XVI CONGRESSO NAZIONALE CARD ITALIA
Simposio “Malattie Rare e complessità assistenziale”

Bari, 25 Maggio 2018

CARD
Confederazione Associazioni Regionali di Distretto
Società Scientifica delle attività Sociosanitarie Territoriali

Il ruolo del CE a favore dell’assistenza e della ricerca

Dr.ssa Maria Rita De Giorgio
Segreteria Scientifica CE ASL Lecce
Dr.ssa Cinzia Morciano
Responsabile Segreteria Scientifica CE ASL Lecce
Referente Malattie Rare ASL Lecce
Prof.ssa Diana Conte
Presidente CE ASL Lecce

ASL LECCE
SERVIZIO SANITARIO DELLA PUGLIA
Comitato Etico
Via Miglietta 5, Lecce
cometico@ausl.le.it

INDICE

- Comitati Etici: obiettivi e competenze
- Normativa di riferimento
- Malattie rare e ricerca
  - Contesto EU
  - I comitati etici pugliesi e la ricerca per le malattie rare
- Conclusioni & Next steps

COMITATO ETICO – Obiettivi e funzioni

I comitati etici sono **organismi indipendenti** che hanno la responsabilità di:

- garantire la **tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere** delle persone in sperimentazione
- di fornire **pubblica garanzia** di tale tutela.

Ove non già attribuita a specifici organismi, i comitati etici possono svolgere anche **funzioni consultive** in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di **proteggere e promuovere i valori della persona**.

I comitati etici, inoltre, possono proporre **iniziative di formazione** di operatori sanitari relativamente a temi in materia di bioetica

Art. 1 del Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 (Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici); Legge Balduzzi (L. 189/2012)

COMITATO ETICO – Competenze

La competenza di ciascun comitato etico riguarda:

- le sperimentazioni cliniche dei farmaci
- ogni altra questione sull'uso di medicinali e dispositivi medici
- l'impiego di procedure chirurgiche e cliniche
- lo studio sull'uomo di prodotti alimentari

Art. 1 del Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 (Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici); Legge Balduzzi (L. 189/2012)

COMITATO ETICO – Riferimenti

- Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association (Principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani)
- Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina di Oviedo
- Good Clinical Practice

- D.M. 15 luglio 1997 n. 162 ("GCP") (recepimento delle linee guida U.E. di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali)
- DM 19 marzo 1998 (riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali)
- D.lgs. 24 giugno 2003 n. 211 ("Decreto")(attuazione della direttiva 2001/20/CE sull'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico)
- D.M. 17 dicembre 2004 ("DM NP")(prescrizioni e condizioni di carattere generale sull'esecuzione delle sperimentazioni cliniche - c.d. "no profit" - dei medicinali)
- D.lgs. 6 novembre 2007 n. 200 ("DM CTA") (Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di eventi sostanziali e la dichiarazione di conclusione della SC e richiesta di parere al CE)
- Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci del 20 marzo 2008
- Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 (Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici)

SPERIMENTAZIONI CLINICHE E COMITATI ETICI
DDL Lorenzin (in attesa del regolamento EU536/14)

L'articolo 1 del DDL reca una delega al Governo per la revisione della disciplina in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano

Principali criteri direttivi:

- Individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV, con particolare attenzione, **nella fase IV**, al coinvolgimento delle **associazioni dei rappresentanti dei pazienti** nella definizione dei protocolli di ricerca, soprattutto per le **malattie rare**;
- Semplificazione delle procedure per l'utilizzo a scopi di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche
- Definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica, garantendo il coinvolgimento delle **associazioni di pazienti**, soprattutto nel caso delle **malattie rare**;
- Revisione della normativa relativa agli **studi clinici senza scopo di lucro e agli studi osservazionali**, al fine di migliorare la pratica clinica e di acquisire informazioni rilevanti a seguito dell'immissione in commercio dei medicinali.

MALATTIE RARE E RICERCA – Contesto Europeo

Obiettivi delle iniziative EU

Favorire ed accelerare lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici e le migliori pratiche assistenziali negli ospedali e nei sistemi sanitari

Strategia

Incrementare cooperazione e coordinamento su scala europea ed internazionale

Iniziative ed investimenti EU

- FP - Framework Programmes for Research and Technological Development

(1 miliardo di euro in oltre 270 nel campo delle malattie rare)

- Horizon 2020
- ERA-Net E-Rare

MALATTIE RARE E RICERCA – Contesto Europeo
Report EU 2017 sulle MR

Tramite i programmi FP7 e Horizon 2020, sono stati finanziati 164 progetti, secondo le 5 aree di sviluppo individuate dall'UE

FIVE KEY POLICY RECOMMENDATIONS FOR ADDRESSING RARE DISEASES

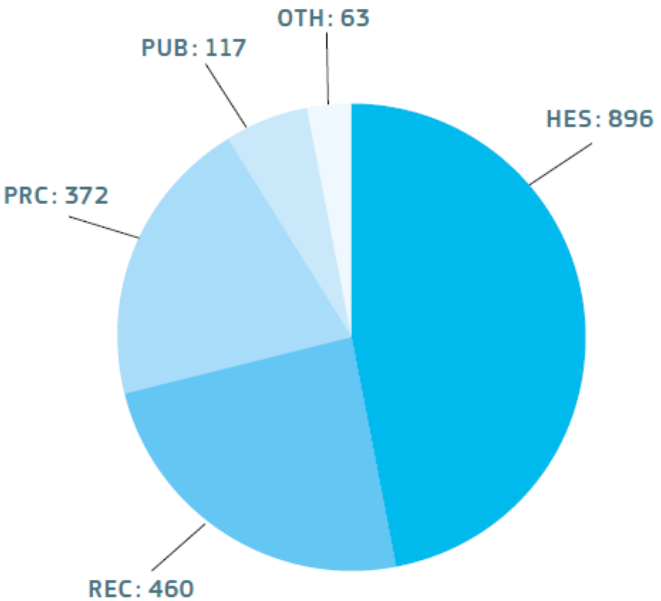
- Support integration and networking among EU research, patient and healthcare organisations.
- Adapt implementation of regulatory requirements, especially for clinical trials in rare diseases.
- Support health technology assessment, standards and evidence-base for guiding public health policy.
- Develop legally and ethically robust agreements for collecting and exchanging health and genetic data.
- Collaborate globally through the International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) to accelerate research on improving the lives of patients with rare diseases.

MALATTIE RARE E RICERCA – Il ruolo dei pazienti

- ✓ Un contributo essenziale, e sempre più istituzionalizzato, alla collaborazione transnazionale per le malattie rare è dato dall'impegno dei pazienti e delle associazioni di pazienti.
- ✓ Uno studio dell'EURORDIS-Rare Diseases Europe ha mostrato che **il 70% delle associazioni di pazienti non solo finanzia, ma promuove progetti di ricerca**. Inoltre, i pazienti mostrano interesse in tutte le aree della ricerca, inclusa la ricerca di base, clinica, genetica, terapeutica e anche la ricerca nel campo delle scienze sociali.
- ✓ Analisi sui programmi di finanziamaneto che coinvolgono pazienti/associazioni hanno permesso di evidenziare come la partecipazione dei pazienti abbia nel tempo permesso non solo **un migliore disegno dei progetti di ricerca**, ma anche **un migliore reclutamento di casi rilevanti** e l'estensione della collaborazione a paesi originariamente non partecipanti ai bandi.

MALATTIE RARE E RICERCA - EU
Beneficiari FP6/7 e Horizon2020

FIGURE 3 Breakdown of beneficiaries per organisation type



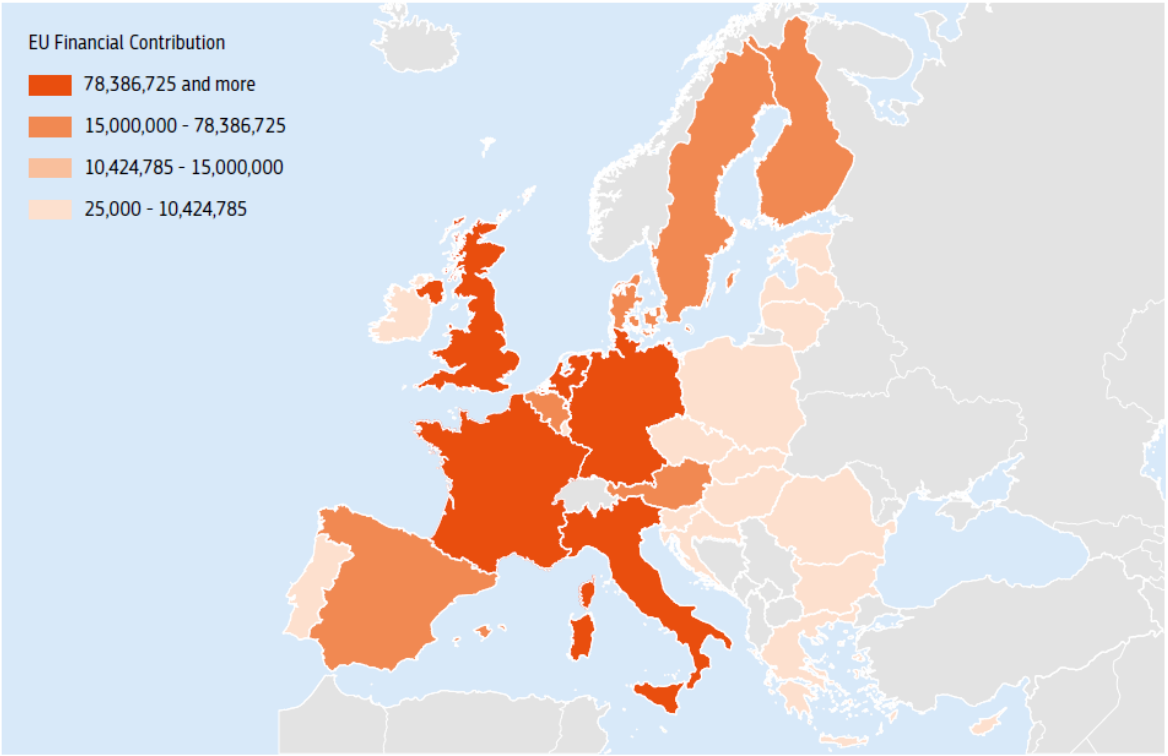
HES Higher or secondary education
REC Research organisation
PRC Private for profit (excl. education)
PUB Public body (excl. research and education)
OTH Others

Le organizzazioni maggiormente supportate dai programmi sono state quelle accademiche e, a seguire, altre organizzazioni pubbliche (senza fini commerciali), mentre una quota inferiore di organizzazioni private ed una ancora più ristretta di imprese/industrie ha ricevuto finanziamenti, anche se cresce nel tempo la partecipazioni delle piccole e medie imprese, per cui sono disponibili specifici bandi.

A questi progetti partecipano **26 associazioni pazienti in qualità di beneficiari.**

MALATTIE RARE E RICERCA - EU
Provenienza beneficiari FP6/7 e Horizon2020

FIGURE 4A Level of EU contribution per country to the beneficiaries in the analysed project portfolio



I 5 Stati membri che maggiormente hanno beneficiato dei finanziamenti sono Germania, Francia, Regno Unito, Italia e Paesi Bassi.
I paesi associati più rappresentati sono USA, Canada e Australia.

MALATTIE RARE E RICERCA - EU
Aree mediche/terapeutiche FP6/7 e Horizon2020

- Se nell'ambito di FP6/FP7 i progetti coprivano essenzialmente le aree relative a **malattie cardiovascolari, diabete, diagnostica, malattie neurologiche/neuromuscolari e tumori infantili e dell'età adulta, disordini del sistema immunitario e disordini metabolici**, il programma Horizon2020 ha in più dato un forte contributo alla ricerca su alcune malattie infettive.

- L'analisi preliminare degli esiti di 66 progetti FP7 completati mostrano come ci siano stati **chiari benefici in termini di nuove compagnie** ("spin-off"), **richieste di brevetto e numero di pubblicazioni** in riviste scientifiche di qualità, come Nature, Nature Genetics, Nature Immunology, Nature Medicine, Cell, New England Journal of Medicine, EMBO Molecular Medicine and Journal of the American Medical Association.

MALATTIE RARE E RICERCA - EU
ERA-Net E-Rare

- Programma finalizzato alla ricerca sulle malattie rare, fortemente voluto per favorire la collaborazione tra scienziati, gruppi di ricerca, consorzi provenienti dai vari paesi EU e non solo
- Attualmente, E-Rare-3 è costituita da 26 enti pubblici, ministeri e organizzazioni che finanziano la ricerca, siti in 18 paesi, inclusi stati membri, tre paesi associati e due paesi terzi. Una particolare attenzione viene posta, evidentemente, nell'evitare sovrapposizioni e duplicati con Horizon2020 nell'area delle malattie rare
- Nel 2012, E-Rare è divenuto parte dell'International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- I temi dei bandi E-Rare coprono quasi tutte le aree mediche. In tutti i bandi, i progetti devono coinvolgere un gruppo di malattie rare o una singola malattia rara, secondo la definizione europea.
- Globalmente, la maggiore quota dei progetti finanziati è in ambito neurologico, ma anche in ambito immunologia e cardiologia.

MALATTIE RARE E RICERCA - EU
Farmaci orfani

Secondo la normativa europea (Regolamento CE N.141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio d'Europa) i criteri per definire un medicinale orfano sono:

• che il prodotto sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificarne l'investimento necessario

→INCENTIVI di tipo fiscale che includono 10 anni di esclusività di mercato automaticamente in seguito all'approvazione.

→Inoltre, le piccole e medie aziende farmaceutiche sono ulteriormente incoraggiate, grazie a maggiori vantaggi fiscali e all'assistenza amministrativa e procedurale offerta da EMA, che gioca un ruolo centrale nel rendere più semplice lo sviluppo e l'autorizzazione alla vendita dei medicinali per le malattie rare

MALATTIE RARE E RICERCA - EU
L'impatto della normativa su sviluppo farmaci orfani

Uno studio, recentemente pubblicato su *Drug Discovery Today*, ha analizzato i dati relativi alle 157 domande di autorizzazione alla commercializzazione di farmaci orfani che sono state presentate in Europa dal 2000 al 2013, i primi 14 anni dell'esperienza normativa europea nell'ambito dell'autorizzazione alla vendita di farmaci orfani.

OBIETTIVO: esaminare i fattori associati all'ottenimento dell'approvazione e stabilire quanto conti l'adesione alle 'indicazioni scientifiche' (scientific advice) fornite dalle Agenzie di regolamentazione nazionali

RISULTATI: In Europa, in 14 anni, **il 66% dei farmaci orfani ha ottenuto l'autorizzazione, contro quasi l'80% dei prodotti riservati al trattamento di malattie più diffuse**.

Due particolari fattori hanno influenza favorevole:
→ le dimensioni dell'azienda farmaceutica produttrice

→ l'adesione, da parte della società produttrice, al parere scientifico che l'EMA fornisce in merito al processo di sviluppo del medicinale.

Hofer MP et al, Drug Disc Today 23, Issue 2, Feb2018, 424-433

MALATTIE RARE E RICERCA - EU
L'impatto della normativa su sviluppo farmaci orfani

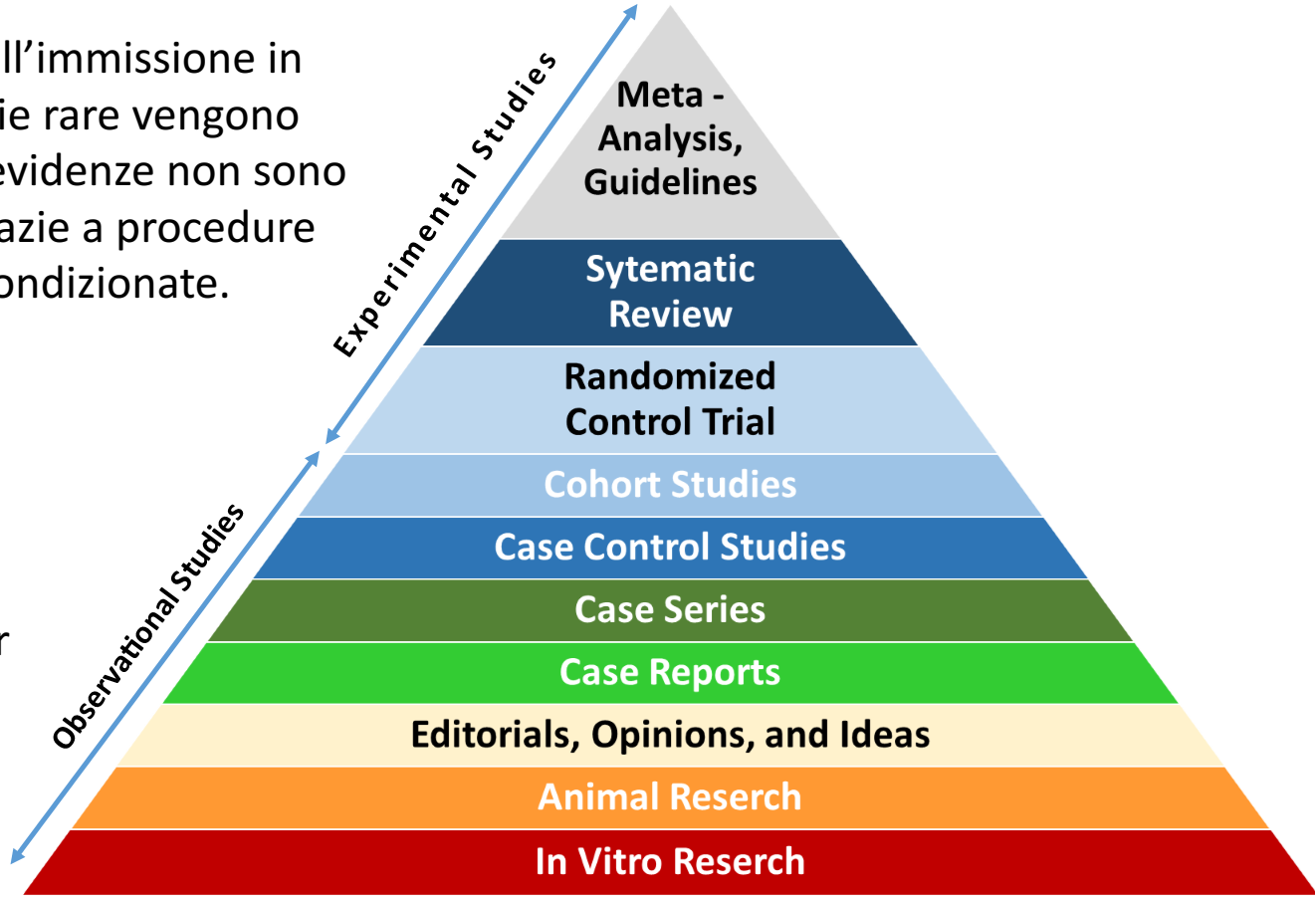
Alla fine del 2016, 128 farmaci orfani su 157 hanno ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione: secondo lo studio citato, in base a tali numeri, la normativa che regola la ricerca e lo sviluppo di queste terapie può essere considerata un successo.

Hofer MP et al, Drug Disc Today 23, Issue 2, Feb2018, 424-433

MALATTIE RARE E RICERCA
La piramide delle evidenze

Circa il 10% delle autorizzazioni all'immissione in commercio di farmaci per malattie rare vengono concesse ad uno stadio in cui le evidenze non sono ancora rigorose e confermate, grazie a procedure di approvazione accelerate e/o condizionate.

A conclusione delle procedure autorizzative, è poi essenziale e necessario monitorare attivamente i pazienti trattati con i nuovi farmaci per molti anni, al fine di raccogliere informazioni conclusive sull'efficacia degli interventi nella pratica clinica.



MALATTIE RARE E RICERCA in PUGLIA
Un'analisi del lavoro dei Comitati Etici

- Non sono stati pubblicati report specificamente inerenti lo stato della ricerca clinica in Italia in relazione alla malattie rare, né in termini di contributo alla ricerca transnazionale, né in termini di progetti nazionali.
- L'intento della presente analisi, partendo dal lavoro e dal punto di vista dei Comitati Etici pugliesi, è quello di **quantificare e descrivere gli studi di ricerca clinica valutati e attivati negli ultimi anni nel nostra regione**
- Saranno presi in considerazione tutti gli studi valutati dai CE **tra il 2008 ed il 2018** ed analizzate le caratteristiche degli studi specifici per una malattia o una neoplasia rara
- Ai fini dello studio, viene utilizzata la definizione di malattia rara adottata a livello europeo e condivisa dai registri europei e nazionali: "patologia che presenta una prevalenza uguale o inferiore a 5/100,000 abitanti".
- Vengono confrontate tre fonti: ORPHANET, RARECARE, Banca dati delle malattie rare esenti MIN SALUTE

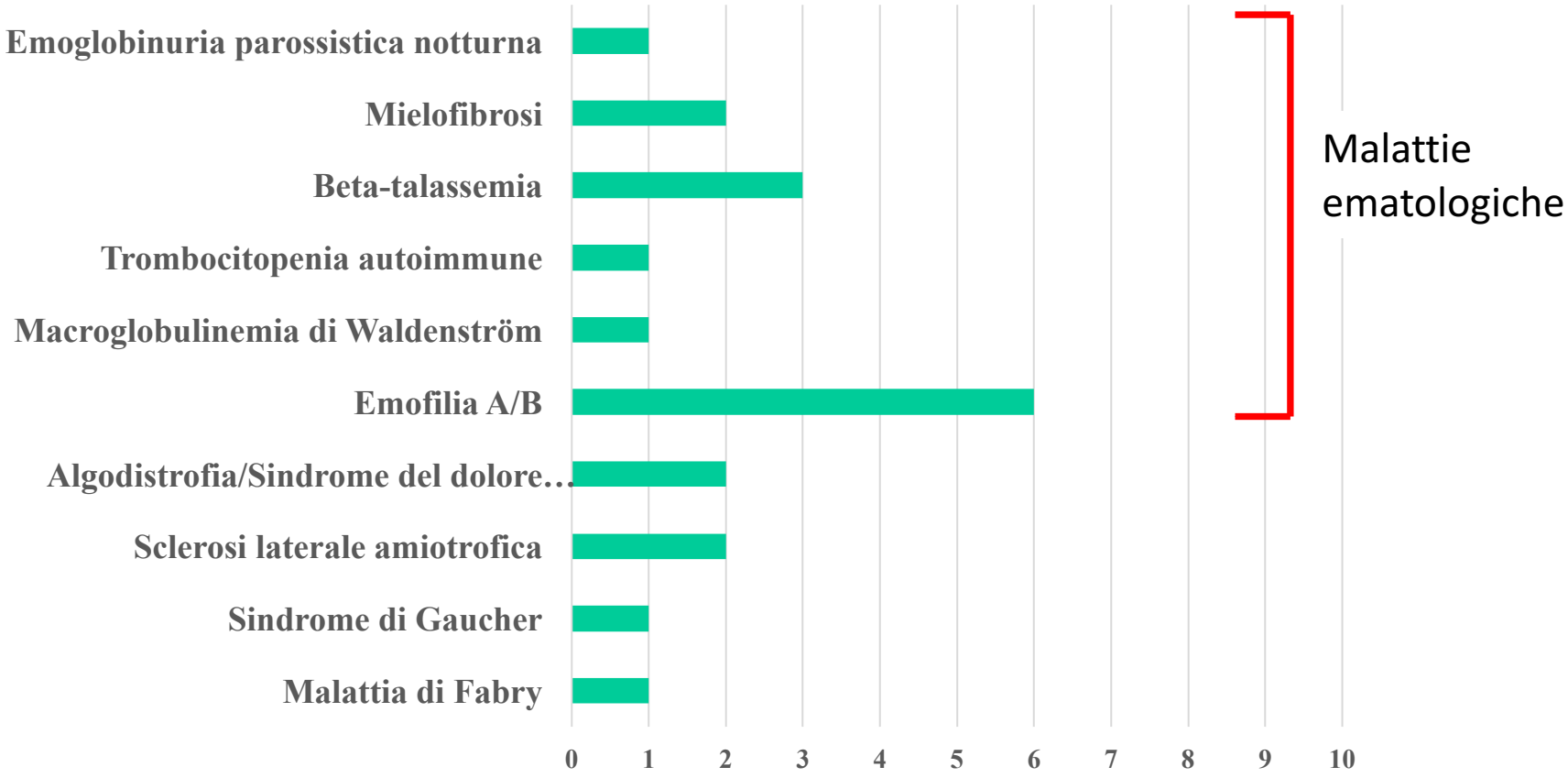
MALATTIE RARE E RICERCA IN PUGLIA
Dati dal CE ASL Lecce

830 studi valutati negli anni 2008-2018

20 (2,4%) studi valutati e approvati su MALATTIE RARE

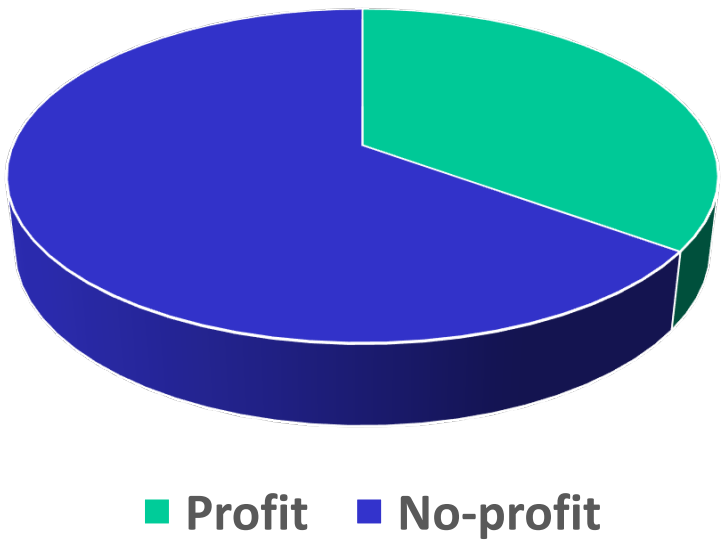
26 (3,1%) studi valutati e approvati su NEOPLASIE RARE

DATI DAL CE ASL LE
Caratteristiche studi MALATTIE RARE (1)

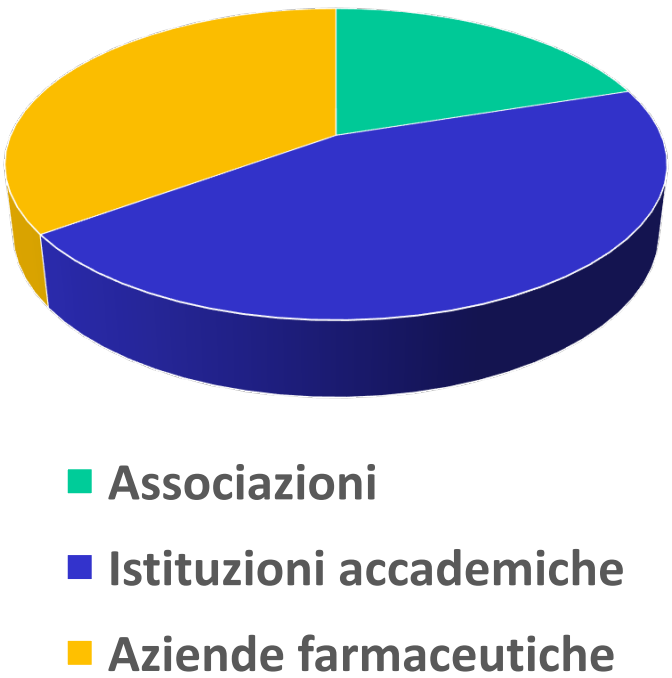


DATI DAL CE ASL LE
Caratteristiche studi MALATTIE RARE (2)

NATURA PROMOTORE

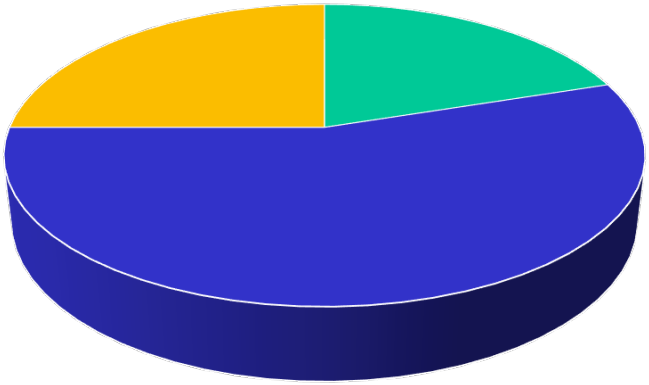


TIPOLOGIA PROMOTORE



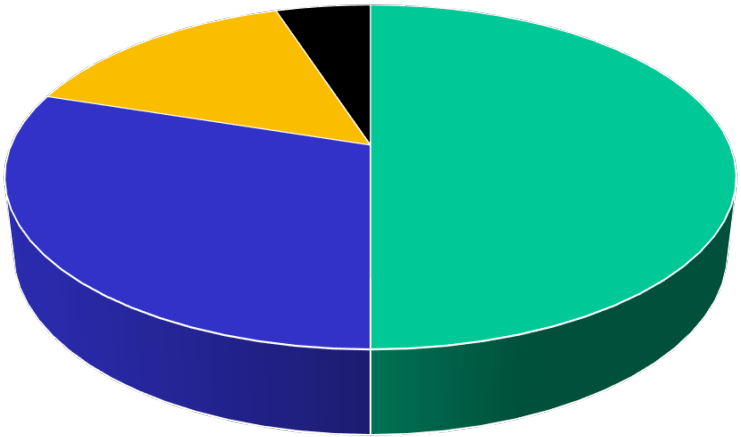
DATI DAL CE ASL LE
Caratteristiche studi MALATTIE RARE (3)

DISEGNO DELLO STUDIO



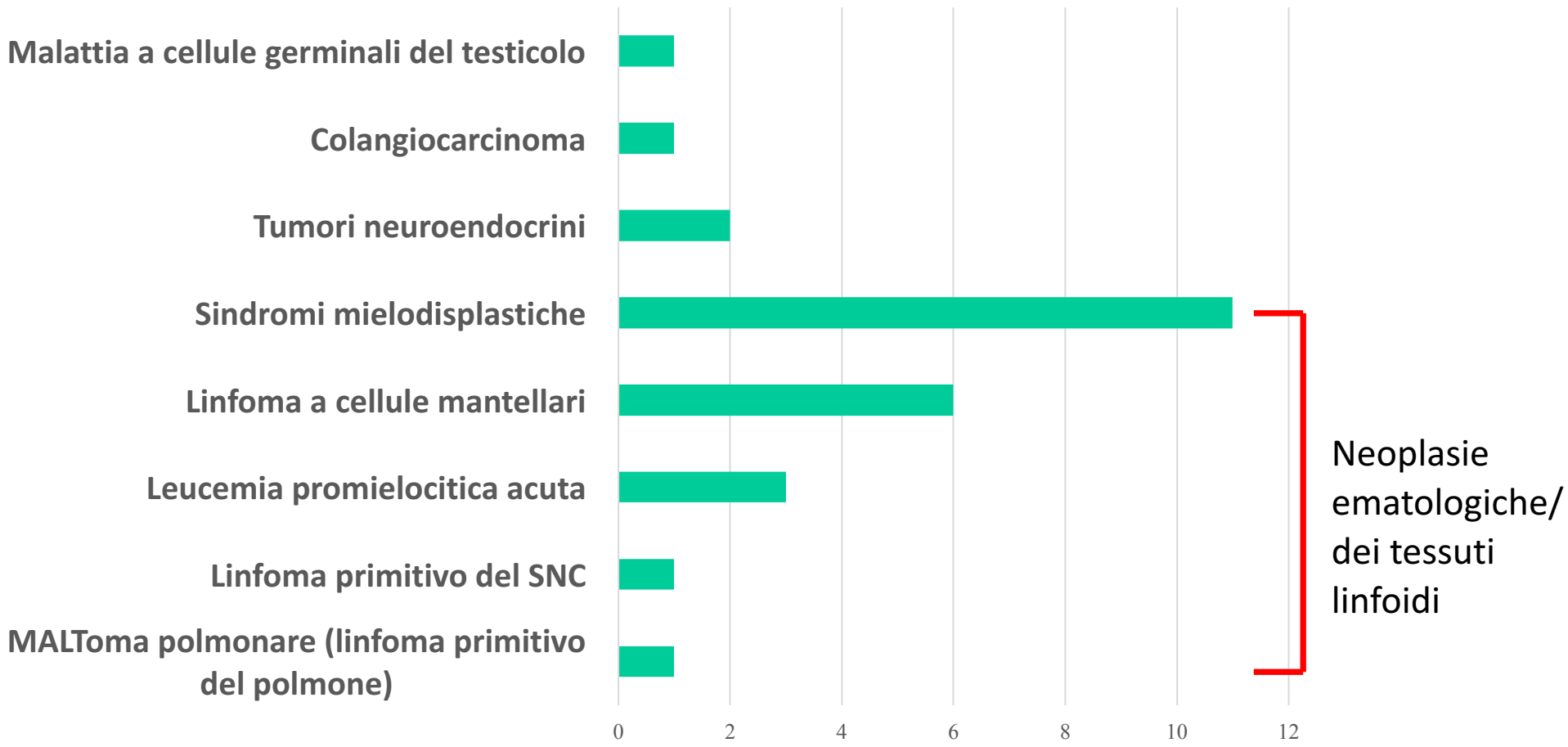
- Trial clinico
- Studio osservazionale prospettico/registro
- Studio osservazionale retrospettivo/trasversale

QUESITO DELLO STUDIO



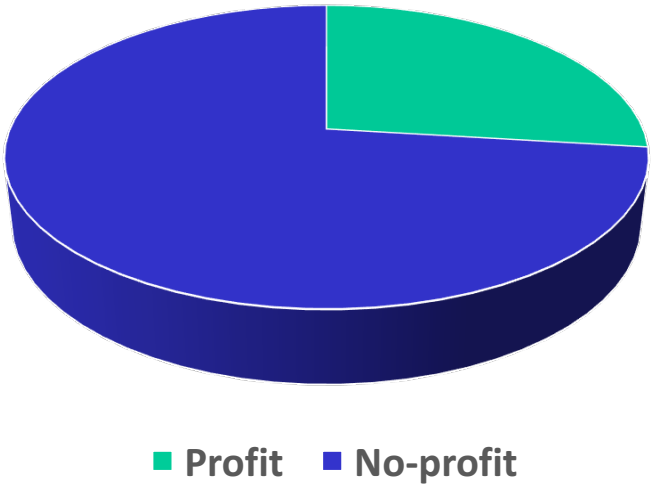
- Quesito terapeutico
- Quesito prognostico
- Quesito qualità assistenziale
- Quesito diagnostico

DATI DAL CE ASL LE
Caratteristiche studi NEOPLASIE RARE (1)

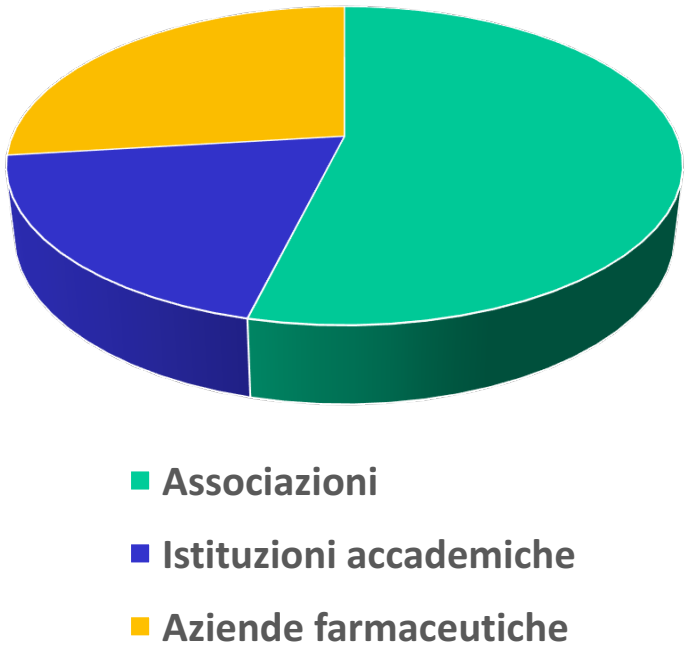


DATI DAL CE ASL LE
Caratteristiche studi NEOPLASIE RARE (2)

NATURA PROMOTORE

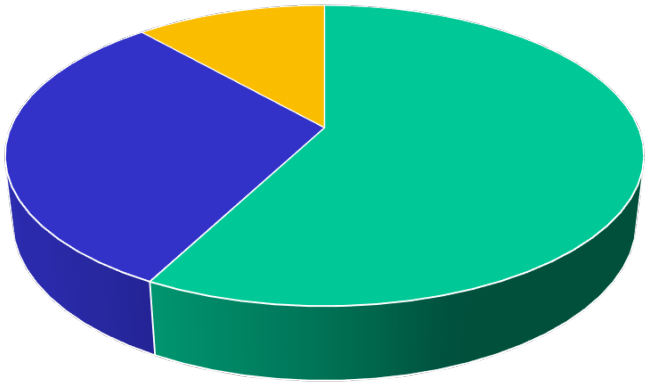


TIPOLOGIA PROMOTORE



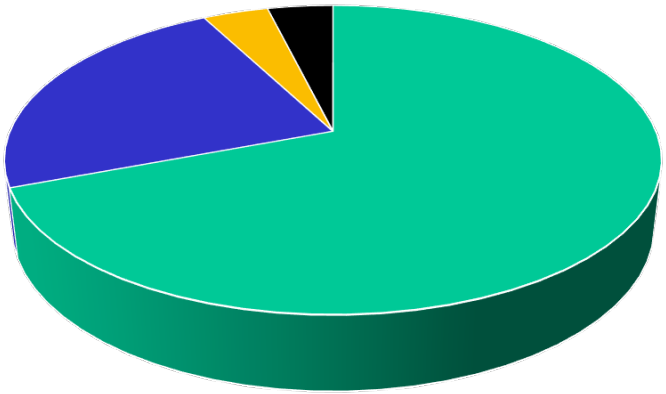
DATI DAL CE ASL LE
Caratteristiche studi NEOPLASIE RARE (3)

DISEGNO DELLO STUDIO



- Trial clinico
- Studio osservazionale prospettico/registro
- Studio osservazionale retrospettivo

QUESITO DELLO STUDIO



- Quesito terapeutico
- Quesito prognostico
- Quesito qualità assistenziale
- Quesito diagnostico

Quesito

Cosa potremmo migliorare nell'organizzazione dei CE per incoraggiare i promotori a fare ricerca MR nel nostro territorio?

Quesito

Cosa potremmo migliorare nell'organizzazione dei CE per incoraggiare i promotori a fare ricerca nel nostro territorio?

Obiettivi del Comitato Etico

- Tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei pazienti
- Favorire l'offerta di opportunità terapeutiche ai pazienti del territorio

Aspettative del Promotore

- **Rapidità delle procedure CE**
- Competenza e sensibilità del CE

MALATTIE RARE E RICERCA
Ostacoli al miglioramento delle evidenze per le MR

- Difficoltà a reclutare pazienti a causa della bassa prevalenza
- Conoscenza incompleta della storia naturale delle malattie per poter disegnare adeguatamente un trial
- Necessari disegni di trial clinici adattati ad una ridotta dimensione del campione, con caratteristiche di eterogeneità
- Sfide organizzative (trial clinici randomizzati multi nazionali)
- Necessario disporre di misure di outcome più sensibile per poter analizzare in modo quantitativo la malattia rara
- Necessario coinvolgere tutti gli stakeholders nel disegno e nella conduzione dello studio

RISCHI

Le evidenze possono assumere una minore influenza, rispetto alla urgente necessità di fornire un **accesso precoce ad opzioni terapeutiche → compromettere l'eticità delle decisioni, in una condizione di incertezza crescente del reale profilo rischi/benefici dei nuovi prodotti**

Quesito

Cosa potremmo migliorare nell'organizzazione dei CE per incoraggiare i promotori a fare ricerca nel nostro territorio?

PROPOSTE per migliorare rapidità e competenze specifiche

- ✓ Componenti del CE con competenze specifiche in ambito MR
- ✓ Ruolo della Segreteria tecnico-scientifica: PREPARAZIONE, COORDINAMENTO
- ✓ Linee guida e normativa specifiche per il miglioramento della ricerca osservazionale

MALATTIE RARE E RICERCA
Conclusioni & Next steps

- Grande attenzione alla ricerca per le malattie rare in Europa e in Italia
- Necessario per i CE adottare modalità di valutazione che tengano conto delle difficoltà oggettive per lo sviluppo delle evidenze e dell'eticità delle proposte
- I decreti attuativi del DDL Lorenzin forniranno indicazioni dettagliate per il lavoro dei metodologi della ricerca clinica e per il lavoro dei CE nell'ambito delle malattie rare
- Fondamentale il contributo dei pazienti e delle associazioni pazienti
- *In fieri*: progetto di analisi proposto dal CE ASL Lecce che vuole coinvolgere i CE pugliesi e possibilmente altri CE italiani

RINGRAZIAMENTI

Componenti CE ASL Lecce

Prof.ssa Diana Conte, Presidente
Dott. Sergio Pede, Vice - Presidente
Dott. Gaetano Castrignanò
Dott.ssa Rosa Moscogiuri
Dott.ssa Caterina Montinari
Dott. Ernesto Durini
Dott. Salvatore Mauro
Dott. Alberto Andrani
Dott. Giovanni Pepe
Dott. Fernando Lupo
Dott. Francesco Gentile
Avv. Erlene Galasso
Dott. Fabrizio Quarta
Prof. Salvatore Sibilla
Dott.ssa Adelina Usai
Dott. Giuseppe Perrone
Ing. Massimo Marra
Dott. Antonio Cappelluti Tasti
Dott. Salvatore Cozza

Segreteria Scientifica

Dott.ssa Cinzia Morciano, Responsabile
Dott.ssa Stefania Di Noia

Segreteria Amministrativa

Dott.ssa Anna Maria De Donno