

I lavori in corso in attesa del Regolamento UE  
n.536/2014

Angela Del Vecchio

Clinical Research Forum  
*VI Edizione*

Milano, 15 marzo 2017



# 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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* **Angela Del Vecchio**, 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. < Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva

# Il contesto normativo della Sperimentazione clinica

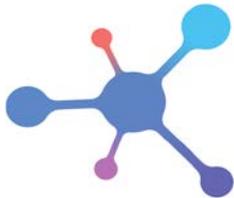
- Direttiva 2001/20/CE
- D.Lvo 211/2003
- D.Lvo 200/2007
- DM 21/12/2007 (Clinical Trial Application)
- Legge 189/2012 (Decreto Balduzzi)
- DM 8/2/2013 (e DM 12/5/2006)

*Il decreto-legge 158/2012, convertito in Legge 189/2012 (Legge Balduzzi) ha riconosciuto AIFA quale AUTORITA' COMPETENTE per la valutazione degli studi clinici. Gli studi clinici di fase I sono valutati con il supporto tecnico dell'ISS dove è istituita la Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I*



# SPERIMENTAZIONE IN ITALIA-2015

672  
autorizzazioni



La Sperimentazione Clinica  
dei Medicinali in Italia

15° Rapporto nazionale  
2016



Fase I: 10.3%, Fase II: 33.3%, Fase III: 45.5%,  
Fase IV: 10.1%, Bioeq/Biod: 0.7%

Prodotti chimici: 64.4%

Prodotti biologici/biotecnologici: 31.5%

Prodotto chimico/biotecnologico: 1.3%

ATIMP: 2.7%

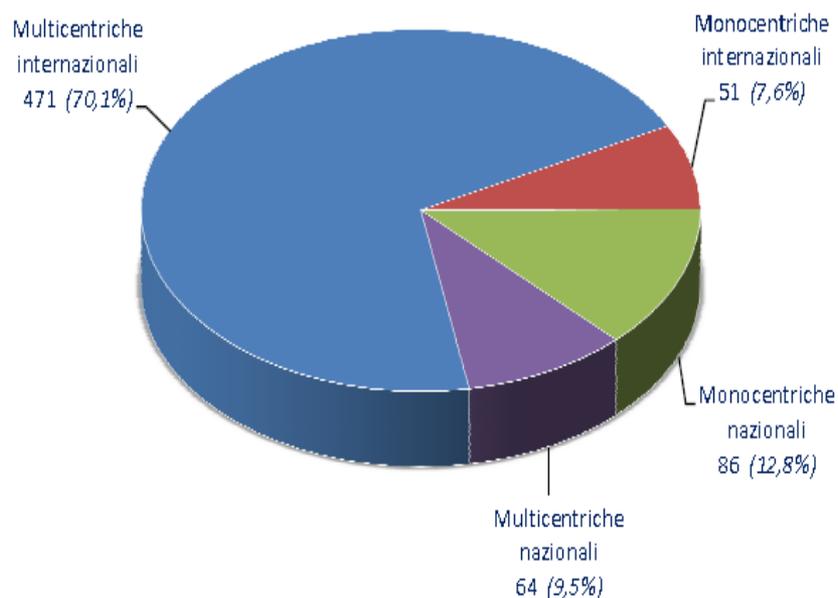
Sperimentazioni in malattie rare: 24.9%



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

# LA SPERIMENTAZIONE IN ITALIA (2015)

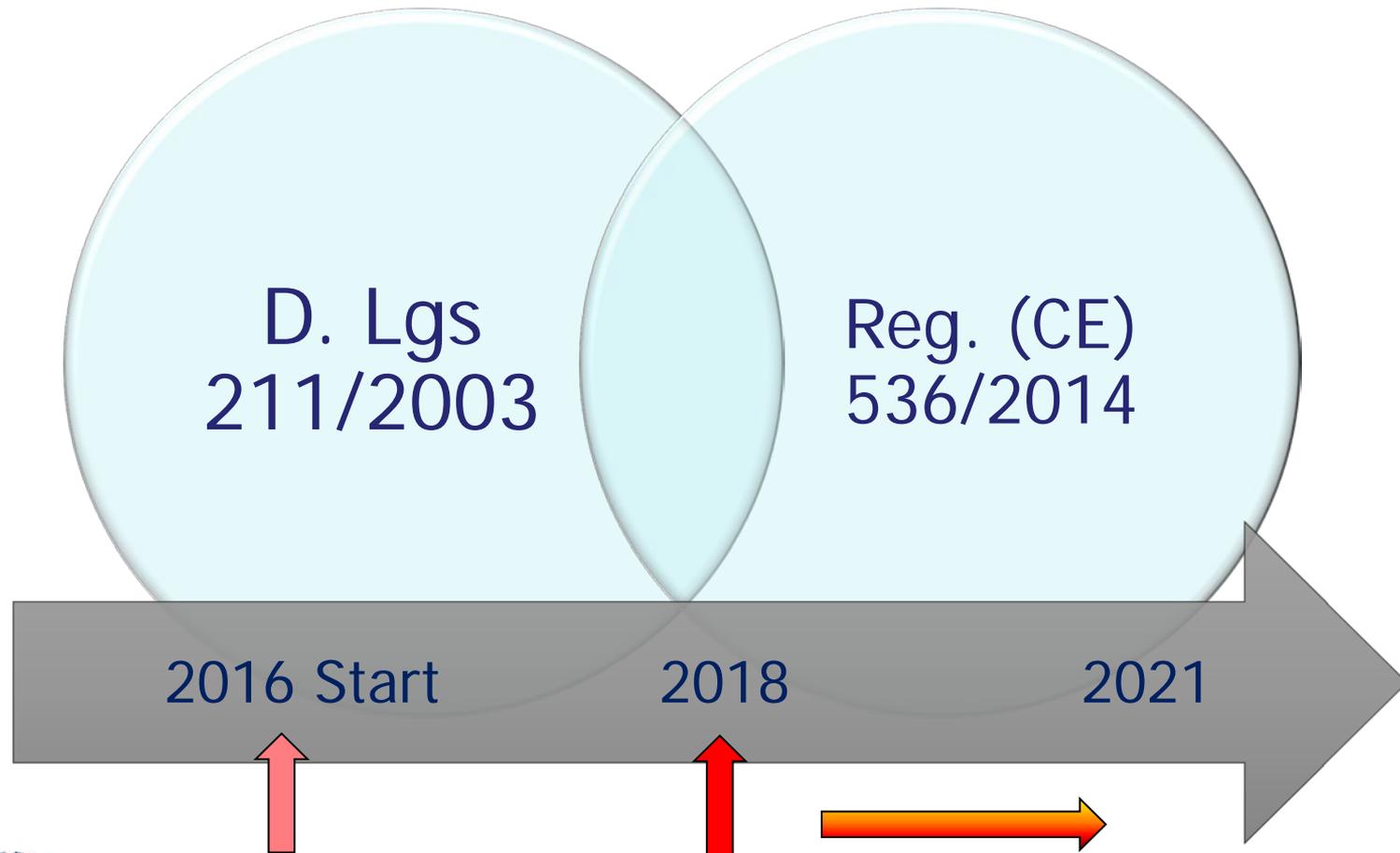


# Sperimentazioni cliniche: area terapeutica 2015

Area terapeutica (classificazione MedDRA)	2	
	SC	%
Neoplasie	249	37,1
Malattie del sistema nervoso	49	7,3
Malattie del sistema cardiovascolare	42	6,3
Malattie virali	40	6,0
Malattie del sistema ematico e linfatico	35	5,2
Malattie del metabolismo e della nutrizione	34	5,1
Malattie delle vie respiratorie	32	4,8
Malattie del sistema muscoloscheletrico	27	4,0
Malattie del sistema immunitario	26	3,9
Malattie dell'occhio	21	3,1
Malattie dell'apparato digerente	17	2,5
Malattie e anomalie neonatali	16	2,4
Infezioni batteriche e micotiche	14	2,1
Malattie della pelle e del tessuto connettivo	14	2,1
Malattie del sistema endocrino	10	1,5
Anestesia e analgesia	6	0,9
Fenomeni del sistema immunitario	6	0,9
Malattie dell'apparato urogenitale maschile	6	0,9
Diagnosi	5	0,7
Disturbi mentali	5	0,7
Fenomeni metabolici	4	0,6
Fisiologia dell'app. riproduttivo e delle vie urinarie	3	0,4
Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	3	0,4
Trattamenti terapeutici	3	0,4
Fenomeni fisiologici oculari	2	0,3
Fenomeni fisiologici dell'app. circolatorio e resp.	1	0,1
Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico	1	0,1
Malattie otorinolaringoiatriche	1	0,1
<b>Totale</b>	<b>672</b>	<b>100,0</b>



# Regolamento (CE) 536/2014



# Regolamento (UE) 536/2014



- 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 trial clinici
- Ridotti al minimo gli ambiti di autonomia normativa a livello nazionale
- Necessità di rendere competitiva l'UE nella ricerca clinica

*Concept Paper, Commissione Europea 2011*



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Regolamento (UE) 536/2014



## Impatto

- Armonizzazione:

- Regole e criteri identici in tutti gli Stati Membri (SM)
- Regole e criteri identici per studi profit e non-profit
- Notifica tramite portale della singola decisione per SM

- Collaborazione:

- Condivisione della valutazione della domanda di autorizzazione per sperimentazione clinica fra Stati membri interessati (SMI) attraverso un portale unico europeo.

- Trasparenza:

- Pubblicazione tramite il portale dei dati e informazioni sui medicinali, sul loro sviluppo e processo autorizzativo
- Dettagliata descrizione del processo di submission, valutazione ed autorizzazione (artt. 4-27, 36-46)
- e-composizione dossier (Annex I-II)



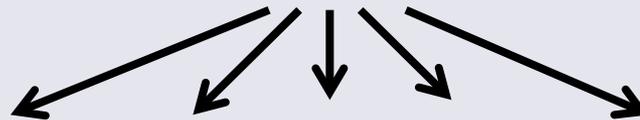
# Regolamento (UE) 536/2014

Oggi



- CT: 2 domande su base nazionale (AC/CE)
- AIFA: singola autorità competente - autorizzazione
- CE coordinatore: parere unico
- CE satellite: parere su fattibilità

"n pareri"



Tante interazioni

.....AIFA/ISS/CE/PI/DG/Sponsor/CE/CE...



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Regolamento (UE) 536/2014



Domani...

- CT: **1 domanda** su base EUROPEA
- 1 singola autorità competente per SM
- 2 pareri separati per CT, ma **1 decisione** per SM
- Valutazione congiunta degli Stati Membri

"1 decisione"



Interazioni:

SMR (AC/CE)/SMI - Sponsor



# Periodo di transizione e poteri alla EC

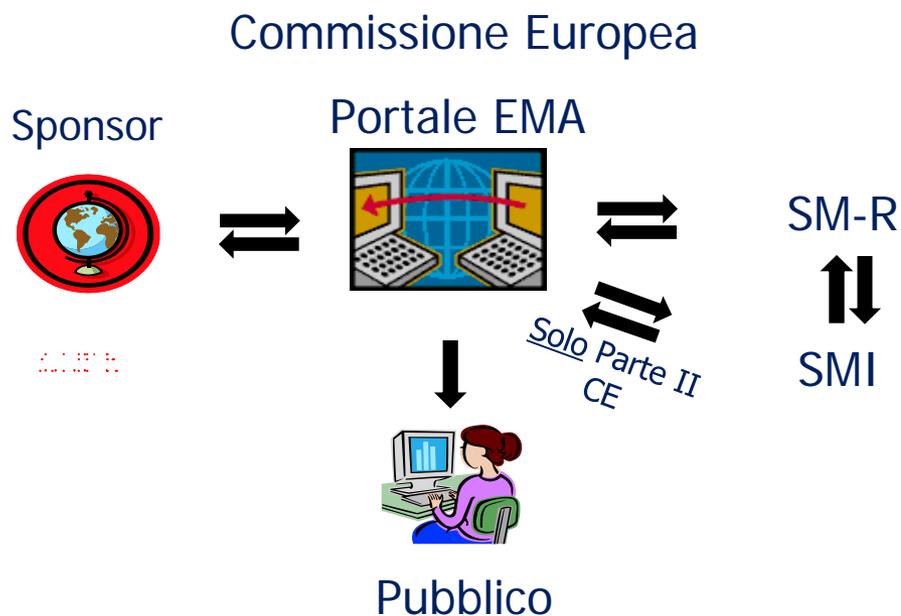
- Per 1 anno possibile la presentazione della CTA sia secondo la Direttiva 2001/20/CE che secondo il nuovo Regolamento 536/2014 (ott 2018-ott 2021)
- Per 3 anni dalla applicazione (ott 2021) i CTs autorizzati sotto la Dir 2001/20/CE potranno continuare con le vecchie regole
- Previsti ATTI DELEGATI della Commissione EU su:
  - Aggiornamento degli Annexes del Regolamento
  - Principi GMP e Linee Guida GMP ((Dir 2003/94/CE, Annex XIII)
  - Dettagli su Ispezioni GCP e qualification/training degli Ispettori (Dir 2005/28/CE)

Inoltre:

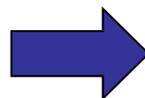
- Revisione LG già esistenti CT-1 e CT-3
- Preparazione di un nuovo documento di Q&A



# Nuovo Regolamento N. 536/2014 – scenario futuro



D.L.vo n. 211/2003  
Dir. 2001/20/CE



Reg. (UE) n. 536/2014

# Alcuni Nuovi Aspetti



## Procedura di valutazione

- 1 REPORTING – Stato membro di Riferimento con funzione di coordinare la valutazione (AR)
- n... Stati Membri Interessati – più Stati membri INTERESSATI
- 3 fasi 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: informazioni al paziente/CI, lettera medico curante, modalità arruolamento, assicurazione, idoneità PI e Centro clinico, rimborsi



# Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)



## Procedura di valutazione

- SM decide chi è coinvolto nella valutazione della parte I e della parte II (AC/CE) ai fini della singola decisione
- Il ruolo dei CE rimane una decisione nazionale, ma si deve assicurare la conformità con la procedura e il rispetto delle tempistiche
- E' previsto il silenzio assenso (convalida, decisione SMR, parte II)
- Processo congiunto di valutazione in una cornice Europea del nuovo Regolamento
- Si avrà necessità di stabilire una nuova modalità di interazione tra AIFA e Comitati Etici
- La normativa nazionale dovrà necessariamente essere rivista



# Procedura di valutazione in contemporanea AC/CE



**Relazione di valutazione – Parte I**  
**Valutazione coordinata (45 + 31 gg)**

In Parallelo

**Relazione di valutazione – Parte II\*\***  
**Valutazione nazionale (45 + 31 gg)**

\*\* Coinvolgimento esclusivo CE



# Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)



## Procedura di 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
- => Valutazione negativa sulla Parte I: vale in TUTTI gli SM
- => Valutazione negativa Parte II: trial non autorizzato in quello SM



# Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)



## Procedura di valutazione

- Stato membro relatore: proposto dallo Sponsor, ma la proposta è discussa tra gli SM
- Disaccordo per quanto riguarda la parte I (*Opt-Out*) esclusivamente in base alle seguenti motivazioni:
  - a) quando un soggetto dovesse ricevere un trattamento di livello inferiore rispetto alla normale pratica clinica nello SM interessato
  - b) violazione del proprio diritto nazionale
  - c) osservazioni relative alla sicurezza dei soggetti e all'affidabilità e alla robustezza dei dati presentati



# Altri Aspetti

## Inoltre.....



- Tempistiche di valutazione ridotte (45 giorni !)
- ...ancora il silenzio-assenso
- Più trasparenza sulle informazioni sui CTs e risultati disponibili anche in versione per il pubblico (*lay person*)
- Introduzione di SC "a basso livello di intervento"

Previste sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza e cluster trials

- Popolazione vulnerabile (minori, soggetti incapaci, donne in gravidanza e allattamento, persone private della libertà personale)
- Concetto di co-sponsorizzazione
- Obbligo per lo SM di garantire l'esistenza di sistemi di risarcimento danni



# Voluntary Harmonization Procedure (VHP)

Per favorire l'adeguamento al nuovo Regolamento è stato intrapreso il progetto pilota per la valutazione armonizzata dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'UE (Voluntary Harmonization Procedure – VHP).

La VHP si applica su base volontaria agli studi clinici di fase I-IV multicentrici svolti in diversi Stati membri dell'UE e permette la valutazione coordinata degli studi clinici in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione.

Spesimentazioni presentate in Europa tramite VHP  
SC presentate nel quinquennio: 766

Anno	SC presentate	SC presentate con richiesta di coinvolgimento dell'Italia	SC presentate con partecipazione dell'Italia	SC presentate con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento
2011	85	34	3	0
2012	124	56	4	0
2013	166	99	83	1
2014	173	95	9	0
2015	218	131	116	19
<b>Totale</b>	<b>766</b>	<b>415</b>	<b>215</b>	<b>20</b>

# AIFA: PRESENTE e FUTURO

- AIFA come Autorità Competente per tutte le sperimentazioni cliniche
- Riduzione e riorganizzazione delle rete dei Comitati Etici
- Operatività OsSC versione 3
- **Revisione della normativa nazionale**
- **Implementazione del nuovo Regolamento 536/2014 sui trials clinici e soluzione punti aperti a livello nazionale**
- **Verso una procedura autorizzativa unica europea ed una unica Banca Dati e Portale dell'Unione**



## FUTURO: sfide per AIFA

- Gestire il *work overload* : oltre 2.000 procedure annuali
- Rispettare le tempistiche, 60 giorni per le SC e 35 per gli ES, con nuovo Regolamento 536/2014 timelines ancora più brevi, 45 gg
- Necessità di assicurare *consistency* interna all'Agenzia
- In alcune aree (es malattie rare e ultra-rare) necessario rivedere i principi di valutazione tradizionali



# FUTURO: adeguarsi al nuovo Regolamento CT

1. Demandate a ogni SM le modalità di interazione con i CE nel processo di valutazione unica europea => revisione della normativa nazionale
2. AIFA dovrà verosimilmente GUIDARE il processo autorizzativo, per garantire il RISPETTO DEI TEMPI e la QUALITA' della valutazione scientifica
3. INTERAZIONE AIFA-CE? Approccio flessibile e interazione per quanto possibile ora nella valutazione del protocollo clinico, in attesa di un nuovo quadro normativo nazionale
4. QUALITA' e NON-CLINICA competenza esclusiva di AIFA?



# FUTURO e sfide per i Comitati Etici

- Necessità per i CE di “riorganizzarsi” per rispettare le tempistiche richieste: aumentare il numero di riunioni/mese per feedback/interazione con AC
- Necessità di aumentare il livello della valutazione scientifica nella interazione con l'Europa, da parte di AIFA e dei CE
- Processo di “autoselezione” dei CE per partecipare alla valutazione della Parte I del dossier (scientifico/metodologica)

*oppure*

- si deciderà per un Comitato Etico Unico nazionale per la valutazione dei trials clinici (o uno per Regione?)



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Futuro: OsSC a pieno regime

Utilizzo a pieno regime del DB e workflow OsSC vers. 3 e di tutte le potenzialità del sistema per migliorare l'interazione fra i vari attori coinvolti: AC/Regioni/ CE/Promotori/CRO



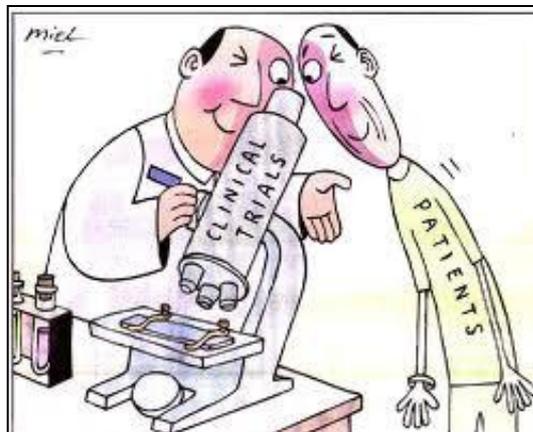
# IN CONCLUSIONE...

## PREPARARCI PER AFFRONTARE LA SFIDA!!

Impegno importante che prevede:

- Revisione e adeguamento legislazione nazionale
- Stabilire regole per la gestione nazionale della procedura unica di valutazione
- Modalità di interazioni AC/CE, interazione AC con il solo CE del Centro Coordinatore? Solo parte clinica? Fase pilota VHP (AIFA/CE)
- In corso tavoli tecnici nazionali multidisciplinari per lo sviluppo della normativa e numerosi gruppi di lavoro internazionali (EMA, Commissione EU)
- Necessario migliorare/incrementare tutti i nostri sistemi IT





#### 📞CONTATTI

**Angela Del Vecchio**

Direttore Ufficio Sperimentazione Clinica

Agenzia Italiana del Farmaco

📞Telefono: 0039 06 5978 4357

✉email: [a.delvecchio@aifa.gov.it](mailto:a.delvecchio@aifa.gov.it)

🌐website: [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**