



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**Audizione AIFA del 3 aprile 2012 presso il Senato della Repubblica nell'ambito dell'esame del disegno di legge comunitaria 2011 e in particolare dell'articolo 14 concernente l'attuazione della direttiva 2010/63/CE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici**

## **Ruolo dell'AIFA nella sperimentazione clinica dei farmaci**

La sperimentazione clinica prevede il coinvolgimento di diversi operatori, ai quali competono responsabilità e ruoli distinti, ognuno di fondamentale rilevanza per garantire che la gestione di una ricerca sia conforme alle normative di riferimento:

- Istituto Superiore di Sanità per le autorizzazioni degli studi di Fase I;
- Comitati Etici e Direzioni Generali delle strutture sanitarie per i pareri etico-scientifici e le autorizzazioni locali;
- il network europeo Eudragilance per la segnalazione di reazioni avverse serie in corso di sperimentazione.

In quest'ambito l'AIFA svolge un ruolo di raccordo e di indirizzo oltre che specifiche attività di autorizzazione e monitoraggio della sperimentazione, in particolare:

- sviluppo della normativa di settore;
- autorizzazione delle sperimentazioni che utilizzano prodotti per terapie avanzate (terapia cellulare, terapia genica, ingegneria tissutale) di fasi successive alla I e monitoraggio della sicurezza
- gestione delle richieste di ispezioni da parte degli uffici competenti (GCP, GMP);
- analisi sull'uso terapeutico dei farmaci sottoposti a sperimentazione clinica nell'ambito del cosiddetto "uso compassionevole" e sugli studi osservazionali;
- organizzazione di convegni e percorsi formativi sui temi della sperimentazione clinica;
- partecipazione a gruppi di lavoro nell'ambito della Commissione UE e dell'EMA.

Un ruolo di particolare importanza riveste l'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC), coordinato e gestito direttamente dall'AIFA.

In ambito ricerca e sviluppo, inoltre, l'AIFA è stata la prima agenzia dei medicinali in Europa ad inserire fra i suoi compiti istituzionali la promozione della ricerca indipendente sui farmaci, in risposta all'esigenza di sostenere la ricerca in aree nelle quali, pur in presenza di ricadute di salute potenzialmente molto rilevanti, manca un sufficiente interesse di tipo commerciale.

### **La sperimentazione clinica dei farmaci in Italia**

I dati dell'Osservatorio Nazionale (tabelle I, II e III) certificano che nel nostro Paese si svolge oltre il 15% della sperimentazione europea e che vi è una tendenza favorevole per quanto riguarda il coinvolgimento fin dalle prime fasi della sperimentazione (fase I e II) oltre che negli studi di conferma (fase III) necessari per registrare un nuovo medicinale.

### Sperimentazioni per anno (tab. I)

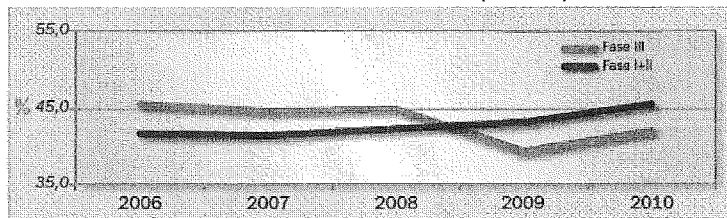
Anno	SC
2000	557
2001	605
2002	560
2003	568
2004	624
2005	664
2006	778
2007	795
2008	878
2009	752
2010	660
<b>Totale</b>	<b>7.441</b>

### Sperimentazioni in Italia verso Unione Europea (tab. II)

Anno	SC in UE	SC in Italia	% Italia/UE
2007	5.028	795	15,8
2008	4.618	878	19,0
2009	4.491	752	16,7
2010	4.193	660	15,7

Il numero di sperimentazioni cliniche nell'Unione europea, tratto da EudraCT, è ripreso dal Concept Paper elaborato dalla Commissione Europea in vista della revisione della Direttiva sulla sperimentazione clinica 2001/20/CE ([http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept\\_paper\\_02-2011.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept_paper_02-2011.pdf)). Il numero di sperimentazioni cliniche in Italia è tratto dall'OsSC.

### Fase I e II verso fase III (tab. III)



### La sperimentazione nell'animale nello sviluppo di un farmaco

La finalità della ricerca nell'animale ha come unico obiettivo quello di preservare il più possibile l'uomo da potenziali rischi di tossicità.

La sperimentazione clinica si basa su normative nazionali, prevalentemente di derivazione comunitaria, e su linee guida europee e internazionali adottate dall'European Medicines Agency (EMA), con il supporto dei gruppi di lavoro scientifici a cui partecipano gli Stati membri, o tramite adozione delle indicazioni dell'organizzazione mondiale di riferimento che è l'International Conference on Harmonisation (ICH).

Nell'Unione Europea esiste quindi una modalità standard per la presentazione dei dossier. Tale modalità deve essere seguita sia durante la richiesta di autorizzazione di una sperimentazione clinica da svolgersi sul territorio nazionale che al momento della presentazione di un dossier per l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale.

Le normative principali che regolano le procedure e le documentazioni necessarie a richiedere l'autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica in Italia sono definite nel decreto legislativo n.211 del 24 giugno 2003 e nel Decreto Ministeriale n.51 del 21 dicembre 2007. I dati di qualità, non clinici, clinici e il rapporto rischio/beneficio di un medicinale sperimentale sono contenuti all'interno dell'*Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)* i cui contenuti devono essere redatti in accordo alle suddette normative e linee guida EMA/ICH.

In particolare, per quanto riguarda la sperimentazione nell'animale è previsto che debbano essere forniti i seguenti dati:

1. Farmacodinamica
  - 1.1 Breve riassunto
  - 1.2 Farmacodinamica primaria
  - 1.3 Farmacodinamica secondaria
  - 1.4 Sicurezza farmacologica
  - 1.5 Interazione farmacodinamica
  - 1.6 Discussione e conclusioni
  
2. Farmacocinetica
  - 2.1 Breve riassunto
  - 2.2 Metodi di analisi
  - 2.3 Assorbimento
  - 2.4 Distribuzione
  - 2.5 Metabolismo
  - 2.6 Escrezione
  - 2.7 Interazioni farmacologiche farmacocinetiche
  - 2.8 Altri studi di farmacocinetica
  - 2.9 Discussione e conclusioni comprendenti valutazioni di tossicocinetica
  
3. Tossicologia
  - 3.1 Breve riassunto
  - 3.2 Tossicità per singola dose
  - 3.3 Tossicità per dose ripetuta<sup>1</sup>
  - 3.4 Genotossicità<sup>2</sup>
    - 3.4.1 In vitro
    - 3.4.2 In vivo<sup>2</sup>
  - 3.5 Carcinogenicità<sup>2</sup>
  - 3.6 Tossicità della riproduzione e dello sviluppo<sup>2</sup>
  - 3.7 Tollerabilità locale
  - 3.8 Altri studi di tossicità<sup>3</sup>
  - 3.9 Discussione e conclusioni

Pertanto i promotori delle sperimentazioni cliniche, nazionali e non, sono tenuti a condurre gli studi nell'animale prima di avviare le sperimentazioni cliniche nell'uomo finalizzate allo sviluppo dei medicinali.

Gli studi sugli animali devono essere valutati dal Comitato etico e dall'Autorità competente che dovranno verificare se i risultati dei test di farmacologia non clinica e tossicologia costituiscono un presupposto solido e rilevante che giustifichi l'avvio dello studio. La sperimentazione potrà iniziare in Italia solo dopo il parere favorevole del Comitato etico e l'autorizzazione dell'Autorità competente.

---

<sup>1</sup> Queste sezioni devono essere supportate da valutazioni tossicocinetiche.

<sup>2</sup> Per terapie geniche, mutagenesi inserzionale.

<sup>3</sup> Per terapie geniche, studi di biodistribuzione, persistenza ed integrazione, e valutazione della trasmissione involontaria di vettori alla linea germinale. Studi di immunotossicità, per terapie cellulari somatiche e terapie geniche.