

# ASPETTI REGOLATORI NELLO SVILUPPO PRECLINICO “DAL CANDIDATO FARMACO ALLA FIRST IN MAN”

**VENERDÌ 16 DICEMBRE 2011**

**PARCO SCIENTIFICO E TECNOLOGICO DELLA SARDEGNA  
AUDITORIUM GIUSEPPE PILIA, EDIFICIO 2, PULA (CAGLIARI)**

**Aspetti regolatori dello sviluppo clinico di un nuovo  
prodotto medicinale**

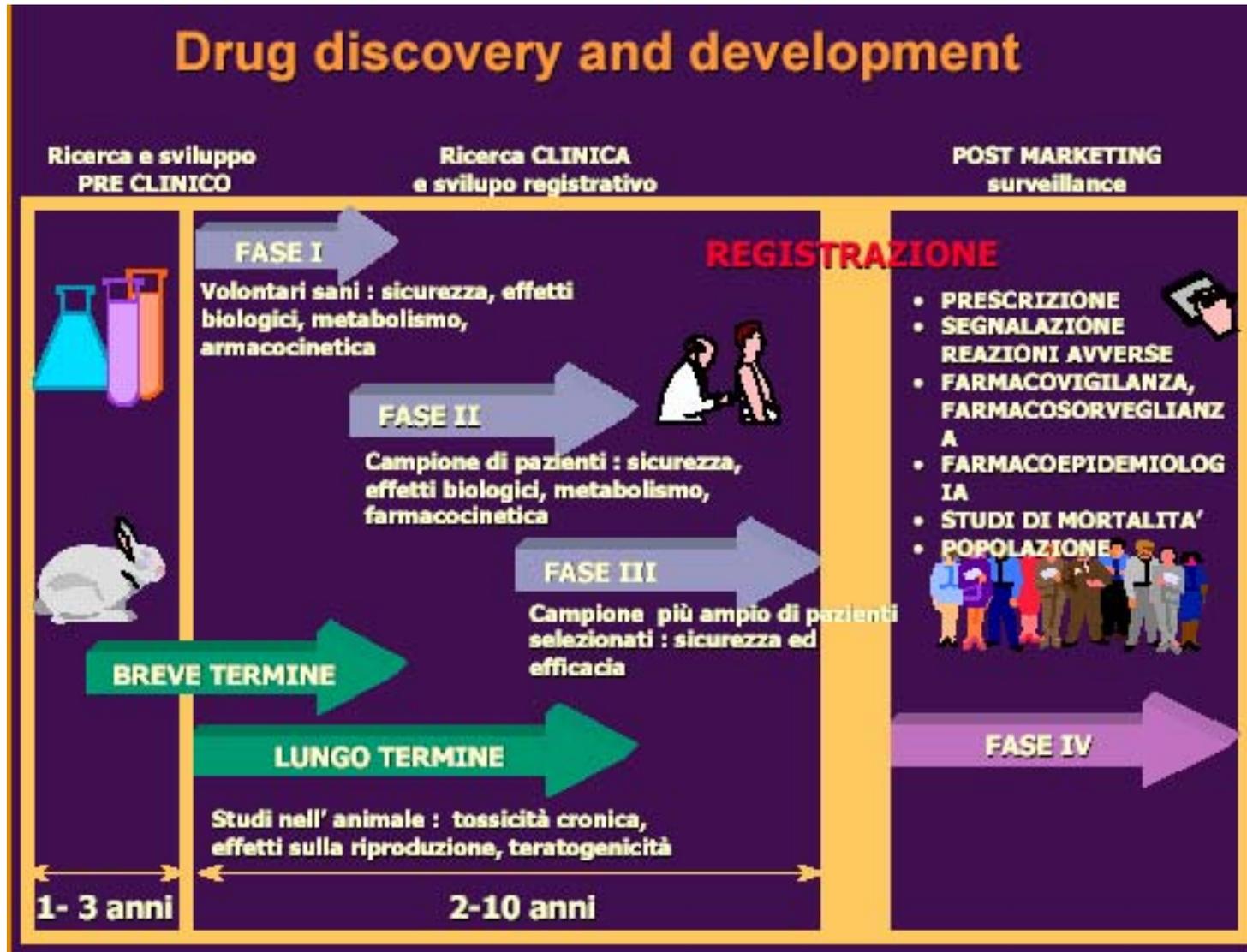
**Maria Francesca Cometa  
Assessor Non Clinico**

***Rep. Valutazione Preclinica dei Farmaci e  
Sperimentazione Clinica di fase I***

***Segreteria Tecnico Scientifica (STS-F1)  
Commissione per l'Ammissibilità  
alla Sperimentazione Clinica di Fase I***

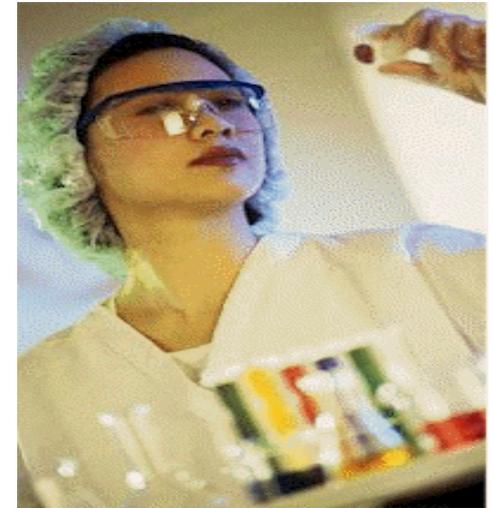
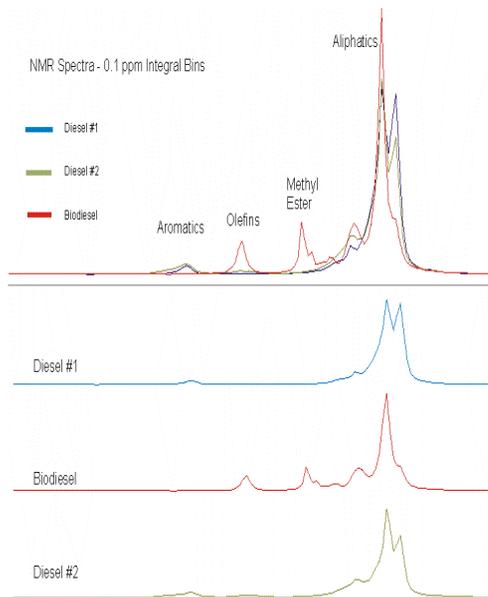
**Dipartimento del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità**

# Sviluppo di un farmaco

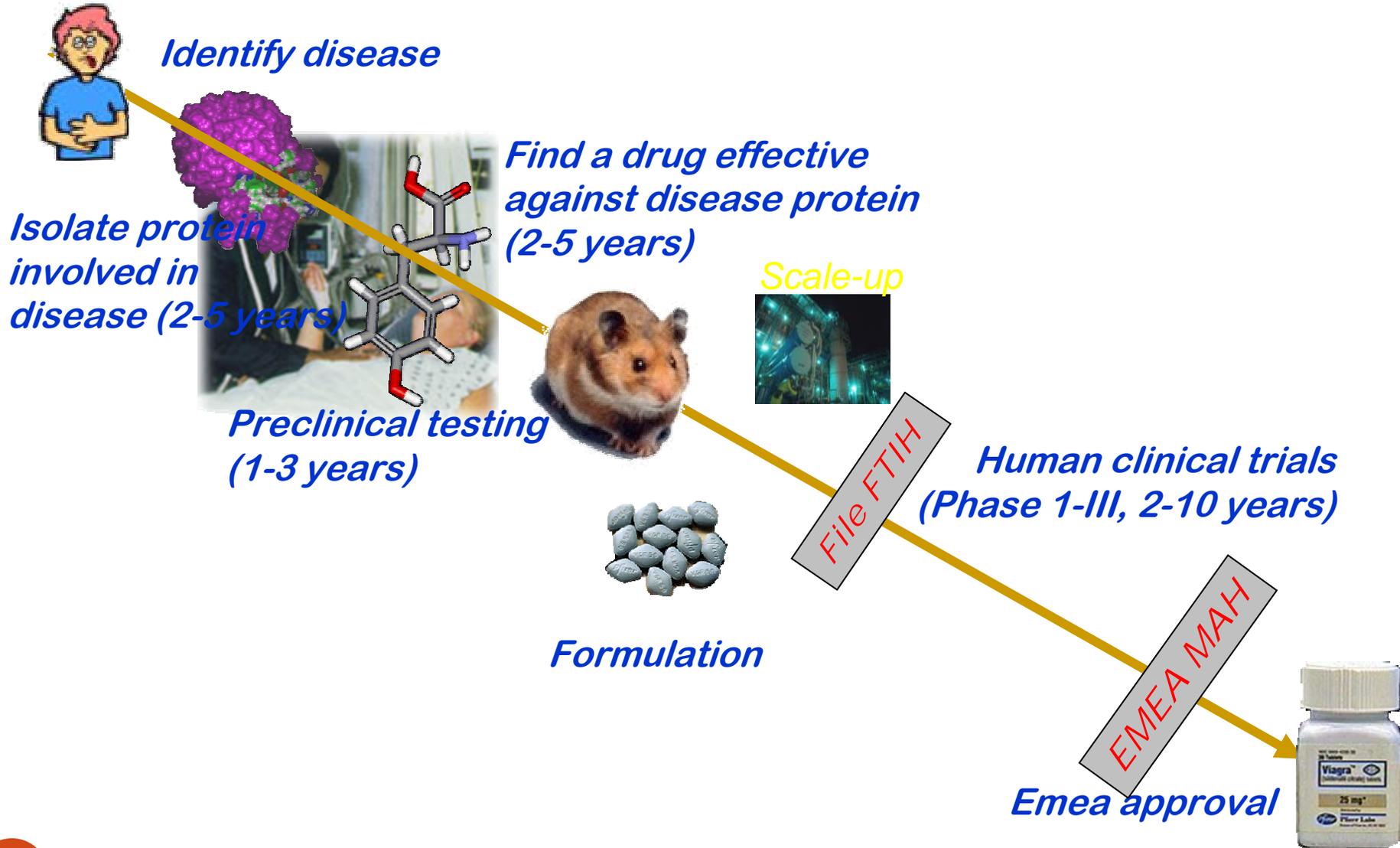


# Sviluppo e valutazione

- Richiedono l'applicazione di una metodologia internazionalmente codificata, aderente a norme e linee guida internazionali.



# Drug Discovery & Development Today is a mixing of new and old



# Technology is impacting this process

## GENOMICS, PROTEOMICS & BIOPHARM

*Potentially producing many more targets and "personalized" targets*

## HIGH THROUGHPUT SCREENING

*Screening up to 100,000 compounds a day for activity against a target protein*

## VIRTUAL SCREENING

*Using a computer to predict activity*

*Isolate protein*

## COMBINATORIAL CHEMISTRY

*Rapidly producing vast numbers of compounds*

## MOLECULAR MODELING

*Computer graphics & models help improve activity*

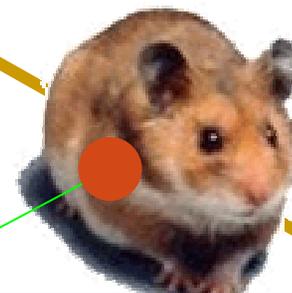
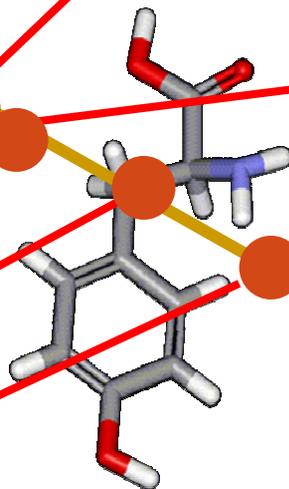
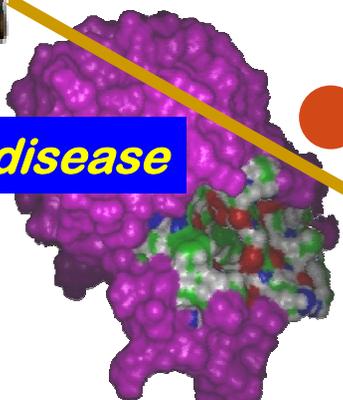
## IN VITRO & IN SILICO ADME MODELS

*Tissue and computer models begin to replace animal testing*

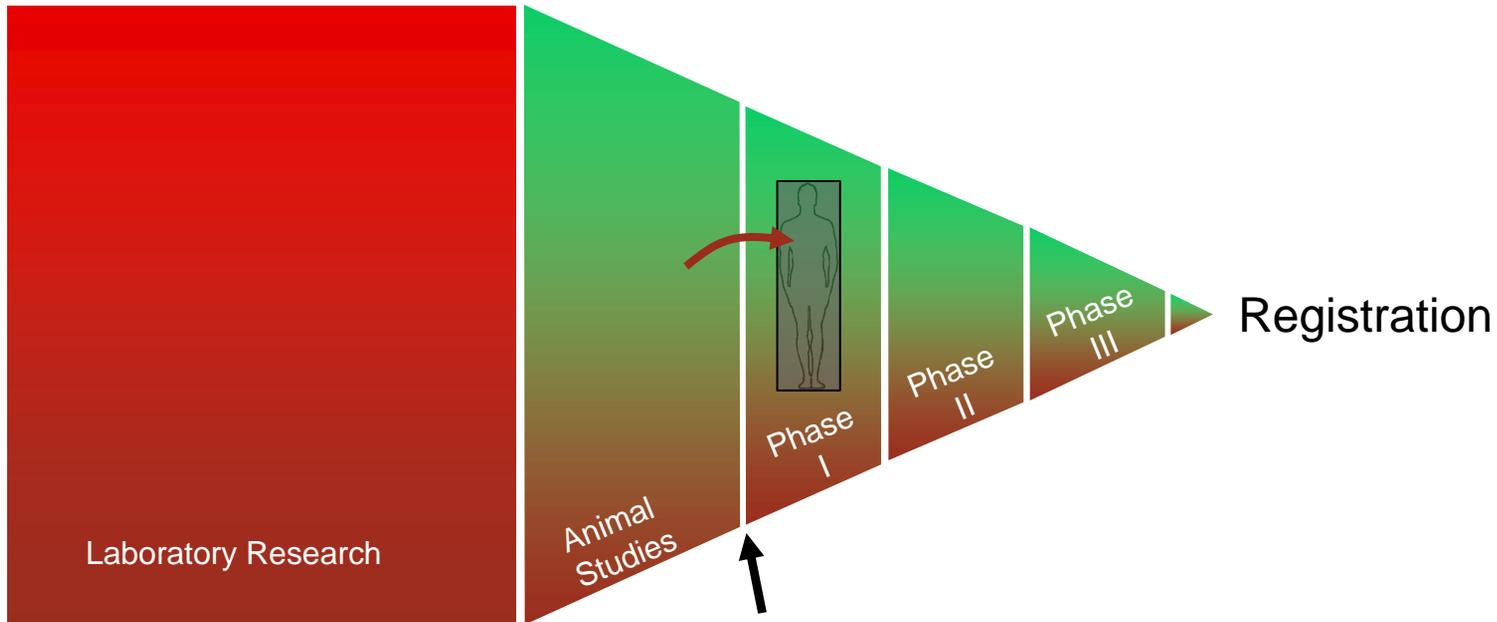
**Identify disease**

**Find drug**

**Preclinical testing**



# Drug Development



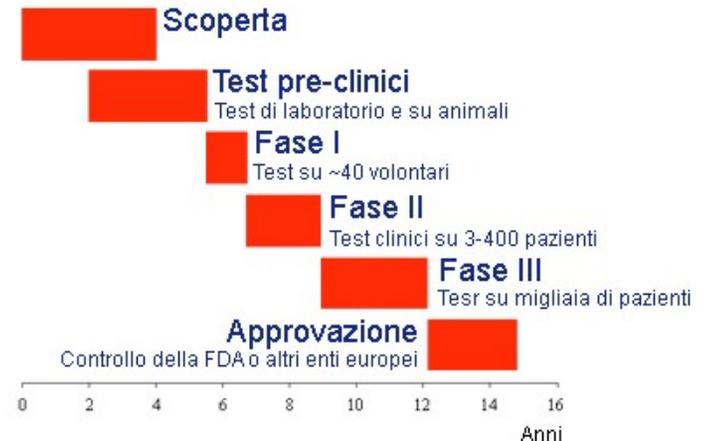
**30-40% of all new drugs fail due to poor performance at the animal – human transition**

Senza approvazione  
non c'è sperimentazione  
né mercato

La “*Regulatory science*” costituisce

-l'applicazione scientifica delle richieste regolatorie per lo sviluppo di un farmaco e la vigilanza per assicurare che solo farmaci sicuri ed efficaci siano disponibili per il sistema sanitario nazionale  
(**Regolatore**)

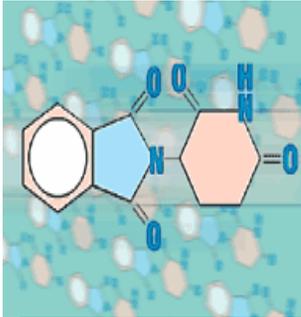
-l'applicazione di una strategia regolatoria per lo sviluppo e il mantenimento sul mercato del farmaco (**Industria**)



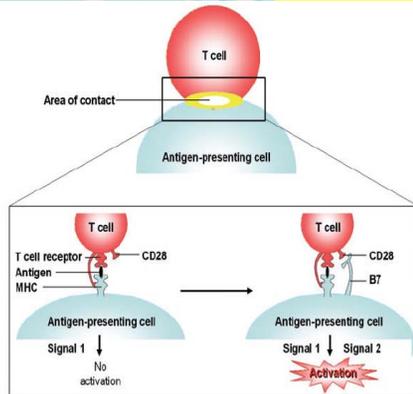
# Tragedie e Legislazione



1935 Elixir Sulfanilamide: 105 morti, 34 bambini (Ann. Intern. Med. 1995) Prima presa di coscienza “pubblica” del fatto che non è sufficiente che un composto sia efficace per essere un medicinale (dietilenglicol)



1960-62 Thalidomide > 4000 casi di focomelia (JAMA 180, 1106-114, 1962) Presa di coscienza degli addetti ai lavori e dei “regulators” del fatto che di un medicinale, la sicurezza dovesse essere stabilita prima della sua immissione sul mercato, oltre all’efficacia



13 marzo 2006: 6 giovani volontari sani trattati con TGN1412 (anticorpo monoclonale superagonista delle cellule T), dopo circa 60 minuti dall’infusione, sono colpiti da gravissima patologia associata ad un improvviso e rapido rilascio di citochine proinfiammatorie. Presa di coscienza degli addetti ai lavori e dei “regulators” del fatto che un farmaco biologico non può essere valutato con gli standard validi per un medicinale chimico

# Regolamentazione

L'attuale processo si è sviluppato proprio partendo dall'incidente del 1938 con l'Elisir di sulfonilammide e attraverso la tragedia della talidomide negli anni sessanta. Le autorità competenti sono state indotte ad incrementare il loro ruolo nello sviluppo di un farmaco.

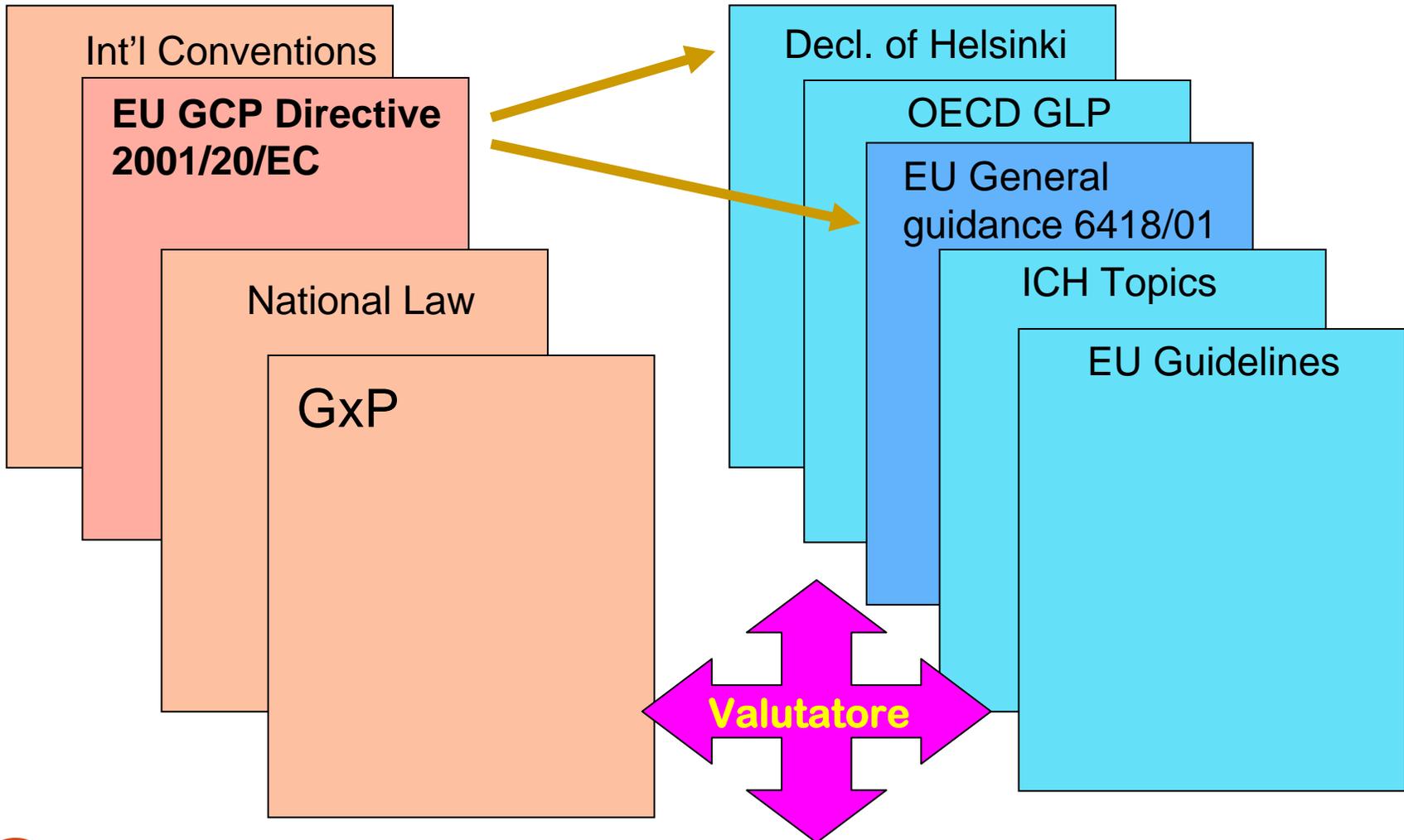
Questo è avvenuto principalmente attraverso l'introduzione di legislazioni che hanno forzato l'industria farmaceutica a saggiare nuovi farmaci per la qualità, sicurezza ed efficacia usando tecnologie farmaceutiche, esperimenti *in vitro*, modelli animali *in vivo*, e *trials* clinici controllati .

Si è quindi giunti al generale consenso, regolatorio ed industriale, che l'**approccio valutativo farmaco-tossicologico e le linee guida** sviluppate da oltre 50 anni, in particolar modo per le nuove entità chimiche, rappresentano un distillato della conoscenze scientifiche acquisite in questo ambito.

# Stumenti regolatori

Legali

Etiche e scientifiche



# Importanza delle linee guida

No

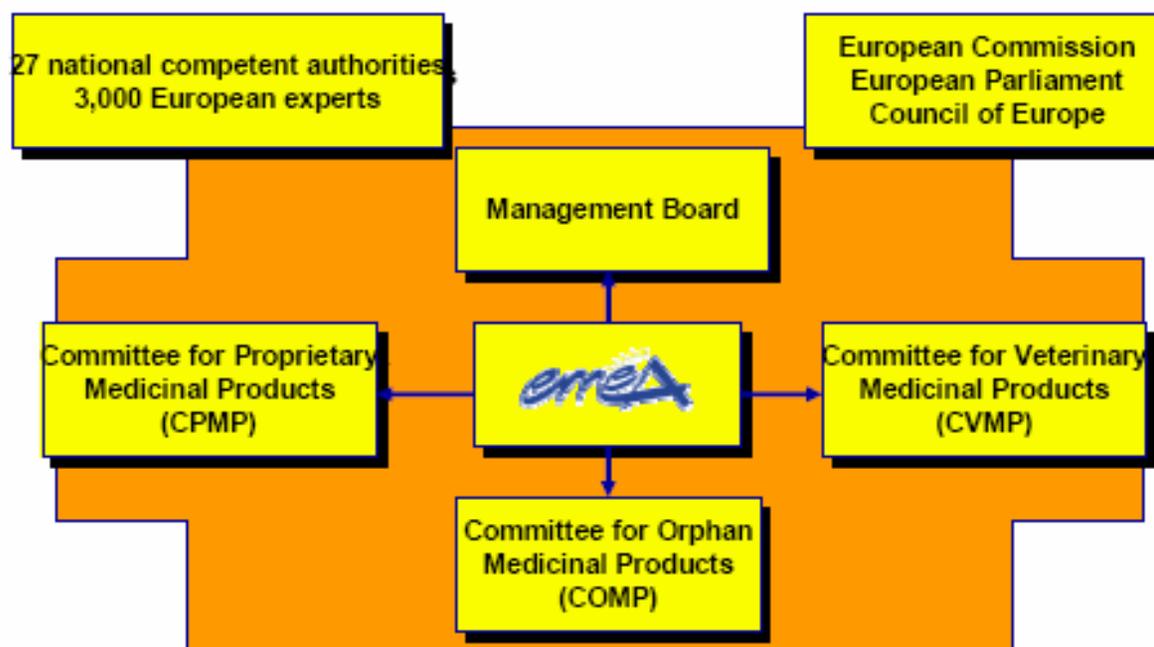


Sì



L'assenza di Linee guida condivise aumenta la discrezionalità delle autorità regolatorie dei vari Stati, esaltando divergenze interpretative e approcci valutativi non omogenei.

# EMA



# www.emea.europa.eu



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

An Agency of the European Union



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search

GO

Home Find medicine **Regulatory** Special topics Document library News & events Partners & networks About us Quick links

- Human medicines
  - Pre-authorisation
  - Post-opinion
  - Post-authorisation
  - Product information
  - Scientific advice and protocol assistance
- Scientific guidelines
  - Quality
  - Q&A on quality
  - Biologicals
  - Non-clinical
  - Clinical efficacy and safety
  - Multidisciplinary
  - ICH
  - Innovation Task Force
  - Regulatory and procedural guidance
  - SME office
  - Paediatric medicine
  - Orphan designation

Home Regulatory Human medicines Scientific guidelines

## Scientific guidelines

[Email a friend](#) [Print page](#) [Help](#)

**Important note on document formats:** All Microsoft Office documents submitted to the European Medicines Agency must be in a format compatible with MS Office 2003. Office 2007 and Office 2010 formats cannot currently be accepted.

The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) prepares scientific guidelines, in consultation with the competent authorities of the EU Member States, to help applicants prepare marketing-authorisation applications for medicinal products for human use.

Guidelines are intended to provide a basis for practical harmonisation of the manner in which the EU Member States and the European Medicines Agency interpret and apply the detailed requirements for the demonstration of quality, safety and efficacy contained in the Community directives. They also help to ensure that applications for marketing authorisation are prepared in a manner that will be recognised as valid by the Agency.

For the assurance of quality of medicinal products, [guidelines are complementary instruments to European Pharmacopoeia monographs and chapters](#).

### Compilation of European Commission and the European Medicines Agency scientific guidelines relating to medicinal products for human use

This section of the website updates and replaces the previous Volume 3 of 'The rules governing medicinal products in the European Union' (EudraLex), published by the European Commission. It contains all currently valid guidelines originally published in Volume 3 and all currently valid guidelines published by the Agency since 1995, plus their subsequent revisions and supplements. As well as adopted guidelines, it also includes concept papers, draft guidelines and overviews of comments received during the consultation on draft versions.

Depending on each guideline's current status, one or more of the following documents are available: concept paper, draft guideline, overview of comments received during the consultation period, adopted guideline. However, it should be noted that only adopted guidelines form part of EudraLex Volume 3.

The presentational order of the guidelines in this compilation has been adapted following the introduction of the Common Technical Document (CTD) format in the European Union. While the overall structure of Annex I to Directive 2001/83/EC has been followed, some adjustments have been made to account for the specific nature of certain areas or guidelines.

# Armonizzazione



Negli anni 80 iniziano discussioni bilaterali tra Europa, Giappone e USA sulla possibilità di armonizzazione, ma solo nel 1989 la *WHO Conference of Drug Regulatory Authorities* pone le basi specifiche per un'azione concreta e viene discussa una iniziativa congiunta mondo regolatorio-industria per un'armonizzazione internazionale.

**La Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione (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.

<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

# FARMACO

## Regulatory World

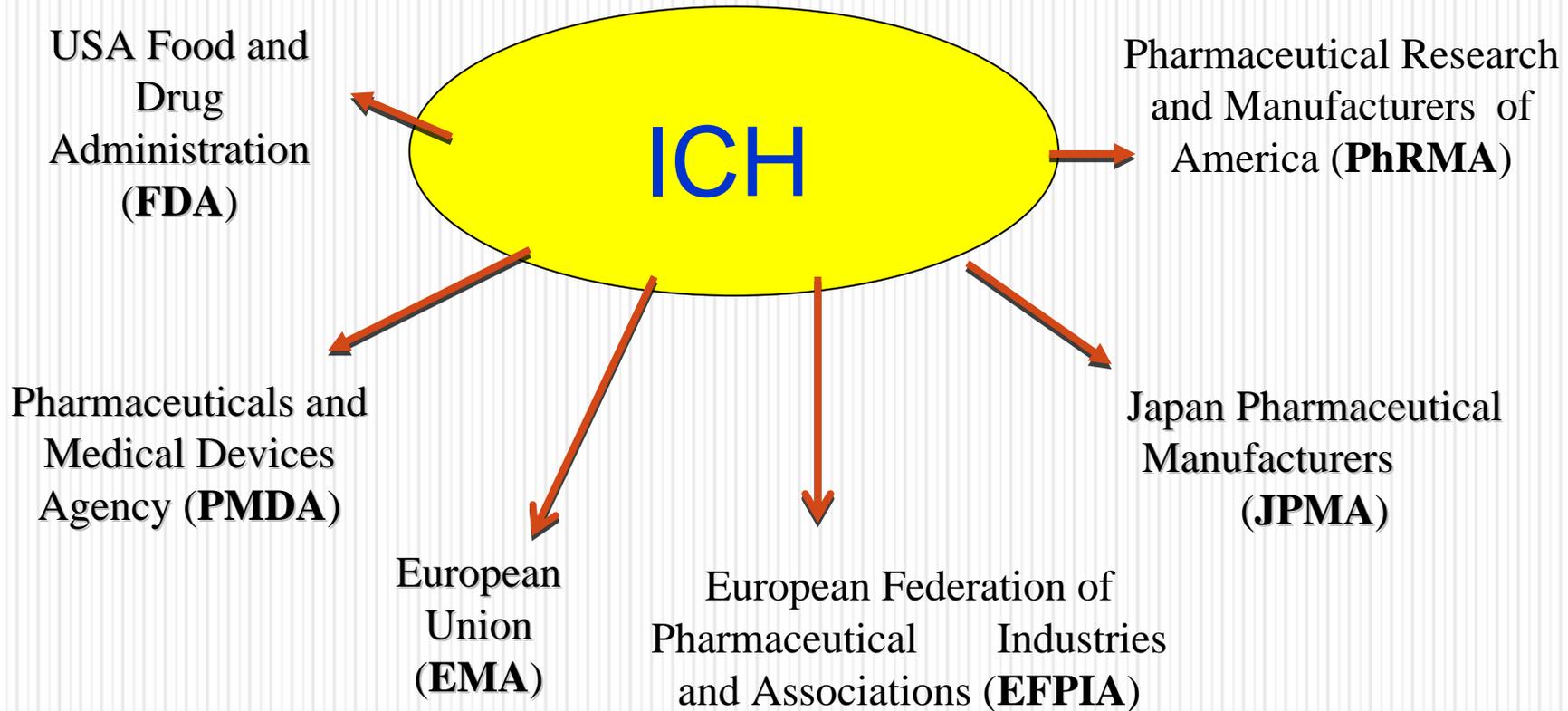


USA  
(FDA)

JAPAN  
(PMDA)

+ Canada, Australia, WHO

[www.ich.gov](http://www.ich.gov)



# ICH Topics

---

✚ **Q** "Quality" *Topics*, i.e., those relating to chemical and pharmaceutical Quality Assurance.

Examples: Q1 Stability Testing, Q3 Impurity Testing

✚ **S** "Safety" *Topics*, i.e., those relating to in vitro and in vivo pre-clinical studies.

Examples: S1 Carcinogenicity Testing, S2 Genotoxicity Testing

✚ **E** "Efficacy" *Topics*, i.e., those relating to clinical studies in human subject.

Examples: E4 Dose Response Studies

## Lo sviluppo di un medicinale e le GOOD STANDARD PRACTICE (GXP)

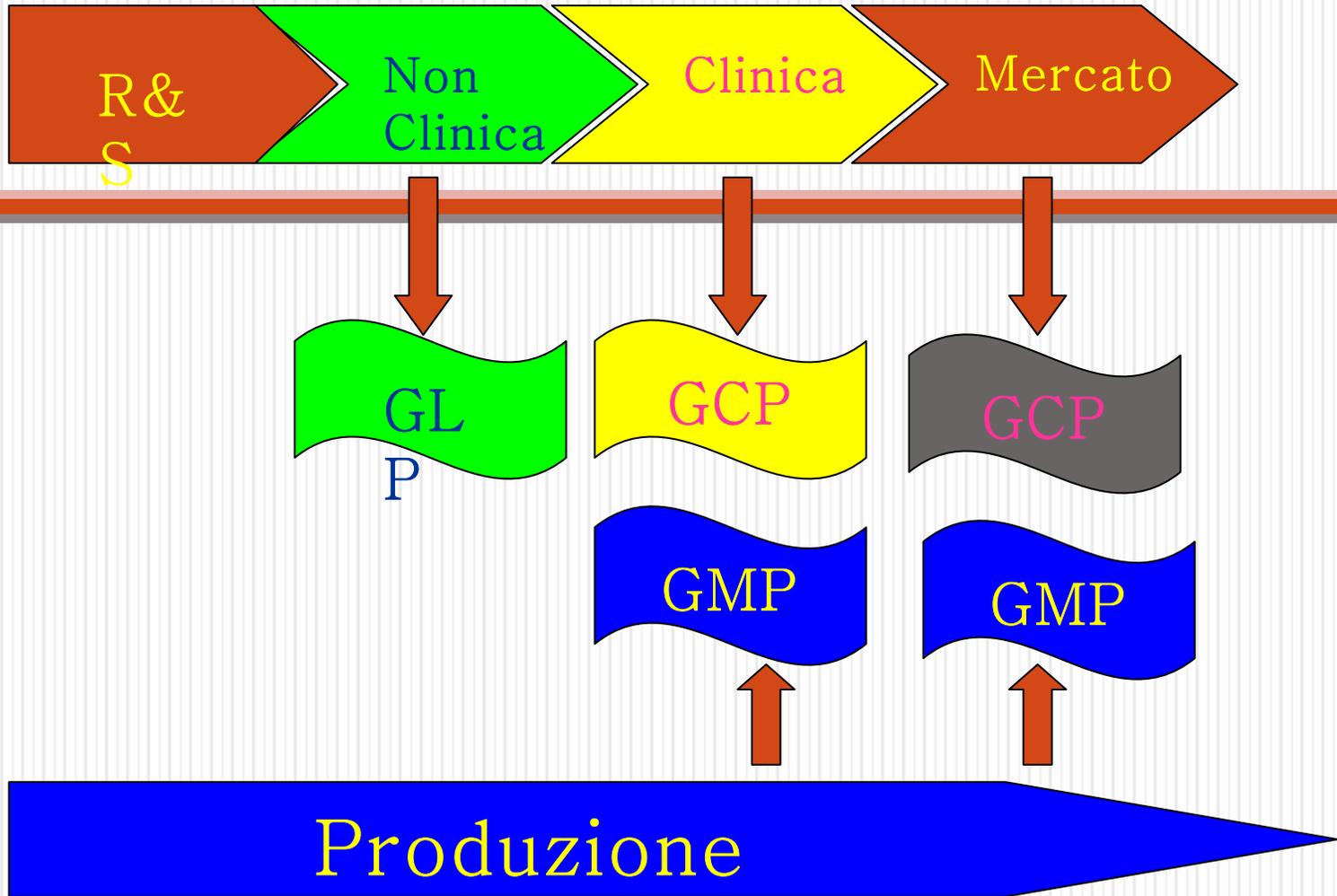
Nel processo di sviluppo dei prodotti medicinali tutte le attività debbono essere conformi ad una serie di regole note come **"Good Standard Practice"**

La GXP è un sistema di qualità rappresentata da una serie di principi operativi fondamentali per l'analisi della sicurezza ed efficacia clinica e non clinica, nonché della fabbricazione dei farmaci.

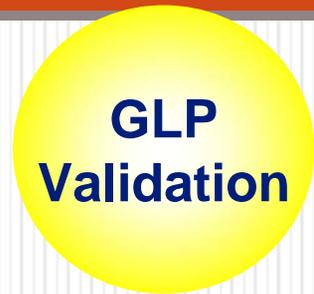
# GOOD STANDARD PRACTICE (GXP)

- ✚ 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
- ✚ *BPF, BPL, BPC acronimi italiani poco usati*

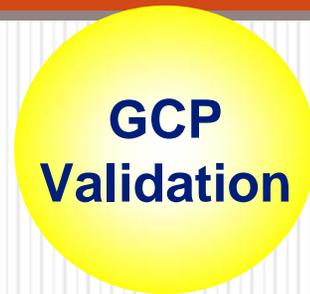
# GXP nello sviluppo di un medicinale



# GXP system



≠



≠



**According to specific rules or guidelines  
defined for each environment  
In any case Government certified (inspections)**

# EU and Italian regulatory framework

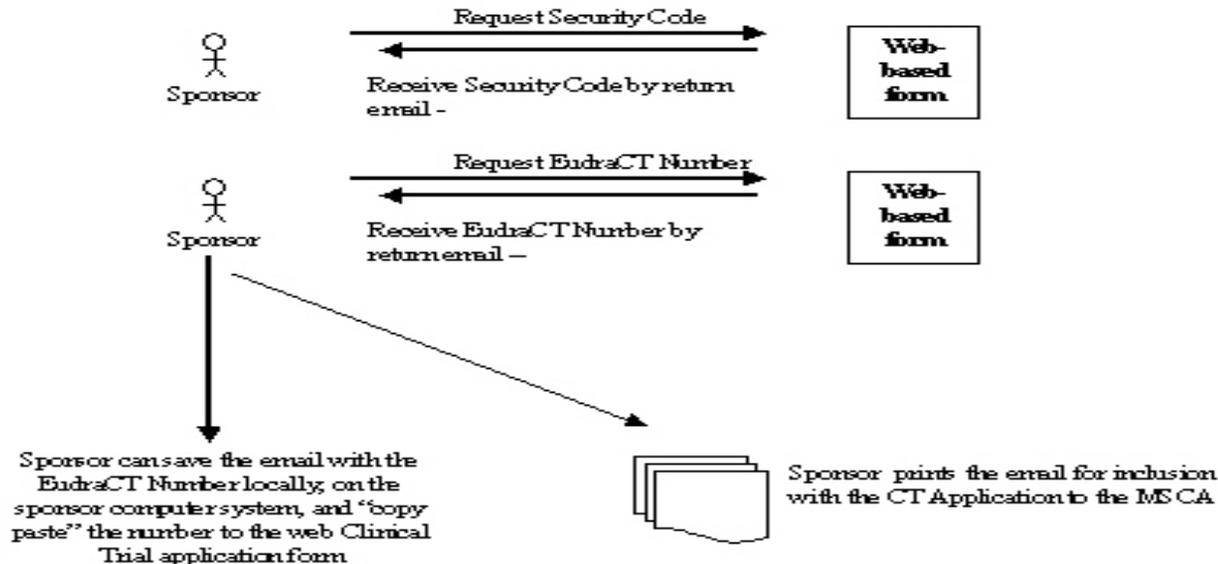
<http://eur-lex.europa.eu/>

- **Directive 2001/20/EC** of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
- **Directive 2005/28/EC** laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorization of the manufacturing or importation of such products.
- Regulations (EC) No 1901/2006, 1901/2006 and No 1394/2007), **fully and totally binding and directly applicable in all MS.**
- **DPR 439, 21 settembre 2001: Procedure a autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I**
- **D.Lgs n. 211/2003**, Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico .
- **D.Lgs. n. 200/2007**, Attuazione della Direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano
- **D.M. 21 dicembre 2007. Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'AC and EC.**
- **Decreto Ministero della Salute 2 marzo 2004 GU della Repubblica Italiana, Serie generale n. 97, del 26-4-2004: Istituzione di una banca dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica**
- **Regolamenti 1901 e 1902 del 2006 e 1394/2007.**
- <http://www.iss.it/>

# 2001/20 - 2005/28 Clinical Trial Directive

## To Get a EudraCT Number

Log on to the public web site of EudraCT



# Scopo

---

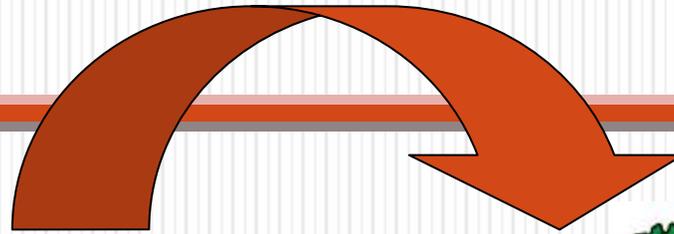
- ✚ Lo scopo è ampio– Include ogni sperimentazione clinica con qualsiasi medicinale da condursi su qualsiasi soggetto umano all'interno di ognuno dei 27 Stati membri
- ✚ Si intende semplificare i provvedimenti amministrativi che regolano i trial clinici

**Si applica al disegno, alla conduzione, alla registrazione e all'esposizione di TUTTI I trial clinici che coinvolgono prodotti sperimentali (investigational medicinal products), per usi commerciali e non-commerciali**

# Cambiamenti maggiori

- + I requisiti GCP diventano obbligatori
- + Una *Clinical Trial Application* (CTA) per tutti gli Stati Membri
- + Singole opinioni etiche per ogni Stato Membro
- + Specifica tempistica per i pareri dei Comitati etici
- + Requisiti per la richiesta di autorizzazione delle Fasi I-III
- + Lo Sponsor deve essere Europeo o avere un rappresentante legale europeo
- + La produzione dell' *Investigational Medicinal Products* (IMPs) deve essere effettuata presso siti certificati in *Good Manufacturing Practice* (GMP)

# DIRETTIVE SPERIMENTAZIONE CLINICA 2001/20 e 2005/28



DI .vo 211/2003  
DI.vo 200/2007

# D.L.VO 211/2003 Articoli 6 e 9

## **Promotore (P)**

ottenere il parere unico del CE e l' autorizzazione dell'AC

## **Autorità Competente (AC)**

Valuta la Documentazione di qualità del prodotto, le prove farmacotossicologiche precliniche (IMPD), e le informazioni di carattere clinico incluso il protocollo ed il dossier per lo sperimentatore ed autorizza la sperimentazione.

## **Comitato Etico (CE)**

Sulla base del Protocollo, e dell' *Investigator's Brochure* (IB) dossier per lo sperimentatore, emette il parere unico.

## **INIZIO SPERIMENTAZIONE**

Quando il P ha ottenuto l'autorizzazione dall'AC ed il parere unico dal CE, ed è in grado di produrre il farmaco in investigazione in GMP .

# Sperimentazione clinica di fase I in Italia

## Normativa di riferimento

---

• ***DPR 439, 21 settembre 2001***

**Procedure accertamento della  
composizione e dell'innocuità dei  
prodotti farmaceutici di nuova  
istituzione**

• ***D.L.vo 211, 24 giugno 2003***

**Attuazione della direttiva 2001/20/CE**  
*relativa all'applicazione della buona pratica clinica  
nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali  
per uso clinico*

• ***D.L.vo 200, 6 novembre 2007***

**Attuazione direttiva 2005/28/CE**  
*sui principi e linee guida dettagliate per la buona pratica  
clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a  
uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla  
fabbricazione o importazione di tali medicinali*

• ***D.M. 21 dicembre 2007***

**Modalità di inoltro della richiesta di  
autorizzazione all'AC**

# DPR 439, 21 settembre 2001

*procedure di autorizzazione*

*alla sperimentazione clinica di fase I*

## Articolo 1. Ambito di applicazione

Il presente regolamento disciplina le procedure per l'accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di **nuova istituzione** prima della sperimentazione clinica sull'uomo.

## Articolo 3

Si definisce prodotto farmaceutico di nuova istituzione un medicinale che:

- a) non sia mai stato utilizzato nell'uomo
- b) sia stato utilizzato nell'uomo, ma in modo inadeguato o insufficiente

# DPR 439, 21 settembre 2001

*procedure di autorizzazione*

*alla sperimentazione clinica di fase I*

## Articolo 2-Definizione

1. La sperimentazione clinica di fase I comprende un insieme di studi sul volontario sano o ammalato, che riguarda la **determinazione del profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico-metabolico** di un farmaco. Nei soggetti ammalati, questi studi possono includere la **valutazione di indici di efficacia**. [...]
2. Prima di procedere all'avvio della sperimentazione clinica di un medicinale di nuova istituzione, **i richiedenti sono tenuti ad acquisire il parere favorevole dell'Istituto superiore di sanità**.

# DPR 439, 21 settembre 2001

*procedure di autorizzazione  
alla sperimentazione clinica di fase I*

## Articolo 5

### *Accertamenti istruttori*

- L'Istituto superiore di sanità [...] formula un parere sulla ammissibilità alla sperimentazione di fase I del nuovo prodotto farmaceutico, in base:
  - a) alla **valutazione della qualità** del prodotto;
  - b) alla **valutazione del rapporto fra rischi prevedibili e benefici ipotizzabili** in relazione ai risultati della sperimentazione preclinica.
- **Il parere sull'ammissibilità** indica, se del caso, i limiti e le condizioni cui è subordinata la sperimentazione; esso **è comunicato entro 60 giorni**.

# DPR 439, 21 settembre 2001

*procedure di autorizzazione  
alla sperimentazione clinica di fase I*

## Articolo 5

### *Accertamenti istruttori*

Per la sperimentazione di fase I realizzata direttamente su **pazienti oncologici, portatori di AIDS** o di altre malattie per le quali i farmaci non possono essere utilizzati su volontari sani, il parere sull'ammissibilità si riferisce esclusivamente all'avvio della sperimentazione del farmaco; [...] il termine procedurale è ridotto a **30 giorni per la comunicazione dell'esito dell'attività istruttoria.**

# DPR 439, 21 settembre 2001

procedure di autorizzazione  
alla sperimentazione clinica di fase I

## Articolo 7

### *Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione*

Per l'espletamento degli adempimenti di cui all'articolo 5 è **istituita**, presso l'Istituto superiore di sanità, **la commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I.**

# D.L.vo 211, 24 giugno 2003

*Applicazione della buona pratica clinica nella sperimentazione di medicinali per uso clinico*

## Art. 2

Autorità competente  
per l'autorizzazione  
della sperimentazione di  
farmaci di nuova  
istituzione è **Istituto  
Superiore di Sanità**



## D.Lvo. 200, 6 novembre 2007

*Attuazione della direttiva 2005/28/CE*

*(principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica  
relativa a medicinali in sperimentazione clinica)*

### Articolo 33-Modifiche all'articolo 2 del D.Lvo 211/2003

L'Istituto Superiore di Sanità è autorità  
competente per **tutte le sperimentazioni di fase I**  
**(FIM e NFIM)**

# AC e CE nel D.L.vo 211/2003

## Scenari possibili in Italia

<b>AC</b>	<b>DGSP</b> Fasi >I	<b>ISS</b> <b>FASI I</b>	<b>AIFA</b> Fasi>I TA
<b>Monocentrica</b>			
<b>Multicentrica</b> Nazionale o Internazionale			
<b>CE</b>	<b>Parere unico</b>	<b>Parere unico</b>	<b>Parere unico</b>

# Sperimentazione clinica di fase I in Italia

La normativa di riferimento per la modulistica

---

**Assegnazione del Numero EudraCT**

*CTA form (modulo di domanda)*

**Documentazione**



**Osservatorio Nazionale  
sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali**

# Sperimentazione clinica di fase I in Italia

## La normativa di riferimento per la modulistica

• **DPR 439, 21 settembre 2001**

**Procedure accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione**

• **D.L.vo 211, 24 giugno 2003**

**Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico**

• **D.L.vo 200, 6 novembre 2007**

**Attuazione direttiva 2005/28/CE sui principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali**

• **D.M. 21 dicembre 2007**

**Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'AC (obbligo all'inserimento dei dati di richiesta sull'Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica dei Medicinali e compilazione CTA form)**

**GAZZETTA UFFICIALE**  
DELLA REPUBBLICA ITALIANA



PARTE PRIMA

Roma - Lunedì, 3 marzo 2008

SI PUBBLICA TUTTI  
I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00186 ROMA  
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00198 ROMA - CENTRALINO 06 85001

N. 51

**MINISTERO DELLA SALUTE**

DECRETO 21 dicembre 2007.

**Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.**

**D.M. 21 dicembre 2007**  
pubblicato su Supplemento  
ordinario alla G.U. n. 53 03.03.2008  
entrato in vigore il 04.07.2008

**2 Allegati** (Guide dettagliate per la richiesta di sperimentazione clinica all' AC e per la domanda ai CE)

**15 Appendici** (relative alle sezioni della documentazione da presentare per la richiesta).

Le appendici elencate sono di interesse dell' AC-ISS

App.1, 2, 3, 4, 5

App.9, 11, 12

# Decreto Ministeriale “CTA” 21 dicembre 2007

*Supplemento ordinario alla “Gazzetta Ufficiale”, n. 53 del 3 marzo 2008 - Serie generale*

*Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b  
Legge 23-12-1996, n.662 - Filiale di Roma*

**GAZZETTA**  **UFFICIALE**  
**DELLA REPUBBLICA ITALIANA**

*PARTE PRIMA*

Roma - Lunedì, 3 marzo 2008

SI PUBBLICA TUTTI  
I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00186 ROMA  
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00198 ROMA - CENTRALINO 06 85081

**REVISIONE**

**N. 51**

# ***Nuova linea guida della Commissione europea***

30.3.2010

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

C 82/1

II

(Comunicazioni)

COMUNICAZIONI PROVENIENTI DALLE ISTITUZIONI, DAGLI ORGANI E  
DAGLI ORGANISMI DELL'UNIONE EUROPEA

COMMISSIONE EUROPEA

**Comunicazione della Commissione — Linee guida dettagliate sulla domanda di autorizzazione relativa a una sperimentazione clinica di un medicinale per uso umano indirizzata alle autorità competenti, sulla notificazione di modifiche sostanziali e sulla dichiarazione di cessazione della sperimentazione («CT-1»)**

(2010/C 82/01)

# Sperimentazione clinica di fase I in Italia

## La normativa di riferimento per la modulistica

### *PRE-REQUISITO*

#### *Assegnazione del Numero EudraCT*

- ❑ *Il promotore deve ottenere un numero EudraCT (definito dalla Commissione europea nella “Linea guida dettagliata sul database europeo degli studi clinici-banca dati EudraCT)*
- ❑ *Il numero EudraCT deve essere chiesto una sola volta, anche nel caso che la sperimentazione interessi più Stati Membri*
- ❑ *Il numero EudraCT identifica il protocollo di studio, sia che venga condotto in un singolo centro sia in più centri.*

*Le procedure per ottenere il numero EudraCT sono descritte sul sito internet dell’Osservatorio (<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>)*

**D.M. 21 dicembre 2007**  
**Modulo di domanda- App.5**  
**(CTA form)**

---

- La firma del promotore confermerà che questi è responsabile della completezza delle informazioni fornite, che i documenti allegati contengono un resoconto accurato di tutte le informazioni disponibili, che secondo il promotore esiste un rationale per lo studio proposto e che, infine tutte le informazioni fornite all'AC e al CE si basano sugli stessi dati
- Il modulo di domanda, e la documentazione allegata (indicata nelle lista di controllo Ia) deve essere presentata all'AC

## Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC)

---

è uno strumento tecnico-scientifico operante dal 2000 con l'obiettivo di garantire la sorveglianza epidemiologica sulle sperimentazioni cliniche farmacologiche condotte in Italia, tenendone sotto controllo nel tempo l'andamento qualitativo e quantitativo.

# Sperimentazione clinica di fase I in Italia

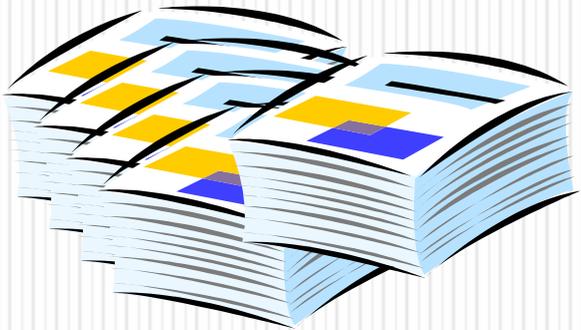
## La normativa di riferimento per la modulistica

l'OsSC è diventato uno strumento per la preparazione delle domande di autorizzazione di sperimentazioni cliniche nel formato previsto dalla normativa vigente nell'ambito dell'Unione europea e per la redazione del parere in un formato standard per tutti i Comitati etici chiamati ad esprimersi sulle sperimentazioni.

L'OsSC impegna l'Ufficio Sperimentazione Clinica dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) coadiuvato da un'équipe del Consorzio Interuniversitario per il Calcolo Automatico (CINECA); il gruppo congiunto ha sviluppato il progetto e ne cura gli aggiornamenti e la manutenzione.



L'attività di **inserimento dei dati** è affidata principalmente ai promotori di sperimentazioni cliniche, alle C.R.O (Contract Research Organization, società specializzate che, in alcuni casi, operano per conto e su incarico dei promotori), ai Comitati etici deputati alla valutazione etico-scientifica della maggior parte delle sperimentazioni cliniche e infine alle autorità competenti centrali, **l'Istituto Superiore di Sanità per le sperimentazioni di fase I** e l'Agenzia Italiana del Farmaco per sperimentazioni con terapie geniche, con terapie cellulari somatiche e come medicinali contenenti OGM di fase successiva alla prima.

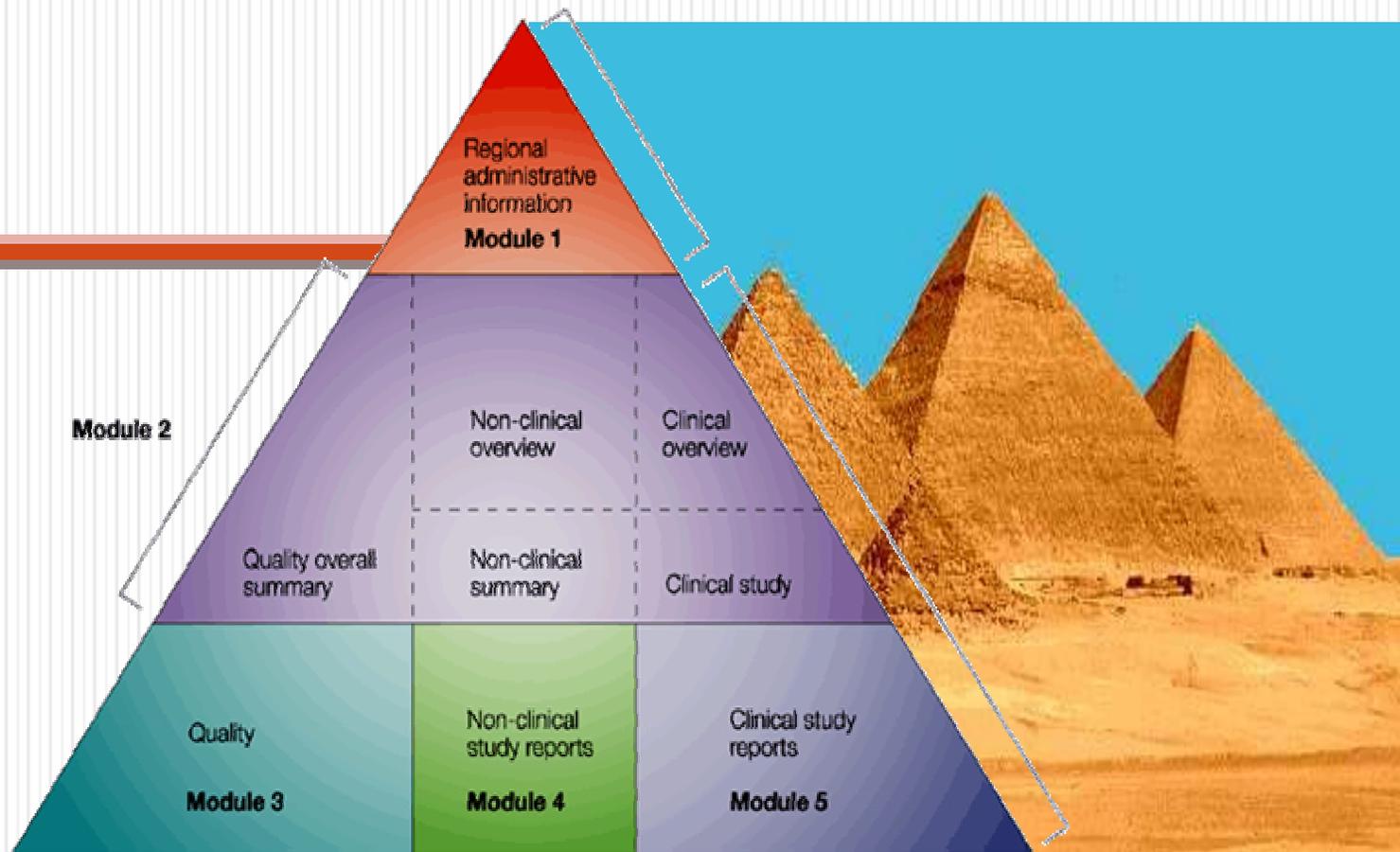


## Documentazione

Al fine di armonizzare le procedure di autorizzazione, l'EMA sollecita tutte le Autorità Competenti (AC) degli Stati Membri (SM) ad utilizzare modulistiche per la documentazione il più possibile analoghe a quelle per le valutazioni europee evitando linee guida nazionali.

Per la valutazione di sperimentazione *First Time* in Human (FTIH) o *First in Man* (FIM), si segue in linea generale il *template* degli *Assesment Report* europei (Day 80 AR), adattandolo al dossier di fase I (**Investigational Medicinal Product Dossier- IMPD**), che non è un completo CTD (*Common Technical Document*).

# CTD



# Documentazione (D.M. 21.12.2007)

resta in linea alla Comunicazione  
della Commissione Europea (marzo 2010)

## ✓ **Dossier del prodotto medicinale sperimentale** (Investigational Medicinal Product Dossier- IMPD)

Dati di **QUALITA'** del prodotto,  
Dati **NON CLINICI** di **FARMACOGIA E TOSSICOLOGIA**  
Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico  
Valutazione del **beneficio e del rischio assoluto**

- ✓ **Dossier del prodotto medicinale Non sperimentale (NIMP)**
  - ✓ **RCP** per prodotti autorizzati in EU e utilizzati conformemente ad esso
  - ✓ Le stesse informazioni previste dall'IMP negli altri casi

## ✓ **Protocollo clinico** proposto

## ✓ **Dossier per lo sperimentatore** (Investigator's Brochure- IB)

# DM 21.12.2007

## Documentazione IMPD

---

Il Promotore è tenuto ad inviare, per quanto possibile, le informazioni richieste nell'IMPD completo suddivise secondo le tematiche elencate nelle Appendici del DM 21.12.2007:

- nell'Appendice 1 (*qualità*)
- nell'Appendice 2 (*dati non clinici*)
- nell'Appendice 3 (*dati clinici:precedenti esp.*)

# DM 21.12.2007

## Documentazione

### IMPD-qualità –App.1

Il Promotore è tenuto ad inviare, a corredo della domanda, i riassunti dei dati chimici, farmaceutici e biologici su ogni prodotto oggetto della richiesta di sperimentazione.

- ❑ secondo le tematiche elencate nell'App.1 del DM 21.12.2007 (estratto del CTD):
  - ❑ Principio attivo (Produzione, Caratterizzazione, Controllo)
  - ❑ Prodotto medicinale (composizione, sviluppo farmaceutico, produzione, controllo eccipienti e del prod. medicinale, sostanze standard. Sistema di chiusura dei contenitori, stabilità)

- ❑ riferimento alle linee guida *CHMP/QWP/185401 final*

*“Guideline on the requirements to chemical and pharmaceutical quality documentation concerning Investigational Medicinal Product in clinical trials”*

e *EMA/CHMP/BWP/534898/2008* in draft

*“Guideline on the Requirements for Quality Documentation Concerning Biological Investigational Medicinal Products in Clinical Trials”*



# Documentazione Qualità- GMP

**Produzione:** I farmaci per uso sperimentale devono essere prodotti in accordo alle GMP, secondo la direttiva 2003/94/CE e secondo l'**allegato 13 alle GMP** del luglio 2003.

I Promotori sono tenuti a presentare **copia dell'autorizzazione alla produzione dell'IMP** per:

- Prodotti senza AIC in EU o
- Prodotti in EU o
- Prodotti in Paesi extra EU con MRP di medicinali sperimentali della stessa tipologia di quelli utilizzati nella sperimentazione (l'elenco dei paesi è disponibile sul sito:

<http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

# Documentazione Qualità-GMP

Per gli altri prodotti (extra EU), I Promotori sono tenuti a presentare **Certificazione della persona qualificata di uno Stato membro (QP) che attesti che:**

- Sito di produzione opera in accordo con norme GMP per lo meno equivalenti alle GMP europee
- Ogni lotto di produzione è stato sottoposto a tutte le analisi, test o controlli rilevanti e necessari per confermarne la qualità;
- Certificato GMP per ogni sostanza biologicamente attiva
- Copia dell'autorizzazione all'importazione nello SM e dell'autorizzazione alla produzione dell'officina del Paese Terzo dalla quale viene importato l'IMP

# Documentazione IMPD-Farmacologia e Tossicologia Non-Clinica-App.2

Il Promotore è tenuto ad inviare, per quanto possibile, le informazioni non-cliniche nell'IMPD completo suddivise secondo le tematiche elencate **nell'Appendice 2 del DM 21.12.2007**

- ❑ Farmacodinamica (primaria, secondaria, sicurezza farmacologica, interazione farmacodinamica)
- ❑ Farmacocinetica (metodi di analisi, ADME, Interazioni farmacologiche farmacocinetiche)
- ❑ Tossicologia (tossicità per dose singola, tossicità ripetuta, tossicocinetica)
- ❑ Genotossicità (*In vitro*, *In vivo*)
- ❑ Tollerabilità locale
- ❑ Altri studi di tossicità (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 geniche)

# Documentazione IMPD-Farmacologia e Tossicologia Non-Clinica App.2

Il Promotore è tenuto ad inviare, a corredo della domanda, **i riassunti dei dati non clinici di farmacologia e tossicologia** e nel caso non sia possibile farlo, fornire le relative motivazioni.

E' preferibile presentare i dati in **tabelle** accompagnate da brevi commenti che evidenzino i punti più salienti. **Il riassunto dei dati forniti deve essere sufficientemente informativo** ai fini della valutazione dell'adeguatezza degli stessi e degli studi condotti.

# Documentazione IMPD-Farmacologia e Tossicologia Non-Clinica

## Gli studi devono soddisfare i requisiti delle norme GLP

---

- ❑ Farmacodinamica (primaria, secondaria, sicurezza farmacologica, interazione farmacodinamica)
- ❑ Farmacocinetica (metodi di analisi, ADME, Interazioni farmacologiche farmacocinetiche)
- ❑ Tossicologia (tossicità per dose singola, tossicità ripetuta, tossicocinetica)
- ❑ Genotossicità (*In vitro*, *In vivo*)
- ❑ Tollerabilità locale
- ❑ Altri studi di tossicità (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 geniche)

# Documentazione

precedenti studi clinici, dati sull'uso clinico  
e per la valutazione del beneficio  
e del rischio assoluto- App. 3

Deve essere prodotta in accordo all'elenco delle **tematiche dell'appendice 3 del DM 21.12.2007**, ove applicabili, da integrare secondo necessità:

- ❑ Farmacologia clinica (meccanismo d'azione primario, effetti farmacologici secondari, interazioni farmacodinamiche)
- ❑ Farmacocinetica clinica (ADME, farmacocinetica dei metaboliti attivi, relazione concentrazione plasmatica-effetto, dosaggio e tempo-dipendenza, popolazione speciale di pazienti, interazioni)
- ❑ Esposizione nell'uomo (sicurezza, efficacia, studi su pazienti e volontari sani)
- ❑ Determinazione dei rischi e dei benefici

# Documentazione

## IMPD semplificato (prodotto NFIM)

E' previsto un IMPD semplificato qualora tutte le informazioni relative al prodotto da sperimentare siano state valutate precedentemente:

- quale parte di una AIC in un qualsiasi Stato Membro della UE, oppure
- in una precedente richiesta di autorizzazione all'Autorità competente destinataria della domanda (dati sul prodotto e supplementi richiesti sono descritti in App.1 del DM 21.12.2007).

Il Promotore può altresì sottoporre la versione corrente del **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)** al posto dell'IMPD qualora il prodotto abbia una AIC in un qualsiasi Stato Membro della UE e sia utilizzato nella medesima forma farmaceutica e via di somministrazione, per le stesse indicazioni e con un regime di dosaggio descritto nell'RCP.

Documentazione (D.M. 21.12.2007)

resta in linea alla Comunicazione della Commissione

Europea: [Detailed guidance CTA - marzo 2010.pdf](#)

## ✓ **Dossier del prodotto medicinale sperimentale** (Investigational Medicinal Product Dossier- IMPD)

Dati di QUALITA' del prodotto,

Dati NON CLINICI di FARMACOGIA E TOSSICOLOGIA

Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico

Valutazione del beneficio e del rischio assoluto

### ✓ **Dossier del prodotto medicinale Non sperimentale (NIMP)**

✓ RCP per prodotti autorizzati in EU e utilizzati conformemente ad essa

✓ Le stesse informazioni previste dall'IMP negli altri casi

## ✓ **Protocollo clinico proposto**

## ✓ **Dossier per lo sperimentatore**

(Investigator's Brochure- IB)

# Documentazione

## Protocollo proposto

Il disegno dello studio e la preparazione del protocollo, è opportuno che tenga in considerazione i principi illustrati nella **linea guida dettagliata** del CHMP dell'EMA sulle **strategie per identificare i rischi di una sperimentazione clinica con medicinali sperimentali somministrati per la prima volta nell'uomo**



European Medicines Agency

London, 19 July 2007

Doc. Ref.EMA/CHMP/SWP/28367/07

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-  
HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

Il Contenuto ed il formato del protocollo devono rispettare quanto previsto dalle **Norme di Buona Pratica Clinica**

# Documentazione

## Protocollo proposto

---

- **Titolo**
- **Codice specifico, Numero e Data della versione**
- **Responsabile dello studio**
  
- Background scientifico
- Scelta dei soggetti
- Razionale per la scelta della prima dose
- Obiettivi
- Scelta dei criteri di arruolamento dei pazienti
- Schema dello studio
- Piano di trattamento (definizione delle coorti, schemi di incremento della dose e precauzioni)
- Monitoraggio degli eventi avversi
- Criteri di valutazione delle risposte
- Analisi dei risultati e statistica
- Consenso informato (solo per gli aspetti di competenza dell'AC)
- **Sinossi del Protocollo in Italiano**

Documentazione (D.M. 21.12.2007)  
resta in linea alla Comunicazione della  
Commissione Europea: [Detailed guidance CTA -  
marzo 2010.pdf](#)

✓ **Dossier del prodotto medicinale sperimentale**  
(Investigational Medicinal Product Dossier- IMPD)

Dati di QUALITA' del prodotto,  
Dati NON CLINICI di FARMACOGIA E TOSSICOLOGIA  
Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico  
Valutazione del beneficio e del rischio assoluto

- ✓ **Dossier del prodotto medicinale Non sperimentale (NIMP)**
  - ✓ RCP per prodotti autorizzati in EU e utilizzati conformemente ad essa
  - ✓ Le stesse informazioni previste dall'IMP negli altri casi

✓ **Protocollo clinico** proposto

✓ **Dossier per lo sperimentatore**  
(Investigator's Brochure- IB)

# Dossier per lo sperimentatore

## (Investigator's Brochure- IB)

Il contenuto, il formato e le procedure di aggiornamento dell'IB devono essere redatte con le evidenze disponibili aggiornate, **a supporto del rationale dello studio clinico proposto** e della sicurezza d'uso del prodotto medicinale

L' **RCP sostituirà l'IB** a condizione che il prodotto sperimentale sia già autorizzato in uno qualsiasi degli Stati Membri e **venga utilizzato secondo quanto previsto dall'AIC.**

**Nel caso le condizioni di impiego dell'IMP differiscano da quelle autorizzate, l'RCP deve essere integrato con una Sintesi dei dati clinici e non clinici rilevanti che supportino l'utilizzo dell'IMP nella sperimentazione**

L'IB aggiornata o RCP, quando applicabile, rappresenta il documento di riferimento per valutare se ogni reazione avversa che si potrebbe manifestare durante la sperimentazione clinica sia attesa o inattesa

# D.M. 21 dicembre 2007

## Modulo di domanda –App. 5(CTA form)

**REVISIONATA**  
**Determina AIFA del 07.03.2011**

3-3-2008

Supplemento ordinario alla GAZZETTA UFFICIALE

Serie generale - n. 53

### Appendice 5

**MODELLO DI DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALLE AUTORITA' COMPETENTI  
E DI PARERE AI COMITATI ETICI  
PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI AD USO UMANO**

**Compilare e stampare il presente modello nel sito Internet dell'OsSC:**

<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>

*Parte riservata all'Autorità competente e al comitato etico:*

Data di ricezione della presente domanda   _ _ / _ _ / _ _ _ _ _	Data richiesta di ulteriori informazioni   _ _ / _ _ / _ _ _ _ _	Obiezioni motivate / parere negativo <input type="checkbox"/> Data:   _ _ / _ _ / _ _ _ _ _
Data della richiesta di informazioni		

# Revisione appendice 5 (CTA form)

---

**Aggiornamento della sezione relative ai Prodotti per le terapie avanzate**  
(Direttiva UE 2001/83 e modifiche, Regolamento 1394/2007)

Descrizione più dettagliata delle **modalità di utilizzo del medicinale sperimentale, per sperimentazioni di fase I**

Specifici riferimenti agli studi che sono parte di un **Piano di Indagine Pediatrica (PIP)**

**Verifica dei requisiti relativi alla produzione/importazione dei medicinali sperimentali ed il ruolo delle farmacie ospedaliere pubbliche/laboratori pubblici di medicina nucleare, sia nell'ambito della sperimentazione "profit" che "non profit" (decreto legislativo n. 200/2007)**

Conformità del data set ai requisiti adottati dalla Commissione europea in tema di registri pubblici

# Emendamenti

Documentazione

# Tipi di emendamenti

---

- Emendamenti sostanziali al protocollo che richiedono autorizzazione dell'AC
- Emendamenti sostanziali al protocollo notificati (con presa d'atto dell'AC)
- Emendamenti non sostanziali (non inviati all'AC)

# Definizione di emendamento sostanziale

D.L.vo 211/2003 Art. 10, comma 1 lettera a

## Emendamenti sostanziali

Quelli che siano *“tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l’interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significativi in relazione allo svolgimento clinico dello studio”*

Gli emendamenti allo studio **vengono classificati “SOSTANZIALI” dal Promotore** quando si ritiene che possano avere un probabile impatto significativo su uno o più dei seguenti aspetti:

- La sicurezza o l’integrità fisica o mentale dei soggetti e degli aspetti etici della sperimentazione;**
- Il valore scientifico dello studio;**
- La conduzione o la gestione dello studio;**
- La qualità o la sicurezza di ogni IMP utilizzato nello studio**

# Emendamenti sostanziali

D.M. 21.12.2007

## ➤ Emendamenti sostanziali al protocollo che richiedono autorizzazione (App. 4 DM 21.12.2007)

- Emendamenti relativi al protocollo
- Variazioni che impattano sulla valutazione “Rischio-beneficio”
- Emendamenti dell’IMP (sez. qualità)
- Variazioni della parte Non clinica qualora siano rilevanti per lo studio in corso
- Variazione dello sperimentatore coordinatore

## ➤ Emendamenti sostanziali al protocollo notificati (App. 4 DM 21.12.2007) (l’AC fa una presa d’atto)

- Emendamenti relativi alla gestione dello studio (variazione del promotore, rappresentante legale o CRO.
- Emendamenti urgenti (ai fini della protezione dei soggetti quando nuovi dati collegati alla conduzione dello studio o allo sviluppo dell’IMP possono influenzare la sicurezza dei soggetti)

# Aspetti valutativi

PRE-Clinica  
NON Clinica

# Indagini precliniche prima di una fase I FIM

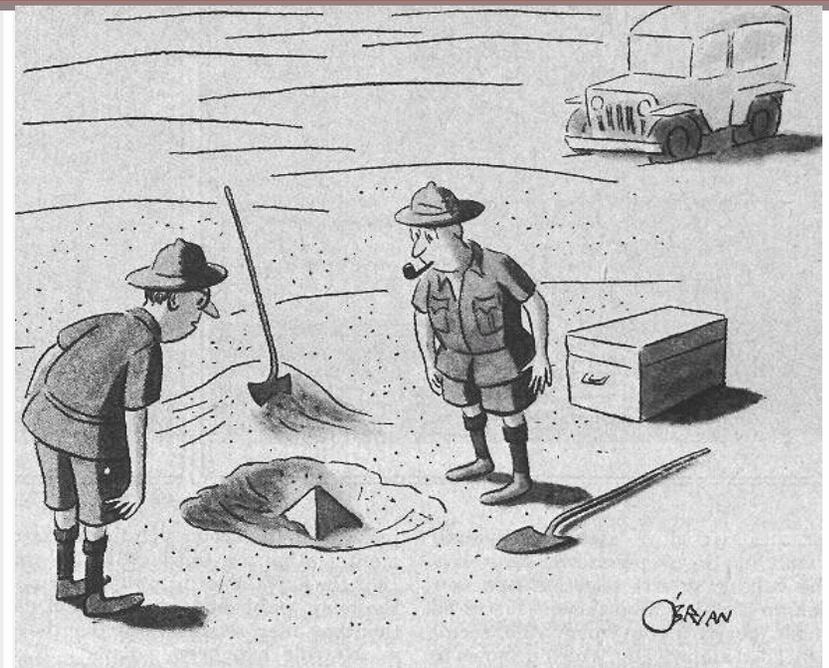
## Farmacodinamica

Primaria: effetto principale, meccanismo d'azione *in vitro* ed *in vivo*, modelli animali di malattia se disponibili.

Secondaria: effetti diversi da quello principale (esagerazione dell'effetto)

"Safety" farmacologica effetti indesiderati su organi e sistemi non sede dell'attività farmacologica primaria

- Tossicologia: la ricerca dell'inaspettato



*"This could be the discovery of the century. Depending, of course, on how far down it goes."*

# Dati preclinici per una fase I

- ✚ Proof-of-Principle
- ✚ Profilo farmacologico
- ✚ Profilo farmacocinetico
- ✚ Relazione Dose-risposta
- ✚ Safety farmacologica (GPL)
- ✚ Tossicologia: mutagenesi, dose singola e ripetuta (GPL)
- ✚ NOAEL (GPL)

**NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)**



# I lotti per gli studi BPL non clinici

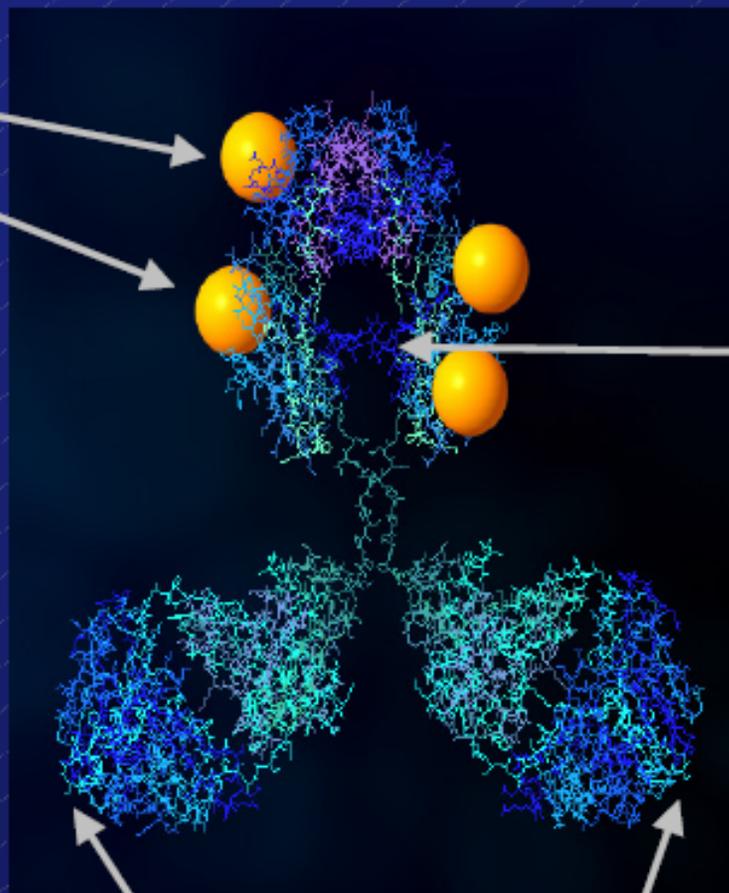
---

I prodotti utilizzati negli studi non clinici devono essere rappresentativi di quelli che saranno utilizzati nei *trials* clinici, ma non vi è obbligo di preparazione dei lotti in accordo all'articolo 13 del DL.vo 211/ 2003 (GMP)

# Compared to Small Molecule Drugs Biologics are Complex

Potent effector molecules, conjugate, and/or glycosylation sites

**Comments:**  
Non oral ROA  
Large size  
complex 3-D structure  
SAR difficult  
Variant forms  
No metabolites



Disulfide bond

Tumor-targeting regions



Aspirina:

Peso molecolare 180

From: M. Sanicola, V. Bailly

Gli studi/requisiti necessari come base della sezione qualità/non clinica dell'IMPDP completo e per il protocollo proposto sono delineati nelle relative linee guida disponibili sul sito web dell'EMA: [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

An Agency of the European Union

**EUROPEAN MEDICINES AGENCY**  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Text size: [A](#) [A](#) [A](#) Site-wide search

[Home](#) [Find medicine](#) **Regulatory** [Special topics](#) [Document library](#) [News & events](#) [Partners & networks](#) [About us](#)

Home > Regulatory > Human medicines > Scientific guidelines

## Scientific guidelines

[Email a friend](#) [Print page](#) [Help](#)

**Important note on document formats:** All Microsoft Office documents submitted to the European Medicines Agency must be in a format compatible with MS Office 2003. Office 2007 and Office 2010 formats cannot currently be accepted.

The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) prepares scientific guidelines, in consultation with the competent authorities of the EU Member States, to help applicants prepare marketing-authorisation applications for medicinal products for human use.

Guidelines are intended to provide a basis for practical harmonisation of the manner in which the EU Member States and the European Medicines Agency interpret and apply the detailed requirements for the demonstration of quality, safety and efficacy contained in the Community directives. They also help to ensure that applications for marketing authorisation are prepared in a manner that will be recognised as valid by the Agency.

For the assurance of quality of medicinal products, [guidelines are complementary instruments to European Pharmacopoeia monographs and chapters](#).

### Compilation of European Commission and the European Medicines Agency scientific guidelines relating to medicinal products for human use

This section of the website updates and replaces the previous Volume 3 of 'The rules governing medicinal products in the European Union' (EudraLex), published by the European Commission. It contains all currently valid guidelines originally published in Volume 3 and all currently valid guidelines published by the Agency since 1995, plus their subsequent revisions and supplements. As well as adopted guidelines, it also includes concept papers, draft guidelines and overviews of comments received during the consultation on draft versions.

Depending on each guideline's current status, one or more of the following documents are available: concept paper, draft guideline, overview of comments received during the consultation period, adopted guideline. However, it should be noted that only adopted guidelines form part of EudraLex Volume 3.

The presentational order of the guidelines in this compilation has been adapted following the introduction of the Common Technical Document (CTD) format in the European Union. While the overall structure of Annex I to Directive 2001/83/EC has been followed, some adjustments have been made to account for the specific nature of certain areas or guidelines.

Human medicines

- Pre-authorisation
- Post-opinion
- Post-authorisation
- Product information
- Scientific advice and protocol assistance
- Scientific guidelines**
  - Quality
  - Q&A on quality
  - Biologicals
  - Non-clinical
  - Clinical efficacy and safety
  - Multidisciplinary
  - ICH
  - Innovation Task Force
  - Regulatory and procedural guidance
  - SME office
  - Paediatric medicine
  - Orphan designation



European Medicines Agency

June 2009  
CPMP/ICH/286/95

**ICH Topic M 3 (R2)  
Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of  
Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals**

**Step 4**

**NOTE FOR GUIDANCE ON NON-CLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT  
OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR  
PHARMACEUTICALS  
(CPMP/ICH/286/95)**

TRANSMISSION TO CHMP	July 2008
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	July 2008
DEADLINE FOR COMMENTS	October 2008
APPROVAL BY CHMP	June 2009
DATE FOR COMING INTO OPERATION	December 2009

# Preclinical studies needed for Phase 1

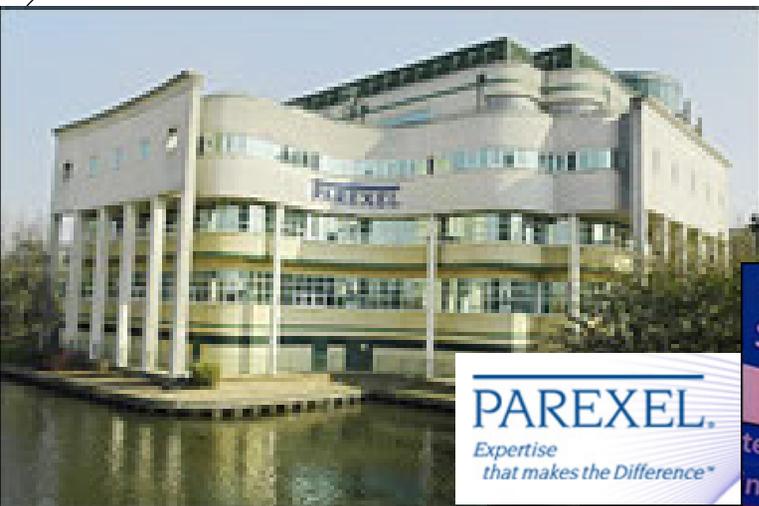
ICHM3: Non clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials  
for Pharmaceuticals

Study	Biologics	Small Molecules
Pharmacology	Yes	Yes
Safety Pharmacology	Maybe (usually incorporated in general toxicology study)	Yes (usually standard models)
Pharmaco/Toxicokinetics	Yes (1 species acceptable)	Yes (2 species)
Toxicology (acute/repeat dose)	Yes (1 species acceptable)	Yes (2 species)
Genotoxicity	Generally Not Required	Yes

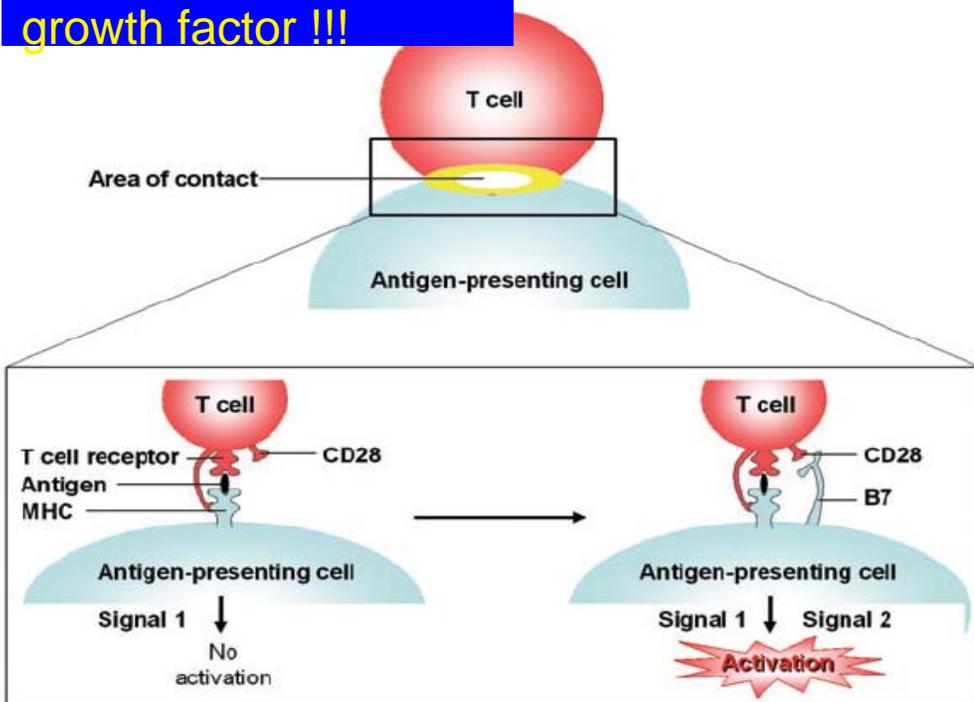
# Preclinical studies needed for Phase 1

ICHM3: Non clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials  
for Pharmaceuticals

Study	Biologics	Small Molecules
<b>Tissue cross-reactivity</b>	Yes (monoclonal antibodies)	Not Required
<b>Local Tolerance</b>	Yes (incorporated in toxicology study)	Yes



TGN 1412 a first universal T cell growth factor !!!



13 marzo 2006: 6 giovani volontari sani trattati con TGN1412 (anticorpo monoclonale superagonista delle cellule T), dopo circa 60 minuti dall'infusione, sono colpiti da gravissima patologia associata ad un improvviso e rapido rilascio di citochine proinfiammatorie. Presa di coscienza degli addetti ai lavori e dei "regolatori" del fatto che un farmaco biologico non può essere valutato con gli standard validi per un medicinale chimico

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-  
HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS**

<b>DRAFT AGREED BY CHMP EXPERT GROUP</b>	6 March 2007
<b>ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION</b>	22 March 2007
<b>END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)</b>	23 May 2007
<b>AGREED BY CHMP EXPERT GROUP</b>	4 July 2007
<b>ADOPTION BY CHMP</b>	19 July 2007
<b>DATE FOR COMING INTO EFFECT</b>	1 September 2007

<b>KEYWORDS</b>	First-in-human, Phase I clinical trials, identification of risk, non-clinical requirements, animal models, MABEL, risk mitigation strategies
-----------------	--

## GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

### EXECUTIVE SUMMARY

This guideline is intended to assist sponsors in the transition from **non-clinical to early clinical development**. It identifies **factors influencing risk** for new investigational medicinal products and considers **quality aspects, non-clinical and clinical testing strategies and designs for first-in-human clinical trials**. Strategies for mitigating and managing risk are given, including the calculation of the **initial dose** to be used in humans, the **subsequent dose escalation**, and **the conduct of the clinical trial**.

# Potential risk factors in pre-clinical to clinical transition

- ✦ potential to cause severe disturbance to vital body systems
- ✦ novel agents and novel mechanisms of action
- ✦ species-specificity making pre-clinical risk-assessment difficult
- ✦ agonistic or stimulatory actions
- ✦ the potency of an agent compared with the natural ligand
- ✦ multifunctional agents, eg bivalent antibodies, FcR binding
- ✦ cell-associated targets
- ✦ targets that by-pass normal control mechanisms
- ✦ immune system targets
- ✦ targets in systems with potential for large biological amplification

These criteria should be taken into account on a case-by-case basis when deciding whether or not a new medicinal product is of potential high-risk.

# Criticità nella valutazione degli studi di Non Clinica

---

*Dimostrazione della rilevanza del modello animale*

*Farmacodinamica*

*Farmacocinetica*

*“Safety Pharmacology”*

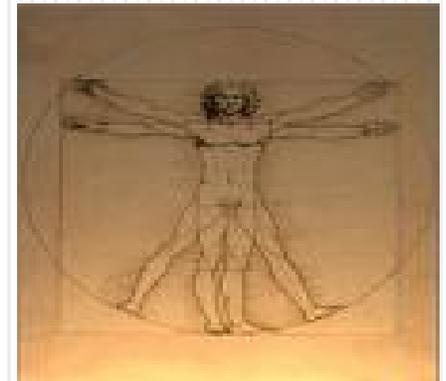
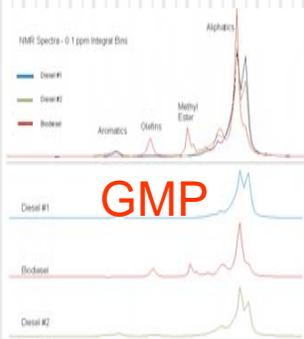
*Tossicologia*

*Stima della prima dose nell'uomo*

**STIMA della prima dose**

# Massima dose sicura da somministrare

Lo scopo principale della valutazione dei dati di sicurezza preclinica è riuscire ad individuare la dose iniziale per la prima somministrazione clinica



# FDA method ( 4 steps)

1) Determine  
the NOAELS  
(mg/kg)

$$\text{Dose(mg)} = a \cdot W^b$$

Human: H, dose mg/kg      Wh, weight kg  
Animal: A, dose mg/kg      Wa, weight kg

$$H \cdot Wh = a \cdot Wh^b$$
$$A \cdot Wa = a \cdot Wa^b$$
$$H = A \left( \frac{Wa}{Wh} \right)^{(1-b)}$$
$$\text{HED(mg/kg)} = \text{NOAEL} \left( \frac{Wa}{Wh} \right)^{0.33}$$

2) Human  
equivalent  
doses (HED)

3) Pick HED  
from most  
relevant species

Choose Safety  
Factor (SF)

4) HED divided for SF

Maximum recommended  
starting dose (MRSD)

Lowering dose e.g calculation  
based on Pharmacologically active  
dose (PAD)

# Quale specie è ritenuta più rilevante?

---

- ADME (Assorbimento/Distribuzione/metabolismo/Escrezione)
- Precedenti esperienze con molecole della stessa classe

In realtà queste informazioni non sono sempre così prontamente disponibili

**Scelta della specie più sensibile potrebbe essere un'opzione valida, per es. quella con il più basso valore di HED**

# Calcolo HED

- Basato su un approccio allometrico:
- Conversione basata sulla normalizzazione della dose/superficie corporea (BSA) poichè NOAEL o MTD danno una buona correlazione tra le specie quando vengono normalizzate per il BSA

**HED= Human Equivalent Dose**

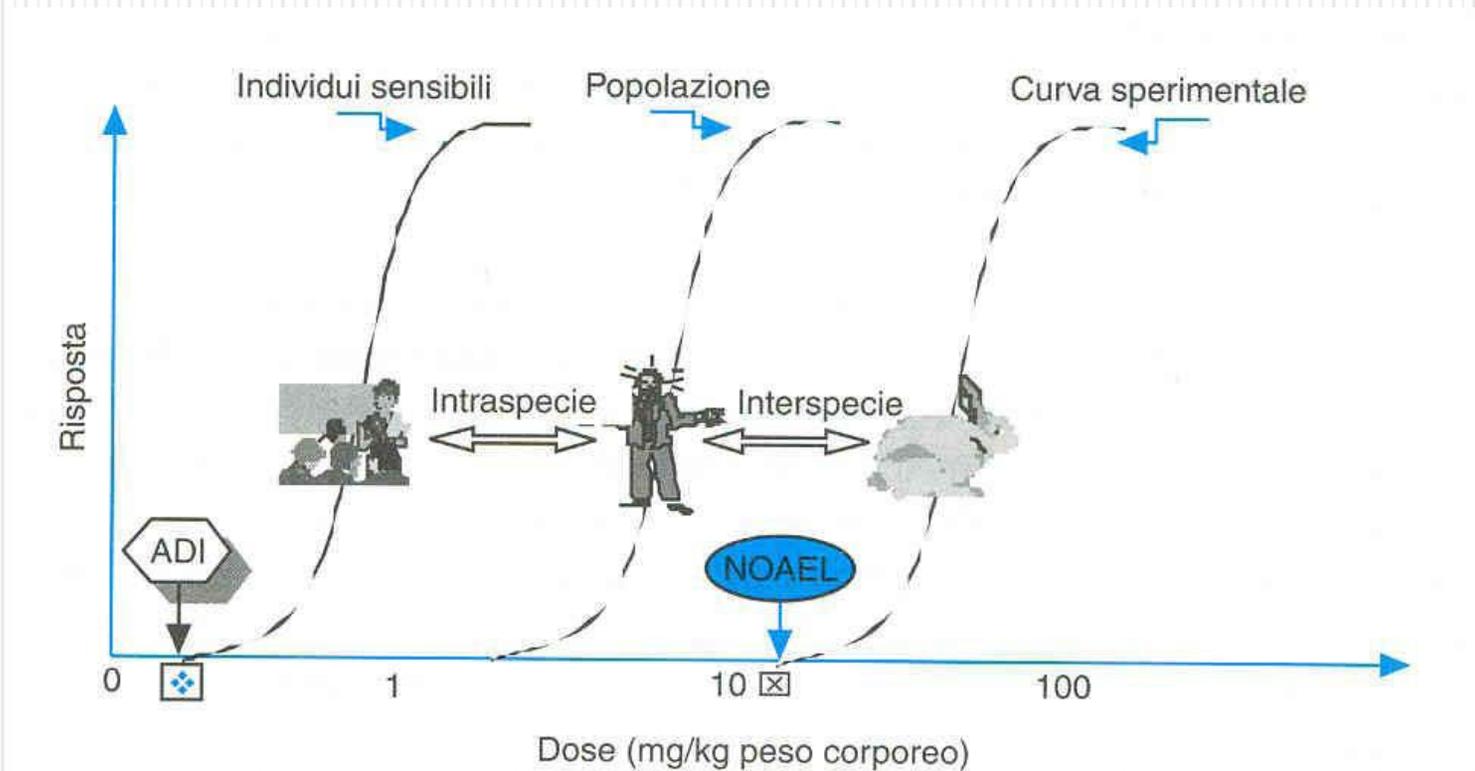
Conversion of Animal Doses to Human Equivalent Doses Based on Body Surface Area

Species	Reference Body Weight (kg)	To Convert Animal Dose in mg/kg to HED in mg/kg, Either	
		Divide Animal Dose By	Multiply Animal Dose By
human	60		
Mouse	0.020	12.3	0.081
Hamster	0.080	7.4	0.135
Rat	0.150	6.2	0.162
Ferret	0.300	5.3	0.189
Guinea pig	0.400	4.6	0.216
Rabbit	1.8	3.1	0.324
Dog	10	1.8	0.541
Monkeys	3	3.1	0.324
Marmoset	0.350	6.2	0.162
Squirrel monkey	0.600	5.3	0.189
Baboon	12	1.8	0.541
Micro-pig	20	1.4	0.730
Mini-pig	40	1.1	0.946

# Fattore di Sicurezza

- Fattore di default pari a 10, (per es. dividere HED per 10)
- Incrementare il fattore di sicurezza ( $> 10$ )
  - esempi: curva dose risposta molto ripida, farmacocinetica (PK) non lineare, biodisponibilità variabile, tossicità irreversibile, dati sull'animale limitati
- Decremento del fattore di sicurezza ( $< a 10$ )
  - esempi: classi di molecole già note, profilo di tossicità ben caratterizzato, NOAEL ottenuti da studi di più lunga durata sull'animale rispetto all'impiego previsto nell'uomo

# Scelta del Fattore di Sicurezza



# Example

NOAEL

15 mg/kg in dogs  
50 mg/kg in rats  
50 mg/kg in monkeys

calculation

$\text{mg/kg} \div [k_{\text{human}}/k_{\text{animal}}]$   
15 mg/kg  $\div$  1.8 =  
50 mg/kg  $\div$  6.2 =  
50 mg/kg  $\div$  3.1 =

HED

8 mg/kg  
8 mg/kg  
16 mg/kg

**Table 1: Conversion of Animal Doses to Human Equivalent Doses Based on Body Surface Area**

Species	To Convert Animal Dose in mg/kg to Dose in mg/m <sup>2</sup> , Multiply by k <sub>m</sub>	To Convert Animal Dose in mg/kg to HED <sup>a</sup> in mg/kg, Either:	
		Divide Animal Dose By	Multiply Animal Dose By
Human	37	---	---
Child (20 kg) <sup>b</sup>	25	---	---
Mouse	3	12.3	0.08
Hamster	5	7.4	0.13
Rat	6	6.2	0.16
Ferret	7	5.3	0.19
Guinea pig	8	4.6	0.22
Rabbit	12	3.1	0.32
Dog	20	1.8	0.54
Primates:			
Monkeys <sup>c</sup>	12	3.1	0.32
Marmoset	6	6.2	0.16
Squirrel monkey	7	5.3	0.19
Baboon	20	1.8	0.54
Micro-pig	27	1.4	0.73
Mini-pig	35	1.1	0.95

$$\text{MRSD} = \text{HED}_{\text{dogs}} / 10 = 0.8 \text{ mg/kg}$$

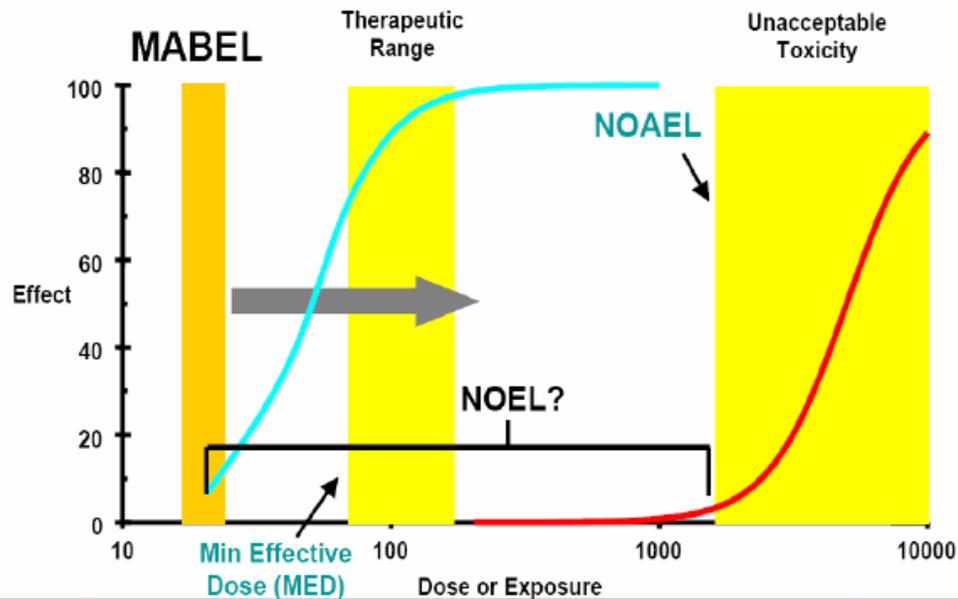
# Limiti dell'approccio NOAEL/MRSD

---

- ✚ Meccanica (rigidamente basata su algoritmi)
- ✚ Focalizzata sulla tossicità, scarso rilievo alla farmacologia
- ✚ Non applicabile agli ormoni endogeni e alle proteine (e.s. fattori ricombinanti della coagulazione) utilizzati a concentrazioni fisiologiche o vaccini profilattici
- ✚ Non applicabile a farmaci somministrati localmente
- ✚ Non dà informazioni sulla *dose escalation*

GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

Introduce un nuova strategia: per il calcolo della prima dose: il MABEL



Modified from Jennifer Sims, PhD, *Calculation of the Minimum Anticipated Biological Effect Level (MABEL) and 1st dose in human*

GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

**Different methods can be used.**

In general, the No Observed Adverse Effect Level (**NOAEL**) determined in non-clinical safety studies performed in the most sensitive and relevant animal species, adjusted with allometric factors or on the basis of pharmacokinetics gives the most important information. The relevant dose is then reduced/adjusted by appropriate safety factors according to the particular aspects of the molecule and the design of the clinical trials.

For investigational medicinal products for which factors influencing risk according to section 4.1 have been identified, an additional approach to dose calculation should be taken.

The 'Minimal Anticipated Biological Effect Level' (**MABEL**) approach is recommended. The MABEL is the anticipated **dose level leading to a minimal biological effect level in humans**. When using this approach, potential differences of sensitivity for the mode of action of the investigational medicinal product between humans and animals, need to be taken into consideration e.g. derived from *in-vitro* studies. A safety factor may be applied for the calculation of the first dose in human from MABEL.



European Medicines Agency

November 2009  
EMA/CHMP/ICH/646107/2008

**ICH Topic S9  
Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals**

**Step 4**

**NOTE FOR GUIDANCE ON  
NONCLINICAL EVALUATION FOR ANTICANCER PHARMACEUTICALS  
(EMA/CHMP/ICH/646107/2008)**

TRANSMISSION TO CHMP	December 2008
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	December 2008
DEADLINE FOR COMMENTS	March 2009
FINAL APPROVAL BY CHMP	November 2009
DATE FOR COMING INTO OPERATION	May 2010

For comments and questions please contact: [ich@emea.europa.eu](mailto:ich@emea.europa.eu)

# Background

---

In the development of anticancer drugs, clinical studies often involve cancer patients **whose disease condition is progressive and fatal**. In addition, the dose levels in these clinical studies often are close to or at the adverse effect dose levels.

For these reasons, **the type, timing and flexibility called for in the design of nonclinical studies of anticancer pharmaceuticals can differ from those elements in nonclinical studies for other pharmaceuticals**.

## 2.4 General Toxicology

The primary objective of Phase I clinical trials in patients with advanced cancer is to assess the safety of the pharmaceutical.

**Phase I assessments can include dosing to a maximum tolerated dose (MTD) and dose limiting toxicity (DLT).**

**Toxicology studies to determine a no observed adverse effect level (NOAEL) or no effect level (NOEL) are not considered essential to support clinical use of an anticancer pharmaceutical.**

For small molecules, the general toxicology testing usually includes rodents and non-rodents. In certain circumstances, determined case-by-case, alternative approaches can be appropriate (e.g., for genotoxic drugs targeting rapidly dividing cells, a repeat-dose toxicity study in one rodent species might be considered sufficient, provided the rodent is a relevant species). For biopharmaceuticals, see ICH S6 for the number of species to be studied.

**Toxicokinetic evaluation should be conducted as appropriate.**

ICH Topic S9  
Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals

## ✚ 2.6 Genotoxicity

✚ Genotoxicity studies **are not considered essential** to support clinical trials for therapeutics intended to treat patients with advanced cancer. Genotoxicity studies should be performed to support marketing (see ICH S2). The principles outlined in ICH S6 should be followed for biopharmaceuticals. If the in vitro assays are positive, an in vivo assay might not be warranted.

## ✚ 2.8 Immunotoxicity

✚ For most anticancer pharmaceuticals, the design components of the general toxicology studies **are considered sufficient** to evaluate immunotoxic potential and support marketing. For immunomodulatory pharmaceuticals, additional endpoints (such as immunophenotyping by flow cytometry) might be included in the study design

## ✚ 2.9 Photosafety testing

✚ An initial assessment of phototoxic potential **should be conducted** prior to Phase I, based on photochemical properties of the drug and information on other members in the class. . . .

## Start Dose

A common approach for many small molecules is to set a start dose at **1/10 the Severely Toxic Dose in 10% of the animals (STD 10) in rodents**. If the non-rodent is the most appropriate species, then **1/6 the Highest Non-Severely Toxic Dose (HNSTD)** is considered an appropriate starting dose. The HNSTD is defined as the highest dose level that does not produce evidence of lethality, life-threatening toxicities or irreversible findings.

### 3.5 Combination of Pharmaceuticals

Pharmaceuticals planned for use in combination should be well studied individually in toxicology evaluations.

**Data to support a rationale for the combination should be provided prior to starting the clinical study.**

In general, **toxicology studies** investigating the **safety of combinations** of pharmaceuticals intended to treat patients with advanced cancer are not warranted.

For studies in which at least one of these compounds is in early stage development (i.e., the human toxicity profile has not been characterized), a pharmacology study to support the rationale for the combination should be provided.

### 3.6 Nonclinical Studies to Support Trials in Pediatric Populations

The general paradigm for investigating most anticancer pharmaceuticals in pediatric patients is first to define a relatively safe dose in adult populations and then to assess some fraction of that dose in initial pediatric clinical studies.

Studies in juvenile animals are not usually conducted in order to support inclusion of pediatric populations for the treatment of cancer. Conduct of studies in juvenile animals should be considered only when human safety data and previous animal studies are considered insufficient for a safety evaluation in the intended pediatric age group.

# Linea guida prodotti biologici ICH topic S6 (R1)

**ICH Topic S6 (R1)  
Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals**

Step 3

**NOTE FOR GUIDANCE ON  
PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED  
PHARMACEUTICALS  
(CHMP/ICH/302/95)**

**Intensa primariamente a raccomandare  
aspetti di base comuni per la valutazione  
non clinica di NBP fra cui gli anticorpi  
monoclonali.**



TRANSMISSION TO CHMP	November 2009
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	November 2009
DEADLINE FOR COMMENTS	February 2010

**NBP: New Biotechnology-derived Pharmaceuticals**

Please forward your comments on the addendum to the following email address:  
[ich@emea.europa.eu](mailto:ich@emea.europa.eu)

# Cornice regolatoria

- ✚ Legalmente vincolanti, le GxP
- ✚ Linee guida ([www.emw.eu.int](http://www.emw.eu.int))
  - ✚ Generali (ICH M3, ICH S 6, CPMP/BWP/3088/99)
  - ✚ Specifiche:
    - ✚ Guideline On The Non-Clinical Studies Required Before First Clinical Use Of **Gene Therapy** Medicinal Products (EMA /CHMP/ /GTWP/125459/2006)
    - ✚ Note For Guidance On The Quality, Preclinical And Clinical Aspects Of Gene Transfer Medicinal Products Annex On Non-Clinical Testing For Inadvertent **Germline Transmission Of Gene Transfer Vectors** (EMA/273974/2005)

# Studi per stabilire la dose iniziale per una FIM

---

**L'obiettivo è raccomandare una dose di partenza e uno schema di dosi scalari sufficientemente sicure e plausibili biologicamente**

**L'estrapolazione dall'animale all'uomo basata su:**

**Dati derivati dalla farmacodinamica non clinica: dose minima attiva**

**Dati di sicurezza (tossicologia, biodistribuzione, migrazione dei vettori e delle cellule).**

**...ma l'approccio con cui sono  
ottenuti i dati di sicurezza  
può variare moltissimo**

### **Terapia genica**

- ✚ Biodistribution of vector
- ✚ Kinetics of gene expression
- ✚ Carcinogenicity/mutagenicity

### **Terapia cellulare**

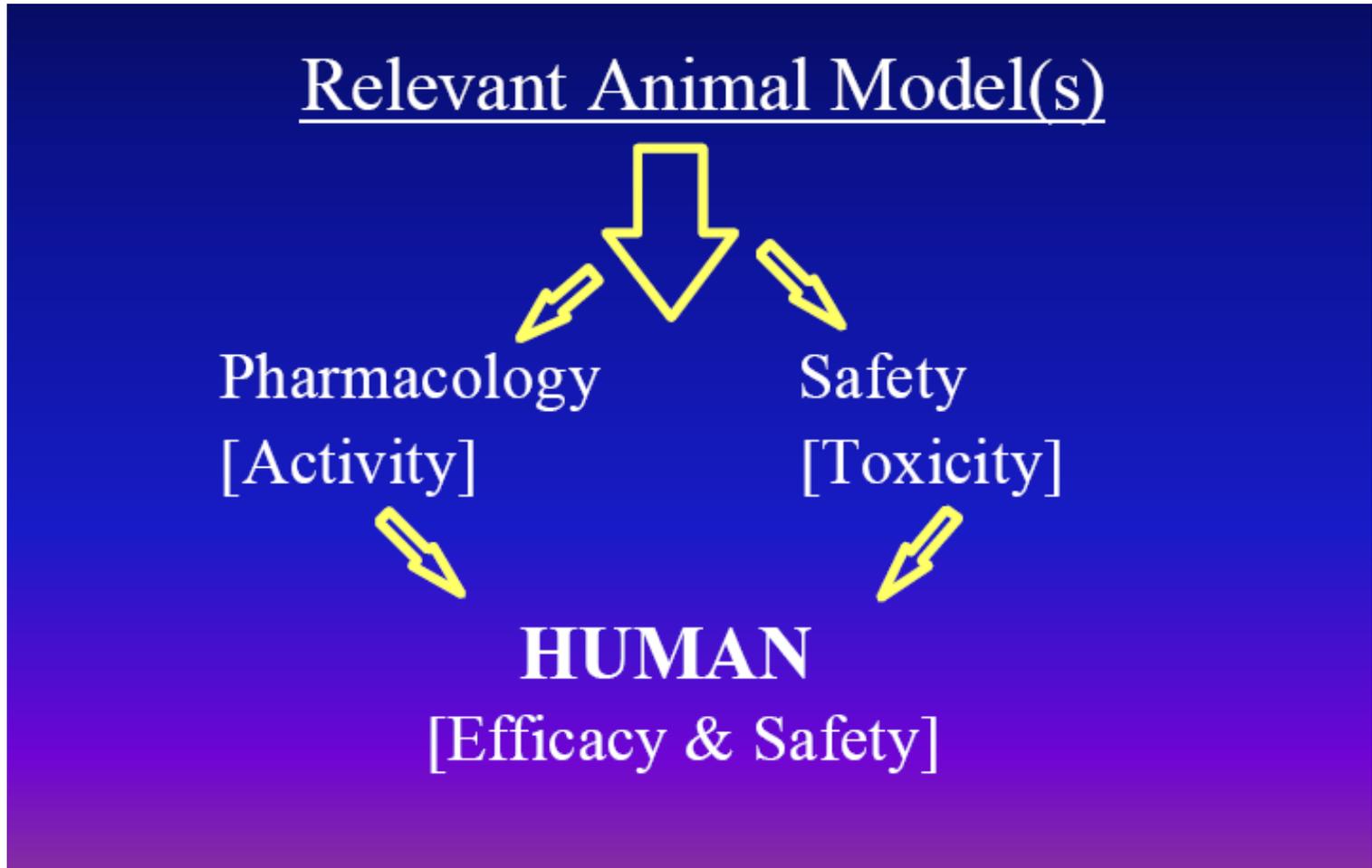
- ✚ Migratory potential
- ✚ Cellular differentiation
- ✚ Cell phenotype expressed
- ✚ Anatomic/functional integration into host physiology
- ✚ Post-transplant survival
- ✚ Tumorigenicity/proliferative potential

# ...e non è semplice

- ✚ Terapie cellulari
  - ✚ Infuse\*
  - ✚ Impiantate chirurgicamente
    - ✚ Su supporto solido
    - ✚ Materiale incapsulato
    - ✚ Aggregati
- ✚ Terapie Geniche\*
- ✚ Terapia cellulare + Terapia genica \*

**\*May/may not require the use of an experimental delivery device**

# Il modello rilevante



# Processo/paradigma dello sviluppo clinico

## Traditional Paradigm



To shift attrition rates earlier, support clinical results with new pre-clinical data to enable EARLY PoC study.



## Proof-of-Concept (PoC) Paradigm

# Studi *Proof of Concept*

---

Nella moderna concezione degli studi clinici, le fasi I e II vengono unificate in quelli che vengono chiamati “**proof of concept**”, test di altissimo valore scientifico con i quali, in breve tempo e con il minimo dispendio di energie, si cerca di valutare la tollerabilità, ma anche l'efficacia e la sicurezza di farmaci particolarmente innovativi.

# Paradigma POC

---

La varietà delle strategie utilizzabili per le nuove terapie antitumorali e le terapie avanzate non consente programmi pre (non) clinici standard, ma comporta un approccio caso per caso.

Ogni prodotto deve essere studiato individualmente, usando le linee guida disponibili, se applicabili, e tenendo in considerazione fin dall'inizio dello sviluppo:

- le caratteristiche di qualità e preparazione
- l'uso clinico proposto
- la durata del trattamento
- la popolazione di pazienti da trattare.

# Come si articola l'attività presso l'ISS: Procedure e tempistiche

Commissione  
Esperti

Segreteria Tecnico Scientifica (STS-F1)  
Segreteria Amministrativa (SA-F1)

# Composizione dell'attuale Commissione (2011-2014)

## Membri

Prof. **Enrico GARACI** (ISS, Presidente)

Prof. **Luca PANI** (Direttore generale AIFA)

## Esperti esterni

Prof. **Luciano CAPRINO** (Università "La Sapienza", Roma)

Prof. **Lucio CRINO'** (Azienda Ospedaliera di Perugia)

Prof.ssa **Rosa Maria MORESCO** (Università di Milano Bicocca)

## Esperti interni (AIFA o ISS)

Dr. **Ugo TESTA** (Dip. Ematologia, oncologia e medicina molecolare, ISS)

Dr. **Giovanni MIGLIACCIO** (Dip. di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS)

Dr. **Guido PANTE'** (AIFA)

Segretario: Dr.ssa **Patrizia POPOLI** (Dipartimento del Farmaco, ISS)

# ESPERTI

---

*Assessor di Qualità/Non Clinica /Clinica*

*Nominati dal Presidente dell'ISS*

*Sono compresi all'interno di una lista ufficiale rinnovata annualmente*

*Sono tenuti a frequentare corsi di aggiornamento organizzati dalla STS-F1, e presso l'EMA per aspetti di competenza specifici.*

# SA-F1 e STS-F1

## Dipartimento del Farmaco, ISS

---

### **Segreteria Amministrativa:**

**Sig.ra P. Campagna**

**Sig.ra A. Tobelli, Sig.ra M.T. Volpe**

### **Segreteria Tecnico Scientifica:**

**Dr.ssa M. Francesca Cometa, Dr.ssa Fulvia Fabi,  
Dr.ssa Annarita Meneguz, Dr.ssa Patrizia Popoli.**

# Organizzazione della Segreteria

## Segreteria amministrativa:

Gestione e archiviazione dei dossier e delle relazioni finali. Organizzazione delle sedute della Commissione e delle audizioni.

## Segreteria scientifica:

- Rapporteur
- Individuazione esperti
- Assemblaggio dei pareri
- Relazione finale per la Commissione

In aggiunta:

M. Francesca Cometa (sito web, OsSC)

Fulvia Fabi (banca dati terapia genica e cellulare somatica)

Annarita Meneguz (coordinamento e formazione esperti)

Patrizia Popoli (coordinamento segreteria, riunioni Commissione)

## Attività della segreteria tecnico-scientifica:

I. Supporto e informazione  
per i proponenti

---

### **Audizioni “pre-submission”**

- Discussione tecnico-scientifica con esperti ISS
- Attività di consulenza e supporto alla preparazione del dossier di fase I
- Consulenza rapida, informale e gratuita

# Attività della segreteria tecnico-scientifica:

## II. Formazione

---

- docenza a Master Universitari in discipline regolatorie
- organizzazione di corsi di formazione e aggiornamento per esperti

# Corso formativo per la valutazione degli aspetti di Qualità, Non clinica e Protocollo clinico ai fini dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I



## I Corso per *Assessors*

*ISS- 23, 24 giugno e 14 luglio 2010*

Segreteria Tecnico Scientifica (STS-F1) della Commissione per  
l'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I

Istituto Superiore di Sanità

## **Attività della segreteria tecnico-scientifica:**

### III. Promozione della sperimentazione di fase I in Italia

---

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo rappresenta un'importante occasione di crescita ed innovazione per il Paese

In Italia, tuttavia, il numero di sperimentazioni di fase I è risultato sempre più basso che negli altri Paesi



Agenzia Italiana del Farmaco



**Convegno**

**ASPETTI SCIENTIFICI, ETICI E REGOLATORI  
DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE  
"EARLY PHASE"**

9 luglio 2010

Aula Pocchiari  
Istituto Superiore di Sanità  
Viale Regina Elena, 299 - Roma

---

# The role of the Istituto Superiore di Sanità as the competent authority for Phase I trials in the translation of advanced therapies

**Patrizia Popoli, Maria Francesca Cometa, Fulvia Fabi and Annarita Meneguz**

*Secretariat of the Committee for the Evaluation of Phase I Clinical Trials,  
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy*

**Summary.** Advanced therapy medicinal products (ATMP) can offer new, effective therapeutic options for the treatment of severe illnesses, including cancer, neurodegenerative and cardiovascular diseases. Translation of advanced therapies to the clinic has been slow despite significant academic research from academia and foundations. The implementation of 2001/20 Directive in Italy established that the development of an ATMP should follow the GXP rules – good manufacturing practice (GMP) for production, good laboratory practice (GLP) for non clinical safety studies and good clinical practice (GCP) for clinical trials. The high costs of GCP application and the needs for GMP facilities are perceived as the most important bottlenecks for the development of ATMP. Here it is pointed out that a strategic cooperation between different actors (academia, industry and experts in regulatory issues) is strongly needed. In particular, it is highlighted that the Istituto Superiore di Sanità, as the competent authority for the authorization of Phase I clinical trials, has a specific responsibility in fostering the translation of safe and effective therapies for human diseases.

**Key words:** translational research, early phase clinical trials, advanced therapy medicinal products.

# Organizzazione e gestione del processo autorizzativo

# Richiesta di autorizzazione alla sperimentazione di Fase I



Dossier cartaceo  
+ 5 CD-rom (sp.clin)  
+ 2CD-rom (em. Sost)

Domanda ISS  
CTA dell'OsSC

Documentazione (IMPD, IB, Protocollo)

Flusso attuale

## Fase Istruttoria

Arrivo della domanda/documentazione/  
ricevuta bonifico del proponente\*  
presso la Segreteria Amministrativa (SA-F1)

Identificazione di un  
*Rapporteur* nell'ambito della STS-F1

Validazione della pratica  
(congruità dei dati notificati dal promotore  
nell'OsSC e della documentazione allegata alla domanda)

Comunicazione del N° protocollo e data  
di avvio istruttoria al promotore

## Fase valutativa

Invio documentazione agli esperti  
(qualità, farmacologia preclinica,  
tossicologia, protocollo clinico)

Assemblaggio singoli rapporti di valutazione  
e stesura relazione finale da  
sottoporre alla Commissione

Discussione ed approvazione  
parere finale  
(COMMISSIONE)

Inoltro relazione finale  
al promotore e aggiornamento dello stato  
autorizzativo da parte della STS-F1 sull'OsSC

\*se applicabile la tariffa. Gli estremi delle tariffe sono pubblicati sul sito: <http://www.iss.it/scf1/>

# Richiesta con **E-submission** di autorizzazione alla sperimentazione di Fase I



Notifica e-mail della domanda alla STS-F1

**E- submission  
completa**

**Fase  
Istruttoria**

**Stampa della CTA  
del proponente presso la SA-F1**

Identificazione di un  
*Rapporteur* nell'ambito della STS-F1

**Aggiornamento del calendario  
elettronico  
(Inserimento del N° protocollo-ISS)**

**Validazione della pratica  
(invio della CTA form validata  
al Proponente)  
e aggiornamento  
calendario elettronico**



**Fase  
valutativa**

**Assegnazione degli esperti  
(accesso alla documentazione  
con **password** provvisoria  
all'OsSC)**

**Discussione ed approvazione  
parere finale della **COMMISSIONE** +  
**Firma digitale del Presidente ISS****

**Assemblaggio singoli rapporti di valutazione)  
e stesura relazione finale da  
sottoporre alla Commissione**

**Aggiornamento dello stato  
autorizzativo da parte della STS-F1  
sull'OsSC**

# TEMPISTICA

---

DPR 439/2001- D.Lvo 211/2003

## *Accertamenti istruttori*

- Il parere sull'ammissibilità indica, [...] è comunicato\* entro 60 giorni.
- Per la sperimentazione di fase I realizzata direttamente su **pazienti oncologici, portatori di AIDS** o di altre malattie per le quali i farmaci non possono essere utilizzati su volontari sani, [...] il termine procedurale è ridotto a **30 giorni per la comunicazione dell'esito dell'attività istruttoria**.
- A questa regola fanno eccezione le richieste non complete o che, a giudizio degli esperti, necessitano di ulteriore documentazione e per le quali si applica il **CLOCK STOP**

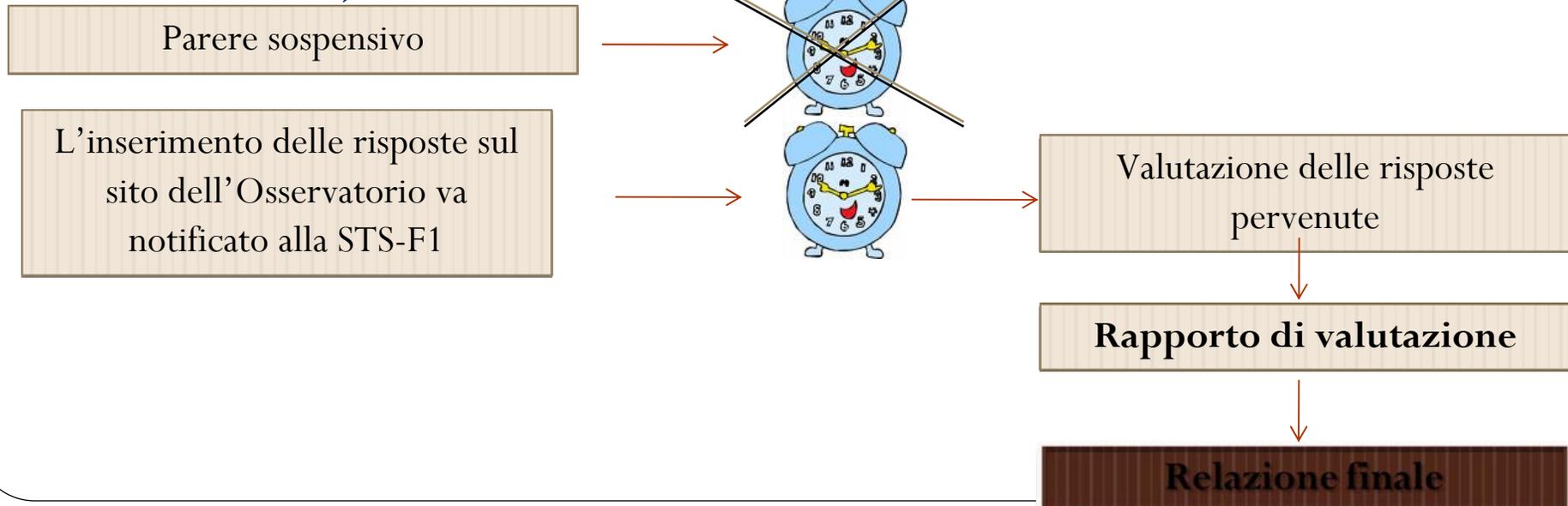
**\* Con il D.L.vo 211/2003 l'ISS autorizza con la stessa tempistica**

# PARERE SOSPENSIVO

Il Parere sospensivo consente al proponente di **riaprire** il fascicolo dell'Osservatorio per rispondere e/o integrare la documentazione a supporto della richiesta.

Può essere espresso in diversi momenti del processo:

- Durante la validazione della CTA form
- Durante la fase valutativa per l'inoltro delle richieste di chiarimenti e/o documentazione aggiuntiva
- Dopo la seduta della Commissione (ad es. per la richiesta di altra documentazione o di un emendamento)



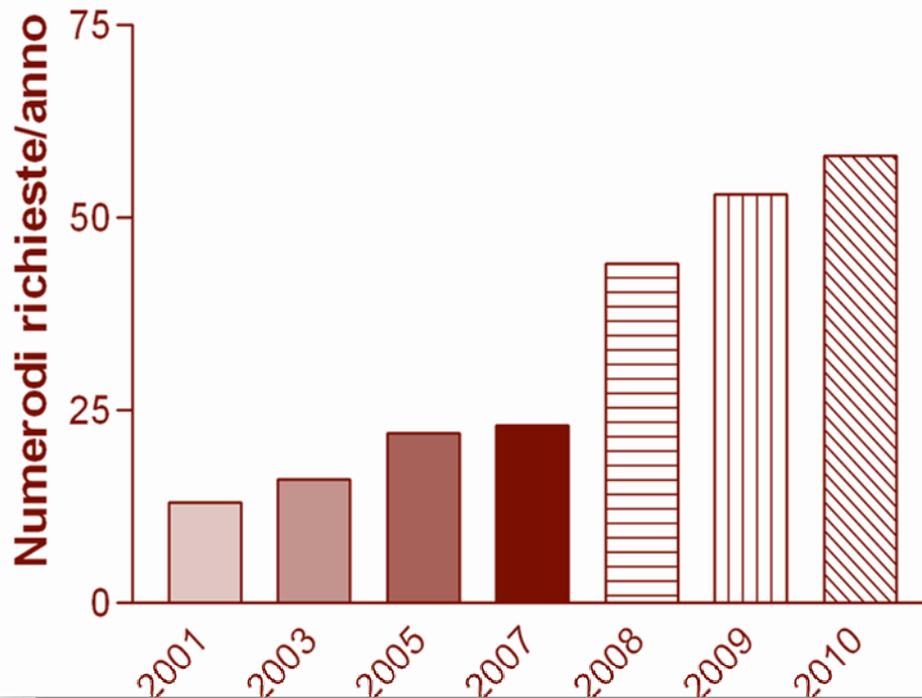
# Risultati raggiunti

---

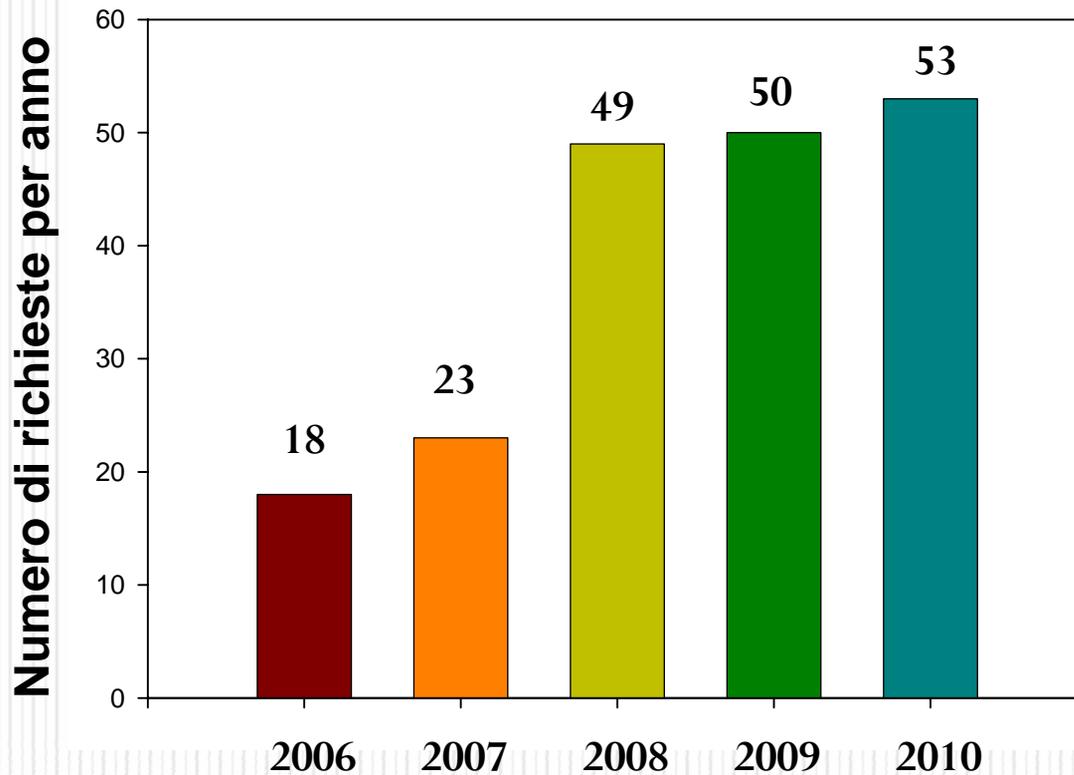
- **Incremento del numero di richieste**
- **Tempi di valutazione medi in linea con gli standard europei**

# Incremento del numero di richieste

## Richieste di sperimentazione

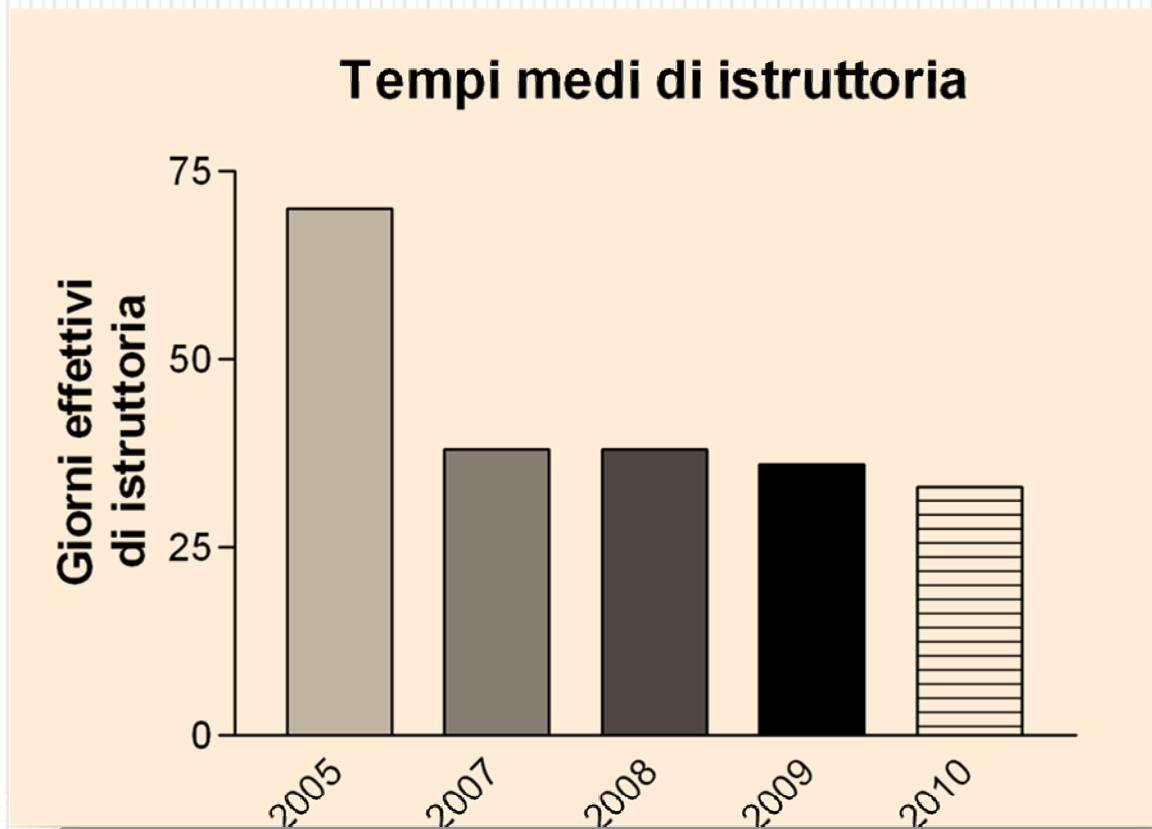


# Incremento del numero di richieste

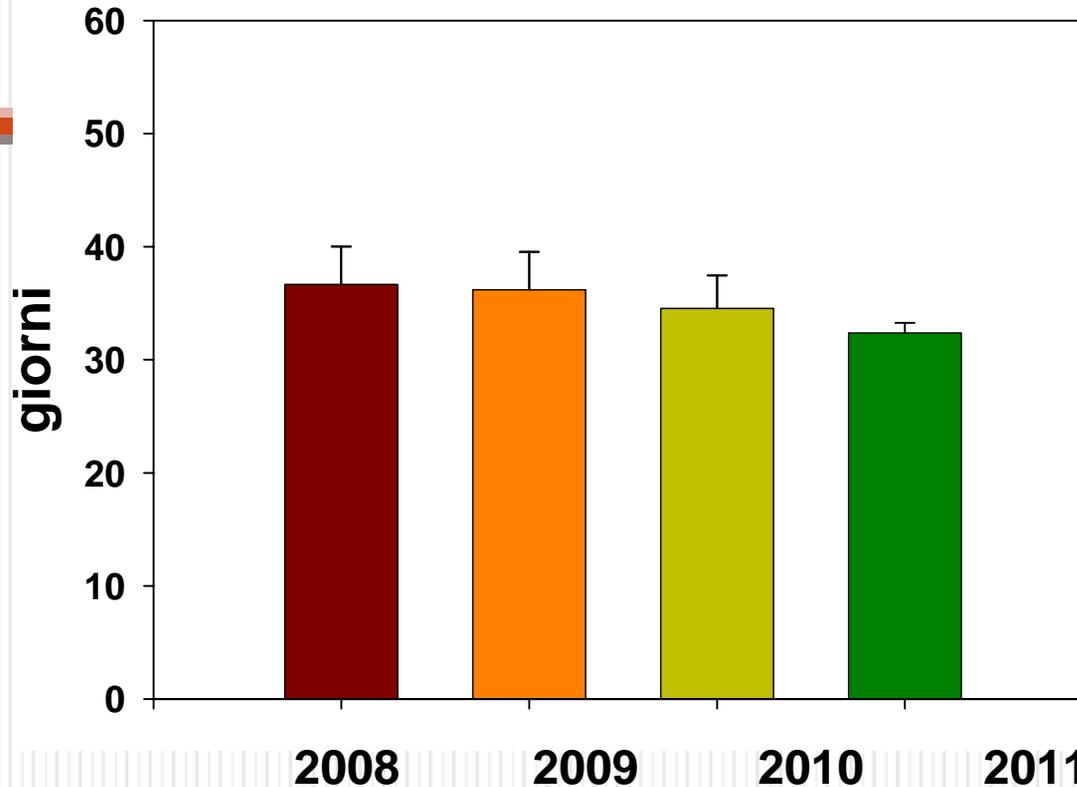


# Tendenza alla diminuzione dei giorni di valutazione

Giorni di valutazione esclusi gli intervalli di ~~clock-stop~~



# Mantenimento di tempi di valutazione in linea con la media europea



**\*UK: 25-28 giorni**  
**\*GE: 30 giorni**  
**\*FR: 30 giorni**

Valutazioni di sperimentazioni cliniche di Fase I su pazienti

**\*Dati agenzie europee**

# Impegno dell'ISS nella promozione degli studi di fase I in Italia

- Semplificazione delle procedure di trasmissione
- Facilitazione nella comunicazione con l'AC (*Rapporteur*)
- Accorciamento dei tempi di valutazione (recepimento dell'E-submission)
- Implementazioni delle sedute della Commissione (approvazioni telematiche)
- Organizzazione di corsi di aggiornamento sulle procedure e per la richiesta di sperimentazione per prodotti di crescente interesse (es. terapie avanzate)
- Formazione degli esperti
- Implementazione audizioni pre-submission (senza tariffa)
- Implementazione del sito web
- Promozione del dibattito culturale
- Creazione di una struttura "ad hoc" per la fase I

# Conclusioni

---

- La sperimentazione clinica di fase I costituisce un momento particolarmente importante nello sviluppo di un nuovo farmaco
- La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo rappresenta un'importante occasione di crescita ed innovazione per il Paese
- Il contributo crescente delle “nuove” terapie richiede, oggi più che in passato, competenze specifiche da parte dei valutatori, una preparazione adeguata da parte degli sperimentatori, la disponibilità di strutture dedicate
- In quanto Autorità competente, l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato una serie di iniziative volte a facilitare/promuovere la sperimentazione di fase I in Italia
- E' stato implementato un servizio tecnico scientifico presso l'AC a supporto della richiesta dei ricercatori italiani e degli Sponsor che esprimono un crescente interesse per la sperimentazione di fase I in Italia

# Conclusioni

---

LA COLLABORAZIONE TRA TUTTE LE PARTI INTERESSATE (ISS,  
AIFA, INDUSTRIA, ACCADEMIA, STRUTTURE CLINICHE)  
COSTITUISCE **IL VALORE AGGIUNTO** PER IL  
RAGGIUNGIMENTO DI OBIETTIVI CONCRETI E  
SODDISFACENTI



[Www.iss.it](http://www.iss.it)



## Sperimentazione Clinica di Fase I



è disponibile la consultazione di un Sito sulla sperimentazione Clinica di Fase I all'interno del sito pubblico dell'ISS: <http://www.iss.it/scf1/>



Segreteria della Commissione per  
l'ammissibilità alla Sperimentazione  
Clinica di Fase I

Istituto Superiore di Sanità  
Viale Regina Elena 299  
00161 - Roma

Telefono  
06.4990-2482 -2880-2991-3130-  
2737-3411

E-mail: [segreteria.commac@iss.it](mailto:segreteria.commac@iss.it)

# Sperimentazione Clinica Fase I



Responsabile: **Maria Francesca Cometa**

## Chi Siamo

Questo sito contiene elementi utili per coloro che intendono avviare una Sperimentazione Clinica di fase I in Italia e informazioni sull'attività della Commissione istituita presso l'ISS.

## Linee guida

In questa sezione sono riportate le principali Linee Guida EMEA e nazionali.

## Servizi

AUDIZIONI

Modulistica e Tariffe

## Obiettivi

La sperimentazione clinica di fase I, oltre che rappresentare il primo gradino nello sviluppo di un nuovo farmaco, ha importanti ricadute sul piano più strettamente scientifico relative alla verifica sull'uomo delle ipotesi terapeutiche formulate in laboratorio.



## In rilievo

**AVVISO:** Calendario delle Sedute della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I

**AVVISO** per la Documentazione

Tempistica

## Appuntamenti

[In questo momento non ci sono nuovi contenuti. Puoi consultarne l'Archivio seguendo questo link]

## Banca PTG e PTC

Informazioni sull'attività riguardanti la Banca Dati per il monitoraggio dei pazienti trattati in Italia con prodotti per terapia genica (PTG) e cellulare somatica (PTC).

## Normativa

Atti normativi, informazioni tecnico-scientifiche, linee guida, metodi ed altra documentazione elaborata da Sperimentazione Clinica di fase I.

## Link

Da questa area sono disponibili collegamenti a siti di importanti istituzioni nazionali e internazionali. Dalla sezione potete accedere inoltre ai siti delle Agenzie Europee dei singoli Stati Membri.

- A-Link Autorità competenti nazionali europee
- AEMPS - Agencia Espaniola de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AFSSAPS - Agence française de sécurité sanitaire des produits de

**Fase1** srl



**ASPETTI REGOLATORI NELLO SVILUPPO PRECLINICO  
"DAL CANDIDATO FARMACO ALLA FIRST IN MAN"**

**VENERDÌ 16 DICEMBRE 2011**

**PARCO SCIENTIFICO E TECNOLOGICO DELLA SARDEGNA  
AUDITORIUM GIUSEPPE PILIA, EDIFICIO 2, PULA (CAGLIARI)**

**Grazie per  
l'attenzione**

**Maria Francesca Cometa**

***Dipartimento Farmaco***

***Istituto Superiore di Sanità- Roma***

***[cometa@iss.it](mailto:cometa@iss.it)***