

# Sperimentazioni Cliniche

## Nuove sfide per i Comitati Etici

Bologna, 7 novembre 2014

### 12.00 La ricerca no-profit

Studi no-profit sui farmaci:  
è tempo di una normativa 2.0?

*Nicola Montanaro*

Comitato etico AOU S. Orsola-Malpighi, Bologna

# Da più fonti, convergenza dei rilievi sulle criticità negli studi no-profit

- SIF – Farmacologia Clinica, Rimini 14 ottobre 2009
- Agenzia dei Servizi Sanitari e Sociali Emilia Romagna, Dossier 183 – 2009
- FADOI, 2010, 2014
- Audizione CE al Comitato Nazionale di Bioetica 22 novembre 2012
- “Comitati Etici al bivio, profit o no-profit”, P. Mosconi *et al.* Dialogo sui farmaci, n. 6/2011
- etc. etc. vedi google: <studi no-profit criticità>



Società Italiana  
di Farmacologia



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA  
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI  
DELLE AZIENDE SANITARIE

# La Sperimentazione clinica non-profit: un'opportunità per il miglioramento della pratica clinica

Rimini, 14 ottobre 2009  
Palacongressi  
Via della Fiera, 52  
Rimini



**Moderatori: Laura Fabrizio (SIFO), Alessandro Mugelli (SIF Clinica), Carlo Tomino (AIFA)**

**Rimini, 14 ottobre 2009**  
**Palacongressi**  
**Via della Fiera, 52**  
**Rimini**



**12.40**

Presentazione del Documento  
finale e del contratto tipo per  
gli studi non-profit

**P. Geppetti**

**F. De Ponti**

[http://www.sifweb.org/cong34/sif\\_cong34\\_presentaz\\_geppetti-deponti\\_141009.pdf](http://www.sifweb.org/cong34/sif_cong34_presentaz_geppetti-deponti_141009.pdf)

ISSN 1591-223X

**DOSSIER**  
**183-2009**



Agenzia  
sanitaria  
e sociale  
regionale



Regione Emilia-Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

# I Comitati etici locali in Emilia-Romagna

**3.2. Gli studi *no profit***

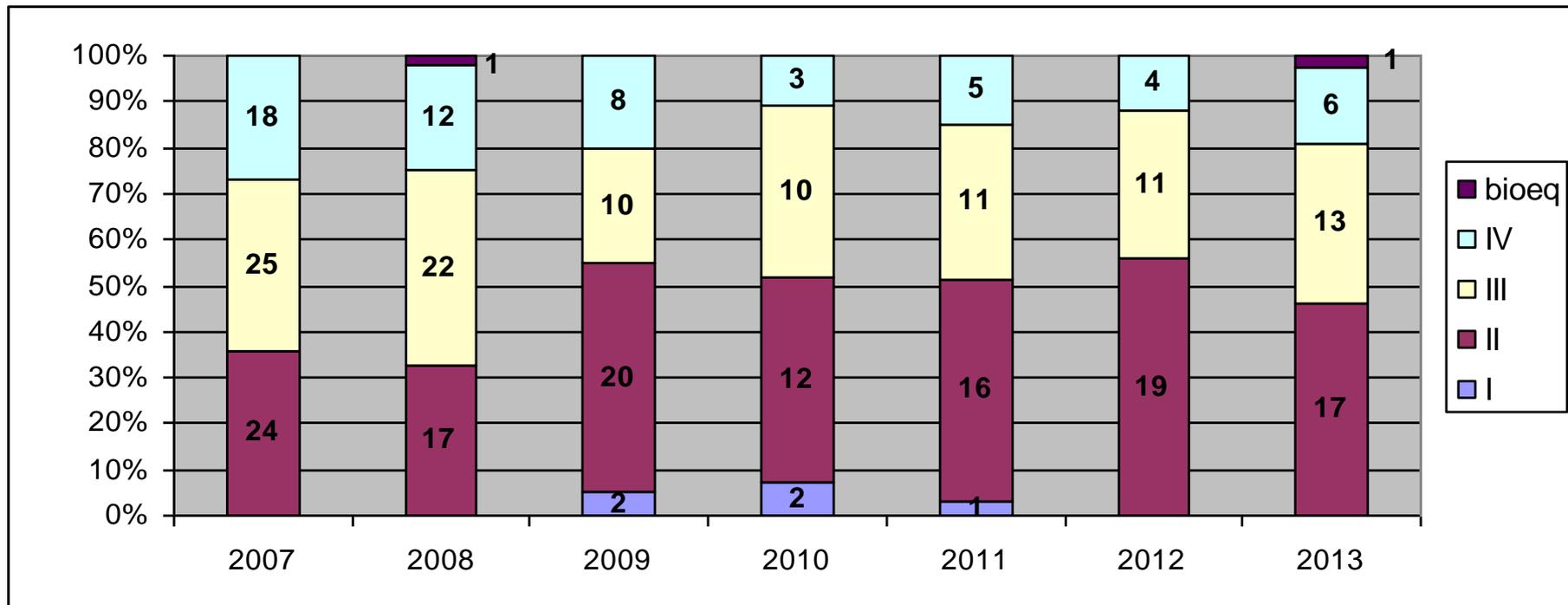
***Criticità specifiche***

**continua**

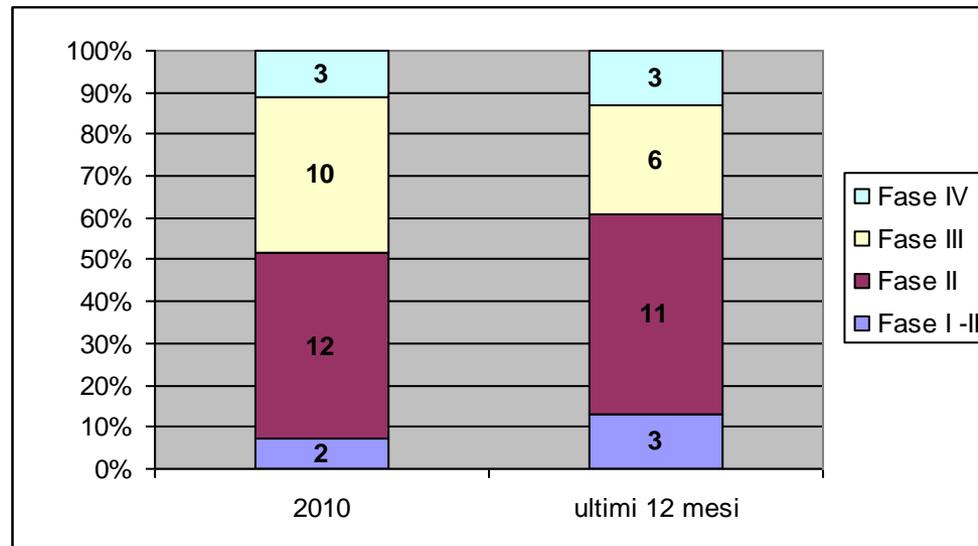
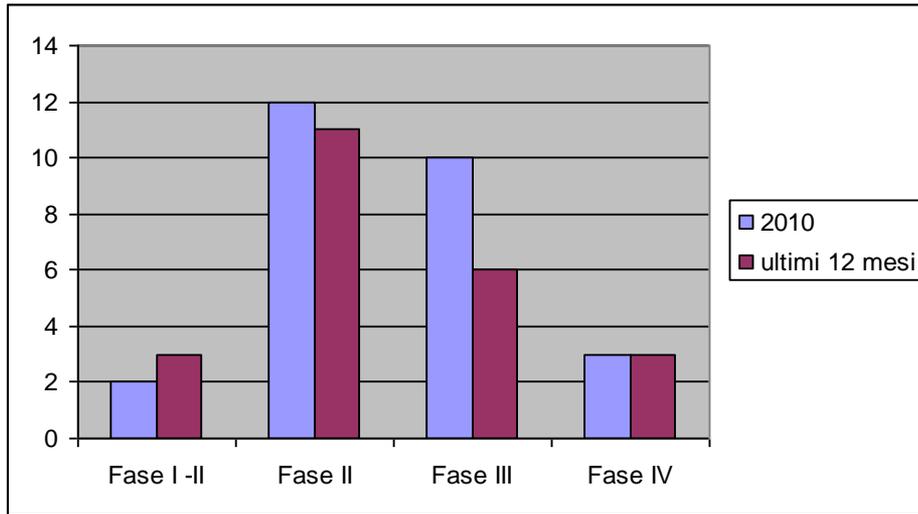
- Scarsa indipendenza intellettuale: i veri estensori dei protocolli presentati da Onlus o Fondazioni spesso sono i finanziatori stessi.
- Difficile identificare l'effettiva finalizzazione al miglioramento della pratica clinica di molti degli studi *no-profit* presentati.
- Difficile elaborazione di un protocollo valido negli studi monocentrici spontanei se manca una struttura di supporto metodologico nell'Azienda sanitaria
- Difficile la valutazione della congruità economica e della sostenibilità organizzativa della proposta
- Assenza di una normativa di riferimento per gli studi spontanei osservazionali e per gli studi interventistici senza farmaco (per es. su dispositivi medici).

## Alcuni dati:

Studi no-profit interventistici su farmaci presentati al CE della AOU-BO  
suddivisi per fase di studio



# Fasi cliniche degli studi no-profit nel 2010 e negli ultimi 12 mesi nella AUO-BO



## SPERIMENTAZIONE CLINICA NO-PROFIT SUI MEDICINALI: ALCUNE RIFLESSIONI A DIECI ANNI DAL D.M. 17 DICEMBRE 2004

- Circa il 25% delle sperimentazioni cliniche su medicinali sottoposte a un Comitato Etico si presenta come studi no-profit.
- Circa il 50% di tali studi è rappresentata da sperimentazioni di fase I/II.
- Il Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004 Il Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004 stabilisce le prescrizioni e condizioni di carattere generale per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali che non hanno finalità di lucro ma sono finalizzate al miglioramento della pratica clinica e come tali sono parte integrante della assistenza sanitaria.
- Tuttavia l'art. 6 estende l'applicazione del DM anche a studi non finalizzate al miglioramento della pratica clinica.  
*(Mozart- Da Ponte: Don Giovanni, Atto primo – Scena nona: erlina “Vorrei e non vorrei...”)*

## **SPERIMENTAZIONE CLINICA NO-PROFIT SUI MEDICINALI: ALCUNE RIFLESSIONI A DIECI ANNI DAL D.M. 17 DICEMBRE 2004**

Almeno tre tipi di promotori degli studi no-profit interventistici su farmaci:

- Aziende Ospedaliere,
- Società Scientifiche,
- Onlus.

Le risorse per la realizzazione degli studi possono provenire da:

- finanziamento della ricerca indipendente tramite bandi nazionali o regionali,
- risorse proprie delle strutture proponenti
- o/e (nella maggior parte dei casi) erogazioni di sostegno da finanziatori esterni, quasi sempre Aziende Farmaceutiche che offrono anche il farmaco sperimentale.

## **Le principali criticità degli studi no-profit sono rappresentate principalmente da:**

- studi di fase I-II su molecole nuove, cioè farmaci in sviluppo; quindi dal manifesto interesse industriale;
- erogazioni di sostegno finanziario da parte di Aziende Farmaceutiche mediante contratti recanti vincoli e condizioni che contrastano con il carattere indipendente dello studio;
- la difficile interpretazione, ai fini della corretta applicazione del DM, dell'art. 6 del decreto stesso, che rimuove dai connotati dello studio quello del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.

DECRETO 17 dicembre 2004.

**Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.**

Decreta:

Art. 1.

1. Il presente decreto detta condizioni e prescrizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche finalizzate al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non a fini industriali.

2. Si intende come rientrante fra le sperimentazioni del comma 1, ogni sperimentazione che rientri nella definizione di cui all'art. 2, comma 1, lettera *a)* del decreto legislativo n. 211 del 2003 e che presenti tutti i seguenti requisiti:

*a)* che il promotore di cui all'art. 2, comma 1, lettera *e)* del decreto legislativo n. 211 del 2003, sia struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali;

*b)* che il promotore non sia il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e che non abbia cointeressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione;

*c)* che la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, la sua esecuzione e i suoi risultati appartengano al promotore di cui alla lettera *a)*, fermo restando quanto disposto dalle norme vigenti, relative alla pubblicazione dei dati;

*d)* che la sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro;

*e)* che sia finalizzata al miglioramento della pratica clinica e riconosciuta a tal fine dal Comitato etico competente come sperimentazione rilevante e, come tale, parte integrante dell'assistenza sanitaria.

## Art. 2.

1. Le spese per i medicinali autorizzati all'immissione in commercio (AIC) che vengono utilizzati nell'ambito di tale autorizzazione e che sono previsti a carico del Servizio sanitario nazionale, restano a carico dello stesso se utilizzati da pazienti partecipanti alle sperimentazioni cliniche di cui all'art. 1.

2. Le eventuali spese aggiuntive, comprese quelle per il farmaco sperimentale, necessarie per le sperimentazioni cliniche di cui all'art. 1, qualora non coperte da fondi di ricerca *ad hoc*, possono gravare sul fondo di cui al comma 3, nei limiti delle risorse finanziarie della struttura sanitaria competente, e nel rispetto della programmazione economica della medesima struttura.

3. I Direttori generali delle Aziende sanitarie locali e delle Aziende ospedaliere nonché gli organi di vertice delle strutture di cui alla lettera *a*), comma 1, art. 1, ove applicabile, adottano, secondo indicazioni delle regioni e province autonome, le necessarie misure affinché venga costituito un fondo per le sperimentazioni di cui all'art. 1 promosse dalla stessa struttura. Detto fondo può essere composto da finanziamenti afferenti alla struttura sanitaria, compresi quelli eventualmente provenienti dai contratti con le aziende farmaceutiche di cui al comma 6, art. 6 del decreto legislativo n. 211 del 2003, nonché da parte dei fondi provenienti dalle tariffe per il rilascio del parere unico del Comitato etico, per l'accettazione o il rifiuto di detto parere da parte di altri Comitati etici, per il rilascio dell'autorizzazione dell'Autorità competente locale di cui all'art. 2, comma 1, lettera *t*), numero 1 e agli articoli 6 e 7, commi 1 e 3, rispettivamente, del decreto legislativo n. 211 del 2003.

4. I Direttori generali delle Aziende sanitarie locali e delle Aziende ospedaliere nonché gli organi di vertice delle strutture di cui alla lettera *a)*, comma 1, art. 1, ove applicabile, adottano, secondo indicazioni delle

regioni e province autonome, le necessarie misure affinché, per le sperimentazioni di cui all'art. 1, le relative assicurazioni di cui all'art. 3, comma 1, lettera *f)* del decreto legislativo n. 211 del 2003, siano ricomprese nell'ambito della copertura assicurativa prevista per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura.

5. Le sperimentazioni di cui all'art. 1 non sono soggette al versamento della tariffa per il rilascio del parere unico del Comitato etico, per l'accettazione o il rifiuto di detto parere da parte di altri Comitati etici, per il rilascio dell'autorizzazione dell'Autorità competente locale o nazionale di cui all'art. 2, comma 1, lettera *t)*, e agli articoli 6 e 7, commi 1 e 3, rispettivamente, del decreto legislativo n. 211 del 2003.

6. Per le sperimentazioni di cui all'art. 1 l'eventuale utilizzo di fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da aziende farmaceutiche o comunque da terzi deve essere comunicato all'atto della richiesta di parere del Comitato etico e di autorizzazione dell'Autorità competente di cui al decreto legislativo n. 211 del 2003.

7. L'utilizzo del supporto o dei contributi di cui al comma 6, non deve modificare i requisiti e le condizioni di cui all'art. 1, né influenzare l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori.

8. Le Direzioni generali delle Aziende sanitarie e delle Aziende ospedaliere nonché gli organi di vertice delle strutture di cui all'art. 1, comma 2, lettera *a)*, comunicano alle regioni e alle province autonome di appartenenza, ove richiesto, i dati di cui all'art. 2, commi 1, 2, 3, 4 e 6 secondo le modalità definite dalle medesime regioni e province autonome.

*(Mozart- Da Ponte: Don Giovanni, Atto primo – Scena nona:  
Zerlina “Vorrei e non vorrei...”)*

### Art. 6.

1. Le disposizioni del presente decreto ad eccezione dell'art. 2, commi 1 e 2 sono estese, anche alle sperimentazioni che, pur non essendo finalizzate al miglioramento della pratica clinica, rispondono ai requisiti di cui all'art. 1, comma 1, lettere *a)*, *b)*, *c)*, *d)*.

## Art. 10.

1. Le disposizioni contenute nei commi 1, 2 e 3 dell'art. 2 del presente decreto, in fase di prima attuazione, si applicano al miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria, limitatamente alle sperimentazioni che utilizzano farmaci già autorizzati all'immissione in commercio (A.I.C.), anche se utilizzati per diversa indicazione terapeutica, con diverso dosaggio o forma farmaceutica.

**Disatteso per gran parte dei casi**

RSC/AG/CT

AIFA/75597/P



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**Ricerca e Sperimentazione Clinica**

**Roma, 10 luglio 2012**

**Ai promotori  
Alle CRO  
Ai Comitati Etici  
Alle Regioni e Province Autonome**

**OGGETTO: chiarimenti in merito alle sperimentazioni cliniche non commerciali**

RSC/AG/CT

AIFA/RSC/P/123396



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**Ricerca e Sperimentazione Clinica**

**Roma, 3 novembre 2012**

**Ai promotori  
Alle CRO  
Ai Comitati Etici  
Alle Regioni e Province Autonome**

**OGGETTO: ulteriori chiarimenti in merito alle sperimentazioni cliniche non commerciali**

## Studi con criticità sottoposti al CE AOU-BO – due esempi

Posizione	AOU-BO Centro Satellite
Fase dello studio	II
Farmaco	Molecola nuova senza AIC indicata con sigla
Area terapeutica	Oncoematologia
Promotore	Onlus
Finanziatore	Azienda Farmaceutica proprietaria della molecola
Entità del finanziamento	Elevata(?), alcune centinaia di migliaia di Euro
Problemi rilevati – 1)	Bozza di accordo economico tra Promotore e Azienda farmaceutica che prevede: <ul style="list-style-type: none"> <li>• la concessione al <i>supplier</i> da parte del Promotore di rapporti scritti comprovanti l'andamento dello studio</li> <li>• l'erogazione di diverse tranche del finanziamento solo a seguito dell'invio al <i>supplier</i> dei suddetti rapporti.</li> </ul>
Problemi rilevati – 2)	Copertura assicurativa non adeguata
Problemi rilevati – 3)	Esami clinici non routinari non rimborsati
Problemi rilevati – 4)	Testi dell'informativa al paziente e del consenso informato non adeguati

Es. 1

Posizione	AOU-BO Centro Coordinatore
Fase dello studio	II
Farmaco	Molecola con AIC nuova indicazione
Area terapeutica	Oncoematologia
Promotore	Onlus
Finanziatore	Azienda Farmaceutica proprietaria della molecola
Entità del finanziamento	Alquanto elevata(?), un paio di centinaia di migliaia di Euro
Problemi rilevati – 1) (di carattere ostativo)	<p>Bozza di accordo economico tra Promotore e Azienda farmaceutica che prevede:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•la sottomissione alla Ditta di tutte le bozze di abstract, poster, manoscritti o altre pubblicazioni, con un preavviso di almeno 30 giorni rispetto alla pubblicazione e della presentazione orale;</li> <li>•possibilità della Ditta di richiedere un ritardo nella pubblicazione dei risultati;</li> <li>•diritto della Ditta di utilizzare eventuali pubblicazioni dei risultati dello Studio per i seguenti scopi: lo sviluppo commerciale, marketing e vendita del farmaco in studio;</li> <li>•possibilità di trasmettere alla Ditta i dati codificati dei pazienti per scopi diversi dalla segnalazione di eventi avversi, e anche a paesi terzi che non assicurano un livello di protezione adeguato;</li> </ul>
Problemi rilevati – 2)	Esami clinici non routinari non rimborsati
Problemi rilevati – 3)	Testi dell'informativa al paziente e del consenso informato non adeguati

## Proposta di una griglia di valutazione del carattere no profit di uno studio

Fase dello studio	Tipo di farmaco	Criticità - Interrogativi	Potenziale interesse industriale
I	nuova molecola non ancora in commercio	Quale possibile sviluppo? Quali possibilità brevettuali?	Evidente interesse commerciale 
	nuova sostanza sviluppata dallo stesso Promotore no profit (es. terapia cellulare, radiofarmaci o altro)?	Quale possibile sviluppo? Quali possibilità brevettuali?	
II	nuova molecola non ancora in commercio	Proprietà della molecola? Proprietà dei risultati? Uso regolatorio? Sviluppo del farmaco?	Elevato potenziale di utilizzo a fini commerciali 
	molecola di recente entrata in commercio (~ 3 anni)	Percorso regolatorio per una seconda indicazione o per indicazione allargata (es. verso una prima linea)?	Probabile utilizzo a fini commerciali ma anche possibile ricerca esplorativa spontanea 
	molecola da tempo in commercio (5-10 anni)	Si tratta di una indicazione negletta? Di una potenzialità terapeutica trascurata o suggerita da nuove conoscenze?	Scarsa o nulla possibilità di utilizzo a fini commerciali 
III	nuova molecola non ancora in commercio	Proprietà della molecola? Proprietà dei risultati? Uso regolatorio? Sviluppo del farmaco?	Elevato potenziale di utilizzo a fini commerciali 
	molecola di recente entrata in commercio (~ 3 anni)	Percorso regolatorio per una indicazione nuova o allargata? Oppure studio promozionale ("seeding trial")	Probabile/possibile utilizzo a fini commerciali ma anche possibile ricerca spontanea 
	molecola da tempo in commercio (5-10 anni)	Si tratta del proseguo della valutazione di una indicazione negletta? Di una potenzialità terapeutica trascurata o suggerita da nuove conoscenze?	Scarsa o nulla possibilità di utilizzo a fini commerciali 
IV	molecola già in commercio	Studio di strategia terapeutica o per far luce su un contesto d'utilizzo controverso alla luce di nuove informazioni emerse nel post marketing (es. sicurezza o efficacia nella reale pratica d'uso)?	Pressoché nulla possibilità di utilizzo a fini commerciali. Ricerca finalizzata al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria 

## Proposta di una griglia di valutazione del carattere no profit di uno studio: I-II

Fase dello studio	Tipo di farmaco	Criticità - Interrogativi	Potenziale interesse industriale
I	nuova molecola non ancora in commercio	Quale possibile sviluppo? Quali possibilità brevettuali?	Evidente interesse commerciale ●●●
	nuova sostanza sviluppata dallo stesso Promotore no profit (es. terapia cellulare, radiofarmaci o altro)?	Quale possibile sviluppo? Quali possibilità brevettuali?	●●●
II	nuova molecola non ancora in commercio	Proprietà della molecola? Proprietà dei risultati? Uso <u>regolatorio</u> ? Sviluppo del farmaco?	Elevato potenziale di utilizzo a fini commerciali ●●●
	molecola di recente entrata in commercio (~ 3 anni)	Percorso <u>regolatorio</u> per una seconda indicazione o per indicazione allargata (es. verso una prima linea)?	Probabile utilizzo a fini commerciali ma anche possibile ricerca esplorativa spontanea ●●●
	molecola da tempo in commercio (5-10 anni)	Si tratta di una indicazione negletta? Di una potenzialità terapeutica trascurata o suggerita da nuove conoscenze?	Scarsa o nulla possibilità di utilizzo a fini commerciali ●●●

**Legenda:** ●●● → ●●● = livello decrescente di potenziale interesse industriale

## Proposta di una griglia di valutazione del carattere no profit di uno studio: III-IV

Fase dello studio	Tipo di farmaco	Criticità - Interrogativi	Potenziale interesse industriale
III	nuova molecola non ancora in commercio	Proprietà della molecola? Proprietà dei risultati? Uso <u>regolatorio</u> ? Sviluppo del farmaco?	Elevato potenziale di utilizzo a fini commerciali ●●●
	molecola di recente entrata in commercio (~ 3 anni)	Percorso <u>regolatorio</u> per una indicazione nuova o allargata? Oppure studio promozionale (" <u>seeding trial</u> ")	Probabile/possibile utilizzo a fini commerciali ma anche possibile ricerca spontanea ●●●
	molecola da tempo in commercio (5-10 anni)	Si tratta del proseguo della valutazione di una indicazione negletta? Di una potenzialità terapeutica trascurata o suggerita da nuove conoscenze?	Scarsa o nulla possibilità di utilizzo a fini commerciali ●●●
IV	molecola già in commercio	Studio di strategia terapeutica o per far luce su un contesto d'utilizzo controverso alla luce di nuove informazioni emerse nel post marketing (es. sicurezza o efficacia nella reale pratica d'uso)?	Pressoché nulla possibilità di utilizzo a fini commerciali. Ricerca finalizzata al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria ●●●

Legenda: ●●● → ●●● = livello decrescente di potenziale interesse industriale

# Studi no-profit sui farmaci: è tempo di una normativa 2.0?

## Questioni aperte:

- anche per gli studi osservazionali sui farmaci?
- anche per gli studi sui dispositivi medici?
- possibilità di finalizzazione allo sviluppo industriale del farmaco? (v. doc. FADOI)
- possibilità/obbligo dell'inserimento dei risultati degli studi no-profit nel dossier registrativo del farmaco?
- etc.

# Ringraziamenti

al Prof. Fabrizio De Ponti, che mi ha preceduto come Presidente del Comitato Etico Indipendente AOU-BO, per l'ottima eredità di impostazione concettuale e metodologica nella valutazione degli studi no profit

al Dott. Giacomo Chiabrando e alla Dott.ssa Stefania Proni, della Segreteria Scientifica del Comitato Etico Indipendente AOU-BO, per il valido supporto e l'intenso lavoro

all'attuale Gruppo di Lavoro "Studi No Profit" del Comitato Etico Indipendente AOU-BO per l'accurato esame istruttorio delle proposte di sperimentazioni ricevute dal CE e per la condivisione dello schema di valutazione qui proposto

**GRAZIE DELL'ATTENZIONE**