



WORKSHOP

 Roma, 12.09.2019

I Centri di fase I in Italia: il quadro attuale e i futuri scenari

Donatella Gramaglia
Dirigente Ufficio Sperimentazione Clinica

Roma, 12 settembre 2018

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

***Donatella Gramaglia**, 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.

NB: per questo intervento non percepisco alcun compenso

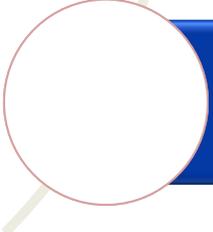
AGENDA



Dati e riflessioni sulle sperimentazioni cliniche di Fase I in Italia



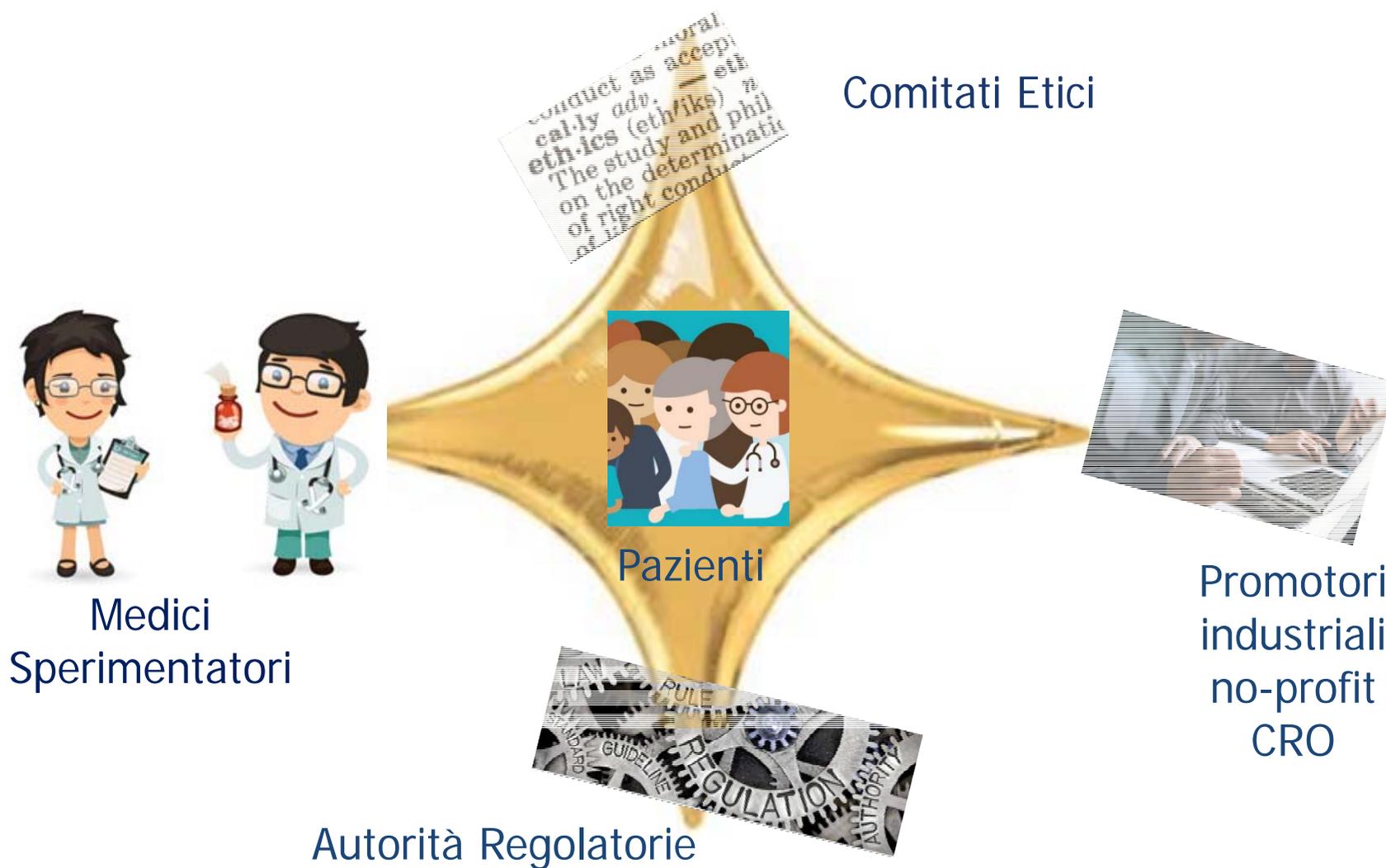
La normativa di interesse per la Fase I



Conclusioni



Sperimentazione Clinica: gli Attori



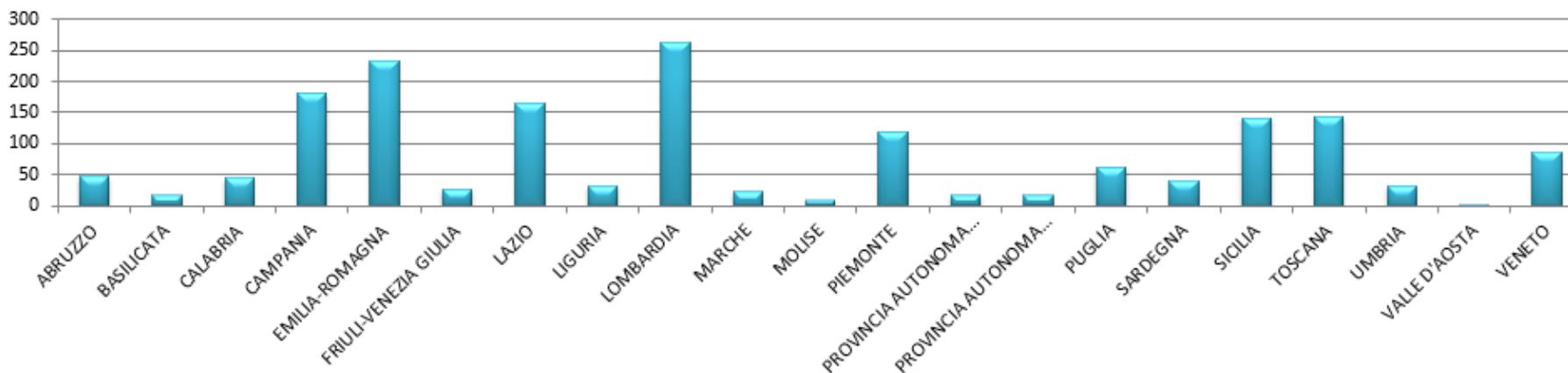
Centri clinici italiani (tutte le fasi di SC) e Comitati etici per Regione*

Regioni	Totale Centri Clinici	Totale Comitate Etici
ABRUZZO	48	2
BASILICATA	17	1
CALABRIA	45	3
CAMPANIA	181	7
EMILIA-ROMAGNA	234	3
FRIULI-VENEZIA GIULIA	27	1
LAZIO	165	13
LIGURIA	33	1
LOMBARDIA	263	20
MARCHE	23	2
MOLISE	9	1
PIEMONTE	120	6
PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO	17	1
PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	17	1
PUGLIA	63	6
SARDEGNA	41	2
SICILIA	141	8
TOSCANA	143	4
UMBRIA	33	1
VALLE D'AOSTA	1	1
VENETO	86	6
Totale	1707	90

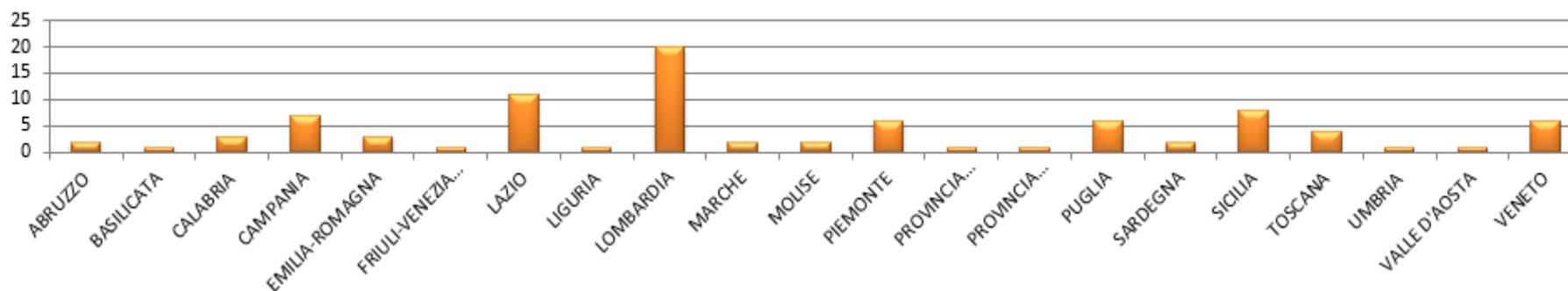
*data di riferimento 13 maggio 2019

Centri clinici vs Comitati etici per Regione*

Totale Centri Clinici per Regione



Totale Comitati Etici per Regione



*data di riferimento 13 maggio 2019

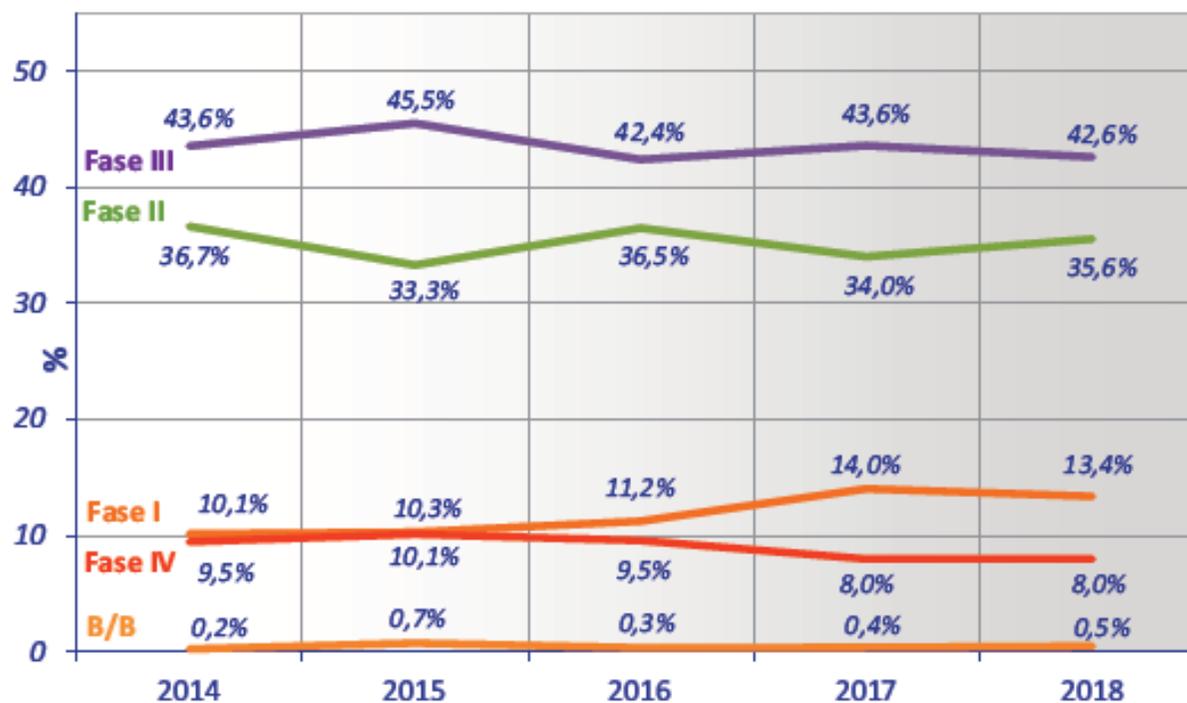


Sperimentazioni autorizzate per anno e fase

Dati 2018 dal Rapporto Nazionale Sperimentazione Clinica 2019 in fase di pubblicazione

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC
2014	60	10,1	217	36,7	258	43,6	56	9,5	1	0,2	592
2015	69	10,3	224	33,3	306	45,5	68	10,1	5	0,7	672
2016	74	11,2	241	36,5	280	42,4	63	9,5	2	0,3	660
2017	79	14,0	192	34,0	246	43,6	45	8,0	2	0,4	564
2018	89	13,4	237	35,6	284	42,6	53	8,0	3	0,5	666
Totale	371	11,8	1.111	35,2	1.374	43,6	285	9,0	13	0,4	3.154

Sperimentazioni per anno e fase



Sperimentazioni presentate nel 2018 per esito dell'iter autorizzativo e fase

SC presentate nel 2018: 716

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	54	11,1	178	36,6	221	45,4	32	6,6	2	0,4	487	68,0
Diniego	1	5,0	8	40,0	9	45,0	2	10,0	0	0,0	20	2,8
Ritiro	2	14,3	2	14,3	10	71,4	0	0,0	0	0,0	14	2,0
In itinere	30	15,4	74	37,9	79	40,5	0	0,0	12	6,2	195	27,2
Totale	87	12,2	262	36,6	319	44,6	34	4,7	14	2,0	716	100,0



Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase

SC autorizzate nel 2018=666

Tipologia	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Pazienti	87	13,2	234	35,6	282	42,9	53	8,1	1	0,2	657	98,6
Volontari sani	2	28,6	2	28,6	1	14,3	0	0,0	2	28,6	7	1,1
Pazienti e volontari sani	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	2	0,3
Totale	89	13,4	237	35,6	284	42,6	53	8,0	3	0,5	666	100,0



Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase

Sesso	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Femmine e maschi	82	13,7	215	36,0	252	42,2	46	7,7	2	0,3	597	89,6
Femmine	2	5,4	14	37,8	19	51,4	2	5,4	0	0,0	37	5,6
Maschi	5	15,6	8	25,0	13	40,6	5	15,6	1	3,1	32	4,8
Totale	89	13,4	237	35,6	284	42,6	53	8,0	3	0,5	666	100,0

Sperimentazioni di fase I in malattie rare

Nazionali per promotore profit / no profit e fase

Promotore	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale nazionali	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	5	11,9	3	7,1	0	0,0	0	0,0	8	19,0
No profit	3	7,1	20	47,6	7	16,7	4	9,5	34	81,0
Totale	8	19,0	23	54,8	7	16,7	4	9,5	42	100,0

Fase	2018		
	SC	% su SC in malattie rare	% su fase analoga SC autorizzate
Fase I	30	14,3	33,7
Fase II	82	39,0	34,6
Fase III	90	42,9	31,7
Fase IV	8	0,0	15,1
Totale	210	100,0	



Sperimentazioni internazionali in malattie rare per promotore profit / no profit e fase

Promotore	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale internazionali	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	19	11,3	54	32,1	80	47,6	3	1,8	156	92,9
No profit	3	1,8	5	3,0	3	1,8	1	0,6	12	7,1
Totale	22	13,1	59	35,1	83	49,4	4	2,4	168	100,0



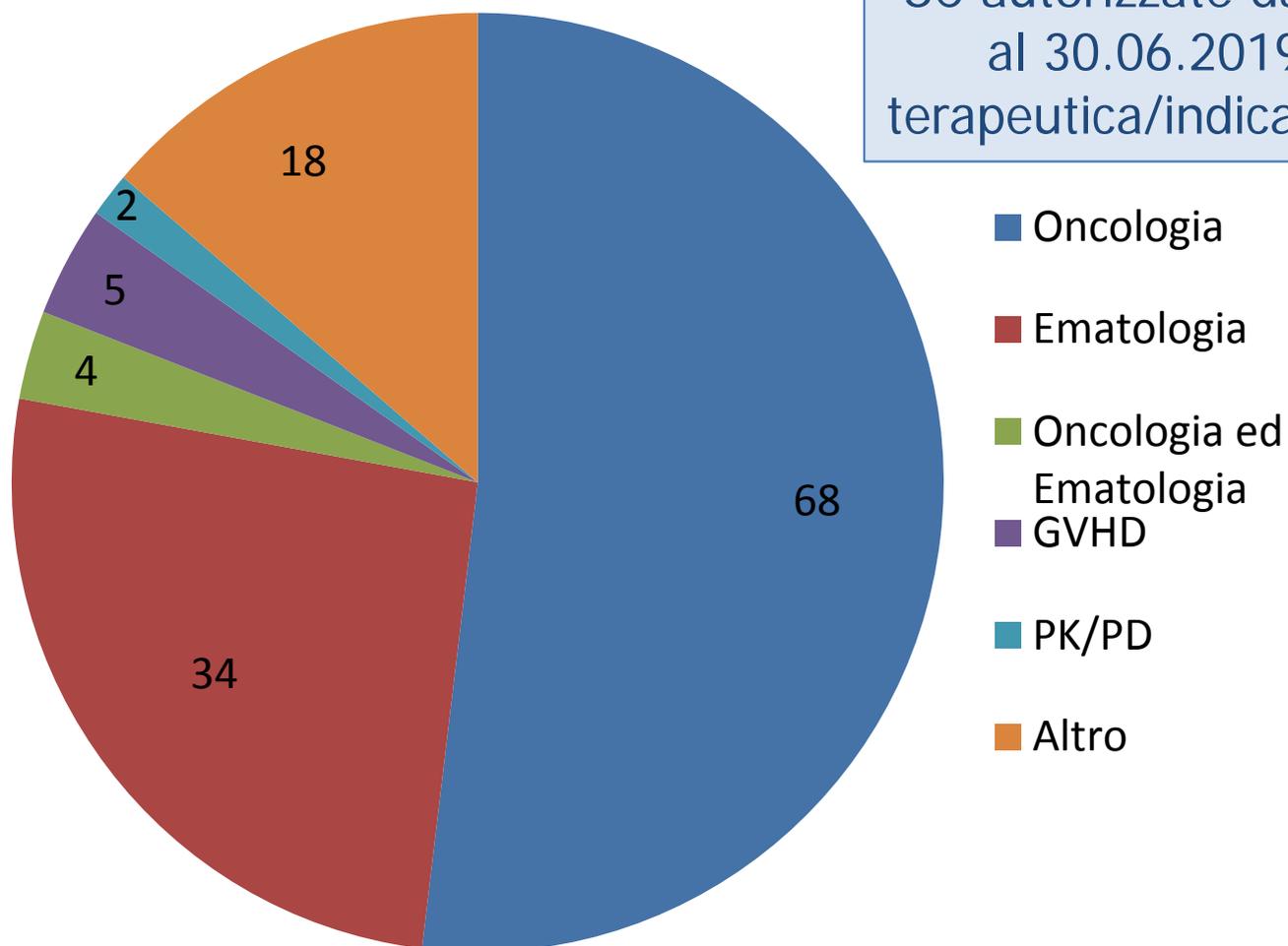
Sperimentazioni per ATC e fase

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	SC 2018	%	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod	
			SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	350	52,3	74	21,1	141	40,3	121	34,6	14	4,0	0	0,0
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	57	8,5	3	5,3	19	33,3	26	45,6	9	15,8	0	0,0
N Sistema nervoso	53	7,9	1	1,9	19	35,8	25	47,2	8	15,1	0	0,0
B Sangue e organi emopoietici	52	7,8	5	9,6	10	19,2	27	51,9	10	19,2	0	0,0
J Antimicrobici generali per uso sistemico	31	4,6	2	6,5	13	41,9	13	41,9	3	9,7	0	0,0
C Sistema cardiovascolare	27	4,0	0	0,0	6	22,2	19	70,4	2	7,4	0	0,0
V Vari	22	3,3	0	0,0	10	45,5	9	40,9	3	13,6	0	0,0
R Sistema respiratorio	20	3,0	0	0,0	7	35,0	11	55,0	2	10,0	0	0,0
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	16	2,4	0	0,0	6	37,5	7	43,8	3	18,8	0	0,0
S Organi di senso	14	2,1	1	7,1	4	28,6	9	64,3	0	0,0	0	0,0
M Sistema muscolo-scheletrico	10	1,5	2	20,0	4	40,0	2	20,0	0	0,0	2	20,0
D Dermatologici	9	1,3	0	0,0	4	44,4	5	55,6	0	0,0	0	0,0
G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	8	1,2	0	0,0	1	12,5	6	75,0	0	0,0	1	12,5
Totale	669	100,0	88	13,2	244	36,5	280	41,9	54	8,1	3	0,4

Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase N=117

Fase	2018	
	SC	%
FIH	0	0,0
Fase I	6	5,1
Fase II	28	23,9
Fase III	82	70,1
Fase IV	1	0,9
Totale	117	100,0

SC autorizzate dal 01.01.2018
al 30.06.2019 per area
terapeutica/indicazioni (n=131)



Basi legali SC Fase I

- DPR 439 del 21 settembre 2001

art.2 “La sperimentazione clinica di fase I comprende un insieme di studi sul volontario sano o ammalato, che riguarda la determinazione del profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico-metabolico di un farmaco. [...]” e “Prima di procedere all’avvio della sperimentazione clinica di un medicinale di nuova istituzione [...], i richiedenti sono tenuti ad acquisire il parere favorevole dell’Istituto superiore di sanità. [...]”

art.7 “[...] è istituita, presso l’Istituto superiore di sanità, la **Commissione per la valutazione dell’ammissibilità alla sperimentazione di fase I**”.

- D.L.vo 211/2003

art. 2 l’Istituto Superiore di Sanità diviene **Autorità Competente** per l’autorizzazione della sperimentazione di farmaci di nuova istituzione

- D.L.vo del 6 novembre 2007

art. 35 per **tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I** comprendendo di conseguenza anche le cosiddette “No First in Human”.



Con la **Legge 8.11.2012 n.189 Balduzzi** viene sancito il **trasferimento delle funzioni dell'Autorità Competente all'Agenzia Italiana del Farmaco.**

L'art.12 comma 9: “ **Le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuite dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, all'Istituto superiore di sanità sono trasferite all'AIFA, la quale si avvale del predetto Istituto, ai fini dell'esercizio delle funzioni trasferite, secondo modalità stabilite con decreto del Ministro della salute, sentiti i due enti interessati.**

AIFA sancisce le modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione di Autorità Competente (**Determina AIFA n. 1/2013 del 7 gennaio 2013 pubblicata in GU il 12.01.2013**).



GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Martedì, 9 giugno 2015

SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI

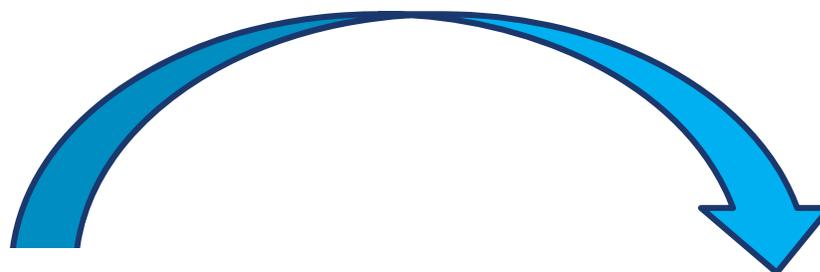
Con il **Decreto del Ministero della salute 27 aprile 2015** pubblicato nella **Gazzetta Ufficiale n. 131 del 09/06/2015** vengono indicate le *"Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali trasferite dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia Italiana del Farmaco"*.

Il Decreto Ministeriale si applica a tutte le sperimentazione di **Fase I, I-II e I-III**, indipendentemente da quale sia la fase di sperimentazione che sarà svolta in Italia.

SPERIMENTAZIONE CLINICA: DOVE SIAMO?
percorso di avvicinamento al Regolamento 536/2014



Direttiva 2001/20/CE



Regolamento 536/2014

LEGGE n. 3/2018 LORENZIN

Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute.



Implementazione nazionale Legge 3/2018



Conclusioni



- La sperimentazione clinica di Fase I è in crescita costante dal 2008 ad oggi
- Incremento parzialmente dovuto a disegni di studio più complessi e quindi alla presentazione di trial di fase I/II e I/III rispetto a singole sottomissioni
- Centri clinici di eccellenza sul territorio nazionale
- Ottima collaborazione AIFA/ISS, previste audizioni in Commissione di fase I sui protocolli critici, sensibilizzazione sul rispetto delle tempistiche
- SC di Fase I è fattore trainante per le fasi successive di sviluppo clinico
- La SC di fase I rappresenta la prima forma di 'accesso precoce' a farmaci potenzialmente innovativi in aree di unmet need



www.aifa.gov.it



Contatti:

Donatella Gramaglia
Ufficio Sperimentazione Clinica
d.gramaglia@aifa.gov.it
sperimentazione.clinica@aifa.gov.it

www.aifa.gov.it



Conclusioni generali

- ❑ Numero dei CE dovrà essere allineato ai CE presenti negli Stati Membri in Europa
- ❑ Tariffa Unica nazionale per SC ed ES
- ❑ Valutazione dei 40 CE concentrata sugli aspetti relativi alla parte II della Relazione di valutazione prevista dal CTR (aspetti etici)
- ❑ Semplificazione e snellimento procedure autorizzative
- ❑ Armonizzazione documentazione (contratto, assicurazione)
- ❑ Attività di indirizzo, monitoraggio e consulenza da parte del CNC CE
- ❑ Miglioramento new OsSC e attivazione progetto Fast Track
- ❑ Partecipazione attiva di AIFA alla scrittura dei Decreti attuativi e ai lavori dei Gruppi EU e del Portale&DB EMA

