

La ricerca clinica nel contesto internazionale: l'esperienza svizzera

G. M. Zanini

Convegno AFI-AFTI "l'impatto delle nuove normative comunitarie sulla produzione dei farmaci per uso sperimentale e sulla conduzione degli studi clinici"

Milano, 19-20 aprile 2004

www.ti.ch/pharma

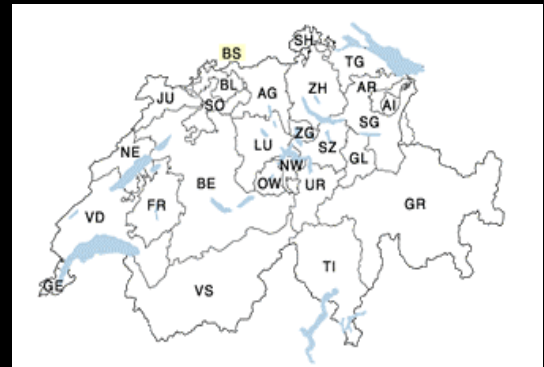
Uno sguardo retrospettivo nel futuro

ovvero:

una rilettura della Direttiva 2001/20/CE alla luce di come è stata applicata in Svizzera negli ultimi (7) anni (!)

... perché la Svizzera è un'Europa in miniatura

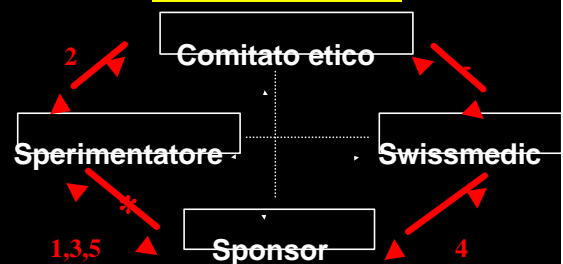
- la Svizzera è una federazione di Stati sovrani (i Cantoni) in materia di esercizio della medicina e di ricerca (dunque anche di studi clinici)
- esistevano (esistono) importanti differenze fra i Cantoni quanto alla regolamentazione delle sperimentazioni



... perché la Svizzera dal 1995 ha legiferato in modo "eurocompatibile"

- proprio per "ravvicinare le disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri"
- tenendo conto della nascente Direttiva 2001/20/CE
- e delle nascenti GCP-ICH

Procedura per l'attivazione di uno studio clinico



evoluzione in diverse tappe

- < 1995: normative solo in pochi Cantoni, alcuni principi di base (consenso informato, approvazione del comitato etico). Obiettivo: difesa dei diritti dei pazienti. Per tutto il resto: autoregolamentazione.
- 1995: Regolamento UICM sui medicinali in fase di studio clinico. Ancora ampia autonomia delle autorità periferiche; introduzione delle "Swiss-GCP". Obiettivi: protezione dei soggetti di ricerca + garanzia della qualità scientifica.

- 2002: Legge federale sui medicinali e i dispositivi medici + Ordinanza sulle sperimentazioni cliniche con agenti terapeutici. Per tutti i medicinali (incl. immunobiologici, stupefacenti, radiofarmaci, medicinali marcati, ogm, terapia genica) e i dispositivi medici. Poca autonomia delle autorità periferiche.
- 200X: Legge federale sulla ricerca biomedica sull'uomo. Normativa globale per tutte le attività di ricerca che coinvolgono l'uomo. Nessuna autonomia per i Cantoni, solo compiti esecutivi.

etica → legge

periferia → centro

(rotonde → semafori)

Direttiva CE vs normativa CH

- stessi principi direttori
- analogo ambito di applicazione
- stesse definizioni
- stessa tutela dei soggetti di ricerca
- stesso mandato ai comitati etici
- stesso sistema di controllo amministrativo
- tempistica CH più favorevole

Tempi di approvazione

- Comitato etico: "la commissione d'etica esprime il suo parere **entro 30 giorni** dall'ottenimento della documentazione completa"
- Swissmedic: "la sperimentazione clinica può essere iniziata se l'istituto non vi oppone **entro 30 giorni** dall'ottenimento della domanda completa. Il termine è di 60 giorni trattandosi di sperimentazioni cliniche con radiofarmaci". "Se non si oppone alla sperimentazione clinica, l'Istituto dà il suo assenso prima di tale termine."

Tempi di risposta del Comitato etico del Ticino

- tempo di risposta medio: 14.3 giorni
- 10 giorni o meno nel 57% dei casi
- tempo più corto: 5 giorni
- tempo più lungo: 42 giorni
- rispetto del termine di legge: 92%
- (inizio 2004 transitoriamente tempi più lunghi a causa del cambiamento del segretariato)

Uno sguardo retrospettivo nel futuro

in 10 puntate

quali conseguenze ?
quali necessità ?
quali problemi ?
quali pericoli ?
(e che cosa abbiamo fatto)

1. riconoscimento reciproco delle sperimentazioni

riferimento: (6) / art 1.2 / art 1.3 / art 1.4

- "per una tutela ottimale della salute non devono essere eseguite sperimentazioni ripetitive all'interno o in paesi terzi"
- principio fondamentale legge CH : "qualsiasi sperimentazione clinica con agenti terapeutici su persone deve essere eseguita nel rispetto delle norme della Buona prassi delle sperimentazioni cliniche"

- la Svizzera ha unilateralmente adottato le CGP-ICH: "le sperimentazioni cliniche con medicinali sono eseguite in conformità con la linea guida di Buona prassi clinica della Conferenza internazionale di armonizzazione (linea guida ICH) nella versione del 1. Maggio 1996"
- ma ciò non basta per raggiungere l'obiettivo!

➔ riconoscere gli studi condotti all'estero, purché effettuati conformemente alle GCP riconosciute !!! (CH : OK)

anche l'UE deve riconoscere gli studi eseguiti in Svizzera (e USA, Canada, Giappone):
➔ sviluppare la collaborazione in ambito ispettivo



2. fabbricazione, importazione, etichettatura

riferimento: (12) / (13) / art 13 / art 14

- nessuna esperienza in CH, questi elementi non sono stati ripresi ! valgono solo le disposizioni GCP-ICH 5.13 e 5.14
- cos'è il "medicinale in fase di sperimentazione" ? e il rispetto delle GMP ?
- il reference è a priori OK se è autorizzato in un Paese con standard comparabile
- importazione solo dopo l'approvazione dello studio; garantire la tracciabilità



attendiamo le vostre soluzioni (auguri ...)



3. operatività dei comitati etici

riferimento: art 6

- i comitati etici assumono un mandato istituzionale, di polizia sanitaria
- selezione dei comitati etici; scomparsa di quelli privati o pseudo-pubblici
- verso la creazione di comitati etici regionali "giustificati" dal territorio

Cantoni che dispongono di una commissione etica cantonale	
1992*	1996*
TG	TG
TI	TI
AR	AR
FR	FR
GR	GR
NE	NE
SH	SH
LU	LU
OW	OW
UR	UR
SO	SO
ZG	ZG
AS	AS
VS	VS
BL	
BS	
SG	
GR	

+ 80

+ 50

+ 0

- evitare / impedire la concorrenza fra i comitati etici (fra le autorità)
 - all'interno di uno Stato
 - fra Stati

esempio A: reclutamento dei soggetti di ricerca (art 6.3k)

esempio B: retribuzione dei soggetti di ricerca (art 6.3j)

Reclutamento di soggetti di ricerca tramite inserzioni

Candidati generali

1. Il tipo di reclutamento non deve essere affetto dal rapporto terapeutico. Il reclutamento intende selezionare e pertanto per principio è vietato anche per stati con volontari sani (ad esempio sperimentazione della fase II) o per studi pre-clinici, ad esempio quelli per la valutazione di misure preventive. Studi con pazienti, i cui obiettivi terapeutici riguardano con l'autofarmacocopia o con pazienti affetti da patologie rare possono essere ammessi.
2. Il tipo di reclutamento non deve basarsi esclusivamente su considerazioni di tipo economico.
3. Il reclutamento, senza eccezioni, è vietato anche se per fatto di tempo o circostanze a procedimenti improrogabili reclutare il numero di soggetti di ricerca richiesto dal protocollo. L'ottenimento al punto 3.1.1) delle ICH-GCP lo sperimentatore è tenuto a spiegare all'inizio dello studio che è in grado di reclutare il numero di soggetti di ricerca necessario nel tempo indicato dal protocollo.
4. Lo sperimentatore è responsabile del reclutamento dei soggetti di ricerca (solo screening non effettuato nel quadro di ricerca).

(una pagina)

www.fda.gov

Studi con volontari sani

- il volontario sano non esiste....
- partecipa per il bene della scienza o della società ? Partecipa perché è pagato !
- in che misura è lecito "pagare" ?
- questi studi sono obbligatori (legge, etica)
- la nostra società deve decidersi....

→ registro dei volontari sani per impedire il professionismo

Chiave di codifica

ZANINI GIOVAN MARIA, 6.6.1960, CH, M

ZAGI0606

60

CH

M

(ZAGI060660CHM)

la nostra esperienza:

Il registro dei volontari sani è uno strumento semplice ed efficace che permette di controllare meglio una problematica delicata con un carico di lavoro limitato



4. parere unico per ogni Stato

riferimento: (8) / art 2b / art 2f / art 7

- davvero "... senza mettere a repentaglio il benessere dei soggetti..." ? Esistono aspetti locali da considerare !
- mansioni dello sperimentatore principale per gli studi pluricentrici in un unico Stato

MANSONARIO DEL COORDINATORE PER IL TICINO DEGLI STUDI MULTICENTRICI Linee guida del Comitato etico cantonale all'intenzione degli sperimentatori ticinesi (versione del 20 marzo 2002)

Definizione

Il coordinatore per il Ticino è il tramite fra il Comitato etico cantonale e tutti gli sperimentatori ticinesi che partecipano ad un determinato studio clinico multicentrico. È il titolare dell'autorizzazione ad eseguire lo studio ed è incaricato di contattare direttamente il Comitato etico, evitando l'intermediazione del promotore o dello sponsor. La sua funzione consiste nel garantire che ogni medico che partecipa allo studio lavori

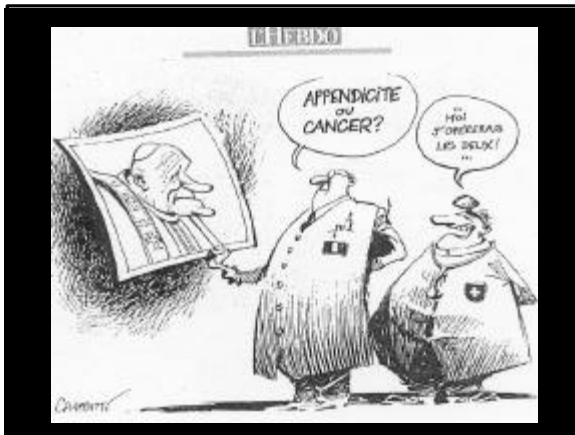
(una pagina)

5. coordinamento e scambio di informazioni

riferimento: (9) / (10) / art 2b / art 8 / art 11

- uniformare le procedure e i metodi di lavoro
- conoscere i pareri degli altri, soprattutto quelli negativi
- non omogenizzare i pareri, che sono una ricchezza

www.ticino.ch

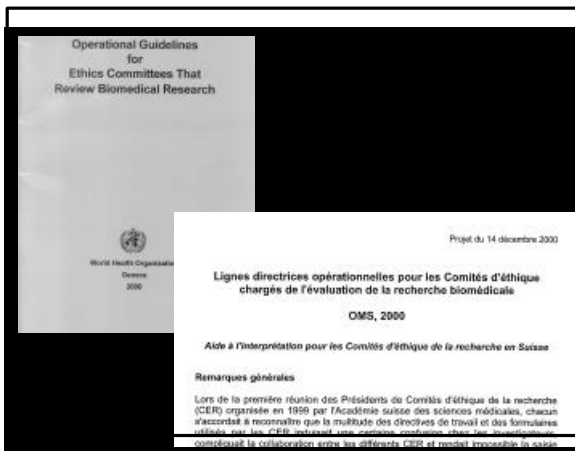


- ➔ serve un gruppo di coordinamento con i rappresentanti delle autorità centrali, di quelle locali e dei comitati etici
- ➔ bisogna allestire degli strumenti di lavoro per tutti i partner

Guida per le esigenze relative alle informazioni per il paziente¹¹

Contenuto/ Capitolo	Descrizione delle esigenze relative alle informazioni per il paziente ¹¹ (vedere a L'INFORMAZIONE)	Buon figlio
Indicazioni e scopo dello studio	Con questo studio clinico, si intende verificare scientificamente la sicurezza del medicamentoprodotto (X) sull'uomo. Qualche dubbio deve avere (eventuale, vero)? In che via (mesi o anni) è il caso del (primo anno)	Decisione gratuita degli scopi dello studio (ICOP), Allegato 2, AC, 1.3.1.6.2) indica l'importo del costo dei soggetti di ricerca (1000, 100, 10).
Benefici del partecipante allo studio	Con le attività svolte per partecipare a questo studio clinico per le seguenti ragioni (indicare quali)	Beneficio del soggetto di ricerca (vedere il) ogni soggetto è sicuro che sarà informato come i motivi della sua selezione (vedere)

(una pagina)



- ➔ è necessario allestire una banca dati. Perché "nel rispetto delle norme sulla riservatezza" ? Pubblica !!!

Come dice il filosofo Hans Jonas nel suo contributo "Philosophical reflections on experimenting with human subjects", la ricerca clinica è un privilegio accordato al ricercatore in virtù di un mandato sociale che si fonda sui potenziali benefici che tanto la società nel suo complesso quanto il soggetto sperimentale si aspettano di ottenere da nuove conoscenze mediche, da un nuovo farmaco o da una nuova procedura.

Il Comitato etico del Cantone Ticino ha deciso la pubblicazione del presente repertorio per aumentare la trasparenza della ricerca che coinvolge l'essere umano e favorire l'accesso di tutti gli interessati alle informazioni essenziali, nel rispetto di questo mandato sociale e della dimensione pubblica che esso comporta.

Obiettivi

- informare apertamente sugli studi clinici che vengono effettuati in Ticino
- evitare che siano concepite e proposte ricerche già attivate da altri
- impedire che studi realizzati non siano mai portati a conoscenza del pubblico
- agevolare a medici e a pazienti l'accesso agli studi, segnatamente a quelli concernenti malattie rare oppure patologie gravi che non dispongono di una terapia riconosciuta

Contenuto del repertorio

- dati essenziali relativi a una parte degli studi clinici approvati a partire dal 1. gennaio 2002, ovvero il titolo dello studio, un riassunto degli obiettivi e del razionale, il ricercatore responsabile, il promotore e i risultati quando sono disponibili
- la pubblicazione nel repertorio è volontaria
- la banca dati contiene unicamente gli studi clinici per i quali sia lo sperimentatore che il promotore hanno espressamente autorizzato la pubblicazione
- attualmente circa un quinto degli studi autorizzati

6. competenze centrali e competenze locali

riferimento: (3) - (5) / art 3.1 / art 4 / art 5 / art 6.4

- quando sono coinvolte diverse autorità nascono i problemi (i conflitti) di competenza e qualcuno ne paga il prezzo

➔ stabilire a priori chi fa cosa, chi è abilitato a decidere, chi porta la responsabilità. E come comunicare !

Checkliste

		Ethik- Kommission	Swiss- medic	Kom- petenz- kollide
o.h. 1. Kontrolle der Dokumentation				
1.1.	Formelle Beurteilung der Dokumentation (Vorliegen aller im Basisformular zur Einreichung eines Forschungsprojektes aufgeführten Angaben und Dokumente, vgl. Anhang 2)	+		
1.2.	Wird der Prüfer (verantwortlicher Versuchsleiter am Versuchsstandort)?	+		
1.3.	Wird der Sponsor?	+		
1.4.	Gibt es einen Vertreter eines ausländischen Sponsors in der Schweiz?	+		

- preminenza delle disposizioni nazionali nella tutela dei soggetti che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso ("spetta agli Stati membri definire disposizioni a tal fine")

attenzione: ci sono modi molto diversi di vedere la stessa cosa



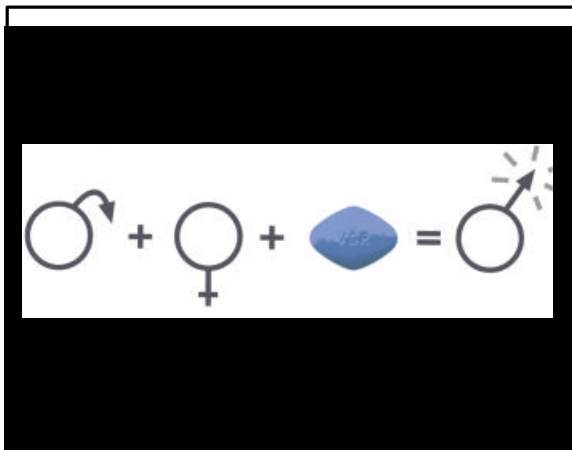
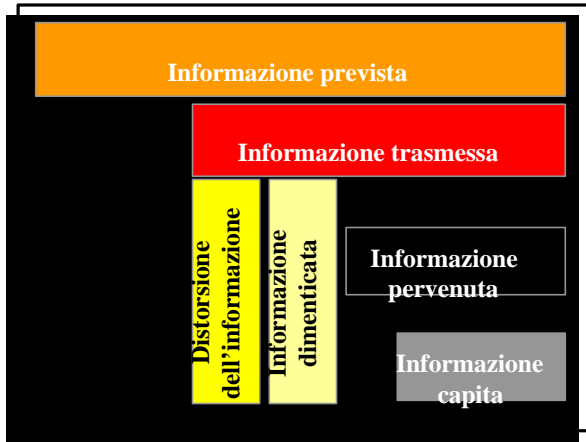
7. punti di riferimento per ulteriori informazioni

riferimento: art 3.4

- il medico non è (sempre) il "punto di riferimento che può dare ai soggetti della sperimentazione ulteriori informazioni"

➔ creare un servizio di consulenza a livello nazionale o regionale

“... after ensuring that the subject has understood the information ...”
(Helsinki B.22)



la nostra esperienza:

- servizio di consulenza in lingua italiana dal luglio 2001
- collegato all'autorità sanitaria E al comitato etico
- relativamente poche domande ma in tutti i casi c'erano problemi da risolvere
- servizio nella regione di lingua tedesca attualmente in fase di realizzazione

8. controlli post-approvazione

riferimento: (15) / (18) / art 10c / art 12 / art 15-18

- ispezioni
- controllo delle reazioni avverse
- relazioni annuali
- accompagnamento, conclusione, sospensione
- risultati e loro pubblicazione

➔ problematico per scarsità di risorse !

9. importanza di avere definizioni precise

riferimento: art 2 / art 3.2f / art 6.3k / art 6.3j / art 19

- esempio: chi è lo sponsor ? "... avviare, gestire e/o finanziare ..."
- responsabilità civile e penale
- risarcimento dei danni al soggetto di ricerca

GCP -ICH 5.8.1 + 5.8.2

- “ lo sponsor deve provvedere ad assicurare o a **garantire** (mediante copertura legale e finanziaria) **lo sperimentatore** contro richieste di indennizzo derivanti dalla conduzione della sperimentazione, con l'esclusione di quei reclami imputabili a imperizia, imprudenza e/o negligenza”
- “ le polizze devono contemplare i costi per **il trattamento medico** ”

Art. 54 LATer

“ è garantito che le persone sottoposte alle sperimentazioni vengano **indennizzate interamente** per eventuali danni subiti nell'ambito della sperimentazione ”

“**indennizzo pieno e integrale**”

Copertura dei danni in CH

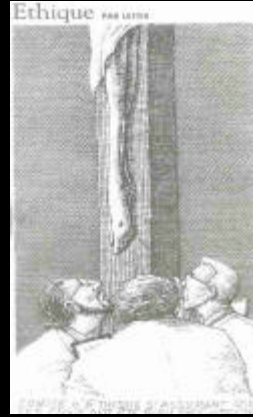
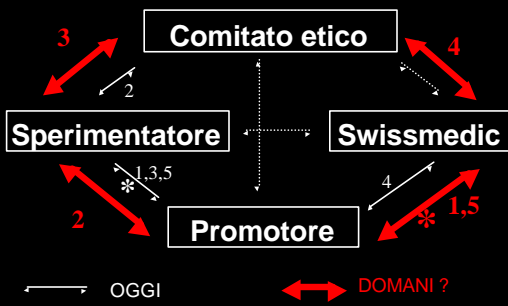
- **il promotore** risponde per i danni
- **il promotore** deve garantire la copertura dei danni
- **il promotore** può esercitare un diritto di regresso nei confronti dello sperimentatore
- **il promotore** e lo sperimentatore possono ripartirsi le responsabilità

10. attenzione alla burocrazia !

riferimento: (10) / (11) / art 6.5 / art 6.6 / art 6.7 / art 8-10

- è il pericolo maggiore !
- può creare problemi negli Stati in cui il controllo degli studi clinici era già buono
- la Direttiva CE rispetto alla normativa CH ha il vantaggio di consentire procedure parallele

Una proposta: capovolgere la procedura



il comitato etico si sta chiedendo se i chiodi siano stati disinfettati ...

non perdiamo di vista i veri obiettivi !