AIFA e studi di Fase I

Sperimentazione clinica di Fase I su volontario sano

Sandra Petraglia

17 maggio 2016

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

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	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	☐	☐	☐ facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	X	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	X	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	X	☐	☐	☐ facoltativo

* Sandra Petraglia, 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 EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso.

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Normativa di riferimento

Norma	Titolo	Finalità
DPR 439, 21 settembre 2001	Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali	Procedure di accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione
D.L.vo 211, 24 giugno 2003	Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico	Applicazione della buona pratica clinica nella sperimentazione dei medicinali per uso umano. Attuazione della direttiva 2001/20/CE
D.L.vo 200, 6 novembre 2007	Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali	Attuazione della direttiva 2005/28/CE

Normativa di riferimento

Norma	Titolo	Finalità
D.M. 21 dicembre 2007 Determina AIFA 07.03.2011	Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità Competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico	Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione SC/ES all'AC e relative appendici
D.M. 19 marzo 1998	Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali	Definizione di criteri e modalità per il riconoscimento dell'idoneità dei centri per la sperimentazione clinica su pazienti e volontari sani

Normativa di riferimento

Norma	Titolo	Finalità
Legge 08.11.2012, n. 189 Determina AIFA 07.01.2013	Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n.158 recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.	Nuove disposizioni in materia di sperimentazione e modalità di gestione delle SC dei medicinali
Regolamento 536/2014, 16 aprile 2014	REGOLAMENTO (UE) n. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE	Gestione e valutazione coordinata da parte di tutti gli Stati Membri
Determina AIFA19.06.2015	Requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'art. 11 del D.P.R. 21,09,2001, n. 439 e di cui all'art. 31, c. 3 del D. L.vo 6,11,2007, n. 200	Definizione dettagliata dei requisiti delle strutture per sperimentazioni di fase I su pazienti e volontari sani e accreditamento delle strutture

Volontario sano

Le sperimentazioni su volontari sani devono essere condotte in Centri specializzati autorizzati (DM 19 marzo 1998), dopo approvazione del protocollo di studio da parte di AC/CE e sotto stretta sorveglianza medica (DM 7 ottobre 1998).

Da chi è tutelato il volontario sano?

Gli studi condotti nell'ambito della sperimentazione clinica devono essere gestiti nel rispetto:

- ✓ dei principi etici che traggono origine dalla dichiarazione di Helsinki, che afferma che in ogni circostanza l'interesse del soggetto deve prevalere sugli interessi della scienza e della società
- ✓ dei requisiti previsti dagli standard internazionali di GCP adottati dalle Regioni ICH
- ✓ il volontario è coperto da assicurazione stipulata a spese del promotore della ricerca clinica

DM 19 Marzo 1998

Decreto Ministeriale concernente i criteri per il riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali

ALLEGATO

ALLEGATO AL DECRETO MINISTERIALE CONCERNENTE I CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELLA IDONEITÀ DEI CENTRI PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI.

Studi di fase I, di bioequivalenza e biodisponibilità su volontari sani

1. INTRODUZIONE.

Gli studi in soggetti sani volontari hanno scopi conoscitivi unicamente sulla tollerabilità e sulla farmacocinetica del nuovo medicinale e non implicano la rilevazione di alcun effetto terapeutico; è divenuta prassi comune in tutto il mondo che essi vengano condotti in apposite unità e sotto la sorveglianza di personale con specifica competenza in farmacologia clinica.

In questo documento vengono delineati gli standard minimi che debbono essere rispettati per potere garantire che tutta l'attività si svolga nelle condizioni di massima sicurezza per i soggetti ed in conformità alle norme di buona pratica clinica.

DM 19 Marzo 1998

- *(Art.1)* Le sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase I sui volontari sani (…) possono essere effettuate anche nelle strutture private solo se in possesso di riconoscimento di idoneità da rilasciarsi da parte della Azienda Sanitaria Locale (ASL) competente, a seguito di verifica periodica (ogni 3 anni) tramite accertamento ispettivo dei requisiti, e previa approvazione del Comitato etico della A.S.L. competente per territorio o, in mancanza, del Comitato etico pubblico di riferimento.

Determina AIFA 19.06.2015

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Centri per la SC – Requisiti per l'idoneità (1)

Allegato alla Determina AIFA 19.06.2015/
Allegato al DM 19 Marzo 1998

- **Distinzione tra pazienti e volontari sani:** nell'ottica di tutelare al massimo entrambi in base alle specificità delle sperimentazioni
- **Identificazione strutture:** ospedaliere pubbliche o equiparate, IRCCS, strutture private (DM 19.03.1998)
- **Requisiti Strutturali, tecnologici ed organizzativi:** come da allegato alla Determina AIFA
- **Personale:** organigramma - personale qualificato per le diverse mansioni e adeguatamente formato su GCP e gestione emergenze mediche, in numero adeguato.

Centri per la SC – Requisiti per l'idoneità (2)

Allegato alla Determina AIFA 19.06.2015/
Allegato al DM 19 Marzo 1998

Procedure:

- ✓ elenco dettagliato delle attività oggetto di POS (scritte) indispensabili per tutte le attività dell'Unità, corredate di moduli e soggette a verifica ed eventuale aggiornamento periodici Tutto il personale dell'Unità deve esserne a conoscenza delle Procedure e seguirle accuratamente.
- ✓ Presenza di QA e responsabile qualità.

Centri per la SC – Requisiti per l'idoneità (3)

Allegato alla Determina AIFA 19.06.2015/
Allegato al DM 19 Marzo 1998

Procedure d'emergenza:

- ✓ trattamento di primo soccorso in caso di emergenze, inclusi accordi privilegiati per l'accesso ad Ospedali di riferimento;
- ✓ attrezzature *in loco* e sistemi validati di immediato intervento incluso il trasferimento del soggetto al Pronto Soccorso;
- ✓ Formazione continua del personale, sistemi di allarme a disposizione dei pazienti/volontari sani, numeri di contatto, piani per casi imprevisti

Centri per la SC – Requisiti per l'idoneità (4)

Allegato alla Determina AIFA 19.06.2015/
Allegato al DM 19 Marzo 1998

Volontario sano:

- ✓ Tesserino con dettagli dello studio.
- ✓ Sistema di identificazione sicuro dei partecipanti allo studio
- ✓ Registrazione dei partecipanti in database dedicato
- ✓ Nella scheda individuale di ogni volontario sano devono essere riportati i dati che documentano la buona salute fisica e psichica del soggetto.
- ✓ Il responsabile delle attività mediche dell'Unità ha il compito di tenere l'archivio aggiornato dei volontari che prendono parte agli studi. L'archivio costituisce un documento confidenziale.

Centri per la SC – Requisiti per l'idoneità (5)

Allegato alla Determina AIFA 19.06.2015/
Allegato al DM 19 Marzo 1998

Volontario sano:

- ✓ Non può partecipare ad uno studio successivo prima che siano trascorsi almeno 6 mesi dal completamento del precedente.
- ✓ I medici di base devono essere avvertiti della partecipazione del proprio assistito allo studio e debbono essere fornite le informazioni sulle modalità per mantenersi in contatto con il responsabile dello studio.
- ✓ Non possono essere eseguite prove su donne in età fertile, volontarie gravide o in periodo di allattamento, nè su persone di età inferiore a 18 anni, a meno di motivate e documentate esigenze. Per i minori è comunque necessario attenersi a quanto previsto dalle specifiche linee guida dell'U.E.

Centri per la SC – Requisiti per l'idoneità (6)

Allegato alla Determina AIFA 19.06.2015/
Allegato al DM 19 Marzo 1998

- GCP: è mandatorio seguire le norme di buona pratica clinica adottate nella versione più recente

- Aspetti etici: è necessario che per ciascun studio, i centri per la sperimentazione ottengano il parere favorevole da parte del Comitato Etico pubblico competente ai sensi della normativa vigente.

Sperimentazioni autorizzate per anno e fase

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
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*
2014	**60**	***10,1***	217	*36,7*	258	*43,6*	56	*9,5*	1	*0,2*	592	*100,0*
Totale	268	*8,3*	1.178	*36,6*	1.400	*43,5*	359	*11,2*	13	*0,4*	3.218	*100,0*

2014: Sperimentazioni per esito e fase

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	48	*9,7*	187	*37,9*	215	*43,5*	43	*8,7*	1	*0,2*	494	*100,0*
Diniego	1	*1,8*	24	*42,9*	23	*41,1*	8	*14,3*	0	*0,0*	56	*100,0*
Ritiro	2	*22,2*	5	*55,6*	1	*11,1*	1	*11,1*	0	*0,0*	9	*100,0*
Decadimento termini	0	*0,0*	0	*0,0*	0	*0,0*	4	*100,0*	0	*0,0*	4	*100,0*
Sospensione	0	*0,0*	3	*100,0*	0	*0,0*	0	*0,0*	0	*0,0*	3	*100,0*
In itinere	12	*7,6*	51	*32,5*	70	*44,6*	23	*14,6*	1	*0,6*	157	*100,0*
Totale	**63**	***8,7***	270	*37,3*	309	*42,7*	79	*10,9*	2	*0,3*	723	*100,0*

SC presentate: 723

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio

SC autorizzate nel 2014: 592

Tipologia	2014	
	SC	%
Pazienti	570	*96,3*
Volontari sani	9	*1,5*
Pazienti e volontari sani	6	*1,0*
Non specificato	7	*1,2*
Totale	**592**	***100,0***

Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase

Tipologia	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Pazienti	54	9,5 (90)	215	*37,7*	250	*43,9*	51	*8,9*	0	*0,0*	570	*100,0*
Volontari sani	2*	***22,2 (3,3)***	2	*22,2*	4	*44,4*	0	*0,0*	1	*11,1*	9	*100,0*
Pazienti e volontari sani	0	*0,0*	0	*0,0*	2	*33,3*	4	*66,7*	0	*0,0*	6	*100,0*
Non specificato	4	*57,1*	0	*0,0*	2	*28,6*	1	*14,3*	0	*0,0*	7	*100,0*
Totale	60	*10,1*	217	*36,7*	258	*43,6*	56	*9,5*	1	*0,2*	592	*100,0*

* 1) Studio randomizzato cross-over, in aperto, monocentrico, controllato verso un prodotto di riferimento, per valutare la biodisponibilità, la tollerabilità e la sicurezza su volontario sano

2) Studio di fase I, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica su volontari sani, maschi e femmine

Sperimentazioni in malattie rare per fase

Fase	2014		
	SC	% su SC in malattie rare	% su SC autorizzate
Fase III	62	44,6	24,0
Fase II	54	38,8	24,9
Fase I	20	14,4	33,3
Fase IV	3	2,2	5,4
Bioeq / Biod	0	0,0	0,0
Totale	139	100,0	

SC autorizzate nel 2014: 592
14,4% Fase I

Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase

SC presentate nel 2015: 766

Tipologia	Fase I	
	SC	%
Pazienti	69	**9,01**
Volontari sani	**1***	0,13
Totale	70	*9,14*

* Studio di bioequivalenza

Studi di bioequivalenza

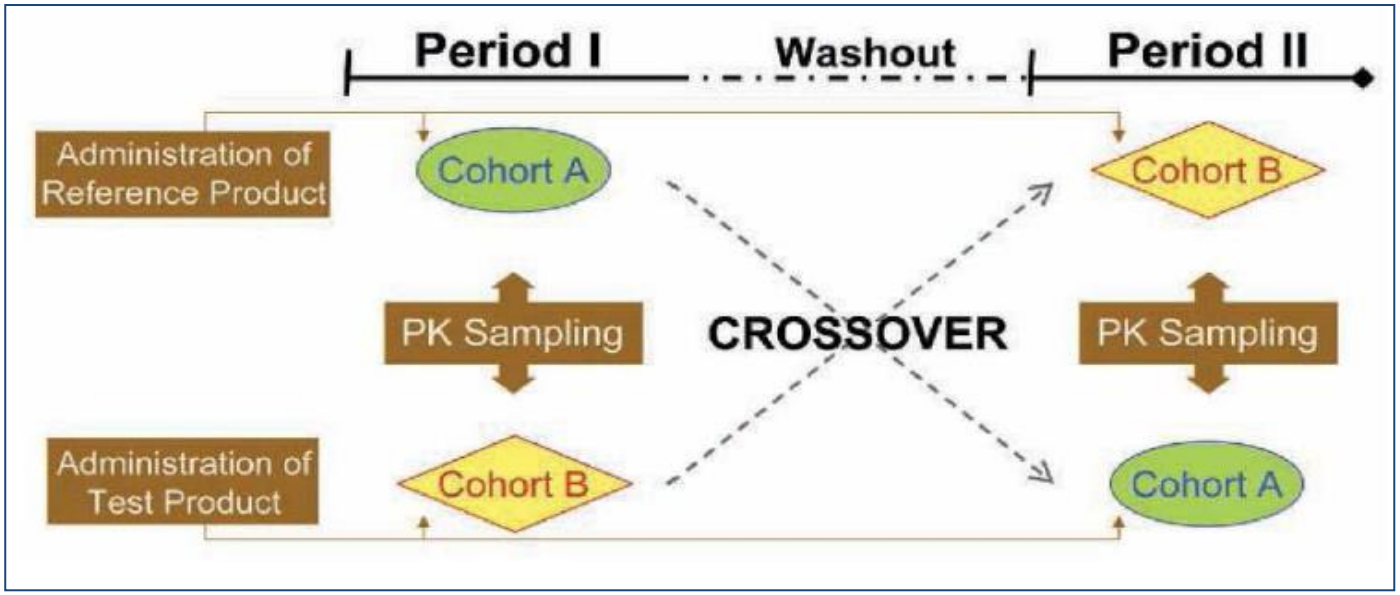
Sono considerati studi di fase I anche gli studi di bioequivalenza su prodotti analoghi a quelli già in commercio dei quali si vuole verificare se gli effetti sono identici in termini di efficacia e sicurezza.

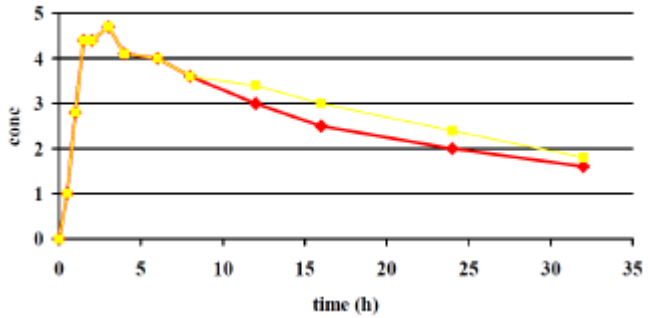
Popolazione da arruolare: volontari sani

Importanza del disegno dello studio

- ✓ Disegno cross-over, con randomizzazione e wash-out adeguato tra i due periodi di trattamento
- ✓ A digiuno da 10 ore prima della somministrazione/a stomaco pieno
- ✓ Somministrazione dei farmaci in studio con quantità standard di liquidi
- ✓ Standardizzazione dell'attività fisica e della postura
- ✓ Astensione da liquidi per 2 ore e da cibo per 4 ore e alimentazione standardizzata (evitare alcol, alcuni succhi di frutta..)/standard o high fat meal
- ✓ Prelievi ematici raccolti per almeno 3 emivite dopo la distribuzione
- ✓ Selezione dei volontari (24-36): preferibilmente non fumatori, ambo i sessi, età (18-55 anni),BMI normale

Schema classico di studio di bioequivalenza





Il caso di Rennes

Studio clinico in Fase I, su volontari sani, finalizzato alla messa a punto di un nuovo farmaco contro il dolore neuropatico e per disturbi dell'umore.

✓ Molecola in studio: il composto siglato BIA 10-2474, un cannabinoide sintetico.

✓ 90 volontari sani arruolati (su 128 previsti)

✓ 5 persone tra i 28 e i 49 anni ricoverate in condizioni gravi, 1 in stato di morte cerebrale.

BIA 10-2474

- Obiettivi
  - Sicurezza e tollerabilità di BIA 10-2474 a dose singola e dose multipla
  - Interazione con il cibo.
- Caratteristiche
  - FIH
  - Single site
  - 4 parti:
    - Dose singola ascendente
    - Interazione con il cibo
    - Dose multipla ascendente
    - Farmacodinamica (non effettuata)

BIA 10-2474

- Dose singola ascendente:
  - 8 gruppi, concluso
  - Confronto con placebo

- Interazione con il cibo
  - Dose identificata, 12 pazienti, concluso

- Dose multipla ascendente
  - Coorti da 1 a 4, conclusi
  - Intervallo tra le coorti: 11-13 giorni

Nessuna SUSAR in nessuna coorte, fino alla 4° coorte di dose multipla

BIA 10-2474

- Coorte 5 a dose multipla:
  - Inizio 6 gennaio
  - 10 gennaio (D%): ospedalizzazione del primo volontario sano
  - 11 gennaio: gli altri 7 volontari ricevono il sesto trattamento la mattina
  - Peggioramento del soggetto ospedalizzato (coma)
  - Sospensione dello studio clinico
  - 13-15 gennaio: ospedalizzazione degli altri 5 soggetti

BIA 10-2474

- Indagine amministrativa (Ispettorato Affari Sociali)
- Ispezione ANSM (GCP)
- Indagine penale
- Comitato Scientifico Specialistico Temporaneo (istituito da ANSM)

  - Indagine penale in corso
  - Nessuna deviazione riscontrata in base all'indagine amministrativa ed all'ispezione GCP
  - I dati preclinici e di qualità del prodotto sono conformi ai requisiti per questa tipologia di studio

❖ *Rapporti e documentazione resi pubblici sul sito ANSM*

BIA
10 2474

Dossier e protocollo in linea con gli standard ed i requisiti attuali

Requisiti regolatori e GCP ottemperati

Lessons learnt

Le regole non devono mai prevalere sulle basi della farmacologia e della pratica clinica, perché lo scopo dello sviluppo dei farmaci rimane la terapia con solide basi farmacologiche e adeguato rapporto benefici/rischi

Negli studi FIH e di fase 1 la sicurezza dei pazienti non deve essere superata da nessun'altra considerazione

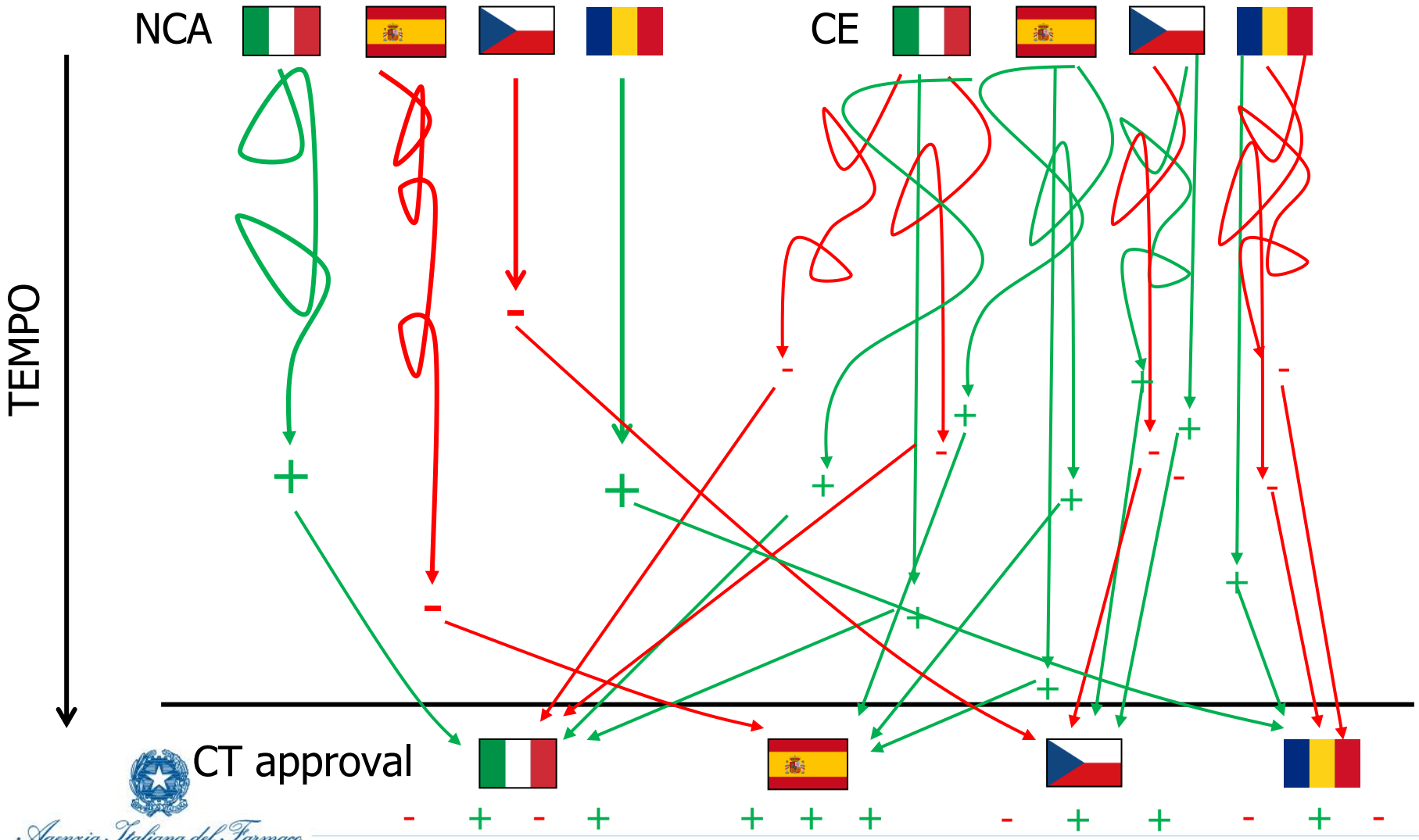
Valutazione

Valutazione del rapporto fra rischi prevedibili e benefici ipotizzabili in relazione ai risultati della sperimentazione pre-clinica e sulla base del protocollo clinico proposto…

AIFA

ISS

Situazione attuale



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Regolamento (UE) 536/2014

Principi base

- Regole, tempi e criteri identici in tutti i MS
- Regole, tempi e criteri identici per studi profit e non-profit
- Approccio assimilabile a quello del mutuo riconoscimento per le nuove AIC
- Dettagliata descrizione del processo di submission, valutazione ed autorizzazione (artt. 4-27, 36-46)
- …E composizione dossier (Annex I-II)
- Trasparenza totale

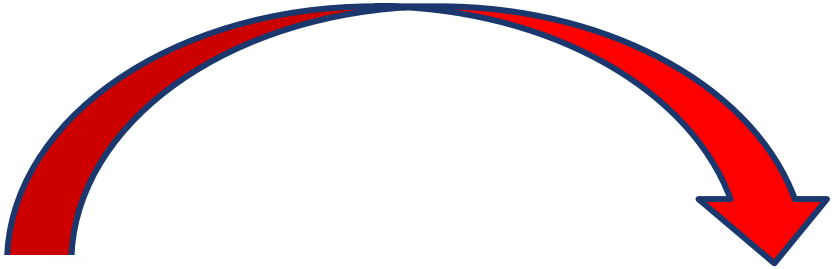
Open Access Research

BMJ Open

Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study)

Marta Gehring,[1] Rod S Taylor,[2] Marie Mellody,[3] Brigitte Casteels,[4] Angela Piazzi,[3] Gianfranco Gensini,[5] Giuseppe Ambrosio[6]

Voluntary Harmonization Procedure



Direttiva 2001/20

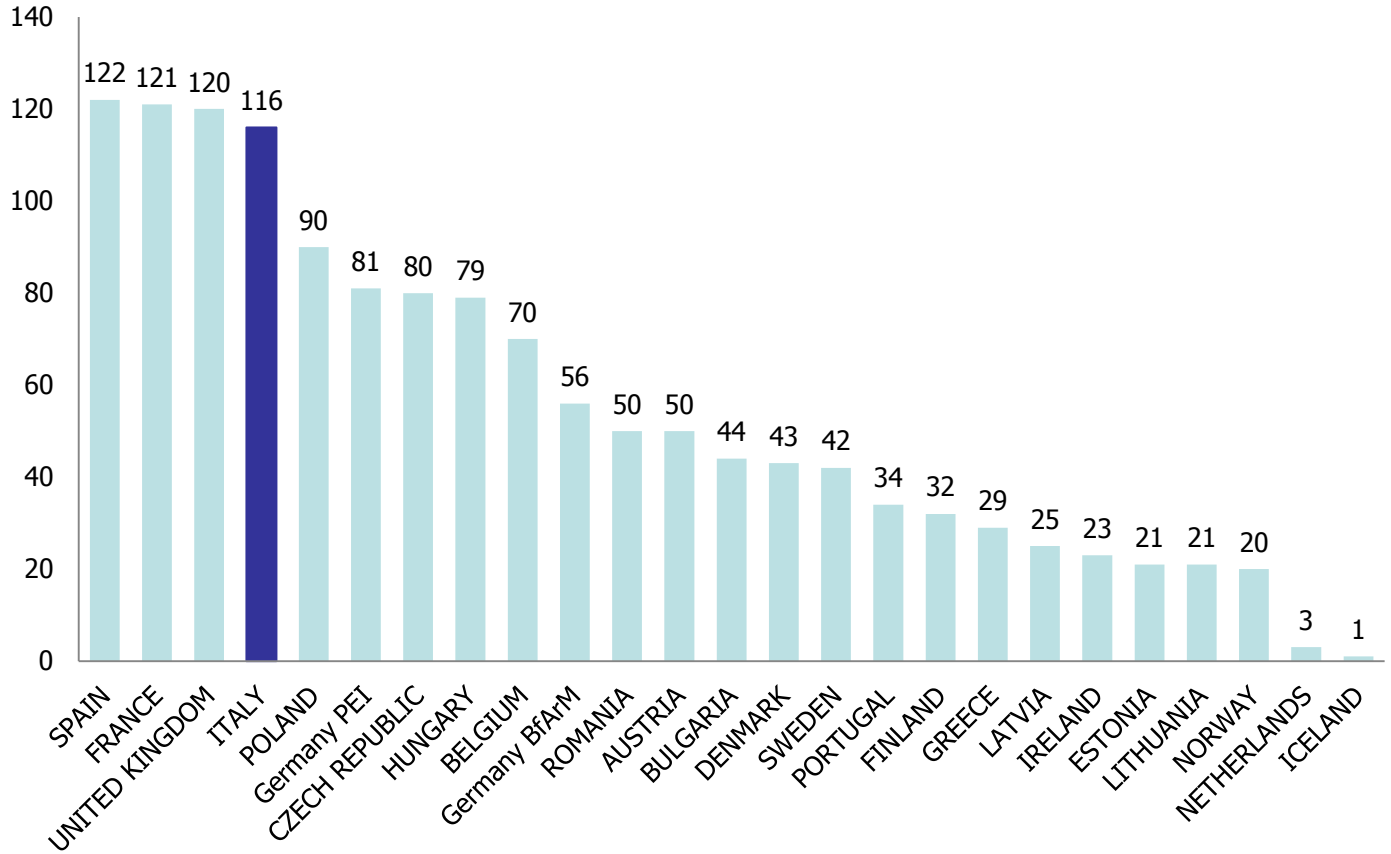
Regolamento 536/2014

Voluntary Harmonization Procedure

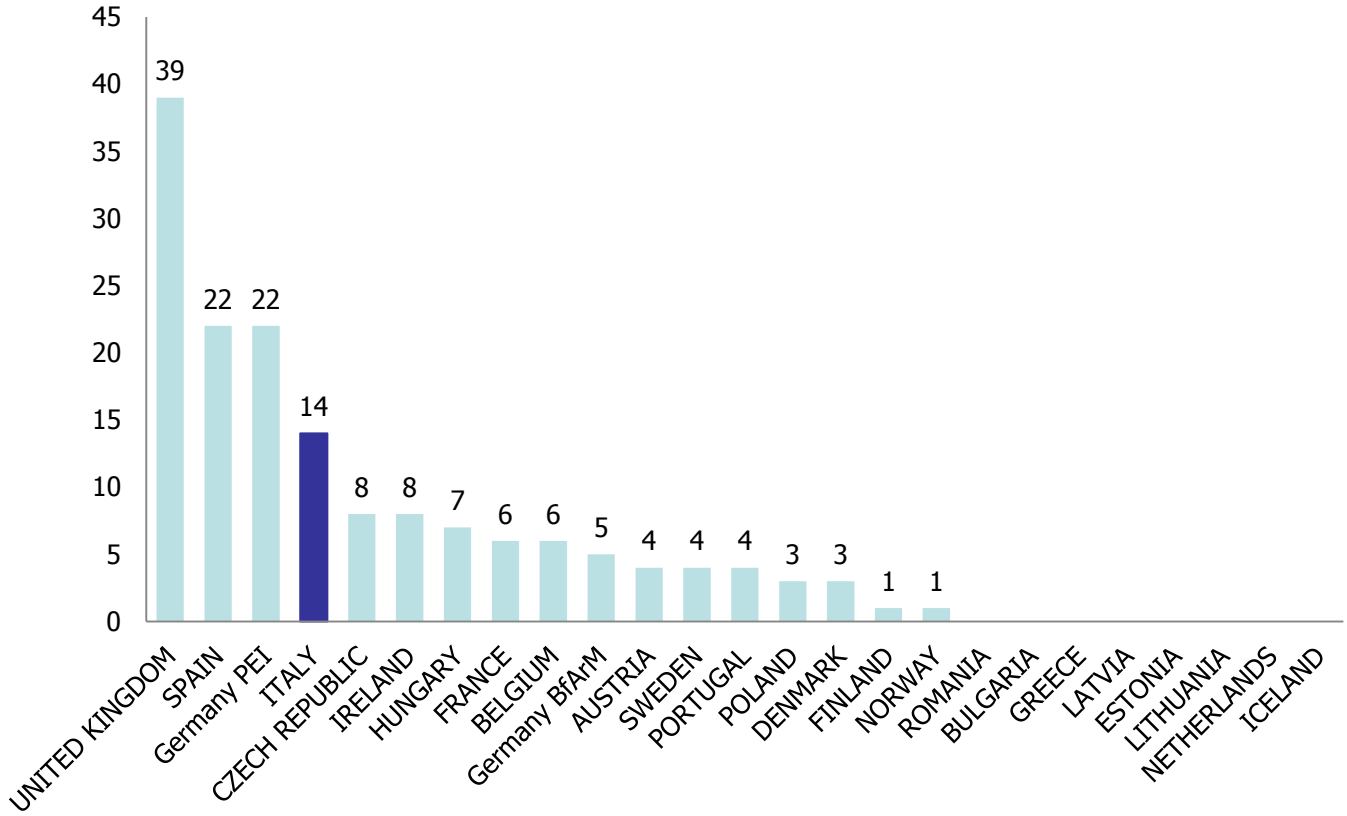
- Valutazione scientifica coordinata da parte di tutti gli Stati Membri coinvolti nella sperimentazione
- Tempistica per la valutazione dello studio definita e rigorosa
- Lista di documenti definita e armonizzata per tutte le procedure
- Circolazione di documenti in formato elettronico tramite una casella di posta elettronica a cui accedono soltanto le NCA che partecipano al progetto
- Decisione finale armonizzata tra gli Stati Membri e contemporanea sulla possibile approvazione della sperimentazione a livello nazionale per gli aspetti scientifici

Modello pratico di adeguamento al nuovo Regolamento…
Anche per studi di fase I

Esperienza italiana vs EU in VHP (participant MS) - dati 2015

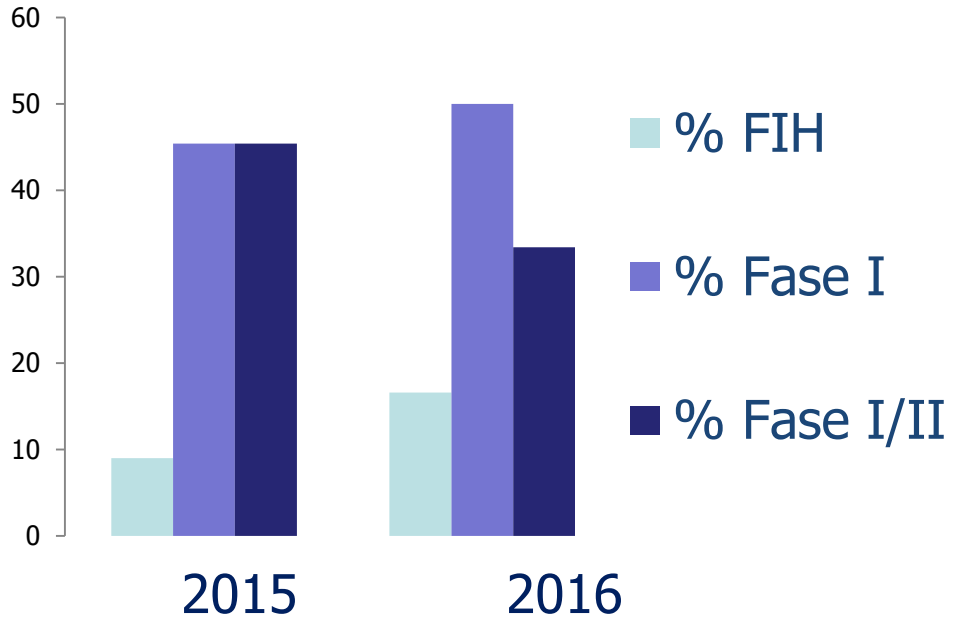


Esperienza italiana in VHP vs EU (Reference MS) - dati 2015



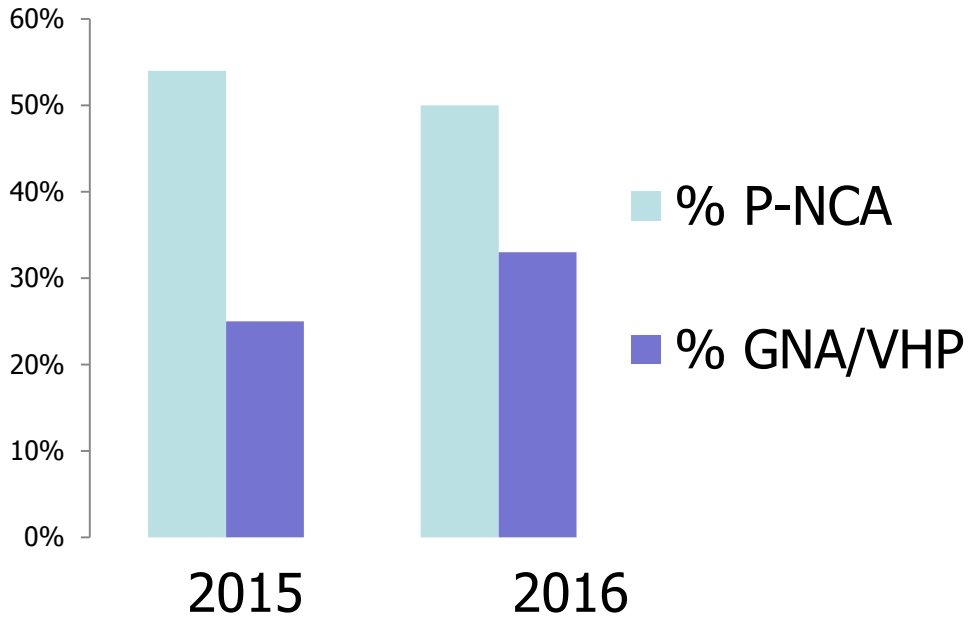
VHP e Fase I

N. VHP 2015	22
IT-P-NCA 2015	12
N. VHP 2016	6
IT-P-NCA 2016	3

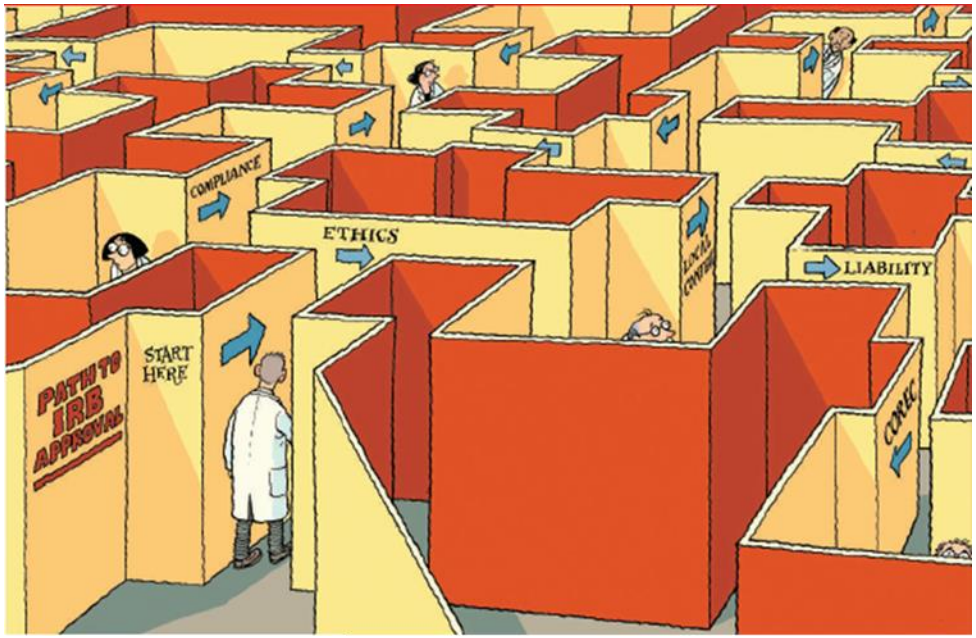


Nelle restanti procedure l'Italia non ha partecipato in quanto non selezionata dallo Sponsor

Partecipazione attiva dell'Italia alle VHP di Fase I



Percentuali di GNA sollevate dall'Italia rispetto al numero di VHP



CONTATTI

t 06 59784222

e s.petraglia@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it