Ospedale Classificato Equiparato
Sacro Cuore - Don Calabria
Presidio Ospedaliero Accreditato - Regione Veneto

PROCEDURE AUTORIZZATIVE RISPETTO ALLE TIPOLIGIE DI STUDI CLINICI

Dott.ssa Francesca Marchesini
Nucleo per la Ricerca Clinica
Servizio di Farmacia

Corso“Infermieri di Ricerca” 17.05.2017

Sperimentazione clinica

Sperimentazione su soggetti umani intesa a:

- Identificare e/o verificare effetti **clinici, farmacologici e/o farmacodinamici** di un prodotto in sperimentazione
- e/o studiare **A**ssorbimento, **D**istribuzione, **M**etabolismo, **E**liminazione di un prodotto in sperimentazione
- e/o identificare ogni reazione avversa ad un prodotto in sperimentazione al fine di valutarne **sicurezza ed efficacia**.

(Note for Guidance on Good Clinical Practice- CPMP/ICH/135/95)

Fasi di sviluppo dei farmaci

Preclinica: studi su modelli animali per valutare la **tossicità**

Fase I: studi su volontari sani/o su pazienti oncologici per valutare la **tollerabilità:**

- dosaggio singolo accettabile
- effetti biologici ⇨ Metabolismo
  Biodisponibilità
- dosi multiple per stabilire appropriato schema terapeutico

Fasi di sviluppo dei farmaci

Fase II: sperimentazioni su casistiche selezionate

a) Numero molto limitato di pazienti per:

- verificare la potenziale utilità terapeutica del farmaco
- stabilire il range di dosaggio con il miglior profilo di efficacia/sicurezza

In parallelo -> ulteriori studi di tossicità cronica e teratogenicità animale

b) Numero più esteso di pazienti per:

- confermare la scelta del dosaggio da sviluppare ulteriormente in fase III
- acquisire ulteriori dati sul metabolismo e l'eliminazione

Fasi di sviluppo dei farmaci

Fase III: studi clinici su popolazioni meno selezionate e più numerose per:

a) Studi registrativi per:

- determinare l'efficacia del nuovo farmaco (possibilmente rispetto alle alternative terapeutiche già disponibili)
- stabilire il ruolo terapeutico del nuovo farmaco
- valutare la sicurezza

b) Studi "peri-registrativi" per:

- ampliare la casistica esposta
- confermare ulteriormente il profilo efficacia/sicurezza

Fasi di sviluppo dei farmaci

Fase IV: studi post-marketing effettuati utilizzando il farmaco secondo le indicazioni autorizzate per:

- Valutare la tossicità del farmaco in condizioni d'uso generalizzato

- Definire il reale profilo di beneficio/rischio

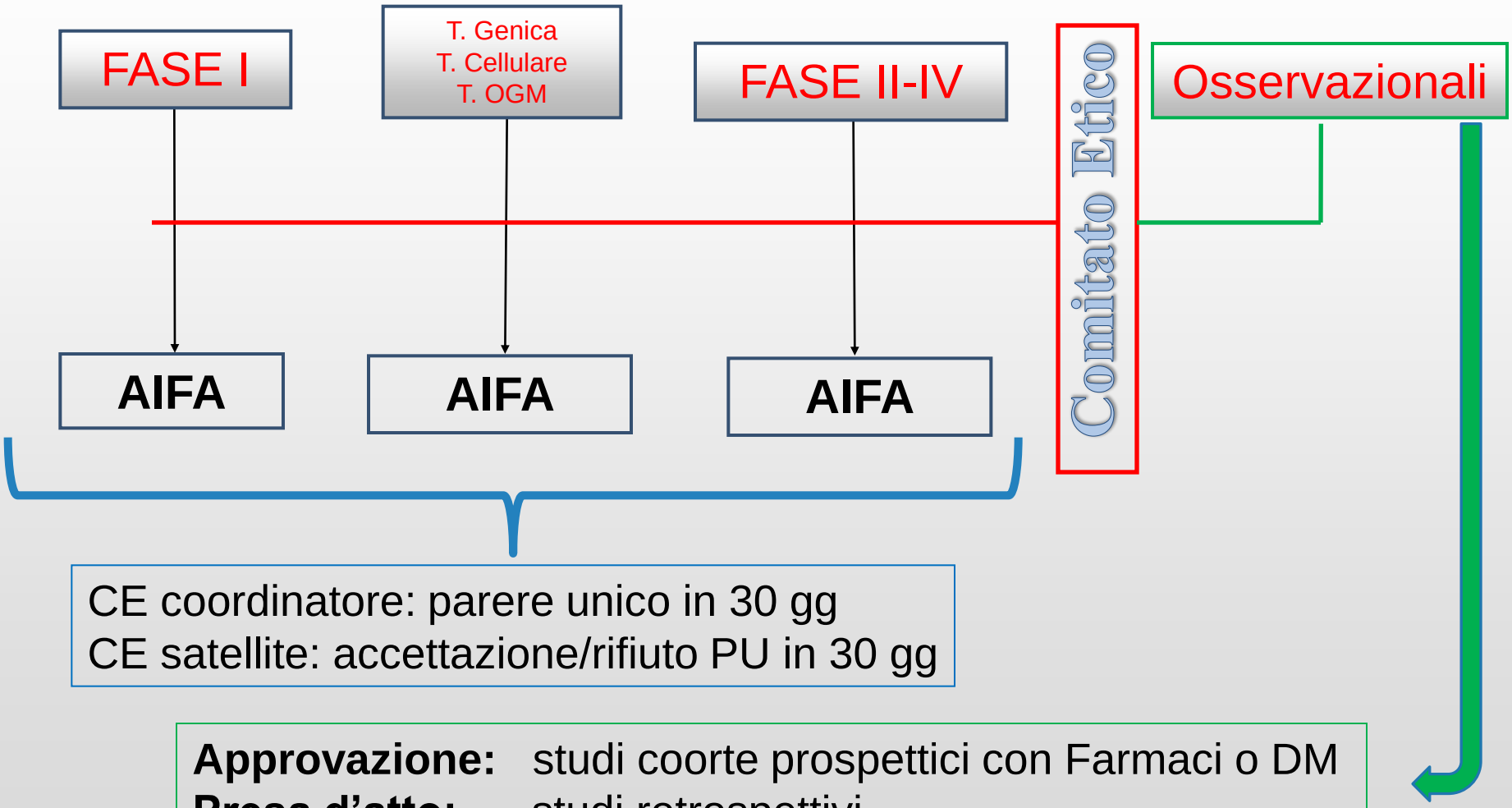
Rappresentatività degli studi

(esplicativi vs pragmatici)

	Studi Esplicativi	Studi Pragmatici
Finalità	Meccanismi fisiopatologici, efficacia in condizioni reali	Efficacia in condizioni reali
Pazienti	Altamente selezionati	Poco selezionati
Centri	Altamente specializzati	Anche non specializzati
Dim. campione	Piccole-medie	Grandi
Dati raccolti	Molti	Relativamente pochi
Costi/paziente	Molto alti	Relativamente bassi
Generalizzabilità	Bassa	Alta

SPERIMENTAZIONI CON FARMACI:

FASI AUTORIZZATIVE



CE coordinatore: parere unico in 30 gg
CE satellite: accettazione/rifiuto PU in 30 gg

Approvazione: studi coorte prospettici con Farmaci o DM
Presa d'atto: studi retrospettivi

IL PERCORSO DI VALUTAZIONE DI UN PROTOCOLLO

Accordi preliminari tra Sponsor e Sperimentatore

Allestimento domanda di valutazione per il CE

Valutazione del CE coordinatore

Valutazione del CE locale

Parere favorevole dell'Autorità Competente

Stipula del contratto tra Promotore e A.O.

Apertura centro sperimentale

“La sperimentazione clinica inizia dopo aver ottenuto il parere favorevole del comitato etico e qualora le autorità competenti non abbiano espresso obiezioni motivate.” (d.l.vo 211/2003)

A seconda dello studio osservazionale proposto -> ai Comitati Etici sempre una notifica dello studio oppure una richiesta formale per la formulazione di un parere. - (L.G. AIFA 20/03/08)

“Il protocollo di “uso compassionevole” deve essere sottoposto alla approvazione da parte del Comitato Etico.” - (D.M. 08/05/03)

Il Comitato Etico: definizione
(D.M. 08/02/13 "Criteri per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici")

Comitati Etici

= organismi indipendenti che hanno la responsabilità di garantire la tutela dei **diritti**, della **sicurezza** e del **benessere** delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela.

La composizione dei CE deve garantire:
qualifiche e esperienza
necessarie a valutare gli aspetti
-etici,
-scientifici
-metodologici
degli studi proposti …

Il Comitato Etico: composizione
(D.M. 08/02/13 “Criteri per l’istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici”)

I CE devono comprendere:

- tre clinici;
- un medico di medicina generale territoriale;
- un pediatra;
- un biostatistico;
- un farmacologo;
- un farmacista del servizio sanitario regionale;
- in relazione agli studi svolti nella propria sede, il direttore sanitario o un suo sostituto permanente e, nel caso degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, il direttore scientifico della istituzione sede della sperimentazione;
- un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale;
- un esperto di bioetica;
- un rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione;
- un rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti;
- un esperto in dispositivi medici;
- in relazione all'area medico-chirurgica oggetto dell'indagine con il dispositivo medico in studio, un ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata;
- in relazione allo studio di prodotti alimentari sull'uomo, un esperto in nutrizione;
- in relazione allo studio di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive, un esperto clinico del settore;
- in relazione allo studio di genetica, un esperto in genetica.

Il Comitato Etico…

- deve emettere il proprio parere **prima dell'inizio** di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato;
- deve valutare (eventualmente anche mediante procedura di urgenza) il protocollo di utilizzo proposto per un farmaco "ad **uso compassionevole**";

- può svolgere una funzione consultiva in relazione a **questioni etiche** connesse con le attività scientifiche e assistenziali;
- può proporre **iniziative di formazione** di operatori sanitari relativamente a temi in materia di bioetica.

COSA CONSIDERA IL COMITATO ETICO?

- pertinenza e rilevanza della sperimentazione clinica
- rapporto beneficio/rischio
- protocollo
- idoneità sperimentatore
- dossier per lo sperimentatore
- adeguatezza della struttura sanitaria
- adeguatezza delle informazioni per il soggetto
- disposizioni in materia di assicurazione e risarcimento in caso di danni
- compenso per lo sperimentatore

La valutazione di una ricerca: eticità

« Non è etico condurre una ricerca che sia mal pianificata e mal eseguita o per la quale non esista una incertezza clinica terapeutica rilevante»

Ogni ricerca clinica richiede un equilibrio tra

“etica individuale” e “etica collettiva”

La valutazione di una ricerca: eticità

“Etica individuale”:

Ciascun paziente dovrebbe ricevere il trattamento ritenuto più efficace per la sua condizione

“Etica collettiva”:

La medicina deve progredire, con regole valide, di modo che tutti i pazienti possano in seguito trarre beneficio da una terapia migliore

L’eticità di uno studio dipende
“dall’etica dei risultati e dei ricercatori”.

L’etica dei risultati si fonda sulla correttezza formale del protocollo per garantire la solidità dei dati raccolti e dei risultati ottenuti.

La valutazione di una ricerca: eticità

Strumenti formali: 10 regole essenziali

1	Randomizzazione
2	Misure di esito
3	Rappresentativita’
4	Potenza dello studio
5	Significativita’
6	Condizione di cecita’
7	Analisi dei dati
8	Consenso informato
9	Eticita’
10	Dimensione campione

Aspetti specifici di ogni Comitato Etico

Informativa per il paziente e consenso informato

- **Adeguatezza e completezza** informazioni e **come sottoporre al paziente**
- **Diritto all'integrità fisica e mentale** dei soggetti e alla **riservatezza,** e **protezione dei dati** (Consenso Informato esplicitato)
- Il CE può **integrare** i moduli di informazione al paziente e il consenso informato

Fattibilità locale

- **Competenza e idoneità** dei ricercatori
- **Numero adeguato di pazienti** arruolati, modalità di arruolamento e procedure informative
- **Adeguatezza struttura sanitaria;** spazi, risorse personale, strutture e tecnologie

DLgs 24/06/03

ISTRUTTORIA: DOCUMENTAZIONE RICHIESTA
Nucleo per la Ricerca Clinica
Data Manager

per oggetto dello studio

- Farmaci
- Farmaci per terapia genica, terapia cellulare somatica, contenenti OGM
- uso terapeutico di medicinali
- dispositivi medici

per fase dello studio

- fase I
- fase II, III
- fase IV
- osservazionali

per tipo di promotore

- for profit
- no profit (DM 17.12.2004**)**

per tipo di parere

- parere unico: CE, AIFA/ISS
- parere CE centro satellite

Istruttoria: Documentazione “standard”

1. **Domanda di autorizzazione alla sperimentazione e fattibilità locale**
2. Parere del CE del Centro Coordinatore

3. Protocollo di studio
4. Sinossi dello studio
5. Schede raccolta dati
6. Elenco dei centri partecipanti allo studio

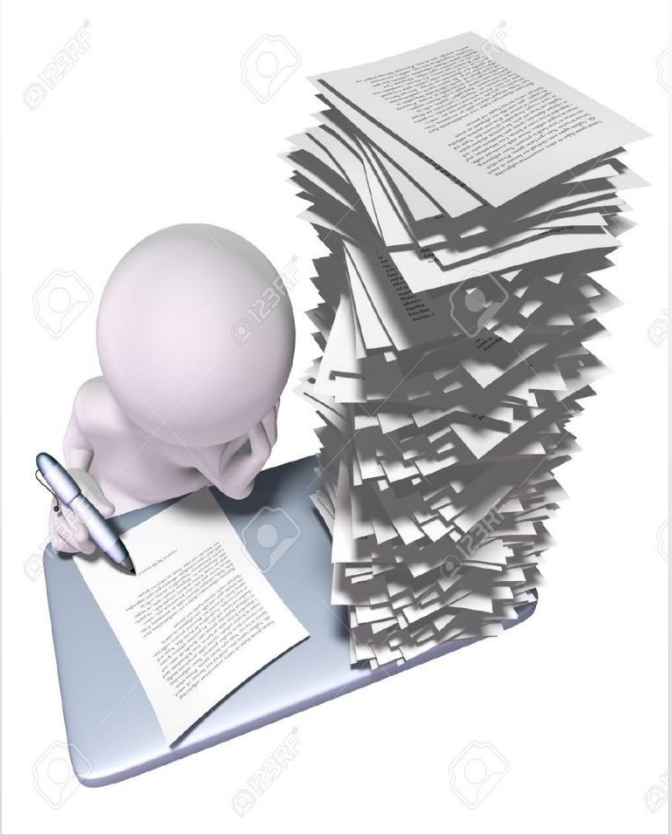
7. Investigator’s Brochure

8. **Modulo contenente le informazioni per il paziente**
9. **Modulo di consenso informato**
10. **Lettera per MMG o PLS**

11. Codice Eudract
12. Polizza assicurativa

13. Idoneità dello sperimentatore
14. Idoneità delle strutture e personale

15. Convenzione economica
16. Piano delle indagini diagnostiche aggiuntive
17. **Ripartizione dei compensi e tempo impiegato**
18. Pagamento tariffa per il rilascio del parere



IL MONITORAGGIO

Dopo il parere favorevole del Comitato Etico……

…. la sperimentazione non ha terminato la fase valutativa perchè:

- Emendamenti
- Modifiche al Consenso informato
- Aggiornamento Investigator's Brochure
- Rinnovi/cambiamenti della polizza assicurativa
- Rapporti sullo stato di avanzamento

NOTIFICA ADR

<table>
<tr><th colspan="3">Il Promotore è obbligato a notificare</th></tr>
<tr><td>A CHI</td><td>COSA</td><td>QUANDO</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Alle AC tramite Eudravigilance

Ai CE interessati</td><td rowspan="2">ADR serie, inattese, letali o che hanno messo in pericolo di vita</td><td>Entro 7 gg</td></tr>
<tr><td>Informazioni aggiuntive nei successivi 8 gg</td></tr>
<tr><td>ADR serie e inattese</td><td>Entro 15 gg</td></tr>
<tr><th colspan="3">Il Promotore è obbligato a fornire</th></tr>
<tr><td>A CHI</td><td>COSA</td><td>QUANDO</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Ai CE interessati</td><td>Tutte le ADR serie Osservate</td><td>1 volta l’anno</td></tr>
<tr><td>Relazione sulla sicurezza dei soggetti coinvolti nello studio</td><td>Per tutta la durata dello studio</td></tr>
</table>

DL 24/06/2003 n.211

CONCLUSIONI

- UNA VOLTA CHE LO STUDIO VIENE AUTORIZZATO…… ……DEVE INIZIARE E CONTINUARE!

LO STUDIO VA MONITORATO!!

- Nucleo per la Ricerca Clinica
- Infermiere di Ricerca
- Data Manager

GRAZIE PER L'ATTENZIONE