

Milano, 29 settembre 2016

WISPO 2016

CONVEGNO NAZIONALE

"Sperimentazioni Cliniche
Il Nuovo Regolamento Europeo:
dalla teoria alla pratica"



Comitati Etici: l'Evoluzione di un Ruolo

Giovanni Apolone

Direttore Scientifico
Fondazione IRCCS INT
Milano

Sinossi

- Esperienza del Relatore in CE
- Il CE della Fondazione INT
- Recente passato, cambiamenti in corso e attesi
- Alcune riflessioni generali sul funzionamento dei CE
- Nuovo regolamento Europeo
- Cosa auspicare
- Conclusioni
- Referenze e Ringraziamenti

Esperienza del Relatore

- Dal 1987 al 2011 Ricercatore al Mario Negri di Milano: primo contatto con CE nel 1989 (RL)
- Dal 1998 al 2015 membro del CE del IEO
- Dal 2013 Presidente del CE del Monzino e IEO
- Dal 2013 Membro del CE del ASMN di RE
- Dal 2015 membro del CE della Fondazione INT

IL CE della Fondazione INT (1970)

«Comitato per la Sperimentazione
di nuovi metodi
diagnostici e terapeutici»

- **Umberto Veronesi** *Presidente*
- **Alberto Banfi**
- **Gianni Bonadonna**
- **Aurelio Di Marco**
- **Sergio Di Pietro**
- **Giulio Maccacaro**
- **Federico Pizzetti**

- **Pinuccia Valagussa** *Segretario*

Protocollo 0001

Luglio 1970



ISTITUTO NAZIONALE
PER LO STUDIO
E LA CURA DEI TUMORI

Partecipanti: G. Bonadonna, S. Nonfardini,
M. De Lena, F. Fossati-Bel-
lani, G. Beretta, E. Bajetta.

20131 - milano - via venezian, 1 - p.le gorini, 22 - tel. 29.21.76 - 29.21.77 - 29.23.20 - 21.63.940

Somministrazione di adriamicina in tumori solidi mediante
un nuovo schema terapeutico.

BoM

- A) SCOPO: determinare (con il M.W.C.C.S.G.) la tossicità e l'efficacia dell'adriamicina in vari tumori solidi dell'adulto e dell'infanzia mediante un nuovo schema terapeutico intermittente.
- B) SCELTA DEI PAZIENTI: sono candidati tutti i pazienti con linfoma o neoplasia solida in fase avanzata. Sono esclusi i casi trattati con chemioterapici nelle tre settimane precedenti la somministrazione dell'adriamicina, i casi con riserva midollare compromessa, con iperazotemia e con anamnesi di malattie coronariche o aritmia cardiaca.
- C) ESAMI DI LABORATORIO: emometria completa, creatininemia, uricemia, SGOT, SGPT, fosfatasi alcalina, BSF, elettroforesi, ECG, CPK; ove possibile, mielogramma. L'emometria va ripetuta 2-3 volte la settimana (con particolare attenzione attorno al 14° giorno), mentre gli altri esami verranno ripetuti prima di ogni ciclo terapeutico.
- D) DOSE PIENA: 25 mg/m²/die x 3 i.v. (G.B. 5000; PP 150.000)
DOSE RIDOTTA: 20 mg/m²/die x 3 i.v. (G.B. 3-5000; PP 100-150.000)
- Il dosaggio può essere modificato nel tempo usando le seguenti dosi in base ai valori minimi dell'emometria ottenuti nelle tre settimane di intervallo:

dose iniziale
ridotta

| | | | |
|--------------------------|--|---|--------------------------|
| | | 15 ²⁰ √25 - 30 - 35 (mg/m ² /die x 3) | |
| dose iniziale piena | G.B. 5000 e 3-5000 o 2-3000 o 2000 o | PP | <u>Dose seguente</u> |
| | | 150000 | aumentare di un livello |
| | | 100-150000 | invariata |
| | | 50-100000 | diminuire di un livello |
| | | 50000 | diminuire di due livelli |
| dose iniziale ridotta | G.B. 3-5000 e 2-3000 o 2000 o | PP | <u>Dose seguente</u> |
| | | 100-150000 | aumentare di un livello |
| | | 50-100000 | invariata |
| | | 50000 | diminuire di un livello |

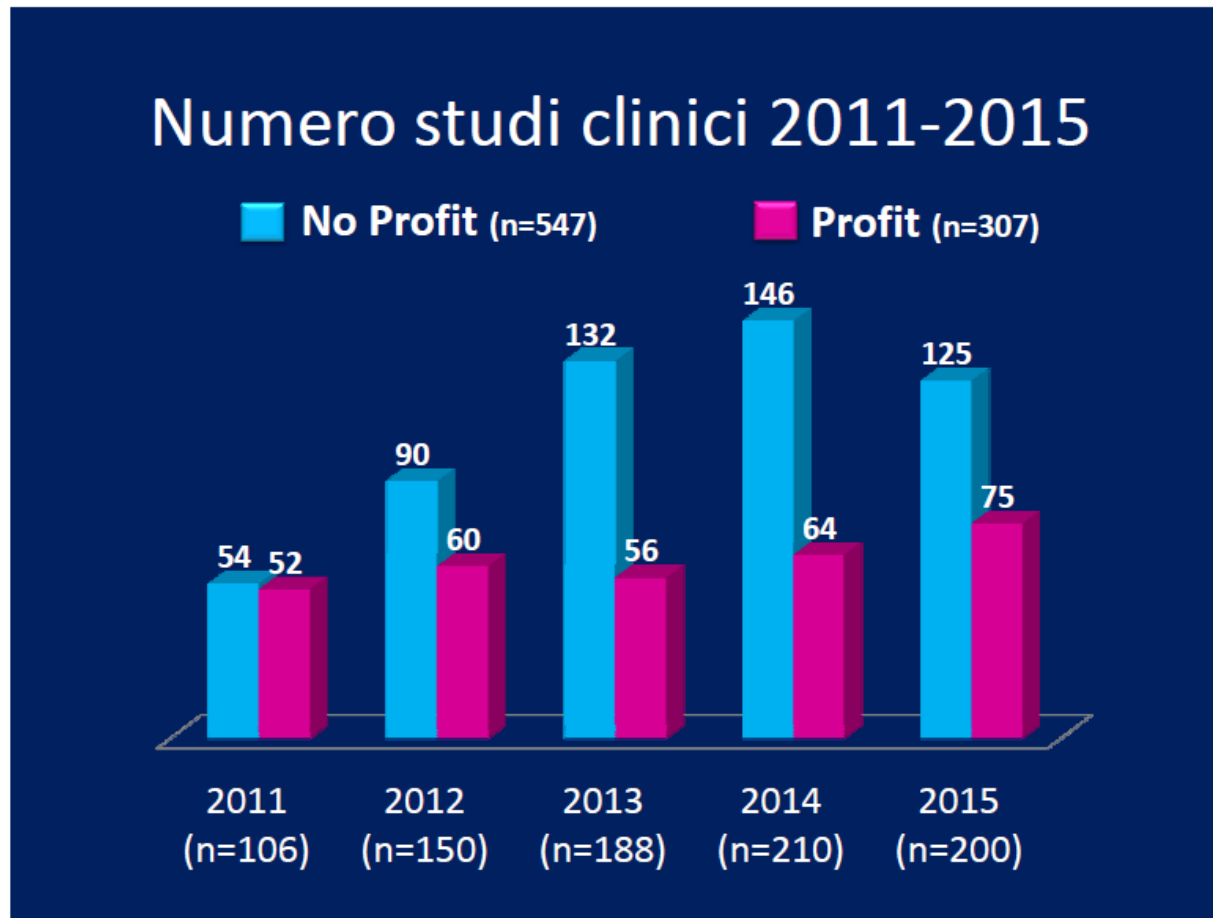
E) DURATA DEL TRATTAMENTO: se vi è risposta obiettiva, proseguire ogni tre settimane fino alla ripresa della neoplasia. Se vi è arresto della crescita della neoplasia, la terapia può essere proseguita a discrezione del ricercatore. Se vi è progressione della malattia, il trattamento viene proseguito fino produrre mielodepressione. Se il tumore a questo punto continua a proliferare il trattamento viene interrotto.

Il trattamento viene considerato adeguato se l'adriamicina viene somministrata per un minimo di due cicli. Per ogni tipo istologico è necessario trattare 15 pazienti in modo adeguato per poter determinare una risposta terapeutica del 30% o più.



These photos show the difference in paperwork needed before and after the implementation of the Clinical Trials Directive

CE INT: numero valutazioni



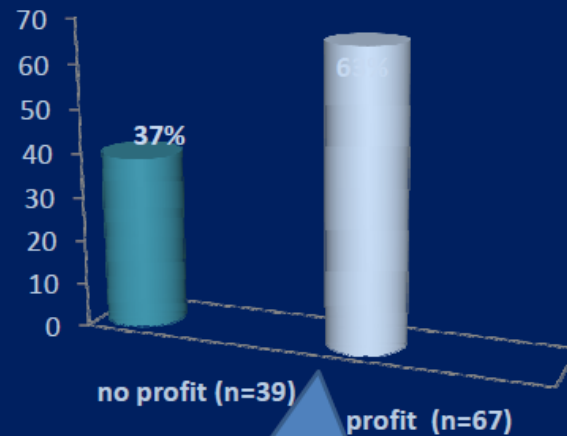
CE INT: tipologia studi

Studi Clinici per tipo di disegno

- osservazionali (n=88)
- sperimentali (n=112)

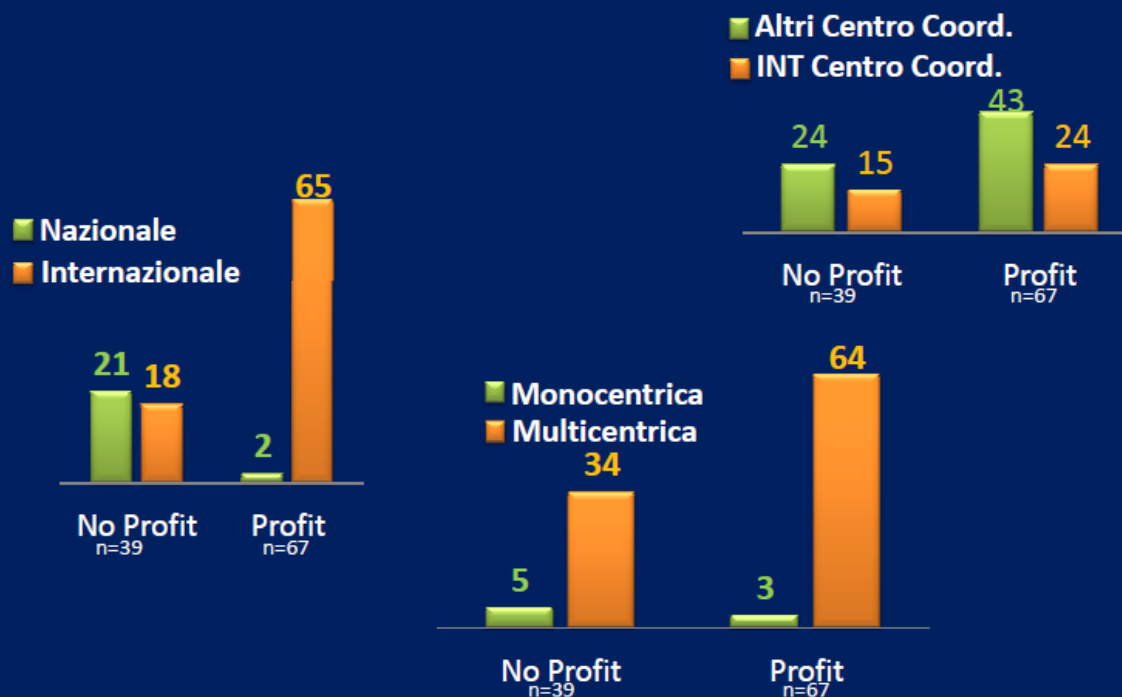


Sperimentazioni Farmacologiche (n= 106)



CE INT: sperimentazioni farmacologiche

Sperimentazioni Farmacologiche 2015



Percorso di valutazione al INT (1)

- Strutture/organi coinvolti
 - Segreteria CE
 - Ufficio TTO
 - Consiglio della Direzione Scientifica
 - Direttore Scientifico
 - Direttore Generale

Percorso di valutazione al INT (2)

- Momenti di valutazione
 - Segreteria CE: rapporti con Sponsor/Promotori e Ricercatori, e istruzione “pratica”
 - TTO: rapporti con Segreteria CE e valutazione contratto
 - DS: preavaluta studi osservazionali e non-profit sperimentali (con responsabile CTC)
 - CdS: preavaluta studi sperimentali
 - CE: valutazione complessiva

Recente passato, Novità in Corso e Attese

- Riorganizzazione dei CE Locali con riduzione, spesso formale, del numero dei CE
- AIFA è diventata Autorità Competente e esamina comunque la maggior parte della documentazione degli studi su farmaci
- In atto sperimentazione AIFA (progetto pilota VHP) con CE volontari
- MdS ha costituito un Gruppo di Lavoro per proporre un contratto “unico nazionale”
- Probabile applicazione del nuovo regolamento Europeo 536/2014 nel 2018 (CE Unico?)

Più frequenti criticità segnalate

- Eterogeneità del livello di competenze, comportamenti e performance
- Ridondanza di pareri
- Allungamento dei tempi effettivi di attivazione degli studi
- Scarsa efficienza del sistema nella sua globalità
- Scarso e talvolta assente “monitoraggio” degli studi (non profit)

Alcune ulteriori riflessioni

- In base alla mia esperienza, CE pletorici con la maggioranza dei componenti passivi e non a conoscenza della documentazione rilevante
- Inefficienze a livello dei percorsi intra-istituzionali
- In aggiunta alle valutazioni delle sperimentazioni sui farmaci, problemi con uso compassionevole, emendamenti, privacy e Consensi
- Scarsa o nulla attività di formazione, monitoraggio e "etica" della pratica

Nuovo Regolamento Europeo (1)

- **Obiettivo:** razionalizzare, migliorare e armonizzare i percorsi e le procedure di valutazione (riduzione tempi attivazione)
- **Target:** si riferisce specificatamente alla valutazione delle sperimentazioni (multicentriche) cliniche sul farmaco
- **Cosa prevede:** due fasi di valutazione: a) scientifico-etica, b) etico-organizzativa (CI, idoneità dei Centri, assicurazione, convenzioni)

Nuovo Regolamento Europeo (2)

- **Cosa implica** a livello nazionale:
 - una valutazione unica (un unico CE?) e una riorganizzazione efficiente del sistema
 - lascia autonomia ai singoli Paesi nella scelta dei percorsi autorizzativi
- **Timing:** se non ci sono ulteriori proroghe (e deroghe) sarà attivo nel corso del 2018

Comunque...

- Dal Regolamento Europeo restano esclusi gli studi
 - Monocentrici/mono istituzionali
 - Studi osservazionali
 - Su device
 - Su procedure chirurgiche
- Resta implicita la necessità di CE Locali per queste valutazioni (oltre alla mitica valutazione di “fattibilità?”)

Cosa aspettarsi in Italia?

- Un unico CE Nazionale?
- Comitati Etici Regionali?
- Pochi CE specializzati (per patologia, fase)?
- Mantenimento della situazione attuale (circa 100 CE Locali)?

Esempi in altri Paesi

- Spagna (dal 2015)
 - Accreditemento di 24 CE con coordinamento della Agenzia Nazionale del Farmaco
 - Danno un parere unico anche sui device
 - Viene utilizzata una modulistica semplificata ed unica
 - Esistenza di un meccanismo di silenzio/assenso

Conclusioni

- Prepararsi in tempo e non fare affidamento su ulteriori deroghe e proroghe
- Pensare ad un modello organizzativo che non miri tanto a riduzioni del numero di CE ma alla riduzione della inutile burocrazia e all'aumento delle garanzie etiche al paziente
- Sfruttare l'occasione per aumentare il ruolo e qualità dell'azione dei CE a livello locale (sfruttando esperienza accumulata soprattutto dalle Segreterie)

Referenze e Ringraziamenti

- Regolamento Europeo 536/2014
- Documento FADOI sulla Ricerca Clinica dei Promotori no-profit
- Ringraziamenti alla Segreteria del CE del INT (Dr Paola Casali e DR.ssa Bianca Francucci)