

Il nuovo regolamento europeo sulla sperimentazione clinica dei medicinali: sfide e opportunità per AIFA e comitati etici

Donatella Gramaglia
Segreteria Tecnica Direzione Generale (STDG) – AIFA

Fondazione GIMBE – Bologna, 7 novembre 2014



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	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	x				
Consulenza per una società	x				
Consulente strategico per una società	x				
Interessi finanziari	x				
Titolarietà di un brevetto	x				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	x				
Sperimentatore	x				
Sovvenzionatori o altri fondi finanziari	x				

* Donatella Gramaglia, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CDA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.
N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



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
- Publicato 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



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 (mid 2016-mid 2017)
- Per 3 anni dalla applicazione (mid 2019) i CTs autorizzati sotto la 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




European Research rules are changing

CT regulation preliminary timelines

Final regulation published in OJ**	System ready and available for audit*	Functional requirements for audit agreed by EMA/MB*	EMA MB agrees system is functional**	EC publishes confirmation in OJ**	Regulation comes into force**
1 July 2014	1 July 2015	2 Oct 2014	18 Dec 2015	1 Jan 2016	1 July 2016

Rules applying to legacy trials – CT applications before regulation comes into force

Regulation comes into force**	End of legacy period, remaining ongoing trials switch to new regulation**
1 July 2016	1 July 2019

** timing defined by legislation with the assumption that the CT regulation publication date is 1 July 2014
* timing defined by EMA specifications
Implies all trials on-going at time regulation comes into force will be migrated to new system on 1 July 2019, but still subject to EUCTR maintained for trials ended before regulation comes into force and for their results

Update of the CT Regulation Programme – EU TMB – 18 Marzo 2014



Background

- 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 Gattino*, Rod D. Taylor*, Maria Mubwa*, Brian Costello*, Angela Pizzi*, Gianfranco Genoni*, Giuseppe Ambrosio**



Novità principali (1/2)

- 1 UNICO Portale e DB europeo
- 1 UNICO sportello di accesso per la CTA submission
- 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, 38 per ES)
- ...ancora il silenzio-assenso ☹ ☹ ☹



Novità (2/2)

- Maggiore trasparenza sulle informazioni e risultati dei CTs
- Risultati disponibili anche nella versione per il pubblico (lay person)
- Previste sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza
- Considerate altre 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.

«Low intervention clinical trial»

Definition:

- 3) "Low-intervention clinical trial": a clinical trial which fulfils all of the following conditions:
- (a) the investigational medicinal products, *excluding placebos*, are authorised;
 - (b) according to the protocol of the clinical trial,
 - the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorisation or *their*
 - *the use of the investigational medicinal products is evidence based a standard treatment and supported by published scientific evidence on safety and efficacy*
 in any of the Member States concerned
 - (c) the additional diagnostic or monitoring procedures do not pose more than minimal additional risk or burden to the safety of the subjects compared to normal clinical practice in any Member State concerned.

Low intervention



Low risk
for patient

Gli SM hanno espresso durante i lavori del Working Group forte preoccupazione per l'inclusione degli "off-label" nella classificazione delle SC a basso livello di intervento, con una definizione così vaga di evidenza scientifica pubblicata

«Low intervention clinical trial»

- Rispetto alla tempistica proposta inizialmente per la valutazione (10 giorni!!) sono state accordate timelines di valutazione standard...
- Tuttavia un livello minimo di evidenza e quindi di accettabilità non è stato definito (es. risultati positivi pubblicati almeno di fase II)
- Questa classificazione potrebbe creare contenziosi e carico di lavoro addizionale per gli SM, nell'argomentare con il Promotore laddove non si sia in accordo con la classificazione *low intervention trial*
- **Vantaggi:**
 - *no copertura assicurativa addizionale*
 - *monitoraggio e tracciabilità del farmaco ridotte*

Comitati Etici

- Possono essere coinvolti anche nella parte I dell'assessment (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 previste nel Regolamento
- CHI GUIDERÀ 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 MODALITÀ DI
INTERAZIONE CON I CE
LASCIA TA AI SINGOLI SM

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 (si parla dell'80%...)
- 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?)



COPERTURA ASSICURATIVA

Problemi aperti a livello nazionale

- Impensabile un meccanismo di indennizzo nazionale per tutti i trials come da proposta originale di Regolamento del 7/2012
- La materia è lasciata ai singoli SM. Art 76 – Risarcimento Danni “*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*”
- L'ITALIA ha proposto di considerare un sistema centrale europeo di copertura assicurativa gestito dalla EC e co-finanziato proporzionalmente da ogni MS: questo eviterebbe disomogeneità nelle garanzie di copertura assicurativa nei 28 diversi SM anche considerando che non c'è condivisione sui parametri negli indennizzi

19

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

20

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 verrebbe legittimato il rimborso per la "perdita di guadagno" per partecipare ad una sperimentazione clinica quando in Italia è ammesso solo un rimborso spese di viaggio

21

PORTALE e DATABASE UNICO

- EMA gestirà il portale e il DB delle SC
- EudraCT verrà assorbito dal nuovo sistema
- IT ha supportato la gestione del portale da parte di EMA per il background acquisito nella gestione di altre BD (es EudraVigilance) e per la overview globale che avrebbe in tal modo su tutte le procedure pre e post-autorizzative

Clinical trials within the regulatory process

- ① Scientific Advice
- ② Clinical trials authorization
- ③ Marketing Authorization procedure
- ④ Post-marketing studies: PASS, PAES
- ⑤ Governance at national level (MAE - Managed Entry Agreement, Registries) 22

22

Keywords: dynamism, flexibility and virtuality

High level view

Update of the CT Regulation Programme – EU TMB – 18 Marzo 2014

GRUPPI di LAVORO COINVOLTI

- **Ad hoc Group** “Buone Pratiche Cliniche” (Direttiva 2001/20/CE) della Commissione EU
- **CTAG: CLINICAL TRIAL COORDINATION and ADVISORY GROUP:** composto dai rappresentanti nazionali e presieduto dalla Commissione EU sarà importante per affiancare la Commissione negli sviluppi futuri, per stabilire regole e dirimere questioni sulla scelta dello SM Relatore
- **CTFG:** Clinical trial facilitation Group che gestisce le procedure di valutazione su base volontaria VHP
- **EMA groups on the Union Portal:** tavoli tecnici per lo sviluppo del portale e DB con Esperti/Stakeholders/ MSs

24

TRANSPARENCY

- Attraverso il portale EMA verranno inseriti 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/ rifiutata la Marketing Authorization (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
- Ancora aperta la discussione, a vari livelli, sui LIMITI alla trasparenza:
 - dati personali
 - Non è chiaramente definito che cosa è Commercial Confidential Information - CCI

LEGAL BASIS

Clinical Trials data publication /access to documents

- EU Regulation 536/2014 on Clinical Trials
- EU Regulation 1049/2001 on access to documents
- EMA Policy 0070 (EMA/240810/2013)
pro-active publication of CSRs



Clinical Trials data access and pro-active publication

- Regulation 1049/2001 on access to documents
- EMA Policy 0070 (EMA/240810/2013) whose objectives are
 - To increase transparency by **pro-active publication of clinical trial data** once a positive (or negative) decision on the relevant MAA has been expressed by the EU Commission (or in case of withdrawal of the MAA) within 30 days from the EC decision after the EMA-CHMP opinion in a centralized MA procedure. The EMA policy will likely bring to 1200-1500 CRS published spontaneously/year.
 - To allow independent secondary analysis
- Stepwise approach for publication of CSR in the first phase, then including also IPD (Individual Patient Data, cd raw data)
- EMA policy 0070 is without prejudice
 - of the Regulation 1049/2001 on access to document that is a slower process, requiring a specific request, technical waiting times and is different from a pro-active publication and
 - of the Clinical Trials Regulation 536/2014

CT Regulation 536/2014: regards EU trials only

- CT Regulation n. 536/2014 will come into force in May 2016 at minimum, there will be a "legacy period" of overlapping between the old Directive 2001/20/CE and the new CT Regulation until mid 2019 and regards trials carried on in EU only.
- In particular, it is worth to note that the future MAA on biosimilars and generics medicinal products will present a mix of EU and non-EU trials.
- The future EU portal and Data-base foreseen by the CT Regulation (mandatory condition to allow Regulation come into force) **is not intended for trials carried out outside EEA** that, if part of a centralized MAA, will be published on the EMA policy basis.
- Based on the new CT Regulation **all trials supporting a MA procedure (NOT only CENTRALIZED, MRP, DP, included the national ones) will fall under the scope of the Regulation if are EU trials and data will be loaded in the database at the end of the trial.**

IN CONCLUSIONE... PREPARARCI PER AFFRONTARE LA SFIDA!!

Impegno importante che già nell'immediato futuro richiederà:

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

GRAZIE DELL'ATTENZIONE!!!

CONTATTI
T: 06 5978 4527
E: d.gramaglia@aifa.gov.it
www.agenciafarmaco.it