

# Dalla sperimentazione clinica al commercio: regole e strumenti

Luca Pani – [DG@aifa.gov.it](mailto:DG@aifa.gov.it)

Data: 13/3/2015



# 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	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
<b>Interessi diretti:</b>					
Impiego in una società	X				
Consulenza per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarità di un brevetto	X				
<b>Interessi indiretti:</b>					
Sperimentatore principale	X				
Sperimentatore	X				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X				
Corsi ECM				X	

\* **Luca Pani**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Innanzitutto...facciamo le presentazioni!



# I nostri principi fondamentali

Appartenenza



Integrità



Responsabilità



Accountability



Innovazione  
tecnologica



Trasparenza



Partecipazione



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# La nostra missione/visione



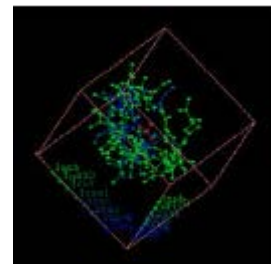
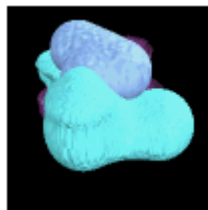
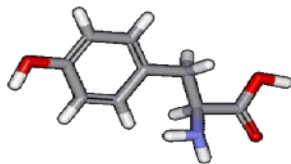
Tutela della salute attraverso la regolamentazione e vigilanza di prodotti medicinali e di sicurezza delle cure anche attraverso rigorosi controlli post-marketing



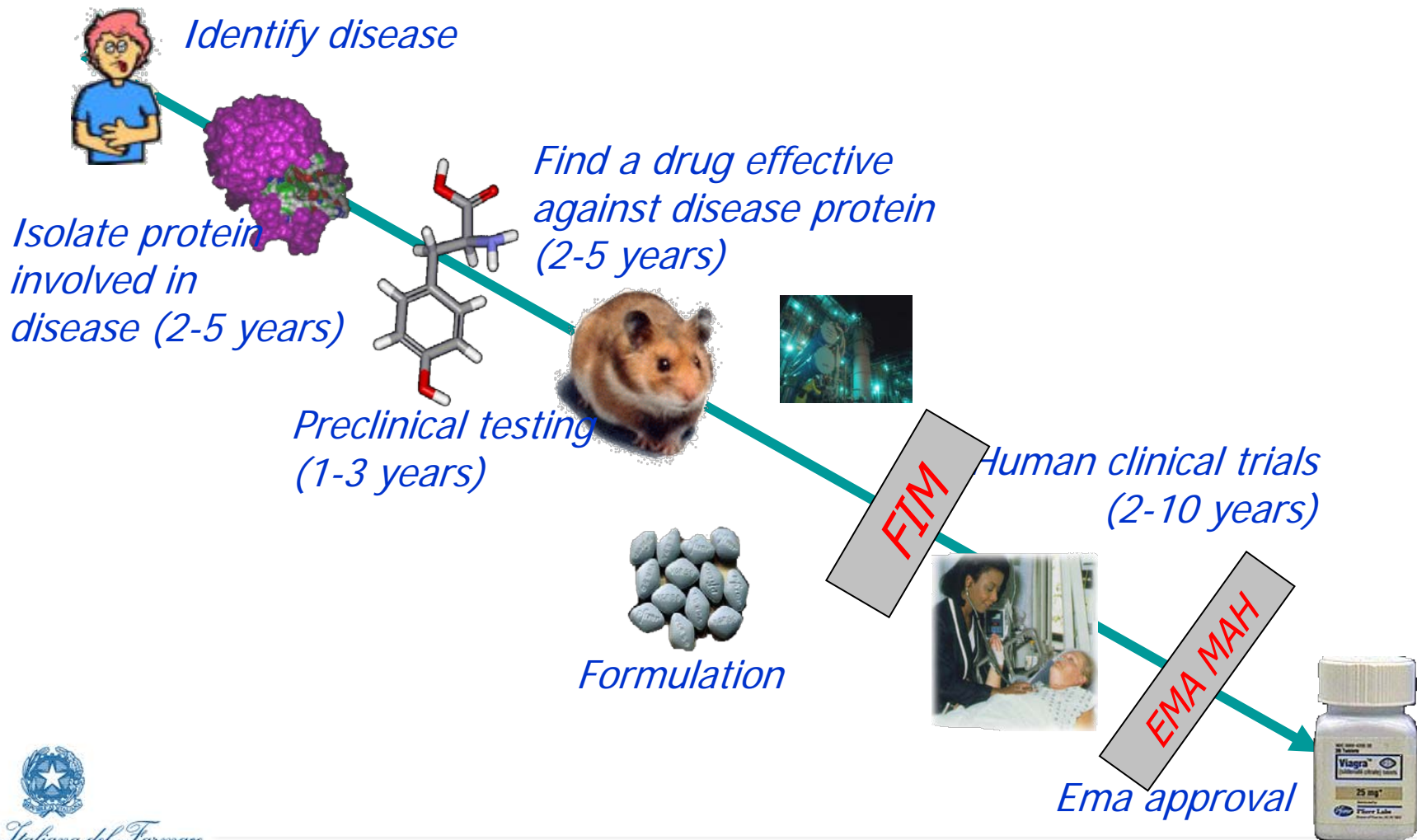
# La tutela della salute inizia dalla scoperta....

## L'arte della scoperta dei farmaci

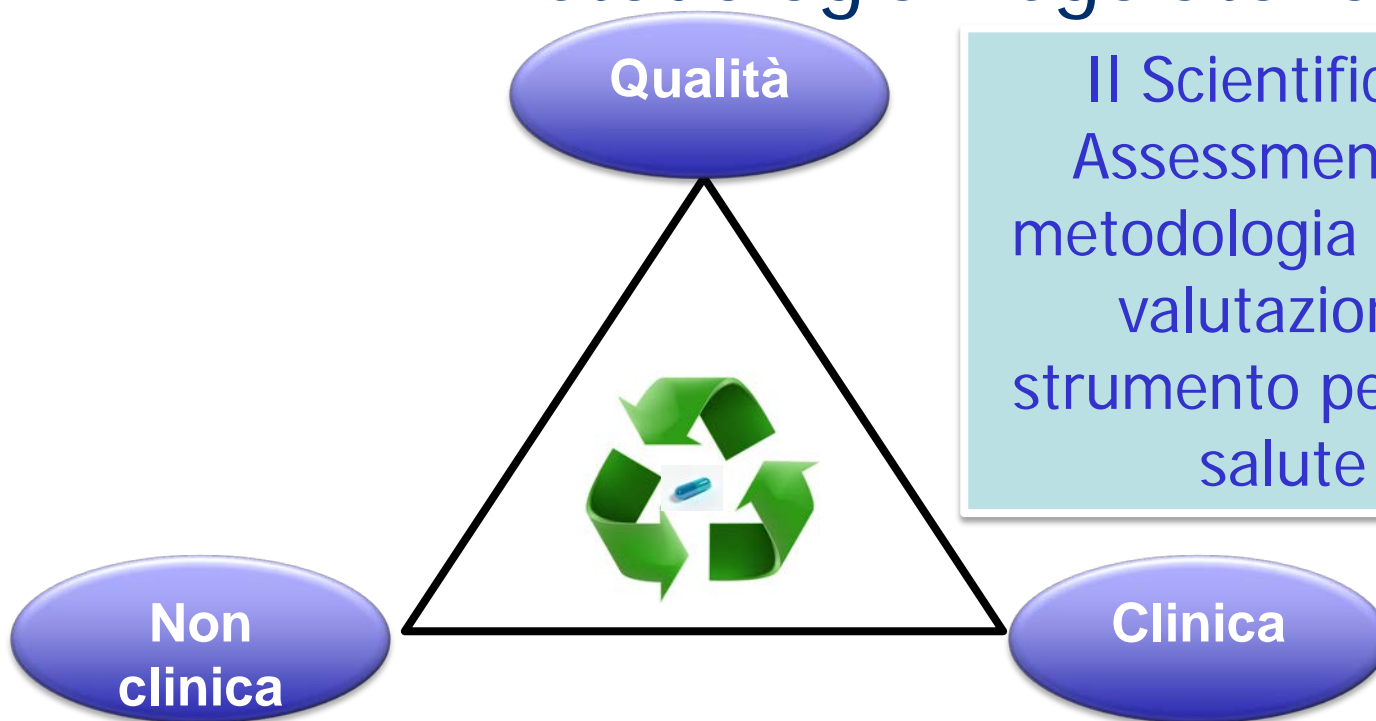
1. Sintesi classica
2. Chimica combinatoriale
3. Librerie virtuali
4. Estratti naturali
5. Biotecnologie (tutte)
6. Fattore C (....)



# ...e dallo sviluppo del medicinale



# Metodologia Regulatoria



Il Scientific Based Drug Assessment (SBDA) è la metodologia più affidabile di valutazione ed è uno strumento per proteggere la salute pubblica

L' Autorità Regulatoria assicura ragionevolmente, che un medicinale sperimentale o da immettere sul mercato sia sicuro, di qualità ed efficace





# Perchè regolamentare?

...Chi non fa non sbaglia...chi sbaglia paga e ...ha il dovere di ricordare!...

“Coloro che non ricordano il loro passato sono condannati a ripeterlo”



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

- U.S XVIII secolo: Mercurialism
- U.S.1938 con l'Elisir di sulfonilammide
- Francia 1954: Stalinon
- Germania 1961: Talidomide
- 1997: Redux e Pondimin
- 1998: Posicor
- 2001: Vioxx
- 2013: Stamina
- 2015: ???

“85% of clinical research is waste because the question is unimportant, the design is not right, nothing is published, or the paper is biased”



# Gli strumenti del regolatorio

## Legali

Int'l Conventions

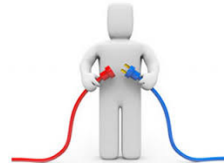
Dir. 2001/20/CE

Dir. 2001/83/CE

Dir. 726/2004/CE

Reg. 1394/2007/CE

GxP



## Amministrativi

Decl. of Helsinki

OECD GLP

EU General  
guidance 6418/01

ICH Topics

EU Guidelines

Competent  
Authority  
Decision



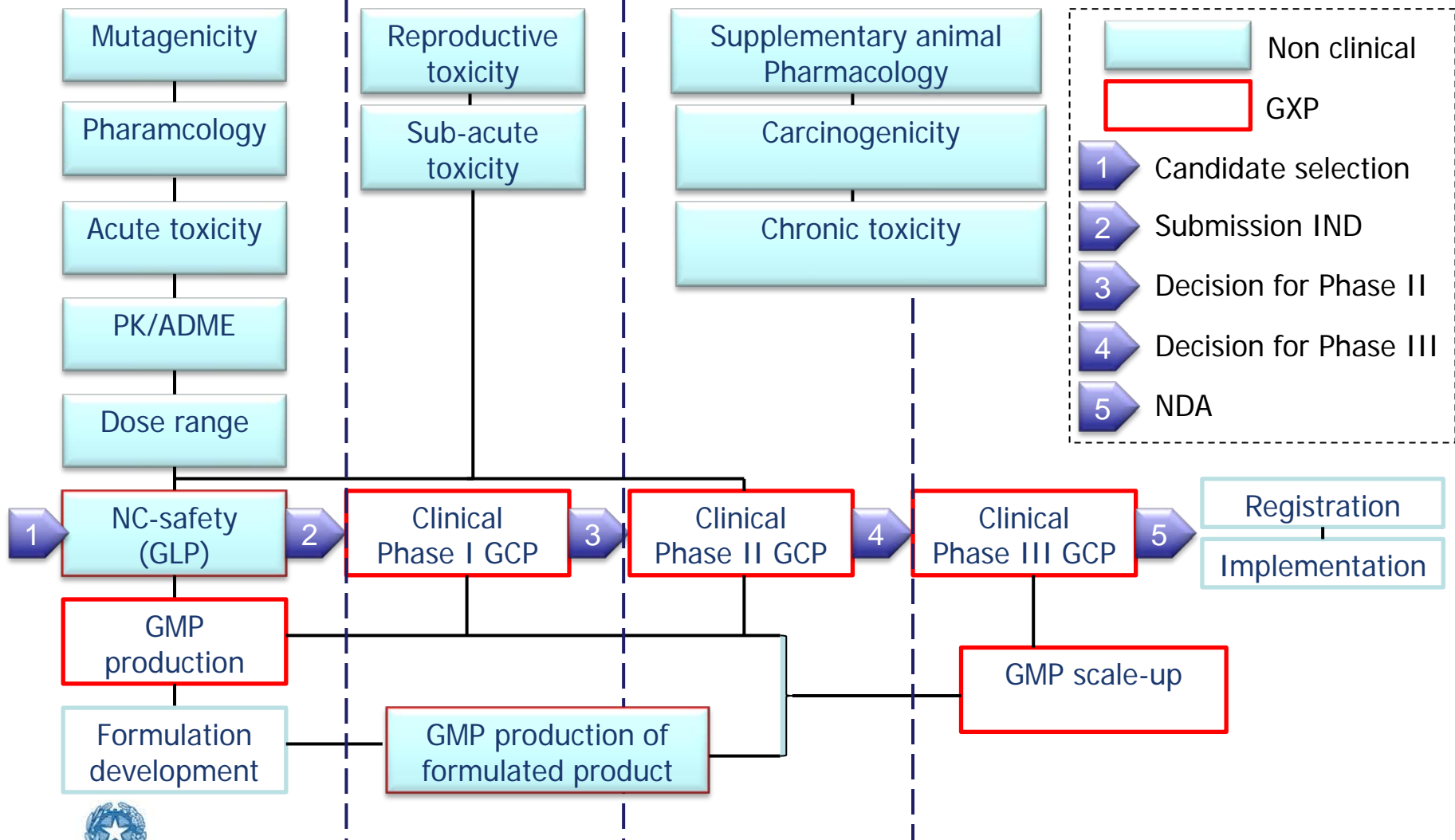
# GOOD STANDARD PRACTICE - GXP

- Good Manufacturing Practice (GMP) Regole per la produzione, controllo e distribuzione di farmaci secondo linee guida internazionali
- Good Laboratory Practice (GLP) regole per l'esecuzione e le relazioni di studi non clinici secondo linee guida internazionali
- Good Clinical Practice (GCP) regole etiche e scientifiche per la conduzione e la relazione di protocolli clinici secondo linee guida internazionali

Validazione diversa per ogni ambito  
(GMP/GLP/GCP) in ogni caso sempre  
certificate da un ente Governativo

ISPEZIONI

# To GXP or not to GXP....



# Quando inizia la tutela della salute?

...subito nello sviluppo di un medicinale:

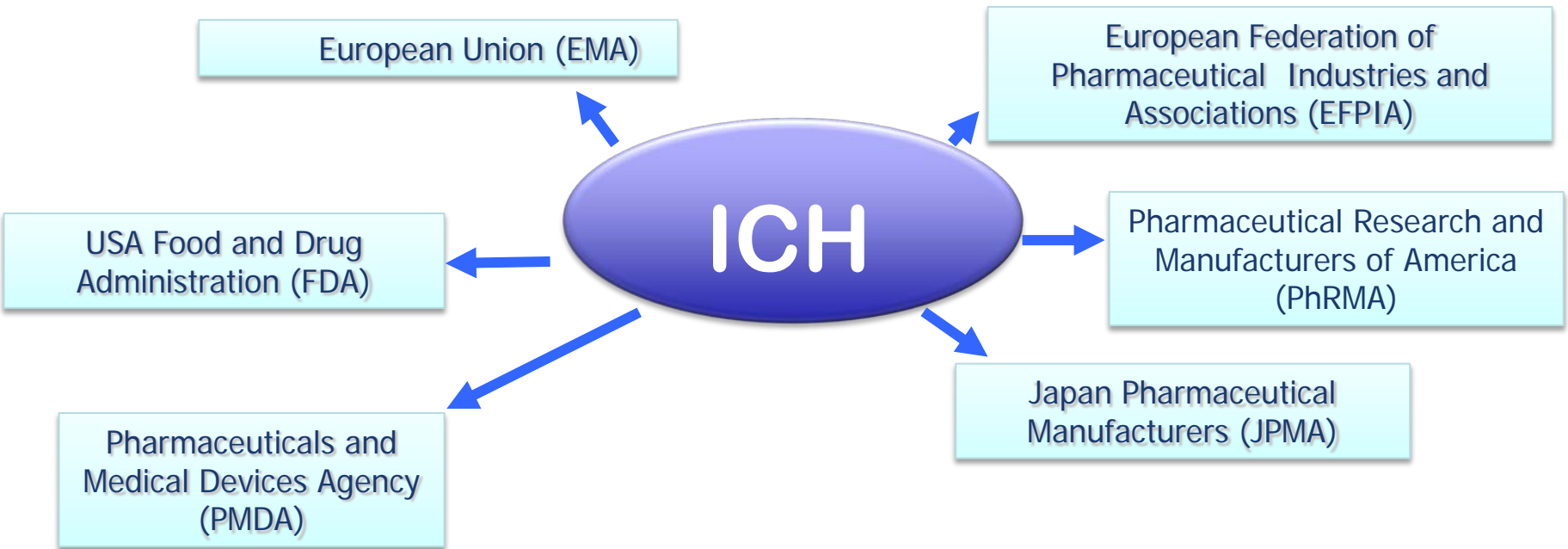
- GLP: studi di safety pre-clinica
- GMP: qualità del medicinale anche per gli studi di pre-clinica e non-clinica
- GCP: per tutti gli studi clinici
- Ed inoltre: popolazione, obiettivi, comparatore, durata della risposta, costi per il SSN

SENZA GXP E SENZA APPROVAZIONE, NE'  
SPERIMENTAZIONE, NE' MERCATO



# Non solo GXP ma anche linee guida ICH

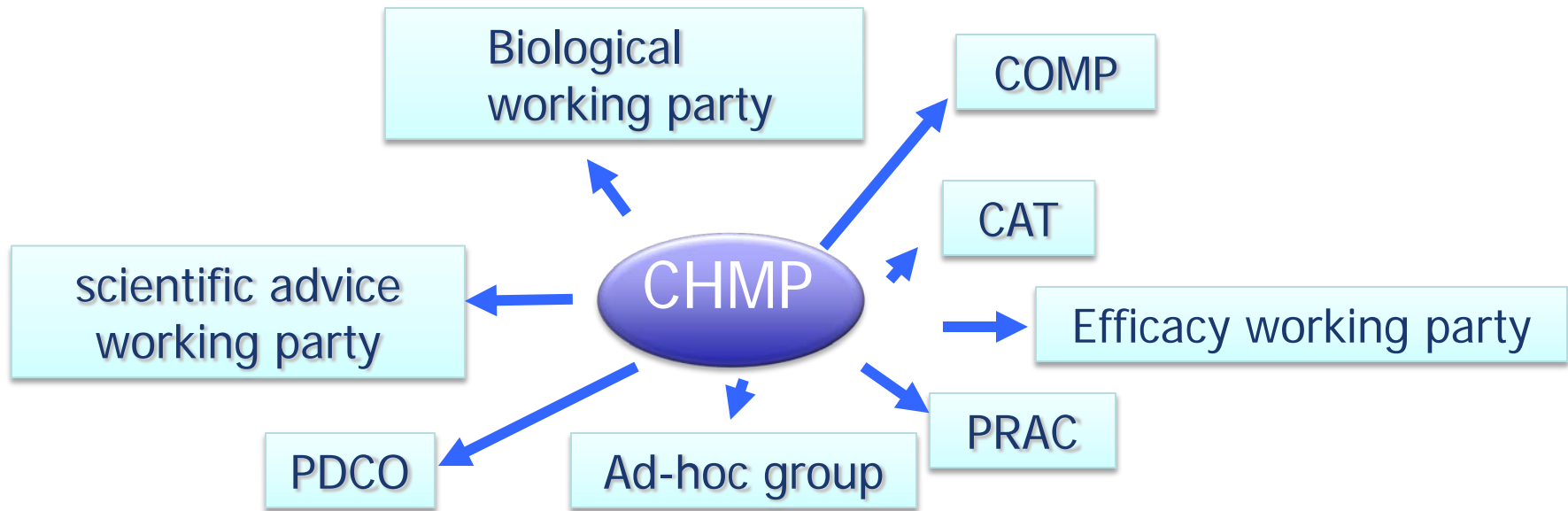
The International Conference on Harmonisation (ICH) nasce a Parigi nel 1990 riunendo le agenzie americane, europee e giapponesi e le rispettive associazioni interprofessionali in una collaborazione volta alla discussione di temi esclusivamente tecnici (linee guida) e non normativi.



Q-topics: those relating to chemical and pharmaceutical quality assurance  
S-topics: in vitro and in vivo pre-clinical studies  
E-topic: those relating to clinical studies in human subject



# Linee guida e reflection paper EMA



- Clinical aspects related to tissue engineered products (EMA/CAT/573420/2009)
- Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products (CAT/CPWP/686637/2011)
- Reflection paper on stem cell-based medicinal products (CAT/571134/09)
- Human cell-based medicinal products (CHMP/410869/06)



# I prodotti della scienza...

Dir.  
93/42/EEC

Dir.  
2003/63/CE

Reg.  
726/2004/CE

Dir.  
2001/83/CE

Dopo il 2007

Reg.  
1394/2007/CE

Dispositivi  
medici

Ing.  
tessutale

T. cellulare

T. genica

Biotech  
(Insulin)

Biotech  
combined

Chimico  
(Aspirin)

Fondamentale è saper in quale contesto regolatorio si colloca un prodotto

- Chi e con quali competenze si valuta ed autorizza?
- Chi suggerisce le modalità di sviluppo di qualità, pre-clinica e clinico?

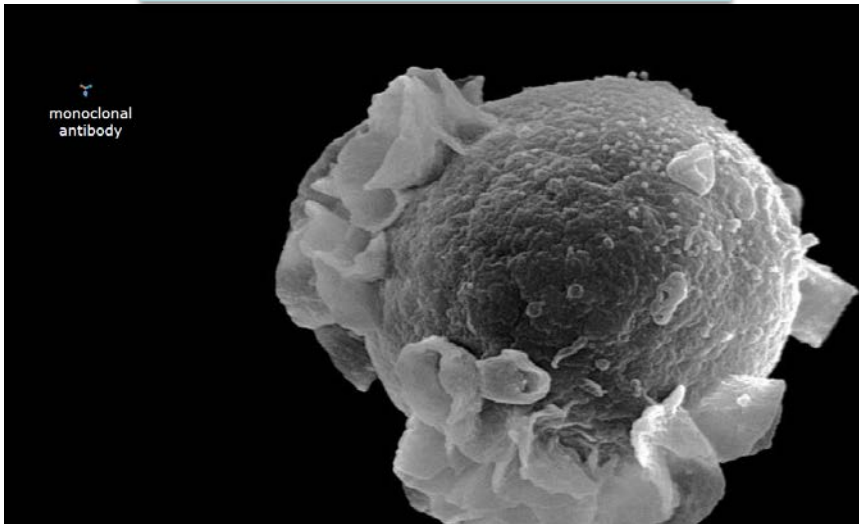
Terapia cellulare, genica e ingegneria  
tessutale: **medicinali** di terapia avanzata

**GXP, GXP, GXP!!!**



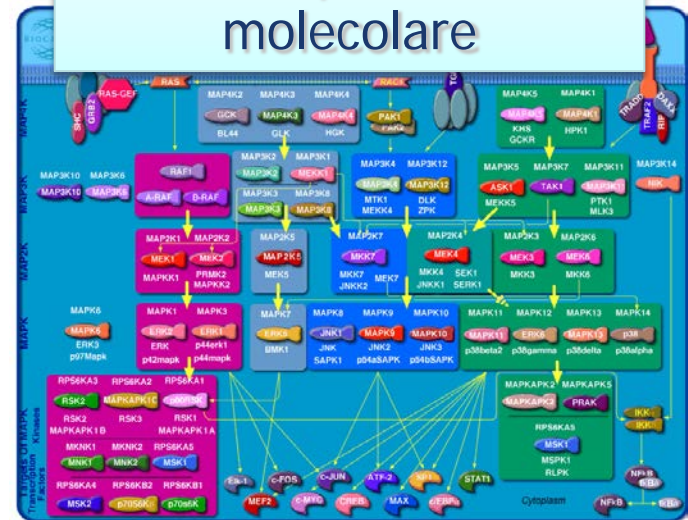
# GXP e ATMP?

Complessità funzionale



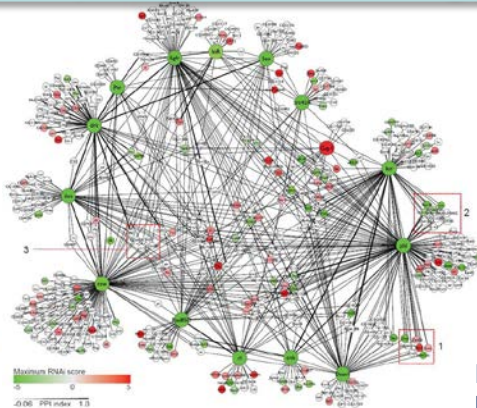
B-cell budding viruses [www.aecom.yu.edu/aif/gallery/sem/sem.htm](http://www.aecom.yu.edu/aif/gallery/sem/sem.htm)

Complessità molecolare



Ras/MAP pathways

Complessità intra-soggetto



SI!!!.. cum grano salis!!!..

# GMP commercio / sperimentali

EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines

GMPs are very generale concept to apply and interpret where the main concept is that the holder of a Manufacturing Authorisation (marketing/investigational) must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Marketing Authorisation or Clinical Trial Authorisation and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy...To achieve this quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented Pharmaceutical Quality System incorporating Good Manufacturing Practice and Quality Risk Management.

Le ispezioni sono documentali quindi:  
"Se non è mai stato scritto, non esiste"

Dr. Lisook (FDA), Division of Scientific Investigations. Office of Compliance



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# GCP

EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines – topic ICH E6 and Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

Le ispezioni sono documentali quindi:

“Se non è mai stato scritto, non esiste”

Dr. Lisook (FDA), Division of Scientific Investigations. Office of Compliance



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Risk-based approach: cum grano salis

Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products  
EMA/CAT/CPWP/686637/2011

ATMPs risks are determined by various product-specific risk factors, which are related to the quality, biological activity and application of the ATMP. Since ATMPs are very diverse in nature, a flexible approach to address and evaluate potential risks associated with the clinical use of ATMPs is needed. The risk-based approach, is defined as a strategy aiming to determine the extent of quality, nonclinical and clinical data to be included in the MAA (and IMPD).



# Non solo regole quindi... ma anche strumenti

Strumenti fondamentali per instaurare un dialogo che inizi precocemente durante lo sviluppo volto a chiarire le attese della AC, pianificare lo sviluppo, ottimizzare i tempi, ottenere incentivi...

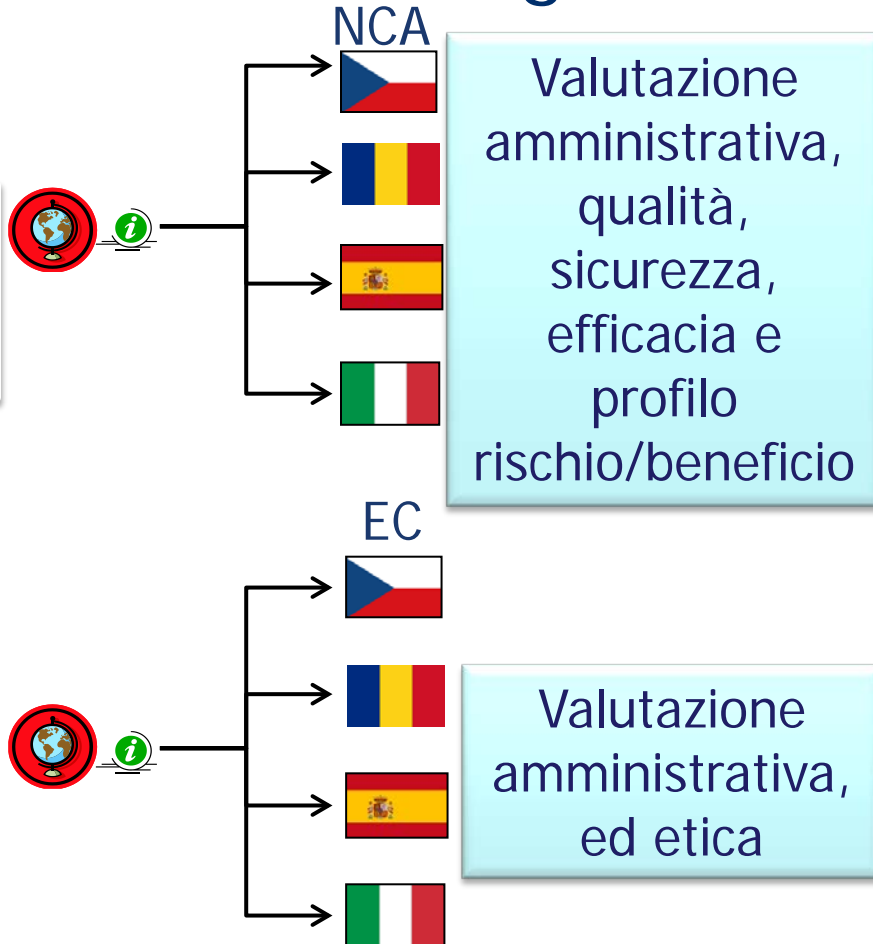
- Innovation Task Force (ITF) meeting: meeting informali con esperti EMA
- Classification procedure (CAT): è o non è una terapia avanzata?
- Orphan designation (COMP): è o non è un farmaco orfano per malattia rara?
- Scientific Advice EMA: natura prospettica su Q, NC, C applicazione linee guida, etc.
- Certification procedure (CAT): i dati di Q e NC sono adeguati per l'autorizzazione?
- Scientific advice nazionali
- Open-AIFA, pre-submission meeting fase I (ISS)



# Sperimentazione di ATMP: il contesto regolatorio

Direttiva  
2001/20/CE,  
D.Lgs. 211/2003

Produzione GMP,  
safety GLP, Clin  
trial GCP



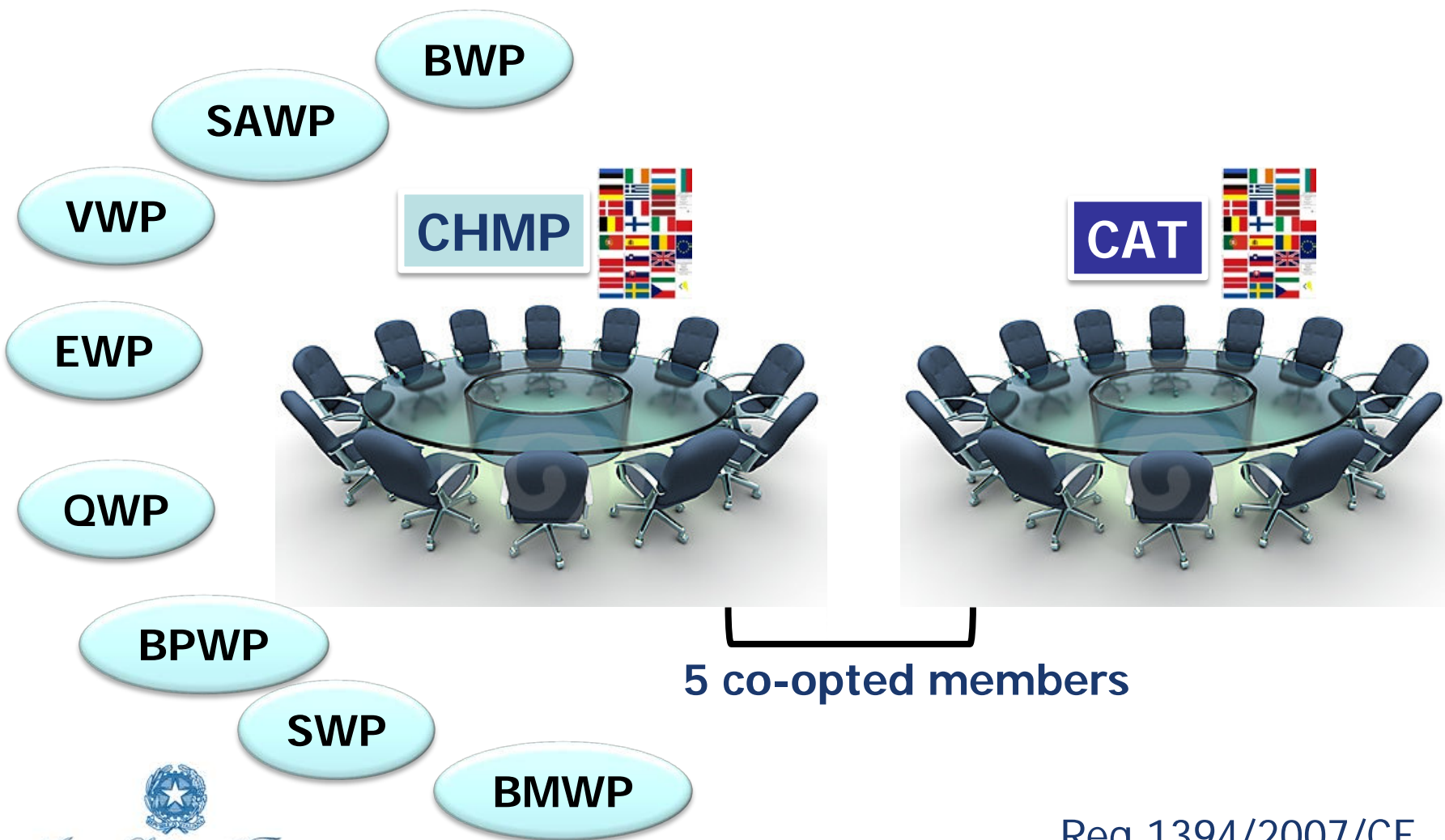
EudraCT Public

# Il Regolamento 1394/2007/CE punti chiave

- Le terapie avanzate seguiranno la procedura europea di autorizzazione centralizzata (MAA singola valida per tutta Europa)
- I principi legali esistenti che riguardano i farmaci si applicano anche alle terapie avanzate (dimostrazione di una adeguata qualità, sicurezza ed efficacia, vigilanza post-marketing)
- Creazione del comitato per le terapie avanzate (CAT)
- Introduzione di 2 nuove procedure: ATMPs classification e ATMP certification
- Incentivi per i produttori di ATMPs
- Controllo post-marketing dell'efficacia (non solo della sicurezza)



# Interazioni del CAT





# Responsabilità del CAT

Le responsabilità del  
CAT



# Procedura di valutazione degli ATMPs

- Procedura europea di autorizzazione centralizzata (obbligatoria): Autorizzazione all'immissione al commercio singola valida per tutta Europa
- Procedura di valutazione di 210 giorni (con clock-stop) da parte del BWP, CAT, CHMP e autorizzazione finale da parte della Commissione Europea
- Valutazione da parte di due team indipendenti all'interno dei comitati EMA



# Art. 28 del Regolamento 1394/2007/CE Hospital Exemption (HE)

Decreto Ministeriale che disciplina la preparazione e l'utilizzo dei medicinali per terapie avanzate "su base non ripetitiva"

- Definisce in maniera molto chiara i requisiti e le caratteristiche necessarie per preparare e somministrare i medicinali per le terapie avanzate in casi che si collocano al di fuori dell'ambito delle sperimentazioni cliniche
- Nel caso in cui tale produzione venga effettuata sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale all'interno di ospedali pubblici.

**Autorizzazione e revoca da parte di AIFA**

**Produzione del medicinale in GMP**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Conclusioni

- E' necessario ricordare gli errori del passato per tutelare al meglio la salute pubblica che è principale mission dell'Agenzia
- La salute pubblica si tutela valutando lo sviluppo di un farmaco sin dai suoi primi passi assicurando ragionevolmente qualità, sicurezza ed efficacia attraverso strumenti legali ed amministrativi
- GxP, linee guida etc. sono uno strumento per assicurare l'appropriatezza di tutti gli step critici del medicinale, dallo sviluppo pre-clinico a quello clinico, fino all'autorizzazione assicurando la tutela della salute pubblica



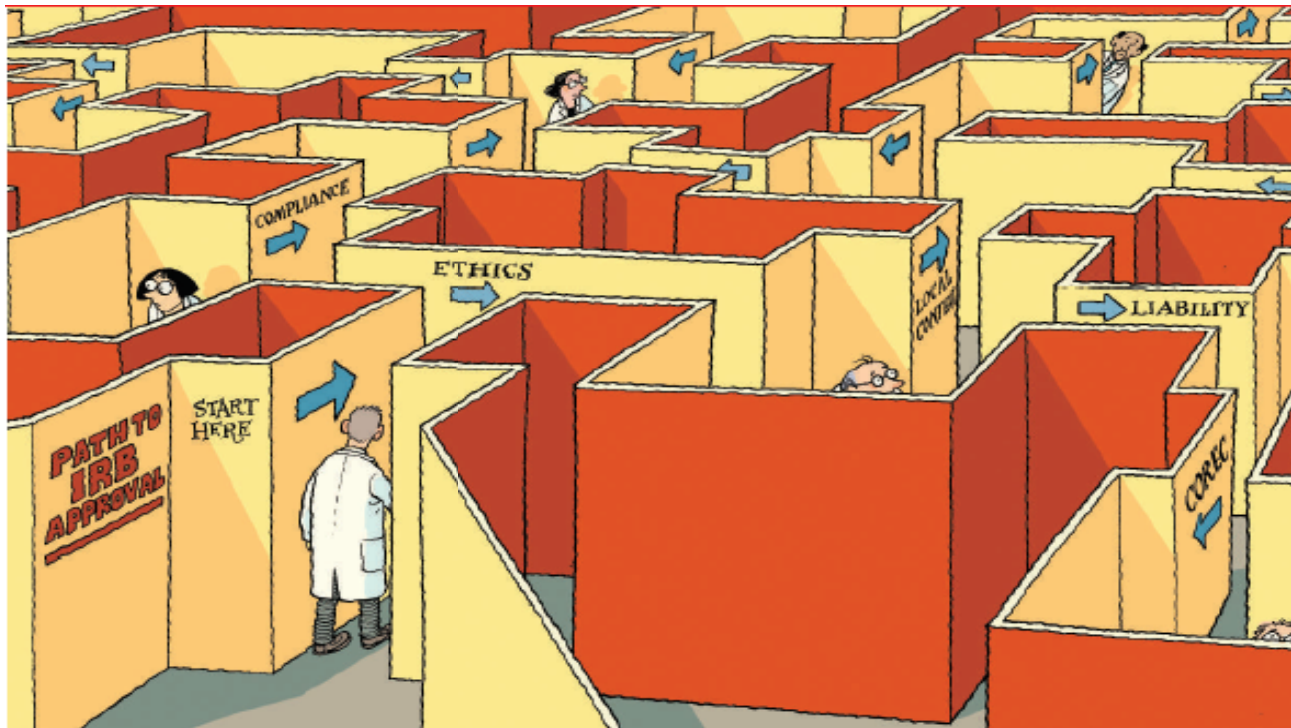
## Conclusioni/2

- Per prodotti molto complessi, quali ATMP, è necessario un approccio valutativo flessibile per identificare rischi potenziali del loro uso clinico
- Non ci sono solo regole ma anche strumenti fondamentali a disposizione dei produttori per intraprendere il percorso di sviluppo più appropriato (e meno costoso)
- Gli ATMP sono soggetti a una procedura di autorizzazione, singola, valida per tutta Europa (centralizzata)
- Art. 28 del Reg. 1394/2007/CE - Hospital Exemption (HE): autorizzazione AIFA e produzione in GMP



## Legge di Murphy Prima legge del progresso scientifico:

Il progresso della scienza può essere misurato dall'accumularsi di eccezioni a leggi fino ad allora accettate.



From: NATURE|Vol 448|2 August 2007



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**