

La regolamentazione della sperimentazione clinica

Olimpia Longo

VII Edizione
GIORNATE EMATOLOGICHE VICENTINE
Vicenza
10-12 Ottobre 2016



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Public Declaration of transparency/interests*

The view and opinions expressed are those of the individual presenter and should not be attributed to AIFA

Interests in pharmaceutical industry	NO	Current	From 0 to 3 previous years	Over 3 previous years
<i>DIRECT INTERESTS:</i>				
1.1 Employment with a company: pharmaceutical company in an executive role	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.2 Employment with a company: in a lead role in the development of a medicinal product	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.3 Employment with a company: other activities	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
2. Consultancy for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
3. Strategic advisory role for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
4. Financial interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
5. Ownership of a patent	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
<i>INDIRECT INTERESTS:</i>				
6. Principal investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
7. Investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
8. Grant or other funding	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
9. Family members interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional

***Olimpia Longo**, in accordance with the Conflict of Interest Regulations approved by AIFA Board of Directors (25.03.2015) and published on the Official Journal of 15.05.2015 according to EMA policy /626261/2014 on the handling of the conflicts of interest for scientific committee members and experts.

N.B. I am not receiving any compensation



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Regulatory Methodology

The Scientific Based Drug Assessment (SBDA) is the principle to apply during the assessment and it represents a tool to protect public health (main RA responsibility)

Those who do not remember the past are condemned to repeat it.

George Santayana, 1863-1952, reason in Common Sense, 1905

- U.S XVIII century: Mercurialism
- U.S.1938: Sulfonilammide Elisir
- France 1954: Stalinon
- Germany 1961: Talidomide
- 1997: Redux, Pondimin
- 1998: Posicor
- 2001: Vioxx
- 2013: Stamina
- 2015: ???



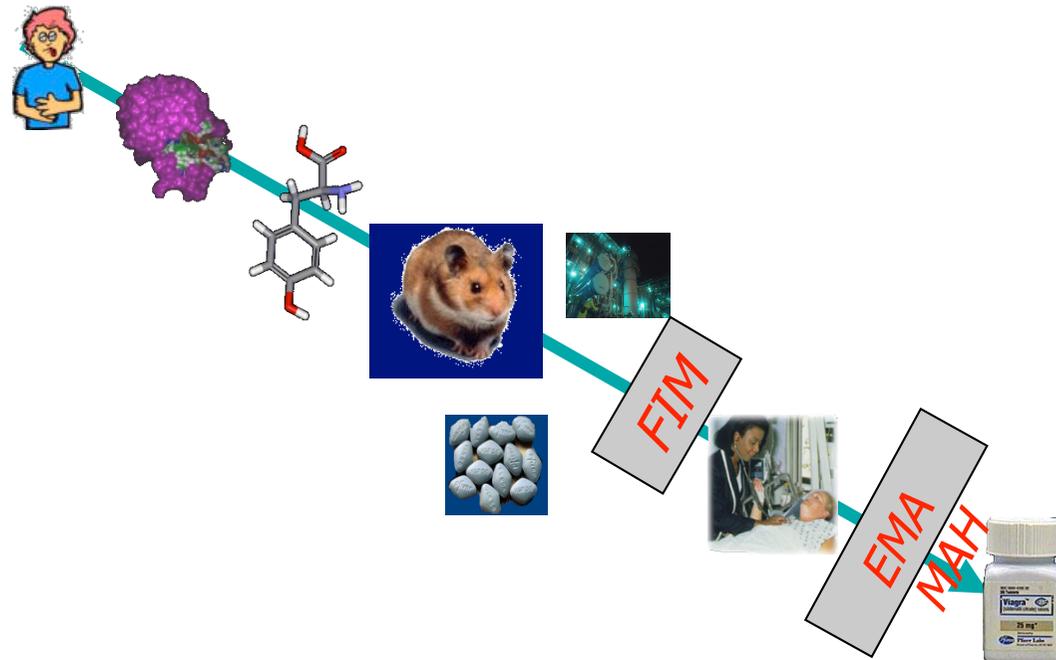
Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Regulatory - CT

The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best proven interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.

Declaration of Helsinki



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Il contesto normativo

Blood
2002/98/EC

Tissues / Cells
2004/23/EC

PhVig legislation

ATMPs
1394/2007CE

Clinical Trials
2001/20/EC

Medicinal
Products

Other starting
materials

Paediatrics
1901/2006

Community Code
Dir. 2001/83/EC
Centralised procedure
Reg. 726/2004

Medical
Devices
93/42/EC

'Annex I'
2003/63/EC
2009/120/EC

GMP
2003/94/EC

Falsified Med.
Dir. 2011/62/EU

Variations
1084(5)/2003
1234/2008

Orphans
141/2000



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

LA SPERIMENTAZIONE IN ITALIA - 2015

796

- Nuove domande di sperimentazione

681

- Sperimentazioni autorizzate (85,6%)

90/343

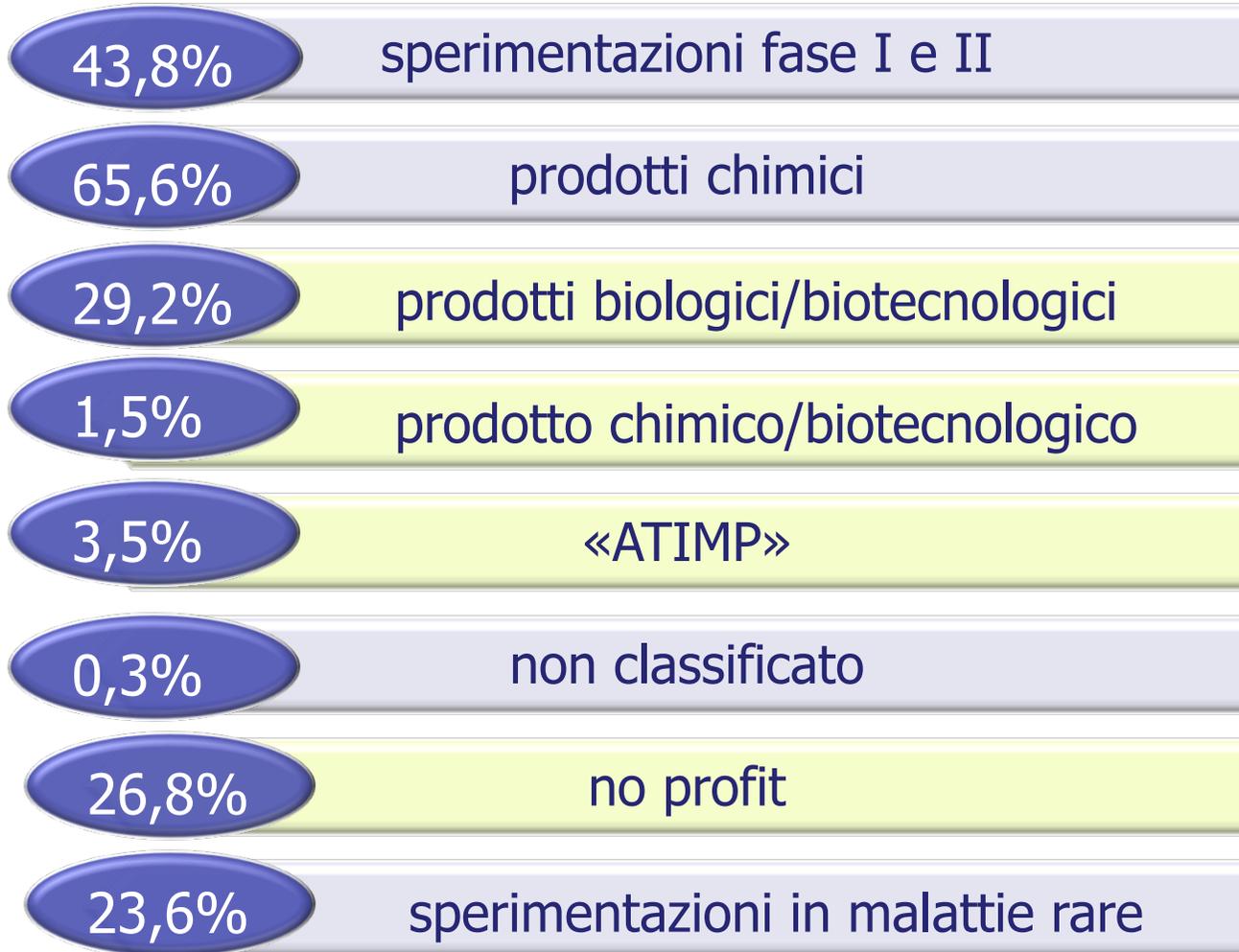
- Solo nazionali (26,2%)
di cui 63 monocentriche (18,4%)



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

SPERIMENTAZIONE - 2015



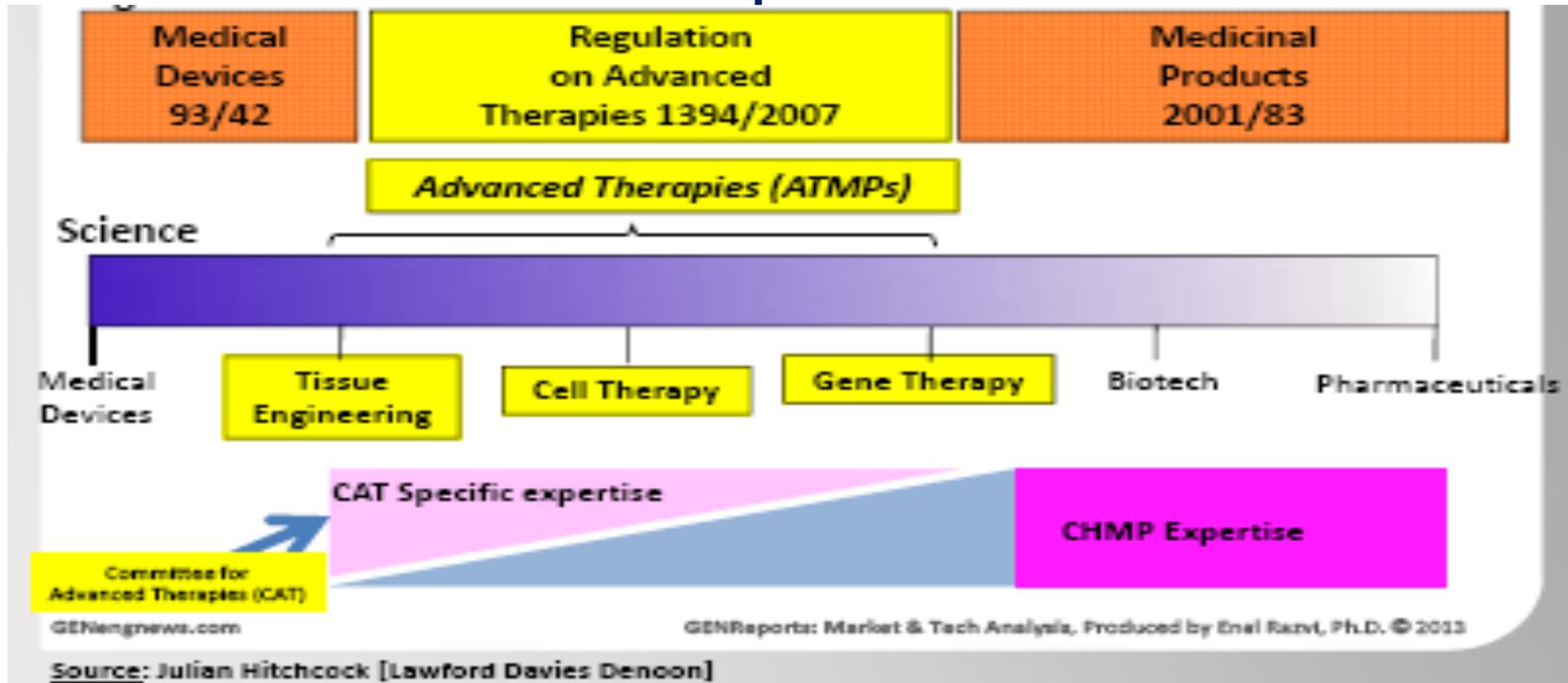
681
autorizzazioni



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Science products...



E' fondamentale individuare il corretto contesto normativo: chi, e con quali competenze, è responsabile per la valutazione ed approvazione? chi suggerisce le strategie dello sviluppo per le parti di Q, NC e C?

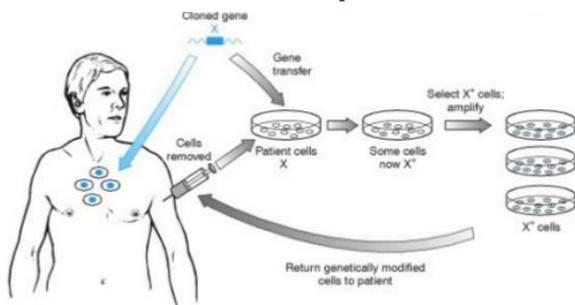


Agenzia Italiana del Farmaco

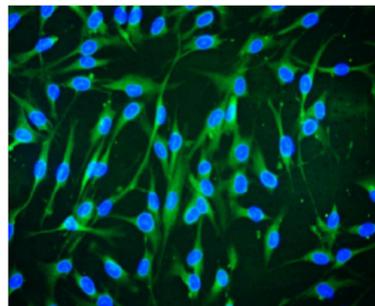
AIFA

ATMPs

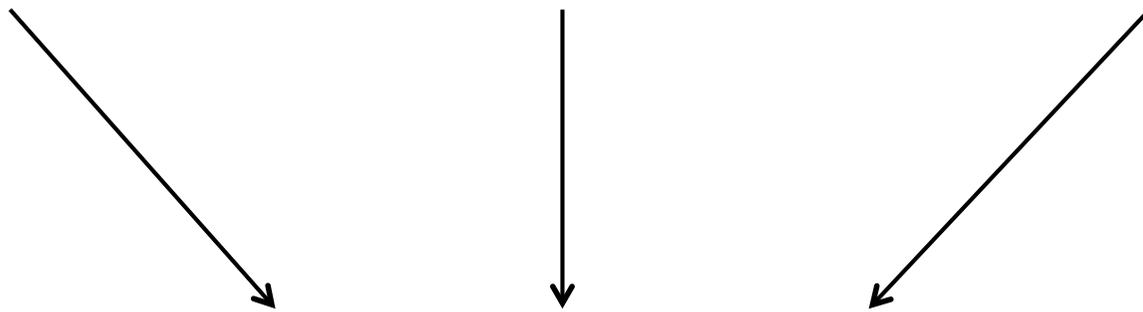
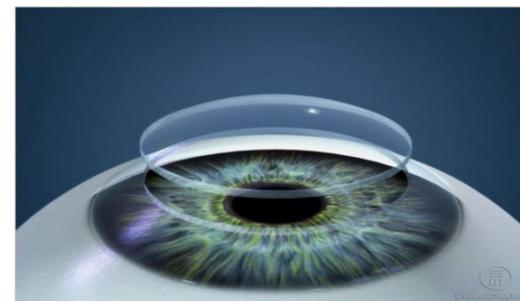
Gene therapy
medicinal product



Somatic cell therapy
medicinal product



Tissue engineering
product



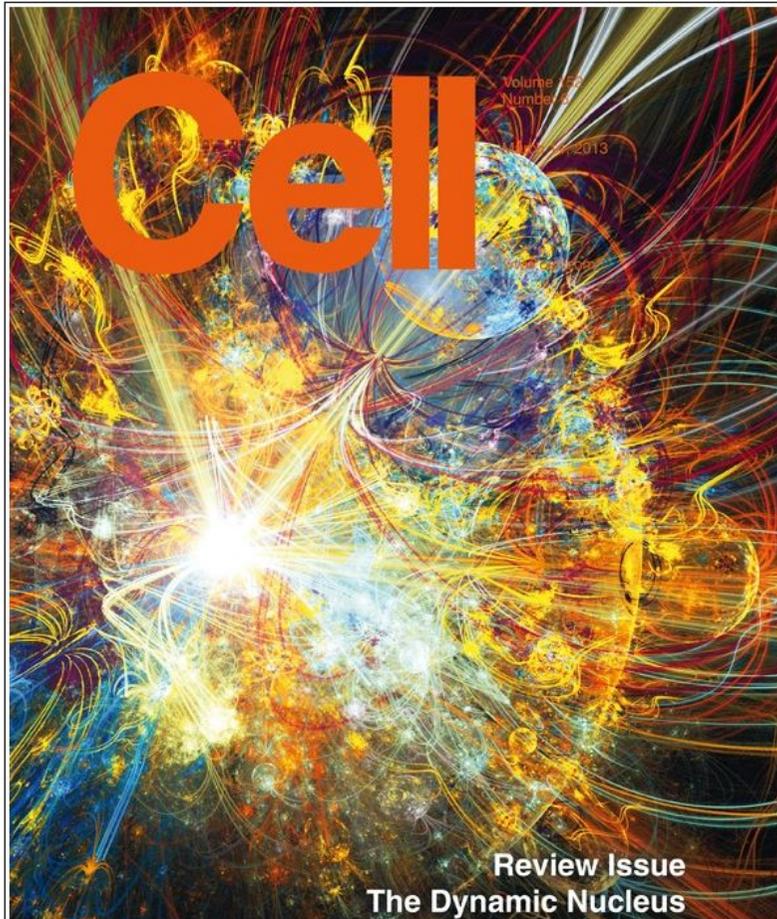
ATMP + medical device =
combined ATMP



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Cells are complex!



- Rispondono a segnali e stimoli extracellulari
- Attivano enzimi, espressione genica, messaggeri secondari
- Secernono molecole bioattive
- Motilità
- Apoptosi
- Proliferano, si differenziano

Criteria per la valutazione della qualità, come "identità," "purezza," "potency," o "meccanismo d' azione," possono essere di difficile definizione.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Flessibilità regolatoria

- L'approccio risk-based per tutti gli ATMPs è previsto dalla normativa (revised Annex I, Part IV, Dir. 2001/83/EC), con lo scopo di fornire un'adeguata flessibilità
- L'analisi del rischio deve comprendere l'intero sviluppo del farmaco, per determinare la quantità di dati necessari per arrivare ad un'autorizzazione
- Sono state definite linee guida per l'approccio Risk based



Targeted stakeholder consultation on the development of GMPs for ATMPs

- Art. 5 del Regolamento 1394/2007:

“The Commission shall, after consulting the Agency, draw up detailed guidelines in line with the principles of good manufacturing practice and specific to advanced therapy medicinal products.”



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Revised reflection paper on the classification of ATMPs (giugno 2015)

- La *classification procedure* è stata introdotta con il Reg. 1394/2007 ed è di competenza del CAT
- La procedura consente di ricevere conferma che un medicinale, basato su geni, cellule o tessuti, incontra i criteri scientifici per la definizione di ATMP
- Consultazione pubblica sulla revisione del reflection paper, con adozione a Giugno 2015
- Chiarimenti sul concetto di definizione di ATMPs' ed in particolare sul concetto di "*manipolazione sostanziale e uso non-omologo*"



Revised reflection paper on ATMP classification

➤ Manipolazione sostanziale:

- Coltura cellulare
- Digestione enzimatica di un tessuto per rilasciare cellule (diverso dal rilascio di unità funzionali intatte - p.es. isole pancreatiche)

➤ Diversa funzione essenziale (uso non omologo) - In caso di assenza di manipolazione sostanziale, la classificazione è basata sulla funzione essenziale delle cellule/tessuti.

- Le cellule sono usate per mantenere la funzione(i) originale(i) nello stesso ambiente istologico o anatomico
- Cellule ematopoietiche del midollo osseo o cellule del sangue periferico usate per la ricostituzione immunitaria (=omologo) altrimenti (= non-omologo)
- Cellule adipose trapiantate al di fuori del tessuto adiposo (non omologo)

...dal 2009....

- ChondroCelect per il riparo della cartilagine (2009)
- MACI per il riparo della cartilagine (2012)–chiuso il sito produttivo (2014)
- Glybera – primo prodotto di GT approvato per il trattamento della deficienza di LPL (2013)
- Provenge per il trattamento del cancro della prostata avanzato (2013) – ritirato nel 2015
- Holoclar (2014) - primo prodotto approvato a base di cellule staminali - per deficit di cellule staminali limbari da moderato a grave
- Imlygic (2015) per il trattamento di adulti affetti da melanoma metastatico non resecabile
- Strimvelis (2016) – per il trattamento di ADA-SCID
- Zalmoxis - in associazione al trapianto aplo-identico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), in pazienti adulti affetti da leucemie e altri tumori del sangue ad alto rischio.



Perché??....

- **Problemi di qualità?**

Non del tutto, sebbene la qualità possa impattare sui profili di sicurezza ed efficacia

- **Problemi di pre-clinica?**

No, perché lo screening è a livello dei trial clinici

- **Problemi clinici?**

SI! Efficacia!



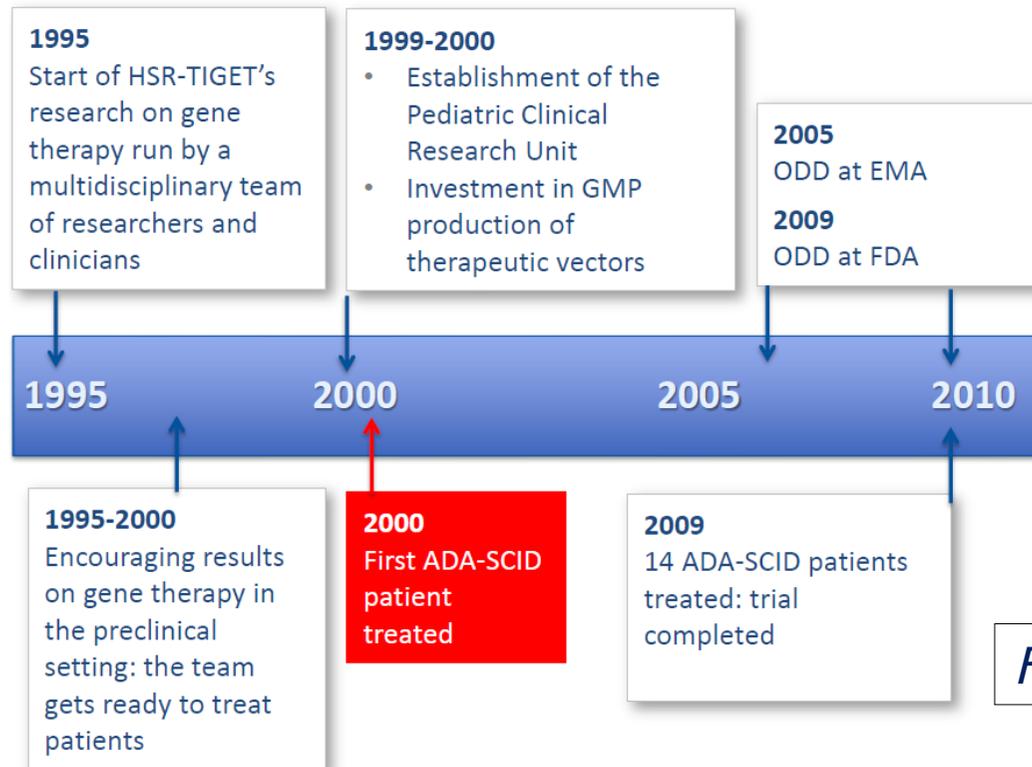
Necessità di ATMPs per i pazienti: Reg.1394/2007 art.28

“Any advanced therapy medicinal product, as defined in Regulation (EC) No 1394/2007, which is prepared on a non-routine basis according to specific quality standards, and used within the same Member State in a hospital under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner, in order to comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual patient.”



Un esempio di successo

STRIMVELIS



Fonte: Telethon

2016: Decisione EC e autorizzazione AIFA

D.M. 16.01.2015

ATMPs per uso non ripetitivo (H/E)

- Base normativa per la PRODUZIONE e l'impiego di ATMP per uso non ripetitivo
- Definizione di ATMPs secondo il Reg.1394/2007CE; Annex1, capo IV del D.Lgs. 219/2006 (Dir.2001/83CE) and successivi aggiornamenti
- AT-IMPs *sono esclusi*
- L'uso compassionevole per gli ATMP rimane in vigore (solo se esistono dati da studi di fase II/III)



D.M 16.01.2015

Produzione ed impiego (H/E)

Produzione:

Autorizzazione rilasciata da (cGMP) in 60 giorni

Impiego:

Autorizzazione rilasciata in 30 giorni da AIFA in base ad una valutazione tecnica da parte dell' ISS ed il monitoraggio AIFA/ISS, con relativi obblighi di farmacovigilanza (AIFA)



D.M. 16.01.2015

Autorizzazione alla produzione

Rilasciata a seguito di ispezione da parte di AIFA ed è basato su:

- Tipo di ATMP da produrre, in base ad un dossier "IMPD-like"
- Precedente autorizzazione alla produzione, se esistente, e dettagli del sito
- Strumentazione
- Identificazione di QP and QPPV e del personale
- Processo produttivo e controlli in process
- Strumentazione, controllo qualità
- QA, SOP e metodi analitici



LISTA SITI AUTORIZZATI ALLA PRODUZIONE PER ATMPs

ELENCO DELLE OFFICINE AUTORIZZATE ALLA PRODUZIONE DI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE (ATMPs)				
	NOME	INDIRIZZO	PRODUZIONE AUTORIZZATA	TIPOLOGIA ATMP
1	ADVENT SOCIETA' A RESPONSABILITA' LIMITATA	VIA PONTINA, km 30.600 POMEZIA (RM)	• MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	• PRODOTTI PER TERAPIA GENICA
2	ARETA INTERNATIONAL SRL	VIA ROBERTO LEPETIT, 34 - GERENZANO (VA)	• MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	• PRODOTTI PER TERAPIA CELLULARE
3	AZIENDA OSPEDALIERA PAPA GIOVANNI XXIII - LABORATORIO DI TERAPIA CELLULARE E GENICA	VIA GARIBALDI, 11/13 - BERGAMO (BG)	• MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	• PRODOTTI PER TERAPIA CELLULARE
4	AZIENDA OSPEDALIERA S. GERARDO DI MONZA- LABORATORIO PER LA TERAPIA CELLULARE E GENICA	VIA PERGOLES, 33 - MONZA (MB)	• MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	• PRODOTTI PER TERAPIA CELLULARE • PRODOTTI PER TERAPIA GENICA
5	AZIENDA OSPEDALIERA S. MARIA DI TERNI	VIA TRISTANO DI JOANNUCCIO, 1 - TERNI (TR)	• MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	• PRODOTTI PER TERAPIA CELLULARE
6	FONDAZIONE BANCA DEGLI OCCHI DEL VENETO ONLUS	VIA PACCAGNELLA 11 - PADIGLIONE G. RAMA, ZELARINO, VENEZIA (VE)	• MEDICINALI PREPARATI SU BASE NON RIPETITIVA	• PRODOTTI DI INGEGNERIA TISSUTALE
7	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	VIA F. SFORZA, 35 - MILANO (MI)	• MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	• PRODOTTI PER TERAPIA CELLULARE
8	FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO	VIALE GOLGI 19 - PAVIA (PV)	• MEDICINALI PREPARATI SU BASE NON RIPETITIVA	• PRODOTTI PER TERAPIA CELLULARE
9	HOLOSTEM TERAPIE AVANZATE S.R.L.	VIA GLAUCO GOTTARDI, 100 - MODENA (MO)	• MEDICINALI COMMERCIALI • MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	• PRODOTTI DI INGEGNERIA TISSUTALE • PRODOTTI PER TERAPIA GENICA
10	ISTITUTI ORTOPEDICI RIZZOLI - BANCA DEL TESSUTO MUSCOLOSCELETRICO E DELLE CELLULE	VIA PUPILLI, 1 - BOLOGNA (BO)	• MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA • MEDICINALI PREPARATI SU BASE NON RIPETITIVA	• PRODOTTI PER TERAPIA CELLULARE
11	ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA - UNITA' PRODUTTIVE PER TERAPIE CELLULARI (UPTC)	VIA CELORIA, 11 - MILANO (MI)	• MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	• PRODOTTI PER TERAPIA CELLULARE
12	ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (I.R.S.T.) S.R.L.	VIA PIERO MARONCELLI, 40/42 - MELDOLA (FO)	• MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	• PRODOTTI PER TERAPIA CELLULARE
13	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' - OFFICINA FABIOCELL	VIALE REGINA ELENA, 299-(EDIFICIO N.12) - ROMA (RM)	• MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	• PRODOTTI PER TERAPIA CELLULARE
14	MOLMED S.P.A.	VIA OLGETTINA, 58 - MILANO (MI)	• MEDICINALI COMMERCIALI • MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA • MEDICINALI PREPARATI SU BASE NON RIPETITIVA	• PRODOTTI PER TERAPIA CELLULARE • PRODOTTI PER TERAPIA GENICA



D.M. 16.01.2015

Autorizzazione all'impiego

- Solo per uso nominale in caso di:
 - mancanza di opzioni terapeutiche
 - in situazioni di urgenza/emergenza
 - in condizioni di rischio per la vita
- Basato su un rationale per l'impiego, precedenti esperienze cliniche, dati di qualità, non-clinica e clinici e sul profilo rischio/beneficio globale
- In caso di una indicazione differente per lo stesso medicinale è necessaria una nuova autorizzazione



Casistica

- GVHD
- WAS (3 Pazienti)
- MLD (3 pazienti)
- GVHD (diniegata per mancanza GMP)
- Sclerodermia
- Recidiva LLA
- LLA ad alto rischio recidiva
- PML associata ad infezione da polyomavirus JC dopo TSCE

Uso consolidato: Sindrome Mayer-von Rokitansky (5 pazienti – sospeso per mancanza GMP)



Regulation (CE) 536/2014



D. Lgs
211/2003

Regulation
(CE)
536/2014

2016 Start

2018

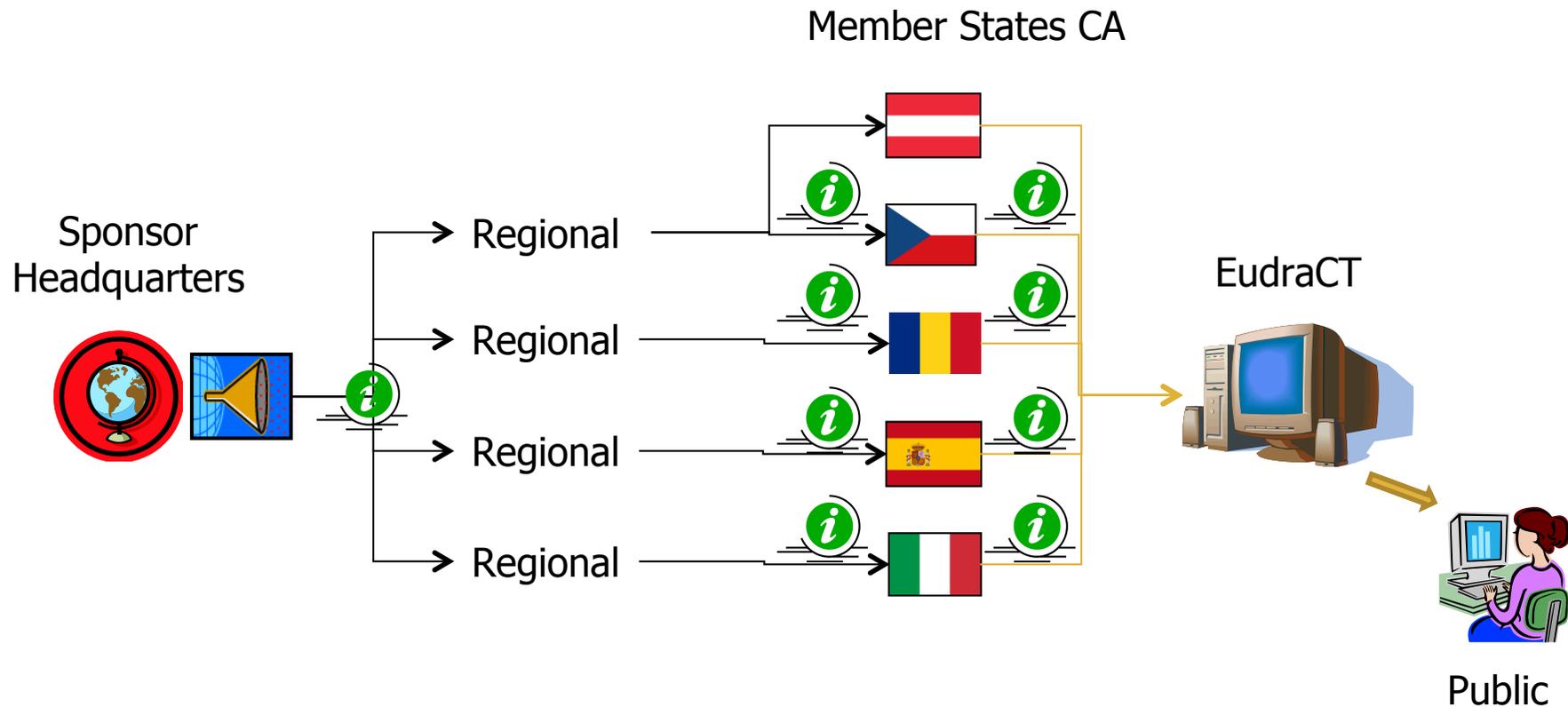
2021



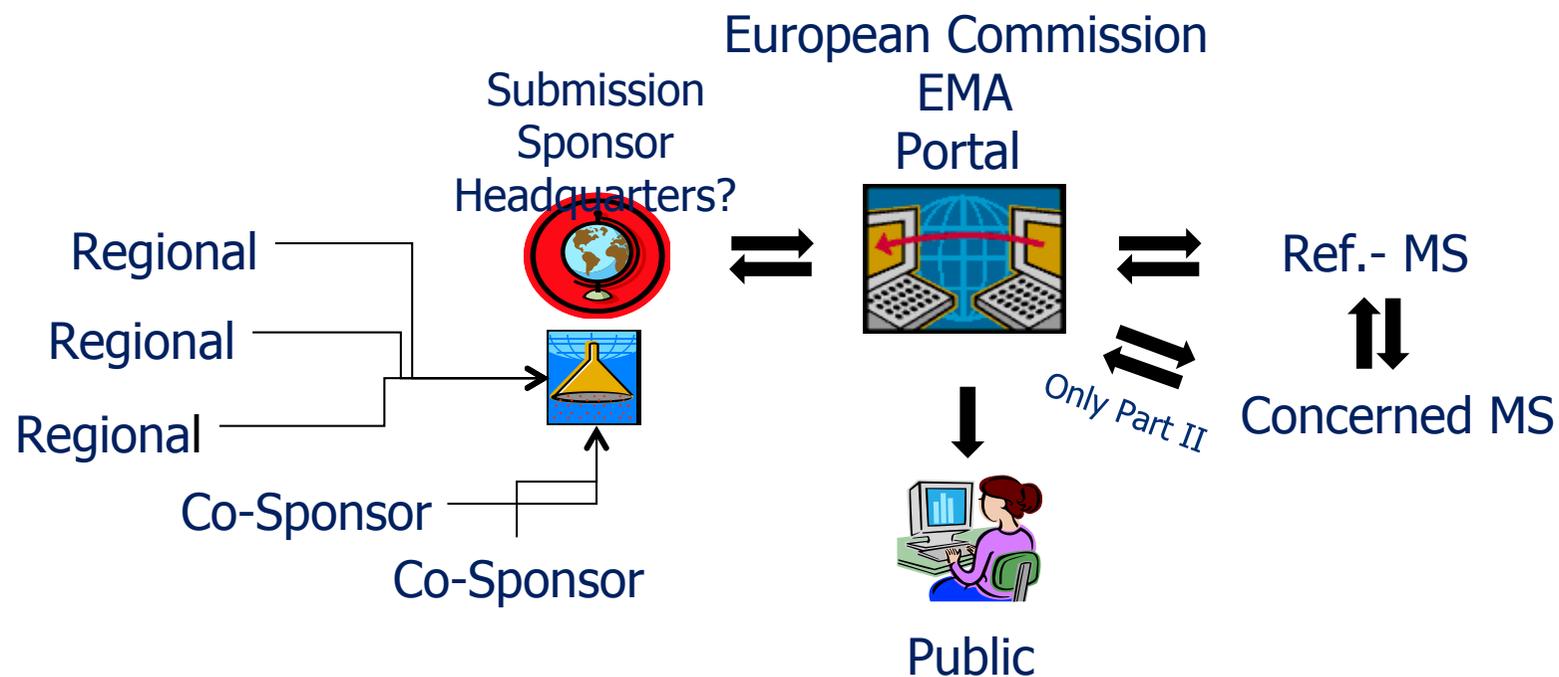
Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

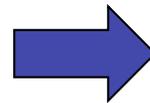
New Clinical Trial Regulation (N. 536/2014) – Present scenario



Nuovo Regolamento sulle Sperimentazioni Cliniche (N. 536/2014) – scenario futuro



D.L.vo n. 211/2003
Dir. 2001/20/CE



Reg. (UE) n. 536/2014



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Regolamento (UE) 536/2014



- Necessità di assicurare la produzione di dati affidabili e robusti, di alto livello scientifico, garantendo la sicurezza del paziente
- Verso una trasparenza sempre maggiore sui risultati dei trials clinici
- Ridotti al minimo gli ambiti di autonomia normativa a livello nazionale
- Necessità di rendere competitiva l'UE nella ricerca clinica

Concept Paper, Commissione Europea 2011



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Regolamento (UE) 536/2014



- **Armonizzazione:** il portale permetterà di effettuare una singola domanda di autorizzazione per sperimentazione clinica ad Autorità Competente (AC) e Comitato Etico (CE), e anche ai fini di registrazione pubblica (registro primario per sperimentazioni cliniche)
- **Collaborazione:** il portale faciliterà la collaborazione fra Stati membri interessati (SMI) nel valutare una domanda di autorizzazione per sperimentazione clinica



Regolamento (UE) 536/2014



Impatto

- Regole e criteri identici in tutti gli Stati Membri
- Regole e criteri identici per studi profit e non-profit
- Notifica tramite portale della singola decisione per SM
- Pubblicazione tramite il portale dei dati e informazioni sui medicinali, sul loro sviluppo e processo autorizzativo
- Dettagliata descrizione del processo di submission, valutazione ed autorizzazione (artt. 4-27, 36-46)
- e-composizione dossier (Annex I-II)



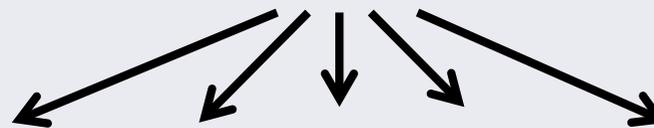
Regolamento (UE) 536/2014

Oggi



- CT: 2 domande su base nazionale
- AIFA: singola autorità competente - autorizzazione
- CE coordinatore: parere unico
- CE satellite: parere su fattibilità
- "2 domande"

"n pareri"



- Tante interazioni.....AIFA/ISS/CE/PIs/DG/Sponsor/CE/CE...



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Regolamento (UE) 536/2014



Domani...

- CT: **1 domanda** su base EUROPEA
 - 1 singola autorità competente per SM
 - 2 pareri separati per CT, ma **1 decisione** per SM
 - Valutazione congiunta degli Stati Membri
 - 1 domanda
- "1 decisione"
- ↙ ↘
- Interazioni..... SMR (AC/CE)/SMI - Sponsor(s)



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)



Procedura di valutazione

- Stato membro relatore: proposto dallo Sponsor, ma la proposta è discussa tra gli SM
- Disaccordo per quanto riguarda la parte I (Opt-Out) esclusivamente in base alle seguenti motivazioni:
 - a) quando un soggetto dovesse ricevere un trattamento di livello inferiore rispetto alla normale pratica clinica nello SM interessato
 - b) violazione del proprio diritto nazionale
 - c) osservazioni relative alla sicurezza dei soggetti e all'affidabilità e alla robustezza dei dati presentati



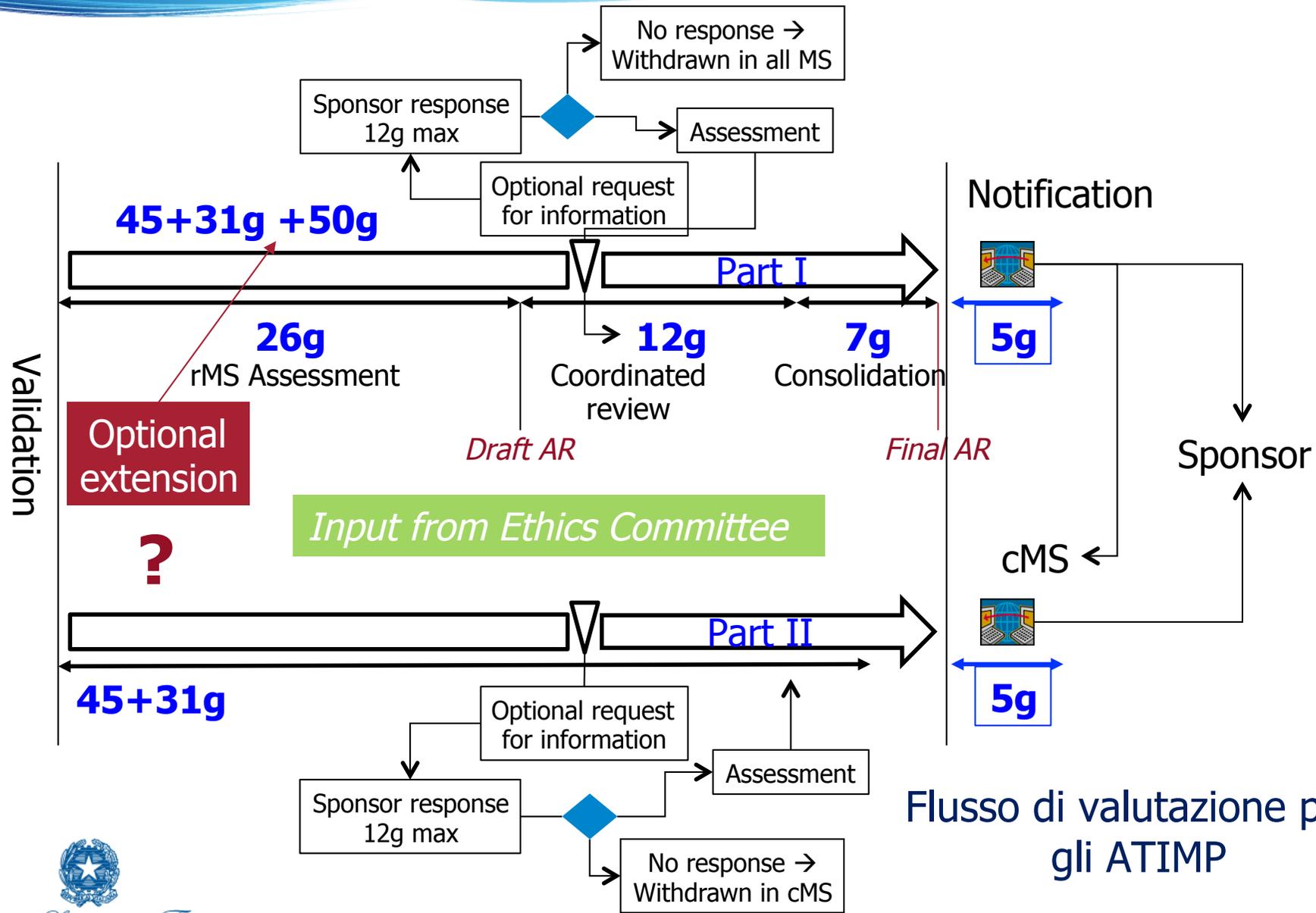
Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)



Altri aspetti

- Tempistiche di valutazione ridotte (45 giorni !)
- ...ancora il silenzio-assenso
- Più trasparenza sulle informazioni sui CTs e risultati disponibili anche in versione per il pubblico (*lay person*)
- Introduzione di SC "a basso livello di intervento"





Flusso di valutazione per gli ATIMP

Conclusioni

- Gli ATMPs sono prodotti medicinali complessi ed esistono ancora criticità
- Una certa flessibilità regolatoria consente di affrontare le criticità (adattamento dei requisiti GMP, nuovo reflection paper sulla classificazione, nuovo regolamento sulle sperimentazioni cliniche, D.M. sugli su non ripetitivi)
- Occorre lavorare per eliminare le difficoltà strutturali che ostacolano l'enorme potenzialità del contributo da parte del mondo scientifico e clinico



📞 **CONTATTI**

📞 **t 06 59784556**

📧 **e o.longo@aifa.gov.it**

🌐 **W www.agenziafarmaco.gov.it**



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA