



## Sperimentazione clinica e valutazione della safety nei trial clinici

Cinzia Cupani  
Ufficio Sperimentazione Clinica

Messina, 12/13 Luglio 2018

# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* **Cinzia Cupani**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

# Regolamento (UE) 536/2014



- Scelta di un Regolamento e non di una Direttiva per una armonizzazione fra gli Stati membri
- Ridotti al minimo gli ambiti di autonomia normativa a livello nazionale
- Necessità di assicurare la produzione di dati affidabili e robusti, di alto livello scientifico, garantendo la sicurezza del paziente
- Verso una trasparenza sempre maggiore sui risultati dei trials clinici

Open Access

Research

## **BMJ Open** Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study)

Marta Gehring,<sup>1</sup> Rod S Taylor,<sup>2</sup> Marie Mellody,<sup>3</sup> Brigitte Casteels,<sup>4</sup> Angela Piazzi,<sup>3</sup> Gianfranco Gensini,<sup>5</sup> Giuseppe Ambrosio<sup>6</sup>

## Novità principali (1/2)



- 1 UNICO Portale e DB europeo
- 1 UNICO sportello di accesso per la CTA submission
- 1 UNICA decisione europea



### UN LAVORO CONDIVISO FRA STATI MEMBRI

- Interazione prevista fra tutte le Autorità Competenti (AC)
- Coinvolgimento dei Comitati Etici (CE) nella procedura di valutazione
- Modalità di interazione AC/CE lasciate alle decisioni degli Stati membri
- Tempistiche di valutazione ridotte (45 giorni per SC, 38 per ES)
- Ancora il silenzio-assenso ☹ ☹ ☹

## Novità (2/2)



- Maggiore trasparenza sulle informazioni e risultati dei CTs
- Risultati disponibili anche nella versione per il pubblico (lay person)
- Previste sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza
- Considerate altre popolazioni vulnerabili (minori, soggetti incapaci, donne in gravidanza e allattamento, persone private della libertà personale)
- Introdotta il concetto di co-sponsorizzazione
- Obbligo per lo SM di garantire l'esistenza di sistemi di risarcimento danni

## UE PORTAL



- Piattaforma nazionale e multinazionale
  - Workflow per NCA e gestione domande di autorizzazione
  - Database/repository
  - Interfaccia con i sistemi nazionali
  - Portale di accesso per il pubblico (informazioni sui trial in corso, trasparenza e pubblicazione dei risultati)
  - Funzionalità NON ILLIMITATE
- 
- Necessità di garantire l'interfaccia informatica tra il portale e le piattaforme nazionali: dictionary e anagrafiche corrispondenti.
  - La pianificazione dei tempi indica anche le tempistiche per l'adeguamento dell'interfaccia nazionale



## Dettaglio UAT

2015				2016								2017								2018								2019									
Q4				Q1		Q2		Q3		Q4		Q1		Q3		Q4		Q1		Q2		Q3		Q4		Q1		Q2		Q3		Q4					
O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
				UAT 1		UAT 2		UAT 3		UAT 4		UAT 5		UAT 6		UAT 7		UAT 8		UAT 9		UAT 10		UAT continues													
				Feb - Mar '16		May - Jun '16		Aug - Sep '16		Oct - Dec '16		Jan - Mar '17		Apr - May '17		Jul - Aug '17		Oct - Nov '17		Jan - Feb '18		Apr - May '18															

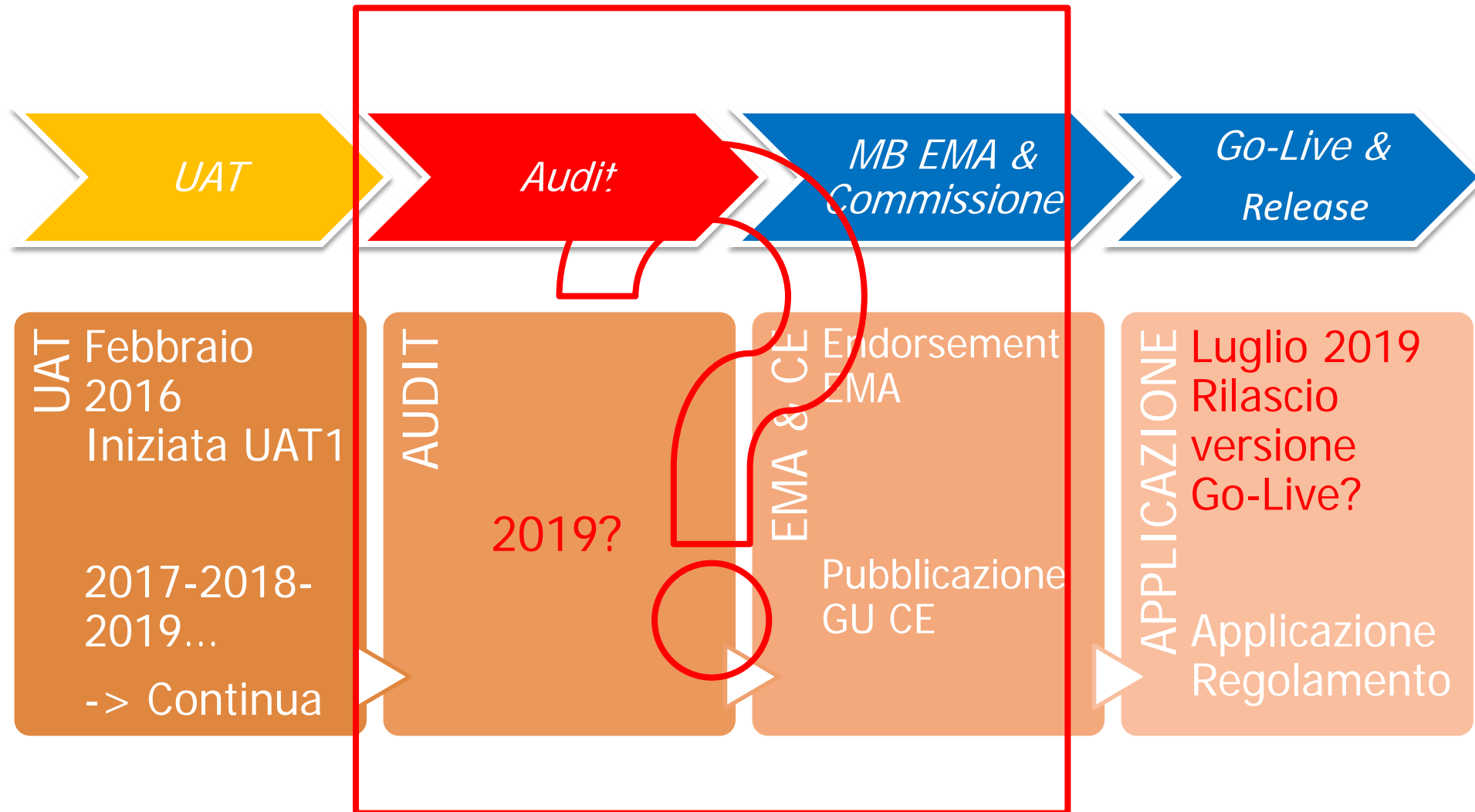
### UAT 6

- ~~29 May to Friday 02 June~~
- 6-29 November 2017
- On Site Testing at EMA Facilities
- Off Site Testing at AIFA
- Contributo AIFA
- 1 on site tester
- 14 Off Site Testers Group

Issue category	Number of issues raised*
Bugs	242
CT change	214
<b>Total</b>	<b>456</b>



# TEMPISTICHE Portale & Database UE





# La procedura di valutazione



- 1 REPORTING Member State – Stato membro RELATORE con funzione di coordinare la valutazione (AR)
- n... “CONCERNED” Member State(s) – più Stati membri INTERESSATI
- 3 steps nella procedura: convalida/valutazione/decisione
- PARTE I della relazione di valutazione => entra nel merito tecnico-scientifico qualità, non-clinica e clinica. Stato delle conoscenze, quesito clinico, ipotesi da testare, rilevanza clinica, obiettivi, endpoint, misure di sicurezza, rischio/beneficio.
- PARTE II della relazione di valutazione => aspetti etici e di fattibilità locale: informazione al paziente/consenso informato, lettera medico curante, modalità arruolamento, assicurazione, idoneità PI e Centro clinico, eventuali rimborsi..

## Team di valutazione (assessors)



- No conflitti di interesse
- Dichiarazione annuale su interessi finanziari
- Indipendenza dal Promotore, dal Centro di sperimentazione, da sperimentatori coinvolti e finanziatori
- Lo SM deve garantire una pluralità di opinioni: valutazione congiunta di un numero ragionevole di persone con qualifiche ed expertise adeguate
- Alla valutazione partecipa almeno un non addetto ai lavori (lay person)

## Esito della valutazione

Decisione finale comunicata entro 10 giorni al Promotore dalla data di valutazione come:

- AUTORIZZAZIONE
- AUTORIZZAZIONE a CONDIZIONE (se le condizioni non possono essere soddisfatte al momento della domanda)
- RIFIUTO



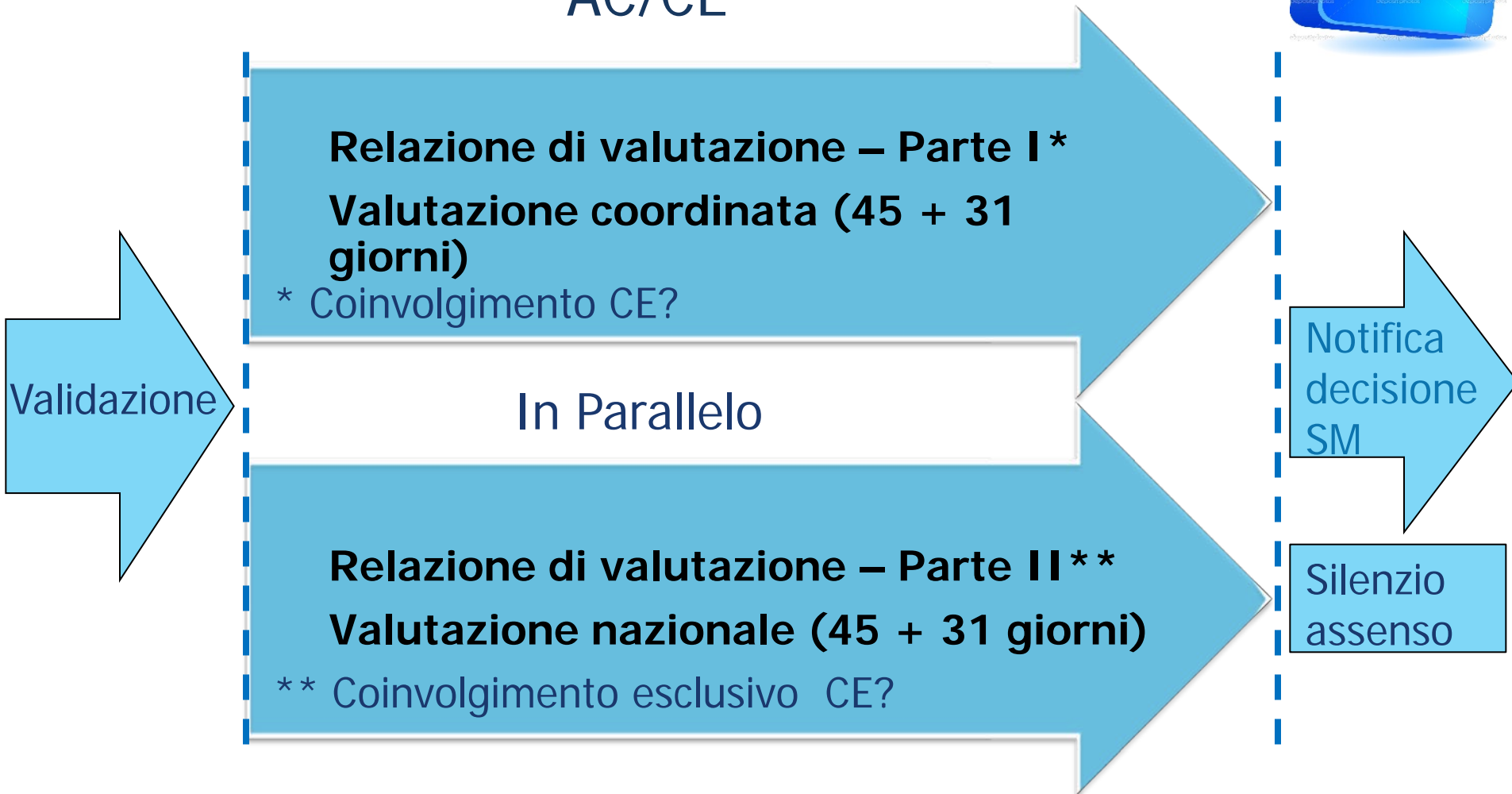
CONDITIONS



=> Valutazione negativa sulla Parte I: vale in TUTTI gli SM

=> Valutazione negativa Parte II: trial non viene autorizzato in quello SM

# Procedura di valutazione in contemporanea AC/CE



## «Low intervention clinical trial» SC a basso livello d'intervento



DEFINIZIONE: deve soddisfare tutte le seguenti condizioni:

- I medicinali in fase di sperimentazione sono autorizzati;
- In base al protocollo:
  - i medicinali sono utilizzati in accordo all'AIC
  - oppure
  - l'uso del IMP è *evidenced based* supportato da evidenze scientifiche di sicurezza e efficacia in un qualsiasi SM
- Le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in un qualsiasi SM interessato.

## «Low intervention clinical trial»

- SC a basso livello di intervento non significa necessariamente a basso rischio!
- Rispetto alla tempistica proposta inizialmente per la valutazione (10 giorni) sono state accordate timelines di valutazione standard (45gg)
- Non definito in dettaglio un livello minimo di evidenza richiesto (es. risultati positivi pubblicati da studi almeno di fase II)
- Questa classificazione potrebbe creare contenziosi e carico di lavoro addizionale per gli SM, nell' argomentare con il Promotore laddove non si sia in accordo con la classificazione *low intervention trial*
- *Vantaggi: potrebbero non aver bisogno di copertura assicurativa, monitoraggio e tracciabilità del farmaco ridotte*

## Protezione dei soggetti e CI: novità

- Possibilità di richiedere un consenso allargato (BROAD) per ulteriori analisi future , che il paziente potrà in qualunque momento revocare
- CLUSTER TRIALS: trial che paragonano trattamenti standard (autorizzati), differenti approcci terapeutici. La randomizzazione non è per paziente ma per Centro clinico. Ammesso un CI semplificato
- Sperimentazioni in situazioni di EMERGENZA: acquisizione del consenso potrebbe non essere possibile al momento del primo atto previsto dal protocollo (già autorizzato), per mancanza del rappresentante legale e considerato lo stato del paziente (incosciente)
- Necessaria la situazione di emergenza (es infarto, stroke, traumi ), giudizio sul beneficio atteso CLINICAMENTE RILEVANTE per il SOGGETTO e solo un rischio minimo aggiuntivo per le procedure rispetto allo standard

## Meccanismo d'indennizzo



- La Direttiva 2001/20/ CE aveva introdotto un sistema di assicurazione obbligatorio che aveva portato ad un incremento dei costi ed oneri amministrativo-burocratici nella gestione delle SC (si parla dell'800%..)
- La materia è lasciata ai singoli SM. **Art 76 – Risarcimento Danni**  
*“Gli SM garantiscono l'esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti...sotto forma di assicurazione , garanzia o di meccanismi analoghi....commisurati alla natura e portata del rischio”*
- Il nuovo Regolamento adotta un approccio proporzionato al rischio: per le SC “a basso livello di intervento” ....gli SM non richiedono una assicurazione supplementare se già coperte da un sistema di risarcimento applicabile già esistente (non necessaria una doppia assicurazione)



# Implementazione nazionale

**Legge N 3/2018!**



## LEGGE n. 3/2018 LORENZIN

Delega al Governo in materia di **sperimentazione clinica** di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute.



# Legge 3/2018 punti principali

## Art. 1

### Delega al Governo per il **riassetto e la riforma della normativa** in materia di sperimentazione clinica

- Previsti entro 12 mesi uno o più **decreti legislativi**
- Specifico riferimento alla **medicina di genere** e all'età **pediatrica**
- Individuazione dei **requisiti dei Centri** autorizzati alla conduzione delle SC di tutte le fasi
- Sostegno e attivazione di **Centri per la fase I** sia su volontari che pazienti e presenza più omogenea sul territorio nazionale
- Introdotta l'obbligo di **includere i pazienti** nelle fasi di valutazione e disegno delle sperimentazioni cliniche
- Particolare **attenzione alle malattie rare**



# Legge 3/2018 punti principali

## Prevede

- **La definizione dei compiti e delle finalità dei comitati etici locali**
- Introduzione di **meccanismi di ritorno economico** rispetto alle attività di ricerca svolte per i centri sperimentali stessi e l'accademia, al fine di valorizzarne ulteriormente il contributo alla ricerca

## Ribadisce

- **i principi di indipendenza dello sperimentatore**, di mancanza di conflitti di interesse e di trasparenza sulle sperimentazioni cliniche, inclusi gli aspetti di natura finanziaria

## Menziona specificatamente

- Le **professionalità peculiari che operano nella sperimentazione clinica** e che attualmente non trovano riconoscimento normativo (ad es. *data manager, study coordinator, infermiere di ricerca*)

# LEGGE 3/2018: revisione normativa



Registro Studi  
Osservazionali

Revisione della normativa relativa agli **studi clinici senza scopo di lucro** e agli **studi osservazionali**, al fine di facilitarne e sostenerne la realizzazione, in particolare per le sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento, anche prevedendo forme di coordinamento tra i promotori, con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica e di acquisire informazioni rilevanti a seguito dell'immissione in commercio dei medicinali



Riordino della normativa di cui al decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22 febbraio 2005, in particolare modificando l'articolo 1, comma 2, lettera d), nel senso di **prevedere la possibilità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione all'azienda farmaceutica e la loro utilizzazione a fini di registrazione**, per valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca, e di stabilire che l'azienda farmaceutica rimborsi le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione nonché le mancate entrate conseguenti alla qualificazione dello studio come attività senza fini di lucro.

# LEGGE 11 gennaio 2018, n.3 IMPORTANZA DELLA FORMAZIONE

Individuazione, di criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici **percorsi formativi** in materia di **metodologia della ricerca clinica e conduzione e gestione degli studi clinici e sperimentazione dei farmaci.**



Programmi obbligatori di **formazione continua in medicina** e che l'aggiornamento periodico del personale operante presso le strutture sanitarie e socio-sanitarie impegnato nella sperimentazione clinica dei medicinali sia realizzato attraverso il conseguimento di crediti formativi su percorsi assistenziali multidisciplinari e multiprofessionali e su percorsi formativi di partecipazione diretta a programmi di ricerca clinica multicentrici.



# Situazione attuale italiana

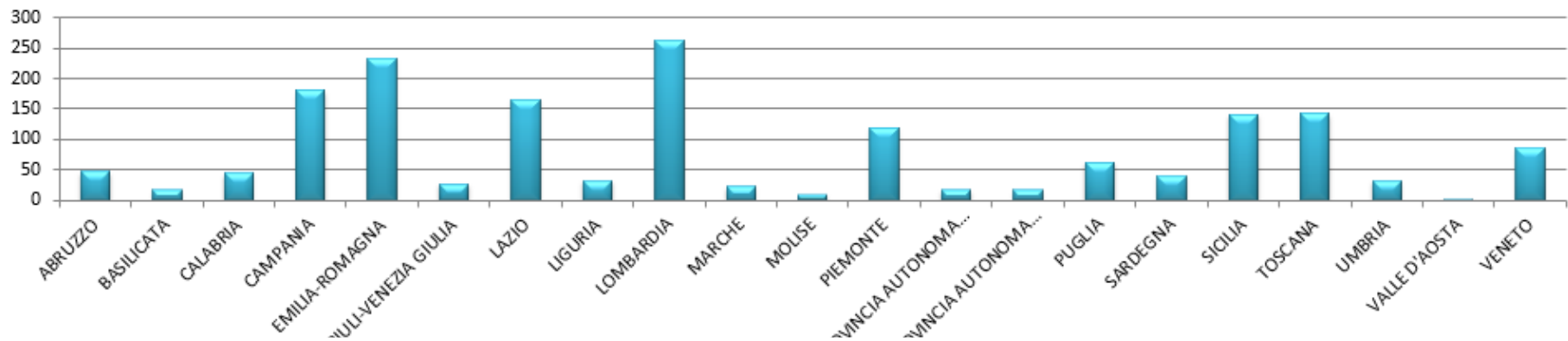
## Centri clinici vs Comitati etici per Regione\*

Regioni	Totale Centri Clinici	Totale Comitate Etici
ABRUZZO	48	2
BASILICATA	17	1
CALABRIA	45	3
CAMPANIA	181	7
EMILIA-ROMAGNA	234	3
FRIULI-VENEZIA GIULIA	27	1
LAZIO	165	11
LIGURIA	33	1
LOMBARDIA	263	20
MARCHE	23	2
MOLISE	9	2
PIEMONTE	120	6
PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO	17	1
PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	17	1
PUGLIA	63	6
SARDEGNA	41	2
SICILIA	141	8
TOSCANA	143	4
UMBRIA	33	1
VALLE D'AOSTA	1	1
VENETO	86	6
<b>Totale</b>	<b>1707</b>	<b>89</b>

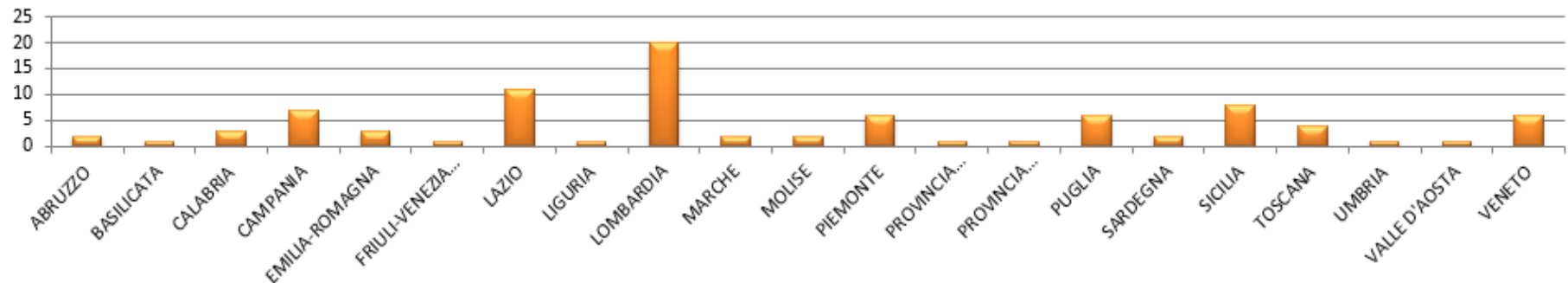
\*data di riferimento 15 maggio 2018

# Centri clinici vs Comitati etici per Regione\*

## Totale Centri Clinici per Regione



## Totale Comitati Etici per Regione



\*data di riferimento 15 maggio 2018



## Decreti attuativi *in progress*

- Tariffa Unica e gettone di presenza/rimborso spese
- Fase Transitoria
- Comitati Etici riordino compiti e funzioni

Il Ministero della Salute sta raccogliendo i contributi tecnici

Legge 11 gennaio 2018, n. 3

## Decreto Tariffa Unica

Presupposto necessario: **esercizio di costing** da parte di Aifa, Regioni e Comitati etici

AIFA ha già fornito il suo contributo  
al Ministero della Salute

# Legge 11 gennaio 2018, n. 3

## Art. 2, comma 5

Con decreto del Ministro della salute [...] è determinata una **tariffa unica**, a carico del promotore della sperimentazione, da applicare in modo **uniforme su tutto il territorio nazionale** all'atto della presentazione della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica o di modifica sostanziale di una sperimentazione, e sono stabilite le modalità di versamento della stessa.

Il predetto decreto definisce altresì **l'importo del gettone di presenza e l'eventuale rimborso delle spese di viaggio** per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento e a quelle dei comitati etici territoriali.

# Riordino e riorganizzazione dei Comitati etici

## Legge 11 gennaio 2018, n. 3

- 1 Centro di Coordinamento Nazionale (CCN) dei Comitati Etici territoriali
- 40 Comitati etici territoriali
- 3 Comitati etici a valenza nazionale

# Riorganizzazione dei Comitati etici

## Legge 11 gennaio 2018, n. 3

### Art. 2, comma 1

È istituito il **Centro di coordinamento** con funzioni di **coordinamento, di indirizzo e monitoraggio** delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali

# Riorganizzazione dei Comitati etici

## Legge 11 gennaio 2018, n. 3

### Art. 2, comma 4

Il **Centro di coordinamento** è composto da un massimo di **quindici componenti**, di cui **due** indicati dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome e **almeno due** indicati dalle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale. [...]

**I componenti** del Centro di coordinamento **sono nominati con decreto del Ministro della salute**

# Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

Decreto recante “Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3”.

# Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

## Art. 1

### **(Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici)**

- 1) D.ssa Maria Luisa Moro, designata dalla Conferenza delle Regioni e delle Province autonome;
- 2) D.ssa Maria Rosaria Romano, designata dalla Conferenza delle Regioni e delle Province autonome;
- 3) Sig.ra Sabrina Nardi, Vice coordinatore nazionale del Tribunale per i diritti del malato e Direttore del Coordinamento nazionale associazioni malati cronici di Cittadinanzattiva;
- 4) Sig.ra Tommasina Iorno, nella qualità di Presidente dell'Uniamo - Federazione Italiana Malattie Rare Onlus;
- 5) Architetto Angelo Ricci, nella qualità di Presidente della FIAGOP - Federazione Italiana Associazioni Genitori Onco-ematologia pediatrica;
- 6) Dott. Carlo Petrini, Responsabile dell'Unità Bioetica dell'Istituto Superiore di Sanità;
- 7) Dott.ssa Patrizia Popoli, Direttore del Centro nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci dell'Istituto Superiore di Sanità;
- 8) Prof. Raffaele Landolfi, Direttore Area Medicina interna del Policlinico Universitario A. Gemelli;
- 9) Dott.ssa Luisa Minghetti, Direttore del Servizio di coordinamento e supporto alla ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità;
- 10) Prof. Franco Locatelli, Direttore del Dipartimento di pediatria ematologia e oncologica dell'IRCCS Ospedale Bambino Gesù;
- 11) Prof.ssa Graziella Pellegrini, Professore Ordinario di Biologia applicata, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia.
- 12) Prof. Giulio Maira, Neurochirurgo *Senior Consultant* presso l'Istituto Humanitas di Milano;
- 13) Dott. Roberto Ieraci, Direttore UOC Vaccinazioni Internazionali Attività vaccinali, ASL Roma E;
- 14) Prof. Carlo Balduini, Professore Ordinario di medicina interna, Università di Pavia;
- 15) Prof. Mario Luppi, Professore Ordinario di ematologia clinica sperimentale, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia;



# Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

Alle riunioni partecipano di diritto i **Presidenti**

- del Comitato nazionale di bioetica
- del Comitato nazionale per la biosicurezza, le biotecnologie e le scienze della vita
- dell'Istituto Superiore di Sanità
  
- Il **Direttore Generale dell'Agenzia** Italiana del Farmaco, che assicura anche il coordinamento con l'Ufficio della medesima Agenzia a cui è attribuita la funzione di **Segreteria** del medesimo Centro.

I componenti del Centro di coordinamento durano **in carica 3 anni** e possono essere rinominati.

# Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

## Art. 3

### (Funzioni del Centro di coordinamento)

1. Il Centro di coordinamento svolge funzioni di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali.
2. Sono, altresì, attribuite al Centro di coordinamento le seguenti funzioni:
  - a) supporto e consulenza, su richiesta dei singoli comitati etici territoriali, anche in materia di valutazione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano per gli aspetti etici, compresi nella parte II della relazione di valutazione di cui all'articolo 7 del regolamento (UE) n. 536/2014, richiamato in premessa;
  - b) definizione di direttive di carattere generale finalizzate a garantire l'uniformità procedurale e il rispetto dei termini per la valutazione, da parte dei comitati etici territoriali, delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV, con riferimento agli aspetti etici, compresi nella parte II della relazione di valutazione, di cui all'articolo 7 del regolamento (UE) n. 536/2014;
  - c) monitoraggio delle attività svolte dai comitati etici territoriali e segnalazione ai coordinatori dei comitati etici dei casi di mancato rispetto, da parte dei comitati stessi, dei termini prescritti dal regolamento (UE) n. 536/2014;

# Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

## Art. 3

### (Funzioni del Centro di coordinamento)

- d) proposta di soppressione al Ministro della salute di un comitato etico territoriale, nei casi di inerzia o nei casi di mancato rispetto dei termini prescritti dal regolamento (UE) n. 536/2014 da parte dello stesso;
- e) individuazione del contenuto minimo del contratto relativo alla sperimentazione clinica stipulato fra il promotore ed il centro clinico coinvolto nella sperimentazione, finalizzato a garantire l'omogeneità degli aspetti amministrativi, economici e assicurativi di cui all'articolo 76 del citato regolamento (UE) n. 536/2014;
- f) espressione del parere, su richiesta dell' Agenzia Italiana del Farmaco, per gli studi clinici che richiedono una revisione a seguito della segnalazione di eventi avversi;
- g) individuazione del comitato etico territoriale incaricato della valutazione dell'istanza in caso di mancata indicazione dello stesso da parte del promotore;
- h) riferimento nazionale e coordinamento dei comitati etici territoriali in relazione ai controlli disposti dall'Unione europea.

# Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018

GU n.107 del 10-5-2018

## Art. 4

### (Oneri e spese)

1. Ai componenti del Centro di coordinamento non sono corrisposti compensi o emolumenti, comunque denominati diversi da quelli indicati al comma 2.
2. Ai componenti del Centro di coordinamento spettano il gettone di presenza e l'eventuale rimborso delle spese di viaggio per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento, nei termini e nei limiti previsti dall'articolo 2, comma 5, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.

# Riorganizzazione dei Comitati etici Legge 11 gennaio 2018, n. 3



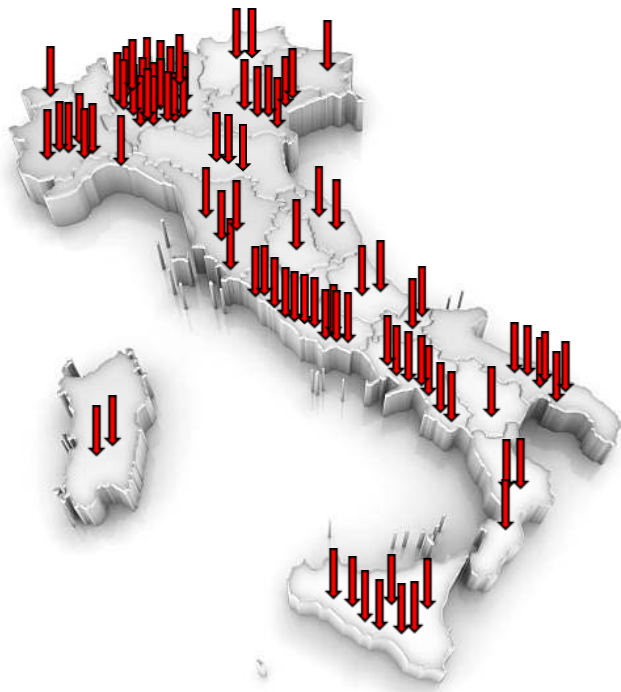
## Art. 2, comma 7

Sono individuati i **comitati etici territoriali** fino a un numero **massimo di quaranta**.

Nell'individuazione dei comitati etici territoriali si deve tenere conto dei seguenti criteri:

- a) la presenza di **almeno un comitato etico** per ciascuna regione;
- b) **l'avvenuta riorganizzazione dei comitati etici**, prevista dall'articolo 12, commi 10 e 11, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, **nei termini previsti** dalla citata normativa;
- c) **il numero di sperimentazioni** valutate in qualità di **centro coordinatore** nel corso **dell'anno 2016**.

# Riorganizzazione dei Comitati etici Legge 11 gennaio 2018, n. 3



89 Comitati Etici



Massimo 40 Comitati Etici

# Riorganizzazione dei Comitati etici Legge 11 gennaio 2018, n. 3

## Art. 2, comma 8

La **nomina dei componenti** di ciascun comitato etico territoriale è di **competenza regionale**.

## Art. 2, comma 9

Sono individuati i **comitati etici a valenza nazionale** nel numero **massimo di tre**, di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico.

I comitati etici individuati ai sensi del presente comma svolgono le **medesime funzioni** dei comitati etici territoriali.

# Riorganizzazione dei Comitati etici Legge 11 gennaio 2018, n. 3

## Art. 2, comma 10

I comitati etici territoriali sono competenti per la valutazione delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV per gli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione, di cui all'articolo 7 del citato regolamento (UE) n. 536/2014.



# D.Lgs 24 giugno 2003, n. 211

## Articoli in abrogazione

### Art. 6 - Comitato etico

Definisce le tempistiche di emissione del parere (commi 1, 3, 4 e 5), le competenze (comma 2) del Comitato etico e stabilisce le parti contrattuali della convenzione.

### Art. 7 - Parere unico

Definisce le tempistiche di emissione del parere da parte del Comitato etico coordinatore, dei Comitati etici dei centri collaboratori (commi 1, 2, 3 e 4) e le competenze di quest'ultimi (comma 3).

## D.Lgs 24 giugno 2003, n. 211

### Articoli in abrogazione

Art. 8 - Modalità di presentazione della domanda per il parere del comitato etico (commi 1 e 2)

### Art. 9 - Inizio di una sperimentazione clinica

Comma 9 - Definisce le finalità di l'utilizzo delle tariffe versate dal richiedente l'autorizzazione: *«Le relative entrate saranno utilizzate dal Ministero della salute, ai fini dell'attività di controllo sulla sperimentazione clinica dei medicinali».*

Comma 10 -Definisce la modalità di gestione delle tariffe: *«Le entrate sono versate all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnate ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute».*

## In sintesi quali cambiamenti?



- Numero dei CE (40+3) allineato agli altri Stati Membri EU
- Tariffa Unica nazionale per SC ed ES
- Valutazione dei CE focalizzata sugli aspetti della parte II della Relazione di valutazione secondo CTR (aspetti etici)
- Semplificazione e snellimento procedure autorizzative
- Armonizzazione documentazione (contratto, assicurazione)
- CCN CE: attività di indirizzo, monitoraggio e consulenza
- Nuova piattaforma OsSC e attivazione progetto Fast Track
- Partecipazione attiva di AIFA alla scrittura dei Decreti attuativi e ai lavori del Portale&DB EMA



## COMUNICAZIONE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO Emendamenti al modulo di consenso informato inerenti informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali (*General Data Protection Regulation 216/679 - GDPR*)

In seguito all'entrata in vigore del GDPR a partire dal 25 maggio 2018, si ritiene opportuno chiarire che eventuali emendamenti al modulo del consenso informato inerenti informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali in accordo al GDPR rientrano, ai fini delle procedure di gestione degli emendamenti, nella categoria degli emendamenti non sostanziali, trattandosi dell'applicazione *tout court* della nuova disciplina trasversale sulla protezione dei dati in base alla quale i documenti destinati ai soggetti in sperimentazione vanno coerentemente aggiornati.

Si ricorda che, qualora invece le modifiche al modulo di consenso informato riguardino in dettaglio anche i contenuti del medesimo, deve essere sottomessa una richiesta di autorizzazione di emendamento sostanziale al Comitato etico, deputato alla valutazione della documentazione relativa ai soggetti in sperimentazione come previsto dalla Determina AIFA n.1/2013

([https://www.agenziafarmaco.gov.it/ricclin/sites/default/files/files\\_wysiwyg/files/Normativa/Determina%20AIFA%201-2013%20del%2007.01.2013%20in%20GU.pdf](https://www.agenziafarmaco.gov.it/ricclin/sites/default/files/files_wysiwyg/files/Normativa/Determina%20AIFA%201-2013%20del%2007.01.2013%20in%20GU.pdf))

Si allega di seguito il link ai documenti di Guidance predisposti dalla Commissione Europea in relazione al GDPR: [https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection\\_en](https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection_en).

# IL PROGETTO FAST TRACK



Ministero della Salute  
DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E  
DELL'INNOVAZIONE IN SANITA'

Ministero della Salute  
DIREZIONE GENERALE DEI DISPOSITIVI MEDICI E  
DEL SERVIZIO FARMACEUTICO

AIFA

**FAST TRACK PER LA  
SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI  
FARMACI E DEI DISPOSITIVI MEDICI**

*Roma, 13 gennaio 2016*



## Fast Track

- Istituire una procedura veloce (Fast Track) per le valutazioni delle sperimentazioni dei farmaci che assicurino tempi certi e misurabili, a normativa vigente, a cui possano aderire in maniera volontaria e sottoscritta tutti gli stakeholders interessati e coinvolti nel processo;
- Assicurare un processo che garantisca massima efficienza, nonché misurabilità e prevedibilità dei tempi necessari per la valutazione della sperimentazione ed il suo avvio
- Monitorare il rispetto delle tempistiche da parte di tutti gli attori coinvolti nell'attivazione e gestione delle Sperimentazioni Cliniche, con la predisposizione di report periodici, pubblicazione dei report stessi ed aggiornamento delle liste di Sponsor, Centri Sperimentali e Comitati etici coinvolti, con relativi parametri di performance.

# Progetto Fast Track

- Nuove funzionalità già implementate in OsSC
- Attivazione in concomitanza con il rilascio della nuova piattaforma OsSC
- Propedeutica adesione volontaria
- Iniziale accreditamento del Promotore, dei CE, delle Regioni, del DG del Centro clinico al portale OsSC
- Monitoraggio almeno trimestrale

## ART. 6

### Contratti

Il Direttore Generale del Centro Clinico coinvolto nella sperimentazione clinica garantisce **entro 3 giorni dal parere del CE**, la definizione del contratto economico, sottoscritto anche in firma digitale di avvio della sperimentazione: autorizzativo nel caso di una sperimentazione non sponsorizzata (no profit) e di sottoscrizione della convenzione economica nel caso di sperimentazione sponsorizzata (profit), secondo il format previsto sul portale (allegato alla presente) assicurando tutti gli atti necessari al tempestivo avvio della sperimentazione.



## FAC SIMILE CONTRATTO FARMACO

### CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA "....."

TRA

..... (Ente), con sede legale in .....C.F. e P. IVA n....., in persona del Legale Rappresentante, ....., in qualità di Direttore Generale, che ha munito di idonei poteri di firma del presente atto il....., (qualifica del firmatario) (d'ora innanzi denominato/a ".....")

E

..... (Promotore), con sede legale in ....., C.F. n. e P. IVA n. ...., in persona del Legale Rappresentante ....., in qualità di....., (d'ora innanzi denominato/a "Promotore")

*Oppure in caso di incarico alla CRO*

.....(CRO), con sede legale in.....C.F. n. e P.IVA n. ...., in persona del Legale Rappresentante, ....., in qualità di ....., (d'ora innanzi denominato/a "CRO"), che agisce in nome e per conto/in nome proprio e per conto di/nell'interesse di ..... (d'ora innanzi denominato/a "Promotore"), in forza di idonea delega/mandato/procura conferita in data.....

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"

Premesso che:

- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: "....." (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (in seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. ...., presso .....l'(Ente e/o UO), sotto la responsabilità del Dott./Prof....., (Titolo);

Il Promotore individua come referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza il.....  
Il Promotore può modificare il referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'ENTE.

-l'(Ente) ha conferito al Dott./Prof. ....l'incarico di Responsabile tecnico scientifico della Sperimentazione oggetto della presente convenzione (di seguito denominato "Responsabile della Sperimentazione");

- l'(Ente) è dotato di strutture e apparecchiature idonee, nonché delle competenze necessarie all'esecuzione della Sperimentazione secondo quanto indicato nel Protocollo;

*Oppure nel caso in cui sia necessario il comodato d'uso di apparecchiature*

- l'(Ente), pur essendo dotato di strutture, competenze e apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, non dispone tuttavia della necessaria apparecchiatura di cui al successivo art. 5;

## **ART. 7**

### **Esclusioni**

Il mancato rispetto dei tempi definiti da parte del C.E. o del DG della presente procedura di *Fast Track* per il 5% dei processi assegnati nell'anno precedente, determina l'esclusione dalla medesima procedura per 6 mesi. Per il Promotore/P.I. il superamento dei 12 giorni in cui presentare la risposta di chiarimenti/integrazioni o comunicare i tempi entro cui fornire quanto richiesto, comporta l'uscita dalla procedura di Fast Track.

## In sintesi

- Prezioso strumento di interazione tra tutti i rappresentanti istituzionali che gestiscono le sperimentazioni, nato dall'esigenza di risolvere la complessità dei meccanismi propedeutici al corretto avvio delle sperimentazioni cliniche in Italia
- Sistema per rafforzare il dialogo tra i diversi attori e generare proposte condivise di soluzioni alle criticità emerse
- Lo scopo del progetto è assicurare un processo armonico che garantisca massima efficienza, trasparenza e programmazione delle tempistiche necessarie per la valutazione e l'avvio delle sperimentazioni, rendendo il sistema Italia maggiormente attrattivo e competitivo"

# Change management nella ricerca clinica in Italia

Centro di coordinamento nazionale CE  
Riorganizzazione CE

Accreditamento dei Centri  
Procedure dei siti sperimentali (contratto per attivazione centro)

Procedure condivise linee guida e best practice (Centro coordinamento nazionale e network CE)

Programmi di formazione AIFA  
Formazione universitaria e per i ricercatori (L.3/2018)

Documentazione (contratto unico, assicurazioni)  
Studi osservazionali e studi no-profit



[www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)



Contatti:

Cinzia Cupani

Ufficio Sperimentazione Clinica

[c.cupani@aifa.gov.it](mailto:c.cupani@aifa.gov.it)

[sperimentazione.clinica@aifa.gov.it](mailto:sperimentazione.clinica@aifa.gov.it)

[www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)

