

Verso l'attuazione del Nuovo Regolamento
Europeo 536/2014.

Cosa è stato fatto e cosa bisogna fare in Italia?

Cinzia Cupani

Milano, 09 Maggio 2017



Public Declaration of transparency/interests*

The view and opinions expressed are those of the individual presenter and should not be attributed to AIFA

Interests in pharmaceutical industry	NO	Current	From 0 to 3 previous years	Over 3 previous years
<i>DIRECT INTERESTS:</i>				
1.1 Employment with a company: pharmaceutical company in an executive role	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.2 Employment with a company: in a lead role in the development of a medicinal product	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.3 Employment with a company: other activities	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
2. Consultancy for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
3. Strategic advisory role for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
4. Financial interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
5. Ownership of a patent	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
<i>INDIRECT INTERESTS:</i>				
6. Principal investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
7. Investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
8. Grant or other funding	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
9. Family members interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional

*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.



a cosa serve un
«sistema di regole»??



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Perché un Sistema Regolatorio?



- ...per attuare misure correttive

&

- prevenire il perseverare dell'errore umano!



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

I principi cardine

Responsabilità



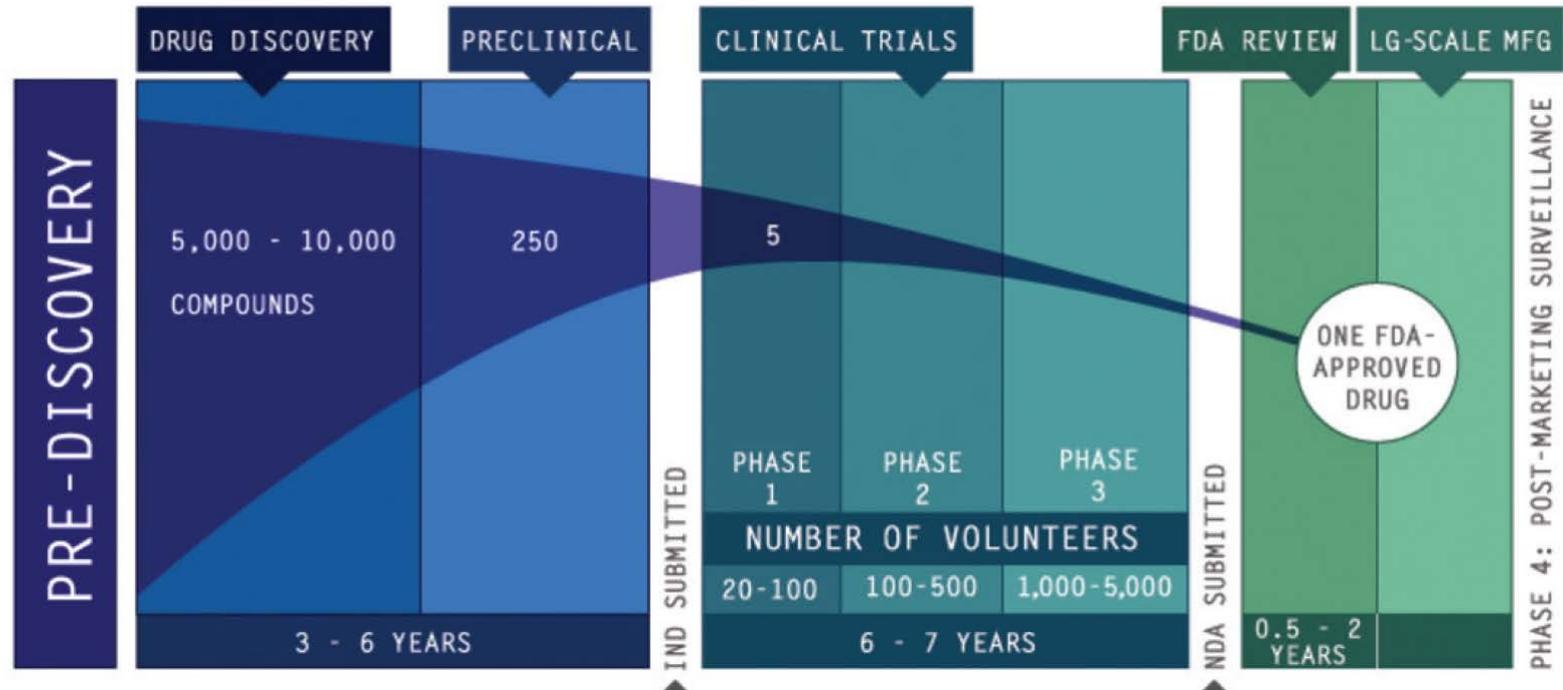
Trasparenza



Appartenenza



Solo uno su diecimila ce la fa!



Solo 5 su 5000-10000 potenziali farmaci studiati arrivano alla sperimentazione clinica. Solo 1 di questi riceve il parere favorevole all'immissione in commercio da parte delle Agenzie regolatorie.

Le sfide attuali per le Agenzie Regolatorie



Nascita ed evoluzione del sistema europeo

40 Years of Harmonisation

- 1965 - First Directive set out basic principles
- 1975 - Experience consolidated and old CPMP created
- 1981 - Specific veterinary legislation and old CVMP created
- 1985 - "1992 Single Market" project started
- 1987 - Directive 87/22/EEC, Concertation Procedure (rDNA)
- 1989 - First Directives on vaccines and products derived from blood and plasma
- 1993 - Council Regulation (EEC) No 2309 / 93 adopted
- 1995 - EMEA officially opened
- 2001 - Review of the legislation
- 2001 - Directive 2001/20/EC - Clinical Trials
- 2003 - Commission Directive 2003/63/EC amends 2001/83/EC
- 2004 - New Regulation (EC) No 726/2004, Replaces 2309/93/EC

6



L'Agenzia Italiana del Farmaco

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia.

È un Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza ed economicità, sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia.



La Mission

- Contribuire alla tutela della salute attraverso i farmaci
- Garantire l'equilibrio economico di sistema attraverso il rispetto del tetto di spesa farmaceutica programmato
- Garantire l'unitarietà sul territorio del sistema farmaceutico
- Promuovere la ricerca indipendente sui farmaci
- Rafforzare l'autorevolezza dell'AIFA in ambito nazionale ed internazionale



Funzioni

- Rafforza i **rapporti** con le Agenzie degli altri Paesi, con l'**Agenzia Europea dei Medicinali** (EMA) e con gli altri organismi internazionali
- Favorisce e premia gli **investimenti in Ricerca e Sviluppo** (R&S) in Italia, promuovendo e premiando la innovatività
- **Dialoga** e interagisce con la comunità delle associazioni dei malati e con il mondo medico-scientifico
- Promuove la conoscenza e la **cultura del farmaco**



Le nostre principali attività

- Registrazione
- Sicurezza
- Ispezioni
- Negoziazione e rimborsabilità
- Consumi e spesa farmaceutica e attività HTA
- Informazione scientifica
- Sperimentazione e ricerca
- Rapporti internazionali
- Farmaci contraffatti



#AIFAtutela salute

Epatite, nuovi farmaci gratuiti per i malati

- L'AIFA sta gestendo l'arrivo sul mercato dei nuovi farmaci capaci di eradicare l'epatite C
- Ricorso a strumenti normativi per l'immediato accesso al farmaco per soggetti con maggiore urgenza clinica («uso compassionevole»)
- Intenso confronto con gli altri Paesi dell'UE

CALABRIA E SICILIA

CALABRIA E SICILIA
L'AVANZAMENTO DELLA TERAPIA

FONDO DI UN MILIARDO
PER LA TERAPIA
E CONTROLLI DEI NAS



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

#AIFAtutelasalute

Pubblicato nuovo Regolamento sui conflitti d'interesse AIFA

15/05/2015

Il Direttore Generale, Luca Pani: "L'Agenzia Italiana del Farmaco aggiorna il documento in vigore e si dota di un nuovo Regolamento che assicura il raggiungimento di un equilibrio virtuoso tra l'esigenza di garantire l'assoluta imparzialità di tutti coloro che lavorano o collaborano con l'Agenzia e quella di impiegare le migliori competenze disponibili nella valutazione scientifica dei farmaci. L'AIFA prosegue in un percorso all'insegna della trasparenza in linea con le esperienze più avanzate del panorama europeo e mondiale".

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) si è dotata, già a partire dal 2012, di una normativa che regola la gestione dei conflitti di interesse di tutti coloro che lavorano o collaborano con l'Agenzia, inclusi i componenti degli organi decisionali, di controllo e consultivi, per assicurarne il massimo livello di imparzialità.

- L'Agenzia si è dotata di regole molto stringenti sul conflitto di interessi che stabilisce una scala del rischio
- Si applica a chiunque abbia a che fare con l'Agenzia
- Nuova versione che recepisce gli ultimi orientamenti europei

SPERIMENTAZIONE IN ITALIA-2015

672
autorizzazioni

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%



La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia

15° Rapporto nazionale
2016



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Tabella 7

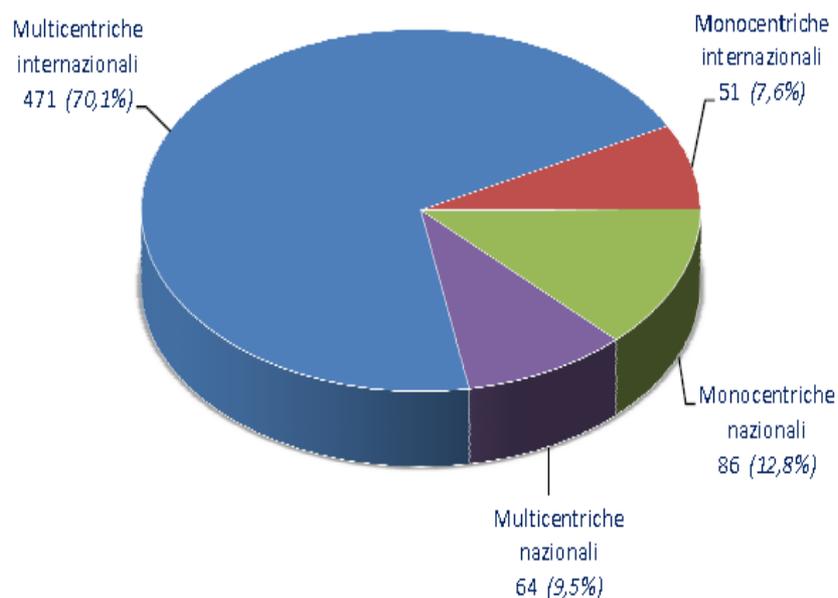
Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2015 per esito e fase

SC valutate: 747

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	69	95,8	224	88,5	306	91,1	68	85,0	5	83,3	672	90,0
Diniego	3	4,2	20	27,8	23	6,8	9	11,3	1	16,7	56	7,5
Ritiro	0	0,0	9	12,5	7	2,1	2	2,5	0	0,0	18	2,4
Decadimento termini	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0	1	0,1
Totale	72	9,6	253	33,9	336	45,0	80	10,7	6	0,8	747	100,0



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
Totale	672	100,0



Voluntary Harmonization Procedure (VHP)

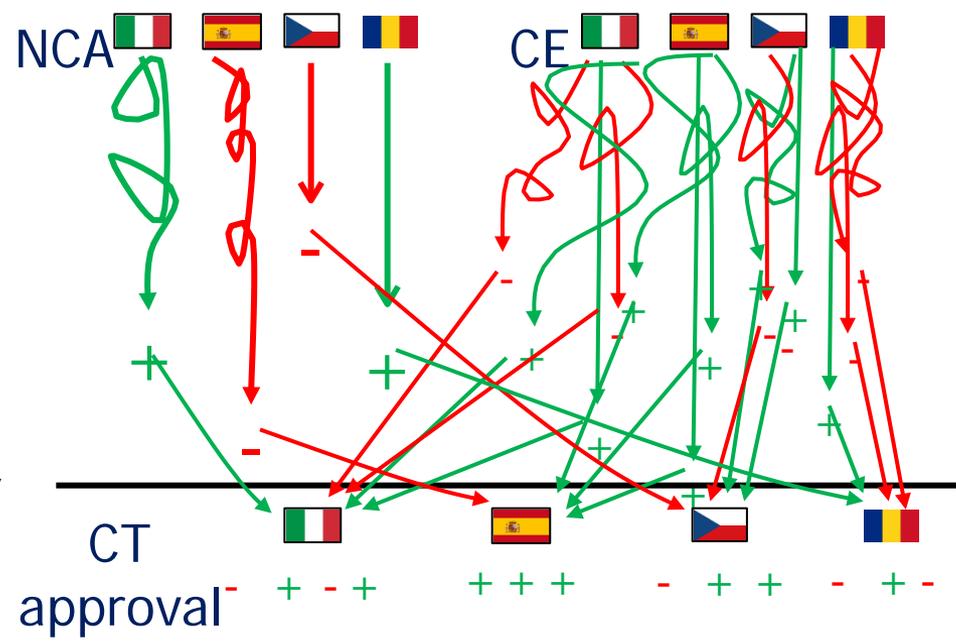
Per favorire l'adeguamento al nuovo Regolamento è stato intrapreso il progetto pilota per la valutazione armonizzata dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'UE (Voluntary Harmonization Procedure – VHP).

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.

Sperimentazioni 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
Totale	766	415	215	20

TIME



A che punto siamo...



Contesto Regolatorio

D.M.8/3/2003

(D. Lgs. 211/2003)

Blood 2002/98/EC

Paediatric

s

1901/200

D.M.

8/2/2013

D.M. 19/03/1998 e

D.M. 7/11/2008

*Tissues / Cells
2004/23/EC*

D.M.

14/07/2009

D.M. 20/03/2008

PhVig legislation

ATMPs

1394/2007C

E

D.M.

17/12/2004

(D. Lgs. 200/2007)

Regolamento
536/2014

*(Medical Devices
93/42/EC)*

D.M.

27/04/2015

(D.M.

15/11/2011)

D.L. 158/2012

Det. AIFA 15/06/2015

D.P.R.

439 21/09/2001



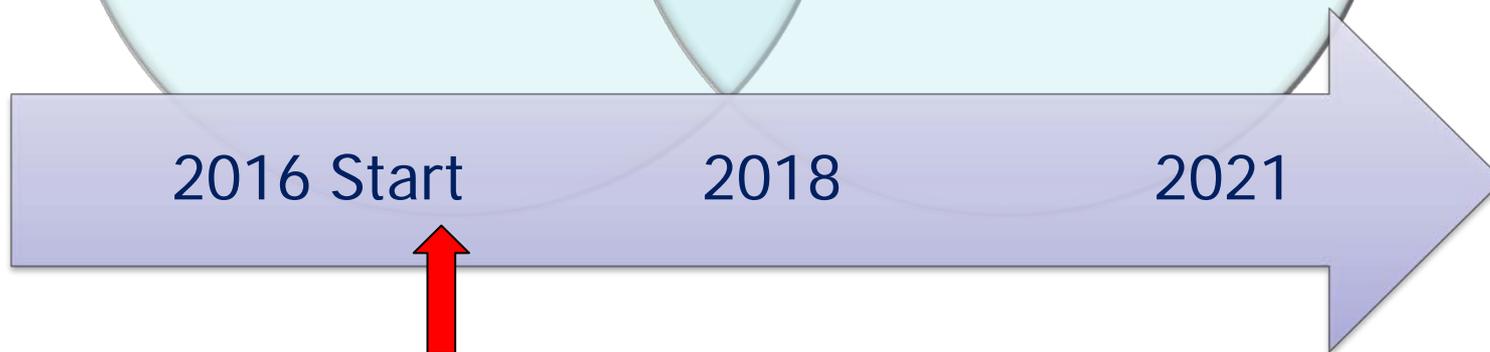
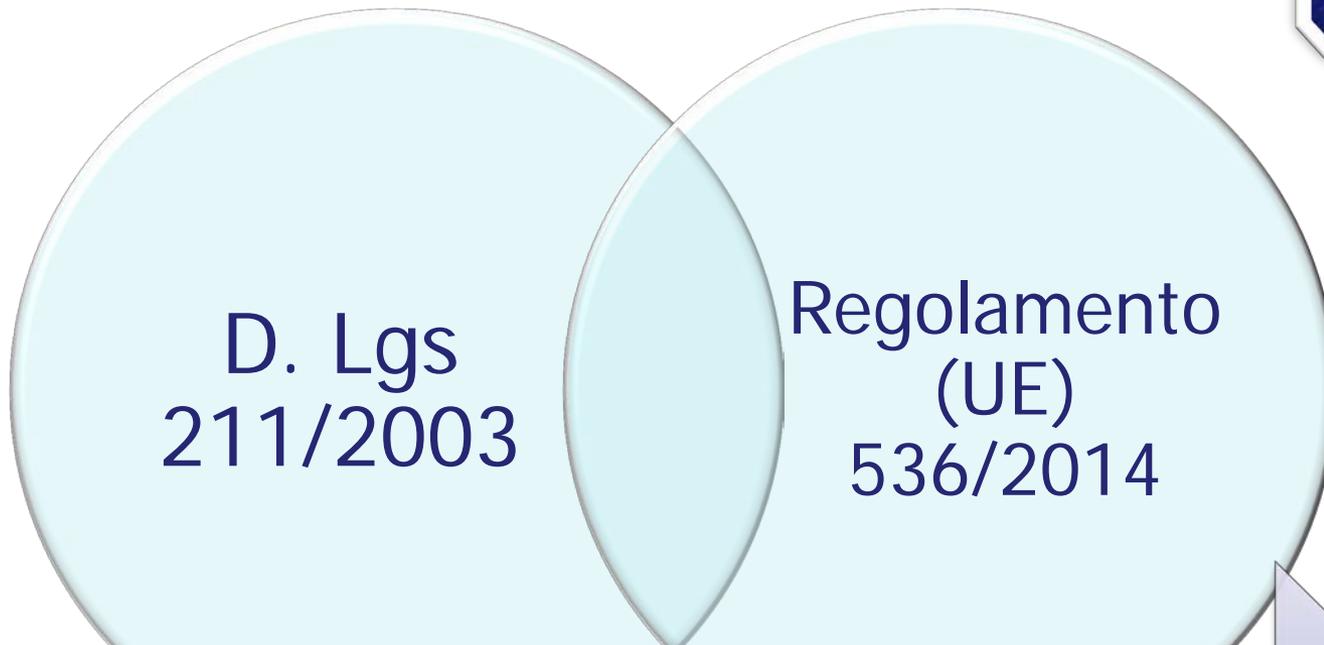
2018:Regolamento (UE) 536/2014

Principi di base

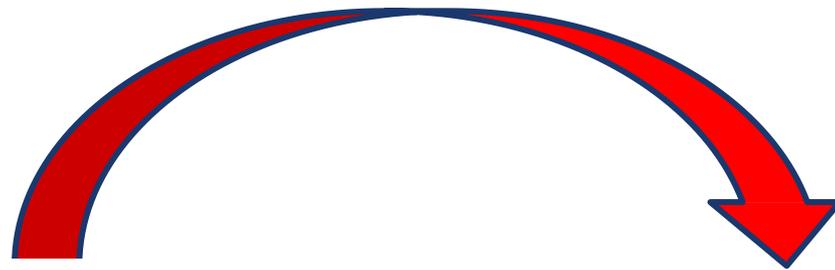
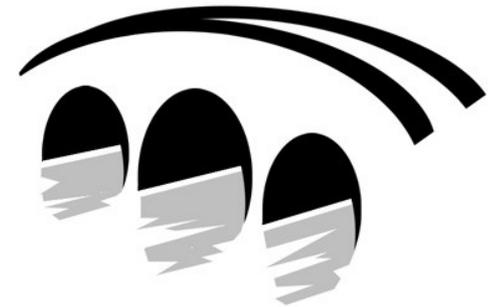
- Regole e criteri identici in tutti i MS
- Regole e criteri identici per studi profit e non-profit
- Necessità di assicurare la produzione di dati affidabili e robusti, di alto livello scientifico, garantendo la sicurezza del paziente
- Trasparenza sui risultati dei trials clinici
- Ridotti al minimo gli ambiti di autonomia normativa a livello nazionale
- Dettagliata descrizione del processo di submission, valutazione ed autorizzazione (artt. 4-27, 36-46)
- ...E composizione dossier (Annex I-II)



Regolamento (UE) 536/2014



Voluntary Harmonization Procedure



Direttiva 2001/20



Regolamento 536/2014



The Voluntary Harmonisation Procedure

La VHP è una procedura applicabile su base volontaria per gli studi di fase I-IV multicentrici svolti in più Stati membri dell'Unione Europea, che permette la valutazione ed autorizzazione coordinata dei clinical trials in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione



The Voluntary Harmonisation Procedure

- Circolazione di documenti in formato elettronico tramite una casella di posta elettronica accessibile a tutte le NCA che partecipano al progetto.
- Lista di documenti stabilita e armonizzata per tutte le procedure.
- Tempistica per la valutazione scientifica e etica dello studio definita e rigorosa.
- Unica valutazione scientifica a cui partecipano tutte le NCAs degli stati membri coinvolti nella sperimentazione.
- Decisione finale sulla possibile approvazione della sperimentazione a livello nazionale armonizzata.



Team di valutazione

- No conflitti di interesse
- Dichiarazione annuale su interessi finanziari
- Indipendente da Promotore, sito di sperimentazione, 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

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

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



Meccanismo dell'OPT-OUT

- Possibilità per uno SM di OPT-OUT cioè di uscire dalla sperimentazione se non concorda sulla valutazione effettuata nei seguenti casi:
 - Se ritiene che il soggetto riceverebbe un trattamento inferiore al trattamento standard previsto in quello stesso SM
 - Se non concorda sulle osservazioni sulla sicurezza per i soggetti e sulla affidabilità e robustezza dei dati
 - Se è in conflitto con norme nazionali (ad es in materia di terapie cellulari, stupefacenti, sostanze abortive..)





Low interventional trials

«Minimal additional burden and risk»

- ✓ Autorizzazione all'immissione in commercio
Oppure
- ✓ Autorizzato, off-label, supportato da evidenze scientifiche robuste di sicurezza e efficacia in 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 qualsiasi SM interessato.
- NO assicurazione obbligatoria (assicurazione di base per la pratica clinica)

Aspetto critico: valutazione evidenze scientifiche ??????





Low interventional trials

- Vincolo nella scelta del reporting MS
- Giustificazione a supporto della classificazione da parte dello sponsor
- Conferma nell'assessment da parte del reporting MS
- Sezione dedicata dell'assessment report Part I
- Precisazione nel consenso informato
- Monitoraggio limitato
- Precisazione nel CT master file



Emergency trials



«Scientific grounds....of a direct clinically relevant benefit»

Rischio minimo per il paziente

Criticità specifiche per il consenso informato:

- Quando?
- Chi?
- Dopo?

- Conferma del consenso quando il paziente è in grado di poterlo fornire
- Criticità specifiche per popolazioni vulnerabili (minori, disabili)



Data Protection MAY 2016!

Regulation 2016/679

OBBLIGO di un consenso specifico al trattamento dei dati, indipendente dal consenso informato

In caso di ritiro dallo studio, il paziente può:

- Ritirare anche il consenso al trattamento dei dati
- Mantenere il consenso al trattamento dei dati raccolti fino alla sua partecipazione allo studio



- Q&A specifiche
- ❖ Materia in approfondimento a livello europeo



Il ruolo del Comitato etico

Article 4

Prior authorisation

Una sperimentazione clinica è soggetta a una revisione scientifica ed etica e deve essere autorizzata secondo quanto previsto dal presente regolamento.

- La revisione etica è realizzata da un comitato etico conformemente al diritto dello Stato membro interessato. La revisione da parte del CE indipendente può comprendere, per ciascuno SM interessato, a seconda dei casi, aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica di cui all'articolo 6 e alla parte II di tale relazione di valutazione ai sensi dell'articolo 7.
- Gli SM garantiscono l'allineamento tra la tempistica e le procedure per la revisione da parte del CE con la tempistica e le procedure per la valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica..



COMITATI ETICI



“Possono essere coinvolti anche nella parte I dell’assessment (scientific assessment)

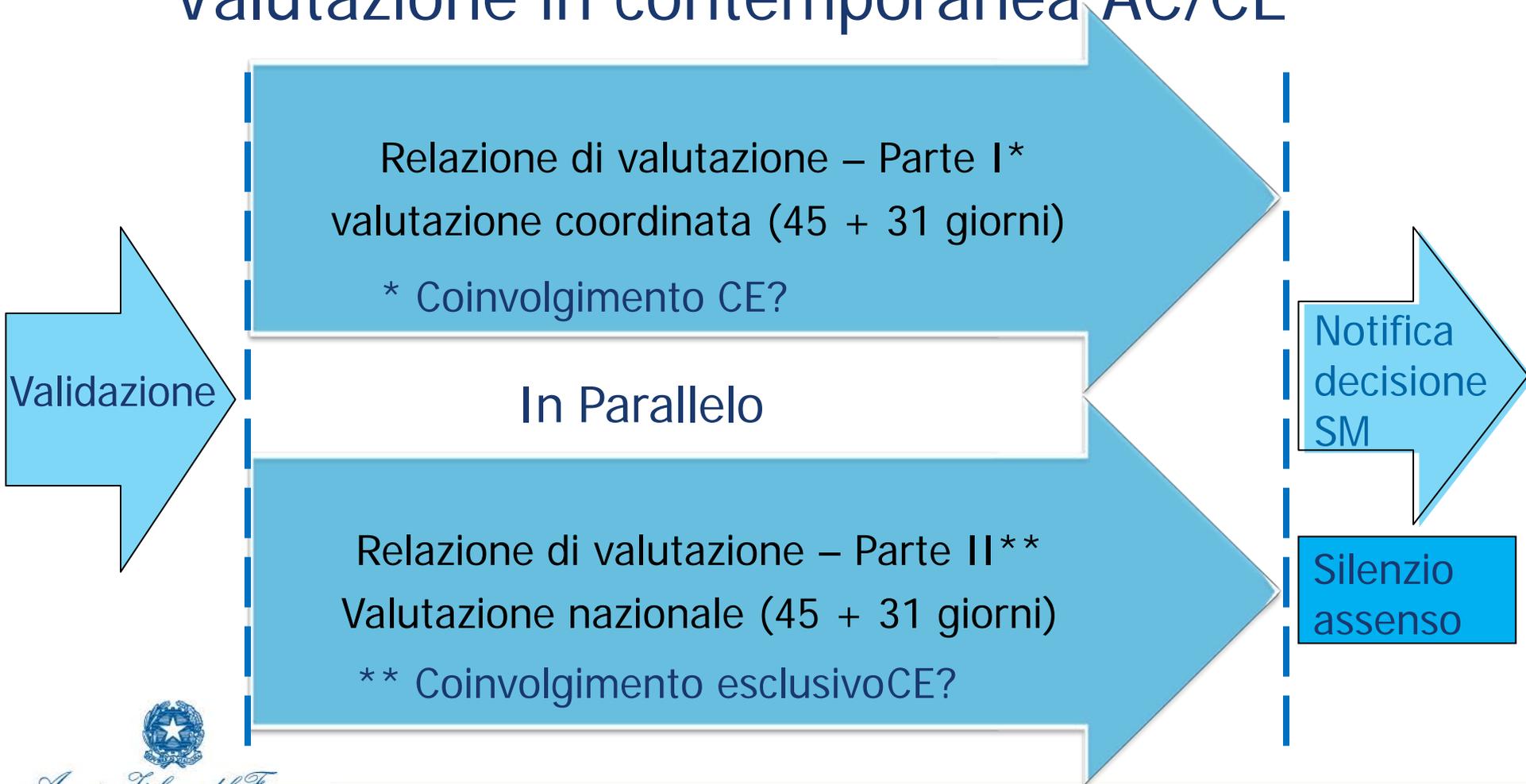
Devono esprimersi sulla parte II (principalmente aspetti etici, CI, valutazione fattibilità locale e aspetti economici, eventuale retribuzione e modalità di arruolamento dei pazienti)

Dovranno riunirsi più frequentemente e rispettare timelines e procedure previste nel Regolamento

N.B.: Union controls!

ALCUNI NUOVI ASPETTI

Valutazione in contemporanea AC/CE



Protezione dei soggetti e consenso informato

- 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 (quindi autorizzati), differenti approcci terapeutici. La randomizzazione non è per paziente ma per Centro clinico (Ospedale A fa trattamento 1, Ospedale B fa trattamento 2). Ammesso un CI semplificato



Protezione dei soggetti e consenso informato

- Sperimentazioni in situazioni di EMERGENZA: il consenso potrebbe non esserci al momento del primo atto previsto (da un protocollo già autorizzato), per mancanza del rappresentante legalmente designato, 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
- ❑ Incremento dei costi ed oneri amministrativo-burocratici nella gestione delle SC (si parla dell'800%..)
- ❑ Il nuovo Regolamento adotterebbe un approccio proporzionato al rischio
- ❑ Per le SC "a basso livello di intervento"gli SM non richiedono un sistema (assicurazione) supplementare se già coperte dal sistema di risarcimento applicabile già esistente (non necessaria una doppia assicurazione...MA...chi paga la prima?)



Co-Sponsorizzazione - art 72

- Un trial potrà avere uno o più sponsor che saranno tutti egualmente responsabili
- Possono tuttavia dividersi le responsabilità definendole in un contratto scritto
- In deroga devono comunque stabilire un solo sponsor responsabile per il rispetto degli obblighi descritti all'art 72(2):
 - Procedure di autorizzazione
 - Una sola contact person di riferimento
 - Per attuazione misure correttive che gli SM devono adottare



Risarcimento danni - art 76

- *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"*



Rewarding and compensation for healthy volunteers and patients

Art.31

(d) no incentives or financial inducements are given *to the subject or his or her legally designated representative* except *for* compensation for *expenses and loss of earnings directly related to the* participation in the clinical trial;

RISCHIO DI ERRATA INTERPRETAZIONE DEL TERMINE "*rewarding and compensation*"

Di fatto viene legittimato il rimborso per la perdita di guadagno per partecipare ad una sperimentazione clinica quando in Italia è ammesso solo il rimborso spese per viaggio

TRANSPARENCY

- Attraverso il portale EMA verranno inseriti i risultati dei CTs, sia positivi che negativi
- Summary dei risultati alla conclusione di un CT, appena disponibili
- Summary previsto anche nella versione per il pubblico
- Approccio “stepwise” per i raw data, per ora su base volontaria
- A MA ottenuta o in seguito a withdrawal (quindi dati già valutati) obbligo di mettere portale il final CSR (modulo 5 dell’e-CTD) entro max 1 anno

Aspetti critici sui LIMITI alla trasparenza:

- No dati personali
- No informazioni industriali a carattere riservato





Cinzia Cupani

0659784343

c.cupani@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA