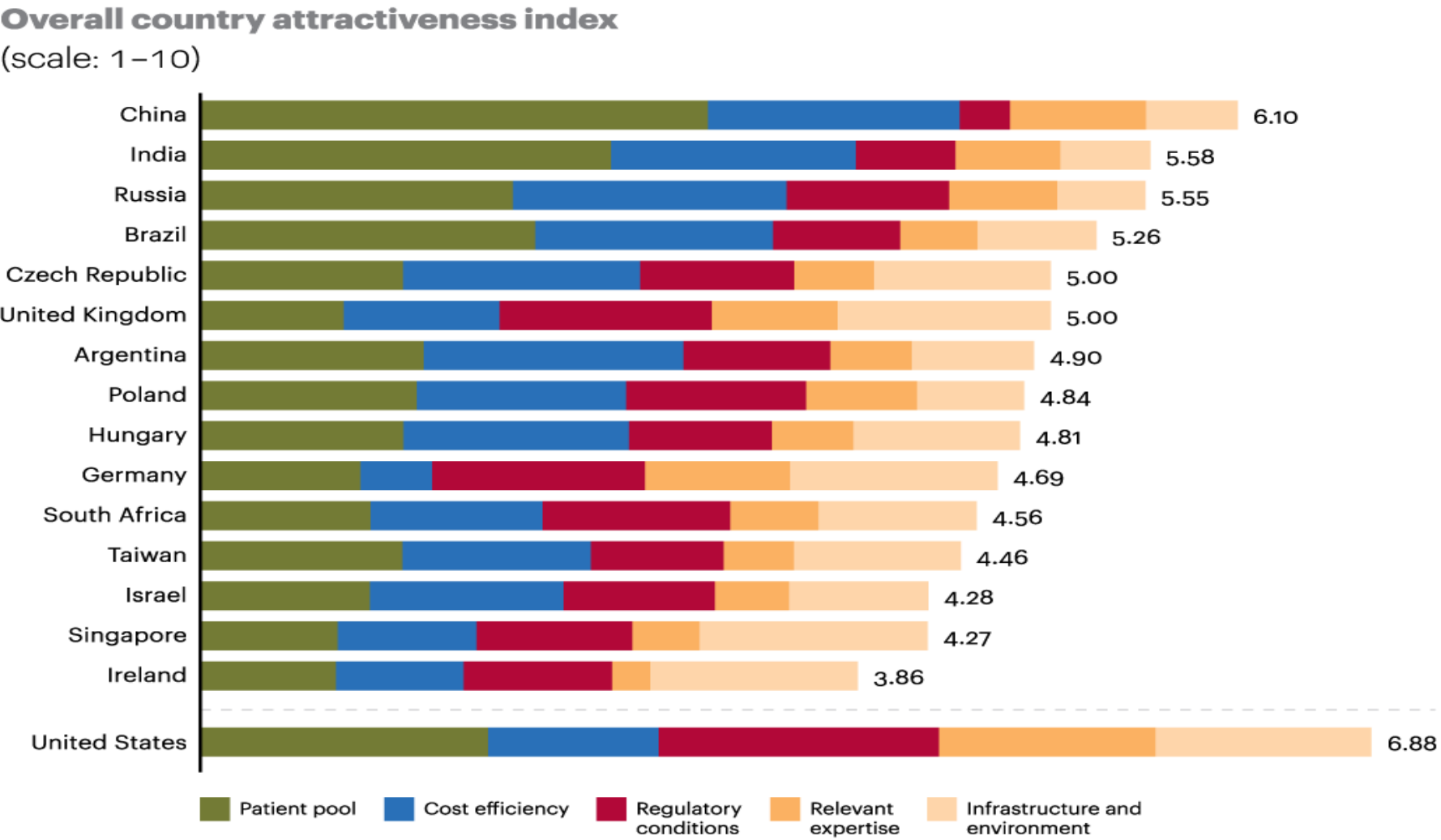


Compound Annual Growth Rate of Biomedical R&D Expenditures by Country, Adjusted for Inflation, 2007–2012.

The compound annual growth rate was calculated on the basis of total inflation-adjusted biomedical R&D expenditures in U.S. dollars for 2007 and 2012.

Figure

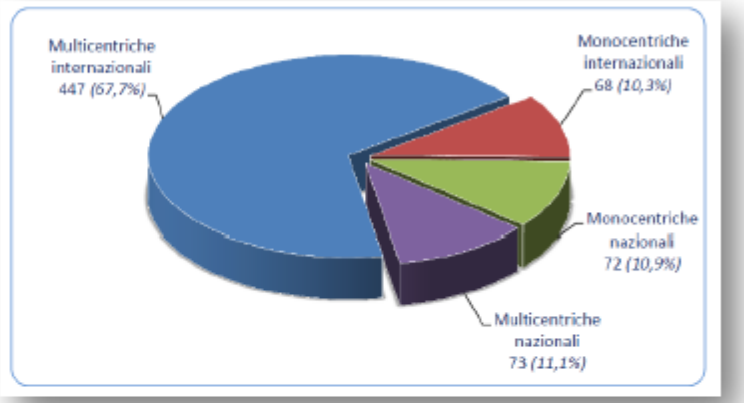
China and India are the most attractive locations to perform clinical trials outside of the United States



Notes: Higher scores indicate higher levels of attractiveness. The 15 countries analyzed were selected based on size, diversity and geographical distribution. The Index is not meant to be comprehensive across all potential offshore locations.

Source: A.T. Kearney analysis

Promuovere e incentivare la sperimentazione clinica è interesse primario di ogni Paese



Fonte: OsSC AIFA 2017

Nell'attuale contesto globale e competitivo, tale sviluppo deve essere condotto attraverso una serie di sinergici interventi condivisi e coordinati tra i diversi attori, orientati a **migliorare attrattività e competitività**

L'Italia parte bene

Il contributo del nostro Paese alla ricerca europea rimane solido e vede un incremento dal 17,2% (2015) al **20,3%** (2016)

Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia
(quinquennio)

Anno	SC in UE *	SC in Italia **	% *Italia / UE*
2012	3.943	697	*17,7*
2013	3.383	583	*17,2*
2014	3.249	592	*18,2*
2015	3.918	672	*17,2*
2016	3.255	660	*20,3*

* numero di studi caricati nel sistema europeo
** numero di studi autorizzati dall'Autorità competente

FARMINDUSTRIA

Courtesy of Maurizio De Cicco – VicePresidente Farmindustria

Grazie all'impegno delle imprese e alle *partnership* pubblico privato

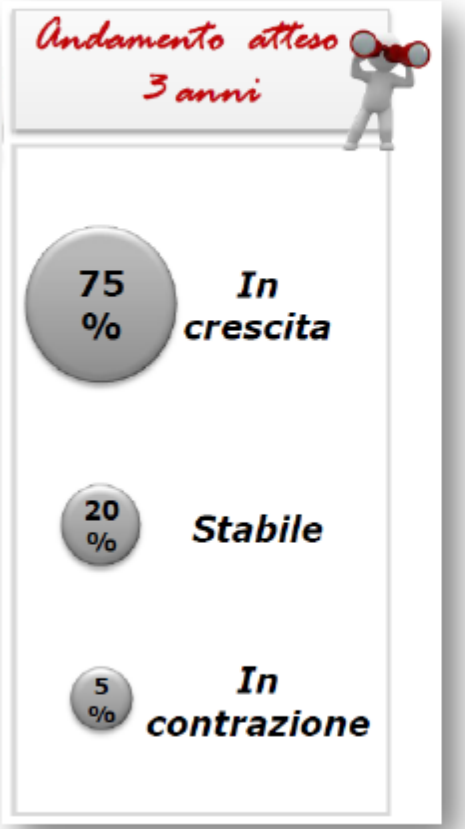
€ 1,5 miliardi investiti in R&S	+20% negli ultimi 3 anni 17% del valore aggiunto (16 volte media) +95% per la R&S in partnership negli ultimi 5 anni («open innovation») Primo posto per quota di imprese innovative e investimenti in innovazione per addetto
Specializzazione per farmaci biotech, vaccini, emoderivati, farmaci orfani, terapie avanzate	Oltre 300 prodotti biotech in sviluppo 3 terapie avanzate su 6 autorizzate in Europa sono italiane
Ruolo crescente per gli studi clinici (€ 700 milioni all'anno)	+14% nell'ultimo anno 25% del totale sulle malattie rare 32% del totale su farmaci biotech

Fonte: Farmindustria, Istat, AIFA

FARMINDUSTRIA

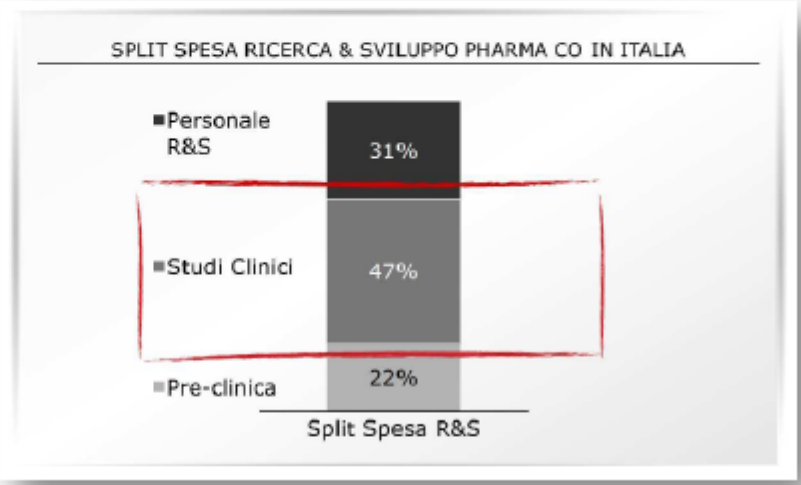
Courtesy of Maurizio De Cicco – VicePresidente Farmindustria

E si può fare ancora meglio: le aziende farmaceutiche sono pronte a investire di più!



Innovazione farmaceutica del prossimo futuro: le aziende dichiarano una forte propensione ad incrementare il proprio impegno

Oltre il **75%** degli intervistati prevede che gli investimenti in ricerca e sviluppo cresceranno nei prossimi 3-5 anni a tassi significativi



FARMINDUSTRIA

Fonte: *Bain & Company*: Analisi della filiera dell'industria farmaceutica in Italia - Focus R&S, maggio 2016

Courtesy of Maurizio De Cicco – VicePresidente Farmindustria

In un contesto internazionale che vede l'Italia ai primi posti per le eccellenze scientifiche

Posizione dell'Italia per qualità delle pubblicazioni scientifiche su oltre 200 Paesi (media delle posizioni rispetto a citazioni, H-index)

	1°	2°	3°	4°	5°
Medicina (tutte le discipline)	USA	UK	Germania	Canada	Italia
Oncologia	USA	UK	Germania	Italia	Francia
Cardiologia e cardiovascolare	USA	UK	Germania	Italia	Canada
Neurologia	USA	UK	Germania	Canada	Italia
Farmacologia	USA	UK	Germania	Italia	Francia
Drug discovery	USA	India	Italia	UK	Germania

Courtesy of Maurizio De Cicco – VicePresidente Farmindustria

Documento congiunto AIFA – Farmindustria «Considerazioni e proposte in materia di Ricerca Clinica»:

Istituzioni centrali e territoriali

L'Autorità regolatoria ha già avviato un percorso virtuoso in grado di:

- Migliorare l'interazione con le imprese e con i CE
- Incrementare le risorse umane
- Ottimizzare il sistema informatico
- Ridurre/annullare i ritardi nella validazione delle domande e nella valutazione dei protocolli e degli emendamenti

Le Amministrazioni locali dovrebbero organizzarsi al meglio per:

- Eliminare la variabilità nelle richieste per la documentazione (consenso informato, assicurazione, contratto, etc)
- Annullare i ritardi nella firma degli accordi contrattuali
- Produrre in tempo utile le certificazione di idoneità dei centri

FARMINDUSTRIA

Courtesy of Maurizio De Cicco – VicePresidente Farmindustria

E adeguarsi alle *best practices* internazionali

Approvazione etico-scientifica e conduzione dei trial

I Comitati etici dovrebbero attivarsi in tempi bevi per:

- Completare la riorganizzazione e il riordino (max 40 CE, come previsto dalla Legge 3/2018)
- Ottimizzare le infrastrutture informatiche
- Formalizzare le procedure e stabilire in 'modo competitivo' la frequenza delle riunioni
- Annullare i ritardi nelle approvazioni

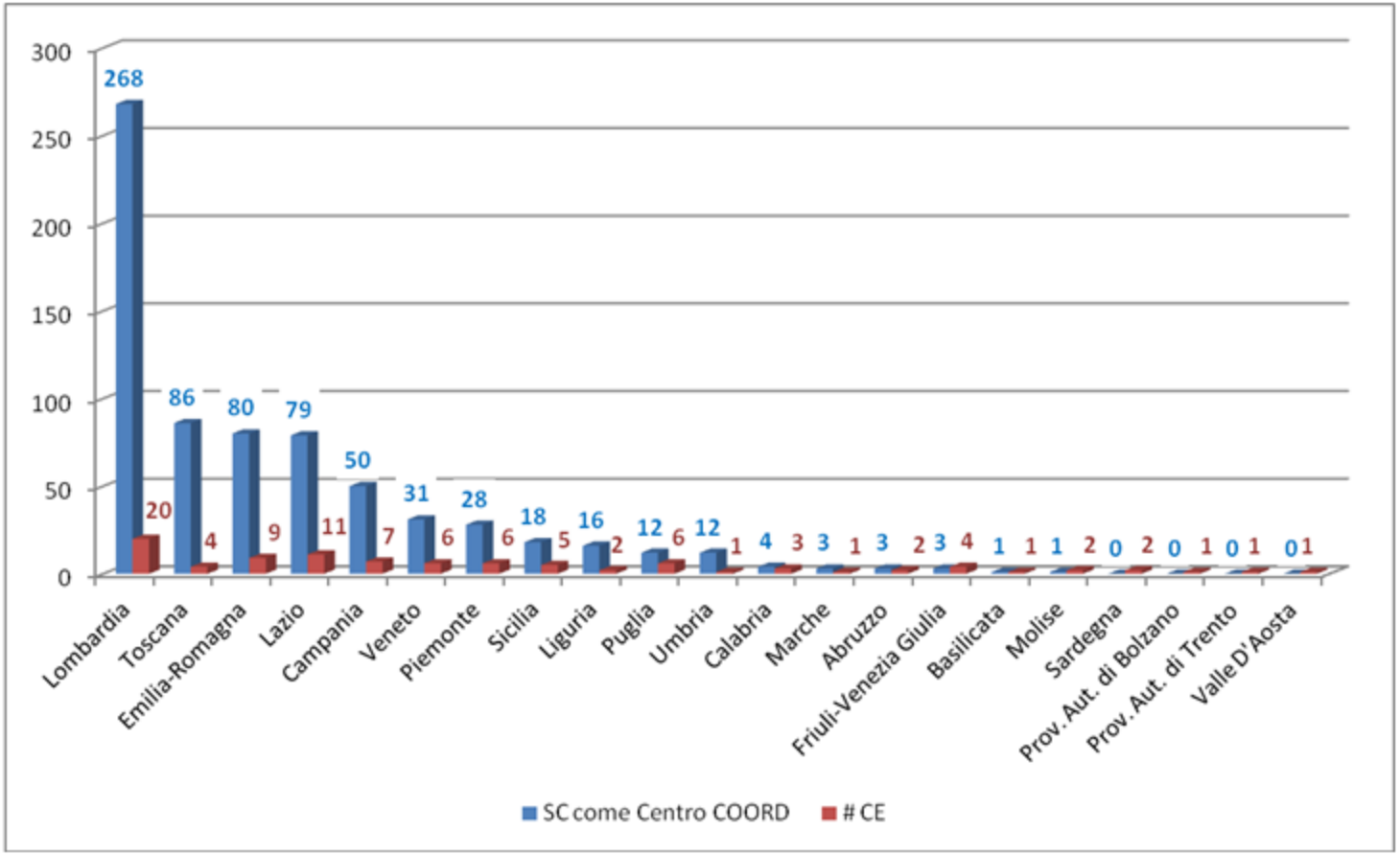
I Centri clinici dovrebbero:

- Ricevere fondi sufficienti per le attività sperimentali
- Implementare il personale qualificato per la gestione e la conduzione della ricerca
- Migliorare il reclutamento dei pazienti e il mantenimento di quelli arruolati
- Ottimizzare le infrastrutture tecniche e informatiche
- Promuovere la formazione
- Rendere più efficienti i CTC/CTO

FARMINDUSTRIA

Courtesy of Maurizio De Cicco – VicePresidente Farmindustria

Diseguaglianza territoriale: come conciliare efficienza e giusta rappresentanza?



Fonte: AIFA (presentazione Sandra Petraglia)

GELATI
Eldorado
CIRIO