

Congresso Nazionale AIRO-AIRB-AIRO Giovani

Tavola Rotonda: La Ricerca in Oncologia con farmaci innovativi e tecnologie radioterapiche avanzate

“La nuova normativa europea 536/2014 sulla sperimentazione clinica per uso umano”

AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

Diego Alejandro Dri
Rimini, 2 ottobre 2016



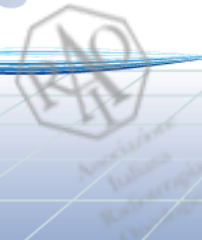
Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Associazione
Italiana di
Radioterapia
Oncologica

Società Italiana di Radiologia
MATERIALE NON RIPRODUCIBILE



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

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
INTERESSI DIRETTI:				
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 type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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
INTERESSI INDIRETTI:				
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Diego Alejandro Dri**, 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.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Regolamento (UE) 536/2014



Base legale

- Pubblicato il 27 maggio 2014
- Applicazione a decorrere da sei mesi dopo la conferma pubblicata in G.U. dell'UE, della piena funzionalità del portale e banca dati UE
- Sono previste disposizioni transitorie

D.L. 24 giugno 2003, n. 211
Direttiva 2001/20/CE



Regolamento (UE)
n. 536/2014



Regolamento (UE) 536/2014



Base legale

- Previsti ATTI DELEGATI della Commissione UE su:
 - Aggiornamento degli Annexes del Regolamento
 - Principi 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



Regolamento (UE) 536/2014



Background

- 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
- Ridotti al minimo gli ambiti di autonomia normativa a livello nazionale



Regolamento (UE) 536/2014



Background

- Necessità di rendere competitiva l'UE nella ricerca clinica
 - Diminuzione di CTAs tra il 2007 e il 2011
 - Aumento dei costi di conduzione
 - Incremento tempo medio di attesa per avviare una SC
 - Direttiva recepita con diversi requisiti nei diversi stati membri
 - I costi assicurativi sono aumentati



Source: Concept Paper elaborato dalla Commissione Europea 2011

Regolamento (UE) 536/2014



Impatto

- Non una Direttiva ma un Regolamento: maggiore armonizzazione fra gli Stati Membri (SM)
- Armonizzazione: il portale permetterà di effettuare una singola domanda di autorizzazione per sperimentazione clinica ad Autorità Competente (AC) e Comitato Etico (CE), e anche ai fini di registrazione pubblica (registro primario per sperimentazioni cliniche)
- Collaborazione: il portale faciliterà la collaborazione fra Stati membri interessati (SMI) nel valutare una domanda di autorizzazione per sperimentazione clinica



Regolamento (UE) 536/2014



Impatto

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

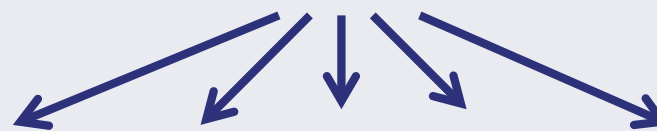


Regolamento (UE) 536/2014

Oggi

- CT: 2 domande su base nazionale
- AIFA: singola autorità competente - autorizzazione
- CE coordinatore: parere unico
- CE satellite: parere su fattibilità
- "2 domande"

"n pareri"



- Tante interazioni.....AIFA/ISS/CE/PIs/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 domanda
- "1 decisione"
- ↙ ↘
- Interazioni..... SMR (AC/CE)/SMI - Sponsor(s)


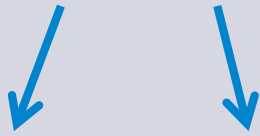


Cosa cambia con il nuovo Regolamento?

Direttiva 2001/20/CE - EudraCT	Regolamento – Portal & Database
Domande multiple per una sperimentazione clinica (1 domanda per ogni SMI) / no fascicolo armonizzato	Singola domanda in formato elettronico per tutti gli SMI / fascicolo armonizzato per sperimentazione clinica
Valutazione individuale da parte di ogni SM senza strumento IT di collaborazione	Valutazione congiunta (tra SMI e SMR) 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 x 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 data-bbox="539 903 801 954">Interazioni</p>  <p data-bbox="215 1171 1084 1225">AIFA/ISS/CE/PIs/DG/Sponsor/CEs...</p>	<p data-bbox="1447 903 1709 954">Interazioni</p>  <p data-bbox="1256 1171 1879 1292">Stati Membri (SMR/SMI) Sponsor(s)</p>

Alcuni Nuovi Aspetti

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 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.)

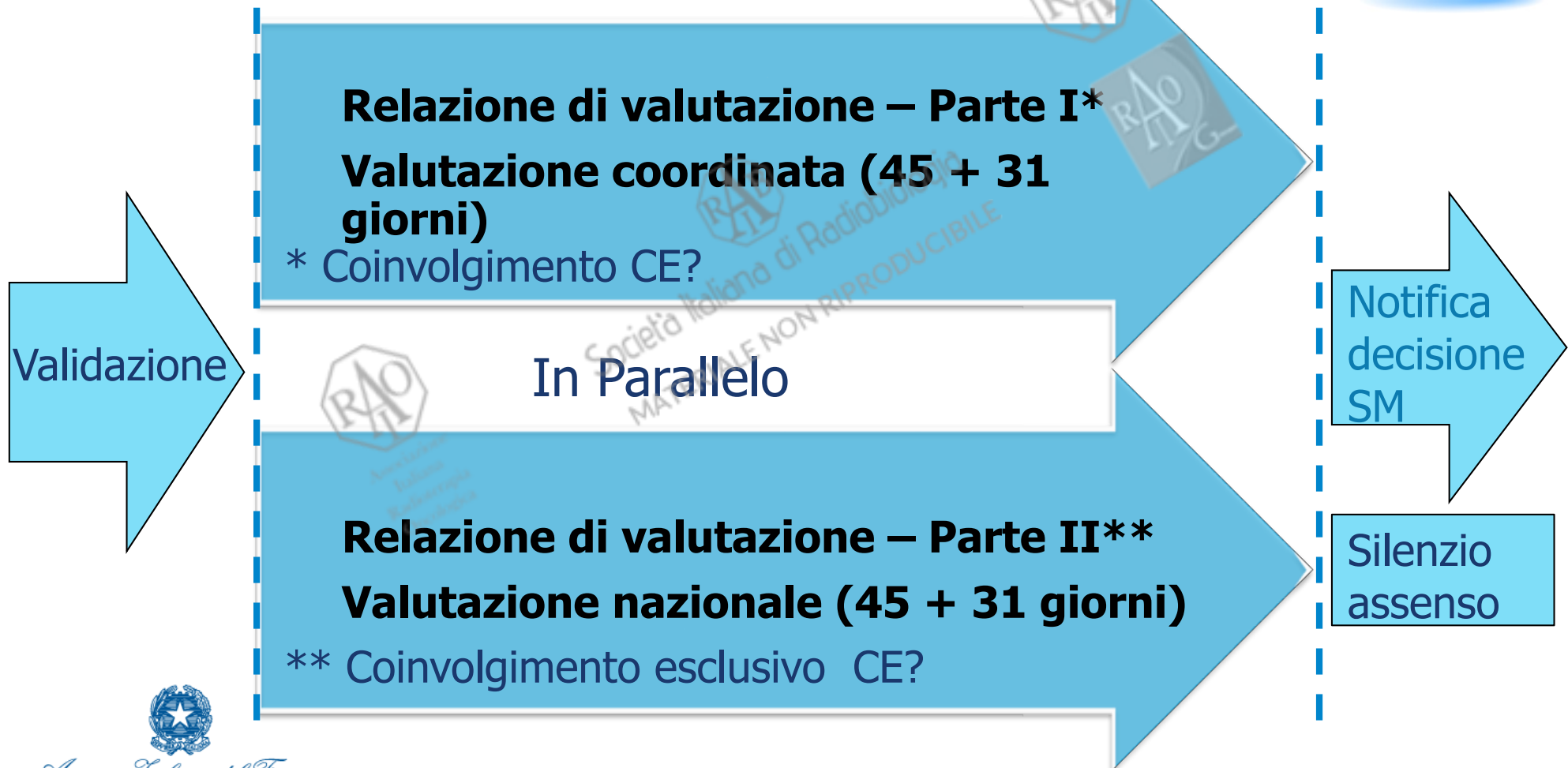


Procedura di valutazione

- 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



Alcuni Nuovi Aspetti: Procedura di valutazione in contemporanea AC/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



Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)

Altri aspetti

- 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"



Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)



Altri aspetti

- 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



Portale & Database UE: EMA

- EMA deve fornire, gestire, ed aggiornare le piattaforme informatiche in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, così come espresso nel Regolamento
 - EU Portal e database (Art. 80, 81, 82 e 84)
 - Safety Reporting (Art. 40 e 44)
 - EudraCT e fase transitoria (Art. 98)
- Database UE deve essere accessibile pubblicamente, nel rispetto del diritto alla protezione dei dati di carattere personale, deve permettere comunicazioni confidenziali tra SM, assicurare supervisione delle sperimentazioni cliniche

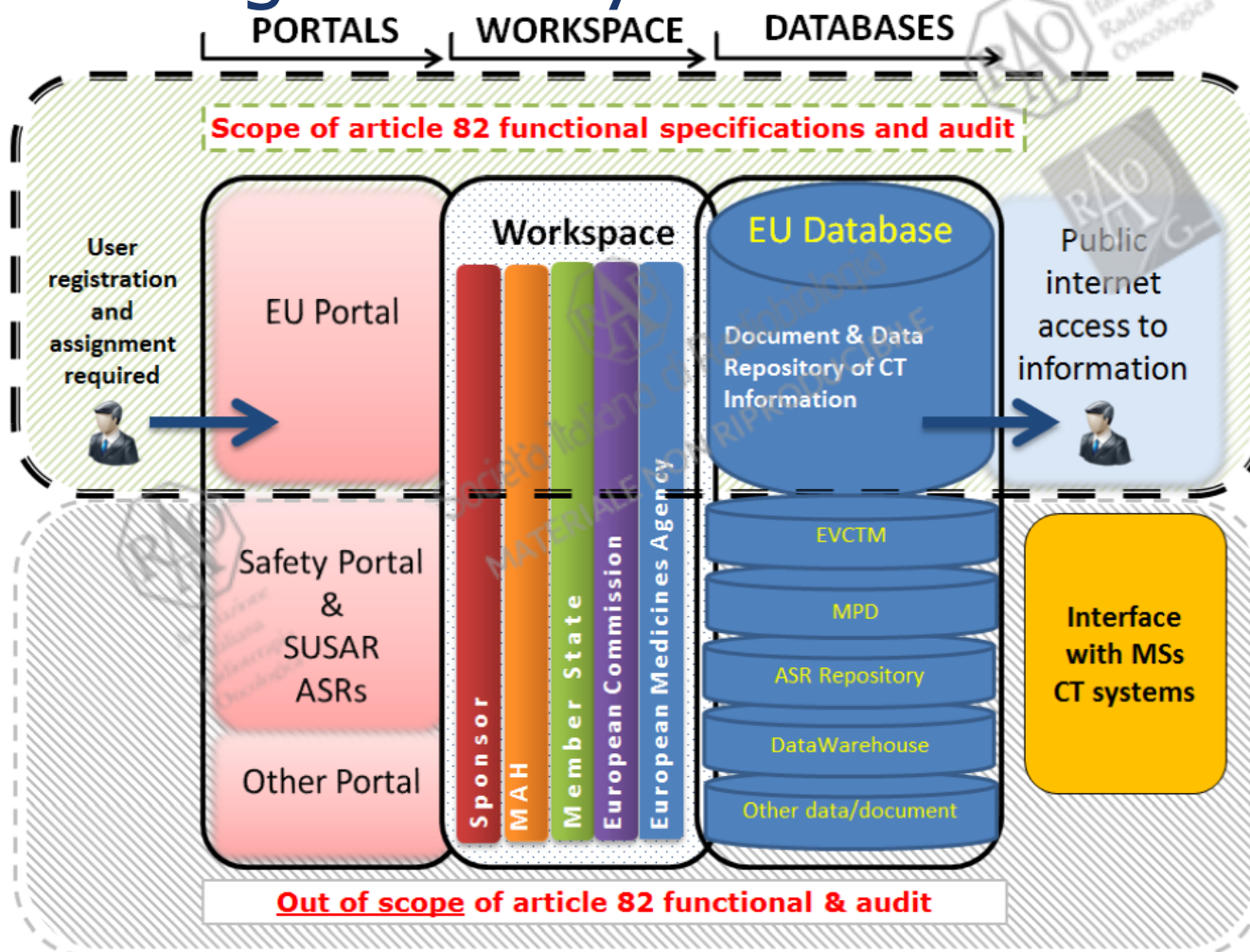


Portale & Database UE: EMA

- Il progetto si propone di sviluppare un portale UE, che verrà utilizzato quale singolo punto di accesso per presentare dati e informazioni inerenti le sperimentazioni cliniche in accordo al Regolamento
- Il progetto svilupperà inoltre un database per l'archiviazione dei dati e delle informazioni inserite tramite il portale. I dati del database saranno resi pubblici.
- E' contemplato l'allestimento di una piattaforma di lavoro e archivio di documenti per diversi *stakeholders* al fine di permettere la gestione documentale, l'interazione/collaborazione nel corso del ciclo di vita della sperimentazione clinica



High level System Overview



Funzionalità del Portale

Presentare fascicolo di domanda (CTA & dossier) / Rispondere a richieste di informazione

Aggiornare informazioni sulla Sperimentazione Clinica (es. modifiche non sostanziali)

Presentare notifiche:

- Ritiro / Avvio
- Prima visita del primo soggetto
- Conclusione (in ogni SM, tutti gli SM, Globale)
- Interruzione temporanea / Riavvio della Sperimentazione
- Conclusione anticipata
- Gravi violazioni
- Eventi inattesi che incidono sul rapporto rischio/beneficio

Presentare una sintesi dei risultati della sperimentazione clinica

Presentare verbali delle ispezioni effettuate dalle autorità di paesi terzi

Presentazione di Clinical Study Report

Presentazione di Union Control Reports

 **Richiedente AIC**

Commissione


Notifica volontà di essere SMR (Parte 1)/decisione su SMR

Presentare richiesta di informazioni aggiuntive

Notifica della convalida (iniziale, ulteriore SM, modifica sostanziale)

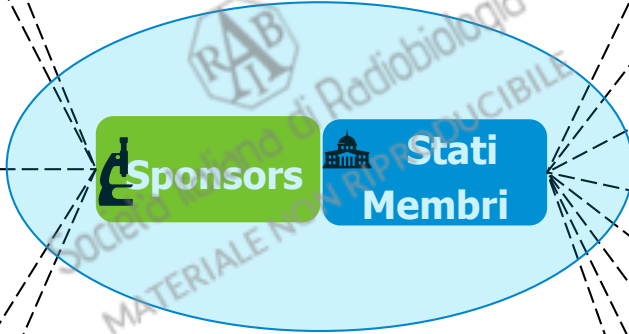
Presentare relazione di valutazione finale per parte I e parte II


Notifica della singola Decisione finale


Presentare informazioni su ispezioni

Comunicare disaccordo su valutazione di parte I

Comunicazione della adozione di misure correttive



 **Pubblico**
Ricerca e visualizzazione di informazioni su SC salvate nel database UE (non confidenziali)

 **EMA**
Gestisce il sistema ma non intraprende alcun processo specifico nel portale e database UE



Tempistiche Portale & Database UE



Tempistiche – dettaglio milestones

2015			2016					2017					2018				2019																					
Q4			Q1		Q2		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	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
◇ Appendix on disclosure rules endorsed by MB – Oct '15			◇ Project delivery timeframe endorsed by MB – Dec '15					◇ Interface specifications shared with MS – mid '16					◇ Safety Reporting Project closure – Q4 '18				◇ Portal and DB Project closure – Q3 '19																					
								◇ Audit Aug – Nov '17					◇ EC notice – Mar '18				◇ Regulation applies – Oct '18																					
								◇ Audit endorsed by MB – Dec '17					◇ Production Version completed – Jul '18				◇ V1 Go-live – Sep '18																					
								◇ Interface delivered (Agency side) – Q2 '17					◇ 2-3 months Commission decision making period				◇ V2 Go-live – Q1 '19																					
													◇ 6 months				◇ V3 Go-live – Q2 '19																					

OGGI



Agosto-Novembre 2017



Ottobre 2018



Tempistiche – dettaglio UAT

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

UAT 3

- 19 - 26 settembre 2016
- Large Group Testing + Small Group Testing (MS-Sponsor)
- **Contributo AIFA**
- Team di 14 tester
- Ongoing



Screenshot - dettaglio UAT

The screenshot displays the EMA Clinical Trials portal interface. At the top, the logo of the European Medicines Agency (EMA) and the text 'EUROPEAN MEDICINES AGENCY CLINICAL TRIALS' are visible on the left. On the right, there are navigation links for 'Ema organogram', 'Calendar', 'IT Applications', 'Topics A-Z', 'Help', and a user profile for 'John Doe'. A search bar with a 'SEARCH' button is also present.

Below the header, a navigation menu includes 'Dashboard', 'Clinical Trials' (which is active), 'Tasklist', 'Safety', and 'ASR'. A filter section shows 'EU CT Number' with 'APPLY FILTER' and 'CLEAR' buttons, and a 'NEW INITIAL APPLICATION' button on the right.

The main content area features a table of clinical trials with the following columns: 'EU CT number', 'Full title', 'Sponsor', 'Member states concerned', 'Submission date', 'Decision date', and '+ ALL'. The table lists 10 trials, all sponsored by 'Pharmaceutical Company A1'. The 'Member states concerned' column shows various statuses such as 'FR(Lapsed)', 'AT(Pending) GB(Pending)', and 'GB(Pending) AT(Pending)'. The 'Submission date' for the first trial is '07/09/2016' and for the sixth trial is '20/09/2016'. The 'Decision date' column contains '+' symbols for all trials.

At the bottom of the table, there is a pagination control showing '1-10 out of 2741' and a page number selector set to '1' out of '275'.

The footer contains links for 'Help', 'Sitemap', 'Contact', 'EMA public website', and 'EMA Intranet'. It also includes the copyright notice '© 2016 EMA 30 Churchill Place Canary Wharf London E14 5EU United Kingdom' and the text 'An Agency of the European Union' with the EU flag logo.

EU CT number	Full title	Sponsor	Member states concerned	Submission date	Decision date	+ ALL
2016-540078-58-00	sdfsdf	Pharmaceutical Company A1	FR(Lapsed)	07/09/2016		+
2016-571023-78-00	Larger Testing Group - pre-populated trial Austria 1	Pharmaceutical Company A1	AT(Pending) GB(Pending)			+
2016-557854-41-00	Larger Testing Group - pre-populated trial Austria 12	Pharmaceutical Company A1	AT(Pending) GB(Pending)			+
2016-572405-47-00	Larger Testing Group - pre-populated trial Belgium 3	Pharmaceutical Company A1	AT(Pending) GB(Pending)			+
2016-512651-84-00	Larger Testing Group - pre-populated trial Belgium 14	Pharmaceutical Company A1	GB(Pending) AT(Pending)			+
2016-537177-37-00	Larger Testing Group - pre-populated trial Belgium 25	Pharmaceutical Company A1	AT(Lapsed) GB(Lapsed)	20/09/2016		+
2016-573715-35-00	Larger Testing Group - pre-populated trial Belgium 36	Pharmaceutical Company A1	AT(Pending) GB(Pending)			+
2016-518504-00-00	Larger Testing Group - pre-populated trial Belgium 38	Pharmaceutical Company A1	AT(Pending) GB(Pending)			+
2016-532311-07-00	Larger Testing Group - pre-populated trial Belgium 39	Pharmaceutical Company A1	GB(Pending) AT(Pending)			+
2016-576272-76-00	Larger Testing Group - pre-populated trial Belgium 40	Pharmaceutical Company A1	GB(Pending) AT(Pending)			+

In attesa del Portale & Database UE...

- È istituito un gruppo di coordinamento e consultivo della Commissione Europea per le sperimentazioni cliniche (Clinical Trials Coordination and Advisory Group, CTAG), composto dai referenti nazionali 
- Clinical Trials Facilitation Group (HMA) 
Principalmente coinvolto nel coordinamento dell'attuale Voluntary Harmonisation Procedure - VHP
- Gruppi di lavoro EMA sul Portale e database UE: 
EU Clinical Trials portal and Union database meeting with Member States / Experts / Stakeholders



In attesa del Portale: CTFG

- La discussione fra gli Stati membri al fine di raggiungere un approccio armonizzato per quanto concerne i principali aspetti del Regolamento e dell' applicazione nazionale è in corso...
 - Quale sarà l'organizzazione a livello nazionale per la parte I, parte II, decisione, appello?
 - Come verranno assegnate le responsabilità?
 - Come strutturare le interazioni tra i diversi interlocutori?
- Condivisione di approccio comune tra gli Stati membri su alcuni interrogativi
- L'Agenzia Italiana del Farmaco è stata eletta a marzo 2016, in rappresentanza dell'Italia, per il segretariato del Clinical Trial Facilitation Group (CTFG)



In attesa del Portale: CTFG

- L'Autorità Competente sarà il punto di contatto nazionale, responsabile per la redazione della relazione di valutazione inerente la parte I, e la valutazione della parte II sarà principalmente sotto la responsabilità del Comitato Etico
- Input potenziale da parte del Comitato Etico sulla parte I ancora da definirsi nella maggior parte degli Stati membri
- La Decisione finale rifletterà la posizione consolidata dell' Autorità Competente e del Comitato Etico e sarà comunicata tramite il portale da parte dell' Autorità Competente
- Entrambe le relazioni di valutazione sulla parte I e sulla parte II verranno caricate nel Portale UE dalla Autorità Competente



In attesa del Portale: Voluntary Harmonization Procedure (VHP)

- Procedura applicabile su base volontaria per gli studi di fase I-IV multicentrici svolti in 2 o più Stati UE
- Valutazione ed autorizzazione coordinata dei clinical trials in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione

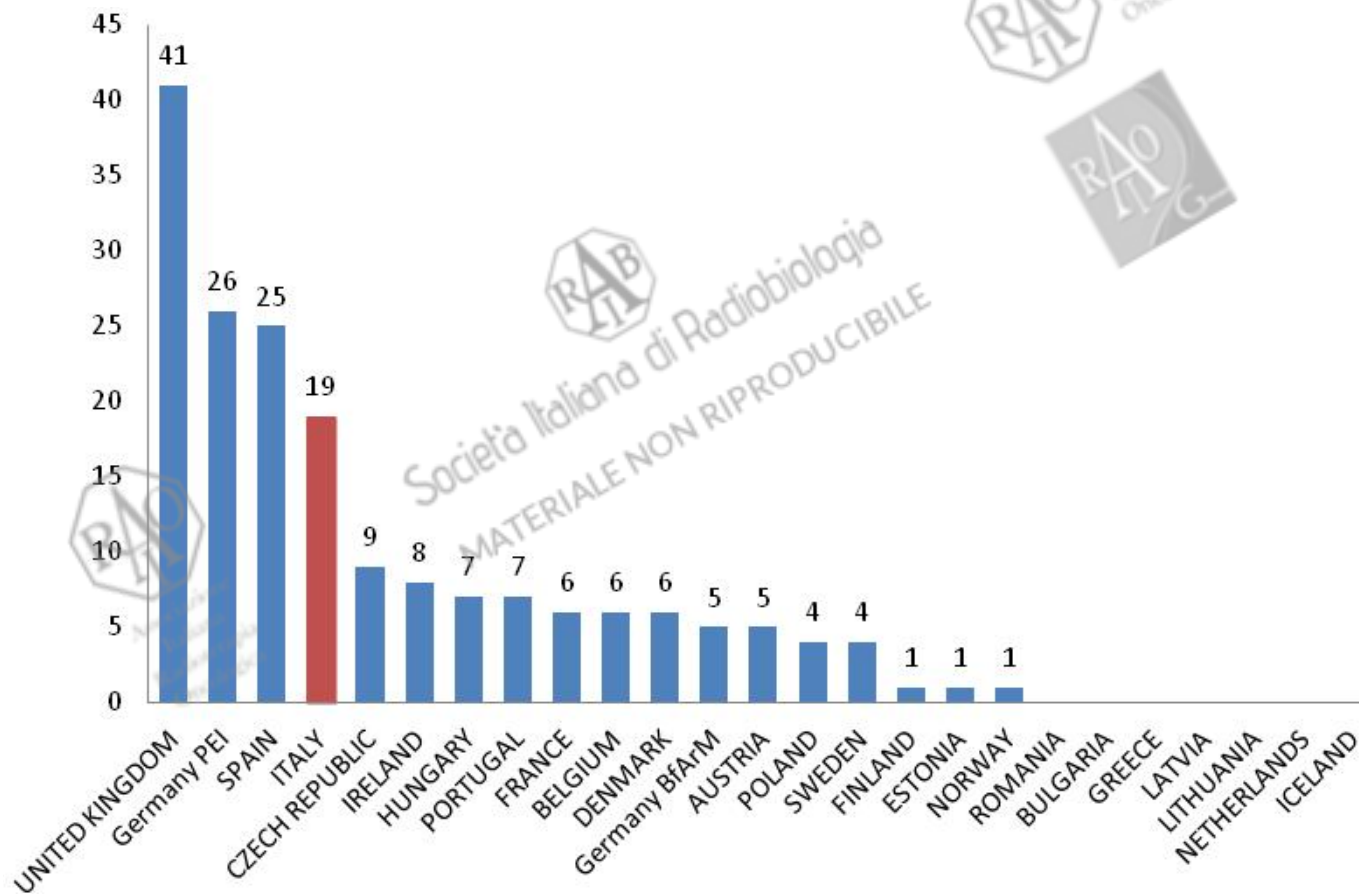


Numero di Application attraverso VHP



Dati 2015

Numero di Referenship per Stato Membro



Dati 2015

In attesa del Portale: Progetto Pilota VHP

Valutazione congiunta AIFA - CE

- Inizio maggio 2016
- 72 Comitati Etici hanno aderito (dato al 08/08/2016)
- Condivisione e test del modello di assessment report in via di predisposizione per il portale
- Identificazione di sezioni di competenza specifica per AIFA e CE



In attesa del Portale: Progetto Pilota VHP

Valutazione congiunta AIFA - CE

- Collaborare a sviluppare un sistema di valutazione coordinata
- Valutare insieme criticità in vista del nuovo regolamento
- Testare insieme modalità di interazione e tempistiche
- Rivalutazione periodica



MS & Expert Forum: aspettando il portale

- Ogni MS dovrà organizzare la valutazione della Parte II in collaborazione con i CE in maniera autonoma (fuori dal portale – potenziale ruolo OsSC?)
- In discussione il collegamento portale ↔ sistemi IT nazionali per trasferimento bidirezionale dei dati
- Informazioni sulle sperimentazioni cliniche in UE saranno accessibili tramite il portale, per le informazioni sulle sperimentazioni in Italia è ipotizzabile un ruolo dell' OsSC



OsSC e potenziali sviluppi

- Quale la situazione in merito ai sistemi IT nazionali? Basarsi esclusivamente sul Portale o pianificare cambiamenti/sviluppi del sistema IT nazionale?
- Gli SM stanno tutti prendendo in considerazione l'opportunità di avere piattaforme IT nazionali per supplire alle funzionalità che il portale non garantisce
- Resta ancora da definire quali attori avranno accesso, a quali dati e con quali modalità
- Non è possibile al momento dare una risposta esaustiva, fintanto che maggiori dettagli sul Portale UE saranno resi disponibili dall'

EMA



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

