

Corso SIFO Roma

Nuovo Regolamento Europeo nelle sperimentazioni cliniche, opportunità per il paese Italia, creazione di nuovi modelli organizzativi e aspetti gestionali in ambito sanitario

Regolamento, opportunità e nuove sfide

Paola Aita  
Ufficio Sperimentazione Clinica

Roma, 14 giugno 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	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

\* **Paola Aita**, 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.

# Basi legali della sperimentazione clinica

- Direttiva 2001/20/CE => D.Lvo 211/2003
- Direttiva 2005/28/CE => D.Lvo 200/2007
- DM CTA - Clinical Trial Application 12/ 2007
- Legge 189/2012 (Balduzzi)
- DM 8/2/2013
- **REGOLAMENTO Europeo Clinical Trials 536/2014**



# AIFA Autorità Competente

- Legge 189/2012 (cd Legge Balduzzi) ha attribuito ad AIFA il ruolo di **AUTORITA' COMPETENTE** (AC) per la valutazione di tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I, II, III e IV
- Per la Fase I, AIFA continua ad avvalersi del supporto tecnico-scientifico dell'ISS dove è istituita la Commissione Fase I

# 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
- Difficoltà generale a reperire esperti clinici, e in particolare in determinate aree terapeutiche
- 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?)

# 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



# Background per CT Regulation

- Scelta di un Regolamento e non di una Direttiva per una maggiore armonizzazione fra gli Stati membri
- Ridotti al minimo gli ambiti di autonomia normativa a livello nazionale
- Necessità di rendere competitiva l'EU nella ricerca clinica
- 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)

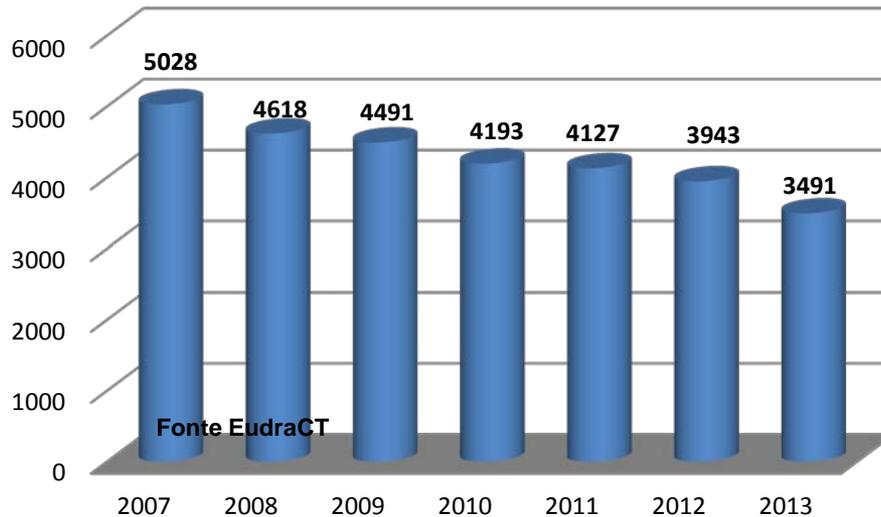
Marta Gehring,<sup>1</sup> Rod S Taylor,<sup>2</sup> Marie Mellody,<sup>3</sup> Brigitte Casteels,<sup>4</sup> Angela Piazzi,<sup>3</sup> Gianfranco Gensini,<sup>5</sup> Giuseppe Ambrosio<sup>6</sup>



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Situazione in EUROPA pre Reg



Source: Concept Paper elaborato dalla Commissione Europea nel 2011

- Il numero delle domande di autorizzazione (CTA) è diminuito del 25% tra il 2007 e il 2011
- I costi di conduzione delle SC sono aumentati sensibilmente (circa il 100% rispetto al periodo pre-Direttiva 2001/20/CE)
- I costi assicurativi sono aumentati di circa l'800%
- Il tempo medio di attesa per avviare una SC è aumentato del 90%

# La procedura



- Proposta della Commissione il 17 Luglio 2012
- Accordo finale sul testo in Consiglio EU a Dicembre 2013
- Definitivamente adottato dal Parlamento EU il 16 Aprile 2014
- Pubblicato su *Official Journal* (OJ) il 27 Maggio 2014
- Applicabile a partire dal 2016 (minimo 2 anni)
- Avvio legato alla piena funzionalità del Portale e DB unico sulle sperimentazioni cliniche gestito da EMA (ottobre 2018)



# 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



# Novità

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



## UN LAVORO CONDIVISO FRA STATI MEMBRI

- Interazione prevista fra tutte le AC europee
- Coinvolgimento nella procedura di valutazione dei Comitati Etici (aspetto non presente nella proposta iniziale di luglio 2012)
- Modalità di interazione AC/CE lasciate alle decisioni degli Stati membri
- Tempistiche di valutazione ridotte (45 giorni per SC)
- ...ancora il silenzio-assenso ☹ ☹ ☹



# Novità (continua)

- Maggiore trasparenza sulle informazioni sui CTs
- Risultati disponibili anche nella versione per il pubblico (lay person)
- Previste sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza
- Previsti i cd. Cluster Trials
- Considerate le popolazioni vulnerabili (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



# 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

=> 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 riceva 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..)



# 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.



# Comitati Etici



- Possono essere coinvolti anche nella parte I (scientific assessment)
- Devono esprimersi sulla parte II (aspetti etici, CI, fattibilità locale e aspetti economici, eventuale retribuzione investigatori e soggetti, modalità di arruolamento dei pazienti)
- Dovranno riunirsi più frequentemente e rispettare timelines e procedure
- CHI GUIDERA' IL PROCESSO NELLA VALUTAZIONE UNICA EUROPEA? AIFA come AC? I COMITATI ETICI potranno interagire direttamente con il Portale EU , inserire la valutazione, e gestire commenti di altri MSs? DECISIONE SULLE MODALITA' DI INTERAZIONE CON I CE LASCIATA AI SINGOLI STATI MEMBRI



# 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
- Incremento dei costi ed oneri amministrativo-burocratici nella gestione delle SC
- Il nuovo Regolamento adotterebbe un **approccio proporzionato al rischio**
- Per le SC “a basso livello di intervento” ... gli SM **non devono richiedere una assicurazione supplementare** se già coperte da un 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



# Portale e DataBase unico

- EMA gestirà il portale e il DB delle SC
- EudraCT verrà assorbito dal nuovo sistema

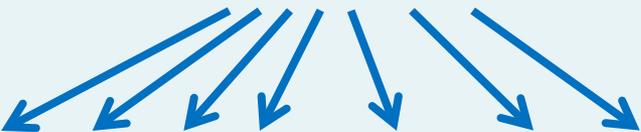
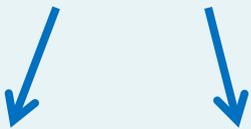


# Cosa cambia con il nuovo Regolamento?

Direttiva 2001/20/CE - EudraCT	Regolamento – Portal & database
Domande multiple per una sperimentazione clinica (1 domanda per ogni SM) / no fascicolo armonizzato	Singola domanda in formato elettronico a tutti gli SM / fascicolo armonizzato per sperimentazione clinica
Valutazione individuale da parte di ogni SM senza strumento IT di collaborazione	Valutazione congiunta (tra SM) per Parte I facilitata da strumenti IT di collaborazione
Doppia domanda per ogni SM: ad AC e ai CE No singola decisione per SM (AC & CE)	1 fascicolo di domanda al livello EUROPEO Valutazione coordinata tra gli SM e singola decisione per SM



# Cosa cambia con il nuovo Regolamento?

Direttiva 2001/20/CE - EudraCT	Regolamento – Portal & database
Onere per le AC nel caricare le informazioni nel sistema	Distribuzione dell'onere tra gli utenti
Limitata disponibilità di dati in EudraCT per il pubblico	Accesso a tutte le informazioni relative alla sperimentazione clinica
<p>Interazioni</p>  <p>AIFA/ISS/PI/DG/Sponsor/CE/CE...</p>	<p>Interazioni</p>  <p>Sponsor(s) / Stati Membri</p>

# Trasparenza

- **In base al Regolamento** verranno pubblicati tramite il Portale i risultati dei CTs una volta terminati - sia positivi che negativi - non appena disponibili
- Approccio “stepwise” per i cd raw data (dati individuali), per ora su base volontaria
- **In base a policy EMA** una volta ottenuta la Marketing Authorizathion (o negata o in seguito a *withdrawal*) quindi su dati già valutati esiste obbligo di mettere sul portale il Clinical Study Report – CSR (modulo 5 e-CTD) entro un tempo massimo di 1 anno



# 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



Grazie per l'attenzione!

**CONTATTI**

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

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



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**