

La Ricerca Clinica in Pediatria
2° Corso: Il coordinatore di ricerca
Padova, 16 gennaio 2019

Nuovo regolamento EU cosa cambia per medico per CRC e per centro di ricerca

GIAN LUCA DE SALVO

UNITÀ RICERCA CLINICA – IOV-IRCCS

GIANLUCA.DESALVO@IOV.VENETO.IT

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): AIFA Autorità Competente per la valutazione di tutte le SC
- ❑ DM 8/2/2013: Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici
- ❑ **REGOLAMENTO Europeo Clinical Trials 536/2014**
- ❑ Legge 3/2018 (Lorenzin): Delega al Governo per il riassetto della normativa e delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, realizzando il necessario coordinamento con le disposizioni vigenti e con **il regolamento (UE) n. 536/2014**
- ❑Decreti Attuativi (Legge 3/2018)..... ????????

Direttiva 2001/20/CE

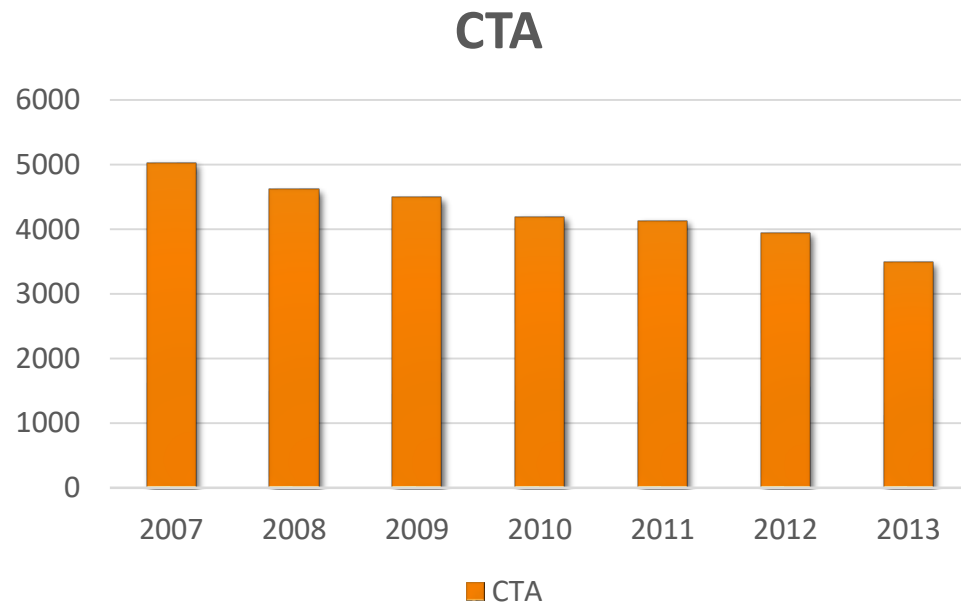
Pensata per:

- Armonizzare lo sviluppo dei farmaci in Europa
- Migliorare le enormi differenze in UE relativamente a: sicurezza, validità etica e metodologica e per fornire quindi dati affidabili nell'ambito delle sperimentazioni cliniche

Ma ha portato a.....

- Costi esorbitanti per la ricerca no profit
- Personale dedicato alla gestione dei trial più che raddoppiato
- Premi assicurativi enormemente aumentati
- Tempo totale per l'avvio delle sperimentazioni allungati rispetto a prima

Situazione in Europa pre-Regolamento



Source: Concept paper elaborato dalla Commissione Europea nel 2011

- ❑ Il numero delle domande di autorizzazione (CTA) è diminuito del 25% tra i 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%

Dalla Direttiva 2001/20/CE al Regolamento 536/2014

La Direttiva ha ampiamente dimostrato la propria inefficienza, per questo è stato scelto lo strumento legislativo del Regolamento:

- Non necessita di recepimento
- Ridotti al minimo gli ambiti di autonomia normativa a livello nazionale
- Dovrebbe fornire armonizzazione tra tutti gli Stati Membri

Regolamento 536/2014

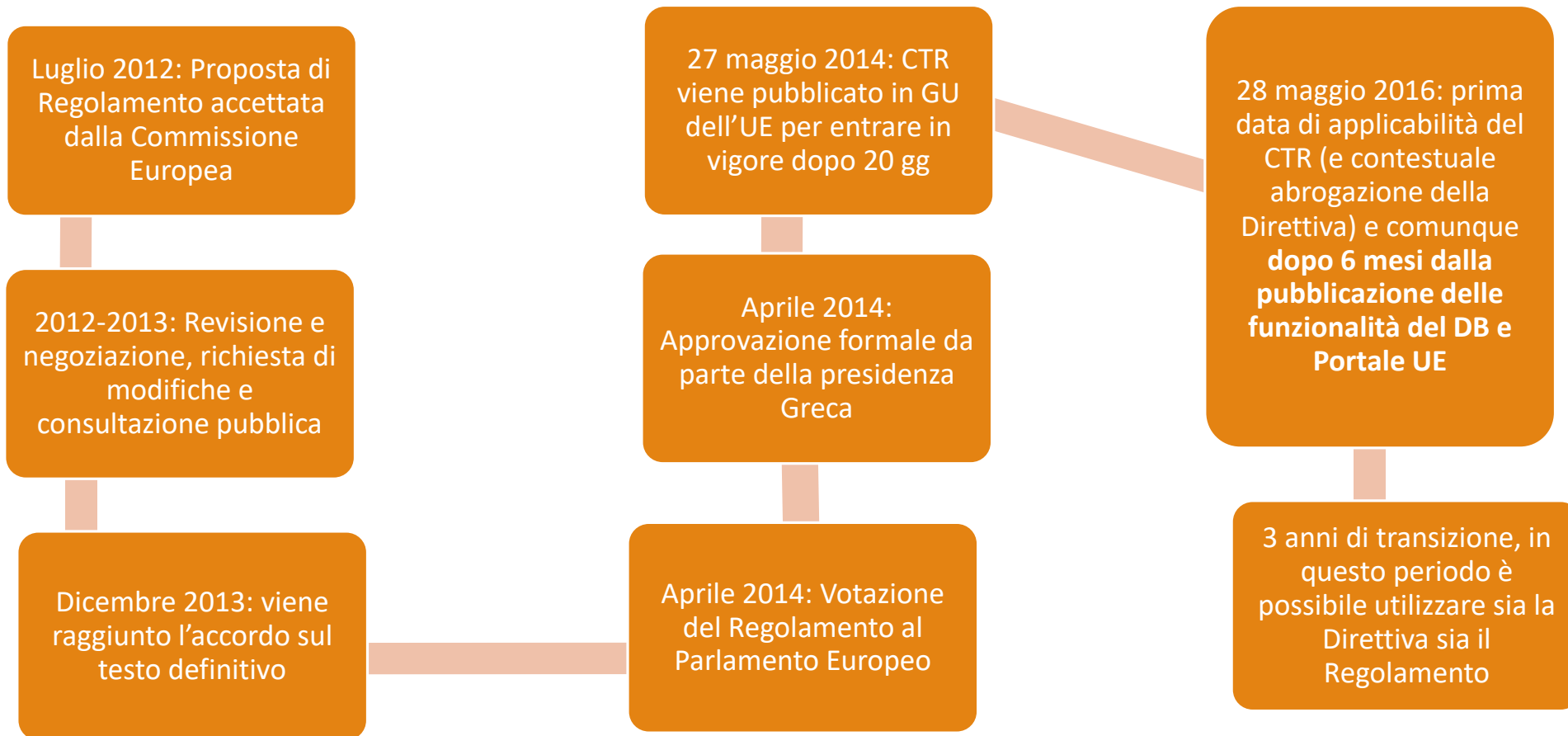
Scopo del Regolamento

- ❑ Garantire coerenza nelle norme dei trial nell'Unione Europea
- ❑ Creare un ambiente favorevole alla conduzione dei trial
- ❑ Aumentare la trasparenza nella conduzione dei trial
- ❑ Garantire tempistiche certe e stringenti
- ❑ Eliminare inutili duplicazioni di studi
- ❑ Abrogare la Direttiva 2001/20/CE

Tutto questo per

RENDERE ATTRATTIVA E COMPETIVA LA RICERCA CLINICA IN UE

Regolamento 536/2014: la procedura



Regulation (EU) No 536/2014

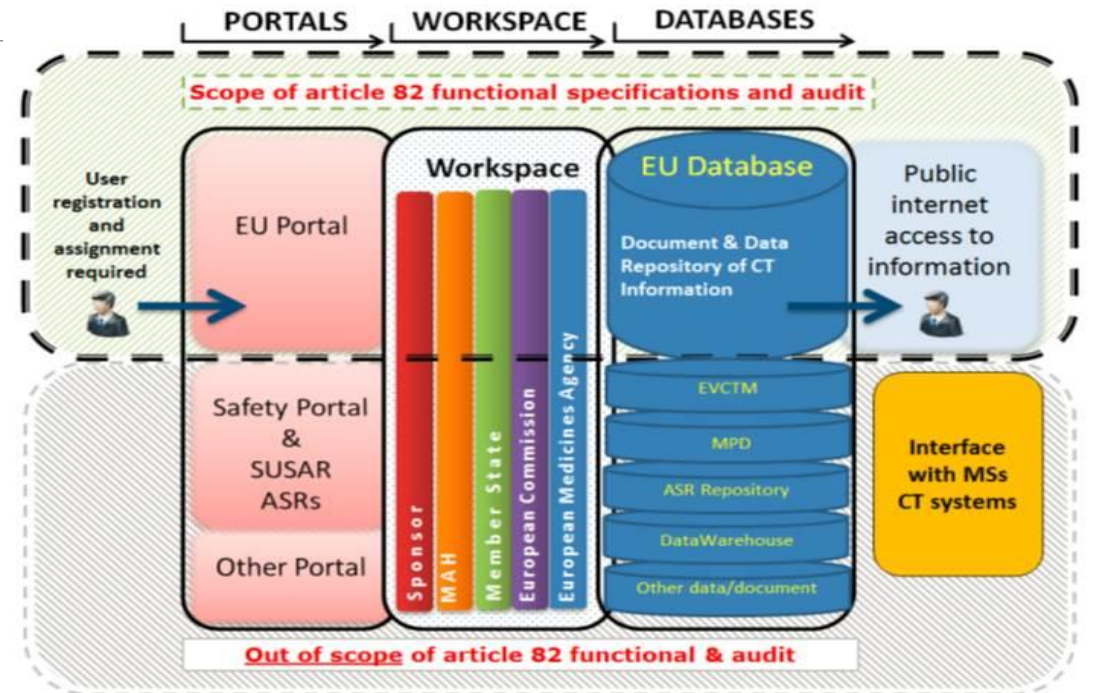
EU Portal (art. 80)

EU Portal used for submission of all documents of CT dossier

- Single application per CT submitted via portal to all MS concerned
- Used by MS to make requests to sponsor and for sponsor to respond to MS
- Purpose to coordinate multinational studies and streamline deadlines and reporting

EU Database

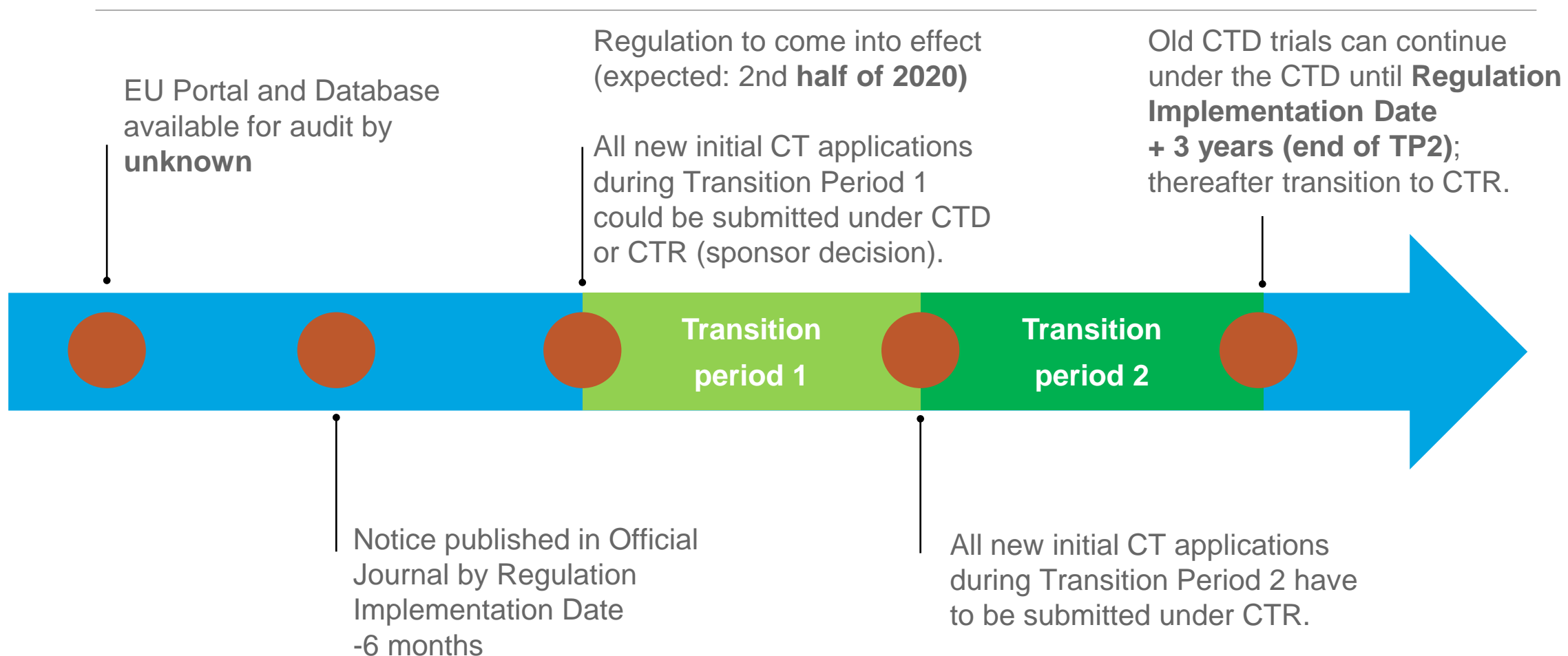
- Keeps track of all records and data in CT conducted in EU Member States
- Allows for easier access of information during study
- Houses clinical information about medicinal products for EU citizens to access



The Users will interact with the system via a Dashboard and this is contained in the “User Workspace”

Regulation (EU) No 536/2014

Implementation Timeline



Regolamento 536/2014

Struttura del Regolamento:

- ❑ 99 articoli e 6 allegati (preceduti da 85 considerando)

- ❑ Si applica (art.1)
 - Tutte le sperimentazioni cliniche con medicinali condotte nell'UE
 - Non si applica agli studi NON interventistici

- ❑ Vengono fornite delle nuove definizioni (art.2)
 - studio clinico e sperimentazione clinica
 - medicinale ausiliario
 - sperimentazioni a basso livello di intervento

Regolamento 536/2014

1) «**studio clinico**»: qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a:

a) scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali;

b) identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali; oppure

c) studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali;

2) «**sperimentazione clinica**»: uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni:

a) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato;

b) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o

c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica;

Regolamento 536/2014

Sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento

LOW-INTERVENTION CLINICAL TRAL (LCT) devono possedere tutte le seguenti condizioni:

- a) I medicinali in fase di sperimentazione, ad esclusione del placebo, sono autorizzati
- b) In base al protocollo:
 - ❖ i medicinali sperimentali sono utilizzati secondo l'AIC; o
 - ❖ l'impegno di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati; e
- c) 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

Regolamento 536/2014

Novità

- ❑ Tutto sarà gestito da un unico Portale e Data Base Europeo
- ❑ Il lavoro sarà condiviso tra tutti gli Stati Membri interessati (SMI) attraverso le Autorità Competenti
- ❑ I Comitati Etici, nella prima versione neppure coinvolti, valutano solo alcuni aspetti della sperimentazione
- ❑ Modalità di interazione AC/CE lasciate alle decisioni degli Stati membri
- ❑ Tempistiche di valutazione ridotte e vige ancora modalità silenzio-assenso
- ❑ Previste sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza
- ❑ Considerate anche popolazioni vulnerabili (minori, incapaci, donne in gravidanza e allattamento, persone private della libertà personale)
- ❑ Maggiore trasparenza delle informazioni sulle sperimentazioni cliniche
- ❑ Co-sponsorizzazione
- ❑ Obbligo per gli Stati Membri di garantire un sistema di risarcimento

Clinical data publication



Sharing clinical trial data on patient level: Opportunities and challenges

Franz Koenig*¹, **Jim Slattery**², **Trish Groves**³, **Thomas Lang**⁴, **Yoav Benjamini**⁵, **Simon Day**⁶, **Peter Bauer**¹, and **Martin Posch**¹
Biometrical Journal **57** (2015) 1, 8–26

In November 2012 Dr. Guido Rasi, the current executive director of the European Medicines Agency (EMA), announced that “ . . . *we are not here to decide if we publish clinical-trial data, but how!*” at an EMA workshop on clinical trial data and transparency. Furthermore, he stated that “*we need to do this in order to rebuild trust and confidence in the whole system*”.



Regolamento 536/2014

Ruolo degli Stati Membri (SM) e dell'EMA

- ❑ L'autorizzazione e la vigilanza rimarranno di competenza degli Stati Membri

- ❑ All'EMA il compito di sviluppare e mantenere un data base con specifiche funzionali orientate alla trasparenza delle informazioni ma con alcune eccezioni ai propri obblighi di trasparenza giustificati dai seguenti motivi:
 - ❑ Protezione dei dati personali
 - ❑ Protezione delle informazioni commerciali a meno che non vi sia un interesse pubblico prevalente
 - ❑ Protezione delle comunicazioni riservate tra gli Stati Membri
 - ❑ Protezione della supervisione degli Stati Membri

La procedura di valutazione

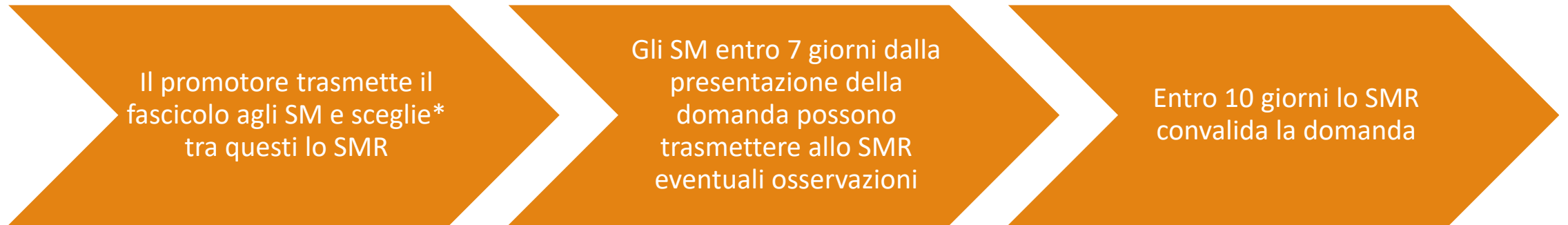
- ❑ 1 REPORTING Member State – Stato membro RELATORE con funzione di coordinare la valutazione
- ❑ n... CONCERNED Member State(s) – più Stati membri INTERESSATI
- ❑ 3 steps nella procedura: convalida/valutazione/decisione
- ❑ Parte I della relazione di valutazione  entra nel merito tecnico-scientifico, qualità, non-clinica e clinica. Stato delle conoscenze, quesito clinico, ipotesi da testare, rilevanza clinica, obbiettivi, end-point, 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)

Regolamento 536/2014

La convalida – art. 5



*Nessun obbligo nella scelta ma se la sperimentazione è LCT lo SMR deve essere quello nel quale ci sono evidenze scientifiche di sicurezza/efficacia

*La convalida informa il promotore che:

- La domanda rientra nel Regolamento
- La domanda è completa

Regolamento 536/2014

Cosa succede se:

- ❑ lo SMR non notifica entro 10 giorni:
 - ❑ si applica silenzio-assenso
- ❑ la domanda non rientra nel Regolamento e/o risulta incompleta:
 - ❑ lo SMR stabilisce massimo 10 giorni entro i quali il promotore può rispondere alle richieste dello SMR e quindi
 - ❑ se non risponde la domanda di autorizzazione si considera decaduta
 - ❑ Se risponde, entro 5 giorni lo SMR notifica la convalida, se non notifica si applica silenzio-assenso

Regolamento 536/2014

La valutazione -art.6 e art.7:

Lo SMR valuta i seguenti aspetti definiti come compresi nella parte 1 – art. 6

- ❑ Appartenenza dello studio alle LCT, se dichiarato dal promotore
- ❑ Conformità al capo V del Regolamento (*consenso informato*) riguardo:
 - ❑ i benefici terapeutici e per la salute pubblica e le conoscenze in merito
 - ❑ Le caratteristiche dei medicinali sperimentali e le conoscenze in merito
 - ❑ La rilevanza della sperimentazione clinica
 - ❑ L'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla SC, tenendo conto degli approcci statistici, del disegno della SC e della metodologia usata (compresi le dimensioni del campione e la randomizzazione, il medicinale di confronto e gli endpoint)
 - ❑ I rischi e gli inconvenienti
- ❑ La conformità ai requisiti in materia di fabbricazione ed importazione
- ❑ La conformità ai requisiti di etichettatura
- ❑ La completezza dell'IB

Regolamento 536/2014

La valutazione della parte I

Lo SMR prepara la relazione di valutazione e la sua conclusione e la presenta attraverso il portale UE sia al promotore sia a tutti gli SM entro 45 giorni.

Le conclusioni alla relazione possono essere:

1. Il trial è accettabile
2. Il trial è accettabile ma la sua conduzione è subordinata a specifiche condizioni
3. Il trial non è accettabile

Regolamento 536/2014

La valutazione della parte I quando più SM sono coinvolti

- ❑ Entro 26 giorni lo SMR fornisce una valutazione iniziale
- ❑ 12 giorni di revisione tra tutti gli SMI
- ❑ una fase di consolidamento entro 7 giorni dalla conclusione della fase di revisione

Anche nella fase di valutazione possono essere richiesti approfondimenti dallo SMR con proroga di ulteriori 31 giorni ai 45 giorni

Regolamento 536/2014

La valutazione – art. 6 e art. 7

Gli SMI valutano i seguenti aspetti definiti come compresi nella parte II – art. 7

Conformità (Capo V)

- ai requisiti in materia di consenso informato
- delle modalità di retribuzione o indennizzo dei soggetti e degli sperimentatori
- delle modalità di arruolamento
- assicurazione

Conformità art 49

- idoneità PI

Conformità art 50

- centro clinico

Conformità art 76

- Risarcimento danni

Regolamento 536/2014

La valutazione della Parte II

Gli SMI preparano la relazione di valutazione e la sua conclusione entro 45 giorni

Entro questo termine lo SMI può chiedere approfondimenti ai quali il promotore ha 12 giorni per rispondere

Dopo le risposte lo SMI trasmette la relazione entro 19 giorni, altrimenti si applica anche qui il silenzio-assenso

Regolamento 536/2014

La decisione – art. 8

Se lo SMR ha valutato accettabile o accettabile con condizioni la parte I della sperimentazione clinica, questa decisione è considerata quella di tutti gli SMI

Rifiuto di uno SMI alla valutazione dello SMR (OPT-OUT)

Uno SMI può opporsi al parere dello SMR solo se

- la partecipazione alla sperimentazione per un soggetto comporterebbe il ricevere un trattamento di livello inferiore rispetto alla normale pratica clinica dello SMI
- sia violato un diritto nazionale
- osservazioni sulla sicurezza e robustezza dei dati forniti

Regolamento 536/2014

La decisione

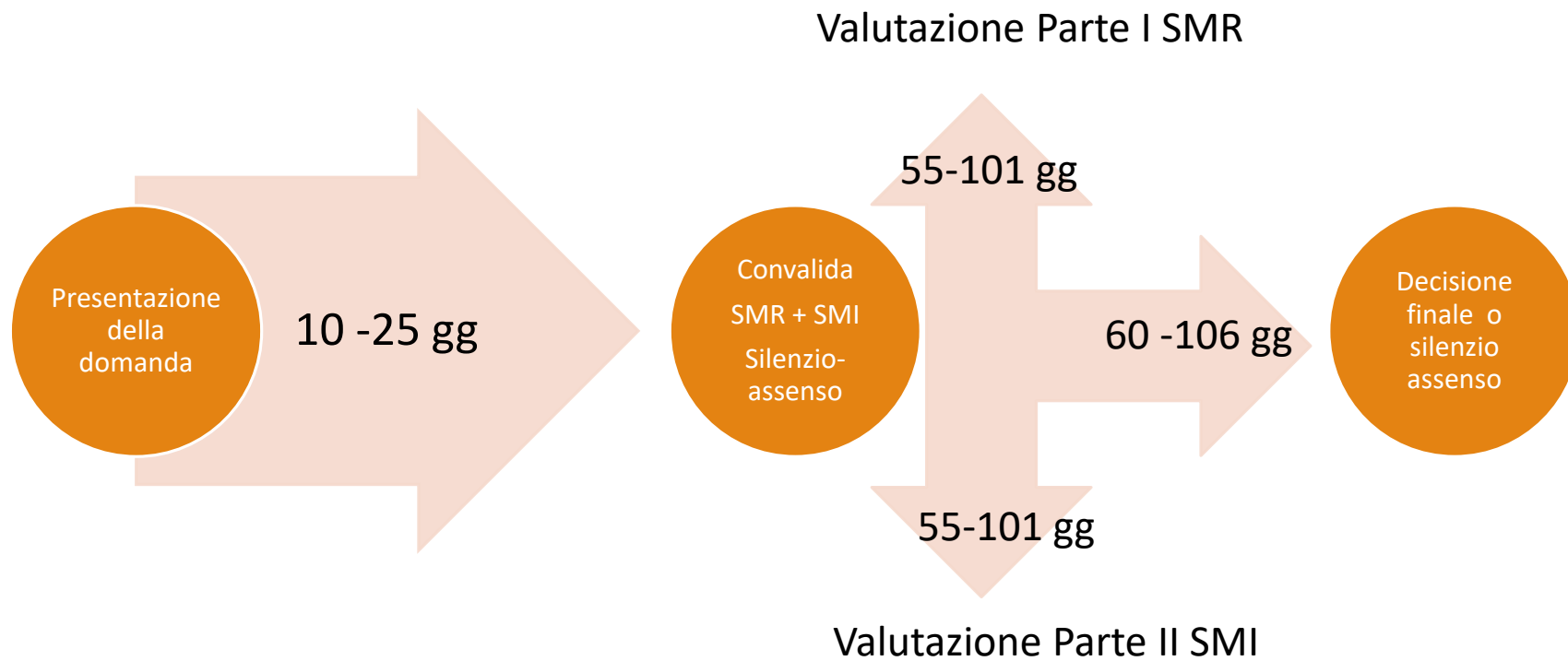
Alla relazione sulla parte I ogni SMI include la propria valutazione sulla parte II

Rifiuto di uno SMI alla conduzione della sperimentazione

Uno SMI può opporsi al parere dello SMR sul trial se

- Non concorda con la parte I della relazione
- Giustifici con gli aspetti della parte II non sono rispettati
- il comitato etico coordinatore ha espresso parere non favorevole

Riassumendo



Comitati Etici

- ❑ Gli SMI decideranno autonomamente se coinvolgere i CE ma nel rispetto delle tempistiche definite dal Regolamento
- ❑ Possono essere coinvolti anche nella parte I (scientific assessment) anche se l'UE si aspetta un coinvolgimento esclusivamente per la valutazione della fattibilità locale
- ❑ Pagamento unico per l'attività degli SMI (art. 87) anche per gli studi no profit (problema sussistenza Comitati Etici)
- ❑ Devono riunirsi più frequentemente e rispettare timelines e procedure

Legge Lorenzin (3/2018)

SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI

Art.2

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

1. È istituito, entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, presso l'AIFA, il **Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali** per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, di seguito denominato «Centro di coordinamento», con 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, come individuati ai sensi del comma 7.
2.
7. Entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, con decreto del Ministro della salute, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, 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.



Legge Lorenzin

Capo I

SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI

Art.1

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

b) individuazione **dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche** dalla fase I alla fase IV, con preferenza per i centri che assicurino, nella fase IV, il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca, in particolare per le malattie rare, prevedendo procedure di accreditamento ad evidenza pubblica, di monitoraggio annuale dei requisiti posseduti

d) individuazione delle modalità idonee a tutelare **l'indipendenza della sperimentazione clinica e a garantire l'assenza di conflitti d'interesse;**

Regolamento 536/2014

Comunicazioni del Promotore e trasmissione dei risultati (Capo VI) – art.36

- Avvio sperimentazione
- Prima visita del primo soggetto
- Conclusione dell'arruolamento
- Conclusione della sperimentazione al singolo SMI

Trasmissione dei risultati - art.37

- Indipendentemente dall'esito il promotore trasmette nel portale UE una sintesi dei risultati entro 12 mesi dalla conclusione del trial, giustificando l'eventuale ritardo nel protocollo
- Anche le analisi ad interim devono essere inviate nel portale UE

Conclusioni

Il Regolamento Europeo 536/2014 cambierà sicuramente il mondo della ricerca clinica in Europa e in Italia con un impatto *verosimilmente* positivo: il problema è QUANDO?

